TRABAJO DEL INSTITUTO DE BIOQUIMICA Y NUTRICION
Director: Prof. Alberto Guzmán Barrón

ESTUDIO DE LA UROPEPSINA EN CONDICIONES NORMALES Y PATOLOGICAS

Drs. Alberto Guzmán Barrón y Leonidas Delgado Butrón

En el presente trabajo se hace un estudio de la uropepsina y su posible aplicación clínica. Es de advertir que la presencia de una enzima proteolítica en la orina fué demostrada hace casi 100 años por Brucke (1) y su origen gástrico fué estudiado sobre todo por Freuin y Leeper (2 y 3) correspondiendo a Gottieb (4 y 5) señalar un método para su determinación cuantitativa en la sangre y en la orina, así como la naturaleza de la enzima, ya que demostró que no era pepsina sino pepsinógeno. Posteriormente, se han presentado diversos métodos de aplicación en la clínica y se ha estudiado el comportamiento de esta enzima en procesos gastroduodenales y de otro tipo que los comentaremos en su oportunidad.

Origen y caracteres de la Uropepsina.— Las células principales de la mucosa del estómago que secretan el pepsinógeno que se vierte al jugo gástrico son las encargadas de secretar a la sangre dicha enzima. Cuando se realiza la extirpación total del estómago cesa de aparecer en el plasma sanguíneo el pepsinógeno. Es de suponer que si el pepsinógeno es excretado en la orina la vía saíguínea es la que utilizan para alcanzar al riñón. En efecto, Mirsky y colaboradores (6) han demostrado la existencia en el plasma sanguíneo hasta de tres enzimas proteolíticas: una que actúa a pH de 3.5 y que no desaparece en los gastrectomizados, suponiéndose que correspondería a
proteosas del tipo de la catepsina, que se originaría en tejidos distintos al gástrico: una segunda enzima que actúa a pH 1.5 a 3 que persiste después de la gastrectomía, resiste una fuerte alcalinización (que destruye al pepsinógeno) y que no ha sido aún identificada y una tercera cuyo pH de actividad es de 1.5 a 3 y que desaparece del plasma de sujetos gastrectomizados y se origina en la mucosa gástrica y sería la que se halla en la orina. La posibilidad de su excreción está asegurada por su pequeño tamaño molecular que es de 42.000 comparadas con 69.000 de hemoglobina. La eliminación de la uropepsina se hace a velocidad constante, no hay diferencias en las muestras del día o la noche, de allí que las determinaciones pueden hacerse en fracciones de tiempo y el rendimiento horario es característico para cada sujeto, no hay influencia de la alimentación (7) aunque hay autores (8) que creen que puede haber un ligero incremento con dieta rica en proteínas. Es de advertir, que la histamina, la pilocarpina, y cafeína que tienen influencia en la secreción ácida gástrica no ejercen similar papel en la eliminación de uropepsinógeno (7).

La diferenciación de la pepsina y el pepsinógeno está bien establecida, el punto isoelectrónico de la primera es de 1, de la segunda es de 3.7, la desnaturalización de la pepsina se efectúa a pH de 7.6, el pepsinógeno resiste una alcalinidad hasta de 9.4, lo que demuestra que en su trayecto por la sangre y su eliminación unitaria no sufre alteración. La conversión de pepsinógeno en pepsina es autolítica y a un pH ácido (1.5 a 3).

METODOS

Los sujetos normales que se utilizaron como controles está formado por el personal docente y auxiliar del Instituto y un grupo de estudiantes del Curso de Bioquímica de la Facultad de Medicina. Los pacientes los tomamos en su mayoría del Hospital Obrero, algunos de otros Hospitales y aprovechamos de esta oportunidad para agradecer al personal médico por la valiosa colaboración que prestan al Instituto en el presente y otros trabajos de investigación.

Técnica.— Hemos empleado la técnica señalada por West y colaboradores (8) por ser fácil de efectuar y por razones que discutiremos oportunamente. Se funda el método en el poder que tiene la uropepsina activada, a pH menor a 3, de coagular la caseína de la leche cambiándola en paracaseína; la medida del tiempo utilizado en la rea-
lización de dicho fenómeno, el volumen de orina eliminado por hora son los datos que intervienen en los cálculos. Los resultados se expresan en unidades por hora. Los autores definen la unidad como el número de c.c. de orina activada x 10 que se requiere para dar un punto final de 100 segundos. Con este método, en sujetos normales, el autor halla de 15 a 40 Unidades.

