

TRABAJOS DE CONCURSO

La glucemia media fisiológica de los habitantes de la ciudad de México

Memoria que presenta el Dr. J. Joaquín Izquierdo a la Academia Nacional de Medicina, de México, para optar a una plaza vacante en la Sección de Fisiología.

I.—METODO DE ESTUDIO.

LOS progresos realizados por la Química biológica en la determinación cuantitativa de la glucosa de la sangre, son en verdad, modernos puesto que se han desarrollado en los últimos ocho años. Antes de este período, el estudio de la glucemia fisiológica, y mucho menos el de la patológica, tan sólo habían logrado atraer la atención de muy pocos investigadores, debido a la complejidad de los medios aconsejados para determinarla y a la cantidad de sangre que requerían. Su práctica quedaba reducida a los laboratorios de fisiología experimental, inaplicable al hombre y fuera del alcance del clínico.

El principal inconveniente que había, la gran cantidad de sangre necesaria, empezó a ser obviado con los llamados procedimientos microquímicos, iniciados por Folin y después perfeccionados por toda una serie de sabios americanos, que los han puesto cada vez más, al alcance de la práctica corriente del laboratorio.

Dehn y Hartmann (1), y también Lewis y Benedict (2), observaron que el ácido pícrico y la glucosa, calentados en presencia de soluciones alcalinas (carbonato de sodio), daban lugar a la formación de ácido picrámico, de color rojo, y que la intensidad de la coloración aumentaba con las cantidades de glucosa, proporcionalmente a ellas.

En este hecho están basados los métodos de los autores citados y los derivados de ellos, y su principio es perfectamente aplicable a las pequeñas concentraciones de glucosa, como las que se encuentran en la sangre.

Por lo que hace a su exactitud, Epstein (3), que ha empleado el método de Lewis y Benedict en más de 300 análisis, no vaciló en calificarlo de admirable tanto desde el punto de vista de su simplicidad, como de su precisión, y Poyales del Fresno (4), refiriéndose a la serie de métodos colorimétricos propuestos por autores ameri-

canos, en los que quedan comprendidos los que nos ocupan, afirman que son los más sencillos y exactos.

A pesar de que la cantidad de sangre requerida es bien corta, todavía puede tropezarse con algunas dificultades en los niños y en algunos adultos rehacios a la punción venosa, y por esto, con el fin de remediar a tales inconvenientes, Epstein (5) ha propuesto un método, derivado de los anteriores, cuyas ventajas son, primeramente, la pequeñísima cantidad de sangre necesaria, obtenible por simple punción de la pulpa digital o del lóbulo de la oreja, y además el corto tiempo que requiere, (7 u 8 minutos), y su adaptabilidad a la clínica, particularmente a la de niños, pero también a la de adultos. El procedimiento de Bang (6) ofrece ventajas semejantes.

Para el procedimiento de Lewis y Benedict (7) que es el que he seguido, y que será el único descrito en este trabajo, se necesitan los aparatos y productos químicos que se indican a continuación.

Colorímetros: pueden emplearse los de Duboscq y Hellige, o, a falta de ellos, simplemente dos tubos de ensaye perfectamente calibrados y graduados, colocados en una caja convenientemente dispuesta para que puedan compararse las coloraciones de los líquidos que contengan. Epstein adoptó para su procedimiento mencionado, el colorímetro para hemoglobina de Gowers-Sahli, dotado de tubos tipos adecuados con soluciones de ácido picámico.

El colorímetro de Hellige, de fabricación alemana y el de Hellige-Leitz, de posterior manufactura americana, son los que se utilizan con mayor frecuencia, proporcionan datos de gran exactitud y su precio es moderado.

El colorimétrico de Duboscq, de fabricación francesa, tiene el inconveniente de su elevado precio, pero es sin disputa el más exacto y permite apreciar pequeñísimas diferencias de coloración. Tanto por su exactitud como por tener a mano uno de estos aparatos, lo he preferido para todas mis determinaciones.

Además, se necesitan: tubos de centrifuga exactamente graduados, de 15 c. c.; pipetas graduadas de 1 y 3 c. c.; glucosa pura; ácido pícrico puro y anhidro que, como no existe en el comercio, debí preparar conforme la técnica de Follin (8) (§); solución de oxalato

(?) Se ponen en un recipiente esmaltado de 5000 c. c. de capacidad, 600 grms. de ácido pícrico húmedo, unos tres litros de agua destilada y 200 c. c. de sosa cáustica al 50 p₂. Se agita, y si es necesario, se calienta hasta disolución completa. Mientras se agita, se añaden 200 grms. de cloruro de sodio a la solución caliente, se enfria la mezcla hasta 30° C. sumergiendo la vasija en agua corriente, agitando de cuando en cuando, se filtra por un embudo de Buchner, y se lava el precipitado con una solución de cloruro de sodio al 5 p₂. Este precipitado (picrato de sodio), es transportado nuevamente a la vasija esmaltada y disuelto en 3 litros de agua hirviendo, adicionado de 50 c. c. de solución de sosa cáustica al 10 p₂ y de 100 gramos de cloruro de sodio. Se deja enfriar, se filtra y se lava, como antes, con solución de cloruro de sodio. Por dos veces más se repite la disolución y precipitación del picrato de sodio, lavando el picrato después de la última precipitación, con agua destilada en vez de la solución salina. El picrato purificado es llevado una postrera vez a la vasija esmaltada, disuelto en agua hirviendo y filtrado. Al picrato caliente se añaden 300 c. c. de ácido sulfúrico al 33.3 por ciento. Se deja enfriar hasta 30° C puesta la vasija en agua corriente; se filtra y se lava con agua destilada para arrastrar los sulfatos. Se deseca y guarda al abrigo de la humedad.

de potasio al 20 p 8 , y solución de carbonato de sodio anhidro (230 gramos en 1000 de agua destilada.)

Para todas las determinaciones retiré la sangre en la forma acostumbrada, por punción de las venas del pliegue del codo, y la recibí en pequeños frascos de dos onzas de capacidad, de boca ancha y tapón esmerilado, de los corrientemente empleados para el estudio químico de la sangre. Para evitar la hemocoagulación, se colocaba previamente en ellos diez gotas de la solución de oxalato de potasio al 20 p 8 , y después se les secaba durante varias horas en la estufa a 100°C. A esta técnica para recoger la sangre, que es la generalmente aconsejada por los autores, añadí como una precaución más para evitar la obstrucción de las agujas por formación de un coágulo en su interior, -cosa que no es rara.- el agregar al agua en que se esterilizaban por ebullición, una pequeña cantidad de oxalato de potasio.

Tan pronto como el frasco contenía 3 ó 4 c. c. de sangre, se suspendía la extracción, retiraba el frasco, lo tapaba y agitaba vigorosamente para evitar la coagulación, sin cesar el movimiento entantato la sangre no presentaba un aspecto completamente fluido.

Sabido es que, más rápidamente a 40°, pero también a la temperatura del laboratorio, la glucosa de la sangre desaparece, debido a la acción del fermento glucolítico, agente comparable a las diastasas, por sus propiedades, y probablemente originado en los glóbulos blancos. En consecuencia, como de no proceder inmediatamente, la glucolisis sanguínea es causa de que las cifras obtenidas por el análisis sean inferiores a las reales, y recordando también que Lépine (9) ha demostrado que en la sangre extraída de los vasos, una parte del azúcar virtual se convierte en libre, procedí conforme a la técnica siguiente (Lewis y Benedict):

Se ponen 2 c. c. de sangre exalataada en un tubo graduado de centrífuga, de 15 c. c., y se añaden 8 c. c. de agua destilada, para completar 10; se agita y se deja reposar por algunos minutos.

Se añaden 0,5 grm. de ácido pícrico en polvo, puro y anhidro, que precipita las proteínas y se agita con una varilla de cristal muy delgada, hasta que la mezcla del tubo toma un color pardo amarillento, uniforme. Se deja reposar diez minutos, agitando de cuando en cuando el contenido con la varilla de cristal, y se centrifuga por espacio de cinco minutos, a 1500 revoluciones por minuto. Al terminar esta operación, el tubo contiene en el fondo una substancia sólida sobre la cual sobrenada un líquido amarillo, del cual se filtran, sirviéndose de un pequeño papel filtro, 3 c. c. en un tubo de ensaye graduado, perfectamente seco. A este líquido que es el que nos va a servir para la determinación cuantitativa de la glucosa, añadimos 1 c. c. de la solución saturada de carbonato de sodio y procuramos que se haga bien la mezcla.

En un segundo tubo graduado, de 15 c. c. de capacidad, se ponen 3 c. c. de una solución de glucosa (tipo o *standard* de los autó-

res sajones), al 0,02 por ciento (†), —que por lo tanto contienen 0,6 miligramos de glucosa,— y como se hizo con la cantidad igual del tubo por determinar, se les añade 1 c. c. de la solución saturada de carbonato de sodio. También puede prepararse la solución tipo empleando directamente el ácido picrámico, que no existe en el comercio, pero que puede prepararse por procedimientos como el de Grete Egerer (10).

Ambos tubos se ponen a hervir en un baño de María a 100 C(*), durante 15 minutos precisos, pasados los cuales se retiran, se dejan enfriar lentamente y se diluyen, tanto la solución tipo como la desconocida, con agua destilada, hasta completar 10 c. c.

Es el momento de comparar las soluciones en el colorímetro de Duboscq, del modo usual y a la mayor brevedad, pues tal como Gradwohl y Blaiwas lo dicen, “las lecturas deben hacerse tan pronto como sea posible, pues los colores se deterioran con rapidez, produciendo diferencias de 1 a 3 puntos de la escala del colorímetro” (11.) Con la solución tipo se llena hasta la mitad una de las copas del aparato y el prisma correspondiente se introduce hasta que el vernier marque en la escala una división cualquiera que llamaremos V. En la otra copa se pone, también hasta la mitad, la solución que investigamos. En seguida, igualamos colorimétricamente las dos mitades del campo óptico del aparato, moviendo el prisma de la copa que contiene el líquido por determinar, y leemos el espesor de la capa líquida, marcado por una nueva cifra que llamaremos V'.

Cálculo: Vemos, conforme a las manipulaciones descritas, que 3 c. c. del filtrado tomado para desarrollar el color, representan 0,6 c. c. de la sangre original. El color producido por estos 3 c. c. es comparado e igualado con el producido por 0,6 miligramos de glucosa, que sabemos contienen los 3 c. c. de la solución tipo empleada. Y como ambas soluciones, —la tipo y la desconocida,— han sido diluidas a un mismo volumen (10 c. c.), el número de miligramos por centímetro cúbico de sangre se encontrará dividiendo la lectura de la solución tipo por la lectura de la solución desconocida, y la décima parte de esta cifra representará la proporción por ciento, del azúcar sanguíneo.

$$\frac{V}{V'} \times 0,1 = \text{miligramos de azúcar en } 100 \text{ c. c. de sangre.}$$

Ordinariamente coloqué el vernier de la solución tipo en 10. Ejemplo: Si leemos en la escala de la solución desconocida,

$$V' = 8,6, \text{ tendremos:}$$

(†) Se prepara disolviendo 0,10 gramos de glucosa químicamente pura y anhidra en 500 gramos de solución acuosa, saturada, de ácido picrico. La solución se conserva indefinidamente si se guarda en sitio obscuro.

(*) Como el agua hierve en la Ciudad, debido a su altura sobre el nivel del mar, a 93° C. usé una solución de cloruro de sodio, cuyo punto de ebullición era de 100° C.

10

— $X_{0,1} = 0,117$ miligramos por 100 c. c. de sangre.
8,6

Aunque ya he dejado dicho que no me ocuparé de otros métodos como los Bang (12), de Folin, de Myer y Fine, etc., sino únicamente del que he seguido en este trabajo, de Lewis y Benedict, quiero sin embargo, dejar consignado que Benedict lo ha modificado dando origen a un nuevo procedimiento que lleva su nombre (13). La principal modificación consiste en el empleo de una solución de ácido pícrico y picrato de sodio. El Dr J. A. Oribe lo estudió en su tesis inaugural de Buenos Aires (1918), y Galán lo ha dado a conocer recientemente, en la República Argentina (14). Hace menos de dos meses, Goiffon y Nepveux propusieron un nuevo método microquímico para la dosificación de las pequeñas cantidades de azúcar, por el licor de Fehling, según las técnicas ordinarias, en el cual se dosifica colorimétricamente el óxido de cobre, convirtiéndolo en ferrocianuro de cobre. Sus autores le conceden una gran precisión (15.)

