
TRABAJOS DE LA SOCIEDAD DE ESTUDIOS DE PATOLOGIA QUIRURGICA

MECANISMO REGULADOR DE LA GLICEMIA

La alimentación suministra al organismo, ya bajo forma de azúcares o sustancias amiláceas, ya bajo forma de proteínas y tal vez de grasas, cantidades de glucosa muy variables; pero si se estudia en el organismo normal la cantidad de dicha sustancia presente en la sangre se halla constante o que oxila entre límites definidos. Existe, pues, un mecanismo regulador de la glicemia, susceptible de perturbaciones en ciertos estados patológicos, en el cual toman parte activa diversos órganos y de manera principal ciertas glándulas endocríneas por sus productos de secreción; es éste el punto que ensayamos analizar en el presente estudio tomando al respecto como bases las nociones clásicas y las últimas comprobaciones de laboratorio hechas por varios experimentadores: La Barre, Mc Cormick, la señorita O'Brien, Baldés y Silberstein, entre otros muchos.

Pero para poder dar cuenta exacta de la manera como se mantiene dicho mecanismo nos es preciso seguir la evolución de las sustancias hidrocarbonadas a través del organismo desde su entrada en él hasta su eliminación después de ser quemadas casi en totalidad, en una palabra, estudiar su ciclo en la economía.

Esto nos permitirá establecer el origen del azúcar sanguíneo y fijar cuáles son los factores que intervienen en la regulación de su tasa. Una vez conocido el ciclo de los carbohidratos nos será fácil determinar el papel de las glándulas de secreción interna y del sistema nervioso en relación con esos factores. De tal manera que para hacer nuestro estudio ordenado en cuanto sea posible, lo dividiremos en dos partes:

1ª Ciclo de los hidratos de carbono en el organismo normal.

2ª Papel de las diversas glándulas de secreción interna y del sistema nervioso en relación con el mecanismo regulador de la glicemia.

CICLO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ORGANISMO NORMAL

Las tres variedades de alimentos orgánicos, hidrocarbonados, albuminoideos y grasos, son capaces de proveer al organismo de glucosa "cuya presencia y metabolismo continuo en los tejidos es esencial para la vida y representa el inmediato manantial de liberación de energía que se relaciona con todos los procesos vitales". (Lovatt Evans).

a) Alimentos hidrocarbonados: Está a la cabeza entre los alimentos de esta clase la glucosa junto con la levulosa y la galactosa; ninguna de ellas necesita digestión por parte de los jugos intestinales para ser llevada al hígado por la circulación portal. No sucede lo mismo con los disacáridos y los polisacáridos que requieren un desdoblamiento previo en el intestino; así tenemos que la sacarosa se transforma en una molécula de glucosa y otra de levulosa, la maltosa en dos de glucosa, la lactosa en una de glucosa y otra de galactosa, la refinosa en una de levulosa y otra de melibiosa que a su vez se desdobla en galactosa y glucosa y el almidón en último término en glucosa pasando por dextrina y maltosa; llegan a éste estado de monosacáridos merced a la acción de diversos fermentos (invertina, maltasa, lactasa, ptialina, amilopsina, etc.), haciéndose aptos entonces para ser utilizados por el organismo.

Dos experimentos han permitido llegar a las conclusiones anteriores:

1º Si se inyecta lentamente una solución diluída de glucosa en la vena porta no se encuentra ésta en la orina, prueba de que el organismo la ha utilizado; con la levulosa los resultados han sido análogos; para la galactosa han sido inconstantes.

2º Procediendo de la misma manera con disacáridos y polisacáridos se ha visto que se comportan a la manera de sustancias extrañas, siendo bien pronto eliminados por la vía renal.

b) Alimentos albuminoideos: Los albuminoides contribuyen también en gran parte a la formación de glucosa después de la demolición de su molécula en aminoácidos mediante la acción sucesiva de la pepsina, la tripsina y la erepsina. No obstante, entre éstos aminoácidos solamente ocho sirven a dicho fin y son: la glicócocola, la alanina, la serina, el ácido aspártico, el ácido glutámico, la arginina y un producto de su desdoblamiento de ornitina, la cistina y su derivado la cisteína y la prolina, cuyas fuentes principales en la alimentación son la caseína, la seroalbúmina, la ovalbúmina y la fibrina. Es el hígado el órgano encargado de hacer la transformación en azúcar de los ácidos aminados en cuestión.

Esta participación de los albuminoides es fácil de poner en evidencia: si se someten perros a la inanición por varios días de manera que la cantidad de su azúcar hepática disminuya considerablemente y luego se les suministra una ración de proteínas se encuentra que dicha cantidad crece de manera apreciable. Por otra parte se ha observado que en perros despancreatizados la glicosuria aumenta al darles una comida de albuminoides, lo cual indica una alza de la glicemia.

c) Alimentos grasos: Respecto al papel de las grasas en la formación de glucosas los experimentadores no están de acuerdo: Bouchard y Desprez sometiendo perros a ayuno absoluto durante un lapso va-

riable de dos a seis días y dándoles luego alimentación grasa exclusivamente, encontraron el glicógeno hepático disminuído como si hubiese continuado el ayuno, en cambio en el músculo estaba aumentado en relación con los días anteriores, curiosa oposición de las aptitudes glicopéxicas de los grandes reservorios de carbohidratos; sin embargo se discute y aún está por estudiar lo que toca al hígado en esta función. Según Paulesco no existiría formación de azúcar a expensas de las grasas, pero a pesar de su autoridad en la materia aceptamos la primera opinión, según la cual la glicerina de las grasas serviría al músculo en su función glicoformadora, por considerar las experiencias al respecto suficientemente concluyentes.

Hasta aquí solamente hemos mostrado cómo cada uno de los tres grupos de alimentos orgánicos puede servir a la formación de azúcar en la economía, vamos ahora a ver qué cambios químicos deben efectuarse en cada uno de ellos para llegar al estado de glucosa o neoglucosa, única forma utilizable del azúcar en el organismo. Podemos sí establecer desde ahora que es el hígado el órgano de mayor importancia desde el punto de vista que nos ocupa. Pero para seguir el orden que nos hemos impuesto desde el principio, daremos comienzo con los hidratos de carbono:

Ya vimos cómo para entrar en el torrente de la vena porta los carbohidratos deben ser reducidos en el tubo intestinal al estado de monosacáridos; ahora bien, dichos monosacáridos llegados al hígado van a ser detenidos por él mediante transformación en glicógeno antes de ser cedidos a la circulación general. El paso a glicógeno comporta un proceso de deshidratación cuyo mecanismo aún insuficientemente conocido es aceptado sin embargo por la mayoría de los autores.

