

6.3

La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN
Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

Vol. 73

Año 73.- Núm. 1111

Enero 1956

SUMARIO

Variaciones de la creatinuria por el alfa-tocoferol por la Srtá. Yolanda Núñez Melgar Zavala	
Introducción, pág.	3
Creatinuria en estados normal y patológico, pág.	4
Acción del alfa-tocoferol sobre la creatinuria, pág.	12
Investigaciones efectuadas e interpretación de los resultados, pág.	14
Conclusiones, pág.	19

Universidad Nac. May. de San Marcos
INGRESADO EN
- 1 SET. 1960
BIBLIOTECA CENTRAL
LIMA - PERU

Hiperalimentación

SIN QUE EL VOLUMEN
AUMENTE SIGNIFICATIVAMENTE

LEDINAC*

PROTEINA HEPATICA HIDROLISADA • TIAMINA • ACIDO FOLICO • JARABE DE MALTA



Una fuente de aminoácidos, proteína modificada, vitaminas, minerales y carbohidratos que resulta muy grata al paladar. Se indica para todos los estados hipoproteínémicos caracterizados por consumo inadecuado de proteína o aminoácidos.

Su contenido de cloruro de sodio equivale a poco más o menos 0,2%, lo que es una ventaja positiva si hay que evitar la sal en la dieta.



¡La vía de elección!

El LEDINAC Lederle se administra por ingestión, regulando la dosis a razón de 1 g de proteína por cada kg de peso. (La mayoría de los investigadores está de acuerdo en que, salvo en caso de emergencia, la vía oral es preferible a la parentérica, puesto que los aminoácidos se excretan más rápidamente cuando se los inyecta.)

ENVASE: frascos de 227 g.



LEDERLE LABORATORIES DIVISION

Cyanamid Inter-American Corporation
49 West 49th Street, New York 20, N.Y.

*Marca registrada

DISTRIBUIDORES EN EL PERU:

LA QUIMICA SUIZA S. A. — Avda. Uruguay 172
G. BERCKEMEYER y Cía. — Avda. Argentina 232

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

LA CRONICA MEDICA

APARTADO POSTAL 2563

LIMA — PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

Edmundo Escomel

Luis D. Espejo

Rafael M. Alzamora

Ernesto Ego-Aguirre

Humberto Portillo

Jorge Avendaño

Luis Quiroga Quiñones

José Marroquín

Guillermo Kuon Cabello

José B. Jimenez Camacho

Año LXXIII.- 1956

LA CRONICA MEDICA

LIMA - PERU

APARTADO POSTAL 2863

COMITE DE REDACCION

HABIB

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

Año LXXIII - 1953

LA CRONICA MEDICA

VOL. 73.— 1956

LIMA.—PERU

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima
Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Variaciones de la creatinuria por el alfa - tocoferol

Por la Seta. **YOLANDA NUÑEZ MELGAR ZAVALA**

Estudio la creatinuria y sus variaciones de eliminación, en pacientes atacados de diversas enfermedades que recibieron vitamina E en su tratamiento.

Como la creatina es componente normal del músculo estriado y su contractilidad está en relación con los ésteres que el ácido fosfórico forma con ella, que se denominan fosfocreatina, y como la creatina es la precursora de la creatinina, componente normal de la orina, es posible apreciando la creatinuria, inferir la cantidad de creatina que elabora el organismo animal.

Este trabajo, que estudia la influencia del alfa-tocoferol sobre la creatinuria de diversas enfermedades, consta de las siguientes partes: En la primera, expongo, en forma breve, el estado actual de los conocimientos sobre creatinuria en estados normal y patológico; en la segunda, resumo las investigaciones efectuadas estudiando la influencia del alfa-tocoferol sobre la creatinuria; es la tercera parte relato las investigaciones que realicé para comprobar las variaciones de la creatinuria por influjo del alfa-tocoferol en pacientes cardiopatas, miopáticos y en casos de senectud, indicando las técnicas para determinar creatina y la interpretación de los resultados obtenidos; por último, un conjunto de conclusiones sintetizan la investigación que la sugirió el catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de San Marcos, Dr. Carlos A. Bambarén, quien dada su amplia cultura, vincula los conocimientos fisiopatológicos con la Farmacodinamia, que encuentra en la primera elementos básicos para elaborar la interpretación de las acciones medicamentosas. Le presento mi gratitud por los consejos y bibliografía que me

Este trabajo terminó de redactarse en setiembre de 1952.

proporcionó, así como al Dr. Vitaliano Manrique, Jefe del Laboratorio de las Clínicas de la Facultad de Medicina en el Hospital "Dos de Mayo" y al personal del mismo donde llevé a cabo la parte práctica; a los médicos de los servicios Odriozola y San José del mismo Nosocomio y a los del Hospital "Santo Toribio de Mogrovejo" que permitieron que obtuviera orina de enfermos hospitalizados en los servicios asistenciales a su cargo; al Dr. Emilio Valdivia por su ayuda desinteresada, y al Dr. Carlos Payva por su colaboración. No puedo terminar sin dejar expreso testimonio de mi agradecimiento a "La Química Suiza S. A." por haberme proporcionado generosamente vitamina E de las casas Hoffman Laroche y A. Wander S. A. que representa en el Perú.

CREATINURIA EN ESTADOS NORMAL Y PATOLOGICO

La excreción de creatina se presenta en la orina de los niños hasta la época de la pubertad. Es creatinuria de la etapa de crecimiento, por aumento de su producción durante esa época de la vida. La ingestión de proteínas durante el desarrollo ponderal, la mayor actividad hormonal de la tiroides y de la hipófisis anterior, especialmente de esta última, donde se elabora la hormona de crecimiento, hacen que la creatinuria sea abundante durante este período de la vida.

Se acepta que la creatinuria de la infancia, principia en los primeros meses que siguen al parto, aunque hay pruebas evidentes que no se presenta inmediatamente después del nacimiento y que termina cerca de la pubertad. Algunos investigadores afirman que en estado adulto hay diferencia en los sexos, porque en la mujer prevalece creatinuria intermitente normal.

En efecto, la mujer ofrece creatinuria fisiológica durante los días premenstruales, en el curso del catamenio, en la gestación, puerperio y lactancia. Pero Wang y Hawks (55) encontraron intermitentemente pequeñas cantidades de creatina urinaria, fuera de estos estados.

En la mujer gestante hay excreción de creatina y creatinina durante el embarazo, prosiguiendo en el puerperio y en los días de involución del útero, por hístolisis de los tejidos de la matriz. Las diferencias, que respecto al metabolismo de la creatina, existen entre los dos sexos, pueden explicarse por diferenciación endocrina.

Creatina y creatinina se relacionan con el metabolismo endógeno de las proteínas y con la desintegración de los tejidos. Así como la creatinina se encuentra en la orina, en el músculo se halla la mayor parte de la creatina del cuerpo; el tejido muscular contiene de 450 a 550 mgr. de creatina por 100 gr. de sustancia fresca (gato, conejo), mientras que la sangre sólo contiene 8 a 10 mgr. por 100 cc.; este hecho prueba la capaci-

dad especial del músculo para retener esta sustancia y una relación íntima entre creatina y bioplasma muscular, como hicieron notar Folín y Denis (15).

