

La Dosificación del Ácido Hipúrico en la Prueba de Quick

Por CECILIA HERNANDEZ DE PAREDES y
RAUL PAREDES MANRIQUE

Trabajo realizado en el Instituto de Investigaciones
Médico-quirúrgicas de la Facultad de Medicina de la
Universidad Nacional.

El empleo de la prueba de síntesis del ácido hipúrico en la apreciación del estado funcional del hígado es uno de los procedimientos que más difusión han tenido en los últimos años.

Su popularidad no solamente es debida a la relativa sencillez e inocuidad del procedimiento sino también a su notable valor en el diagnóstico de las enfermedades del hígado.

Numerosos investigadores la emplean actualmente con esta finalidad y en la literatura corriente figura como una de las pruebas de rutina a pesar de que no siempre sus resultados han dejado satisfechos a todos.

El individuo normal excreta diariamente cerca de 700 mgrm. de ácido hipúrico, cantidad que aumenta con la ingestión de benzoatos. Esta excreción depende de:

- 1.—Capacidad hepática para sintetizar glicocola.
- 2.—Capacidad hepática para combinar la glicocola con el ácido benzoico.
- 3.—Capacidad renal para excretar el ácido hipúrico.

La perturbación hepática se pone de manifiesto en la disminución de la excreción de ácido hipúrico debida a defecto en la formación o en la conjugación de la glicocola (Probststein, J. G. y Londe) (1). A pesar de que Quick demostró que la excreción urinaria de ácido hipúrico es un 50% mayor que la síntesis hepática y que por lo tanto,

sólo debe tenerse en cuenta como causa de error renal la lesión grave, debe recordarse la posibilidad de que la diuresis excesiva dé valores mayores de ácido hipúrico.

En principio la prueba consiste en suministrar al paciente una cantidad conocida de benzoato de soda y en valorar después de un lapso determinado la cantidad de ácido hipúrico presente en la orina.

Inicialmente la prueba fue propuesta por Quick quien desarrolló primero la técnica por vía oral y más tarde la de la vía intravenosa. La experiencia posterior demostró que el segundo procedimiento es mejor que el primero porque evita las náuseas y el vómito y asegura la presencia de una cantidad conocida de benzoato de soda en la sangre. Hé aquí la técnica por vía intravenosa:

1.—Desayuno de café con leche y tostadas.

2.—Una hora después: vaciamiento de la vejiga e inyección intravenosa, en un tiempo no menor de 5 minutos, de 20 c. c. de una solución acuosa de benzoato de soda al 8.85% (contiene 1.77 grms. de la sal).

3.—Una hora exacta después de la inyección: vaciamiento de la vejiga y recolección de la orina.

Hasta aquí el procedimiento no presenta problemas y tampoco se han sugerido modificaciones.

En cuanto a la dosificación del ácido hipúrico en la orina los textos usuales sugieren las técnicas principales cuyos resultados se suponen iguales ya que ninguno de ellos, ni los autores de trabajos especiales al respecto, anotan diferencias.

En la técnica que llamaremos original se procede así:

1.—Medir el volumen de la orina excretada, una hora después de la inyección de benzoato.

2.—Acidificar con ácido clorhídrico concentrado hasta que el papel de rojo congo indique acidez.

3.—Agitar vigorosamente hasta obtener la precipitación del ácido hipúrico.

4.—Reposar durante una hora a la temperatura ordinaria.

5.—Filtrar y lavar el precipitado con agua fría.

6.—Redisolver en agua caliente.

7.—Titular con una solución 0.2N de NaOH, usando fenolftaleína como indicador. Un c. c. de la solución de soda = 0.0358 grm. de ácido hipúrico. A este resultado debe agregarse 0.33 por cada 100 c. c. de orina empleada para compensar aproximadamente la cantidad de ácido hipúrico que no precipitó.

El ácido hipúrico también puede ser pesado antes de dosificarlo desecando los cristales en la estufa.

La técnica que llamaremos modificada introduce varios cambios (2).

1.—Medir el volumen de la orina: si pasa de 100 c. c., acidificar con ácido acético y concentrar hasta unos 50 c. c. Reposo.

2.—Agregar 5 grm. de sulfato de amonio por cada 10 c. c. de orina. Filtrar o centrifugar.