Los ocho aminoácidos y sus dos derivados que habíamos determinado atrás como generadores de azúcar en el organismo dan en primer término glicógeno: al llegar al hígado éste los descompone, parcialmente no en totalidad, ya que éste no es su único destino, en dos fragmentos, uno nitrogenado y otro carbonado, de los cuales el primero se elimina pronto en forma de urea, el segundo se reserva en forma de glicógeno. Falta ha calculado que cuatrocientas calorías dadas por cien gramos de albúmina trescientas ocho, es decir, un ochenta por ciento, deben ser atribuídas a glicógeno de origen proteico.

Por su parte, Lovatt Evans estima sólo en un cincuenta y ocho por ciento la cantidad de albúmina transformable en glicógeno. Es nuestra opinión que el problema no ha sido hasta ahora bien planteado dado que la riqueza de las diversas albúminas en los ocho aminoácidos generadores de azúcar no es igual.

En lo tocante a las grasas vimos la incertidumbre que existe todavía al respecto; parece no obstante, según las experiencias de Bouchard y Desprez, que el hígado no interviene al menos en la fijación del

azúcar proveniente de las grasas; son los músculos los que realizan entonces la glicopexia. La explicación más plausible de este hecho es a nuestro juicio la siguiente, basada en las teorías de la elaboración de la glucosa de que adelante hablaremos: las grasas animales producirían directamente glucosa asimilable por provenir de organismos semejantes, pero para las vegetales la incertidumbre persiste. La cantidad de grasa transformable en glicógeno se ha calculado en un diez por ciento.

Dando un vistazo de conjunto a lo que hemos dicho hasta ahora, podemos deducir a manera de conclusión general que en su evolución a glucosa y a neoglucosa, los diferentes alimentos glicoformadores tienen forzosamente en su mayoría que franquear la etapa de glicógeno y que éste es almacenado como reserva. Hemos dicho en su mayoría porque parte de los hidratos de carbono de la alimentación puede no ser reservada por el organismo bajo tal forma sino como azúcar proteídico o como grasa sobre todo cuando se toman aquéllos en abundancia. En resumen, el organismo hace sus reservas de carbohidratos cualquiera que sea su origen en la alimentación, bajo tres formas:

Glicógeno.

Azúcar proteídico.

Grasa.

Veamos por partes:

a) Glicógeno: El análisis químico del hígado fresco ha demostrado que encierra una cantidad de glicógeno que puede alcanzar un ocho o diez por ciento de su peso. Pero no es el único órgano que lo contiene: los músculos poseen dos quintos del glicógeno total y en los tejidos jóvenes se encuentra también. En el hígado el glicógeno se deposita al estado de masas amorfas, en suspensión coloidal; son las células centrales de los lóbulos hepáticos las que se muestran más cargadas y para cada célula la parte que mira al centro del lóbulo; parece que el glicógeno tiende a acumularse en las partes del órgano que avecinan los orígenes de las venas suprahepáticas, facilitándose así su paso a la circulación sanguínea después de transformación en glucosa. El glicógeno es detenido por el hígado a causa de su estado físico, coloidal, pues sus gruesas moléculas le impiden la difusibilidad, permanece por lo tanto encerrado en el interior de las células hepáticas y no puede atravesar la membrana que las envuelve y salir de ellas sino al adquirir el estado cristalóide por su transformación en glucosa. Cuando el hígado se hace por cualquier causa insuficiente en su función glicogénica los monosacáridos no pueden ser retenidos allí, pasan a la circulación sanguínea en masa, habrá hiperglicemia y glicosuria por lo tanto. Como veremos luégo el músculo y otros órganos y tejidos gozan también de la función glicogénica, pero en tanto que el hígado la lleva a cabo con cualquiera de los monosacáridos, aquéllos sólo pueden hacer las síntesis del glicógeno a base de glucosa, de tal suerte que en las

leves insuficiencias hepáticas la prueba de la glicosuria alimenticia puede fallar, en cambio la de la levulosuria no.

El glicógeno hepático tiene diversos fines: desempeña un papel antitóxico de grande importancia por medio de combinación, previo desdoblamiento en glucosa, con otros cuerpos dando glucósidos y formación sucesiva, después de oxidación, de ácidos glicurónicos conjugados, compuestos poco tóxicos que se eliminan fácilmente en la orina. Parece favorecer además otras funciones del hígado en particular la acetacidolisis, la combustión de las grasas, la uropoyesis, la transformación de creatina en creatinina, por último, y éste es indudablemente su principal destino, regenera glucosa que ha de pasar a la sangre por las ramas venosas suprahepáticas; es el único que nos interesa en el presente estudio. El mecanismo por el cual la célula hepática transforma el glicógeno en glucosa se resume en un proceso de hidrólisis, al parecer bajo la dependencia de un fermento encontrado en el hígado.

Tres hechos demuestran claramente esta transformación de glicógeno hepático en glucosa:

1º Si después de sacrificado un animal se toma su hígado y se lava hasta el momento en que el agua empleada no haga la reducción del licor de Fehling y luego, pasado cierto tiempo, se hace un nuevo lavado, se vuelve a encontrar glucosa. (Claude Bernard).

2º Tomando muestras de sangre de la vena porta y de la vena suprahepática, fuera de la digestión, se halla mayor cantidad de glucosa en la segunda que en la primera.

3º La extirpación del hígado ocasiona una rápida baja de la glicemia.

Pero el hígado desempeña con respecto al azúcar de la sangre no solamente una función de regulación sino también de elaboración; en efecto, si se inyecta una solución de glucosa comercial en una de las venas del pliegue del codo, ésta bien pronto aparece en la orina, experimento sencillo que demuestra la necesidad de una elaboración de la glucosa comercial para hacerse asimilable. Se ha ideado la teoría de la glucosa y para dar explicación a estos hechos, los autores que la sustentan exponen la cuestión en la siguiente forma: una solución de glucosa comercial abandonada a sí misma viene a la larga a quedar constituida en realidad por dos clases de glucosa, x y b , diferenciables entre sí por su poder rotatorio y que no encerrarían el grupo aldehído que se le asignaba a aquélla; ninguna de las dos es apta a las necesidades del organismo, se requiere su transformación en glucosa y en el hígado mediante pérdida de uno de sus grupos oxhidrilos (OH) para que pueda ser utilizada. Se describió primero la glucosa y como un óxido de etileno, hoy se le considera como un óxido de propileno. Lundskaar y Holbell han formulado en oposición a la teoría de la glucosa y la de la neoglucosa, *glucosa aldehídico*, que sería intermediaria a las glu-

cosas *x* y *b* y *asimilable*. No nos detenemos en ella para no alargar demasiado nuestro estudio.

