

GLUTATIONEMIA EN CARDIOPATIAS

Por la doctora

ESPERANZA C. LORA IZQUIERDO

Lima (Perú)

El glutatión es compuesto químico que se ha investigado poco en el campo de la cardiología.

Juzgo, por lo tanto, que se debe destacar su importancia, a fin de que su investigación se vulgarice y más tarde, con mayores elementos de prueba, pueda servir como dato semiológico positivo en el diagnóstico y aplicaciones terapéuticas.

El glutatión es tripéptido que interviene en diversos procesos bioquímicos, sobre todo de óxido-reducción y detoxicación, que se llevan a cabo en la célula, siendo interesante conocer la glutatiónemia en enfermos del corazón, para comprobar las variaciones cuantitativas que puede ofrecer en la sangre.

En el Perú las investigaciones sobre glutatión sanguíneo son numerosas. Luis García Durán, en 1939, cuantificó en cien personas aparentemente sanas glutatiónemia, encontrando como cifra media para glutatión reducido 38,77 mg por ciento y para el glutatión total 45,36 mg por ciento; en 1941, Clorinda Boiset Boiset determinó glutatiónemia en diversos estados morbosos, encontrando cifras que variaban de 13,53 a

49,98 mg por ciento; en 1951, Irene Palacios estudió las variaciones del glutatión sanguíneo por acción del aloxano, encontrando que aumentaba en relación con la dosis inyectada; en 1956, Juana Ramírez Novoa estudió la acción de la cianocobalamina sobre el glutatión sanguíneo, encontrando que aumentaba en relación con la dosis; en 1957, Hortencia Torres Belón determinó la acción de la riboflavina sobre la glutatiónemia del tuberculoso, hallando como cifra media 35,16 mg por ciento; en 1958 Josefina Descalzi Picasso estudió glutatiónemia en sujetos aparentemente sanos, siendo la cifra promedio de 36,5 mg por ciento; en 1961, Isabel Arriarán García estudió las variaciones del glutatión en gestantes aparentemente sanas; y en 1962, Peggy Suenaga Pinillos cuantificó glutatiónemia en sangre del cordón umbilical en sesenta niños recién nacidos, siendo las cifras promedio de 38,90 mg por ciento en recién nacidas mujeres, y 37,16 mg por ciento en recién nacidos hombres; y Vidalina Santo Alvarez determinó glutatiónemia en sujetos alérgicos, hallando como cifra media 19,01 mg por ciento.

En este trabajo estudio glutatión en cardiopatías, y consta de las siguientes partes: En la primera, ex-

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima (Perú). Catedrático: Dr. Carlos A. Bambarén.

pongo los conocimientos sobre glutathion sanguíneo y procesos fisiopatológicos; en la segunda parte describo la técnica para su investigación; en la tercera, relato las investigaciones efectuadas e interpreto los resultados y, por último, formulo conclusiones y cito bibliografía.

Agradezco al Dr. Carlos A. Bambarén, catedrático emérito de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, de Lima (Perú), por haberme sugerido que estudiase el tema, orientándome en la búsqueda bibliográfica; al doctor Antenor Velazco, director del Banco de Sangre del Hospital "Arzobispo Loayza", que me proporcionó sangre de aparentemente sanos; a los doctores Fernando Tapia, jefe del consultorio externo del departamento de Cardiología del Hospital "Arzobispo Loayza", y Eduardo Zuleta, de la misma repartición nosocomial, que me proporcionaron cardiópatas; al doctor José Fajri Sasín, quien formuló los diagnósticos; al doctor Marco A. Garrido Malo, director del departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia, por haberme permitido realizar las investigaciones en esa dependencia univesitaria, y a la Q. F. Señorita Ada Villanueva, hemerotecaria de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por ayudarme en la interpretación estadística de los resultados.