RESULTADOS

La uropepsina en sujetos normales.— La edad de las personas estudiadas varía de 20 a 50 años, de las cuales 32 eran hombres y 19 mujeres, ninguna de éstas estaba en la edad crítica. La separación por sexos tienen alguna importancia, porque la media hallada por otros autores es menor en el sexo femenino.

Nosotros en los 32 hombres hemos hallado una media de 29 Unidades, con variaciones de 5 a 68; en las 19 mujeres fue de 19 Unidades y las variaciones mínima y máxima alcanzaron a 1 y 46. Se observa que la media en hombres es algo superior, así como la cifra máxima y moderadamente la mínima (ver gráficas 1 y 2).

La uropepsina en enfermos del aparato digestivo.— Dado el posible interés de la aplicación del estudio de la uropepsina en los casos de úlceras o neoplasias gástricas como medio de diagnóstico que reemplace el tubaje, que no siempre es posible de efectuarlo y en vista de la discrepancia existente entre los autores que se han ocupado de éste asunto, hemos realizado la determinación en estados patológicos con los siguientes resultados: (ver cuadro N° 1).

Úlcera gástrica.— En cinco casos de úlcera gástrica comprobada clínica y radiológicamente se ha hallado una media de 40 unidades. Los límites de variación fueron de 9 a 114 Unidades. Si bien es verdad que un buen número se hallan sobre la cifra media, pero algunos presentan cantidades bajas. Sabemos que la hiperchlorhidria no siempre es marcada en estos casos; con todo, en aquellos sujetos sometidos a tubaje gástrico, no se notó paralelismo entre la acidez y la excreción de uropepsina. (ver gráfica N° 3).

Úlcera duodenal.— En 15 casos debidamente diagnosticados de úlcera duodenal hemos obtenido un promedio de 43 Unidades, sus variaciones mínima y máxima fueron de 11 a 140. Como se puede ver
Gráfica N° 1

Gráfica N° 2

Gráfica N° 3

Gráfica N° 4

Influencia de la Adrenocorticotrópica (A.C.T.H.) y cortisona
en la gráfica respectiva el número de casos con cifras superiores a la normal es apreciable, así como los que presentan cifras relativamente superiores a las halladas en la úlcera gástrica.

Es de advertir, que no siempre las cifras altas de uropepsina corresponden a hipoclorhidrias del contenido gástrico, hecho observado también por otros autores.

**Neoplasia gástrica y hepática.**— Hemos estudiado el comportamiento de la uropepsina en cinco casos de neoplasia gástrica controlada radiológicamente y en la mayoría corroborado el diagnóstico por acto operatorio. La cifra media obtenida es de 13 Unidades con variaciones de 2 a 36. Se observa que en estos casos hay cierta correlación con la anaclorhidria o hipoclorhidria que es lo frecuente en los carcinomas del estómago, las cifras por debajo de la media normal se presentan en cuatro casos y en uno solo alcanza a 36.

En cuatro casos de neoplasia hepática la media fue de 12 y todos ellos mostraron cifras bajas de uropepsina. Es de advertir que los enfermos sometidos a la prueba no mostraban signos clínicos ni radiológicos de compromiso gástrico, salvo una anaclorhidria constante.

**Gastrectomía parcial y total.**— Se han estudiado 21 pacientes gastrectomizados de los cuales: 14 son parciales por úlceras, tres también parciales por cáncer y cuatro totales por este mismo proceso patológico.