II.—LOS RESULTADOS

Escogí como individuos de observación a personas en aparente estado de salud. Todas las observaciones se realizaron en idénticas condiciones, en las primeras horas de la mañana, —entre 7 y 8,— estando los individuos en ayunas, para evitar la glucemia alimenticia. También se evitaron los individuos que presentaron algún estado emocional, recordando que desde los trabajos de Cannon, Marañón, etc, se sabe que dichos estados determinan hiperglucemia. Así por ejemplo, en el curso de mis observaciones, un individuo impresionable sufrió una lipotimia pasajera, que fué contemplada por otro que esperaba su turno para proporcionar también sangre y que daba señales de temor. Renuncié a utilizarlo, por la razón expresada. La influencia es tan marcada, que Rolly y Oppermann, (16) Jacobsen (17) y Hirsch y Reinbach (18), refieren que las simples manipulaciones preparatorias que se hacen sufrir a un conejo antes de una operación, bastan para aumentar el azúcar sanguíneo, de 0,10 a 0,23 y, en ciertos casos hasta 0,27%, y si se desconoce, puede ser una grave fuente de error en la determinación del contenido normal de la sangre, en azúcar.

Nuestras observaciones son en número de sesenta y se encuentran repartidas en los dos cuadros que corresponden, respectivamente, a individuos del sexo masculino y del sexo femenino, que pueden verse a continuación:

CUADRO N^o. 1

NOMBRES	OCUPACION	EDAD	Cantidad de glucosa en 100 c ³ . de sangre.
Ponciano Díaz	Mozo	46 años	0,112
Jesús Tapia	„	18 „	0,129
Carlos Trejo	„	17 „	0,093
Enrique Rojas	„	19 „	0,108
Andrés Hernández . . .	„	30 „	0,145
Encarnación Zamora . .	„	18 „	0,176
Ramón Maldonado . . .	„	35 „	0,093
Francisco Torres	„	21 „	0,103
Raimundo Caballero . .	Empleado	21 „	0,082
José Gutiérrez	Mozo	20 „	0,110
Macario Caballero . . .	Empleado	24 „	0,142
Edmundo Azcárate . . .	Estudiante	25 „	0,121
Anastasio García B . . .	„	24 „	0,133
Juan Viveros	Mozo	23 „	0,133
Aurelio Palomares . . .	„	23 „	0,133
José F. Castillo	Estudiante	24 „	0,149
Gonzalo Cortés	Mozo	29 „	0,113
Luis Cervantes	Estudiante	20 „	0,114
Gerardo Varela	„	20 „	0,112
José G. Mungía	„	28 „	0,116
Juan N. Izquierdo	„	20 „	0,131
Bartolo Abad	Mozo	21 „	0,114
Mauro López	„	23 „	0,123
Juan Chavarría	Estudiante	28 „	0,126
Adolfo Arreguín	„	26 „	0,133
Armando Carmona	„	18 „	0,140
Salomé Mendoza	Mozo	22 „	0,120
José Montes de Oca . . .	„	27 „	0,131
Rafael Flores	Estudiante	22 „	0,126
Salvador Fernández . . .	„	25 „	0,119

Altura de la ciudad de México sobre el nivel del mar: 2268 metros. Presión barométrica media, en Hg: 586 milímetros.

Nuestras dosificaciones se refieren al azúcar libre, puesto que en el procedimiento empleado, no entra alguna de las acciones señaladas por los autores como capaces de producir el desdoblamiento del azúcar virtual (ácidos minerales); el ácido pícrico sólo da origen al ácido picámico, en presencia de la *glucosa libre*.

CUADRO N^o. 2

NOMBRES	OCUPACION	EDAD	Cantidad de glucosa en 100 c. c. de sangre.
Angelina Barron....	Enfermera	17 años	0,098
Socorro Velázquez...	Estudiante	19 „	0,124
Matilde González....	Afanadora	19 „	0,127
Juana Sánchez.....	„	26 „	0,116
María de J. Damiron.	Enfermera	17 „	0,112
Felicitas González...	Afanadora	19 „	0,151
Carmen Barron . . .	Enfermera	18 „	0,131
Jovita Ramos.....	Afanadora	18 „	0,128
Francisco Plata.....	„	35 „	0,128
María Jiménez.....	„	30 „	0,140
María Muñoz.....	„	25 „	0,128
Angela Ochoa.....	„	38 „	0,117
Emma Mazari.....	Enfermera	16 „	0,136
Teresa Sánchez.....	„	17 „	0,136
Wenceslada Martínez	Afanadora	46 „	0,106
Celestina Orozco ...	Enfermera	18 „	0,140
Josefina Ramírez....	Afanadora	28 „	0,105
Petra Cabrera.....	Enfermera	18 „	0,126
Cristina Enriquez....	„	16 „	0,140
María Espinosa.. . .	„	22 „	0,083
Irene Gómez.. . . .	Afanadora	20 „	0,116
Margarita Anzúrez..	Enfermera	16 „	0,128
Natalia Campos.. . .	Afanadora	37 „	0,100
Justina Patiño. . . .	Enfermera	18 „	0,117
Antonia Rosales.....	Empleada	17 „	0,107
Elvira Rojas.....	Enfermera	23 „	0,117
Justina Ordáz.....	„	20 „	0,131
Benito González O...	„	16 „	0,113
Genoveva Miranda...	„	22 „	0,135
Primitiva Anaya....	Afanadora	28 „	0,114

El siguiente resumen nos evitará molestias, condensando en forma más fácil de apreciar los datos de los cuadros anteriores:

Glucosa p. 100.	Hombres.	Mujeres.	Reunidos.
De 0,080 a 0,089.....	1	1	2
„ 0,090 „ 0,099	2	1	3
„ 0,100 „ 0,109.....	2	4	6
„ 0,110 „ 0,119.....	8	8	16
„ 0,120 „ 0,129.....	6	7	13

„ 0,130 „ 0,139	6	5	11
„ 0,140 „ 0,149	4	3	7
„ 0,150 „ 0,159	0	1	1
más de 0,150	1	0	1
	30	30	60

De las cifras encontradas, podemos concluir que la media fisiológica para los habitantes de la ciudad de México, está comprendida entre 0,100 y 0,140%, puesto que en un total de sesenta observaciones, cincuenta o sea el 83%, quedaron comprendidas dentro de esos límites. Si se considera únicamente a los hombres, quizá resulte algo mayor: 0,105 a 0,145%, pues de 30 observaciones, veinticuatro, o sea el 80%, quedaron encerradas en estos límites. En cambio, las cifras de la glucemia, en la mujer, quedan dentro de los términos generales ya enseñados, puesto que el 90% de las observaciones, (27 sobre 30), quedó entre, 0,100 y 0,140%.

Como límite inferior extremo, tenemos anotada una observación de 0,082 y otra de 0,083%, y como máxima, una sola de 0,176%. El resto de las observaciones difieren poco, en más o en menos, de los términos señalados.

La glucemia media resulta de 0,120%.

III.—VALORES ASIGNADOS A LA GLUCEMIA FISIOLÓGICA POR LOS AUTORES

Si hojeamos los tratados y monografías anteriores a los modernos métodos de dosificación de la glucosa sanguínea, hallaremos consignados como valores normales del azúcar de la sangre, cifras comprendidas entre 1 gramo y 1,50, por litro. Posteriormente estas cifras han sido rectificadas, reducidas un poco y marcados con mayor precisión los límites de las variaciones fisiológicas. Veámos a continuación cuales son:

- 0,100 por ciento en el plasma normal (Pearce y Macleod) (19.)
- 0,08 a 0,10%, en el individuo normal en ayunas (Hamman y Hirschmann) (20).
- 0,09 a 0,12%, en Madrid. (Marañón) (21).
- 0,100 a 0,150%, (M. Arthus) (22). Aunque es moderna esta octava edición, creemos que se descuidó en ella la revisión del dato.
- 0,100, por término medio (Lavín y Suñer) (23).
- 0,100%, (Brubaker) (24).
- 0,100%, a 0,150%, (Gley) (25). Nos atrevemos a repetir la misma observación que hicimos a los datos del Prof. Arthus.
- 0,075 a 0,095%, (Lépine).
- 0,088 a 0,105%, (E. Grigaut, P. Brodin y Rouzaud) (26).
- 0,065 a 0,105%, media 0,086%, (E. Liefmann y R. Stern).
- 0,088 a 0,131%, media 0,110%, (A. Gilbert y A. Boudouin), y probablemente hasta 0,150 (Boudouin, Reicher y H. Stein).

0,08 a 0,120%, (Gradwohl y Blaiwas) (11).

0,08 a 0,120%, (Joslin) (27).

0,078 a 0,104%, en el suero y 0,03 a 0,04 en los glóbulos (Rolly y Oppenheimer).

Abderhalden en su cuadro de composición de la sangre del perro, le asigna 0,109%, (28).

Naturalmente, todas estas cifras, con excepción de la última, se refieren a la glucemia fisiológica del hombre.

Comparados nuestros resultados con los datos que preceden, resulta que la glucemia habitual que encontramos para los habitantes de la ciudad de México, queda comprendida dentro de límites más elevados que los señalados para otros lugares.

IV.—NUESTRAS NOCIONES ACTUALES SOBRE EL ESTADO DE LA GLUCOSA EN LA SANGRE Y SOBRE LAS CAUSAS QUE DETERMINAN SUS VARIACIONES

a.—Estado de la glucosa en la sangre.

El estado que guarda la glucosa en la sangre, ha sido objeto de numerosas discusiones y dado origen a no escasos trabajos experimentales. Con toda certeza, una parte de ella, la llamada *azúcar libre* se encuentra disuelta en el plasma, pero a más de esta forma, se ha venido a demostrar la existencia del *azúcar virtual*, integrada por una serie de combinaciones con proteínas, quizá con lecitinas (Scott), y aun como quiere cierto autor, bajo la forma de algo parecido a un amboceptor (Allen). La primera forma es indiscutible y, para muchos autores, tal vez la única. Según Lépine (29), ciertas combinaciones de la glucosa dializan mejor que la llamada azúcar libre y, en consecuencia, cabe pensar que ésta no es tan libre como se asegura.

La llamada azúcar libre puede aumentar en la sangre por desdoblamiento de la virtual, gracias a la acción de un fermento del organismo, de gran importancia biológica, puesto que merced a ese desdoblamiento, la sangre es capaz de aumentar, casi instantáneamente, su riqueza en glucosa. Por su acción, la sangre de la carótida, en ciertas condiciones, puede contener más glucosa que la del ventrículo derecho (Lépine). Fuera del organismo el proceso también se realiza *in vitro*, por espacios de tiempo variables.

Desde las comprobaciones de Pavy y de otros autores, se sabía que el azúcar libre aumenta en un extracto de sangre, cuando se le calienta en presencia de un ácido. La proporción desprendida, por término medio, es de 70% del azúcar ya libre, según Lépine (loc. cit). La acción de un ácido débil, como el tártrico, es mucho menor que la que se obtiene dejando obrar el fermento, a 58°. Además, los ácidos desprenden, por lo general, menos azúcar en la sangre venosa que en la arterial, según puede comprobarse fácilmente comparando los efectos sobre la sangre arterial y sobre la de la vena porta, de un perro, durante la digestión que sigue a la ingestión de azúcar.

A pesar de las cifras que dan algunos autores y entre ellas las que anotamos de Rolly y Oppenheimer, se admite en general, que los corpúsculos están desprovistos de glucosa y, si acaso la contienen, es en muy pequeña cantidad. Las experiencias que se hicieron para negar su presencia se efectuaron con la levadura de cerveza, haciéndola actuar sobre el suero y sobre los glóbulos, por separado. Como en el segundo caso no se producía fermentación, se daba por demostrada la falta de glucosa en los eritrocitos. No nos parece decisiva la prueba, pues Lépine asegura que en los glóbulos hay más azúcar combinado que libre, en oposición con lo que se observa en el suero, y esto bastaría para explicar las diferencias de acción de la levadura.

El azúcar proteídico según ciertos autores (30), puede encontrarse en la sangre de ciertos animales, en proporción mayor que la forma libre, pero para ser evidenciado, se requiere la previa escisión de la compleja molécula que la encierra y la rotura de la unión que disimula su función aldehídica. La sangre venosa es más rica que la arterial. *In vitro*, la glucolisis carece de acción sobre estas combinaciones proteido-hidrocarnonadas que, en cambio, se reponen fácilmente por la acción en caliente de los ácidos minerales deluídos, que hacen dosificable la glucosa libertada. De ahí que, conforme a los autores citados, todo estudio de la glucemia debe comprender la dosificación del azúcar libre y la del azúcar total, que una vez determinados, dan por diferencia el valor del azúcar proteídico.

b—Glucógenolisis y hemoglucolisis.