El hígado va soltando lentamente esa glucosa elaborada a la sangre para que el organismo la queme a medida de sus necesidades. La combustión de la glucosa tiene lugar en la sangre misma, en los músculos y en los demás órganos y tejidos en actividad y de agua y anhídrido carbónico como productos finales.

El glicógeno del músculo es formado a expensas de la glucosa que del hígado pasa a la sangre y por las grasas como habíamos visto. Hay sin embargo, una gran diferencia entre el destino seguido por el glicógeno del hígado y por el glicógeno del músculo: en tanto que aquel es la fuente de la glucosa de la sangre, éste permanece en reserva para sólo ser quemado, después de transformación en glucosa, cuando ésta es insuficiente en la economía, pues normalmente el músculo aprovecha para su trabajo el azúcar sanguíneo. Al quemarse la glucosa en el músculo, lo dijimos ya, produce en último término agua y anhídrido carbónico, pero antes de llegar a estos productos finales de su desintegración pasa por muchas etapas de las cuales las mejor conocidas son la del ácido oxálico y la del ácido láctico. Se tiende a admitir hoy que entre la glucosa y el ácido láctico se colocan muchos cuerpos intermediarios de los cuales el más importante sería la glicerosa o glicerinaldehído; al mismo tiempo se produciría también una cierta cantidad de aldehído pirotartárico. Se ha tratado de averiguar si el hígado regenera azúcar a expensas de ese ácido láctico; las experiencias de Baldes, Silberstein y muchos otros son afirmativas en tal sentido; pero el hígado también puede fabricar ácido láctico a base de glucosa y de glicógeno; la reacción es por lo tanto reversible.

C6 H12 O6—2 C3 H6 O3

b) Azúcar proteídico: Otra de las maneras como el organismo hace reserva de los carbohidratos es bajo forma de azúcar proteídico a lo cual llega mediante combinación de glucosa con albuminoides en la sangre y en el protoplasma de las células. Los autores están acordes en admitir una elevación de la tasa del azúcar proteídico en la sangre durante su travesía por el hígado lo que parece demostrar que ese es uno de los lugares de su formación; por otra parte se asigna al pulmón la propiedad de desdoblamiento en glucosa que aceptamos sin reparos ya que rigurosos análisis de la sangre de los dos corazones, izquierdo y derecho así lo demuestran, en efecto las cantidades de azúcar proteídico halladas dan por término medio una proporción de 1,78 por mil para la sangre del corazón izquierdo y 1,40 para la del derecho. La existencia de azúcar proteídico explica la presencia de glucosa en la sangre cuando el glicógeno ha desaparecido del organismo.

c) Grasas: Una alimentación excesiva en hidratos de carbono tiene como consecuencia la transformación del exceso en grasa que se reserva en ese estado. Es el último recurso del organismo en la lucha por

sostener la glicemia en los límites de la normalidad ante los abusos alimenticios.

Damos por terminado el somero estudio que nos propusimos hacer sobre ciclo de los carbohidratos en el organismo normal y que nos habría de permitir establecer el origen del azúcar sanguíneo y los factores que intervienen en la regulación de su tasa; ha llegado, por lo tanto, el momento de dejar bien en claro la cuestión: hacemos resaltar ante todo el hecho de que el único azúcar identificado en la sangre es la glucosa, distribuido en el plasma y los glóbulos y en cantidad que puede variar de 0,80 a 1,80 por mil sin dar lugar a manifestaciones patológicas. Esa glucosa en las condiciones normales la suministra a la sangre exclusivamente el hígado, pero no de manera caprichosa sino de modo tal que mantiene en la circulación una cantidad suficiente, ni muy alta, ni demasiado baja, a pesar de los aportes alimenticios variables; esto lo puede hacer gracias a la función glicopéxica que le habíamos asignado y en la cual es ayudado eficazmente por otros órganos y tejidos, sabemos cómo. La *glicopexia* es pues factor fundamental en la regulación de la glicemia. A su lado podemos colocar el mecanismo destructor de la glucosa, la *glicolisis*. Un tercero y último factor de esa regulación lo encontramos en el *riñón por su limen de excreción para la glucosa*, pues es sabido que dicho órgano no deja pasar la glucosa a la orina mientras el valor de la glicemia no sea superior a 1,80 por mil; y aun cuando esta afirmación no sea del todo exacta se puede tomar como tal por ser la cantidad de glucosa eliminada normalmente en la orina tan pequeña que no se puede descubrir por las técnicas usuales.

PAPEL DE LAS DIVERSAS GLANDULAS DE SECRECION INTERNA Y DEL SISTEMA NERVIOSO EN RELACION CON EL MECANISMO REGULADOR DE LA GLICEMIA

Conocidos ya el valor normal de la glicemia y los tres factores esenciales de su regulación, vamos a pasar en revista las diversas glándulas de secreción interna y sus productos para tratar de asignarles el papel que les corresponde desempeñar en el ciclo de los carbohidratos y en virtud de ello la manera como ejercen su influencia sobre los factores que determinan la constancia en el valor de la glicemia. En último término diremos algo acerca de las funciones que se pretende asignar actualmente a la bilis en el problema que nos ocupa a la luz de experiencias bien conocidas y debidamente controladas y para terminar hablaremos de lo que en él toca al sistema nervioso.