**UROPEPSINA**

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Nº de Casos</th>
<th>Media Unidades</th>
<th>Variaciones</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Normales Hombres</td>
<td>32</td>
<td>29</td>
<td>5 α 68.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Normales Mujeres</td>
<td>19</td>
<td>19</td>
<td>1 α 46.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Ulceras Gástricas</td>
<td>6</td>
<td>49</td>
<td>6 α 144.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Ulceras Duodenal</td>
<td>15</td>
<td>43</td>
<td>8 α 140.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Neoplasia Gástrica</td>
<td>5</td>
<td>3</td>
<td>2 α 36.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Cáncer Hepático</td>
<td>4</td>
<td>13</td>
<td>3 α 28.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Parcial por Ulceras</td>
<td>14</td>
<td>25</td>
<td>1 α 66.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Parcial por Cáncer</td>
<td>3</td>
<td>12</td>
<td>7 α 18.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Acidohidrias c/anemia</td>
<td>9</td>
<td>11</td>
<td>0 α 28.....</td>
</tr>
<tr>
<td>Enf. de Addison</td>
<td>4</td>
<td>4</td>
<td>1 α 8.....</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Cuadro Nº 1
Los resultados obtenidos son los siguientes: en la gastrectomía parcial por úlcera gástrica la cifra media fue de 25 Unidades, con variaciones de 1 a 66. Se puede observar que el promedio es inferior al obtenido en la úlcera gástrica y si bien es cierto que la mayoría de los casos presentan concentraciones de uropepsina dentro de lo normal, existen hasta tres casos en los que las cifras están algo elevadas. En las gastrectomías por cáncer gástrico las cifras son bajas, la media es casi igual a la obtenida en el cáncer del estómago. En 4 casos de gastrectomía total se halló ausencia de uropepsina, como era de esperar, ya que se había eliminado el órgano que secretaba dicha enzima. En un solo caso de úlcera duodenal tratada en forma adecuada por radioterapia la concentración de uropepsina fue de 3, cifra muy baja, siendo de observar que los signos clínicos y radiológicos habían mejorado considerablemente.

Achlorhidrias y Anemias.— En un grupo de 9 casos que presentaban falta de secreción gástrica ácida, inclusive con administración de histamina, en su mayoría con anemias moderadas, algunas marcadas, en las que se sospechaba anemia perniciosa, la determinación de uropepsina mostró cifras que variaban de 0 a 28 Unidades con una media de 11 Unidades. Tratando de hallar correlación entre los diagnósticos posibles y el comportamiento de la uropepsina llegamos a controlar que tres casos correspondían a anemia perniciosa, debidamente comprobada, 3 a neoplasia hepática, y los tres restantes a anemia macrocitica con supuesto diagnóstico de anemia perniciosa, pero que posteriormente se confirmó que no se trataba de dicho proceso, se puede así notar que en las achlorhidrias resistentes a la histamina las cifras de uropepsina son bajas y en los tres casos de ausencia de dicha enzima en la orina se trataba de anemia perniciosa.

Enfermedad de Addison.— En cuatro casos de insuficiencia supra-renal controlados por la clínica y datos de laboratorio las cifras de uropepsina fueron uniformemente bajas con una media de 4 Unidades.

LA UROPEPSINA Y EL EMPLEO DE LAS HORMONAS ADRENOCORTICOTROPICA Y CORTISONA EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ANEMIAS Y ENFERMEDADES DE ADDISON

Desde que Spiro y colaboradores (9) demostraron la influencia de la hormona adrenocorticótropica (A.C.T.H.) y cortisona sobre las secreciones de pepsinógeno, varios investigadores han tratado de perfeccionar métodos que permitan obtener ventajas de las propiedades de
ambas hormonas frente a la excreción de uropepsina. Con la misma finalidad nosotros hemos estudiado en sujetos normales y un pequeño grupo de anemias y addisonianos o sospechosos de dicho diagnóstico y luego de una serie de comprobaciones hemos llegado a adoptar el método en la forma que sigue. En primer lugar, se determina la uropepsina basal lo que se puede realizar el día anterior o el mismo día, por que no hay variaciones en la constancia horaria de la excreción para un mismo individuo de un día a otro. Sea que se trate de un caso normal, de anemia o de Addison, luego de que el sujeto ha eliminado la orina, se administra por vía intramuscular 25 mgrs. de A.C.T.H. Nosotros hemos utilizado la Cortropina (obsequiados por los agentes en Lima de los fabricantes Organon de Holanda). Cuatro horas después se recoje la orina y determina la uropepsina y expresan los resultados en Unidades por hora. Como en el medio hospitalario es más fácil controlar a los enfermos en las mañanas, es preferible que la prueba se realice de 8 a 12, así eliminaremos también la posible influencia que una alimentación rica en proteínas pudiera traer algún incremento de la uropepsina.