En el hombre se elimina de 1.5 a 2 grs. de creatinina (anhidrido de creatina) por litro de orina y constituye cerca de 3.5 a 4.8% del nitrógeno urinario, siendo después de la úrea y con poca diferencia del amoníaco, el constituyente nitrogenado cuantitativamente más importante. En el adulto se excretan 20 a 30 mgr. de creatinina al día por kilogramo de peso corporal, un poco menos en la mujer y menos aún en el niño sometido a dieta láctea. La eliminación de creatinina no está en relación con el régimen alimenticio; solo en pequeña parte procede de la creatina de la carne ingerida, pues continúa eliminándose en cantidad aproximadamente igual o poco disminuída (17 a 24 mgr. por kilogramo de peso al día) con dietas exentas de carne y de alimentos que contengan creatina y hasta en el ayuno se comprueba eliminación constante de creatinina, que aumenta, según Van Hoogenhuize y Verploegh (40), de 0.4 a 0.7 grs. al día en una ayunadora profesional. Debe, pues, considerarse que la creatinina urinaria está en relación con la creatina de las masas musculares, aún cuando no sean claras las circunstancias y el mecanismo de transformación de ésta en aquélla. En efecto, se ha comprobado que la creatina ingerida "per os" no aumenta, o aumenta poco la cantidad de creatinina urinaria, discutiéndose como la creatina muscular pasa a creatinina, si la creatina exógena parece escapar a ésta transformación. La creatina administrada "per os" se destruye en gran parte por las bacterias del tubo digestivo.

Las inyecciones endovenosas de creatina aumentan la creatinina urinaria, según Pekelharing y Van Hoogenhuize (30), pero Folín y Denis (15) no obtuvieron resultado positivo, porque la creatina inyectada desaparece por absorción en los músculos. Fyers y Fine (28) encontraron que en varias especies animales hay relación entre creatina muscular y creatinina urinaria, considerando éste hallazgo como argumento en favor de la transformación de una fracción de creatina en creatinina.

Se admite que la creatina deriva del núcleo guanidínico incluido en la arginina, pero no existen pruebas precisas para demostrarlo. Algunos autores creen que la arginina puede ser o dejar de ser fuente de creatina, según que se oxide liberando el núcleo guanidínico intacto, o que la arginasa libere dicho cuerpo en forma de úrea. La arginasa sería la enzima que se opone a la formación de creatina. Riesser (35) cree que la síntesis de la creatina se hace mediante la úrea y la colina, con liberación de alcohol metílico; la inyección de colina produciría aumento apreciable de creatina muscular; según otros autores, la metilación de los derivados metabólicos del tipo del ácido guanidínico, con formación de creatina, se realiza en la tiroidea; la inyección de este ácido en el conejo produciría aumento de creatina en la sangre, pero no en el conejo tiroidectomizado.

Urano (52) ha demostrado que en el músculo fresco la creatina no es dializable; en cambio, se transforma en dializable después de la cocción o trituración del músculo; parece que la creatina se halla en el músculo en forma de creatinógeno, que libera creatina, fácilmente difusible por efecto del frío. La creatina integra una combinación fosforada, de gran significado para la contracción muscular.

La creatina no es producto de desecho del metabolismo de los prótidos, al igual que la úrea. Si, por ejemplo, se administra en la alimentación gran dosis de creatina, la mayor parte o la totalidad la retiene el cuerpo. En los experimentos de S. R. Benedict y Osterberg (3) se administró diariamente a los perros un poco más de 0.5 gr. de hidrato de creatina por un período de varias semanas. En la primera semana no se excretó creatina alguna, ya sea como tal o en forma de creatinina. Durante las semanas siguientes, cuando los depósitos de creatina habían aumentado, se excretó, sin modificación, una gran parte de la misma, indicando el aumento de excreción de creatinina la transformación de la creatina en creatinina. No obstante de 33 gr. de creatina administrados durante 70 días, se retuvieron 20 gr. También el hombre retiene creatina ingerida. La creatinina, por otra parte, es sencillamente un producto de desecho. Hasta el 80% puede recogerse sin modificación en la orina. Las investigaciones en relación con la contracción muscular han revelado la importancia esencial de la creatina (como fosfocreatina) en el proceso contractil.

La creatina deriva, en el metabolismo animal, de precursores aminoácidos como lo prueban los experimentos de Bloch y Schönheimer (6), quienes sostienen que el proceso biogénico de la creatina es el siguiente: La glicina reacciona con el grupo amídico de la arginina para formar ácido guanidoacético, y este se metila para formar creatina por el cambio del grupo metil de la metionina. La gran concentración de creatina en el tejido muscular y su participación como fosfocreatina, en las reacciones de liberación de energía durante la contracción muscular, aunque no sean muy claras, hacen sostener que cualquier perturbación de la función muscular se refleje en el contenido de creatina del músculo o en la excreción de creatinina o creatina en la orina.

La creatinina se encuentra en la orina en cantidades variables de unos individuos a otros, según la constitución corporal y desarrollo de las masas musculares; además, es constante durante años en cada individuo, el coeficiente creatinínico (número de mgr. de creatinina urinaria por klgr. de peso corpóreo). Esta comprobación fué de los pediatras, que encontraron grandes coeficientes creatinínicos en niños musculosos y pequeños, en niños de constitución fofo con diátesis exudativa.

La creatinuria patológica se presenta en los casos más variados; se observa excreción de creatina en enfermedades de

los músculos, corazón, hipertiroidismo, mixedema, esclerodermia, fiebres, ingestión de dinitro-fenol, flebitis, después de las fracturas, neoplasias malignas, enfermedades del hígado, toxemia del embarazo, tetania que sigue a la paratiroidectomía, diabetes, inanición, cambios de temperatura externa, ayuno, alcoholismo y en casos de desintegración del tejido muscular; por eso se afirma que la creatinuria es fenómeno enteramente específico.

Para explicar la creatinuria, Thomsen (49), apoyando la teoría de Shaffer (42), sostiene que la creatinuria surge de la creatina liberada del tejido muscular y que se acompaña de una desintegración de éste.

Brentano (8) ha demostrado que todas las intervenciones o procesos morbosos que producen disminución intensa y rápida del glucógeno muscular, determinan la presencia de creatina en la orina. Para explicar este hecho hay que suponer que la desintegración rápida del glucógeno, conduce a empobrecimiento en esta sustancia, que a su vez ocasiona disminución de ácido fosfopirúvico, lo que obliga al músculo a emplear en gran medida, la creatina fosfórica, para resintetizar ácido adenosintrifosfórico. Esta explicación de la creatinuria en los casos de desintegración del glucógeno muscular, no está demostrada, aunque sirve para interpretar la presencia de la creatinuria por influjo farmacológico, en perturbaciones del metabolismo muscular del glucógeno y otros estados patológicos con creatinuria.

Berad (2) afirma que en toda pérdida del fosfato muscular, se produce creatinuria, puesto que habrá una falta de donadores de fosfato para formar fosfato de creatina en estas condiciones; Wang (56) considera que la creatinuria se debe al fosfato de creatina, que es un eslabón en un sistema de varios cooperantes, de los que puede mencionarse el edénil-pirofosfato por un lado y una serie de productos de desintegración de los carbohidratos por el otro; cualquier perturbación morbosa que afecte este sistema, influiría en los compuestos que lo integran.

Según Cristol (10) la creatinuria mide el metabolismo nitrigenado endógeno de la masa muscular; es reflejo del metabolismo basal y no varía por influjo de la tiroxina; depende del tono muscular y mide la creatina muscular.