GLUTATION SANGUINEO Y PROCESOS FISIOPATOLOGICOS

En cardiología es preciso hacer el diagnóstico de los procesos morbosos que atacan esa víscera tratando de puntualizarse la etiopatogenia, con investigaciones bioquímicas, entre las que cabe mencionar la cuantificación del glutathion, porque en los cardiópatas aumentan los sistemas de óxido-reducción, para suplir la deficiente irrigación sanguínea.

Según Mitchell²⁰, se relaciona el glutathion, no obstante su reducida concentración sanguínea (0,01-0,02 miligramos por ciento), con los pro-

cesos de detoxicación, donde actúa catalíticamente. Hopkins¹⁵ afirma que el sistema redox-glutathion está en relación con el sistema ácido de hidroascórbico y que la enzima que favorece la participación del oxígeno la inhibe el glutathion, como si el ácido dehidro-ascórbico pudiese actuar como aceptor de hidrógeno en la oxidación del glutathion reducido.

R. A. Gamburg¹¹ indica que en todos los procesos inflamatorios del pulmón, no sólo disminuye el glutathion de la sangre, sino también cambia la proporción de la forma oxidada y reducida y que el tratamiento debe ayudar a restaurar el sistema de oxidación y reducción normal de la sangre.

Iovtowlvi y Dikhavichnayer¹⁹ comprobaron que varía la proporción normal de glutathion reducido y oxidado de la sangre en enfermedades infecciosas, probando que se altera el proceso de óxido-reducción por consumo de glutathion en el curso de la enfermedad, para canalizar la reacción antígeno-anticuerpo.

G. L. Vitkovskaya²⁸ comprobó que disminuye el contenido de glutathion reducido en la sangre venosa de personas con enfermedad del sistema endocrino.

Bromshtein⁸ comprobó que en enfermedades del riñón disminuye el contenido de glutathion y de ácido ascórbico de la sangre.

K. Zoltan²⁰ recomienda vitamina C y glutathion para combatir estados tóxicos, administrándolos por inyección intramuscular.

A. B. Baker² sostiene que las alteraciones del tejido nervioso por déficit de oxígeno, se deben a acúmulo de bióxido de carbono, como consecuencia de déficit de glutathion y ácido ascórbico, que acentúan los efectos de la anoxia.

Houssay¹⁸, de Buenos Aires, sostiene que la respiración celular está tan ligada al metabolismo, que es imposible separarlos y que la combustión de los alimentos se realiza por procesos enzimáticos con óxido-reducción reversible y que el glutathion desempeña papel muy impor-

tante en los procesos de oxidación.

J. Ramírez Novoa²³, de Lima, estudió la acción de la cianocobalamina sobre la glutonemia y comprobó que aumentaba en relación con la dosis inyectada, y además que los sujetos de la sierra tienen menos glutacion sanguíneo que los de la costa, encontrando 29,09 mg % en individuos de la sierra, y 31 mg por ciento de glutacion total en sujetos de la costa.

Chiun y Bacon⁶ demostraron que el déficit cianocobalamina causa desarreglos en el metabolismo de carbohidratos y marcada disminución de la concentración del glutacion en la sangre, porque muchas enzimas del metabolismo de los carbohidratos son enzimas sulfhídricas, pudiendo haber interrelación entre disminución en el metabolismo de carbohidratos y concentración de glutacion.

Lazarrow¹⁶ sostiene que las células beta de los islotes de Langerhans consumen glutacion al producir insulina y que la acción necrosante del aloxano, produciendo diabetes experimental se neutraliza con glutacion; comprobación similar realizó en el Perú Irene Palacios²¹, que halló que el aloxano, al inyectársele al conejo, actúa sobre el glutacion, produciendo disminución en su concentración sanguínea y que la variación está en estrecha relación con la cantidad de aloxano empleada.

Lavezzo¹⁷ estudió las variaciones cuantitativas de glutacion y sus fracciones en la hipoxia por insuficiencia respiratoria pulmonar, tisular o por déficit circulatorio, comprobando que en la cianosis el glutacion sanguíneo, en su totalidad, está disminuído, y que disminuye la glutacionemia en pacientes con eczema y psoriasis, que aumenta cuando mejoran estos procesos morbosos y que en edema carencial hay hipoglutacionemia.