Islotes de Langerhans del Páncreas Insulina. — Hace más de un siglo Cowley señaló por primera vez la existencia de lesiones en el páncreas de los individuos muertos de diabetes azucarada que como

se sabe está caracterizada por hiperglicemia y eso lo llevó a pensar en el posible origen pancreático de dicha enfermedad. Lancereaux y sus dos discípulos, Paulesco y Thiraloix, corroboraron con sus observaciones esta idea. En 1889 Von Merin y Finkowski demostraron que la extirpación del páncreas en los animales traía como consecuencia un conjunto de perturbaciones que semejaban en un todo el cuadro clínico de la diabetes mellitus del hombre; pero más tarde Schultze, en 1900, experimentando en perros, hizo ver que la ligadura del canal excretor del páncreas a pesar de causar la atrofia del órgano no conducía a tales perturbaciones. Esto hizo pensar que al lado del tejido acinoso del páncreas, órgano digestivo, existían en él grupos celulares destinados a una función diferente bajo la dependencia de los cuales estaban las perturbaciones señaladas por Von Merin y Minkowski.

El descubrimiento de los islotes del páncreas por Langerhans permitió entonces pasar del terreno de la hipótesis al de la realidad. Quedaba por averiguar de qué manera ejercían su función los islotes de Langerhans; fué Schafer, en 1916, quien insinuó la idea de la existencia de una hormona formada en esos islotes y que por tal razón denominó Insulina. Desde entonces los esfuerzos de muchos experimentadores se encaminaron al aislamiento de la supuesta hormona; a Banting y Best, discípulos de Mac Leod, de la Universidad de Toronto, les corresponde el honor de su descubrimiento (1923).

La Insulina se forma en la célula *b* de los Islotes de Langerhans como también en otros tejidos, en especial en la glándula submaxilar, pero sin duda alguna aquellos son los que la producen casi en totalidad por lo cual sólo tomaremos en consideración la Insulina pancreática en el curso de nuestro estudio.

Una comprobación muy sencilla pone de manifiesto el importante papel que toca a la Insulina en la regulación de la glicemia: Una inyección de cierta cantidad de Insulina a un animal, un conejo por ejemplo, produce rápida baja del azúcar sanguíneo; en los animales despancreatizados y en el diabético, cuyas glicemias son altas, sucede algo semejante y son bien conocidas las aplicaciones que este hecho ha dado a la Insulina en Terapéutica. La Insulina obra, pues, sobre la glicemia bien sea normal o bien haya hiperglicemia patológica o provocada.

Se trata de saber ahora por qué mecanismo la Insulina trae esa caída de la glicemia. Es múltiple: la Insulina favorece la formación y acumulación de glicógeno en el hígado y en el músculo, hace posible la glicolisis en los tejidos, reduce la formación de carbohidratos a expensas de las proteínas y de las grasas y hace pasar el azúcar libre de la sangre al estado de azúcar proteídico en combinación con los albuminoides de la sangre y del protoplasma de las células. Todas estas acciones no han sido totalmente confirmadas y no son aceptadas por todos los autores. Para la mayoría de los partidarios de la teoría

de la glucosa y la acción de la Insulina se reduciría a permitir al hígado la transformación de las glucosas x y b en glucosa y .

Relataremos una experiencia muy interesante publicada por Meyer en 1909 y citada por Roger en su Fisiología, que pone de relieve la acción favorable de la Insulina sobre la glucogenesis hepática: Este autor hizo una circulación artificial a través del hígado de un perro despancreatizado; en uno de sus lóbulos hacía pasar un líquido azucarado y en el otro, el mismo líquido adicionado de extracto de páncreas, y mostró que bajo la influencia de este extracto la cantidad de glicógeno formado era cuatro veces más considerable.

La liberación de Insulina a la sangre en los Islotes del páncreas, al estado normal, se muestra regida por el valor mismo de la glicemia, así cuando éste se sube aquélla es vertida a la circulación sanguínea en cantidad proporcional al exceso de glucosa de manera que lo haga desaparecer sin ocasionar hipoglicemia. No se ha determinado aún con exactitud si la mayor concentración de glucosa provoca la secreción de los islotes actuando sobre ellos directamente o indirectamente por medio de otras glándulas endocríneas o del sistema nervioso o bien por este simple mecanismo simultáneamente. De cualquier modo que sea, el hecho es innegable: La inyección de Insulina junto con glucosa produce mayor hipoglicemia que Insulina sola lo cual indica secreción del páncreas bajo la acción de la glucosa como origen del efecto hipoglicémico mayor. Otra prueba se encuentra al observar la curva de la glicemia cuando se dá una comida hidrocarbonada; en efecto la glicemia no es tan constante como se creía, siendo la causa principal de sus variaciones dicha clase de alimentación, pues el hígado no retiene la totalidad del azúcar que le lleva la vena porta: Si se toma una muestra de sangre a un individuo en ayunas y después de haberle hecho ingerir 50 ó 100 gramos de glucosa disueltos en agua, se toman otras y luégo se dosifica la glucosa en cada una de ellas se obtienen los siguientes resultados:

Glucosa en ayunas, 0,80 por mil.

Glucosa $\frac{1}{2}$ h. después de la ingestión, 1,80 por mil. (Comienza a bajar).

Glucosa 1 y $\frac{1}{2}$ h. después de la ingestión, 0,80 por mil o aún más baja.

Una segunda dosis de 50 gramos de glucosa a la hora y media de dada la primera ya no trae hiperglicemia. Si en vez de glucosa se experimenta con almidón, que se absorbe más lentamente, la hiperglicemia es menos alta pero más durable. En ninguno de los dos casos hay glicosuria. Las mismas experiencias hechas en animales despancreatizados dan como resultado una hiperglicemia creciente seguida de glicosuria a cada ingestión de glucosa o almidón. Aparece obvio que, en los dos primeros casos, la Insulina es la reguladora de la

glicemia y el alza de valor de ésta lo que hace que los Islotes de Langerhans entren a secretarla.

La conocida estimulación de la secreción externa del páncreas por la secretina formada en la mucosa intestinal, sugirió la posibilidad de que también estimulase la secreción de Insulina, buscándose así un nuevo factor en su mecanismo aparte del que acabamos de señalar. Las primeras investigaciones que se hicieron en ese sentido parecían indicar la necesidad de descartarlo, pero trabajos más recientes han tendido a corroborar la suposición que se hizo en un principio. Heller demostró que la inyección de extracto duodenal en conejos normales a los cuales se inyectaba antes glucosa, a la vez que excitaba la secreción de jugo pancreático prevenía una alza de la glicemia tan marcada como la que se observaba en los de control no sometidos a la inyección de extracto duodenal. De otra parte Laughton y Macallum demostraron que en perros despancreatizados las inyecciones de secretina carecían de influencia sobre la hiperglicemia. La explicación a las experiencias hechas por Heller se hacía entonces sencilla: A la excitación secretora de los Islotes del páncreas por la glucosa se sumaba la excitación por la secretina.