Mina Reiter (34) estudió y determinó creatina y creatinina en sangre y orina, tanto en sujetos normales y enfermos, con los siguientes resultados; En la sangre encontró 1 a 1.5 mgr. de creatinina y 3 mgr. de creatina por ciento; en la orina la cantidad de creatinina excretada fué de 1 a 2 mgr. en la orina de 24 horas. Los coeficientes creatinínicos que obtuvo, tanto en los casos normales como patológicos, fueron tan variados que no pudo formular conclusiones definitivas, ya que los volúmenes en los casos normales como patológicos, fueron tan variados que la cantidad de agua que ingirieron los enfermos. como la cantidad de agua que ingirieron los enfermos.

Algunos autores comprobaron creatinuria en los miopáticos. En casi todos los casos de atrofia muscular, dicen Bodansky y Bodansky (5) la creatina aparece en la orina, presentando disminución el índice creatinínico. En la distrofia muscular progresiva es modificada la relación creatina y creatinina, porque aumenta la creatinuria.

El aumento de eliminación urinaria de creatina en la distrofia muscular progresiva y la disminuída eliminación de creatinina, atestiguan la perturbación de los procesos metabólicos que se desenvuelven en el músculo; la creatinuria es índice preciso de gravedad de la enfermedad muscular. Las observaciones más recientes empleando isótopos radioactivos, han demostrado que la creatina no deriva del metabolismo endógeno de los tejidos, sino de un particular proceso de catabolismo que proviene casi exclusivamente de los músculos.

La cantidad de creatinina urinaria está en relación con la fisiología muscular; la excreción cotidiana constante de creatinina, en contraste con las amplias oscilaciones de los otros componentes nitrogenados de la orina, indica que la formación de creatinina es proceso biológico bien regulado. La creatinina está ligada a la utilización de la creatina por el músculo y su cantidad en la orina, es índice de la intensidad del metabolismo de la creatina en el mismo tejido.

Parece que la distrofia muscular progresiva no es causa de alteración primitiva, por exceso o defecto de creatina, que proviene de la metilación de la amiocistina, síntesis que requiere grupos metílicos o factores metilantes. Las tentativas terapéuticas de la distrofia muscular progresiva con gran cantidad de glicocola y sus resultados favorables por estimular la síntesis de la creatina, tienden a ampliar el campo de acción de los factores metilantes, dando gran importancia a factores lipotrópicos y del metabolismo protídico que suministra aminoácidos con grupos metílicos.

Los factores metilantes son importantes para la síntesis de ribonucleotopoides en los núcleos de las células del hígado y también en otros tejidos, que después proporcionan a los músculos con distrofia muscular progresiva, una mayor cantidad de creatina, para la formación de creatinín-fosfato, forzando la síntesis creatínica con el suministro de factores metilantes.

Se ha empleado colina en el tratamiento de la distrofia muscular progresiva, suministrada durante un período de tiempo suficientemente largo. Proporcionando todos los días 1 gr. de colina en inyección intramuscular, disminuyen las náuseas, cefalalgia, enrojecimiento del cuello y dolores abdominales.

Durante el tratamiento se determinan diariamente creatina y creatinina en la sangre y orina, estableciéndose las oscilaciones de la creatinuria y creatininuria. La administración de colina produce disminución de creatina en la sangre, aunque en algunos casos hay aumento de creatinemia. Es notable la dis-

minución de creatinuria, con aumento simultáneo de creatinuria. Estas variaciones de los cuerpos creatínicos en la sangre y en la orina en el curso del tratamiento por colina, probaría que la administración de colina restablece el metabolismo de estas sustancias químicas, perturbado en la distrofia muscular.

Estas variaciones coinciden con notable mejoría sintomatológica, tanto funcional, cuanto dinamométrica y potasémica, ya que la concentración de potasio sanguíneo está siempre aumentada en esta enfermedad.

El aumento de creatinuria, característica de la distrofia muscular progresiva, no puede considerarse índice de la síntesis de creatina, pero sí una consecuencia del trastorno metabólico de la creatina en el músculo, con reducida transformación de creatinina, como consecuencia de la alteración primitiva, anatómica y funcional, de la fibra muscular.

Los efectos terapéuticos favorables de la colina, modificando el metabolismo de los cuerpos creatínicos en la distrofia muscular progresiva, pueden explicarse por una mayor disponibilidad de acetil-colina que favorece la trasmisión de los estímulos nerviosos al músculo a nivel de las placas motrices, aunque también es necesario hacer intervenir al metabolismo lipídico y protídico, estimulado por la colina, que favorece la síntesis de la miosina entrabada en la distrofia muscular progresiva, directa e indirectamente, a través de la disminución de la adiposis de la fibra muscular distrofica.

En 1945, Milhorat y Baltis (26), observaron que el tocoferol asociado al inositol disminuye la creatinuria de los enfermos con distrofia muscular, siendo eficaz el alfa y gamma tocoferol.

Según otros autores, en el hombre la distrofia muscular y la creatinuria no se modifican por el tratamiento con vitamina E; sólo una enfermedad responde a esta terapéutica: La fibrositis primitiva.

En el hipertiroidismo se observa creatinuria, como también en la tirotoxicosis. En el hipotiroidismo hay evidente disminución en la excreción de creatina y aún está suprimida. Poncher, Vischer y Woodward (33) comprobaron ausencia de creatinuria en el cretinismo.

Shelton y Tanger (43) estudiaron la excreción de creatina en un grupo de niños hipotiroideos y establecieron comparaciones entre las cifras obtenidas para esta excreción y las de grupos de niños y niñas normales.

Como la creatinuria es insignificante en el adulto, el método para estudiar la alteración del metabolismo en el hipertiroideo es el examen de la respuesta a la ingestión de una dosis determinada de creatina. Shorr (45) ha estudiado la excreción de la creatina consecutiva a la ingestión de 1.32 grs. de hidrato de creatina equivalente a 1.0 de creatinuria. La retención media que sigue a la ingestión de esta dosis es casi de 80% en el hombre y de 70% en la mujer. En el mixédema la excreción es me-

nor y la retención es proporcionalmente mayor (86 a 95 % de la dosis ingerida).

Thorn (50) obtuvo resultados similares empleando una dosis de prueba dos veces mayor a 2.648 gr. de hidrato de creatina (equivalente a 2 gr. de creatinina). Confirmando y ampliando las observaciones de Shorr y sus colaboradores (46), Thorn encontró que la administración de tiroides produce creatinuria, que a menudo precede al aumento del metabolismo basal, a la diuresis o a la mejoría de los síntomas. En un paciente de mixedema típico, que, por supuesto, no tenía creatinuria y cuyo metabolismo basal era de 40 %, la administración de 0.16 gr. de tiroides produjo excreción de cerca de 180 mgr. de creatina por día; la excreción aumentó después de administrar algunos días tiroides. Además, la respuesta a la ingestión de 2.84 gr. de creatina fué la disminución de la retención de 90 a 70 %.

En los hipotiroideos disminuye la creatinuria; con la tiroxina se obtiene aumento y aparición de creatina. Gross y Steenbok (17), han obtenido creatinuria por influencia de la tiroxina en el cerdo sometido a una dieta exenta de proteínas. Shaffer (42) fué el primero que demostró la aparición de la creatinuria en el hipotiroidismo y su hallazgo ha sido confirmado por otros investigadores.

Denis (11) ha observado creatinuria por administración de proteínas a individuos afectados de la enfermedad de Basedow, lo cual haría admitir un origen exógeno de la creatina. Además de la tiroxina, la adrenalina, la hormona paratiroidea y la foliculina aumentan la excreción de cuerpos creatínicos.

Está muy aumentada la excreción de creatina por la orina en la insuficiencia cardíaca congestiva y aumenta en las cardiopatías acompañadas de lesión renal grave.