Regnier²⁴ preconizó glutacion como antídoto de la intoxicación aguda experimental por ácido cianhídrico, y aunque no interviene en la transformación del cianuro en sulfo-

cianuro, tiene acción directa sobre el fenómeno asfíctico característico. La acción antidótica del glutacion reducido en el tratamiento de la intoxicación cianhídrica, se debe a mecanismo biológico, sin actuar directamente sobre el ácido cianhídrico. El glutacion desarrollaría especie de respiración artificial, que produce supervivencia para la eliminación del tóxico.

Cavallini⁷ sostiene que la inyección de glutacion disminuye la glucemia, porque interviene en la utilización de los carbohidratos, ya que se ha probado que el glutacion participa en la descarboxilación del piruvato.

Eleazar Guzmán Barrón y Singer¹³, afirman que el efecto de los tóxicos como la lewisita, se debe a que actúan sobre las enzimas que influyen en el metabolismo de los lípidos, glúcidos y proteicos, inhibiendo su papel fisiológico, y que el glutacion neutraliza la inhibición enzimática ocasionada por la lewisita.

Harrow, Chamelin y Mazur¹⁴ aceptan, basados en observaciones experimentales, la posibilidad que el glutacion actúe como cuerpo desintoxicante, en la misma forma que cada uno de sus componentes (glicina, cisteína y ácido glutámico), que han demostrado poseer poder neutralizador de sustancias tóxicas.

Las referencias transcritas prueban que el estudio del glutacion sanguíneo en enfermas del corazón no se ha realizado, razón por la cual efectué la investigación que doy a continuación.

TECNICA PARA CUANTIFICAR GLUTATION SANGUINEO

Para cuantificar glutacion sanguíneo he utilizado la técnica colorimétrica de Braier y Marenzi⁵, de Buenos Aires, empleando para apreciar la densidad óptica fotocolorímetro de Klett-Summerson, con filtro verde y tubos de Folin-Wu.

Fundamento. — La técnica se funda en la propiedad que tiene el gluta-

tion de reducir el reactivo fosfotúngstico de Folin y Marenzi en frío, produciendo color azul.

El color azul se debe a que el glutatión posee el grupo sulfhidrilo, que una vez reducido reacciona con el reactivo fosfotúngstico de Folin y Marenzi en forma cuantitativa, pero como también dan este color el ácido ascórbico, ácido úrico (que lo dan en frío y en caliente), cistina, urea y glucosa, interfiriendo en los resultados, se les elimina, previamente, precipitándolos en medio alcalino, con carbonato de sodio al 20 por ciento.

Los reactivos que se requieren son:

1. Solución acuosa de tricloro-acético al 10 por ciento.
2. Solución acuosa de sulfato de litio al 20 por ciento.
3. Solución acuosa de carbonato de sodio al 20 por ciento.
4. Solución acuosa de sulfito de sodio al 20 por ciento.
5. Solución acuosa de sulfito de sodio al 2 por ciento.
6. Reactivo fosfotúngstico de Folin y Marenzi, que se prepara de la siguiente manera:
En un matraz de 1.000 cm³ se pone 750 cm³ de agua destilada, 100 gramos de wolframio de sodio puro y gota a gota 80 cm³ de ácido fosfórico al 85 %.
En el cuello del matraz se coloca un embudo de vidrio, con una luna de reloj y se hace hervir lentamente durante dos horas; una vez frío se completa a 1.000 cm³ con agua destilada.
7. Solución patrón de glutatión, que se prepara con 20 mg de glutatión que se disuelven en 100 cm³ de agua destilada; 2 cm³ de la solución patrón contiene 0,4 mg de glutatión.

La solución patrón también se puede preparar con cistina o ácido ascórbico, pero tiene la desventaja de no conservarse por mucho tiempo, y es aconsejable usar la misma sustancia que se va a determinar.

