

Epilepsia y cardiotónicos

Por los Dres.:

J. Aquino, T. Harmony, E. Gumá, A. Toro,
R. Aneiros, N. Hernández, G. Fernández

El efecto de los cardiotónicos sobre el Sistema Nervioso Central no ha sido tan bien estudiado como sobre el tejido miocárdico. Algunos autores han descrito que en roedores estas drogas pueden producir convulsiones y muerte. En el hombre administradas en dosis tóxicas producen trastornos mentales y convulsiones (*Goodman y Gi Imán, 1955*). *Foster, 1942*, ha descrito que en algunos pacientes que recibieron dosis terapéuticas se observaron crisis convulsivas, señalando que en la mayoría de los casos se debía a una acción cardíaca debido a la bradicardia que producen estas drogas o a una acción directa sobre el Sistema Nervioso Central.

Por otro lado, es sabido que algunas sustancias que aplicadas a la corteza cerebral producen una depresión propagada de Leao son capaces de producir también una crisis epiléptica y disminuir el umbral de las mismas. (*Grafstein, 1956, Buresova, 1959. Broten, 1940 y Atzev, 1964*). Estos resultados y los de *Van Harreveld y Stamm, 1953a, 1953b y 1954* demostrando la íntima relación entre ambos mecanismos (depresión propagada y crisis epiléptica) y el hecho de que la Estrofantina aplicada en la corteza

cerebral de la rata a muy baja concentración es capaz de evocar una depresión propagada (*Bares, 1959*) es lo que nos motiva a realizar un estudio del efecto de algunos cardiotónicos (Estrofanind y Ouabaina en dosis terapéuticas) sobre las postdescargas corticales producidas por la estimulación eléctrica de la corteza sensoromotora del gato.

MATERIAL Y METODO

Fueron utilizados 34 gatos agudos íntegros curarizados cuyo peso osciló de 2-4 Kg. que se les dió respiración artificial a través de una cánula de vidrio colocada en la tráquea. 24 de los mismos fueron vaguatomizados bilateralmente para evitar el efecto bradicardizante reflejo de la droga señalado por algunos autores (*Gilman, 1955*); los restantes no fueron vaguatomizados. El registro se llevó a cabo a través de los 8 canales de un electroencefalógrafo.

Se utilizaron electrodos bipolares concéntricos de acero inoxidable para los registros subcorticales en la formación reticular mesencefálica (FRM), núcleos intralaminares del tálamo (TAL), núcleo caudado del lado izquierdo (NC) e hipocampo dorsal (Hip) del lado izquierdo. El registro del electrocardiograma (EKG) se realizó con 2 agujas colocadas en pata anterior y posterior

izquierdas. Los electrodos corticales fueron agujas de acero inoxidable bipolares colocadas en el hueso frontal para registro y estimulación en las cortezas frontales, 2 y 5 mm. de la línea media y 3 mm. de Bregma. Siempre se Utilizó para estimular los electrodos frontales del lado izquierdo. En las cortezas occipitales izquierdas se utilizó un par de clavos de acero inoxidable y en la derecha un electrodo de plata clorurada no polarizable monopolar utilizando un electrodo de referencia colocado en el polo frontal del animal (en el borde de la herida).

Las postdescargas corticales fueron producidas a través de los electrodos frontales del lado izquierdo por medio de una unidad aisladora de un estimulador de pulsos rectangulares. Los parámetros de dichos estímulos fueron los siguientes: Frecuencia: 25 a 30 c.p.s. Duración: 2.5 a 5 mseg. por cada pulso. Duración de la estimulación: 5 segundos. La intensidad fue variable de acuerdo a cada animal en particular. Una vez encontrado el umbral que se consideró aquel en que respondiera la corteza contralateral homóloga con algunas espigas se subió el voltaje hasta encontrar una crisis que durara de 15 a 60 segundos; haciéndose estimulaciones repetidas antes de la administración de la droga manteniendo los parámetros constantes cada 10 a 20 minutos después de terminada una crisis. Se comparó por tanto la duración de las mismas antes y después de la administración de los cardiotónicos.

Los dos cardiotónicos utilizados fueron la Estrofantina Kombe y la Otia-haina (Estrofantina B) las que fueron aplicadas por vía intravenosa en dosis de 0.012 mg/Kg de peso en 11 de los animales y tópicamente en la corteza occipital derecha (girus marginal o su- prasilviano) y previa la apertura de las meninges en 24. La droga en algunas ocasiones fue utilizada con un algodón empapado con una solución al 50% de tal como viene en las ampulas de uso intravenoso (Estrofosid Sandoz 1 cc-0.25 mg.) Este algodón nunca tenía más de 0.02 mg. de la droga. En otras ocasiones fue aplicada pura en pequeño cristal sobre la superficie cortical.