Los resultados que hemos obtenido son los siguientes: a) Con el objeto de determinar en nuestro medio y con la hormona que hemos utilizado el comportamiento de la enzima en sujetos normales hemos realizado diez pruebas cuyos resultados son los que siguen:

UROPEPSINA EN NORMALES CON APLICACION DE A. C. T. H.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Casos</th>
<th>Unidades hora antes de apl. de A.C.T.H.</th>
<th>Unidades hora 4 horas después de A.C.T.H.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nº 1</td>
<td>10.4</td>
<td>29.2</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 2</td>
<td>17.</td>
<td>33.</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 3</td>
<td>13.6</td>
<td>21.</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 4</td>
<td>37.</td>
<td>50.</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 5</td>
<td>30.</td>
<td>54.7</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 6</td>
<td>17.</td>
<td>44.4</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 7</td>
<td>11.88</td>
<td>17.9</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 8</td>
<td>33.6</td>
<td>45.7</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 9</td>
<td>3.66</td>
<td>27.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Nº 10</td>
<td>18.5</td>
<td>27.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Promedios ............... 19.26 35.

Cuadro Nº 2
El promedio de excreción basal o sea antes de la administración de la hormona corticotrópica es de 19,26 Unidades por hora. En la orina recogida cuatro horas después de inyectado el A.C.T.H. suíbe a 35 Unidades, es decir que los valores casi se han duplicado en la mayoría, en algunos algo más, en otros el incremento no es tan acentuado, pero uniformemente hay mayor rendimiento. En cierto número de éstos sujetos y en otros casos patológicos, hemos seguido en los días siguientes el comportamiento de dicha enzima y hemos observado que el aumento persiste por algunos días, logrando normalizarse entre el quinto a sexto día, sucediendo lo mismo luego de la administración de cortisona a la dosis de 25 mgs. Se comprende que para los efectos de la prueba no es necesario el control pasadas las cuatro horas; b) En las anemias de tipo no pernicioso, en aquellos casos en que había ausencia de ácido clorhidrico en el contenido gástrico, pero que presentaban cifras bajas de uropepsina, la administración de A.C.T.H. hizo aumentar notablemente la excreción de la enzima.

En los casos de anemia perniciosa en que era nula la eliminación basal, permanecía en igual forma después de la administración de A.C.T.CH. En uno de estos casos, inclusive la cortisona a la dosis de 25 mgs. no fue capaz de hacer variar dichos resultados negativos (ver gráfica N° 4); c) En los casos de enfermedad de Addison, siguiendo la misma técnica el comportamiento fué como sigue. Luego de la inyección de A.C.T.H. no se observó cambio apreciable en la excreción urinaria de uropepsina, pero realizada la administración de cortisona (prueba que debe hacerse algunos días después) aumentó considerablemente el rendimiento horario de la enzima. Es posible que los datos obtenidos en la primera prueba sean suficientes para que en ningún proceso, excepto la anemia perniciosa, las cifras permanecen estables, luego de la inyección de A.C.T.H. y como en la anemia perniciosa está ausente la enzima en condiciones basales lo que no sucede en el addisoniano, no hay posibilidades de error.

DISCUSION

Está debidamente demostrado que el pepsinógeno gástrico pasa a la circulación sanguínea y logra eliminarse por el riñón, el que ha recibido la denominación de uropepsinógeno, que al ser activada en medio ácido se transforma en pepsina que presenta las propiedades proteolíticas similares a la pepsina del jugo gástrico. Desde hace algunos años varios investigadores han tratado de hallar aplicación clínica al rendimiento horario de la enzima en la orina.
Ha correspondido a Bucher y colaboradores (10, 11) perfeccionar el método para la determinación, utilizando como substrato la hemo-
globina desnaturizada y dosando la tirosina como producto de la
acción enzimática, empleando como control o prueba en blanco la ori-
na calentada. Mirsky y colaboradores (12) han presentado algunas
modificaciones y recientemente Duffin y asociados (14) observan que
las orinas que tienen una alta concentración de fenoles pueden rendir
valores altos del blanco y falsear los resultados, por lo que sugiere la
eliminación de los cromógenos urinarios por diálisis. El método es
muy laborioso y no fácilmente aplicable a los laboratorios clínicos,
por lo que West y colaboradores (8) presentaron un método más sen-
cillo que Duffin lo compara favorablemente con el de Bucher, el que
ha sido comentado en la parte de métodos del presente trabajo. Como
el substrato que se utiliza es leche de vaca homogenizada, podría ser
una dificultad en nuestro medio, pero existen plantas como la Plusa
que expende este producto que reúne las características que exige la
técnica. Goodman y colaboradores (12) con el objeto de disponer de
este substrato en forma estandarizada sugiere su preparación a par-
tir de caseína libre de ácidos, método que hemos comenzado a estu-
diarlo. Es de observar, que la orina con gotas de toluol puede, en la
refrigeradora, mantenerse hasta por una semana sin perder su activi-
dad, como lo hemos comprobado en repetidas ocasiones. Como la
reacción se efectúa a un pH de 4,9 que es la adecuada para que la
enzima ejerza su acción coagulante sobre las proteínas de la leche,
se elimina así la acción de otras enzimas proteolíticas que en forma
activa se pudieran excretar por el riñón y que ejercen su poder a pH
menor de 3. Aunque en su técnica West señala una hora como tiem-
po para la activación de la pepsina en medio ácido a pH menor de 3,
 hemos observado que son suficientes 30 minutos; de todos modos, nues-
tros experimentos los hemos realizado a la hora pero en casos de ur-
gencia es factible reducir dicho tiempo de incubación. En resumen,
consideramos el método simple y el rendimiento horario es constante pa-
ra cada individuo, lo que hemos comprobado en repetidas oportuni-
dades.