El resto de la técnica continua igual a la original, pero el cálculo se modifica en el sentido de agregar al resultado de peso o titulación 0.10 grm. por cada 100 c. c. de orina empleada, en vez de 0.33 ya que la adición de sulfato de amonio tiene la finalidad de hacer más insoluble el ácido hipúrico y por lo tanto disminuye la cantidad que queda sin precipitar.

Quick considera que las cifras normales oscilan entre 0.70 grm. y 0.95 grm. al paso que otros como Moser y colaboradores (3) opinan que 1 grm. debe ser considerado como la cifra normal menor. Las excreciones mayores de 1.30 grm. no tienen al parecer, significación diagnóstica a pesar de la opinión de Soskin y Rosenberg (4) que la atribuyen a hiperirritabilidad del hígado. En todo caso, estas diferencias no han sido atribuidas hasta ahora a la técnica empleada en la dosificación.

Con el deseo de escoger el procedimiento de dosificación más apropiado, de acuerdo con su valor clínico, iniciamos una comparación de las dos técnicas descritas arriba, esperando que la segunda, es decir la modificada, daría resultados más exactos por la adición del sulfato de amonio. A favor de la original estaría la mayor sencillez.

Los casos estudiados los hemos dividido en 3 grupos principales, a saber:

Grupo A): Comprende 34 enfermos del hígado en los cuales se practicó una de las dos técnicas y se controló su resultado con la evolución clínica y con otras pruebas de laboratorio como: bilirrubinemia, dosificación separada de las dos bilirrubinas sanguíneas, índice icterico, dosificación del urobilinógeno, respuesta del tiempo de protrombina a la vitamina K, proteinemia, reacción de Takata, tolerancia a la galactosa. Este grupo a su vez comprende dos subgrupos: a los enfermos del 1º se les practicó la técnica original y a los del 2º la modificada. Los pacientes presentaban alteraciones hepáticas (excepto el número 26) capaces de determinar insuficiencia funcional y fueron observados en el Hospital de San Juan de Dios y en el Hospital Central de la Policía Nacional.

CUADRO NUMERO 1
Grupo A.—Número 1.—Técnica original

Nº.	Diagnóstico	Dosis del ác. Hipúrico		Observaciones
		Control inic.	Control final	
1	Hígado graso.....	0.53 grm.	0.52 grm.	Sin mejoría
2	" ".....	0.49	1.02	Curación
3	Cirrosis xantomatosa.....	0.40	0.74	Mejoría
4	Cirrosis porta.....	0.57	0.30	Muerte
5	" ".....	0.55	0.44	"
6	" ".....	0.00	0.42	Mejoría
7	" ".....	0.65	0.98	"
8	Hepatitis.....	0.57	1.20	Curación
9	".....	0.57	1.10	"
10	".....	0.00	0.51	Mejoría
11	".....	0.65	0.98	Curación
12	".....	0.21	0.79	"
13	".....	0.45	0.64	"
14	".....	0.35	1.17	"
15	".....	0.22	0.95	"
16	".....	0.20	Mejoría
17	".....	0.37	Curación
18	".....	0.00	Muerte
19	".....	0.23	"
20	".....	0.62	Curación
21	".....	0.52	"
22	".....	0.56	"
23	".....	0.94	"
24	Obstrucción biliar. (Cáncer).....	0.47	Muerte
25	".....	0.12	"
26	Colecistitis no complicada.....	1.13	Mejoría
27	Cirrosis porta.....	0.37	Muerte
28	".....	0.47	"
29	Hígado graso.....	0.57	"

Grupo A.—Número 2.—Técnica modificada

30	Hígado cardiaco.....	0.69	Sin cambio
31	Hepatitis.....	0.67	Curación
32	".....	1.03	"
33	".....	0.94	"
34	".....	1.00	"

Grupo B): Comprende observaciones hechas en individuos en los que se realizó la prueba mediante las dos técnicas, de un día a otro o en el curso de la evolución clínica. Se trata en este grupo de enfermos con deficiencia hepática obvia o de sospechosos de padecerla.

Grupo C): En este grupo de 34 individuos que no presentaban síntomas de enfermedad hepática ni de otra naturaleza que afectara

CUADRO NUMERO 2

Grupo B.