Kindler (22) encontró muy aumentada la eliminación de creatina por la orina en la insuficiencia cardíaca congestiva.

La creatinuria en la insuficiencia cardíaca se debe posiblemente a la concurrencia de diversos factores, que se inician por la hipoxia de los tejidos, asociada a que se perturba la conversión del ácido láctico en glucógeno.

Epstein y Ayres (13) dicen que la esclerodermia es fenómeno frecuente, estando en relación quizás con la atrofia muscular coexistente, debida a la falta de uso o alteraciones esclerósicas de los músculos.

Patológicamente se ha encontrado creatinuria en las lesiones destructivas de la musculatura estriada. Según parece hay creatinuria siempre que existen alteraciones regresivas de los músculos, pudiendo ser dicha creatinuria con o sin aumento de la creatinemia o hasta con disminución de ésta; así, en la triquinosis el coeficiente creatínico total (suma de creatina más creatinina) es normal; pero una buena mitad de los cuerpos de este grupo está compuesto por creatina, como si el organismo hubiese perdido la capacidad de transformar la creatina en el anhídri-

do correspondiente, propiedad que, por lo tanto, parece corresponder a los músculos.

En los síndromes amiostáticos consecutivos a encefalitis y también en las formas con rigidez y fijeza acentuada, se ha encontrado que los cuerpos creatinínicos tenían tendencia a disminuir, mientras que en las formas con temblores y agitación motriz se notaba aumento.

También en la fiebre hay, generalmente, aumento de creatinina y aparición de creatina, hipercreatininuria y creatinuria.

Como también se ha observado creatinuria en el ayuno, se ha querido relacionar el aumento en los casos febriles con el estado de inanición a que generalmente está sometido al organismo. Pero las investigaciones practicadas han probado que hay creatinuria e hipercreatininuria hasta en las fiebres de breve duración, como en los ataques de Paludismo, por lo cual cabe pensar que su origen se debe a la destrucción por una causa tóxica de las proteínas musculares.

Riesser (35) ha encontrado aumento de creatina en los músculos de animales en los que han provocado fiebre, inyectándoles tetrahidronaftilamina.

La orina de los diabéticos es muy abundante en cuerpos creatínicos; se han encontrado de 3 a 7 gr. en la orina de 24 horas; se trata muchas veces de creatinuria intensa; en la diabetes la creatinuria es como la cetonuria, una compañera constante de la acidosis, y existe una verdadera creatinuria endógena, en relación con el desarrollo de las masas musculares.

Quizás la creatina de la diabetes puede tener también otro origen que sugieren las investigaciones de Riesser (36); en la lipidemia diabética intervienen fosfátidos cuya colina podría reaccionando con la úrea dar origen a la creatina.

También en la desnutrición simple se han encontrado creatinuria. Dicha creatinuria de la desnutrición simple coincide, según se ha podido demostrar, con la aparición de alteraciones en la utilización de la galactosa.

La descarboxilación de la creatina da origen a la dimetilguanidina.

Creatina y guanidina se encuentran aumentadas en la orina de los animales paratiroidectomizados y se supone que intervienen en la génesis de la tetania consecutiva a la extirpación de paratiroides y de la tetania humana. La creatina podría representar un producto de detoxicación (por metilación limitada de la guanidina y adición de un radical graso), efectuada en el músculo y en otros sitios y que es útil en pequeña cantidad para neutralizar un cierto nivel de excitabilidad neuromuscular, pero dañosa apenas está en exceso; la acción fisiológica y favorable de la guanidina sólo es a concentraciones bien definidas, siendo la creatina el eje de las acciones limitadoras y protectoras contra el acúmulo de guanidina en exceso.

La guanidina tiene acción fisiológica más fuerte que otros metabolitos nitrogenados, como creatinina y arginina; produce aumento de la presión sanguínea, lentitud de respiración, disminución de la frecuencia del pulso e hipoglucemia. Cuando su concentración es considerable en la sangre, se producen náuseas, vómitos, diarreas, marcada irritabilidad nerviosa, convulsiones, salivación, trastornos circulatorios y aumento de la actividad de las glándulas sudoríparas.

El núcleo de guanidina se encuentra en las moléculas de arginina y creatina, la cual debe considerarse como producto atóxico derivado de la guanidina.

Vidarte Barbosa (54) estudió en Lima la guanidinemia en la eclampsia y pre-eclampsia para explicar la etiopatogenia de este trastorno morboso del embarazo; además, estudió la relación existente entre guanidina y creatina, comprobando que la segunda es producto atóxico derivado de la guanidina.

Dora Vise Aparicio (55) estudió la guanidinemia en pacientes no nefróticas y atacados de nefropatías, siguiendo la técnica fotocolorimétrica de Andes y Myers, encontrando que en los nefróticas aumenta considerablemente, como consecuencia de perturbación del metabolismo del nitrógeno no dosable que se elimina por la orina.

ACCION DEL ALFA-TOCOFEROL SOBRE LA CREATINURIA

El metabolismo de la creatina y creatinina adquirió particular significación, cuando se demostró que la vitamina E interviene en el trofismo muscular.

Verzar (53) probó que la creatinuria aumenta simultáneamente con la distrofia muscular en conejos, cuando se les somete a dieta deficiente de vitamina E y cesa la creatinuria administrándoles grandes dosis de ésta vitamina. A la vitamina E correspondería fijar creatina en el organismo, suponiendo que al detener la creatinuria, ejerce acción sobre la hipófisis anterior.

Beard (2) dice que es posible que la vitamina E influya en la transformación de la creatina en creatinina en los tejidos. La excreción urinaria de creatina en la distrofia muscular progresiva, disminuye rápidamente y llega a cifras normales cuando se administra vitamina E; determinó diariamente creatina y creatinina por el método de O. Folín adaptado al fotocolorímetro de Evelyn, expresando la creatinuria como la proporción de la creatinina total (creatina más creatinina) y la creatinina preformada. El efecto del tocoferol se probó por el número de días transcurridos entre la administración de una dosis dada y la fecha en que la creatinuria alcanzaba la misma concentración que tenía al administrarse la dosis de prueba.

El fosfato de tocoferol fué 35% veces más activo que dosis equivalentes de alfa-tocoferol, cuando ambos se administra-

ban por vía oral. Cuando el fosfato se inyectó por vía intramuscular, la creatina disminuyó mucho más lentamente que después de la administración de tocoferol por vía oral.

La administración del alfa-tocopherol en dosis orales adecuadas, alivia los síntomas clínicos, aumenta el índice normal de concentración de creatina en el músculo y suprime la creatinuria. Es evidente que el alfa-tocopherol está íntimamente ligado con el metabolismo de la creatina, pero es imposible decir si participa directa o indirectamente.

La administración de una serie de vitaminas dieron diferentes resultados en la excreción de creatina y creatinina en ratas adultas normales. En la mayoría de los casos, las variaciones en el rendimiento fueron tan leves o tan irregulares, como para no justificar una conclusión. La inyección de alfa-tocopherol pareció disminuir la excreción de creatinina y aumentar la excreción de creatina, interpretada como indicación de una transformación de creatinina en creatina, aunque Bloch y Schoenheimer (7), usando nitrógeno isótopo no pudieron demostrar en ratas la reversibilidad de la transformación normal de creatina en creatinina.