Es, pues, adquisición definitiva en fisiología la noción de excitación secretora de los Islotes de Langerhans por la secretina. En su apoyo está asimismo una comprobación clínica reportada a la vez por C. H. Jones, Kahn, Olmstead y otros autores y es ya frecuente asociación de trastornos digestivos con diabetes; el primero de ellos la ha hallado en cerca de un 50 por 100 de los diabéticos del Hospital General de Massachusetts.

Profundizando más en el asunto, Tuttle ha llegado a la conclusión de que el tripsinógeno es intermediario obligatorio en la acción de la secretina sobre el producto de los Islotes. Dice el citado autor que el páncreas ha de acumular suficiente provisión de Insulina y tenerla pronta para verterla a las horas de las comidas cuando en la sangre entra buena cantidad de los hidrocarbonados absorbidos. Pero algo ha de retener esa Insulina en el páncreas y habiéndose probado que el tripsinógeno la priva de actividad mas no la destruye, estima evidente que este es el agente que detiene su secreción y le permite acumularse lo suficiente para responder a las exigencias del azúcar sanguíneo después de las comidas; y agrega:

“Además de ésto, la liberación de Insulina del páncreas actuando como depósito ha de ser regulada cuantitativamente, so pena de resultar hipoglicemia. Parece entonces claro que la definida cantidad de alimento bajando del estómago excita la descarga de una definida cantidad de tripsinógeno que liberta una definida cantidad de Insulina para absorción de la sangre, cuya cantidad basta cuantitativamente para asegurar el metabolismo de la glucosa total contenida en la comida. Esta Insulina puede ser llamada la Insulina pancreática”.

Por seductora que aparezca la suposición de Tuttle no está a nuestro modo de ver exenta de objeciones. Dos se nos ocurren como las más serias:

1ª ¿Por qué no hay hipoglicemia después de una abundante comida de albuminoides que va seguida de liberación de buena cantidad de tripsinógeno?

2ª ¿Cómo puede el tripsinógeno antes de secreción retener la Insulina siendo ésta producto de una formación glandular independiente?

Si Tuttle hiciera referencia a la amilopsina y no al tripsinógeno, perdería su valor la primera de estas objeciones, la segunda sí subsistiría. Opinamos, basados en las anteriores consideraciones, que la supuesta intervención del tripsinógeno en la acción de la secretina sobre la secreción de Insulina, merece estudio detenido antes de ser rechazada o aceptada definitivamente.

Cápsulas suprarrenales Adrenalina.—En las cápsulas suprarrenales hay que distinguir desde el punto de vista fisiológico dos porciones que por lo demás tienen origen embriológico diferente: una cortical cuyas células tienen por función elaborar sustancias lipoides, al parecer lecitinas y éteres de la colesteroína; no nos detendré; y otra medular anexa al sistema simpático, generadora de la adrenalina, producto que imprime a las células que lo contienen notable afinidad por las sales de cromo (reacción cromófila).

A la adrenalina, llamada también suprarrenina o epinefrina y descubierta en 1901 por Takamine, químico japonés, corresponde aparte de su acción vasoconstrictora y otras la no menos importante de provocar hiperglicemia y glicosuria (F. Blum), ésta aparece media hora después de la inyección intravenosa de adrenalina y dura aproximadamente media hora también. Hedon cree que la hiperglicemia adrenalínica se debe a una excitación de la glicogenólisis hepática. F. Arnaud estima que su origen hepático no está aún bien elucidado y sugiere que se trata de un fenómeno tóxico análogo al que se observa en el curso de la cloroformización. La opinión de Hedon es la más aceptable. Parece que el principal excitante de las suprarrenales es la baja concentración en el azúcar sanguíneo.

Tiroides. Tiroxina.—Burn y Marks, en 1925, demostraron que dando a conejos glándula tiroidea diariamente en la alimentación al cabo de una semana se hacían relativamente refractarios a la acción de la Insulina, de modo que los síntomas de hipoglicemia no sobrevenían ni aún inyectándoles cantidades diez veces superiores a la dosis convulsiva usual; se hipersensibilizaban por el contrario a la adrenalina; la hiperglicemia provocada por ésta era entonces mayor. Prolongando la ración de tiroides por dos o tres semanas, los resultados eran inversos. De ahí en adelante los fenómenos se hacían cada vez más marcados, de manera que después de algún tiempo de cebo con tiroides se obtenía en ellos gran sensibilidad de la Insulina y una no-

table resistencia en el alza de la glicemia con la adrenalina. Al darles azúcar la glicemia no se afectaba o bien tras leve alza preliminar venía fuerte hipoglicemia con accidentes fatales.

Buscando interpretar estas experiencias se encontró que la causa de tales resultados estribaba: primero en una notable disminución del glicógeno en el hígado por incapacidad de dicho órgano para formarlo o al menos para almacenarlo, y segundo, en una mayor facilidad en la secreción de Insulina. En cuanto a la sensibilización a la adrenalina y la resistencia a la Insulina obtenidas en la primera semana de cebo no se ha encontrado aún una explicación satisfactoria.

A pesar de la luz que parecen arrojar los experimentos de Burn y Marks sobre la influencia ejercida por el tiroides en la regularización de la glicemia dista mucho de estar elucidado del todo tan intrincado problema.

Veamos por qué:

Es un hecho de fácil comprobación que la inyección de extracto tiroideo seguida de inyección de adrenalina trae mayor hiperglicemia que la inyección de adrenalina sola; y se ha demostrado también que el efecto hiperglicémico de ésta es menor en los animales tiroidectomizados que en los normales. De manera que si confrontamos estas experiencias con las de Burn y Marks aparece entre ellas una franca contradicción. Por otra parte, se ha visto que la extirpación del cuerpo tiroides hace a los animales más sensibles a la acción de la Insulina.

Al querer sacar algo en claro de los datos experimentales precitados nos encontramos con que la única conclusión segura a que podemos llegar por el momento es la siguiente: Que el tiroides, por sus productos de secreción, influye sobre los factores que regulan la glicemia; pero tratando de aplicar esos mismos datos a la interpretación de la manera como obra sobre dichos factores, hallamos una incertidumbre absoluta.

Siendo la tiroxina talvez el producto más importante del tiroides creemos lo más acertado unir a ella la acción fisiológica de la glándula en relación con la constante glicémica. La tiroxina fué extraída la primera vez por Kendall al estado cristalino.