Se ha estudiado por Mirsky y colaboradores (13) el hecho de que
el pepsinógeno que pasa a la sangre y logra excretarse se haría no
del procedente del jugo gástrico por reabsorción, así administrando
jugo gástrico, pepsina o pepsinógeno por la vía bucal no se logró in-
crementar el pepsinógeno urinario. Por otra parte, la administración
de pepsina por la vía endovenosa tampoco logró realizar tal incre-
mento. Esto se debería a que la pepsina logra ser inactivada en la sangre, sea por el pH de este líquido u otro mecanismo. Pero la introducción de pepsinógeno en la sangre, logra incrementar el contenido en la orina. Todos estos experimentos demostrarían que el uropepsinógeno tiene su origen en la secreción vertebrada directamente a la sangre por las células principales del estómago.

En sujetos normales las cifras horarias son constantes para cada individuo. Se comprende que la expresión de los resultados variarán de acuerdo con la técnica empleada. Con el método West y colaboradores (8), que es el que hemos usado, las cifras son variables en hombres y en mujeres, para los primeros encontramos 29 Unidades, para las segundas 19. Esta variación ya había sido observada por Bucher (11) quien indica también que en los niños y ancianos las cifras son más bajas que en los de edad adulta. Nuestros resultados están de acuerdo a los hallados, por West (8) y Goodman (12) empleando la técnica del primero.

Es interesante observar que para el mismo sujeto las unidades por hora son constantes de un día a otro, sobre todo si la prueba se efectúa en las mañanas, lo que hemos controlado repetidamente, esto permite que para practicar la prueba con el A.C.T.H. se pueda investigar la cifra basal el día anterior. Los actos emotivos, de cierto grado parecen no tener influencia, en estudios verificados en alumnos en pleno examen de Bioquímica, se constató la no existencia de un mayor rendimiento enzimático.

Desde que se iniciaron los estudios de la uropepsina, se ha tratado de hallar correlación entre las cifras obtenidas y la acidez gástrica, así Bucher (11) sostiene que en los casos de hiperclorhidría hay aumento de la secreción de dicha enzima, lo que ya había sido indicado anteriormente por Gottlieb (4), aunque Podore y colaboradores (14) observan que estos hallazgos son fortuitos, ya que la acidez no regula la magnitud de la secreción de la enzima, aunque admite la posibilidad de que el mismo factor ejerza influencia sobre ambos fenómenos. Es sabido que en la clínica los datos de la acidez gástrica tienen algún valor en el diagnóstico y para seguir el curso de procesos gastroduodenales, pero hay oportunidades en que la obtención de contenido gástrico es difícil o hay contraindicación para esto. Es la razón por la que muchos autores han intentado encontrar en la determinación de uropepsina un recurso que reemplace al tubaje gástrico. En primer lugar, diremos que todos los autores están de acuerdo en que la presencia de uropepsina demuestra actividad secretoria
gástrica. En los procesos duodenales y gástrico se ha estudiado el comportamiento de la enzima por varios investigadores no habiendo unánimidad de opinión en lo que respecta a la utilidad de su determinación. En las úlceras gástricas y duodenales Podore y colaboradores (14) hallan aumento de uropepsina casi en el doble de lo normal, indican que en otras lesiones del estómago, no ulcerosas, las cifras son normales, Junowitz y asociados (16) encuentran cifras mayores en las úlceras duodenales que en las gástricas y Spiro y colaboradores (19) llegan a similares conclusiones.

