

## La histidinuria como prueba diagnóstica de embarazo

por los doctores

**J. Vanrell y M. Miserachs**

Médicos del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo

El diagnóstico de la gravidez valiéndose de las modificaciones biológicas en el aparato genital de animales idóneos mediante la administración parenteral de crina de la supuesta embarazada, fundamento de las conocidas reacciones de ASCHHEIM - ZONDEK, FRIEDMANN, BROUHA, constituyen en el momento actual un método bastante perfecto y que en manos de diversos investigadores rinde tan sólo un pequeño coeficiente de errores (1). La técnica es sencilla y al alcance de cualquier laboratorio clínico, pero la lentitud en suministrar el resultado definitivo de 2 a 4 días, según la técnica utilizada), constituye en determinadas ocasiones una dificultad de orden práctico.

Por otra parte, la naturaleza química de la substancia determinante de la maduración folicular — el llamado por ZONDEK *prolán*, existente en la orina de las grávidas —, si bien no es aún conocida exactamente, se supone con fundamento que se trata de un derivado proteico, de composición relativamente sencilla. La

cantidad ponderable de esta substancia eliminada por la orina de la embarazada (de 5.000 a 30.000 u. r. por litro en los primeros tiempos del embarazo, que según ZONDEK (2) es equivalente a 166-500 miligramos de polvo seco de substancia activa) hace verosímil la suposición de que en día no lejano se pueda llegar a practicar la prueba del embarazo por vía exclusivamente química mediante una sencilla reacción de laboratorio.

Es, pues, por el camino de la experimentación química que debiera buscarse la simplificación de las pruebas de embarazo, a fin de hallar un método fácil, rápido y seguro, si convenimos en que las reacciones biológicas parece que han dado ya casi todo lo que podían dar de sí.

La presencia de histidina en la orina, en determinados procesos patológicos, agudos y crónicos, ha sido citada repetidamente hace tiempo en la literatura y constituye el fundamento de la conocida *diazoreacción*.

También es conocido desde los trabajos

de HONDA (3) el aumento de la eliminación de la histidina por la orina de las embarazadas, acompañando a otros ácidos amínicos, como la arginina, por ejemplo, consecuencia de la aminoacidemia del embarazo, que VIGNES considera hasta cierto punto como fisiológica. ARMSTRONG y WALKER aislaron hasta 20 miligramos de histidina por litro de orina en las grávidas. VOGÉ en 1929 (4), basándose en estos datos, estableció una reacción para el diagnóstico del embarazo, proponiendo una técnica similar a la de KNOOP (1909) para la demostración de la histidina en las soluciones; consistente en tratar 2,5 c. c. de orina con 1 c. c. de solución acuosa de bromo muy diluída.

Si la reacción es positiva, aparece una coloración que va desde el *naranja* al *rojo*. Halló un 91 % de casos concordantes con la reacción de ASCHHERIN - ZONDEK.

En 1932, Regina KAPPELLER-ADLER (5) propuso una variante al método utilizado por VOGÉ para la demostración de la histidina en la orina de las grávidas, que consiste en tratar la orina con solución acética de bromo, y seguidamente con solución amónica de carbonato amónico. En los casos positivos aparece una fuerte coloración azul violeta.

La reacción es positiva hasta diluciones al 1 por 50.000. Cree que existe una relación determinada entre la eliminación de la histidina y la del prolan.

Dos años después, la misma A. (6) publicó un trabajo más completo, en el que expone una técnica cuantitativa, colorimétrica, de realización larga y complicada previa eliminación de los fosfatos de la orina y da cuenta de los resultados obtenidos con el examen cuantitativo de la orina de 62 embarazadas. En todas se ha encontrado la histidina en proporciones que oscilan entre 35 y 796 miligramos

por día. Parece que la histidina empieza hacia la sexta semana del embarazo y persiste durante el mismo y una parte del puerperio.

Paralelamente reseña los resultados de la valoración de la histidina en controls de ambos sexos sanos y enfermos. De 17 mujeres sanas, no grávidas, solamente encontró histidinuria en 1 de ellas. En mujeres enfermas de distintos procesos, encontró histidinuria en dos: un caso de enfermedad de Basedow y un caso de carcinoma pulmonar con eliminación de notables cantidades de histidina.

La orina de mujeres amenorreicas, no grávidas, dió siempre resultado negativo; finalmente de 11 casos controlados con reacción de ASCHHEIM-ZONDEK en 10 obtuvo resultados concordantes.

En los controls masculinos, sanos y enfermos, el porcentaje de fallos de la reacción es superior al de mujeres.

Al final del trabajo propone una nueva reacción simplificada para la determinación rápida del producto en la orina, cuya técnica es la siguiente: Se toman 10 c. c. de orina obtenida durante 24 horas, a los que se añade reactivo de bromo (solución de Br. al 1 % en ácido acético al 33 %), hasta que haya un ligero exceso persistente de bromo; este momento se reconoce mediante el papel de almidón y yoduro potásico, ya que el Br. en exceso, libre, substituye al yodo de la sal potásica y el yodo libre actúa sobre el almidón, dando el conocido viraje en azul.