Las duraciones de las crisis convulsivas siempre fueron comparadas por lo menos con tres registros de crisis controles. En algunos animales se hicieron repetidas estimulaciones (hasta 30) antes de inyectar la droga para descartar la posibilidad de que nuestros resultados fueron debidos a la estimulación eléctrica iterativa.

RESULTADOS *Estrofantina*

intravenosa

Consideramos positivos aquellos animales que presentaron a dosis totales del cardiotónico de 0.1 mg. alargamiento de las crisis epilépticas por estimulación eléctrica, espigas, o crisis generalizadas. En la Tabla 1 se exponen los resultados obtenidos.

	Total	Positivo	Negativo	Dudoso
Estrofantina IV	7	5	1	1
Ouahaina IV	4	3	0	1
Ouabaina T	4	4	0	0
Estrofantina T	19	18	1	0

* No vaguetectomizados
Lino positivo no vaguetectomizado

Las crisis comienzan a alargarse con respecto al tiempo de inyección de la primera dosis a los 156 minutos promedio teniendo 58 minutos para el valor mínimo y 268 minutos para el máximo. El efecto máximo es a los 192 minutos con un valor mínimo de 71 minutos y máximo de 285 minutos. Estas crisis se alargaron cuatro y

cinco veces el valor de las duraciones de las crisis controles antes de inyectar la droga. (Fig. 1).

También se observaron cambios en el umbral. Es decir, disminución del umbral para la estimulación eléctrica epileptógena. (Fig. 2) (Véase página 174).

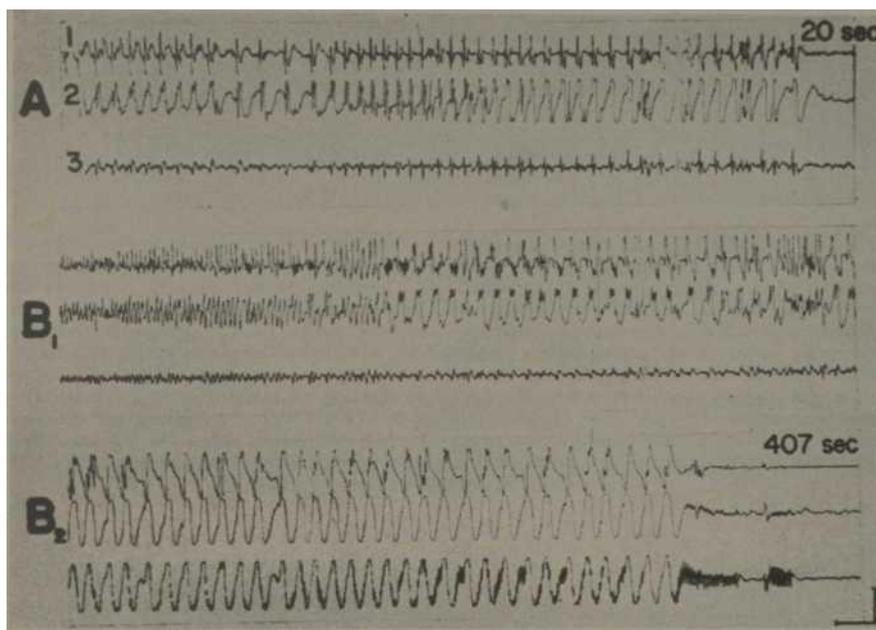


Fig. 1: Alargamiento de crisis epiléptica producida por la estimulación eléctrica de la corteza frontal izquierda después de la administración intravenosa de una dosis letal de Estirofosid de 0.066 mg. a un gato de 2.5 kg. de peso. 1, 2 y 3 corteza frontal derecha, núcleo caudado izquierdo y núcleos intralaminares del tálamo. En A la postdescarga epiléptica duró 20 segs. antes de inyectar la droga. El artefacto de estimulación no se observa debido a que se mantuvo desconectado el registro durante la estimulación eléctrica (30 vlt. 25 cps., 2.5 msg. y 5 seg. de duración). En B1 y B2, duración de la crisis producida por la estimulación eléctrica con los mismos parámetros anteriores 3 horas 42 minutos después de inyectar. Obsérvese no sólo como se alarga la duración, sino como cambian de forma las postdescargas epilépticas en cada estructura. Gato agudo curarizado, no vaguetectomizado. Calibración 100 microvoltios y un segundo.