La determinación de pepsinógeno en el plasma sanguíneo reveló también aumento notable en los pacientes de úlcera péptica en manos de Mirsky y colaboradores (17). Recientemente Mackenzie (18), Bolt y asociados (19) y Goddman (12) indican que si es verdad que el promedio de las cifras que se obtienen en la determinación de uropepsina es más alto en las úlceras pépticas que en los sujetos normales, pero como hay variaciones individuales marcadas en uno y otro grupo resultaría difícil en un caso aislado obtener un dato seguro. El mismo Janowitz, que acabamos de citar, al presentar sus resultados halla tales variaciones, aunque sus promedios son demostrativos.

Los estudios practicados por nosotros demuestran que en la úlcera duodenal el promedio es de 43 unidades y en la gástrica 40, cifras más altas que la media obtenida en sujetos normales (29 unidades). Pero, si observamos las variaciones individuales hallamos cifras de 9 y 11 respectivamente como mínimas o sean inferiores a nuestro promedio normal. Se comprende así que en un caso aislado no podría tener valor diagnóstico y en esto estamos de acuerdo con los que recientemente se han ocupado del tema.

En las neoplasias gástricas, casi todos los investigadores están de acuerdo que la excreción de uropepsina es baja, lo que confirman nuestros resultados, media de 13 unidades, pero si bien es cierto que las variaciones máximas alcanzan a 36, se puede decir que estos datos serían de más utilidad que los hallados en los procesos ulcerosos. Las cifras uniformemente bajas en las neoplasias hepáticas pueden deberse a que en los mismos se constató ausencia de ácido clorhídrico, inclusive con la administración de histamina o exista cierta relación entre las neoplasias en general con la inhibición del poder secretorio enzimático del estómago, tema digno de ser estudiado. En las aclorhidrias, todos los autores están de acuerdo que la uropepsina está disminuida. Teschendorf (20) en 1924 señalaba la baja de uropepsina en dichos estados, lo que ha sido confirmado por otros investiga-
dores en estudios más recientes (14, 21, 18, 19). En los nueve casos de aclorhidría resistentes a la histamina, estudiados por nosotros hallamos también una media de 11 unidades. Como muchos de éstos presentaban anemias, algunas con diagnóstico posible de anemia perniciosa, constatamos que aquellos que mostraban ausencia de uropepsinógeno eran los que tenían un diagnóstico seguro de dicha enfermedad. Al respecto, están de acuerdo los investigadores que se han ocupado de estos asuntos en que la determinación de uropepsina tiene singular importancia en el diagnóstico diferencial, ya que sólo en la anemia perniciosa se constata la ausencia total de dicha enzima (11, 14, 15, 16, 18, 21). Estos resultados confirman los hechos conocidos de la existencia en dichos procesos de una característica atrofia de la mucosa gástrica, con disminución marcadísima de su actividad secretora. En otro trabajo relativo a la secreción gástrica en la anemia de Carrión, nosotros insistimos sobre estos datos, comprobando en esa oportunidad la falta del principio intrínseco en la anemia perniciosa y su presencia en la de Carrión a pesar de que presentaban ambas aclorhidría (22). Mirsky y colaboradores estudiando el pepsinógeno del plasma sanguíneo en la anemia perniciosa halló valores muy bajos al que le daban valor diagnóstico (17). Esta aparente discrepancia del comportamiento de la enzima urinaria y plasmática, es posible que tenga su explicación, en la sensibilidad del método utilizado, observación que ya se ha anotado anteriormente (15).

El estudio de la uropepsina en la gastrectomía total realizado por nosotros en 4 casos, demuestra ausencia de uropepsina, constatación, de acuerdo con estudios experimentales y clínicos verificados por otros autores (23, 24, 15, 14), tanto en el hombre como en los animales. Esta conclusión es lógica ya que eliminándose el órgano que efectúa la secreción de la referida enzima no puede haber pasaje a la sangre y orina.