Se deja reposar la mezcla durante 10 minutos, pasados los cuales se añade 2 c. c. de la solución amónica de carbonato amónico (2 partes de amoníaco concentrado y una parte de solución acuosa de carbonato amónico al 10 %), manteniéndolo durante 5 minutos en un baño de agua hirviendo.

Si hay histidina en la orina, aparece una coloración roja o violeta oscura, que va aumentando al enfriarse el líquido. La orina que no contiene histidina conserva el color amarillo.

Esta última técnica, propuesta por R. KAPPELLER-ADLER, es fácil y sencilla a primera vista, por cuyo motivo decidimos ensayarla, a fin de conocer su fidelidad; vamos a exponer los resultados por nosotros obtenidos: preparamos los reactivos con toda escrupulosidad, difiriendo la prueba unos días; al ir a utilizar el reactivo de Br., nos sorprendió la falta de color del mismo, así como la ausencia del olor característico. Lo comprobamos con el papel de almidón y yoduro potásico, y vimos que el reactivo bromado no descomponía el yoduro potásico. Se había formado un derivado bromado de etilo incoloro. En visto de lo cual decidimos preparar el reactivo inmediatamente antes de usarlo.

La saturación de la orina con el reactivo de Br. resulta difícil, ya que unas veces precisa añadir poco reactivo y otras hay que añadirle más cantidad de líquido. Además hay que recordar que el exceso de Br. ha de ser escaso, pero persistente, y la vigilancia de este detalle hace la operación algo delicada.

Cuando se trata de apreciar el resultado colorimétrico de la reacción, las dudas aumentan, suscitando muchas veces discrepancias en la apreciación objetiva de los resultados entre los asistentes al laboratorio del doctor Gallart, donde hemos practicado algunas de estas reacciones.

Pocas veces hemos obtenido color amarillo en los casos negativos, como se afirma la técnica original; generalmente se obtiene un tono marrón claro, más o menos intenso, con reflejos rojizos y violáceos. Con todo y valiéndonos de un pa-

trón seguramente positivo, llegamos a formarnos un criterio fijo para poder leer como positivos y negativos los resultados obtenidos.

Hemos ensayado principalmente con orina de mujeres embarazadas del dispensario de Ginecología del doctor Terrades y de enfermas del servicio del aparato digestivo y de la nutrición del doctor Gallart, que, junto con otras muestras de orina de persona sana, eran destinadas a servir de control.

La de 60 mujeres grávidas examinadas (38 casos correspondientes a los primeros meses de la gestación y las otras 22 a gestantes más adelantadas) ha dado un 75 % de reacciones claramente positivas y un 25 % a casos dudosos. Estos casos dudosos se referían principalmente a orina de embarazadas en las primeras semanas de la gestación en casos debidamente comprobados por el Zondek. (33 % de casos dudosos).

En cambio, en 46 enfermas del servicio del doctor Gallart hemos obtenido:

19 casos positivos.

4 dudosos.

23 negativos.

Los 19 casos positivos corresponden a 8 diabéticas, 4 hipotiroideas, 3 hipertiroideas, 1 úlcus gástrico y tuberculosis cecal, 1 colitis ulcerosa y 1 cirrosis hepática.

Los dudosos corresponden a 2 diabéticas, 1 bronconeumonía y 1 caso de uremia.

Interesa hacer constar que R. KAPPELLER-ADLER obtuvo un falso resultado en un enfermo de Basedow, y no ha hecho la determinación cuantitativa en ningún caso de diabetes.

También hemos examinado orinas de 6 hombres y los resultados obtenidos son: 2 positivos (1 cretino y 1 hombre sano), 2 dudosos (1 diabético y un hombre sano) y 2 negativos en hombres sanos.

En vista de los heterogéneos resultados obtenidos y de las numerosas causas de error posibles (trastornos de metabolismo, diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo, obesidad, etc.), desistimos de seguir practicando esta prueba del embarazo que por otra parte justo es reconocer que da un alto porcentaje de resultados positivos.

A parecidas conclusiones han llegado otros autores que también se han ocupado de esta cuestión.

Así, FRANKL en 51 orinas de grávidas examinadas encontró 3 resultados negativos. En 75 de mujeres no embarazadas 12 casos de histidina positiva.

ADLER en 233 orinas de embarazada, 2 casos negativos. En 267 de no embarazada 19 casos positivos.

OHLIGMACHER (7) en 76 muestras procedentes de embarazadas obtuvo 30 resultados negativos y 2 dudosos.

K. BRAIDSCH (8), de quien hemos recogido una parte de los datos anteriores, obtiene en 300 orinas examinadas un 19 % de resultados fallidos entre 121 casos en la primera mitad del embarazo, 9 % entre 56 casos correspondientes a la segunda mitad y un 10 % positivos en los casos control (anexitis, cáncer genital).