Llevada al organismo normal por la alimentación y además, fabricada por éste, la glucosa se origina principalmente en los alimentos hidrocarbonados y también, aunque en pequeña escala, en algunas substancias proteicas (ácidos aminados: glicina, alanina, ácidos aspártico y glutámico, etc.) y quizá en las grasas.

Su concentración en la sangre se mantiene maravillosamente constante por un mecanismo regulador en directa relación con las formas de almacenamiento, hepática y musculares, bajo la forma de glucógeno. Por más que hígado y músculos posiblemente contienen, por peso, idénticas cantidades de glucógeno, Von Noorden (31) hace notar, llamando “depósito de glucógeno” al primero y “recipientes de glucógeno” a los segundos, que su significación es muy diferente, pues cuando hay demanda de glucógeno o dextrosa, élla se hace primeramente al hígado y después a los músculos. Para v. Noorden, la unión del glucógeno con las células hepáticas sería menos firme que la unión de las células musculares con su huésped glucogénico.

El glucógeno es convertido en glucosa a medida que las necesidades del cuerpo lo requieren; sólo una pequeña parte de los hidratos de carbono se emplean en los procesos constructivos del cuerpo (v. gr., construcción de un ácido nucleínico), el resto sirve para la producción de energía (calorífica y mecánica.)

Sin detenernos a considerar la naturaleza de las primeras etapas, probables divisiones por hidrolisis, que ya libertan y hacen útil

parte de la energía química, los últimos procesos son oxidaciones en las que la mayor parte de la energía obtenible se pone en libertad bajo la forma de calor.

El proceso completo, conocido con el nombre de glucolisis, o mejor, de *hemoglucolisis*, para ser bien conocido, no sólo requiere una dosificación del azúcar libre, sino también del combinado, pues ya dejamos apuntadas las incensantes transformaciones que pueden transmutar una forma, que sufre el fenómeno, en la otra que escapa a su acción. La glucolisis también tiene lugar *in vitro*, de la misma manera que en los capilares, sin otra diferencia que su menor velocidad (60 veces menor), lo que no impide a Lépine (32) afirmar su analogía, teniendo en cuenta que tanto en una como en otra, el azúcar libre pasa al estado de azúcar combinado y recíprocamente. Aparente o real, la glucolisis se expresa por el tanto por ciento de pérdida del azúcar inicial; normalmente, si 100 representa la glucemia arterial, la de la sangre venosa es 87 y la glucolisis 13. Pero hay casos de normalidad en los que la divergencia puede llegar a ser considerable, en más o en menos (Lépine).

La naturaleza de las sustancias que se producen por la glucolisis de la dextrosa quedó por mucho tiempo hipotética, hasta que al cabo de algunos años se pudo empezar a conocerlas, gracias a los estudios *in vitro*.

Ludwig admitía que la oxidación se verificaba en la sangre misma, pero ahora se sabe que su sitio es en los elementos figurados de los músculos y de las glándulas y apenas si, en pequeñísima proporción, en la sangre. Ninguna oxidación tiene lugar en el suero, fuera de la debida a la alcalinidad de la solución, y eso por un proceso muy diferente de la glucolisis.

Por más que Vaughan Harley (33) había notado desde 1893, que la sangre de los perros cuyos ureteres habían sido ligados, después de la inyección endovenosa de grandes cantidades de glucosa era más rica en ácido láctico que en glucosa, y que Bach y Batelli ya habían indicado a este ácido como el primer producto del desdoblamiento de la dextrosa, no fué sino hasta 1911 cuando el Profesor Slose, de Bruselas (34), comprobó por primera vez la presencia del ácido láctico en la sangre abandonada a la estufa por cierto tiempo.

Los resultados de Slose no confirmaron el rendimiento hipotético $C^6H^{12}O^6 = 2(C^3H^6O^3)$, pues además encontró alcohol entre glucosa ác. láctico

los productos, y Mad. Kraske (35) ha comprobado que las cantidades producidas de ácido láctico, no compensan sino una décima parte de las pérdidas de glucosa. Kondo y v Noorden llegan a parecidas conclusiones.

Créese que la glucosa no llega desde luego a su escisión en dos moléculas de ácido láctico, si no es por medio de productos intermedios cuya naturaleza es muy discutida; para Embden, el más importante sería el aldehído glicérico y en verdad no faltan las pruebas

de su aserto, como tampoco las que demuestran el papel del metilglioxal.

De todos modos, parece bien averiguado, dejando aparte los detalles, que la serie de transformaciones es como sigue:

Glucógeno \longrightarrow Dextrosa \longrightarrow Acido láctico \longrightarrow C^2O \longrightarrow H^2O

Toda la serie de transformaciones es el resultado de las acciones de cierto número de enzimas. La enzima que transforma los aldehidos cetónicos y el metilglioxal en ácidos láctico y mandélico, sería la *glioxalasa*, encontrada por Dakin y Dudley (36) en la sangre, el hígado, el tiroides, los músculos, etc. y *no en el pancreas*, que encierra una substancia que se destruye por el calentamiento a 85° , durante diez minutos. Esta substancia inhibe la acción de la glioxalasa o la destruye rápidamente; la más pequeña porción de pancreas impide los efectos de la glioxalasa (Lépine) (37).

Tampoco se han puesto de acuerdo los químicos en lo que se refiere a los productos intermediarios al ácido láctico y al ácido carbónico. Mientras Slosse cree que el ácido láctico da lugar a ácidos acético y fórmico, Neuberg declara que el ácido pirúvico, que proviene directamente del ácido láctico, por oxidación, sería el intermediario esencial; posteriormente, el ácido pirúvico pasaría al estado de acetaldehído, por pérdida de una molécula de ácido carbónico.

La concepción de Slosse tiene en su apoyo que el ácido fórmico existe normalmente en la orina, según Stephenson y Schellback (38) y que también, después de la administración de glucosa, se encuentra en ella ácido oxálico (39 y 40).

La transformación del ácido oxálico, dando origen a óxido de carbono (CO), ha sido estudiada experimentalmente por Lépine y Boulud (41).

Las huellas de alcohol que encontró Slosse como producto de la glucolisis *in vitro*, la misma comprobación hecha por otros autores en en los tejidos, *in vitro*, y también el hecho de que, en ocasiones se ha obtenido alcohol por destilación de órganos frescos (42), son pruebas de que el alcohol puede originarse en los tejidos, pues es imposible admitir que su presencia en ellos resulte, como algunos quieren, de su formación en el intestino, cosa inverisímil porque se necesitaría que la cantidad de alcohol formado fuese muy grande para resultar demostrable en los tejidos.

A pesar de las críticas que han merecido, Lépine (*loc. cit.*), califica de célebres las experiencias de Stoklasa que tienden a demostrar en los tejidos la presencia de zimasa que provocan la fermentación alcohólica. Ciertamente, hay que recordar con A. Gautier, que en los animales superiores muchos tejidos viven una vida anaerobia, pero como Lépine hace observar, de ahí no hay que pretender, como algunos, que por la falta de oxígeno han de ser el sitio de una fermentación alcohólica. Pero lo que parece indiscutible, es la producción de huellas de alcohol en los tejidos y en la hemoglucolisis. Lo probable es que la hemoglucolisis varíe mucho según los órganos y los tejidos.

Por último, en el excelente trabajo de Lépine a que me venido refiriendo en último lugar, se recuerda que si se produce ácido glicurónico cuando se ha combinado un compuesto aromático al eslabón aldehído de la glucosa, el eslabón de función alcohólica, CH^2OH , es el que se oxida. Es probable que esta glucolisis especial se verifique en la sangre, al menos en parte; de todas maneras, el ácido glicurónico se destruye normalmente en la economía, y normalmente se encuentra en la orina, aunque sólo como ligeros idicios.

c.—Las variaciones de la glucemia.

Muchas sustancias son capaces de obrar sobre la glucolisis, aumentándola o menguándola, y de producir al mismo tiempo, variaciones concomitantes de la glucemia. El óxido de carbono, las sales de uranio, el cloroformo, la piridina, el éter, el cloral, la morfina, la estricnina, el curare, las sales de cinc (43), la adrenalina y la yodotirina, producen hiperglucemia y glucosuria, que pueden atenuarse por la amplia administración de oxígeno (44). Durante la anestesia hay hiperglucemia y, si es prolongada, glucosuria. Poco sabemos todavía acerca del modo de obrar de todas esas sustancias y por eso nos limitamos a catalogarlas, —con excepción de las dos últimas— en un grupo que se domina de las *hiperglucemias tóxicas*.

La floridzina produce una glucosuria singular que ha dado margen a numerosas discusiones. Aunque según muchos autores no produce modificaciones en la glucemia, conviene que, en busca de la verdad, recorramos nuestros conocimientos actuales a este respecto. En 1886, cuando era universalmente admitido el axioma de que toda glucosuria está bajo la dependencia de una hiperglucemia, v. Mering (45) dió a conocer el curioso hecho de que administrando a un perro, *aún en estado de inanición*, una dosis suficiente de floridzina, se le hacía rápidamente glucosúrico, a pesar de que la dosificación del azúcar sanguíneo practicada en el mismo momento denotaba glucemia normal y aun hipoglucemia. El descubrimiento fué ampliamente confirmado (46) (47), pero no tardó en reconocerse que a veces la floridzina produce hiperglucemia, no sólo en el conejo, donde, Coolen (48) la descubrió, sino también en el perro y el gato (49). Después de un cuidadoso e interesante estudio, el Profesor Lépine (50) resume la cuestión, en un trabajo reciente, de esta manera:

“El primer efecto de una dosis muy pequeña en el animal sano, parece ser, teniendo en cuenta los hechos señalados en el hombre por Teissier y Rebattu, la movilización de una parte del glucógeno hepático. Con una dosis más fuerte, se produce un desprendimiento de azúcar, a expensas del azúcar virtual, en los diversos capilares, pero muy especialmente en los del pulmón y del riñón. También es frecuente comprobar hiperglucemia, horas después de la inyección florizínica. Si el animal carece de reservas, lo que se observa, por el contrario, es hipoglucemia, debida a la pérdida del azúcar por la glucosuria. Es raro que la hipoglucemia sea precoz; siempre es progresiva”.

Los sueros y las toxinas también influyen sobre el contenido de azúcar de la sangre, pero su estudio todavía deja mucho que desear.

Pero lo que sin duda ofrece mayor interés, es lo relativo a la acción de los extractos de órganos y a ciertos productos endocrinos, entre los cuales ocupa el primer lugar el del páncreas, tanto por la intensidad como por la persistencia de su acción. Todos ellos obran, muy probablemente, introduciendo en la economía los principios que designamos con el nombre de secreciones internas, que normalmente son vertidos en la sangre y que no sólo son inofensivos, sino por el contrario, necesarios.

Con las experiencias de Mering y Minkowski, que practicaron la pancreatometomía parcial y total, aislada y seguida de transplantaciones del órgano a otros puntos de la cavidad abdominal, quedó demostrada la realidad de la importante secreción que vierten en la sangre los islotes de Langerhans y que tiene parte tan principal en el metabolismo del azúcar del cuerpo. Lépine ha demostrado que la pérdida real de dextrosa, por glucolisis, en el perro privado de páncreas, es menor que en estado normal, tanto *in vitro* como *in vivo*, y que, por el contrario, la excitación del páncreas y a veces la simple ligadura del canal de Wirsung, aumenta la glucolisis, haciendo que se absorba más abundantemente, el fermento activante.

Mientras unos admiten con Lépine la concepción anterior y creen que faltando dicha enzima hay acumulación de azúcar en la sangre (hiperglucemia), otros piensan que la secreción interna del páncreas regula en cierto modo la liberación de azúcar del hígado, y de su falta se sigue la hiperglucemia, porque el hígado la libera muy rápidamente. En ambos casos el exceso de azúcar pasa a la orina.