Como la gastrectomía parcial es un recurso terapéutico utilizado para el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales que no responden al tratamiento médico, era interesante observar cuál es el comportamiento de la uropepsina en estos casos, sobre todo, porque en la literatura médica a nuestro alcance, no hemos encontrado trabajos que se ocupen del tema. Nuestros resultados demuestran que el promedio obtenido es menor a la media en los casos con úlceras, en la mayoría hay una disminución de las cifras de uropepsina manteniéndose en algunas cifras superiores a nuestra media normal. En las gastrectomías parciales por cáncer las cifras son aún más bajas y ninguno presenta cifras normales (ver cuadro No 1 y gráfica No 3). Es de advertir que
estas constataciones deben hacerse pasados un tiempo prudencial de 10 a 15 días después de la intervención quirúrgica, ya que en los días inmediatos que siguen al acto quirúrgico hay incremento considerable de urópepsina, como lo hemos constatado nosotros, explicable por la liberación de corticoides, cuestión interesante que está siendo estudiada por uno de nuestros asistentes.

Es muy interesante el empleo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en el estudio de la urópepsina. Ha correspondido a Spiro y colaboradores (9) iniciar estas investigaciones. En efecto, demostraron que la aplicación intramuscular de 100 mgs. de ACTH a sujetos normales trajo consigo un notable incremento del rendimiento de la urópepsina, observaron el mismo efecto aún que con respuesta algo tardía en las úlceras pépticas. En los casos de ausencia de ésta enzima y en sujetos que padecían de otros procesos distintos a la anemia perniciosa, lograba el ACTH revelar presencia de urópepsina, en tanto que en dichas anemias la ausencia persistía. Es de advertir, que el incremento enzimático, no sólo era urinario sino gástrico. En los casos de insuficiencia suprarenal el ACTH no lograba aumentar el pobre rendimiento que se observa en estos casos, pero se nota en los mismos incremento del pepsinógeno con la administración de cortisona. Smith (25) y Kirsner y Palmer (26) llegan a similares conclusiones en lo que se refiere a la acción del ACTH y cortisona sobre la urópepsina. West (8), utilizando 10 mgs. de A.C.T.H., lo propone como un método simple de diagnóstico de la enfermedad de Addison.

Como existe cierto desacuerdo respecto a la dosis a utilizarse entre los autores que se han ocupado de éste asunto, antes de estudiar su comportamiento en los procesos patológicos, decidimos elegir el empleo de 25 mgs. de cortropina y en los casos que debe usarse la cortisona la misma dosis, en ambos utilizamos la vía intramuscular. Los resultados hallados en normales con la aplicación de ACTH demuestra que existe un incremento, aproximadamente de un 100 %, a las 4 horas.

En los casos de anemia perniciosa comprobada, la administración del ACTH no fue capaz de hacer aparecer urópepsinógeno, el mismo resultado se obtuvo con la administración de 25 mgs. de cortisona. En los casos de anemias con aclorhidria, pero que no presentaban los caracteres clínicos y hematológicos de la perniciosa se notó la aparición en cantidades normales de urópepsina después del A.C.T.H., siendo de advertir que las cifras basales pueden ser reducidas. Como hemos dicho anteriormente, si la secreción de la enzima se encuentra en alguna forma bajo el control de la suprarrenal, pero si las alteraciones de la
mucosa gástrica son de la naturaleza que presenta la anemia pernicio-
sa es lógico pensar que no habrá respuesta, en cambio en otras ane-
mias con o sin acolorhidria se obtiene activación del poder secretorio
enzimático. Por esto consideramos que la prueba es de gran valor para
el diagnóstico diferencial de las anemias. Inclusive las anemias aplás-
ticas reaccionan como los sujetos normales (18). Sin embargo, excep-
tuando las gastrectomías totales, con la técnica, que hemos empleado,
en ningún otro proceso patológico hallamos ausencia de uropepsinó-
gen, de modo que creemos que es factible que esa sola constatación
sea suficiente, sin necesidad de acudir a la prueba del ACTH y Cor-
tisona.