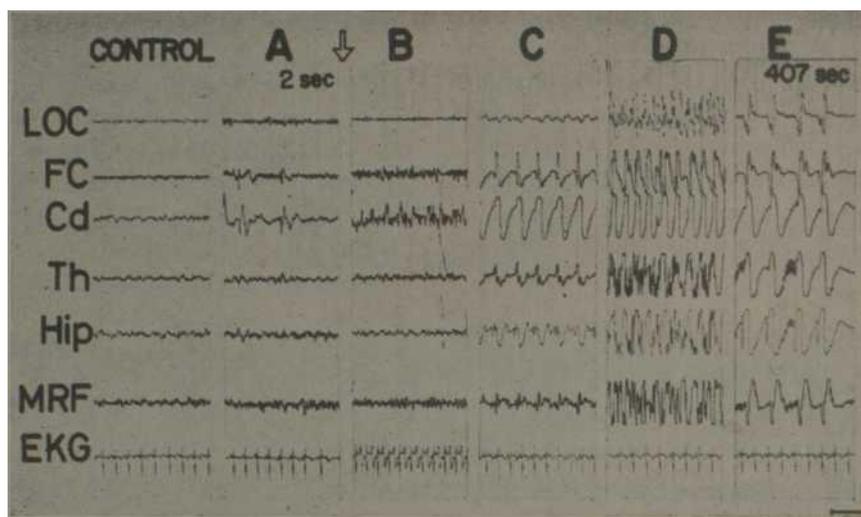


Fig. 2: Alargamiento de crisis convulsiva por la estimulación de la corteza frontal izquierda después de la inyección endovenosa de Estrofosid (0.01 mg. por kg de peso). LOC, corteza occipital izquierda. FC, corteza frontal derecha (sensoromotriz). Cd, Núcleo caudado izquierdo, Th, Núcleos intralaminares del tálamo. Hip Hipocampo: MRF, Formación reticular mesencefálica. EKG, electrocardiograma Control: antes de la estimulación eléctrica de la corteza sensoromotora izquierda A, el estímulo eléctrico epileptógeno sólo evoca espigas en CF y Cd. La flecha indica que se inyectó estrofantina IV. En B se dio un estímulo de los mismos parámetros que en A; obsérvese como comienza la crisis C, D y E, diferentes momentos de la crisis iniciada en B. Este estímulo fue aplicado 2 horas 40 minutos después de inyectada la estrofantina. Gato íntegro curarizado no vaguetectomizado. Calibración 100 microltios. un segundo.

Ouxibaina intravenosa

Fueron utilizados 3 gatos no vaguetectomizados y uno vaguetectomizado. Los resultados fueron similares a los obtenidos con la Estrofantina. Alargamiento de las crisis por estimulación eléctrica de la corteza sensoromotora del gato y disminución del umbral. (Fig. 3). En uno de estos animales se pudo observar crisis convulsivas espontáneas (sin haber aplicado estímulo eléctrico) en el tálamo óptico (núcleos intralaminares) y en el hipocampo. (Fig. 4).

Ouabaina tópica

Se tomó el mismo criterio que para los casos anteriores. Se utilizaron seis animales (todos positivos) vaguectoinizados. En dos de ellos se aplicó la droga en

cristales (Fig. 5) y en los cuatro restantes diluida al 50% con suero glucosalino tal como viene la droga para ser administradas en ampulas.

Las crisis por estimulación eléctrica se alargaron considerablemente después de la aplicación tópica ya fuera sobre la duramadre o directamente sobre la corteza. En estos casos el alargamiento de las crisis aparece más rápidamente que cuando se inyecta el cardiotónico intravenosamente. Todos los animales presentaron espigas espontáneas que se generalizan a otras estructuras corticales y subeorticales entrando el animal en crisis generalizadas y status epiléptico.