Zulzer creía que la liberación del azúcar del hígado estaba manejada por dos hormonas opuestas: una aceleradora (epinefrina), fabricada por las suprarenales, y la otra inhibidora, producto del páncreas. Si se extirpa el páncreas, predomina la hormona aceleradora, causando un aumento del azúcar (hiperglucemia) y consecuentemente glucosuria. En realidad la cosa no es tan sencilla, pues es probable, según Lépine, que todos los tejidos produzcan dos fermentos, uno glucolítico que no resiste a las temperaturas algo superiores a 50°C; el otro, que resiste a temperaturas muy superiores y que activa el fermento glucolítico. Ya nos es conocida la energía de los fermentos diastásicos producidos por el páncreas; sólo debemos añadir que también parecen poseer, *in vitro*, el poder de destruir las sustancias antiglucolíticas. Clark (51), valiéndose de una técnica muy complicada ha demostrado que, el líquido de una circulación artificial que irriga el páncreas y el corazón, parece tomar a aquel una sustancia, que permite al corazón emplear el azúcar que desaparece, en cantidad muy superior a la que utilizaba cuando el líquido no pasaba por el páncreas.

Partiendo de nuestros conocimientos sobre las relaciones que existen entre la secreción estomacal, ácida, y la pancreática, alcalina,

supusieron Murlin y Sweet (52) que después de una pancreatomecía, el ácido clorhídrico no neutralizado en el duodeno, debe penetrar en el sistema porta y provocar intoxicación hepática, con diabetes en los animales bien nutridos. Las experiencias de extirpación del páncreas han confirmado este modo de ver, pues en los casos en que se ha hecho primeramente una gastrectomía, dejó de observarse la profunda toxemia de los simplemente pancreatomecizados. Esto demuestra, lo mismo que los trabajos de Rona, que la concentración de los iones de H influye sobre la oxidación de la glucosa e hizo pensar a los autores de la experiencia, que la función interna del páncreas está en directa relación con la externa, que intervendría para neutralizar el contenido estomacal y para proteger al hígado, gracias a una regulación de la concentración de iones H en los tejidos, apropiada para la combustión de la glucosa. Estos resultados reciben apoyo con las observaciones de Murlin, Kramer y Marker (53), que han estudiado la influencia de los alcalinos sobre la hiperglucemia y la glucosuria de los perros operados de pancreatomecía parcial o total. La administración de $\text{C O}_3 \text{ Na}^2$ por vía bucal o intravenosa, determina la retención de cantidades más o menos considerables de glucosa exógena o endógena, sin que aumente la oxidación de la glucosa, lo que prueba, a lo que parece, el papel favorable de los álcalis sobre la oxidación de la glucosa en los perros pancreatomecizados.

Los primeros investigadores (Mering y Minkowsky) que comprobaron que las pincelaciones de adrenalina sobre el páncreas, determinaban glucosuria, variable según los animales, la consideraron de origen pancreático. Recientemente, Kleiner y Meltzer han tratado de resolver experimentalmente el problema, y aislando el páncreas del resto de la cavidad abdominal, han comprobado que la glucosuria producida en estas condiciones es tan sólo de los $\frac{2}{3}$ de la obtenida obrando sobre el páncreas no aislado. De sus experiencias infieren: 1º, que la pincelación del páncreas aislado sólo produce ligera glucosuria e hiperglucemia; 2º, que el aumento de producción de azúcar observado después de pincelar el páncreas no aislado, no puede ser de origen pancreático, sino debido al paso de la adrenalina al peritoneo. La contraprueba se hizo, pincelando las suprarrenales y verificando que los efectos eran aparentemente tan intensos como los obtenidos por la operación sobre el páncreas no aislado. Más adelante me referiré a la adrenalina.

Entre las glándulas endócrinas, también debemos citar al lóbulo posterior del cuerpo pituitario, que parece influir sobre la conversión del glucógeno en azúcar, merced a una acción semejante a la de la epinefrina. En cambio, el cuerpo tiroideo, o por lo menos su ingestión, parece inhibir la formación del glucógeno hepático (55). Para Janney & Isaacson (56), la consecuencia de la función hipoendocrínica del tiroideo, es la hipoglucemia, tal como se observa en el mixedema y el cretinismo.

Igualmente, es un hecho comprobado, que un vaso supervivien-

te, posee fuera del organismo la aptitud de destruir la glucosa disuelta en la sangre o en el líquido empleado para practicar la circulación artificial del órgano, independientemente del concurso de otros tejidos u órganos (57). Además, según Donati (58), en las experiencias de esplenectomía se produciría un aumento de la permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa, que al mes de la operación todavía es muy evidente y después se va disipando, observación que, por cierto, viene a contradecir la hipótesis emitida por algunos autores para explicar el aumento de la resistencia de los glóbulos rojos, que se observa después de la esplenectomía, según la cual el aumento sería debido a la presencia en la circulación de numerosos glóbulos jóvenes, que según Donati son menos resistentes que los maduros.

Desde las clásicas experiencias de Claudio Bernard sobre la desaparición del azúcar por enfriamiento prolongado, que puede llegar hasta producir la muerte, se conoce esta influencia de los descensos de temperatura. Si se enfría una pata a un perro curarizado, se comprueba que la sangre venosa es menos rica en azúcar que la de cualquiera de las calientes. Por un enfriamiento moderado, se obtiene hiperglucemia, aumento de la glucolisis y a veces glucosuria; es que los enfriamientos moderados obran como estimulantes, aumentando la glucolisis. Si los enfriamientos son intensos, la glucolisis disminuye (59 y 60).

Otro efecto del enfriamiento, observado por Bierry y Rauc (61) en los perros enfriados, es un aumento del azúcar libre de la sangre y una ligera disminución del azúcar proteídico, de los albuminoides y del agua. Por el calentamiento, la proporción de azúcar se acercaría a la normal, lo mismo que la del agua.

La elevación de temperatura aumenta *hasta cierto grado*, la glucolisis, probablemente por excitación de la actividad celular. El consumo que hacen de glucosa los animales previamente inyectados de esta substancia y colocados en una estufa, es mucho mayor que en las condiciones normales (62). Parece que el límite para la glucolisis se halla por encima de 40°C.

Sabido es que el glucógeno almacenado en los músculos, desaparece rápidamente cuando éstos son estimulados a contraerse (63), y que por eso se recurre a este medio cuando se quiere despojar a un animal de su glucógeno. El tétanos estrícnico que produce contracciones musculares excesivamente fuertes (64), u otros medios que lleven a la fatiga extrema, hacen que el hígado quede libre de glucógeno y pierda algún tiempo su poder de formarlos. Por otra parte, se observa que la aptitud del músculo, para contraerse, disminuye en la misma proporción que pierde su glucógeno (65). Y la aparición de ácido láctico en los músculos que se han contraído repetidas veces, también es un indicio de que los hidratos de carbono, son la fuente electiva de energía, de la contracción. Las variaciones de cociente respiratorio también confirman este modo de ver (66).

Ya dejamos dicho que todos los autores están contestes en que

el músculo gasta primero el glucógeno de los músculos, y después el hepático ("recipientes" y "depósito", de v. Noorden). Pero en lo que no hay unidad de criterio, es sobre sí el músculo que se contrae utiliza directamente la glucosa, o la consume previa transformación en glucógeno.

Mientras que las experiencias de Starling y Knowlton (67); Rhode (68); Locke y Rosenheim (69), y otros, parecen demostrar que el corazón sólo consume glucosa, Camis (70) afirma que no es la dextrosa del líquido empleado para la circulación artificial, si no el glucógeno almacenado en el corazón mismo el que se gasta. Diversas experiencias más recientes, parecen demostrar que es la glucosa la utilizada por el corazón; pero eso no obstante, no puede considerarse el asunto como resuelto para los músculos estriados, según puede verse en los trabajos de Albertoni y Monetti (71). Después de considerar estos autores que los músculos de ciertos animales contienen una cantidad notable de glucosa, mientras que en otros, - p. ej., el perro, - no se hayan más que huellas, hace notar que su cantidad va aumentando poco a poco en los músculos del perro después de la muerte, mientras que el glucógeno disminuye en igual proporción. En el perro y el conejo, durante la contracción muscular habría consumo de una notable cantidad de glucógeno y, en cambio, no se consumiría la glucosa; en los animales bien provistos de glucógeno, tampoco se consumiría la glucosa durante la contracción, o dicho de otro modo: cuando un músculo tiene a su disposición glucosa y glucógeno, al contraerse consume glucógeno y no glucosa. En los músculos del perro, contraídos hasta que se agotan, no han encontrado glucosa.

Señalaremos ahora, una causa de hiperglucemia que, cronológicamente, fué la primera en estudiarse, por Claudio Bernard, al practicar en 1855 su famoso piquete del piso del cuarto ventrículo. La marcada vasodilatación abdominal que acompaña al experimento y que hizo pensar a Claudio Bernard (72) que la causa de la diabetes estaba en el aumento de la circulación, fué bien pronto descartada como causante del aumento de la glucosa sanguínea y aún se demostró lo que hoy bien sabemos, que los espláncnicos sólo tienen fibras vasoconstrictoras.

Morat pensaba que entra en juego una acción nerviosa gluco-secretora, que obraría aumentando la transformación del glucógeno en glucosa. Las experiencias de Schiff y Moos, de Cyon, Aladoff, Eckard, A. y E. Cavazzoni, del mismo Morat y Dufour, parecen demostrar claramente la existencia de las fibras glucosecretoras encargadas de llevar al hígado las excitaciones simpáticas y contenidas en el tronco de los espláncnicos, pero las recientes experiencias de los fisiólogos americanos Wertheimer y Battex (1919), han enseñado que la administración de atropina que como sabemos paralizar los nervios secretores, carece de acción y es incapaz de suprimir la glucosuria producida por piquete bulbar, así como la producida por la asfixia.

La acción que hemos señalado a la adrenalina, determinante de hiperglucemia, que puede llegar hasta la disminución notable del glucógeno hepático, hizo pensar a varios autores que es diferente el mecanismo del fenómeno; la excitación de los espláncnicos produciría una hipersecreción adrenalínica y sólo por su intermedio determinaría hiperglucemia y glocosoria. La serie de observaciones y de hipótesis a que ha dado lugar la discusión es tan interesante y tan reciente, que me voy a permitir seguirla con mayor detalle.

Si por una parte, Meyer (73) opina que la extirpación o enervación de las suprarrenales evita la glucosuria por piquete del 4º ventrículo o por excitación de los nervios espláncnicos, Gautrelet (74); Macleod (cit. por Cannon); Wertheimer y Battez (75), negaron que la supresión de las suprarrenales suprimiera los efectos del piquete, en el gato.

La principal objeción que se ha hecho a la tesis que sostiene que la presencia de las suprarrenales es un eslabón indispensable en la realización del fenómeno, se debe a Kahn (76), que reprocha a las experiencias citadas en su apoyo, que han sido practicadas en animales moribundos, después de serios traumatismos y de anestesia, factores todos que sabemos que alteran profundamente el metabolismo del azúcar.

Kahn, que ha estudiado cuidadosamente los efectos del piquete, declaró al principio que la epinefrina no aumenta con esta operación, pero después, revisando el problema, ha comprobado que la descarga adrenalínica por el piquete es real (77). Tengo noticias de que Kahn ha publicado posteriormente los resultados de nuevas experiencias, pero desgraciadamente no he podido conocerlos (78). Tampoco he podido consultar un amplio trabajo de crítica, de Popielski (79).

Los datos de Kahn han merecido la crítica de dos de los más modernos investigadores del problema, Stewart y Rogoff, quienes hacen notar que el método colorimétrico que empleó es inadecuado para trabajos de determinación cuantitativa y que cuando usó el delicado método de irrigación en la rana, no tuvo en cuenta las condiciones del donante de la sangre examinada. Además, como el factor cuantitativo quedó ignorado, los resultados de Kahn sólo pueden considerarse aplicables al problema de la glucosoria.

Y a este propósito hay algo muy interesante: se ha venido a demostrar que para producir la glucosuria adrenalínica, es necesario inyectar una cantidad de adrenalina enormemente mayor que la que puede ponerse en libertad por la excitación nerviosa de las suprarrenales. Estudiando Osgood en el laboratorio de Cannon, los efectos que producen sobre la presión sanguínea las estimulaciones del nervio espláncico izquierdo, alternadas con inyecciones de adrenalina para comparar los efectos (80), ha demostrado que la cantidad secretada al cabo de cinco segundos de excitación varía entre 0,0015 y 0,007 miligramos. Si tomamos como cifra media, seguramente muy alta,

0,005 miligramos, y la duplicamos para tener el producto de las dos glándulas, la cantidad asciende a 0,01 centigramo. En cambio, para producir glucosuria por inyección de adrenalina, en un animal de dos kilos de peso, debe inyectarse una cantidad 200 veces mayor. Se ha abjetado que la adrenalina secretada sería más abundante si la excitación nerviosa durase más de cinco segundos, y que la cantidad de adrenalina que es preciso inyectar para producir glucosuria no sería tan grande si en vez de usar las vías intraperitoneal o subcutánea, se empleara la endovenosa, pero aún con estas concesiones, la cantidad de adrenalina que se necesita en la sangre para que haya glucosuria, es muy superior a la que sigue a la excitación fisiológica de las glándulas (Cannon).