No.	D i a g n ó s t i c o	Dosificación del ácido hipúrico				Observaciones
		Control inicial		Control final		
		T. orig.	T. modif.	T. orig.	T. modif.	
35	Higado graso.....	1.62 grm.	0.00	1.36 grm.	Mejoria
36	Hepatitis.....	0.00	0.93	0.38	Curación
37	„	0.67	1.48	0.83	„
38	„	0.59	1.05	0.00	Mejoria
39	Colitis.....	0.93	0.99
40	Colecistitis.. ..	1.30	0.61	1.12

la prueba se realizó ésta, un día por una técnica y al siguiente por la otra. Además, se puso atención especial a la comparación de los resultados de peso y de la titulación del ácido hipúrico. También y siguiendo las recomendaciones de Sherlock (5), se redujo por evaporación el volumen de la orina a cantidades vecinas a 50 c. c. y se anotó el volumen originalmente eliminado para precisar el efecto de la diuresis.

Resultados y comentario

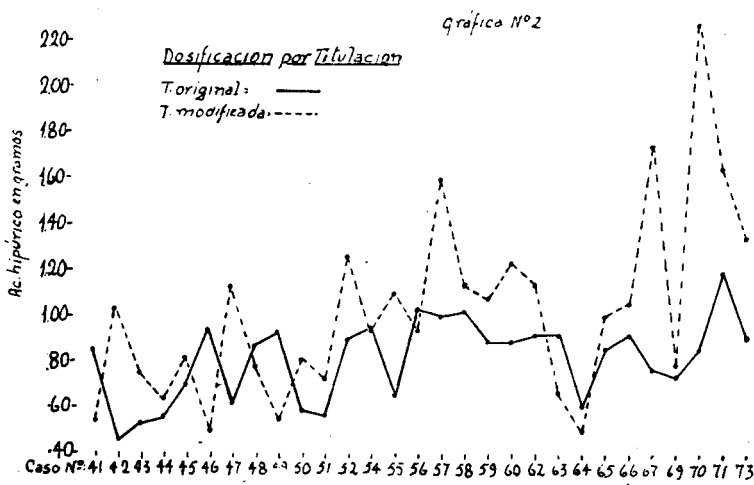
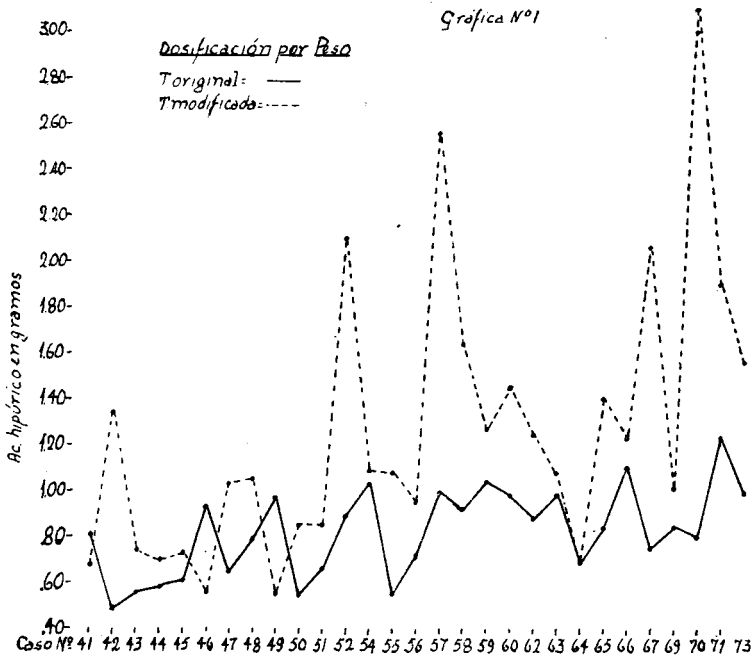
En el cuadro número 1 —que registra los datos obtenidos en el grupo A— se observa la estrecha relación existente entre las eliminaciones de ácido hipúrico dosificado por la técnica original y el curso de la entidad nosológica. En los casos en que no se hizo control final es evidente la relación entre el nivel de eliminación y el cuadro clínico. Esta relación sólo dejó de presentarse en un caso del grupo A número 1 (caso 23) y fue contradictoria o poco clara en los del grupo A número 2 (técnica modificada).

El grupo B (cuadro número 2) se notan marcadas discrepancias entre los resultados de dosificación por las dos técnicas. Obsérvese que el dato obtenido mediante la técnica original está más de acuerdo con la anotación clínica que el de la técnica modificada. Además, también aquí los niveles de eliminación obtenidos por la técnica original guardan relación con la evolución clínica.