La deficiencia de la vitamina E en cuyes y conejos produce distrofia muscular, que se parece a la distrofia muscular de los seres humanos. Mac Kensie y Mc. Collum (24) demostraron que cura la distrofia muscular de los conejos administrándoles en su alimentación alfa-tocopherol. Esos autores estudiando la excreción de creatina, aseguran aumento de creatinuria invariablemente, cuando hay deficiencia de vitamina E en conejos y desaparición de los síntomas a las 2 semanas o más. Una marcada disminución de creatina urinaria se presenta a las 24 o 48 horas administrando vitamina E.

Verzar (53) ha demostrado en ratas que la creatinuria aparece junto con la distrofia muscular, cuando se las somete a dieta sin vitamina E. La creatinuria de estos animales desaparece con grandes dosis de alfa-tocopherol, siendo necesario 100 mgr. para que la creatina llegue a cifra normal. Cuando la terapia del tocoferol se interrumpe, la creatina apareció nuevamente en la orina después de 24 horas. Verzar cree que el alfa-tocopherol fija la creatina en el cuerpo.

Se ha estudiado la influencia de la vitamina E, en la esclerosis lateral amiotrófica, probándose que interviene en el metabolismo de la creatina, que tiene tanta importancia sobre el trofismo muscular.

Clara Claros Navarrete (9) realizó por primera vez en el Perú, el estudio de la tocoferolemia al estado normal, tanto en hombres como en mujeres, siguiendo la técnica de Emerie y Engel, comprobando que en los sujetos de sexo masculino oscila entre 0.03 a 0.14 mgrs. y en las mujeres de 0.12 a 0.17.

INVESTIGACIONES REALIZADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Para determinar creatinina en la orina, he empleado el método de O. Folín, sencillo y rápido. Se funda en que la creatinina en medio de alcalino y en frío reduce al ácido pícrico (amarillo) a ácido picrámico, que es de color rojo, parecido al de una sal de bicromato de potasio. (Reacción de Jaffé).

Los reactivos que se necesitan para efectuar la investigación, son los siguientes:

Solución patrón de creatinina.— (1 mgr. de creatinina en 1 cc. de ácido clorhídrico decinormal). Se preparó disolviendo 100 mgr. de creatinina de la casa Merck, en 100 cc. de ácido clorhídrico decinormal.

Solución de ácido pícrico.— A concentración de 11.75 gr., de ácido pícrico para 100 cc. de agua.

Solución de soda al 10%.— Disolviendo 20 grs. de NaOH en 200 cc. de agua destilada.

La determinación se llevó a cabo con el fotocolorímetro de Klett-Summerson, empleando filtro verde de 500 micras.

Confección de patrón.— El patrón de creatinina se hizo como ya indiqué. Se tomó diversas cantidades de la solución: 0.5 — 1.0 — 1.5 — 2.0 — 2.5 — 3.0 — 3.5 cc. formando una serie. Se hizo varias determinaciones (7 veces) de cada una de las concentraciones, luego se sumaron entre ellas y se les dividió por el número de veces (en este caso 7) que se hizo la determinación, obteniéndose una cierta cantidad. Las sucesivas operaciones realizadas con estas concentraciones dió lugar a una curva que es lo que nos ha servido para hacer los cálculos y saber con exactitud en las investigaciones la cantidad de creatina eliminada por los enfermos.

Modus operandi.— Para apreciar la cantidad de creatina preformada, se procedió de la siguiente manera: Se puso 1 cc. de orina, previamente filtrada, en una fiola aforada con capacidad para 100 cc. se le agregó 20 cc. de la solución de ácido pícrico (también filtrada) al 11.75% y 1.5 cc. de la solución de NaOH al 10%, se dejó reposar el líquido por espacio de 15 minutos, al cabo de los cuales se completó su volumen a 100 cc. con agua destilada, y efectuada la determinación en el fotocolorímetro se calculó la concentración, interpolando aquella en la gráfica mencionada.

Para saber la cantidad de creatina total (creatina más creatinina), se tomó otra fiola aforada, de capacidad de 100 cc., se colocó 1 cc. de orina en las mismas condiciones que para el caso anterior; se le agregó 20 cc. de ácido pícrico, se cubrió la boca de la fiola con un papel de estaño, se llevó al autoclave a una temperatura de 120°C durante 20 minutos, al cabo de los cuales se sacó la fiola del autoclave; una vez fría la solución se

agregó 1.5 cc. de la solución de NaOH al 10%; se dejó reposar 15 minutos, luego se completó a 100 cc. con agua destilada y se hizo la determinación en el fotocolorímetro de Klett-Summer-son y luego en la curva patrón.

La diferencia entre ésta comprobación y la anterior dá la cantidad de creatina eliminada en 12 horas.

El trabajo se realizó de la manera siguiente: Se tomaba la muestra de la primera orina de la mañana, empezándose a hacer las determinaciones dos días antes de administrar la vitamina E, luego se administraba alfa-tocoferol en dosis pequeñas primero, para aumentar después hasta alcanzar el límite prefijado. Al administrar comprimidos de Ephynal "Roche", se daba primero una pastilla que contiene 10 mgr. de tocoferol, al día siguiente se determinaba cuantitativamente creatina en orina y se veía el resultado; luego se dió dos pastillas o sea 20 mgr., y al otro día se volvía a determinar y así sucesivamente hasta dar al paciente un total de 200 mgr. de vitamina E. Al emplear inyectables de Vi-Etal Wander, se seguía el mismo procedimiento, con la diferencia que las dosis, aún la inicial, tenían que ser mayores, ya que las ampollas de 1 cc. contienen 20 mgr., así, se inyectaba una ampolla conteniendo 20 mgr. el primer día; 2 ampollas el segundo día o sea 40 mgr. y así sucesivamente hasta completar un total de 200 mgr. de alfa-tocoferol, haciendo diariamente las determinaciones para comprobar la influencia de la vitamina E sobre éste producto excrementicio.

En los cuadros que van a continuación, están los resultados de las investigaciones realizadas:

CREATINURIA EN CARDIOPATAS QUE RECIBIERON VITAMINA E INYECTABLE

No.	Edad años	Nombre	Diagnóst.	Creatin. antes	Cantidad de afla-tocoferol administrado				Creatin. desp.
					20mg.	40mg.	60mg.	80mg.	
1	59	L.C.	Art. escl.	0.12	0.14	0.20	0.07	0.18	0.13
2	67	J.S.	Art. escl.	0.04	0.11	0.13	0.07	0.04	0.07
3	60	T.M.	Card. escl.	0.14	0.05	0.33	0.27	0.43	0.21
4	56	M.M.	Card. escl.	0.16	0.08	0.12	0.12	0.11	0.14
5	64	C.N.	Lesión Card.	0.08	0.15	0.12	0.04	0.35	0.10
6	59	E.C.	Miocarditis	0.14	0.21	0.11	0.15	0.03	0.11
7	30	A.C.	Reum. card.	0.39	0.17	0.23	0.21	0.42	0.36
8	23	G.A.	Reum. card.	0.27	0.29	0.52	0.27	0.14	0.39
9	60	H.M.	Art. escl.	0.16	0.24	0.01	0.05	0.15	0.12
10	44	M.C.	Hiper. card.	0.12	0.50	0.56	1.17	0.53	0.09