En las experiencias de Macleod (cit. por Cannon), también tenemos las pruebas de que la cantidad de adrenalina producida por la excitación de las glándulas no es tan grande como la que se requiere aisladamente para producir glucosuria. Macleod encontró que, después de la destrucción de las fibras nerviosas que van al hígado, la excitación del esplácnico, no obstante que producía aumento de la secreción suprarenal, no acrecentaba el azúcar de la sangre. *En consecuencia, la hiperglucemia debida a excitación del esplácnico es un efecto nervioso que depende seguramente, de la presencia de la adrenalina en la sangre, pero la cantidad de la misma no es capaz por sí sola de evocar la hiperglucemia* (81). A mayor abundamiento, la hiperglucemia que sigue la estimulación de los esplácnicos, puede persistir mucho después del período de la excitación, mientras que las suprarenales, según demostraciones de Osgood, en el mismo laboratorio de Cannon, se fatigan rápidamente y dejan de responder al estímulo: son incapaces de acción prolongada.

Como complemento, también pudo demostrarse que puede producirse la hiperglucemia cuando las suprarenales están intactas, con sólo excitar los nervios que van al hígado. En consecuencia, la hiperglucemia de origen esplácnico es el resultado de una hiperglucógenolisis de origen nervioso, y no como lo cree Wilenko, debida a una disminución de la capacidad del organismo para quemar los hidratos de carbono.

Los trabajos que han aparecido más recientemente, en su mayor parte inclinados a la negativa, hacen pues, que cada vez se fortalezca más la convicción de que la glucosuria no depende de modo esencial de la descarga de adrenalina. Tampoco parece haber paralelismos entre las variaciones de las cantidades de adrenalina y de glucosa que contiene la sangre (83).

Para que estos resultados puedan llegar a considerarse como definitivos, es preciso antes, que se haya realizado un acuerdo en lo que toca a las condiciones de técnica experimental, cosa que según Stewart y Rogoff, todavía no se realiza. Especialmente, cuando se comprueba en el curso de un experimento que falta la glucosuria, o lo que es más importante, la glucemia, será preciso estar seguro, con

anterioridad, de que el organismo estaba preparado con una provisión suficiente de glucógeno

En las investigaciones de Stewart y Rogoff a que nos acabamos de referir y que son de las modernas que hemos podido conocer (84), se hace referencia a la observación de un número considerable de conejos que después de soportar hábiles extirpaciones de las dos suprarenales, conservaban sus hígados bien cargados de glucógeno. Otro tanto se comprobó en los gatos privados de una suprarenal, en los que se evitaba la secreción de la restante, aislándola de sus conexiones nerviosas. En estos animales, la asfixia produjo hiperglucemia, lo que demuestra elocuentemente que en sus condiciones todavía es posible la movilización del azúcar. El piquete también determinó hiperglucemia. De cualquier modo, en el caso de los conejos puede excluirse perfectamente la descarga adrenalínica como parte esencial del fenómeno, y en el caso de los gatos, la prueba es completamente concluyente. Se tuvo la contraprueba inyectando adrenalina bajo las mismas condiciones del experimento y comprobando la producción de la hiperglucemia.

En consecuencia, parece que ya podemos afirmar decididamente que las glándulas suprarenales no desempeñan ningún papel esencial en la producción de la glucosuria por piquete, y todavía tenemos margen para dudar de que lo tengan importante en alguno de los tipos de glucosuria o hiperglucemia descritos.

Cannon y Hoskins (loc. cit., pág. 278), también ha confirmado que la asfixia trae como resultado una gran actividad de la médula suprarenal, según puede comprobarse por el aumento de la adrenalina en la sangre que viene de ellas, al desembocar en la vena cava, y las observaciones de Burberg y Fridericia (85) y de Starkenstein (86), que comprobó que el aumento de CO_2 en la sangre desminuye la substancia cromafina de la médula suprarenal, también lo comprueban. Por su parte, Czubalski (87) ha inferido del hecho de que la presión sanguínea, en la asfixia, aumenta cuando las suprarenales están intactas y falta cuando se las ha extirpado, que la asfixia vierte adrenalina en la sangre. Y como ya hemos visto que la hiperglucemia es la acompañante normal de estos experimentos, se comprende cómo la asfixia da lugar al fenómeno. Starkenstein ha demostrado que la hiperglucemia que acompaña a la asfixia por el monóxido de carbono, también falta cuando se han extirpado las suprarenales.

La observación clínica desde hace tiempo ha venido refiriendo casos de glucosuria más o menos permanente, originados por diferentes estados emocionales. Es bien conocido el principio de aquella diabetes, citado por Naunnyn (88), en un hombre que descubrió el adulterio de su esposa, lo mismo que otras dos observaciones, citadas por el mismo como encontradas en su práctica, una de las cuales se originó en el bombardeo de Estrasburgo (1870). Schulze, Rajmann y Arndt, han estudiado las relaciones de la glucosuria con la depresión, la melancolía y el delirio alcohólico.

La experimentación, consagrado e indispensable método para hallar la verdad en Fisiología, empezó a estudiar el asunto desde 1878, en que Böhn y Hoffmann comprobaron que los gatos sujetos a una mesa de operaciones y traqueatomizados, (sin anestesia, que, como sabemos, es causa de hipèrglucemia) presentaban abundante azúcar en la orina por espacio de media hora, y que en ese lapso de tiempo el azúcar sanguíneo se hallaba ligeramente aumentado. Como el fenómeno se produce simplemente por la sujeción de los animales, lo llamaron "Fesselungdiabetes", y consideraron como posibles causas la traqueotomía, el enfriamiento o el dolor. Eliminadas las dos primeras, la tercera fué comprobada por excitaciones de los nervios ciáticos, por más que creyeron que cooperaban por el resultado el enfriamiento y algunos trastornos circulatorios. Eckard (89) verificó estos resultados en conejos, y Loewy y Rosenberg (90) en las operaciones dolorosas efectuadas en perros. Pero como lo hace observar Cannon (91), con toda justicia, no es justo dar el nombre de "glucosuria emocional" a lo que estos autores llamaron "Fesselungdiabetes" (diabetes por sujeción), desconociendo en sus resultados el elemento emocional y llegando a admitir que el dolor, que no pudieron eliminar de sus procedimientos experimentales, era la causa efectiva de glucosuria.

Cannon y De la Paz (92), considerando que la secreción adrenalínica está aumentada durante el miedo, y que la inyección de epinefrina produce glucosuria, fueron en realidad los primeros que insinuaron que pudiera tratarse de una glucosuria originada por una excitación emocional, y que, aún faltando el elemento doloroso de las experiencias de Böhn y Hoffmann, pudiera hallarse azúcar en la orina. El mismo Cannon, en unión de Shohl y de Wright, fué el primero en demostrarlo.

Su primer experimento consistió en repetir las experiencias de Böhn y Hoffmann, eliminando el factor doloroso por el uso de mantenedores cómodos, en los cuales los animales en experiencia, cuando mucho, daban signos de incomodidad (93). Se observó la glucosuria en doce de los gatos que se emplearon, al cabo de espacios de tiempo, por lo regular algo menores de hora y media. Apareció rápidamente en los animales que dieron señales inmediatas de temor o cólera, y mucho más tarde en los que sobrellevaban la experiencia con mayor tranquilidad. La temperatura rectal era vigilada constantemente, para descartar, como probable causa de la glucosuria, el enfriamiento.

La evidencia fué completa al comprobar los mismos resultados en los gatos que se habían mantenido tranquilos en las experiencias anteriores, dando resultados negativos. Colocados por separado en pequeñas cajas de alambre, un perrillo revoltoso les ladraba y daba señales de atacarlos; los gatos se ponían muy excitados y, al cabo de algún tiempo (4 horas), ya presentaban azúcar en la orina. Quedaban pues descartados como factores determinantes, el dolor el enfriamiento y la sujeción.

Dicen Cannon, Shohl y Wright, que puesto que la estimulación de los esplácnicos produce glucosuria, ya que las grandes emociones como la cólera y el temor van seguidas de descargas nerviosas a través de los esplácnicos, era de esperarse que la excitación emocional fuese acompañada de glucosuria. Pero lo que todavía se discute, del mismo modo que se ha hecho con relación al piquete, es hasta que grado, las suprarenales, que son excitadas en el proceso hasta producir aumento de su secreción, pueden participar en él. Cannon y sus colaboradores han encontrado que la orina de los animales adrenalectomizados cuidadosamente, quedaba libre de azúcar, aunque se les sujetara por tiempos dos o tres veces más largos que antes. Y sin embargo, a pesar de que por la decapsulación tenían los animales una disminución general del tono muscular, todavía desplegaban mucha de la cólera o excitación previas, al ser amarrados. Se sienten inclinados a creer que la glándula adrenalínica desempeña un importante papel en la glucosuria que resulta que la excitación esplácnica. Pero eso no prueba que en las experiencias de Böhn y Hoffmann el elemento emocional fuese el único responsable de la glucosuria, ya que las fuertes excitaciones de las fibras sensibles, producen descargas nerviosas a través de los esplácnicos e incidentalmente acarrear un aumento de la secreción de las suprarenales.

El Dr. Smilie, alumno de Cannon, ha verificado en el hombre las experiencias de su maestro, comprobando que de nueve estudiantes de Medicina, normalmente aglucosúricos, cuatro tuvieron glucosuria después de un duro examen y sólo uno de los nueve la demostró, después de uno fácil. Cannon y Fiske encontraron azúcar en doce de los veinticinco miembros del escuadrón de foot ball de la Universidad de Harvard, inmediatamente después de la contienda final, la más reñida de la estación. El único espectador examinado, resultó con notable glucosuria (94).

Más recientemente, Marañón, presentó en la sesión que dedicó el año pasado la Sociedad de Biología de Paris, al estudio de la fisiología normal y patológica del aviador, un trabajo sobre las variaciones de la glucemia (95), cuyo objeto fué estudiar si la emoción del vuelo determinaba en los aviadores alteración en la riqueza de la sangre. Las observaciones fueron practicadas en la Escuela de Aviación de Madrid, en dos clases de individuos: unos que volaban por primera, segunda o tercera vez, o que llevaban tiempo de no hacerlo; los otros, para que sirvieran de contraprueba, fueron dos antiguos pilotos, muy avezados al vuelo.

El estado de emotividad que determinan los primeros vuelos, aunque dominado por la voluntad, se externaba por manifestaciones muy diversas, variables de intensidad según el grado de emotividad del individuo (excitación motora; lucuacidad; temblor ligero de las manos en extensión; ligera hipertensión, y aumento del número de pulsaciones. En otros, por el contrario, manifestaciones de depresión, con hipotensión, palidez, etc.). Después del vuelo, el estado emotivo

crecía todavía más; en los pilotos avezados apenas se observaban estas modificaciones motoras y circulatorias. Pero lo más interesante para nosotros, es lo relativo a la glucemia, que ya desde antes del vuelo excedía a la cifra normal y después se acentuaba en la mayoría de los casos. Aún tratándose de vuelos fáciles para los pilotos antiguos, éstos también presentaron hiperglucemia y confesaron la intensa atención a que los obligaba la compañía de un observador no acostumbrado. No hay para que decir que estos estudios, que se refieren a la sangre, son mucho más interesantes que los de Cannon, que sólo se refieren a la glucosuria, por más que nos parece discutible que la acentuación de la hiperglucemia, después del vuelo, se daba únicamente al estado emocional y no también al enfriamiento.

Desde antes del vuelo comprobó cifras anormalmente elevadas en tres pilotos que volaban por primera vez (0,15; 0,16 y 0,19). En el último individuo, que volaba como observador por primera vez, la cifra, de 0,19 antes del vuelo, bajó a 0,18 después de él. En otro, descendió análogamente de 0,15 a 0,12; era un hombre frío, con pocas variaciones circulatorias y motoras. En el segundo hubo aumento de glucemia durante el vuelo, 0,16 a 0,19, con aumento de tensión y taquicardia. La observación IV es de un individuo que volando por segunda vez, al descender estaba menos emocionado que al iniciar el vuelo; la glucemia, elevada al principio (0,19), descendió después (0,17). En la observación V la glucosuria también creció de 0,10, antes del vuelo, a 0,16 después, y en la VI, pasó de 0,13 a 0,15. La observación VII corresponde a un piloto reciente que efectuaba uno de sus primeros vuelos, que resultó algo accidentado por avería del aparato. Desciende tranquilo, sin reacción motriz ni circulatoria, pero con bastante hiperglucemia (0,13 a 0,18). Un antiguo piloto que se prestó para la observación VIII, no volaba desde hacía algún tiempo; presentó poca emotividad, con ligeras variaciones circulatorias; pero, en cambio, acentuada hiperglucemia, aumentada por el vuelo (0,15 a 0,16). Las observaciones IX y X se hicieron en pilotos avezados que volaban varias veces por día. Aunque la variación circulatoria fué en ellos una rareza, no sucedió así con la hiperglucemia, que aumentó mucho durante el vuelo (0,10 a 0,15 y 0,12).