Estrofantina tópica

Se utilizaron 19 gatos vaguetectomizados a los que se les aplicó la droga en

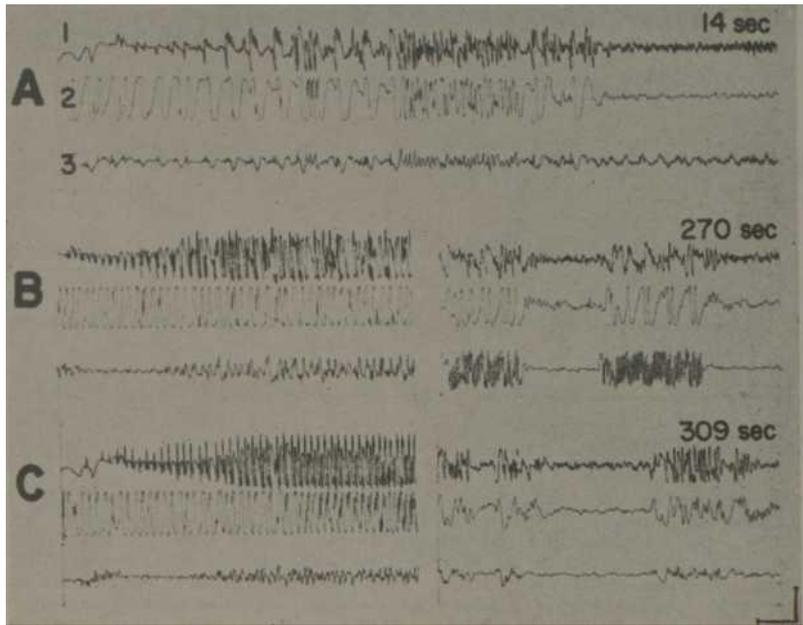


Fig. 9: Alargamiento de las crisis epilépticas por estimulación eléctrica de la corteza sensoromotora izquierda, después de inyectar Ouabain iv (dosis 0.01 mg/Kg de peso). 1, 2 y 3 igual que para la fig. 1. A, control antes de la inyección de Ouabain. La postdescarga epiléptica dura sólo 20 seg. B y C, 120 y 150 minutos después de inyectar la droga. Obsérvese como se van alargando la duración de las postdescargas. Gato íntegro curarizado no vaguetomizado. Calibración 100 microvoltios 1 segundo.

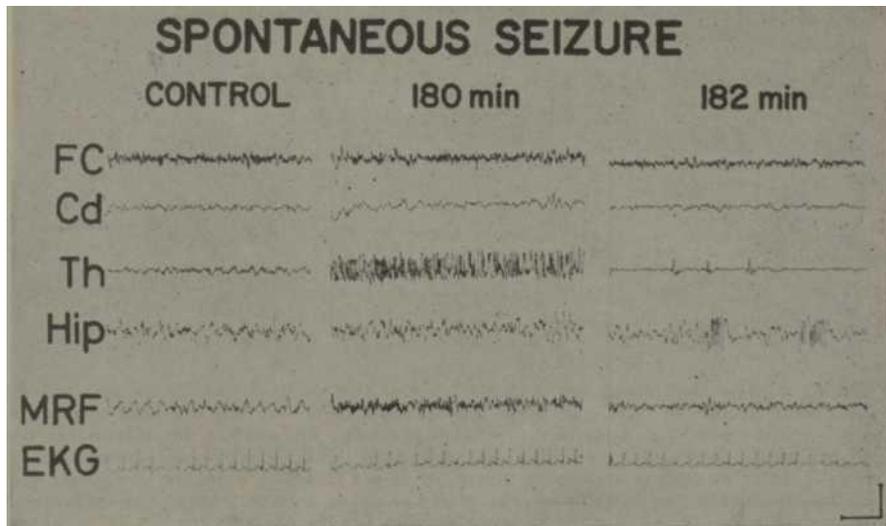


Fig. 4: Crisis espontánea registrada en el tálamo y en el hipocampo tres horas después de inyectar intravenosamente la Ouabain. Esta crisis fue de dos minutos de duración. Las estructuras registradas son las mismas que en la Fig. 2. Gato íntegro curarizado vaguetomizado. Calibración 100 microvoltios 1 segundo.