CREATINURIA EN HOMBRES SENECTOS, QUE RECIBIERON VITAMINA E INYECTABLE

No.	Edad años	Nombre	Diagnóst.	Crea.in. antes	Cantidad de afla-tocoferol administrado				Creatin. desp.
					20mg.	40mg.	60mg.	80mg.	
1	70	M.R.	Senilidad	0.20	0.15	0.21	0.14	0.04	0.25
2	73	F.C.	Senilidad	0.10	0.06	0.02	0.08	0.03	0.03
3	75	L.Y.	Senilidad	0.16	0.17	0.05	0.07	0.10	0.12
4	75	J.J.	Senilidad	0.09	0.06	0.09	0.02	0.01	0.08
5	75	J.C.	Alcoh. crón.	0.19	0.12	0.13	0.07	0.04	0.17
6	75	D.C.	Reblandec.	0.08	0.22	0.07	0.10	0.02	0.11
7	77	C.C.	Reblan. cer.	0.07	0.11	0.03	0.06	0.06	0.07
8	78	R.Ch.	Cereb. escl.	0.08	0.07	0.09	0.03	0.03	0.02
9	81	S.B.	Cereb. escl.	0.09	0.04	0.05	0.03	0.11	0.05
10	87	T.U.	Parkinson	0.12	0.09	0.08	0.23	0.27	0.10

CREATINURIA EN MIOPATICOS, QUE RECIBIERON VITAMINA E INYECTABLE

No.	Edad años	Nombre	Diagnóst.	Creatin. antes	Cantidad de alfa-tocoferol administrado				Creatin. desp.
					20mg.	40mg.	60mg.	80mg.	
1	18	X.X.	Miopatía	0.13	0.59	0.23	0.06	0.47	0.15
2	20	J.C.	Miopatía	0.47	0.62	0.55	0.80	0.84	0.63
3	25	M.T.	Escl. lat.	0.03	0.03	0.09	0.03	0.25	0.03
4	X	X.X.	Hemiatrof.	0.21	0.18	0.12	0.29	0.30	0.25

CREATINURIA EN MIOPATICOS QUE RECIBIERON VITAMINA E POR VIA ORAL

No.	Edad años	Nomb.	Diagnóst.	Creatin. antes	Cantidades de alfa-tocoferol administrado						Creatin. desp.
					10 mg.	20mg.	30mg.	40mg.	50mg.	60mg.	
1	16	H.P.	Seudo. Hip.	1.20	0.67	1.20	1.07	1.28	1.12	0.97	1.24
2	11	M.A.	Seudo. Hip.	0.84	0.25	0.69	0.17	0.86	0.09	0.44	0.92
3	13	F.B.	Poliomiel.	0.84	1.37	1.04	1.28	0.97	1.32	0.87	1.24
4	22	V.R.	Disf. endoc.	0.23	0.21	0.37	0.17	0.30	0.05	0.25	0.21

Al interpretar los resultados, debe tenerse presente que las variaciones de la creatinuria por acción de alfa-tocoferol es asunto interesante, puesto que la creatina sustancia relacionada con la función muscular, según comprobaciones de diferentes autores, ofrece aumento en su eliminación por la orina, cuando se administra a pacientes que exteriorizan creatinuria urinaria por causa de enfermedad o carencia del alfa-tocoferol.

Siendo el método de O. Folín el más empleado para la investigación de creatina y creatinina, lo adopté para llevar a cabo este trabajo.

Ensayé la técnica en 28 personas, divididas en 4 grupos de 10, 10, 4 y 4. Los 10 primeros fueron pacientes cardíacos, encontrando variaciones en la creatinuria según su afección y la cantidad de alfa-tocoferol inyectado; así, por ejemplo, en los pacientes 1 y 2 con arterio-esclerosis la variación de la creatinuria fué más o menos paralela hasta la inyección de 40 mgr. de vitamina E, pero, al alcanzar 60 mgr. varió en ambos, pues mientras en el N° 1 aumentaba a 0.97 mgr. de creatina, en el N° 2 disminuyó la eliminación a 0.07 mgr.; luego al seguir inyectando tocoferol (80 mgr.) la cifra de eliminación de creatina disminuyó. Al hacer la determinación de creatina sin vitamina E, la eliminación casi alcanzó la cantidad que tenía cuando se empezó la investigación.

En pacientes seniles con diferentes cuadros morbosos, en los dos primeros la variación fué paralela cuando se inyecta 20 mgr. aumentando la eliminación de creatinuria en 1 y disminuyendo el segundo al inyectar 40 mgr. de alfa-tocoferol; luego, al seguir la administración, la variación fué a la inversa y al completar 200 mgr. vuelven ambas a hacerse paralelas. Al cesar la administración de alfa-tocoferol, en uno vuelve a aumentar y en el segundo disminuye.

En los pacientes con miopatías, las variaciones de creatinuria al inyectar vitamina E, es semejante hasta 40 mgr.; al aumentar la dosis a 60 mgr. en el segundo acrece la creatinuria y en el primero disminuye; al seguir la administración la curva se invierte, al completar 200 mgr.; volviendo a disminuir cuando se suprime el tocoferol.

En cuanto a los que se administró comprimidos de Ephynal "Roche", las variaciones fueron similares en los N° 2 y 4; en el caso de poliomiелitis varió ofreciendo características especiales.

Al inyectar alfa-tocoferol a diversos pacientes, la creatinuria experimenta variaciones, que en la mayoría son aumento, hasta inyectarse 60 mgr. de vitamina E, volviendo al terminar la administración de ésta vitamina a eliminar casi la misma cantidad de creatina que cuando empezó el experimento.

En los pacientes tratados con vitamina E por vía digestiva la eliminación de creatina disminuye en la mayoría con dosis de 10, 30 y 50 mgr. o sea que con estas dosis la creatina se re-

tiene en los músculos, siendo eliminada en mayor cantidad al administrarse dosis de 20, 40 y 60 mgr.

Estas comprobaciones permitirían afirmar que con determinadas dosis de alfa-tocoferol la creatina se retiene en los músculos, probándose como dice Verzar (53), que a la vitamina E le corresponde fijar la creatina en el organismo, impidiendo su eliminación por la orina.

CONCLUSIONES

1.— Se ha estudiado por primera vez en el Perú, las variaciones de la creatinuria por influjo del alfa-tocoferol en pacientes cardíacos, miopáticos y seniles, determinándose creatina en la orina, siguiendo la técnica fotocolorimétrica de O. Folín, y empleando el fotocolorímetro de Klett-Summerson.

2.— Confirmando lo que expone la mayoría de los autores, la creatinuria aumenta en los miopáticos y disminuye cuando se administra vitamina E en determinada cantidad, pues, el alfa-tocoferol hace de elemento fijador de creatina en el organismo.

3.— En los enfermos cardíacos la cifra de eliminación de creatina varía según la cantidad de vitamina E inyectada, entre 0.05 mgr. como mínimo con 20 mgr. de alfa-tocoferol, hasta 1.17 mgr. como cifra máxima al inyectar 60 mgr. de vitamina E.

4.— En pacientes seniles la cifra mínima de creatina eliminada es de 0.02 mgr. al inyectar 40 a 60 mgr. de alfa-tocoferol, siendo la cantidad máxima de 0.27 mgr. al emplear 80 mgr. de vitamina E.

5.— En miopáticos los resultados fueron diferentes, según se administró la vitamina E por vía parenteral y digestiva. Cuando se empleó la vía parenteral, la mínima cantidad eliminada fué de 0.03 mgr. de creatina al inyectar 20 y 60 mgr. de alfa-tocoferol y la cifra máxima fué 0.84 mgr. de creatina al inyectar 80 mgr. de la vitamina mencionada. Cuando se usó vía oral, la mínima cantidad registrada fué 0.05 mgr. de creatina con 50 mgr. de vitamina E y la máxima alcanzada 1.37 mgr. de creatina con 10 y 20 mgr. de alfa-tocoferol.

6.— La eliminación mayor de creatina se obtuvo en los pacientes sometidos a tratamiento por vía gástrica.