No puedo resistir la tentación de trasladar a continuación las consideraciones que se encuentran en uno de los trabajos de Cannon, citados, acerca de la utilidad de la hiperglucemia emocional. Mac Doughald (96) ha asociado instintos y emociones, juntando el "instinto de huida" con la "emoción de miedo" y el "instinto de belicosidad" con la "emoción colérica". Para él, en la vida salvaje las emociones de temor y de cólera, son igualmente seguidas de actividades que requieren la contracción de grandes masas musculares, en lucha suprema y prolongada, y, en tales condiciones, la movilización del azúcar resulta provechosa para los músculos que trabajan. El dolor, y la lucha, que casi siempre trae consigo dolor, cuando es posible, exige un esfuerzo muscular todavía mayor. "Un hombre o un animal,

llevados a la desesperación por el terror, están dotados de una maravillosa fuerza, y son notoriamente peligrosos en el más alto grado", Darwin (97). Aunque el dolor y otras grandes emociones, más bien producen de ordinario depresión, los efectos estimulantes del látigo y la espuela son ejemplos que demuestran su acción excitante primaria. Así es cómo el terror, la más depresiva de las emociones, obra primeramente como un poderoso estímulo. "En la agonía, —prosigue Darwin,— casi cada uno de los músculos del cuerpo entra en potente acción, pues un gran dolor impele a los animales y siempre los ha impelido durante generaciones infinitas, a hacer los esfuerzos más violentos y diversos para escapar de la causa del sufrimiento".

Pi y Suñer ha venido estudiando diferentes reflejos tróficos, cuyos efectos consisten en la descarga glucogénica del hígado, que trae por consecuencia el aumento de la glucemia: reflejos por el frío, la fiebre, el trabajo muscular, etc. y más recientemente, el que desde hace dos años designa con el nombre de *reflejo por hambre local* (98). Ha comprobado que si se impide la llegada de sangre a los tejidos, estos reclaman por vía nerviosa la glucosa que les es necesaria, del mismo modo que en el enfriamiento, la fiebre, el trabajo, etc. La descarga de glucógeno hepático dura unas tres horas sin menguar, has el momento en que empieza la desorganización de los tejidos por la falta de circulación. La repetición de las experiencias, valiéndose de circulaciones artificiales, le ha dado resultados que mucho se aproximan a los antes obtenidos ligando a un animal la aorta y la vena cava inferior, por encima del origen de los vasos celiacos y mesentéricos y de las arterias renales; sus animales resistieron muy bien, con tal de que sus miembros posteriores estuvieran bien calientes. Pi y Suñer infiere que: "Cuando una región bastante grande del animal no recibe, por intermedio de la sangre, la glucosa necesaria, invariablemente se produce un aumento de glucosa en la sangre circulante, por descarga glucogénica del hígado". Promete demostrar, en una comunicación posterior, que realmente se trata de un reflejo, cuyas vías intentará indicar.

Por último, después de hacer constar que intencionalmente nos conformamos con haber mencionado solamente, al principio, la hiperglucemia alimenticia, haremos constar que los rayos X producen *in vitro* glucolisis y acciones diastásicas más activas, al principio, y después, lo contrario.

V — LA HIPERGLUCEMIA DE LAS ALTITUDES ES UNO DE LOS MEDIOS DE ADAPTACIÓN DEL ORGANISMO A LOS LUGARES ELEVADOS

Ahora que conocemos las cifras que asignan los autores a la glucemia fisiológica de otros lugares y que hemos visto que entre nosotros es mayor, terminada la excursión que hemos hecho por los trabajos ajenos recogiendo los hechos y observaciones que hoy poseemos sobre las causas que aumentan fisiológicamente la cantidad de glucosa de la sangre, nos creemos ya preparados para entregarnos a

otras consideraciones que se nos ocurren saliendo del terreno de la observación en que nos hemos conservado en la primera parte de esta memoria, para entrarnos por el de la hipótesis, que no por no demostrada tiene menos valor en la Ciencia, pues como dice el Profesor Arthur en el prefacio de uno de sus libros, "la fisiología progresa de experiencias en hipótesis y de hipótesis en experiencias; cada experiencia conduce a una hipótesis; cada hipótesis a una experiencia que determine su valer".

Antes de presentar la nueva hipótesis, se hacía necesario hacer una revista, con pretensiones de completa, de todas las causas que modifican la cantidad de azúcar de la sangre, tanto para estar seguro de que la nueva concepción realmente lo es, como para ver si alguno de los hechos observados sirve para apoyarla, o, por el contrario, está en pugna con ella.

Nuestras dosificaciones glucémicas, dada la mira que perseguíamos, de ofrecer los primeros datos para el establecimiento de un dato fisiológico de los habitantes de la ciudad de México, fueron hechas con toda escrupulosidad. Elegimos el método de Lewis y Benedict, tanto por su exactitud, como por las ventajas que resultan de la cantidad de sangre empleada, mayor que en los procedimientos que sólo requieren unas cuantas gotas (disminución de los errores por medición de volumen y por multiplicación de los resultados). Por lo tanto tenemos confianza absoluta en nuestra técnica, —hemos comprobado la exactitud de nuestra solución tipo, comparándola con soluciones de glucosa conocidas,— y nuestras creencias se fortalecen todavía más, atendiendo a la uniformidad de resultados, comprendidos en su mayor parte dentro de unos mismos límites. Si en estas condiciones los valores medios que nos dan, son superiores a las cifras modernas de los autores, ¿porqué hay entre nosotros ese aumento?, ¿que causa tiene. cual es su utilidad?

Aquí es donde, adelantándome a las pruebas experimentales, aunque no de un modo absoluto, pues también me apoyaré en hechos de observación que otros han recogido, en lo que resta de esta memoria trataré de fundar, para que después otros la verifiquen, la hipótesis de que, la que en lo sucesivo llamaré *hiperglucemia de las alturas*, es, paralelamente a la hiperglobulia, uno de los medios de adaptación de los organismos a los lugares elevados.

Ya a primera vista el hecho es bastante admisible y comparable con el de la hiperglobulia de las altitudes, según podrá apreciarse comparando a continuación el resumen que nos da el Dr. Ocaranza, en un trabajo reciente (99), de las modernas nociones que poseemos sobre la función hematopoyética, con los datos que hasta ahora hemos adquirido con relación a la glucogénesis.

HEMATOPOYESIS

1^o—La hematopoyesis no es una función intermi-

GLUCOGENESIS

1^o—Constantemente los hidratos de carbono del organismo (glucosa y glucógeno) son gastados en los tejidos, en el

tente o extraordinaria, sino continua y vulgar.

2^o—La hematopoyesis puede exaltarse ya sea por excitaciones mecánicas sobre los centros reflejos por medio del neumogástrico o del nervio de Cyon; excitaciones motivadas por las marchas, las ascensiones y los mismos tropiezos respiratorios patológicos.

3^o—La hematopoyesis puede despertarse en el organismo por circunstancias diversas, reacciones humorales que obran directamente sobre los órganos hematopoyéticos.

Se ocurre desde luego que la causa de la hiperglucemia de las altitudes ha de encontrarse en alguna de las diversas circunstancias evocadas para explicar la hiperglobulia: baja tensión barométrica (586 milímetros de Hg., en México); mayor irradiación solar, etc., que obrarían directamente o por intermedio de reacciones humorales especiales. Pero puede entreverse cual es el factor más probable. Yo creo que, si no el único, al menos el más importante, es la disminución de la tensión parcial del oxígeno atmosférico, por las siguientes razones:

Aunque el primer acto de la glucolisis, según hemos visto, no es una oxidación, es un hecho comprobado que el oxígeno la favorece, hasta ciertos límites, gracias, seguramente, a que aumenta la actividad de las células. La disminución del oxígeno produce los efectos opuestos; a la altura del Monte Blanco (5944 M), Bayeux (100) ha

trabajo muscular, etc. y su pérdida es reparada por las transformaciones de las formas de almacenamiento, también constantemente renovadas.

2^o—La glucogénesis es activada por la excitación mecánica (excitación del ciático en un animal insensibilizado), que obra sobre centros reflejos cuyas vías de respuesta son los espláncnicos. Las grandes emociones pueden mandar descargas nerviosas hasta los centros inferiores que regulan la glucogénesis, del mismo modo que producen otras modificaciones que reconocen la misma causa [modificaciones de los movimientos cardíacos y de la respiración; fenómenos vaso motores (palidez, lipotimias); dilatación pupilar, inhibición de secreciones (sequedad de la mucosa bucal, etc.)] El trabajo muscular en general, altera la glucoregulación y también los cambios de composición del aire respirado (aumento de O, asfixia). Además creemos que en las ascensiones también aumenta.

3^o—La demostración de las influencias humorales en la glucogénesis, es todavía más fácil de hacer que para la hematopoyesis: hormonas numerosas (adrenalina, páncreas, tiroides, lóbulo posterior de la hipófisis, CO², sueros), y parahormonas (toxinas, sustancias diversas).

comprobado que la oxigenación de la sangre es menor y que la glucolisis está desminuída. Por la experimentación se ha llegado a precisar el límite a que principian las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, hallándolo en el punto en que el aire contiene, a la presión normal, menos del 11% de oxígeno (101).

Si consideramos que para nuestra presión barométrica media, (586 milímetros. Hg.), la tensión parcial del oxígeno, que a nivel del mar es de cerca de 21%, se halla reducida a 14,1% de atmósfera, (leyes de Mariotte-Boyle y de Dalton), nuestra hipótesis resulta en perfecto acuerdo con las observaciones últimamente citadas, pues encontrándonos colocados precisamente en el *umbral*, —llamémosle así,— a que empieza a manifestarse la hiperglucemia de las altitudes, por tal motivo es, a la verdad, poco marcada en la ciudad de México. Pero preveemos que las observaciones que se practiquen a niveles superiores, han de darnos cifras más elevadas.

No es difícil suponer el *mecanismo* y la *finalidad* de la *hiperglucemia de las altitudes*. De acuerdo con los resultados experimentales de Pi y Suñer, al languidecer la glucolisis por causa de la menor tensión del oxígeno, probablemente determina en los tejidos un reflejo que viene a obrar sobre la regulación del azúcar libertado y puesto en circulación en la glándula hepática. Así como la hiperglobulia compensa la falta de oxígeno por el aumento de la capa hemoglobínica encargada de absorberlo, nada más sencillo que pensar que estando desminuída la glucolisis, en las altitudes, el remedio que pone en práctica el organismo consiste en aumentar la glucemia. La carga menor de oxígeno que lleva cada glóbulo rojo, es compensada por un aumento de su número, de modo que la carga total resulte igual a la que acarrearían en los lugares bajos un número menor de glóbulos. De la disminución de la glucolisis por efecto de la menor tensión parcial del oxígeno atmosférico, resulta la *hiperglucemia de las alturas*, gracias a la cual, la glucolisis total alcanza los valores normales, adecuados a las necesidades energéticas del organismo.

VI.—LOS TRASTORNOS DE LA GLUCOREGULACIÓN DESEMPEÑAN UN PAPEL IMPORTANTE EN LA GÉNESIS DEL MAL DE LAS MONTAÑAS

El trastorno acarreado a la glucoregulación por lo que bien podemos llamar *oligoglucolisis*, puede acentuarse todavía más si el organismo es transportado a las altitudes con rapidez, en condiciones como las que se realizan en las ascensiones (trabajo muscular intenso; lucha contra el frío, etc.), que pueden llevar a un organismo suficientemente provisto, hasta el agotamiento de sus reservas hidrocarbonadas. No es otro, para nosotros, al menos en muy buena parte, el origen del mal de las montañas.

La discusión de las observaciones y experimentos que han servido para edificar las teorías invocadas para explicarlo, (anoxhemia barométrica, acapnia), son incompletas, pues ninguna es capaz de explicar las singularidades de los casos seguidos de muerte.