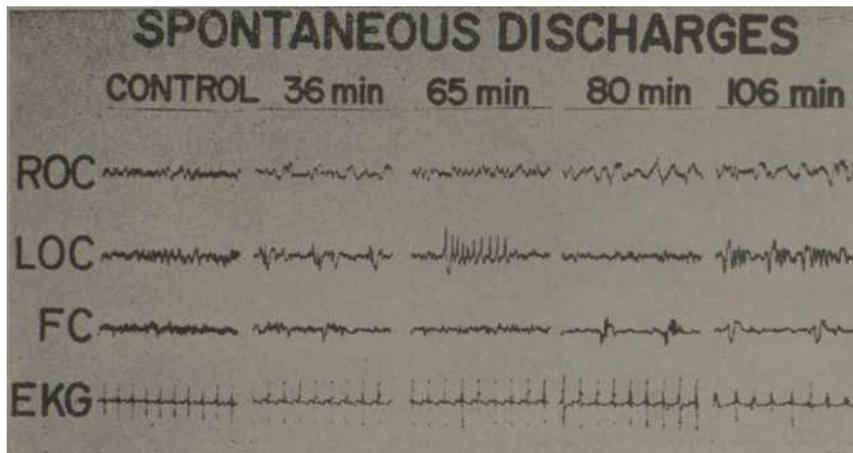


Fig. 5: Aplicación sobre la corteza occipital derecha ROC de un cristal de Oua- baina. Control: antes de la aplicación del cristal: obsérvese como a los 36 minutos aparecen espigas epilépticas en la corteza Occipital LOC simétrica del hemisferio opuesto al sitio de aplicación de la droga, mientras que en ROC hay lentificación del trazo electroencefalográfico. A los 65 minutos las espigas se lucen más evidentes en LOC. posteriormente desaparecen de esta estructura para aparecer en la corteza frontal derecha FC. Por último cuando ya aparecen signos evidentes de intoxicación miocárdica (106 min.) aparecen en ambas estructuras al mismo tiempo que se acentúa la lentificación del trazo del EEG en ROC. Gato íntegro curarizado, vaguectomizado. Calibración 100 microvoltios y 1 segundo.

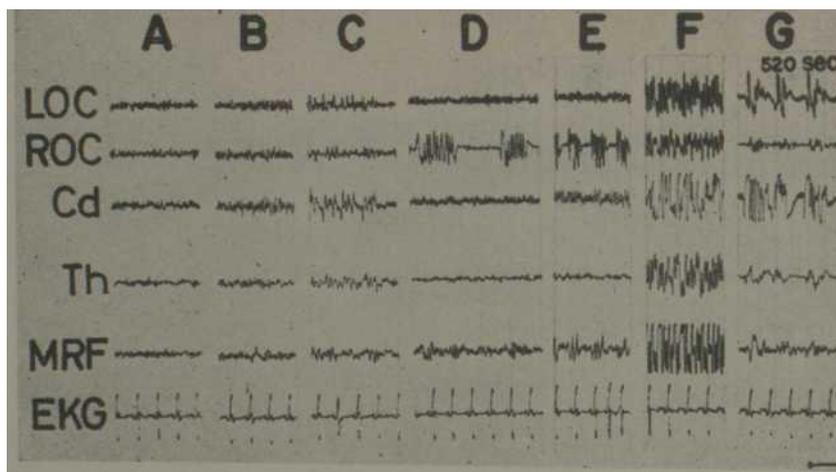


Fig. 6: espigas epilépticas por la aplicación tópica cortical (ROC) de una solución de hystrofosid diluida al 0.1% con suero glucosalino. ROC corteza occipital izquierda. ROC. corteza occipital derecha. Cd, núcleo caudado. Th. núcleos intralaminares del talamo. MRF, formación reticular mesencefálica. EKG. electrocardiograma. En A control antes de aplicar estímulos eléctricos II y C inicio y final de una crisis epiléptica producida por la estimulación eléctrica de la corteza frontal izquierda antes de la aplicación de estrofantina y cuya duración fue de 30 segundos. En D se observan espigas espontáneas en la ROC. 75 minutos después de aplicada la droga. Cinco segundos después de D se aplicó un estímulo de iguales parámetros que en R. desde hasta G, se muestra el inicio, el final y la duración de la crisis provocada que resultó ser mucho más larga que antes de aplicar la droga. Gato íntegro curarizado vaguectomizado. Calibración 100 microvoltios. 1 segundo.