Th. SEIDEMAN DE Rochester (9) analiza recientemente en un documentado trabajo los resultados obtenidos en 199 exámenes correspondientes a mujeres grávidas y 97 no grávidas. Descartando por insegura la determinación colorimétrica, modificable, de acuerdo con nuestra experiencia, por factores independientes de la concentración de histidina, se decide por un método cuantitativo más preciso, simplificación del ya descrito por KAPPELLER-ADLER.

En el grupo de mujeres grávidas obtuvo sólo un 8 % de casos negativos, pero

en cambio entre las no grávidas llegó al 24 % de falsos casos positivos con valores que oscilan entre 5 y 30 miligramos por ciento, tasa muy similar a la obtenida corrientemente con orina de grávida, la cual fluctúa entre 5 y 10 miligramos por ciento.

Todos concluyen en que si bien la reacción de la histidina da un porcentaje muy elevado de casos positivos en el embarazo, hecho biológico que puede constituir un excelente auxiliar para el estudio del metabolismo de la grávida, en cambio el número de causas de error es bastante crecido para restar al método propuesto todo el valor como prueba categórica de embarazo.

Las diferencias existentes en las diversas estadísticas en el porcentaje de falsos casos positivos en el control, podría explicarse por la diversa procedencia patológica de las orinas de las ensayadas, o bien por diferencias en la apreciación cromoscópica del resultado de la reacción, uno de los puntos más dudosos de la técnica.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) B. ZONDEK: *Las hormonas del ovario y del lóbulo anterior de la hipófisis*. Labor edit., 1934, pág. 365.
- (2) B. ZONDEK: Id., pág. 361.
- (3) HONDA: *Jour. Bioch.*, 1923, vol. 2, p. 351.
- (4) VOGEL: *Brit. Med. Jour.*, 1929, v. 2, página 829.
- (5) KAPPELLER-ADLER: *Bioch. Zeitsch.*, 1931, pág. 264.
- (6) KAPPELLER-ADLER: *W. Klin. Woch.*, 1934, pág. 168.
- (7) OHLIGMACHER: *W. Klin. Woch.*, 1934, núm. 30.
- (8) BRANDSCH: *Leut. J. Gm.* 1935, p. 132.
- (9) TH. R. SEIDÓANN: *Am. Journ. of Obst. a. Gyn.*, marzo 1935, p. 451.

RESUM

Estudien els autors la prova de la histidinúria en el diagnòstic de l'embaràs a través de 60 casos de dones gràvides, en els quals obtenen un 70 per 100 de resultats positius i de 46 casos de malaltes no embarassades, amb 19 casos positius. En 6 casos en homes, 2 foren positius. Resumeixen dient que si bé la prova dona un elevat percentatge de casos positius en l'embaràs el nombre de casos erronis és elevat per constituir una prova categòrica d'embaràs.

RESUME

Les auteurs étudient la preuve de l'histidinurie dans l'urine, dans la diagnose de la grossesse, dans 60 cas de femmes enceintes dans lesquels ils obtinrent 75 % de résultats positifs et 46 cas de femmes non enceintes avec 19 % de résultats positifs. Dans 6 cas d'hommes 2 furent positifs. En résumant, les auteurs disent que neanmoins le pourcentage élevé des résultats positifs de la preuve dans les cas de grossesse, le grand nombre des erreurs ne permet pas de considérer cette méthode comme preuve catégorique de la grossesse.

SUMMARY

The authors treat upon the histidine test in the urine for the purpose of diagnosing pregnancy. In 60 cases of pregnant women they did obtain 75 % positive results, while in 46 cases of patients not pregnant there were 19 cas 25

positive. Of 6 male cases 2 were positive. Summing up the authors are of opinion that notwithstanding the high percentage of positive results obtained with the test in cases of pregnancy, the number of errors is too great as to allow the test to be considered as absolutely reliable in cases of pregnancy.

RIASSUNTO

Studian gli autori la prova da l'histidina nell'urina della diagnostica della gravidanza. Da 60 casi de donne gravide 75 % dei risultati furono positivi e da 46 casi di malate non gravide, 19 casi furono positivi e da 6 casi d'uomini 2. Riassumendo gli autori sostengono che benchè la prova dia un per cento alto di casi positivi nei casi di gravidanza il numero degli errori è troppo alto per costituire una prova categorica di gravidanza.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser beschäftigen sich mit der Histidin-Probe im Urin zur Schwangerschaftsdiagnose an Hand von 60 Fällen von schwangeren Frauen, in welchen sie 75 % positive Resultate erhielten und von 46 Fällen nichtschwangerer Kranker mit 19 positiven Ergebnissen. Bei 6 Fällen von Männern waren 2 positiv. Zusammenfassend sagen sie, dass, wenn die Probe auch einen hohen Prozentsatz von positiven Fällen bei Schwangeren ergibt, die Zahl der Irrtümer doch zu hoch ist, um diese Methode als sichere Schwangerschaftsprobe zu verwenden.