Hipófisis. Extracto post pituitarios. — La hipófisis o glándula pituitaria se relaciona con el metabolismo del azúcar seguramente por el mismo mecanismo que las demás glándulas endocríneas, es decir, mediante una hormona, pero hasta ahora no ha sido posible retirar de dicha glándula producto alguno que pueda definirse como tal; solamente se conocen sus extractos. Debemos advertir desde ahora que es a los extractos del lóbulo posterior y del lóbulo medio a los que hemos de referirnos en adelante por unirse a ellos con exclusividad las funciones que en breve les asignaremos en relación con la glicemia.

Un hecho fundamental fué establecido por Borchardt en 1908. Este autor demostró que la inyección de extracto hipofisiario provocaba, a la manera de la adrenalina, fuerte hiperglicemia. La experiencia se ha repetido después muchas veces con resultados constantemente iguales. Hines, Leese y Boyd demostraron que, en los animales, la hiperglicemia y la glicosuria subsecuentes a inyección de glucosa junto con extracto hipofisiario eran mayores que cuando se inyectaba glucosa sola; y concluyeron de ahí que la retención de azúcar por los tejidos disminuía bajo la acción del mencionado extracto. Luego se observó que el aumento de azúcar sanguíneo era proporcionado a la cantidad de extracto inyectado; y que la hipoglicemia por Insulina se podía prevenir mediante inyección de extracto hipofisiario.

De todo esto se deduce el antagonismo entre el extracto post-pituitario y la Insulina. ¿Cómo interpretarlo? :

La dislocación del glicógeno muscular en glucosa en seguida vertida a la sangre es la hipótesis que sugieren Moehling y Ainslee. De acuerdo con ella la única diferencia entre la acción del extracto post-pituitario y la adrenalina radicaría en la electividad del primero por el glicógeno muscular al paso que la acción de aquélla se dirigiría en especial al glicógeno hepático. Esta manera de ver la cuestión no es unánime. Geiling y Britton creen que los extractos hipofisarios obran provocando secreción de adrenalina y no directamente.

Sea lo uno o lo otro recalcamos en que el fenómeno es constante; y nos permitimos hacer relación de algunas comprobaciones experimentales de importancia para el caso.

Primero. Perros hipofisectomizados se hipersensibilizan a la Insulina. Los accidentes de la hipoglicemia aparecen en ellos con dosis catorce y aún veintiuna veces menores de la necesaria para provocar los mismos accidentes en perros normales.

Segundo. El resultado es negativo si a perros puestos en las mismas condiciones se les administra antes de la Insulina una dosis suficiente de extracto hipofisiario.

Tercero. Perros a los cuales se les ha practicado hipofisectomía parcial, del lóbulo anterior, se comportan respecto a la Insulina como si fuesen normales.

Paratiroides. Cuerpos amarillos del ovario, etc.—No toman parte en el mecanismo regulador de la glicemia.

Bilis.—Las experiencias de Saadi, Mazim y F. Uselli tienden a demostrar la acción de la bilis sobre la glicogenolisis hepática y la glicemia: Si en un perro despancreatizado se introducen por la vena mesaraica dos centímetros cúbicos de bilis diluidos en seis de agua salada se obtiene hiperglicemia que dura alrededor de media hora. Si se repite la experiencia en un animal con páncreas el fenómeno es inverso, hay hipoglicemia. La explicación es la siguiente: En el primer caso la bilis que constituye un excitante fisiológico de la célula

hepática ha provocado descarga de azúcar a la sangre; en el segundo la bilis ha excitado las células del hígado y del páncreas a la vez y éstas han suministrado la hormona que permite la sobreactividad de la función glicogenoformadora.

El papel que las experiencias de Saadi, Mazin y Usulli parecen asignar a la bilis en el mecanismo regulador de la glicemia se precisan con mayor claridad al recordar que la mayor parte de la bilis secretada por el hígado es luégo absorbida por el intestino.

En resumen, respecto a funciones comprobadas de los productos glandulares sobre regulación de la glicemia y sin detenernos en mecanismo de acción, encontramos dos que obran hacia la hiperglicemia, la adrenalina y la hormona postpituitaria y dos hacia la hipoglicemia, la Insulina y la bilis. Cuando sus efectos antagónicos se equilibran, la resultante es un valor normal en la glicemia; si se quebranta ese equilibrio la hiperglicemia, o la hipoglicemia, según sea el sentido de la desviación patológica, no tardan en manifestarse.

Sistema nervioso. Vago y esplácnico.—Lo más importante de lo conocido hasta el presente respecto al papel del sistema nervioso en el mecanismo regulador de la glicemia se puede reducir a dos puntos principales: control de la secreción de Insulina por el neumogástrico derecho e influencia del esplácnico sobre la glicogenolisis hepática.

Del neumogástrico derecho: Cuando hicimos referencia, tratando de los islotes del páncreas, a la secreción de Insulina pusimos de presente la incertidumbre que aún existe en lo tocante a si dichos islotes son excitados directamente por la mayor concentración de glucosa en la sangre, o si por el contrario lo son de manera indirecta por hormonas de otras glándulas endocríneas, o por el sistema nervioso, o de estas tres maneras a la vez. Pues bien, a pesar de ser eso lo más acorde con la verdad nos atrevemos a afirmar sin restricciones que el nervio vago del lado derecho interviene en alguna manera como factor de control en la mencionada secreción. Experimentos lo suficientemente concluyentes iniciados hace catorce años, nos dispensan de toda duda al hacer esta aseveración. Los primeros fueron los de Corral, hechos en el laboratorio de Asher, en Berna, el año de 1918; se resumen en excitación del vago derecho a perros anestesiados y a los cuales se seccionaba previamente el plejo hepático en busca de eliminar la estimulación nerviosa de glicogenolisis en el hígado dado que se produjese; el resultado fué ligera hipoglicemia al practicarse la excitación.

En 1923 Carnrick, Mc Cormick y la señorita O'Brien repitieron las experiencias de Corral con algunas variaciones. Operaron en perros anestesiados por el éter y en gatos descerebrados. Los animales eran repartidos en dos lotes; a los de un lote, después de laparotomía, se les excitaba eléctricamente el nervio neumogástrico derecho a su entrada en el abdomen, a los del otro se les sometía a los mismos

procedimientos quirúrgicos que se habían practicado en los del primer lote para abordar el nervio pero no se les aplicaba excitación de ninguna clase; así obtuvieron Carnrick y sus dos compañeros resultados análogos y más demostrativos aún que los reportados por Corral en 1918.