Muestra de sangre. — En el frasco que se recibe la sangre, que se extrae de la vena, se coloca 0,5 cm³ de sangre, con el fin de impedir la coagulación.

Desalbuminación. — A 4 cm³ de sangre oxalatada se le añaden dos partes de solución acuosa de ácido tricloro-acético al 10 por ciento, se

agita y se deja en reposo durante diez minutos, luego se filtra.

El ácido tricloro-acético, además de ser desalbuminizante, evita que el glutatión reducido se oxide por el oxígeno del medio ambiente.

Determinación. — En tubos de Folin graduados o tubos de 25 cm³, se colocan en cada uno 6 cm³ del filtrado (desalbuminado), que equivale a 2 cm³ de sangre, se alcaliniza al tornasol con carbonato de sodio al 20 por ciento, se deja en reposo durante una hora para eliminar el ácido ascórbico. A continuación se centrifuga durante diez minutos; luego se acidifica con ácido tricloro-acético al 10 por ciento, se agregan 0,2 cm³ de sulfato de sodio al 10 por ciento, se agita y se deja en reposo durante dos minutos; se añaden 2 cm³ de sulfato de litio al 20 por ciento; se agita y en seguida se echan 2 cm³ del reactivo fosfotúngstico, y 2 cm³ de carbonato de sodio al 20 por ciento; se deja en reposo cuatro minutos, al término de los cuales se completa a 25 cm³ con sulfito de sodio al 2 por ciento.

Después de cinco minutos de reposo, se efectúa la apreciación de la intensidad del color con el fotocolorímetro de Klett-Summerson.

Previamente se obtuvo el factor, utilizando solución conocida de glutatión. La fórmula empleada es:

$$\frac{\text{Concentración}}{\text{Lectura}} \times \frac{100}{V}$$

Concentración es el promedio de las apreciaciones de las concentraciones parciales.

Lectura es el promedio de las apreciaciones parciales.

100 es la cifra que sirve para expresar los resultados por ciento.

V es la cantidad de muestra tomada (2 cm³).

Factor = 0,29.

Este factor se multiplica por cada apreciación hecha en el fotocolorímetro, dando directamente en miligramos la cantidad de glutatión por cada 100 ml de sangre.

Se aconseja proceder de inmediato

a la determinación del glutation, para evitar que se desdoble, pero si esto no es posible, se puede realizar hasta una hora después de extraída la sangre, siempre que se conserve en temperatura reducida.

El ácido tricloro-acético no interfiere en el desarrollo del color ni en su intensidad, y esa acidez es favorable para que se desprenda con mayor facilidad el ácido sulfuroso del sulfito para reducir completamente el glutation. El sulfito de sodio hace más duradero el color.

INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Empleando la técnica colorimétrica de Braier y Marenzi ⁵, he cuantificado glutation sanguíneo total en sujetos, de los cuales veinticinco fueron aparentemente sanos, que concurrían al Banco de Sangre del Hospital "Arzobispo Loayza", y veinticinco cardiopatas, quince sin insuficiencia cardíaca y diez con insuficiencia cardíaca, que concurrían al departamento de emergencia y al consultorio externo del departamento de Cardiología de ese nosocomio, de Lima (Perú), ofreciendo la mayoría de los pacientes estado nutritivo deficiente, por su condición económica.

Los resultados que obtuve son los siguientes:

GLUTATIONEMIA EN APARENTEMENTE SANOS

Nº de casos	Nombre	Edad	Peso	Sexo	Glutationemia
1	E.G.	46	79	M	31'90 mg %
2	G.Y.	18	65	M	33'35 "
3	I.L.	27	55	M	33'35 "
4	A.G.	21	61	M	33'39 "
5	A.S.	41	55	M	34'22 "
6	A.S.	32	80	M	34'22 "
7	M.S.	18	65	M	34'80 "
8	C.M.	22	72	M	34'80 "
9	A.C.	33	80	M	34'80 "
10	M.A.	47	65	M	34'80 "
11	C.L.	54	60	M	35'38 "
12	P.R.	20	68	M	36'25 "
13	F.C.	17	58	M	36'25 "
14	C.M.	21	58	M	37'12 "
15	J.V.	20	64	M	37'41 "
16	D.C.	16	95	M	37'41 "
17	A.A.	25	75	M	37'70 "
18	J.R.	22	55	M	37'70 "
19	D.C.	19	80	M	38'28 "
20	F.U.	22	55	M	38'28 "
21	L.C.	40	60	M	38'28 "
22	E.F.	19	71	M	38'86 "
23	J.V.	57	80	M	39'15 "
24	N.B.	50	64	M	39'73 "
25	A.A.	25	75	M	40'60 "

La apreciación estadística de los resultados que obtuve cuantificando glutation sanguíneo en sujetos aparentemente sanos, es la siguiente:

Nº de casos	Media ± E. st.	Desv. st. ± E. st.	Coef. var.	Cifras extremas
25	36,29 ± 0,985	4,928 ± 0,696	13,5 %	31,90-40,60

GLUTATIONEMIA EN CARDIOPATIAS

Nº de casos	Nombre	Edad	Peso	Sexo	Diagnóstico	Glutationemia
1	E. V.	33	67	F	C. reumática doble lesión aórtica.	
2	M. C.	45	102	F	Insuf. mitral.	41,18 mg. %
3		72	60	F	C. hipertensiva	41,47 "
4	J. Z.	58	70	F	Cardiosclerosis e insuficiencia aórtica	42,05 "
5	C. L.	49	54	F	C. hipertensiva	42,92 "
6	J. G.	66	67	F	C. hipertensiva y arteriosclerótica	43,21 "
7	M. M.	51	97	F	C. hipertensiva	43,50 "
8	Z. M.	69	84	F	Cardiosclerosis	43,79 "
9	T. C.	62	49	F	Cardiosclerosis e insuficiencia coronaria crónica	44,08 "

GLUTATIONEMIA EN CARDIOPATIAS (Continuación)

10	L. S.	62	65	F	Cardiopatía reumática y arteriosclerótica	44,37	„
11	R. del R.	38	50	F	Insuf. cardíaca. Enfermedad mitral	44,37	„
12	L. B.	23	45	F	C. reumática. Tipo estenosis mitral	44,66	„
13	A. M.	21	48	F	C. congénita cianótica	44,66	„
14	P. R.	25	44	F	Insuf. cardíaca. E. mitral.	44,66	„
15	I. A.	44	61	F	C. reumática aórtica	44,95	„
16	V. S.	28	40	F	Doble lesión mitral. Insuf. aórt.	44,95	„
17	R. E.	62	54	F	C. reumática. Doble lesión mitral	45,24	„
18	J. G.	36	50	F	Miocarditis crónica	45,53	„
19	B. C.	37	58	F	C. hipertensiva	45,82	„
20	G. E.	33	48	F	C. cor pulmonar crónico. Insuficiencia cardíaca	46,11	„
21	G. S.	67	63	F	Miocarditis	46,40	„
22	T. M.	44	54	F	C. reumática. Doble lesión mitral.	46,69	„
23	L. C.	23	47	F	C. reumática. Doble lesión mitral tricuspídea	47,56	„
24	G. V.	68	45	F	Insuf. cardíaca. Doble lesión mitral	47,85	„
25	M. H.	29	54	F	Pericarditis crónica	47,85	„

El análisis estadístico de los resultados obtenidos al cuantificar glutatiónemia en cardiopatías, es la que a continuación damos:

ron cifras que oscilaban de 33-48 mg por ciento, y Luis García Durand¹², de Lima, que al cuantificar glutatión sanguíneo en sujetos aparentemente

Nº de casos	Media \pm E. st.	Desv. st. \pm E. st.	Coef.	Cifras extremas
25	44,66 \pm 0,355	1,776 \pm 0,251	3,98 %	41,18-47,85

Comprobé que en veinticinco sujetos aparentemente sanos, la concentración de glutatión sanguíneo varió entre 31,9 y 40,6, con cifra media 36,29 \pm 0,085, desviación "standard" 4,92 \pm 0,69, y coeficiente de variación 13,5 por ciento.