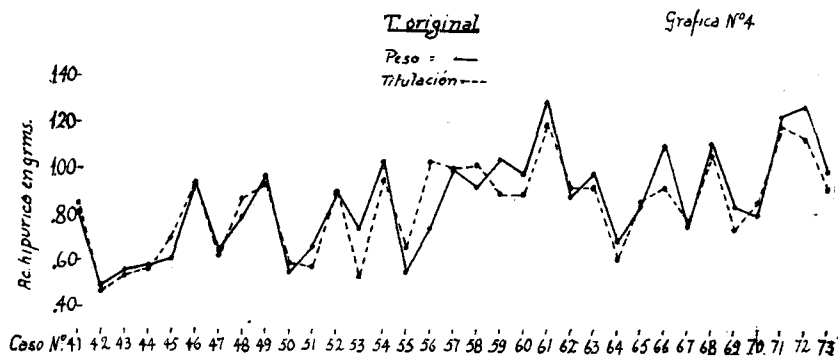
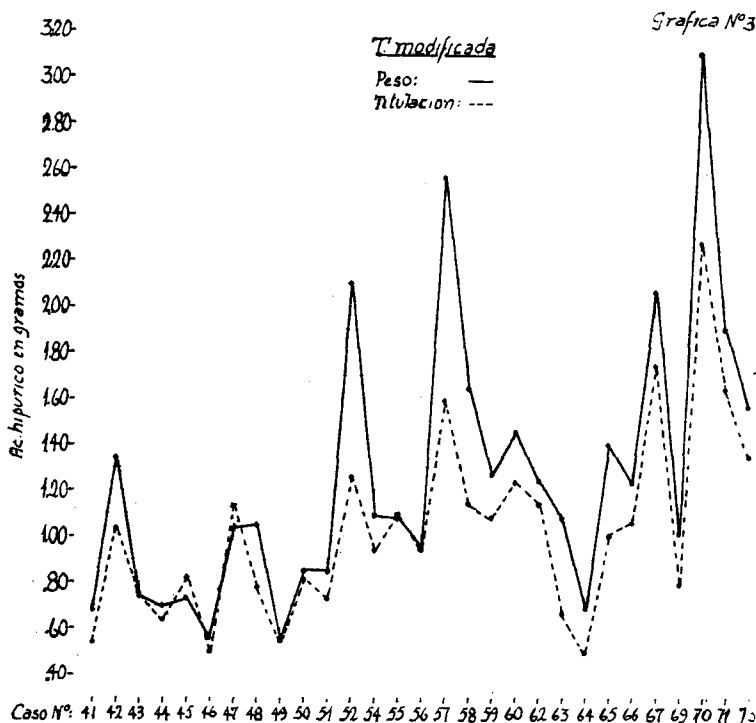
Los resultados de las experiencias hechas con el grupo C están resumidas en las gráficas números 1, 2, 3 y 4. Obsérvese que persisten las discrepancias anotadas antes. En las gráficas número 1 y 2 se comparan los resultados de las dos técnicas en las dosificaciones por

peso y titulación: las diferencias son más marcadas cuando se aprecia en la balanza la cantidad de ácido hipúrico que cuando éste se titula en solución.

En las gráficas números 3 y 4 se registra la relación que guardan los datos de peso y titulación en cada una de las dos técnicas. Es claro



que en la original las dos líneas sólo presentan diferencias poco importantes, mientras que en la modificada se distancian notoriamente. Adviértase también que los resultados numéricos obtenidos por la técnica modificada alcanzan cifras muy altas (en el grupo C hay 22 datos superiores a 1.40 gm.), que, como dijimos, no tienen una interpretación conocida. En cambio, ningún resultado por la técnica original pasó de 1,20 gm.



La cantidad de orina eliminada osciló entre 70 y 572 c. c. De 65 pruebas hechas a 33 pacientes en 9 se produjeron eliminaciones urinarias menores de 100 c. c., en 37 entre 100 y 200 c. c., en 16 entre 200 y 300 c. c., en 2 entre 300 y 400 c. c. y en una sola se obtuvieron 572 c. c. No se observó relación especial alguna entre las cantidades de orina y de ácido hipúrico valorado por las dos técnicas. En general, las cifras extremas de ácido hipúrico correspondieron a las más frecuentes en diuresis (entre 100 y 200 c. c.).

De los resultados descritos se destacan bien claros los puntos siguientes:

1.—La técnica original suministra datos que concuerdan con el cuadro clínico de los pacientes y con la apreciación que en general se hace del valor diagnóstico de la prueba (6, 7).