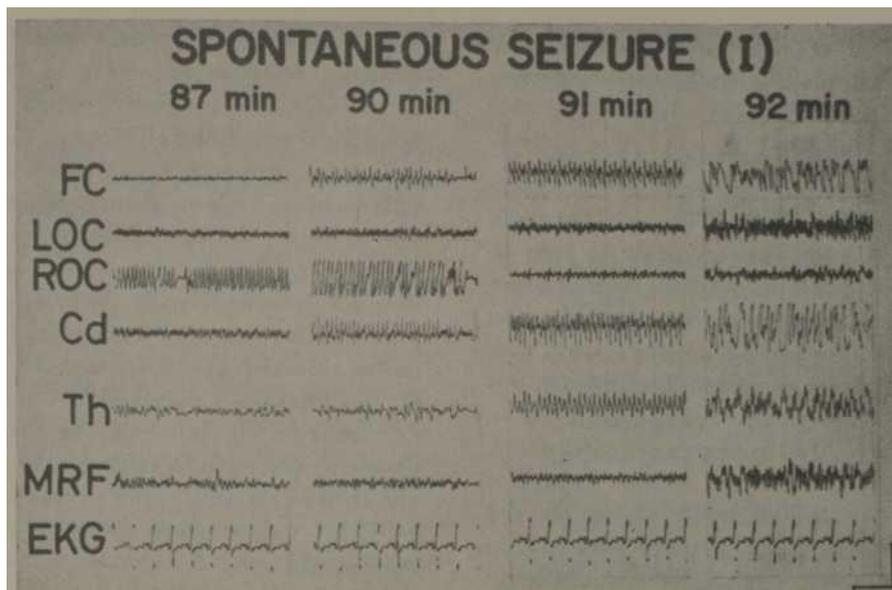


Fig. 7-a

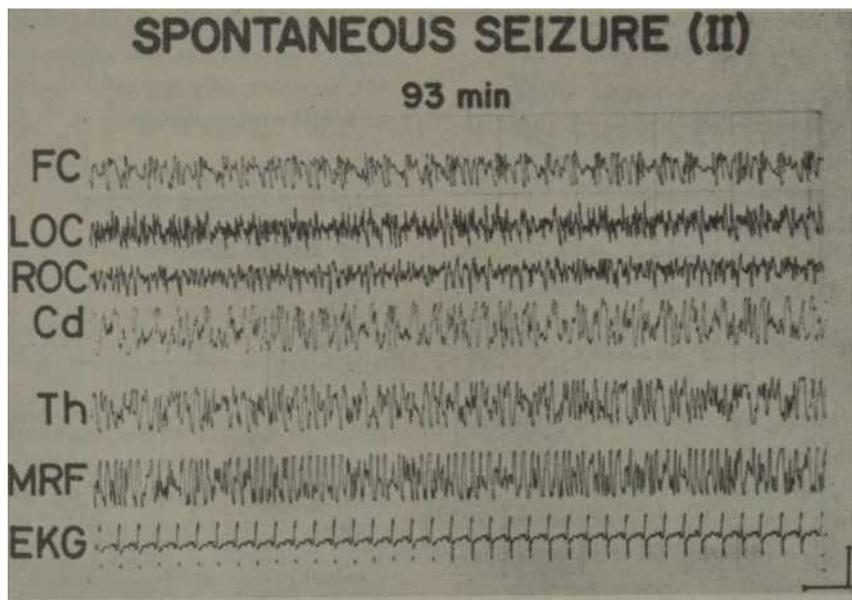


Fig. 7-b

Figs. 7a y 7b: Crisis espontánea generalizada provocada por la aplicación tópica de Estrofantina sobre la ROC. Arriba de cada torna del registro se señala el tiempo de aplicada la droga. Las iniciales de las estructuras registradas son las mismas que para las figuras anteriores. Gato íntegro curarizado vaguectomizado. Calibración 100 microvoltios 1 segundo.

solución al 50% por medio de una mo- tita de algodón sobre la corteza occipital del animal (girus marginal).

Tanto la estimulación eléctrica como el efecto directo de la droga produciendo espigas epilépticas en el foco primario (de aplicación) o en el foco simétrico (del lado del hemisferio opuesto) fueron similares a los obtenidos con Ouabaina tópica. La aparición más precoz del efecto que cuando se inyecta por vía intravenosa es evidente también en estos casos (60 minutos promedio). A cinco de los animales sólo se les aplicó la droga tópicamente y no se les dió estímulo eléctrico. Todos presentaron espigas que se generalizaron entrando posteriormente en crisis prolongadas generalizadas de más de una hora de duración.

Las Figuras 6 y 7 muestran estos resultados.

DISCUSION

Estos resultados muestran claramente como los cardiotónicos en dosis terapéuticas alargan las postdescargas epilépticas por estimulación eléctrica cortical descendiendo el umbral para las mismas. Que este efecto no es debido a la estimulación iterativa lo demuestra el hecho de que hemos estimulado en repetidas ocasiones, a veces más de 25 estímulos, aplicados cada diez minutos sin encontrar variaciones tan notables como después de la inyección de los cardiotónicos. Ya otros autores han señalado la constancia del umbral y de la duración de las postdescargas epilépticas por estimulación eléctrica cortical. (*Fernández-Guardiola, 1956; French, 1956 y Leclercq, 1965*).

Efecto vagal bradicardizante.