Estas comprobaciones están de acuerdo con las de Deulofeu y Marrenzi¹⁰, de Buenos Aires, que al estudiar glutatión en sangre de sujetos aparentemente sanos encontra-

sanos encontró cifras extremas de 30-55,8 mg por ciento.

En veinticinco cardiopatas la glutatiónemia osciló entre 41,18 - 47,85, obteniéndose como cifra media 44,66 \pm 0,35, desviación "standard" 1,77 \pm 0,25 y coeficiente de variación 3,98 por ciento.

A continuación, las cifras estadísticas que obtuve de glutatión sanguíneo en aparentemente sanos y cardiopatas:

Glutatio-nemia	Nº de casos	Media \pm E. st.	Desv. st. \pm E. st.	Coef. var.	Cifras extremas
Aparentemente sanos	25	36,29 \pm 0,985	4,92 \pm 0,69	13,5 %	31,90-40,60
Cardiopatas	25	44,66 \pm 0,35	1,77 \pm 0,25	3,98 %	41,18-47,85

Los cardiopatas tuvieron entre sí concentración muy semejante de glutatión sanguíneo, pues osciló entre 41,18 y 47,85, como lo demuestra el estrecho coeficiente de variación de 3,98 por ciento, pudiendo afirmarse que todos presentaban aumento en la concentración de glutatión sanguíneo.

La diferenciación estadística de las medias entre aparentemente sanos y cardiopatas dio aumento de $8,37 \pm 1,04$, que equivale a 18,7 por ciento; este aumento es significativo, porque su probabilidad de error es menor de 0,001.

Seguidamente damos el detalle de la afirmación anterior:

Glutatio- nemia	Nº de casos	Media \pm E. st.	Aumento \pm E. st.	T 48	P	Porcentaje aumento	
Cardiopatas	25	44,66 \pm 0,355			Menor		
Normales	25	36,29 \pm 9,985	8,374	1,047	7,998	0,001	18,77%

No comprobé gran variación en las concentraciones de glutatión sanguíneo en cardiopatías con insuficiencia cardíaca y sin insuficiencia cardíaca, pues los promedios fueron 45,6 miligramos por ciento en enfermos con insuficiencia cardíaca y 49,90 miligramos por ciento sin insuficiencia cardíaca, dando una diferencia de 1,86. Presentando coeficiente de variación de 3,98 por ciento los veinticinco cardiopatas.

Encontré hiperglutacionemia en relación con sujetos aparentemente sanos; el aumento fue de $8,37 \pm 1,04$, que equivale a 18 por ciento, en relación a la cifra normal, siendo P menor de 0.001.

CONCLUSIONES

1ª) Cuantifiqué glutatiónemia en veinticinco sujetos aparentemente sanos que concurrían al Banco de Sangre del Hospital "Arzobispo Loayza" y veinticinco cardiopatas que concurrían al departamento de emergencia y al consultorio externo del departamento de Cardiología de dicho nosocomio, de Lima (Perú), siguiendo la técnica de Braier y Marenzi.

2ª) En veinticinco aparentemente

sanos, la glutatiónemia fue de 31,9 - 40,6, con promedio de 36,29, error "standard" $\pm 0,985$, desviación "standard" 4,92, error "standard" $\pm 0,69$ y coeficiente de variación de 13,5 por ciento.

3ª) En cardiopatas de diversa etiología y diferentes formas clínicas encontré hiperglutacionemia, con promedio de 44,66 mg por ciento, error "standard" $\pm 0,35$; desviación "standard", 1,77; error "standard", $\pm 0,25$, y coeficiente de variación, 3,98 por ciento, y cifras extremas 41,18-47,58 mg por ciento.