7.— Al emplear la vía oral, la cantidad de alfa-tocoferol alcanzó a 210 mgs., pues las pastillas contenían 10 mgr. cada una de manera que al ir aumentando la dosis de 10 en 10 mgr. al llegar a la última se dió 60 mgr.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Bariaro Pablo M.— **Vitaminas.**— Su actividad Biológica.— La Patología y la Clínica de los **Estados Carenciales.**— Pág. 196.— Buenos Aires 1942.
- 2.— Beard H. Howard.— **Creatine and Creatinine Metabolism.**— Pág. 115.— Brooklyn (N. Y.) 1943.
- 3.— Benedict S. E. and Osterberg E.— **Studies in Creatine and Creatinine Metabolism.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 5.— Pág. 229.— Baltimore 1923.
- 4.— Best J. y Taylor N.— **Bases Fisiológicas de la Práctica Médica.**— Vol. 2.— Pág. 55.— Habana 1944.
- 5.— Bodansky M. y Bodansky O.— **Bioquímica de la Enfermedad.**— Vol. 1.— Pág. 361.— México 1942.
- 6.— Bloch K. and Schoenheimer R.— **The metabolism relation of creatine and creatinine.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 131.— Pág. 111.— Baltimore 1939.
- 7.— Bloch K. and Schoenheimer R.— **The biological precursore of creatine.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 138.— Pág. 167.— Baltimore 1941.
- 8.— Brentano C.— **Ueber die Beziehungen kreatinurie zum Muskelglycogen beim Menschen.**— "Zeitschrift für Klinische Medizin".— Vol. 20.— Pág. 249.— Berlin 1932.
- 9.— Claros Navarrete Clara.— **Tocoferolemia en Estado Normal.**— "La Crónica Médica".— Vol. 71.— Pág. 3.— Lima 1954.
- 10.— Cristol Paul.— **Précis de Chimie Biologique Medicale.**— Pág. 526.— Paris 1948.
- 11.— Denis W.— **The Influence of the Protein Intake on the Excretion of Creatine in man.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 30.— Pág. 47.— Baltimore 1917.
- 12.— Deulofeu V. y Marenzi A. D.— **Curso de Química Biológica.**— Pág. 251.— Buenos Aires 1940.
- 13.— Epstein E. and Ayres S. Jr.— **Creatinuria in Sclerodermia.**— "Journal Laboratory and Clinical Medicine".— Vol. 22.— Pág. 97.— St. Louis 1937.
- 14.— Fleischman Walter.— **Creatine-Creatinine excretion in neuromuscular diseases treated with alfa-tocoferol and with testosterone.**— "Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine".— Vol. 46.— Pág. 94.— New York 1941.
- 15.— Folin O. and Denis W.— **An Interpretation of Creatine and Creatinine in Relation to Animal Metabolism.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 17.— Pág. 493.— Baltimore 1914.
- 16.— Folin Otto.— **Manual Práctico de Análisis Biológicos.**— Pág. 151.— Barcelona 1930.
- 17.— Gross E. and Steenbook G.— **Arginine and Cystine as Precursors of Creatine.**— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 47.— Pág. 33.— Baltimore 1921.

- 18.— Hawk Philip B., Oser L. Bernard y Summerson H. William.— *Química Fisiológica Práctica*.— Pág. 1905.— México 1949.
- 19.— Harris Robert S. and Thimam Kennet.— *Vitamins and Hormones*.— Vol. 1.— Pág. 179.— New York 1943.
- 20.— Hoagland C. L., Gilder H. and Shank R. E.— *The Syntesis, Storage and Excretion of Creatine, Creatinine and Glycociamine in Progressive Muscular Dystrophy and the effects of Certain Hormones in these Proceses*.— “*Journal of Experimental Medicine*”.—Pág. 81.— New York 1945.
- 21.— Hove E. L. y Harris P. L.— *Actividad Relativa de la Vitamina E Sintética y Natural*.— “*Nutrición*”.— Vol. 6.— Pág. 25.— México 1947.
- 22.— Kindler E.— *Kreatinurie bei Kardiak dekomensation*.— “*Klinische Wochenschrift*”.— Vol. 15.— Pág. 267.— Berlín 1936.
- 23.— Kech W. F.— *On the Occurrence of Methyl Guanidine in the Urine of Parathroidectomized Dogs*.— “*Journal Biological Chemistry*”.— Vol. 131.— Pág. 313.— Baltimore 1942.
- 24.— Mac Kensie C. G. and Mc. Collum E. V.— *Vitamin E and Nutritional Muscular Dystrophy*.— “*Science*”.— Vol. 89.— Pág. 370.— New York 1919.
- 25.— Mac Kensie C. G. and Mc. Collum E. V.— *The Cure of Nutritional Muscular Dystrophy in the Rabbits by Alpha-tocopherol and its Effects on Creatine Metabolism*.— “*Journal Nutrition*”.— Vol. 19.— Pág. 345.— Philadelphia 1940.
- 26.— Milhorat E.— *The Defects in Utilization of Tocopherol in Progressive Muscular Dystrophy*.— “*Science*”.— Vol. 101.— Pág. 93.— New York 1945.
- 27.— Mitchel Philip.— *A Texbook of Biochemistry*.— Vol. 2.— Pág. 507.— Philadelphia 1950.
- 28.— Myers Victor C. and Fine Morris.— *The Influence of Starvation upon the Creatine Content of Muscle*.— “*Journal Biological Chemistry*”.— Vol. 15.— Pág. 283.— Baltimore 1913.
- 29.— Oliver Pascual E.— *Las Vitaminas en Patología*.— Tomo III.— Pág. 96.— Barcelona 1941.
- 30.— Pekelharing C. A. and Van Hoogenhulze J. C.— *The excretion of Parenterally Administered Creatine in Manmals*.— “*Zeitschrift fur Physiologie Chemie*”.— Vol. 69.— Pág. 395.— Berlín 1911.
- 31.— Peters J. and Van Slyke R.— *Quantitative Clinical Chemistry Methods*.— Vol. II.— Pág. 33.— Baltimore 1932.
- 32.— Perltein M. and Gutterman H.— *Testosterone in Progressive Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy*.— “*Journal of Pediatrics*”.— Vol. 10.— Pág. 37.— Chicago 1950.
- 33.— Poncher H. G., Vischer M. B. and Woodward H.— *Creatine Metabolism in Children with Hypotiroidism*.— “*Journal American Medical Association*”.— Vol. 102.— Pág. 1132.— Chicago 1934.
- 34.— Reiter Mina.— *Creatina y Creatinina. Estudio general y dosaje en Sangre y Orina*.— Tesis para el Grado de Bachiller en Farmacia y Bioquímica.— Pág. 97.— Lima 1943.
- 35.— Riesser O.— *Thoretical and Experimental Considerations on the formation of Creatine in the Animal Organism*.— “*Zeitschrift fur Physiologie Chemie*”.— Vol. 86.— Pág. 415.— Berlín 1913.