Tanto los gatos vaguectomizados como los no vaguectomizados mostraron resul

tados muy similares por lo que nos inclinamos a pensar que el efecto de estas drogas es más bien directo sobre el Sistema Nervioso Central y no por causas indirectas cardíacas tales como han señalado otros autores. Esto lo deducimos por el hecho de que la frecuencia cardíaca y el EKG no se modifica apenas después de la aplicación de la droga tópica o intravenosamente, además de que en los animales que se les inyecta IV los efectos iniciales y máximos del aumento de duración de las crisis se observan precisamente cuando la droga tiene una acción más efectiva sobre el tejido miocárdico y menos sobre el vagal. (*Goodman et al.*)

Este último aspecto y otros que sí nos llaman la atención de como pudiera afectar esta droga al tejido nervioso de manera más importante nos hace pensar en tres posibilidades:

a) El efecto de los cardiotónicos sobre la liberación de iones potasio al medio exterior y entrada de iones sodio al medio intracelular.

b) Efecto irritante sobre el seno carotídeo y cuerpos aórticos.

c) Efecto directo de la droga sobre la membrana celular.

a) Es conocido que los cardiotónicos que bloquean el transporte activo de sodio y potasio (*Nacajhna, 1961*) y que liberan al espacio extracelular iones potasio e introducen iones sodio al medio intracelular. (*Tuttle et al, 1961*).

Si suponemos que el efecto de los cardiotónicos sobre el Sistema Nervioso Central es muy similar a como actúan sobre el tejido miocárdico y la piel de rana es posible correlacionar nuestros resultados con los resultados obtenidos por los autores antes mencionados. La salida de iones potasio y entrada de sodio favorecería la disminución del umbral, así

como el alargamiento de las crisis (*Buresava*, 1959; *Woodbury*, 1957; y *Torda*, 1952).

El efecto del ion potasio sobre las crisis epilépticas en humanos ha sido ya discutido por *Brown*, 1948. Es capaz de producir crisis y alargarlas, *At-zev et al.*, 1964, (en mamíferos inferiores).

Todos estos resultados nos inclinan a pensar de que las drogas que hemos utilizado en estos experimentos actúan a través de este mecanismo. Otro ángulo a considerar sería lo descrito por *Van Harreveld* y *Stamm*, (1953) : la aplicación iterativa de un estímulo que produce una depresión propagada de *Leao* puede producir también después de cierto tiempo actividad paroxística. El hecho de que el algodón con el cardiotónico o los cristales se mantuviesen aplicados por largo tiempo pudiera ser que se estuvieran produciendo sucesivas depresiones en el foco de aplicación que al cabo de cierto tiempo se convirtiera en un foco epiléptico.

b) En el caso de la irritación que producen los cardiotónicos sobre el seno aórtico y el carotídeo (*FP&iss*, 1933) y sobre el efecto que puede tener la actividad de estas estructuras sobre las crisis convulsivas tal como lo ha descrito *Usunoff*, 1964, nos hace también señalar este aspecto en la discusión.

Sin embargo, creemos que este puede ser un factor concomitante secundario que estuviera presente también en los mecanismos de facilitación de las crisis. Aunque existe el mismo comentario para el efecto bradicardizante. Es decir, que debiera producirse un alargamiento de las crisis al inicio de inyectada la droga.

c) La acción directa de la droga sobre la membrana neuronal y sobre la sinapsis

sería otro aspecto a considerar en estos resultados. Sin embargo, no podemos aún hacer conclusiones a este respecto.

SUMARIO

1. Se utilizaron 24 gatos curarizados vaguectomizados y 10 no vaguectomizados. Y se estudió el efecto de la administración IV y tópica cortical sobre la duración de las postdescargas por estimulación de la corteza frontal.
2. Se obtuvieron resultados que demostraron que las drogas utilizadas, Ouabaina y Estrofantina, prolongan las crisis epilépticas por estimulación eléctrica.
3. La aplicación tópica produce espigas en el sitio de aplicación las cuales se propagan a estructuras corticales y subcorticales, convirtiéndose en una crisis generalizada posteriormente.
4. Se discuten los resultados en base:
 - a) Cambios a nivel iónico entre el medio exterior e interior celular que producen los cardiotónicos.
 - b) Acción irritatoria sobre los cuerpos aórticos y carotídeo y vagal.
 - c) Acción directa sobre la membrana celular neuronal.

SUMMARY

1. 24 curarized and vagectomized and 10 curarized but not vagectomized cats have been studied as to the effect of intravenous and topical administration of corticosteroids on the duration of after-discharges on stimulation of the frontal cortex.