En la enfermedad de Addison, como es de suponer, las cifras son
bajas, como lo han demostrado Spiro y colaboradores (9). Nuestros
resultados en cuatro casos nos dan una media de 4 Unidades, la más
pobre comparada a otros procesos patológicos, a excepción de la ane-
mia perniciosa. Aunque este sólo dato pudiera tener cierto valor, pero
sabemos que en las neoplasias e inclusive en sujetos normales, particu-
larmente ancianos, las cifras bajas pueden presentarse, de allí que es
conveniente someter a estos casos a la prueba del A.C.T.H. En dos ca-
sos a los que se administró esta hormona, la respuesta fue negativa, es
decir que las cifras a las 4 horas no variaron; en uno de ellos la admi-
nistración de cortisona a la dosis de 25 mgrs. hizo aumentar en forma
notable la eliminación de uropepsinógeno. Nosotros creemos que esta
segunda prueba es innecesaria, ya que en ningún proceso patológico
es incapaz de aumentar la enzima existente en condiciones basales, y
con esto ya estamos eliminando a la anemia perniciosa. Creemos que
conviene estudiar las insuficiencias moderadas para establecer los dí-
teles apropiados en tales circunstancias, que es muy útil sobre todo
si el sujeto va a sufrir intervenciones quirúrgicas serias. Con esta finalidad
dos de nuestros asociados están realizando trabajos en éste sentido.

Kirsner y Palmer (26) han estudiado el comportamiento de la uro-
pepsina frente a estas dos hormonas en la colitis ulcerosa, notaron
que el incremento es más marcado con el A.C.T.H. que con la cortisona.
En dicho proceso Bolt y colaboradores (19) han demostrado cifras ele-
vadas de uropepsina en condiciones basales. Indudablemente, que el
campo de investigación de la enzima en estudio y las hormonas es
amplio, pero de todos modos con lo que hasta ahora se conoce los clí-
nicos pueden obtener datos importantes sobre todo en el diagnóstico de
la anemia perniciosa e insuficiencia suprarrenal.
SUMARIO

Se ha estudiado la concentración horaria de uropepsina en hombres y habiéndose obtenido un promedio de 32 unidades y en mujeres de 19, todos ellos normales. El estudio de la enzima en úlceras gástricas y duodenales dán resultados más altos que la media normal, en las neoplasias gástricas las cifras son bajas, pero como las variaciones individuales son amplias, es muy dudoso que esta determinación pueda prestar utilidad clínica, reemplazando al tubaje gástrico. El estudio de la uropepsina en los gastrectomizados revela que en la parcial por úlcera o cáncer la concentración disminuye. En las gastrectomías totales desaparece la uropepsina.

En las anemias con aclorhidria del jugo gástrico, la investigación de la enzima presta gran utilidad diagnóstica; en las anemias perniciosas hay ausencia de uropepsina, en las de otro tipo, incluyendo la aplástica hay disminución.

La utilización de la hormona adrenocorticotrópica (A.C.T.H.) y Cortisona en el estudio de la excreción de uropepsina presta valiosos servicios. En sujetos normales, con la administración de 25 mg de A.C.T.H. hemos obtenido un incremento de un 100 % en la excreción de uropepsina. En los casos de anemia perniciosa el A.C.T.H. ni la cortisona son capaces de hacer aparecer a la enzima en la orina, pero en anemias de otro tipo el incremento es similar al de los sujetos normales. En la enfermedad de Addison la administración de A.C.T.H. no logra aumentar la uropepsina, pero en éstos casos la administración de cortisona incrementa la excreción de la enzima, por lo que consideramos que representa una prueba fácil de efectuarse, con fines de diagnóstico.

Dada la sencillez del método y los útiles servicios que puede prestar, creemos que la determinación de uropepsina debe añadirse a los métodos de rutina en nuestros laboratorios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1.—BRUKE E. AKAD. WISSENCHE. MATH.— Natur Cl., Wien 42, 618 (1901).
2.—FROUIN A.— Compt. rend. Soc. de biol. 56, 204 (1904).
3.—LEOPER M., ESMONET C. Compt. rend. Soc. de Biol. 64, 319 (1908).
4.—GOTTIEB. E. Compt. rend. Soc. de Biolg. 90, 1172 (1924).
5.—GOTTIEB. E. Compt. rend. Soc. de Biolg. 90, 1175 (1924).
11.—BUCHER G.R.— Gastroent. 8, 627 (1947).
18.—MACKENZIE D. H., BRIT.— Jour. Exp. Path. 34, 596 (1953).
23.—CALAR R. P.— Arch. f. de Gen Physiol, 148, 257 (1912).
24.—BALFOUR D.— Thesis Northenæstr University, Chicago (1942).