4ª) El aumento del glutatión sanguíneo en cardiopatas, en relación con sujetos aparentemente sanos, fue

de 18 por ciento, con probabilidad de error de 0,01.

5ª) La concentración de glutatiónemia no ofreció diferencia significativa en cardiopatas con y sin insuficiencia cardíaca.

RESUMEN

Se estudia la glutatiónemia en 29 sujetos cardiopatas, comparando los resultados con los de otros tantos sujetos aparentemente sanos.

Previamente se exponen los conocimientos sobre este compuesto químico en la sangre en diversos procesos fisiopatológicos. A continuación describe la técnica seguida para su investigación. Y en una tercera parte, da cuenta de los resultados obtenidos, que revelan hiperglutacionemia con un promedio de 44,66 mg por ciento. Finalmente, formula las conclusiones y cita la bibliografía consultada.

BIBLIOGRAFIA

1. Arriarán G. I.: Glutacionemia en gestantes aparentemente sanas. Tesis de Bachiller en la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, 1961.

2. Baker, A. B.: *Clín. Neurolog.*, 1955, 1: 557.
3. Binet, León y Weller, Georges: *Le Glutathion*. París, 1937.
4. Boiset y Boiset, C.: *La Crón. Méd.*, 1942, 59: 3.
5. Braier, B. y Marenz, A. D.: *Rev. Soc. Argentina Biolog.*, 1931, 7: 523.
6. Bromshtein, T. M.: *Méd. Exptl.*, 1940, 5: 75.
7. Cavallini, J.: *Jour. Biol. Chem.*, 1950, 183: 31.
8. Chiun, I. Ling and Bacon, F. Chow: *Jour. Biol. Chem.*, 1954, 206: 797.
9. Descalzi Picasso, J.: *Glutationemia en sujetos aparentemente sanos*. Tesis de Bachiller en la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima, 1958.
10. Deulofeu, V. y Marenzi, A. D.: *Química biológica*, 395. Buenos Aires, 1957.
11. Gamburg, R. A.: *Pediatrics*, 1943, 6: 49.
12. García Durán, L.: *Bioquímica del glutathion y su dosaje en la sangre en 100 sujetos normales*. Tesis de Bachiller en Medicina. Lima, 1939.
13. Guzán Barron, E. y Sinher, T.: *J. Biol. Chem.*, 1954, 209: 221.
14. Harrow, Chamelin y Mazur: *Pro. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1937, 37: 271.
15. Hopkins, F.: *J. Biol. Chem.*, 1929, 84: 269.
16. Houssay, B. A.: *Fisiología humana*, 403, 412. Buenos Aires, 1955.
17. Lavezzo, P.: *La Semana Médica*, 1952, 101: 258.
18. Lazarrw, A.: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1946, 61: 441.
19. Lovwki, E. y Dikhovichnayer: *J. Méd. Ukraine*, 1941, 2: 267.
20. Mitchell Philip, H.: *Bioquímica*, 40. Barcelona, 1956.
21. Palacios Irene: *La Crón. Méd.*, 1954, 71: 217.
22. Pi Suñer, A.: *Bioquímica*, 435. Barcelona, 1956.
23. Ramírez Novoa, J.: *Anales Facultad de Farmacia y Bioquímica*, 1956, 7: 410.
24. Regnier, W.: *J. de Physiol.*, 1934, 6: 8.
25. Santos, A. V.: *Glutationemia en sujetos alérgicos*. Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica. Lima, 1962.
26. Suénaga Pinillos, P.: *Glutationemia en sangre del cordón umbilical de recién nacidos*. Tesis de Bachiller en Farmacia y Bioquímica. Lima, 1962.
27. Torres Belón, H.: *Anales Facultad de Farmacia y Bioquímica*, 1957, 8: 381.
28. Vitkovskaya, G. L.: *Clin. Méd.*, 1938, 16: 991.
29. Zoltan Kovacs: *Klin. Woch.*, 1942, 21: 688.