- 36.— Riesser O.— Creatine Formation from Choline and Betaline.— “Zeitschrift fur Physiologie Chemie”.— Vol. 90.— Pág. 221.— Berlín 1914.
- 37.— Riesser Otto.— Physiologie der Creatine.— “Zeitschrift fur Physiologie Chemie”.— Vol. 120.— Pág. 189.— Berlín 1922.
- 38.— Riesses O.— Farmacología y Terapéutica Musculares.— Tratamiento de las Enfermedades de los Músculos.— Pág. 218.— Madrid 1951.
- 39.— Rondoni P.— Compendio de Bioquímica con Aplicación a la Patología y al Diagnóstico.— Pág. 710.— Buenos Aires 1939.
- 40.— Rothman A.— Behavior of Creatine in Autolysis.— “Zeitschrift fur Physiologie Chemie”.— Vol. 57.— Pág. 142.— Berlín 1909.
- 41.— Schwarz Teene E.— Azione della Colina in il Ricambio dei Corpi Creatiniche nella Distrofia Muscular Progresiva.— “Annali Italiani di Pediatria”.— Vol. 4.— Pág. 259.— Cagliari 1951.
- 42.— Shaffer P.— The excretion of Creatinin and Creatin in health and disease.— “American Journal Physiology”.— Vol. 23.— Pág. 1.— Baltimore 1939.
- 43.— Shelton E. K. and Tanger B. N.— Creatinuria and Creatine Tolerance in Osilhood.— “Endocrinology”.— Vol. 21.— Pág. 773.— Boston 1937.
- 44.— Shorr E., Quoted by Richardson H. B.— The Relation of the Thyroid Gland to Graves Disease.— “Medicine Clinic”.— Vol. 18.— Pág. 791.— New York 1934.
- 45.— Shorr E., Richardson H. B. and Wolff H. G.— The Nature of the Muscular Weakness in Grave's Disease.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 12.— Pág. 966.— Baltimore 1933.
- 46.— Sollman Torald.— Farmacología.— Pág. 76.— Barcelona 1949.
- 47.— Soskin Samuel.— Progresos de la Endocrinología Clínica.— Pág. 51.— Barcelona 1951.
- 48.— Spinetti Berti M.— Manual de Bioquímica.— Pág. 288.— Barcelona 1949.
- 49.— Thomsen A.— The Glycine Synthesis in Patients with Progressive Muscular Dystrophy.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 16.— Pág. 231.— Baltimore 1937.
- 50.— Thorn G. W.— Creatine studies in Thyroid Disorders.— “Endocrinology”.— Vol. 20.— Pág. 628.— Boston 1936.
- 51.— Twort F. W. and Mellamby E.— Creatine-destroying Bacilli in the intestin and their isolation.— “Journal Biological Chemistry”.— Vol. 44.— Pág. 43.— Baltimore 1912.
- 52.— Urano F.— Influence of Acid Anhidrides upon Creatine and Creatinine.— “Beitrag Chemie Physiologie”.— Vol. 9.— Pág. 183.— Berlín 1907.
- 53.— Verzar F.— Kreatinurie bei Mangel an Vitamin E und ihre Heilung durch dl-alfa-tocopherol.— “Schweizer Medizinische Wochenschrift”.— Vol. 69.— Pág. 733.— Basel 1939.
- 54.— Vidarte Barbosa.— Contribución al estudio de la guanidinemia y Calcemia en la pre-eclampsia y eclampsia.— Tesis para el Grado de Bachiller en la Facultad de Medicina.— Lima 1932.
- 55.— Vise Aparicio Dora.— Guanidinemia en Nefropatías.— “La Crónica Médica”.— Vol. 68.— Pág. 21.— Lima 1950.

56.— Wang C. C. and Hapks J. E.— The Influence of High and low Protein Diet on the Basal Metabolism and the Chemistry of Blood and Urine in Normal Women.— “Journal of Nutrition”.— Vol. 3.— Pág. 79.— Boston 1930.

57.— Wilkins L. and Fleischman W.— Effects of Thyroid on Creatine Metabolism with a Discussion of the Mechanism of Storage and Excretion of Creatine Bodies.— “Journal Clinical Investigation”.— Vol. 25.— Pág. 360.— Baltimore 1946.

Prensa médica

MENDELL, WORNAS y FOXWORTHY: Tratamiento de la gonococia.— “Texas States Journal of Medicine”.— Vol. 50.— Pág. 649.— Galveston 1954.

Los autores relatan su experiencia sobre 201 casos de uretritis gonocócica tratados con penicilina, estreptomycin, clorotetracilina (aureomicina) y oxitetracilina (terramicina). En todos los casos se había demostrado la presencia del gonococo de Neisser, excluyéndose todas las uretritis no gonocócicas. Las dosis fueron las siguientes: penicilina (66 casos), una dosis de 300,000 unidades (curación en casi dos tercios de los casos); una dosis de 600,000 unidades (curación en cuatro quintos), y con 900,000 unidades, en el 100%. Con estreptomycin, la curación fué absoluta con 4 o 5 gramos. Con aureomicina, curación en el 100% de los casos con 3 gramos. Empleando terramicina, curación en todos los casos con 3 gramos. No se ha notado superioridad de ninguno de los antibióticos sobre los otros. Se observó generalmente una persistencia de la descarga de flujo uretral, sin que ello significara una recidiva bacteriológica. Es interesante señalar la presencia de una combinación bacteriana anterior a la medicación, persistiendo algunos tipos de gérmenes en el flujo una vez que ya habían desaparecido los gonococos. Se interpreta entonces, como factible, que estos gérmenes sean los responsables del flujo postterapia antibiótica. Es de una importancia extraordinaria, ya que será muy cuidadoso en la investigación entre gono y otros gérmenes antes de aceptar el fracaso del tratamiento. Todas las medicaciones señaladas producen la rápida cesación de la descarga purulenta dentro de las primeras veinticuatro o cuarentiocho horas de tratamiento.

Las razas de gonococos varían en su sensibilidad a la penicilina, pero no hallaron gérmenes resistentes a dicho antibiótico. Lo mismo sucedió con la estreptomycin, aureomicina y terramicina.

HALSTED J. y colaboradores: Absorción de vitamina B12 radiactiva después de la gastrectomía total.— "New England Journal of Medicine".— Vol. 251.— Pág. 161.— 1954.

Discuten, en primer lugar, el método para determinar la absorción intestinal de vitamina B12 descrito por Heinle y colaboradores. En este método, la excreción fecal de "vitamina B12 marcada con cobalto" se mide con un contador a centelleo.

Once persons normales excretaron, promedio, 33% de 0,5 microgramos de vitamina B12 radiactiva, dada por boca.

Tres enfermos con aclorhidria idiopática excretaron, promedio, 34% de una dosis similar.

Siete enfermos, con anemia perniciosa excretaron, promedio, 93% en 10 pruebas, pero cuando se administró una fuente de factor intrínseco con la dosis de prueba de cuatro enfermos, la excreción fecal disminuyó a un promedio de 38 por ciento.

Once enfermos con gastrectomía total excretaron, promedio, 87% en 16 pruebas. Cuando se administró una fuente de factor intrínseco, en 14 pruebas, sólo se excretó el 20 por ciento.

Los datos clínicos obtenidos en 11 enfermos con gastrectomía total revelaron que ninguno tenía anemia macrocítica; 10 tenían significativamente disminución de peso; siete tenían anemia normocítica; 10 esteatorrea, y 10 habían recibido tratamiento que debía prevenir la anemia macrocítica.

Bibliografía Médica Internacional

EXTRACTOS SELECCIONADOS DE LA
LITERATURA MEDICA MUNDIAL

Directora: **Ma. Luisa Fraile Amelivia.**

REFERATAS DE REVISTAS

Alemanas.— Suizas.— Norteamericanas.— Inglesas.— Francesas.—
Italianas.— Portuguesas.

PRECIO DE SUBSCRIPCION

50.00 pesos mexicanos al año.

5.00 pesos mexicanos, número suelto.

Correspondencia y giros:

APARTADO POSTAL 20698.— MEXICO, D. F.