Una nueva comprobación del efecto hipoglicémico que ocasiona la excitación del vago derecho fue hecha por Britton en 1925, quien practicó en gatos anestesiados con ácido barbitúrico la excitación a nivel del cardias después de haber cortado los ramales que el vago envía al estómago y a la parte superior del intestino delgado, como también el plejo hepático y los filetes que van a la glándula suprarrenal izquierda a fin de evitar una posible hipersecreción de adrenalina; esto lo hacía con algunas horas de anterioridad para dar tiempo a que se regularizara el nivel del azúcar sanguíneo si era que había sufrido variaciones como efecto de tales maniobras quirúrgicas, de manera que se evitaban lo más las causas de error. Pudo así el experimentador a quien nos referimos, dadas las precauciones de que se rodeaban sus experiencias, aducir una prueba evidente de la exactitud del fenómeno; en una de ellas sobre todo encontró claramente franca alza de la glicemia inmediatamente hubo cortado el vago, una baja considerable durante su estimulación y nueva alza al suspender aquélla. En las demás, de una serie de once experiencias, halló constante la baja a la excitación, pudo sostenerla de 1 a 3 horas y vió que suspendiéndola venía en seguida el aumento en el valor de la glicemia; el promedio de la baja fué de 0,18 centigramos por mil. En otra serie de seis experimentos en que llevó a efecto exactamente la misma técnica operatoria a excepción del aislamiento fisiológico del hígado por sección del plejo hepático el promedio de la baja fué de 0,27 por mil. Observó también que por lo general la caída de la glicemia, bien se hubieran cortado o no los nervios del hígado, se presentaba mayor cuando su valor inicial era alto. Hizo asimismo otras experiencias de control suprimiendo la circulación del páncreas mediante ligadura de sus vasos aferentes y eferentes y entonces no obtuvo ningún cambio en la concentración del azúcar sanguíneo al efectuar la excitación del nervio.

Si es verdad que desde 1918 quedó establecida la existencia de filetes en el neumogástrico derecho que tenían por función hacer bajar el valor de la glicemia fué sólo en 1925, gracias a los trabajos de Britton, cuando se llegó a la conclusión de que su verdadera acción se dirigía a estimular la secreción de Insulina.

Experiencias posteriores corroboraron las nuevas adquisiciones fisiológicas que surgieron de las hechas hasta entonces, citaremos una de las más sugestivas: en ella se hacía anastomosis de la vena eferente de cabeza del páncreas de un perro con la yugular de otro, estando sometidos ambos a anestesia por cloralosa; al perro receptor se le hacía

doble suprarrenoectomía para prevenir se presentase una hiperglicemia de origen adrenalínico que viniese a ocultar los efectos de la Insulina; por otra parte se establecía respiración artificial en el dador para hacer posible la abertura del torax con el objeto de permitir la excitación eléctrica del vago derecho cortado por debajo del punto de emergencia de los ramales cardíacos; la excitación del neumogástrico durante la transfusión se hacía por quince o veinticinco minutos; en seguida se separaban los animales y se tomaba sangre del receptor para analizar. Se encontró el azúcar sanguíneo de 1,15 por mil que era antes de la experiencia reducido a 0,75 por mil.

Poco tiempo después La Barre buscó definir si el excitante fisiológico de las fibras excitosecretoras de los islotes de Langerhans era la glucosa en aumento en la sangre para lo cual hizo los siguientes experimentos: Anastomosó, como en el caso anterior, la vena eferente del páncreas de un perro con la yugular de otro previamente suprarrenoectomizado e inyectó en el primero (dador) por vía endovenosa una cierta cantidad de glucosa en solución obteniendo como resultado una baja de un tercio aproximadamente en el valor de la glicemia del segundo animal (receptor). Luégo repitió el experimento habiendo antes practicado sección quirúrgica o fisiológica, por atropina, del vago derecho; en estas condiciones pudo ver que la inyección de glucosa en el dador no traía baja del azúcar sanguíneo en el receptor. Volvió nuevamente a repetir los mismos experimentos en compañía de Zuns, inyectando adrenalina en vez de glucosa y encontró que en ambos casos aparecía hipoglicemia en el receptor. De ello dedujo como conclusión que la adrenalina poseía acción estimulante directa sobre la secreción de los islotes. Aun cuando esta es talvez la interpretación menos forzada se podría pensar también que, como bajo esas condiciones experimentalse la hiperglicemia es a base de glucosa elaborada por el organismo y no como antes dependiente de la glucosa comercial aplicada en inyección, entonces fuese ya excitada la glándula de manera directa. Al menos dual aparece desde luégo el mecanismo excito-secretor de los islotes, nervioso de una parte y por adrenalina o por excitación directa con la glucosa de otra.

La existencia del factor nervioso se ha afirmado más aún en las últimas experiencias hechas con el fin de precisar el asunto; una de las más interesantes y de resultados más halagüeños es la siguiente: Se toman tres perros, A, B y C; se hace una doble anastomosis yugular carotídea entre A y B y se ligan a éste los demás vasos del cuello de modo que el cerebro de B sea irrigado por la sangre de A; en seguida, se anastomosa la vena pancreática de B con la yugular de C; B es sostenido vivo por respiración artificial; en último término viene la inyección de glucosa a A que causa hipoglicemia en C sostenida varias horas después de separado de B.

La buena serie de experiencias que acabamos de enumerar serían suficientes para dar absoluta certeza respecto a la acción excito-secretora del vago derecho sobre los islotes de Langerhans a no ser por los datos que suministra Clark hasta cierto punto en contradicción con ellas. Clark ha observado que a poco de cortado en un conejo el vago derecho por debajo de los ramales cardíacos el azúcar sanguíneo sufre una baja apreciable y que la tolerancia a las inyecciones de glucosa se hace mayor durante unos dos meses para luégo disimnuir y entonces la hiperglicemia consecuencial es más durable. Parece por estas observaciones, y así lo piensa Clark, que en el vago derecho hubiera fibras de dos clases para los islotes del páncreas, unas de acción inhibitoria tónica y otras secretoras. Queda por explicar en esta hipótesis por qué la tolerancia a la glucosa disminuye a los dos meses de vagotomizado el animal.