Thomas (102), que a mi modo de ver ha entrado por buen camino señalando la posibilidad de que estos trastornos sean debidos a alteraciones de las secreciones endocrinas, y más particularmente, de las glándulas suprarrenales, tampoco satisface con sus interpretaciones.

Entre las tres formas algo diferentes que pueden distinguirse en el mal de las montañas, Thomas considera una primera que se produce en el curso de las ascensiones a alturas variables y ya a los tres mil metros; allí la anoxemia no puede ser sino muy relativa; los principales síntomas son. *fatiga intensa*, vómitos, cefalalgia, *astenia general*; también se presentan con frecuencia trastornos gástricos que con justicia se relacionan con la alimentación y el insomnio del viaje; no se nota ningún trastorno respiratorio ni cardíaco, con excepción de ligera *debilidad del pulso*.

Thomas dice: con tales circunstancias, preciso es atribuir el mal, y particularmente la astenia muscular, "*que de otro modo nadie podría explicar*," a la insuficiencia de acción de las suprarrenales, congénita o adquirida, que a su vez, puede depender de otras causas. O bien se trata de un desfallecimiento pasajero que desaparece por la acción de los estimulantes físicos y sobre todo psíquicos y entonces la ascensión puede proseguirse, o el trastorno ha sido demasiado grande, el reposo se impone y en ocasiones se hace indispensable descender. La influencia psíquica, prosigue Thomas, es notable: muchos son los alpinistas que parecen incapaces de proseguir su esfuerzo y que, distraídos de la fatiga por espectáculos más interesantes o por la necesidad de encontrar su camino, reempiezan el ascenso con nuevo ardor. Termina así: todo lo que es fácil concebir que la excitación nerviosa pueda ejercer un estímulo sobre ciertas glándulas, es imposible concebir que desempeñen su papel por la falta de oxígeno.

La teoría suprenal de Thomas me parece que tiene probabilidades de expresar con exactitud una parte de la verdad, pero no toda, ni quizá la más interesante

La concepción de que la acción nerviosa pueda ejercer un estímulo útil sobre ciertas glándulas, es a todas luces exacta, y si en el caso presente, en vez de aplicarla a las suprarrenales la aplicamos al hígado, no sólo lo será más, sino que nos permitirá comprender el papel que desempeña la falta de oxígeno en el mecanismo regulador de la glucemia, —considerado por Thomas como imposible de concebir,— originado en la disminución de la glucolisis que se efectúa en los tejidos y realizado por vía refleja nerviosa. ¿Los trabajos de Pi y Suñer no nos han puesto en vías de admitir que cuando hay en los tejidos un déficit de material hidrocarbonado, lo reclaman por vía nerviosa refeja que determina la descarga del glucógeno hepático? ¿Y no es evidente que tales necesidades están aumentadas en las ascensiones, al tiempo que la glucolisis está disminuída?

Pero sobre todo, los trastornos observados hablan muy elocuentemente: esa *astenia muscular* que "de otro modo nadie podría ex-

plicar" (Thomas), esa *fatiga intensa*, y hasta esa *debilidad del pulso*, me parecen explicables satisfactoriamente por una nueva hipótesis, en cierto modo derivada de la anteriormente propuesta en esta memoria. Para mí, los principales factores que obran en la génesis del mal de las montañas, son 1º—el gran gasto de glucosa y de glucógeno, o mejor dicho, de modo general, de hidratos de carbono, debido a que las combustiones orgánicas están de tal manera aumentadas en las ascensiones, que en un organismo dotado de formas de reserva poco abundantes, pueden llegar a agotarlas; y, 2º—la disminución de la glucolisis por causa de la menor tensión del oxígeno atmosférico (Bayeux) y, en ocasiones de la influencia agregada del enfriamiento (103). En tales condiciones, ¿qué de extraño tiene que haya astenia y y fatiga musculares, si las condiciones del músculo son precisamente las adecuadas para ese estado?

Quando falta el oxígeno, el funcionamiento de ciertos tejidos, y particularmente de los músculos, se hace posible, al menos durante cierto tiempo, gracias a los hidratos de carbono, que encierran en su molécula el O suficiente para mantener la actividad funcional (104). Recordemos que el trabajo muscular consume glucosa, y que Locke (105) demostró que si se irriga el corazón de un conejo con una solución salina oxigenada, las contracciones empiezan a disminuir al cabo de dos horas; pero que si entonces se añade al líquido, dextrosa, en la proporción de 0,1%, las contracciones se hacen más energicas y continúan sin decrecer por espacio de siete horas más; que Schumberg (106), notó que después de desempeñar un fuerte trabajo muscular, la flexión de uno de sus dedos, medida en el ergógrafo, era mayor cuando había bebido una solución azucarada, que cuando ingería una solución igualmente dulce de "dulcina", imposible de diferenciar de la anterior, durante la experiencia; que Lee y Harold (107) encontraron que después de privar a un animal de azúcar, por medio de la floridzina, el *tibialis anticus* se fatigaba rápidamente, pero que si después del tratamiento por la floridzina se daba abundante azúcar al animal, la repetición de la experiencia demostraba una capacidad mayor del músculo, para trabajar, y, por último, que el ácido láctico, que se encuentra en todo músculo que trabaja, ya no se halla cuando recibe oxígeno suficiente, porque es destruído rápidamente, mientras que si, por el contrario, la oxigenación es insuficiente, se le llega a comprobar no sólo en el músculo, sino en la sangre y en la orina.

Ahora bien, ¿un organismo que ha agotado sus reservas hidrocarbonadas y en condiciones de oxigenación insuficiente, no está colocado en circunstancias análogas a las de los experimentos anteriores? La misma debilidad del pulso puede referirse, sin esfuerzo, a la disminución de su glúcogeno en proporciones que favorecen la fatiga, manifestada por un ligero debilitamiento.

Nuestra hipótesis explicaría el porqué de la variabilidad de alturas a que aparecen los trastornos, que más bien estarían intimamente

relacionados con la provisión glucogénica del organismo; en muchos casos la influencia de la altura será secundaria, al lado de un gasto enorme producido por el gran esfuerzo muscular que exigen las caminatas en las montañas. Los casos de trastorno pasajero, disipable por un reposo más o menos largo, serían probablemente, del modo siguiente: en la fase de la ascensión que precede inmediatamente a la fatiga, las combustiones orgánicas gastan más hidrocarbonados de los que pone en libertad el hígado para compensar la pérdida, hasta que llega un momento en que el empobrecimiento de la sangre es tal, que la fatiga y la astenia son cada vez mayores y se impone el descanso. Si el organismo posee las reservas suficientes, en ese intervalo serán puestas en libertad y restablecerán el equilibrio perdido; si faltan, el trastorno no puede remediarse, no es posible continuar el esfuerzo y hay que descender. En el caso extremo de que el empobrecimiento sea acentuadísimo, puede producirse la muerte, del mismo modo que mueren en los laboratorios los perros que son despojados de sus reservas de glucógeno.

Así pues, resumiendo mi hipótesis: *en la adaptación lenta del organismo a las altitudes, la menor cantidad de energía libertada en los tejidos como consecuencia de la disminución de la glucolisis, que resulta, a su vez, de la menor tensión del O atmosférico, es compensada por el aumento de la glucosa circulante (hiperglucemia de las altitudes), de modo que, aunque la transformación hemoglucolítica, se haga en menor escala, en globo resulte transformada la misma cantidad total, adecuada a las necesidades respiratorias de los tejidos. En las ascensiones, el aumento rápido de las combustiones por el ejercicio muscular, la lucha contra el frío, etc., hacen un gran consumo de glucosa y, por consiguiente, de glucógeno de las reservas, que pueden llegar a agotarse, y aún sin llegar al agotamiento hacen que la proporción de la glucosa de la sangre descienda por debajo de los valores necesarios para satisfacer las necesidades de los tejidos. El déficit sería agravado todavía más, por la disminución de la glucolisis.* La nueva hipótesis de la patogenia del mal de las montañas, que llamamos de la *glucotamiopenia*, (del griego, *ταμιον*, despensa, almacén de provisiones, y *πεινία*, pobreza), hace derivar el trastorno, no de la falta de oxígeno (anoxhemia) necesario para quemar la glucosa, ni de la del CO^2 a que da origen la combustión, sino muy principalmente, del agotamiento de la glucosa, *del combustible mismo.*

VII.—CONSIDERACIONES FINALES

Siempre que hay aumento de la glucemia, se ha comprobado que el cociente respiratorio crece y se acerca a la unidad. A primera vista sería de esperarse, entre nosotros, que la relación $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}^2}$,

do con esto, nos hubiera de dar valores más altos que los señalados en las condiciones ordinarias de alimentación mixta, en los lugares bajo. Pero en realidad, no ha de suceder así porque los cambios res-

piratorios totales son probablemente los mismos, y, si existe la hiperglucemia de las altitudes, es precisamente para llevar la exhalación de CO₂, desminuida, a sus valores ordinarios. En la obra de Herrera y Vergara Lope no hay datos a este respecto; debemos aguardar a que la observación nos dé sus resultados, pero desde ahora, prevemos que entre todas las hiperglucemias, ésta ha de constituir una singular, quizá la única, que en razón de su significación no ha de ir acompañada, como las otras, de aumento del cociente respiratorio.

Además de la utilidad fisiológica, que dejamos consignada en el lugar correspondiente, entrevemos en ella una de las ventajas de la cura de altitud empleada en los tuberculosos. Así como los anémicos enviados a las montañas, regeneran rápidamente su sangre por el aumento de actividad de sus órganos hematopoyéticos, los tuberculosos, además de éste efecto, quizá reciban el de la exaltación de la glucemia.

Y, finalmente, queremos dejar apuntado el interés que hay en determinar entre los habitantes de la ciudad de México, a qué grado de concentración de la glucosa sanguínea corresponde lo que podemos llamar el *umbral de la glucosuria*, es decir, el punto de concentración que una vez alcanzado, permite el paso de la glucosa a la orina. Hermmann y Hirschmann, en la reunión que celebró en 1916 la "American Society for the Advancement of Clinical Investigation", dedujeron del estudio de cincuenta casos, que si el azúcar no excedía de 0,17%, no pasaba a la orina, pero que si llegaba a 0,18%, o más, se producía glucosuria. Foster (108) declaró en la misma reunión, de acuerdo con sus observaciones en individuos en estado de narcosis, que el umbral de la permeabilidad renal está entre 0,149 y 0,164%. Gradwohl y Blaivas (loc. cit.), reconocen que es muy difícil la determinación de este punto límite, pero confiesan también su grandísima importancia. Por eso deseamos señalar la importancia de su estudio en los habitantes de la ciudad de México, con lo cual también la clínica recibirá un gran servicio, sobre todo si resulta algo elevado, en proporción de la glucemia habitual que hemos hallado.

México, a 20 de marzo de 1920.

BIBLIOGRAFIA

- (1). - Dehn y Hartman. Journal Am. Chem. Soc.. 1914, XXXVI, 403.
- (2). - Lewis y Benedict. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1914, XI, 57.
- (3). - Albert A. Epstein. An accurate Microchemical Method of estimating sugar in the blood. J. of the Am. Med. Ass. LXIII, núm. 19, pág. 1667. Noviembre de 1914.
- (4). - Poyales del Fresno. Análisis químico de la sangre, al alcance del médico práctico. Los Progresos de la Clínica, VII, 80, pág. 76. Madrid, agosto de 1919.
- (5). - Epstein, loc. cit.

(6). - Bang. Der Blutzucker, Wiesbaden, 1913. - Bang. Biochem. Zeitschrift, vol. II y XI.

(7). - Lewis R. C. y Benedict R. S. Jour. of Biol. Chemistry, 1915, XX, núm. 67, pág. 61.

(8). - Citado por Mc. Junkin. Clinical Microscopy and Chemistry, pág. 87. Philadelphia, 1919.

(9). - Lépine Le sucre combine du sang. Journal de Physiologie et Pathologie Générale, XVIII, núm. 3, 1917, pág. 377.

(10). - G. A. Egerer. Modified method for the preparation of picramic acid. Journ. Biol. Chemistry, 1918, XXXV, núm. 565.

(11). - Gradwohl y Blaivas. The Newer Methods of Blood and Urine Chemistry. St. Louis. 1917.

(12). - Bang, loc. cit.

(13). - Benedict R. S. Modification of the Lewis-Benedict method for the determination of sugar in the blood. Journ. of Biol. Chemistry, 1918, XXXIV, núm. 1, pág. 203., y Note on the determination of blood sugar by the modified picric acid method. Journ. Biol. Chemistry, 1919, XXXVII, núm. 504.