2.—Los valores de ácido hipúrico obtenidos por la técnica modificada, mediante peso y titulación en el mismo paciente, manifiestan discordancias marcadas especialmente por exceso en el dato de peso. Esto sugiere la posibilidad de que el precipitado obtenido por este procedimiento contenga sustancias extrañas al ácido hipúrico. Cuando se emplea, en cambio, la técnica original, la relación entre peso y titulación es de igualdad aproximadamente.

3.—Los valores de ácido hipúrico obtenido en un grupo homogéneo de individuos (grupo C) guardaron relativa uniformidad cuando se empleó la técnica original (gráfica número 4) y fueron notoriamente irregulares con la modificada (gráfica número 3).

Por estas razones creemos que no es recomendable utilizar la técnica de precipitación de ácido hipúrico caracterizada por la adición de sulfato de amonio con el fin de hacer más insoluble el ácido.

En cuanto a la mecánica de las dos técnicas, la única ventaja que presenta la modificada sobre la original es la más rápida precipitación del ácido hipúrico y la mayor facilidad para separar el precipitado de las paredes del recipiente. Desde este punto de vista la original tiene a su favor la sencillez, la economía y el hecho de permitir una titulación más exacta porque el cambio de color se produce bruscamente, al paso que en la modificada es progresivo y poco definido.

De acuerdo con nuestra experiencia recomendamos el siguiente protocolo para la dosificación del ácido hipúrico en la orina:

1.—Concentración de la orina por evaporación (acidificando previamente con ácido acético) cuando su volumen original pase de 100 c. c.

2.—Dejar enfriar.

3.—Agregar HCl concentrado hasta que vire el papel de rojo congo: 1 a 2 c. c. son suficientes en la mayoría de los casos.

4.—Agitar hasta obtener la formación de un precipitado. Si esto no se logra se debe agregar más HCl.

5.—Dejar en reposo en la refrigeradora por más de una hora.

6.—Filtrar a través de bujía o de papel de filtro neutro y de peso conocido. Los cristales, que quedan en el filtro, deben ser lavados con agua destilada fría para extraer el exceso de HCl.

7.—Desecar completamente el precipitado en la estufa durante el tiempo que sea necesario. Pesarlo.

8.—Disolver el precipitado en agua destilada hirviendo y titular en caliente con solución acuosa de NaOH 0.2N usando fenolftaleína como indicador.

9.—Cálculo: número de c. c. de soda gastada $\times 0.0358 =$ cantidad de ácido hipúrico precipitado.

Tanto a este dato como al del peso se debe agregar 0.33 grm. por cada 100 c. c. de orina empleada para obtener el dato final.

En cuanto a la técnica de la inyección de benzoato de soda, a la preparación del enfermo, a la recolección de la orina, etc., basta con atenerse al protocolo usual descrito en las primeras páginas.

Resumen

A un total de 73 pacientes (enfermos del hígado y sanos) se practicaron 127 pruebas de síntesis del ácido hipúrico por el método de la inyección intravenosa de benzoato de soda, utilizando en la dosificación del ácido en la orina dos métodos cuyos resultados se suponen iguales en la literatura usual. La diferencia fundamental entre dichos procedimientos reside en la adición de sulfato de amonio para hacer más insoluble el ácido hipúrico.

Se encuentran notorias diferencias entre los resultados de dosificación por los dos métodos y se establece la comparación con el estado clínico de los pacientes. Además, se anotan diferencias entre los valores obtenidos por peso y titulación en uno de los dos métodos.

Se recomienda un protocolo de dosificación del ácido hipúrico en la orina cuyos resultados se han mostrado acordes con otros métodos de diagnóstico de hepatopatías.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Probststein. J. G. y Londe S.
- (2) Tumen H. J.—Bockus Gastroenterology. Vol. III. 89. Saunders, 1946.
- (3) Citados por Tumen (2).
- (4) Citados por Portis S. A. en Diseases of the Digestive System. Lea & Febiger, 1944.
- (5) Sherlock S.—Hippuric Acid Synthesis Test of Liver Function: some Difficulties in Interpretation. Lancet: 1;159-162. Feb., 1946.
- (6) Watson C. J.—Cirrhosis of the Liver: Clinical Aspects with Particular reference to Liver Function Tests. Am. J. Clin. Path. 14:129-137, Marzo, 1944.
- (7) White F. W.—Methods of Diagnosis of Joundice. New England J. Med. 230:344.348. Marzo, 1944.