No hay duda alguna, pues, de que el centro neumogástrico participa en el control de la secreción insular y así mismo es evidente su sensibilidad al aumento de concentración del azúcar sanguíneo, pero no es posible aún definir con exactitud sus verdaderas funciones en el estado normal aparte de las condiciones especiales a que queda sometido el organismo animal en toda experimentación.

Las ideas expuestas por D. Santenose en un artículo intitulado "La dualidad hormonal de la secreción interna glico-reguladora del páncreas" que apareció en la *Presse Médicale* del 12 de noviembre de 1930, tienen excepcional importancia para la resolución del difícil problema que se presenta cuando se trata de precisar lo que toca al vago en el control de la secreción interna del páncreas. Procuraremos hacer un breve recuento de ellas:

Dice Santenose que al páncreas corresponde la función de mantener la excitabilidad refleja y por ello el tonus de los centros neumogástricos mediante su secreción interna. Transcribimos el siguiente párrafo: "... podemos afirmar hoy día, después de muchos años de larga y minuciosa experimentación que el páncreas secreta dos hormonas; una, la insulina propiamente dicha que parece tener su lugar de ataque a nivel de los tejidos donde precide el catabolismo de los hidratos de carbono, y la otra que hemos aislado de la Insulina y a la cual hemos dado el nombre de *vagotonina*, uno de cuyos principales papeles sería la regulación de la glicopexia hepática".

La presencia de vagotonina sería también indispensable al mantenimiento de una actividad normal del vago, pues se ha comprobado que en los animales sometidos a pancreatocotomía total sobreviene una disminución en la excitabilidad y el tonus de los centros neumogástricos y por el contrario no se presenta en los animales a los cuales se practica sólo pancreatocotomía parcial. Cita una larga serie de experiencias, hechas desde 1923 para acá, en apoyo de su tesis; no las mencionaremos, a pesar de su interés, por no extendernos demasiado. Con

la colaboración de H. Penan pudo extraer del páncreas dos sustancias, una hipoglicemiente y no vagotonizante y otra altamente vagotonizante, la vagotonina, diferente de la extraída por P. Gley y Kisthinois, sin ser tampoco colina ni ninguno de sus derivados. Con la vagotonina se obtienen hiperglicemias intensas y durables. Ha llegado a conseguir, en todas, de 135 experiencias, bajas de la glicemia de 1 a 0,60 y aún a 0,40 por medio de vagotoninas rigurosamente purificadas, haciendo inyecciones de 1 centg. a 1/10 de miligramo por kilogramo de peso, según el grado de purificación. Algunos autores han pensado que la vagotonina obra excitando la secreción de Insulina por intermedio del neumogástrico, pero habiéndose observado que la hipoglicemia aparece también después de pancreatemia se ha concluído que por sí sola es capaz de hacer bajar el azúcar sanguíneo y numerosas experiencias han llevado a creer que su mecanismo de acción se resume en hacer posible la formación y fijación de glicógeno en el hígado. En apoyo de esta hipótesis se encuentra una comprobación clínica de mucho valor. La mayor tolerancia para los hidrocarbonados en los individuos vagotónicos que en los hipovagotónicos. No ha sido posible saber si la vagotonina es secretada por grupos celulares independientes de los que producen la Insulina o si las dos hormonas son secretadas por las mismas células en momentos diferentes.

Como se puede apreciar, las investigaciones de Santenoise vienen a plantear en una forma diferente el mecanismo de acción del vago sobre la secreción interna del páncreas.

Del esplácnico.—Hasta hace poco se daba como explicación a la hiperglicemia y a la glicosuria consecutivas a la picadura del cuarto ventrículo entre el origen del décimo nervio craneano y los auditivos, que hizo por primera vez Claude Bernard, una hipersecreción de adrenalina. Pero luego, al demostrarse que la sección del esplácnico impedía que el fenómeno se produjese, se hubo de aceptar la intervención de este nervio y se rechazó la supuesta hipersecreción adrenal por estar comprobado que la adrenalina al circular en el organismo activa la glicogenolisis hepática y por ello aumenta la cantidad de azúcar en la sangre. Además se demostró que la excitación de los filetes hepáticos del nervio ya seccionado traía hiperglicemia.

No es de dudar por lo tanto que el esplácnico tenga fibras excitadoras de la glicogenolisis hepática y de ahí se deduce que en la medula debe existir algún grupo celular de donde partan esas fibras y al cual debe corresponder la regulación del desdoblamiento de glicógeno hepático en glucosa. Es lo más lógico pensar que el excitante normal de ese grupo celular sea la sangre cuando disminuye su concentración en azúcar.

En consecuencia el organismo para ejercer control sobre la glicogenolisis hepática que es el principal medio de defensa que posee contra la hiperglicemia, de la misma manera que lo hace con la se-

creción interna del páncreas que lo libra de la hiperglicemia según vimos ya, se vale de dos medios, al menos, el sistema nervioso y el producto de una glándula endocrínea (esplácnico y adrenalina).

BIBLIOGRAFIA

Lovatt Evans.—Recientes Adquisiciones en Fisiología (IV, edición 1929).

Alejandro Lipschutz.—Autorregulación Orgánica y otras Conferencias. (I edición, 1930).

A. C. Guillaume.—L'Endocrinologie et les Etats Endocrino Sympathiques. (I edición, 1930. Tomos 1º y 2º).

Libert.—Precis de Phatologie Gégérale. (I edición, 1924).

F. Arnaud.—Therapeutique Pharmacologique et Matiere Medicale. (I edición, 1930).

M. Loeper.—Therapeutique Médicale. (I edición, 1931. Tomo 3º).

Hedon.—Precis de Physiologie. (X edición, 1929).

E. Gley.—Traité Elementaire de Physiologie. (VI edición, 1924).

H. G. Roger.—Traité de Physiologie Normale et Pathologique. (I edición, 1928. Tomo 3º).

M. Chiray y F. Thiébaud.—Les Fontions Hepato Biliaires. (I edición, 1930).

La Presse Medicale.—12 de Nov. 1930. "La Dualité Hormonale de la Sécretion Interne Glyco Régulatrice du Pancréas".

Revista de Organoterapia.—Enero, Marzo, 1932. "Insulina. El Mecanismo Fisiológico Regulador de su entrada en la Sangre".

E. GOMEZ PINZON, ROBERTO ORDOÑEZ C.