(14). - J. C. Galán. Técnicas para el dosaje de la glucosa en la sangre. Método colorimétrico de Benedict. Revista del Círculo Médico Argentino y del Centro de Estudiantes de Medicina. XIX, 215, pág. 769. Buenos Aires, julio de 1919.

(15). - R. Goiffon y F. Nepveux. Méthode microchimique de dosage du sucre dans les liquides de l'organisme. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 7 février 1920.

(16). - Rolly y Oppermann. Biochemische Zeitsch. 1913, xlix, pág. 122.

(17). - Jacobsen. Ibid., 1913, li, pág. 449.

(18). - Hirsch y Reinbach. Zeitschrift für physiologische Chemie, 1913.

(19). - Pearce y Macleod. Human Physiology, Philadelphia. 1916.

(20). - Hamman y Hirschmann. Proceedings Am. Soc. Clinical Investigations, 1916, pág. 27.

(21). - G. Marañón. Comptes rendues de la Soc. de Biologie, 14 juin 1919 LXXXII, núm. 18, pág. 631.

(22). - M. Arthus. Précis de Chimie Physiologique. Paris. 1916.

(23). - Lavín y Pi Suñer. Fisiología general. Barcelona, 1909, pág. 650.

(24). - Brubaker. Human Physiology. Philadelphia.

(25). - E. Gley. - Traité de Physiologie. Paris, 1919.

(26). - Citados por Lambling. Précis de Biochemie. Paris, 1919, pág. 263.

(27). - Joslin. Diabetes mellitus. 1916.

(28). - Abderhalden. Zeitschrift f. physiologische Chemie, 25, 88, 1898.

(29). - R. Lépine. - Le sucre combiné du sang. J. de Physiologie et Pathologie générale, XVIII, núm. 3, 1917, pag. 377.

(30). - Bierry et Mme. Raudin-Faudard. Sucre protéídique. Son dosage. Comt. rend. Soc. Biol. LXXXI, 478, marzo de 1918.

(31). - Von Noorden. Die Suckerkeit, 1912.

(32). - R. Lépine. - Glycolyse du sucre du sang, Journ. de Physiolet de Path. gén., XVIII, núm. 4, 1917, pag. 555.

(33). - Vaughan Harley, Ludwin's Arbeiten, 1893.

(34). - Slosse. Archives internationales de Physiologie, 1911, t. XI, pag. 154

(35). - B. Kraske. Bioch. Zeitschrift 1912, XV.

(36). - Dakin & Dudley. Journ. of Biol. Chem., 1913, XIV, págs. 155 y 423, y XV, pag. 463. (Citado por Lépine).

(37). - R. Lépine. Les agents qui activent la glycolyse. J. de Phys et Path. génér., XVII, núm. 5, 1917-1918. pag. 747

(38) - Stephenson u. Schellback, Zeitschiff für physiologische Chemie, 1912, t LXXX, pag. 274.

(39). - P. Mayer. Zeitschrift f. klin. Med LXVII, pag. 68.

(40). - Hildebrandt. Zeitschrift f. physio. Chemie, 1902, XXXV.

(41). - Lépine et Boulud. J. de Physiol. et. Path. gén., 1906, pag. 616

(42). - Maignon. Compt. rend. Academie des Sciences, CXL, pag. 1063.

(43). - Salant & Elsberg Wise. -The production of glycosuria by zinc salts. J. Biol. Chem, XXIV, 457-462, mayo de 1918.

(44). - Underhill. Journ. Biol. Chem. 1905-1906, pag. 113.

(45). - Von Mering. Cong. f. inn. Med., 1886, y Zeitschrift f. klin. Med, 1889, XIV y XV.

(46). - Quinquaud. Campt. Ren Soc. Biol., 1889, pag. 261.

(47). - G. Sée y E. Gley. C. R. Acad. des Sc., 1889, pag. 84.

(48). - Coolen. Archives internationales de Pharmacodinamie, 1894, I.

(49). - Pavy. Journ. of Physiol., 1891, XX.

(50) - R. Lépine. Sur la glycémie dans l'intoxication phlorizique. Journ. de Physiol et Path. gén., XVII, núm. 6, pag. 887.

(51). - A. H. Clark. The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in sugar metabolism. Journ. of experimental Medicine, XXIV, 6, pag 621. Dicbre. 1916.

(52). Murlin y Sweet. The influence of Pylorus exclusion and gastrectomy upon the effects of pancreatectomy. J. Biol. Chem. XXVIII, 261-287.

(53). - Murlin, Marker & Kramer. Journ of. Biol Chemistry, XXVII, 489-316, noviembre de 1816.

(54). - Kleiner y Meltzer. - The effects of painting the pancreas with adrenalin upon hyperglycemia and glycosuria. Journ. Exp. Med. (Baltimore), 1918, 27, 647.

- (55) - Kramer y Krause, Proceedings of the Royal Society, London 86, 550, 1913.
- (56). - Janney & Isaacson. - The blood sugar in thyroid and other endocrine diseases. Arch. Int. Med (Chicago), 1918, 22, 160.
- (57). - Artom. Sul metabolismo del glicosio in organi sopra venti. Azione della milzia sul glicosio en essa circolante. Archivio de farmacologia sperimentale e scienze affine, XXIV, 263-267, 12 de nov. 1917.
- (58). - A. Donati. Recherches sur la permeabilité des globules rouges des chiens privés de la rate. Archives italiennes de Biologie, LXIV, 268-273 21 de agosto de 1916.
- (59). - Lépine. Archives de Méd. expér., '888, núm. 1.
- (60). - Lépine. Influence sur la glycémie des modifications de la temperature ambiante et des rayons X. Arch. de Méd. expér. et d' Anat. path., XXVIII, 1-14, junio de 1918.
- (61). - H. Bierry y A. Rauc. Recherches sur les variations de la glycémie proteídique pendant la réfrigeration et le rechauffement. Comptes rendus de la Société de Biologie, LXXVII, 386, 18 de julio de 1914.
- (62). - Hohlweg y Voit. Zeitschrift für Biol. LI, pág. 491.
- (63). - Nasses. Archiv. für die gesammte Physiologie, 1894, lvi, p. 28.
- (64). - Zuntz. Oppenheimer Handbuch der Biochemie, Jena, 1911, IV, pág 841.
- (65). - Frenzel. Archiv. für die gesammte Physiologie, 1894, lvi, pág. 280.
- (66). - Benedict & Cathcart. Muscular Work, a metabolic Study, Washington, 1913 págs. 85-87.
- (67). - Starling & Knowlton. Proc. Roy. Soc., 1912,..... LXXXV, 218.
- (68). - Rhode. Zitschrift f. physiol. Chem., 1910, LXVIII, 181.
- (69). - Locke y Rosenheim. Journ. Physiol., XXXVI, 205.
- (70). - Camis. Zeitsch. f. Allg. Physiol., 1908, VIII, pág. 371.
- (71). - Albertonni y Monetti. Glucosa y glucógeno de los músculos y su importancia para la contracción muscular. Archivos italianos de Biología, LXIV, 1-16, mayo de 1916.
- (72). - Cl Bernard. Le diabéte et la glycogenése animale. Paris, 1877, págs 57. y 145
- (73). - Meyer. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1909, LXI, pág. 1123; y Nishi, citado por Cannon.
- (74). - Gautrelet y Thomas. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1909, LXVII, pág. 133; y Macleod, cit. por Cannon.
- (75). - Wertheimer & Battez. Archives internationales de physiologie, 1910, IX, pág. 392
- (76). - Kahn. Arch. für d. gesammte Physiol (Bonn), 1912, 144, 251.
- (77). - Kahn. Ibid., 1912, 146, 578.

(78). - Kahn. Ueber die nach zentraler Reizung zur Störung des Kohlenhydratstoffwechsels führenden Vorgänge. Eine kritische Studie zur Frage. Zuckertisch und Nebennieren. Archiv. für die gesammte Physiol., CLXIX, 326-394, Nov. 1917.

(79). - Popielski. Ueber die secretorische Innervation der Nebennieren. Kritische Bemerkungen über die Arbeiten von Asher, Elliott, Cannon y de la Paz, Anrep. Tscheboksaroff, Kahn und Eiger. Arch. f. die gesammte Physiologie, CLXX, 245-259. marzo de 1918.

(80). - Stewart y Rogoff. The relation of the adrenals to pique hyperglycemia and to the glycogen content of the liver. Am. Journ. of Physiol., 1918. 46, 90-116.

(81). - Macleod. Diabetes, etc.. pág. 64-74 y 68-72.

(82). - Wilenko. Biochemische Zeitschrift, 1912 XLIII. pág. 58.

(83). - Mc. Cruden y Sargent. Comparison of the glucosa and cholesterol content of the blood. Journ. of. Biol Chemistry, XXXIII, 387-389, marzo de 1918.

(84). - The relation of the Adrenal Glands to sugar metabolism, Endocrinology, II, núm. 2, April June, 1918, pág. 149.

(85). - Barberg, Skandinavisches Archiv für Physiologie, 1913, XXVIII, pág. 125.

(86). - Starckenstein. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie, 1911, X. pág. 95.

(87). - Czubalski. Zentralblatt für Physiologie, 1913, XXVII, 580.

(88). - Naunnyn. Der Diabetes Mellitus, Wien. 1898, pág. 72:

(89). - Eckard. Zeitschrift für Biologie, 1903, XLIV, pág. 408.

(90). - Loewy und Rosenberg. Biochemische Zeitschrift, 1913,

(91). - W. B. Cannon, A. T. Shohl, and. W. S. Wright. Emotional Glycosuria. Am Journ. of. Physiology, Vol. XXIX, núm. II, pág. 280. Dec. 1911.

(92). - Cannon y de la Paz. Am. Journ. of. Physiol., 1911. XXVIII, pág. 64.

(93). - Cannon, Am. Journ. of. Physiol., 1898, pág. 363.

(94). - W. B. Cannon. The emergency function of the adrenal Medulla in pain and the major emotions. Am. Journ. of Physiol., XXXIII, núm II, pág. 359. fbro. 2 de 1914.

(95). - G. Marañon. - Les variations de la glycémie chez les aviateurs. Comptes rendus de la Soc. de Biol., LXXXII, núm. 18, pág. 631. 1919.

(96). - Mac. Dougal. Introduction to social Psychology, London, 1908, págs. 49 y 59.

(97). - Darwin. Expresion of Emotions in Man and Animal, New York, 1905, págs. 101 y 117.

(98). - A. Pi y Suñer. - Réflexe hyperglycémique. Comptes rendus de la Soc. de Biol. LXXXII, núm. 31, pág. 1287, dicbre. 1919.

(99). - F. Ocaranza. Gaceta Médica Mex., LIV, núm. 3 de la 4^a serie, sbre. de 1919.

(100). - Bayeux. Compt. rend. Soc. de Biol., 8 de Agosto de 1910.

(101). - Terray. Pfüger's Archiv, t. LXV.

(102). - Emile Thomas. Le mal de Montagne. Etude de pathogénie. Revue suisse de Médecine, XVIII, núms. 67, marzo-abril de 1918.

(103). - Lépine Archives de Médecine expérimentale, XXVIII, núm. 1.

(104). - Minot. Ludwig's Arbeiten, 1876.

(105). - Locke. Centralblatt für Physiologie, 1900, XIV, ... pág. 671.

(106). - Schumberg. Archiv für Physiologie, 1896, pág. 537.

(107). - Lee & Harold. Am. Journ. of Physiol., 1900, IV, pág. IX.

(108). - Foster. Diabetes Mellitus. 1915.

En recuerdo del Dr. Charles Lester Leonard

La "American Roentgen Ray Society" concederá un premio de mil dólares al autor de la mejor memoria sobre asuntos originales en materia de Rayos X, Radio o radioactividad; pueden tomar parte en el concurso las personas que residan en el Canadá, Estados Unidos y sus posesiones, México, Centro y Sudamérica, Cuba y demás islas del Hemisferio Occidental; las memorias deberán ser inéditas y escritas precisamente en lengua inglesa y se admitirán hasta el día primero de julio de 1921. El premio se ha estatuido con un espíritu de altruismo para estimular investigaciones de utilidad y se llamará "Premio Leonard" en memoria del Dr. Charles Lester Leonard, muerto a consecuencia de sus trabajos sobre radiología.

Quienes se interesen por este asunto pueden comunicarse con el Dr. A. W. Crane. No. 240 S. Rose St. Kalamazoo, Mich., E. U. A.