2. Results obtained show that the drugs used, i. e. ouabain and strophanthin prolong the duration of epileptic seizures elicited by electrical stimulation.
3. Topical application of the mentioned drugs elicits spikes at the site of application which propagate to neighboring cortical and subcortical structures turning afterwards into a generalized seizure.
4. Results obtained have been discussed on the basis of:
 - a) Ionic changes affecting both the extracellular and intracellular space caused by the cardiotoxics employed.
 - b) Irritatory effect on the aortic and carotid zones and vagus.
 - c) Direct action on the cell membrane of the neurone.

RESUME

- 1er. En employant 24 chats curarisés et vaguectoinisés et 10 chats curarisés mais non vaguectoinisés on a étudié l'effet de l'application in-

traveineuse et de la topique corticale sur la durée des postdécharges suivant la stimulation du cortex frontal.

- 2ème. Les résultats y obtenus ont démontré que les drogues employées, ouabaine et la strophanthine prolongent la durée des crises épileptiques provoquées par la stimulation électrique.
- 3ème. L'application topique produit des éperons au lieu de l'application lesquels se propagent à des structures corticales et sous-corticales et se changeant plus tard en une crise généralisée.
- 4ème. On y discute:
 - a) Les changements ioniques qui ont lieu au milieu extracellulaire et intracellulaire dus aux cardiotoxiques employés.
 - b) Action irritative sur les zones aortique et carotidienne et sur le vagus.
 - c) Action directe sur la membrane cellulaire normale.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Goodman, L. S., Gilman, A.*: The pharmacological basis of therapeutics. 2nd edition, 1955. Section VII. Cardiovascular Drugs. Chapter 29; Digitalis and allied cardiac glycosides. Pp. 644-710.
2. —*Broun, M.*: Paroxysmal cerebral Dysrhythmia following large doses of potassium chloride. *Arch. neurol. Psychiat.*, 60; 301-302, 1948.
3. —*Foster, B.*: Association between convulsive seizures and rheumatic heart disease. *Arch. neurol. Psychiat.*, 47: 254-264, 1942.
4. —*Bures, J., Buresova, O., Krivnnek, J.*: Some metabolic aspects of Leao's spreading depression. Structure and function of the cerebral cortex. 2nd. International Meeting of Neurobiologists, Amsterdam, 1959. Elsevier, Amsterdam, 1960. Editors: Tower, U. B. y Schadé, J. P. pp. 263-264.
5. —*Harrevelde, A. Van, and Stamm, J. S.*: Spreading cortical convulsions and depression. *J. Neurophysiol.*, 16: 352-366, 1953a.
6. —*Harrevelde, A. Van, and Stamm, J. S.*: Cortical responses to metrazol and sensory stimulation in the rabbit. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 7: 363-370, 1953b.
7. —*Harrevelde, A. Van, and Stamm, J. S.*: Consequences of cortical convulsive activity in rabbit. *J. Neurophysiol.*, 17: 505-520, 1954.
8. —*French, J. D., Gernaudt, B. E., Livingston, R. B.*: Regional differences in seizure susceptibility in monkey cortex A.M.A. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 75; 260-274, 1966.
9. —*Torda, C., and Wolff, H. G.*: Effects of various concentration of Adrenocorticotrophic Hormone on the electrical acti-

- vity of brain and on sensitivity to convulsión inducing agents. *Am. Journal Physiol.*, 168: 406413, 1952.
10. —*Tuttle, R. S., Peter, N. W., Farah, A.*: The influence of Ouabaina on intracellular sodium and potassium concentration in the rabbit myocardium. *J. pharmacol. Experiment Therapeut.*, 133: 281-287, 1961.
 11. —*Atzev, E.*: Changes in electric brain activity after local KCL application on epileptogenic focus in cats., 1964. *Compt. Rend. Acad. Bulg. des Science?*. Tome 17, pp. 304-310.
 12. —*Usunoff, G., Alsev, E., MihaUov, S.*: Changes in cerebral electric activity of cats in case of certain physical and chemical effects on carotid sinus. *Comptes Rendues Acad. Bulg. Sciences, Vol. 17*, 209-212, 1964.
 13. —*Fernández-Guardiola, Alcaraz, V. M., Guzmán, F. C.*: Modificación de la descarga convulsiva cortical por estimulación mesencefálica. *Bol. Inst. Estud. Biol., (México)*, 14: 15-21, 1956.
 14. —*Leclercq, B., and Segal, Ai.*: An investigation of centers susceptible to mechanically and electrically induced after-discharge in the cat. *Brain Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 43: 491- 507, 1965.
 15. —*Nacajima, S., and Takaschi, H.*: Effects of Ouabain on ionic transfer across frog skin with a discussion of the nature of its electrical conductance. *Japan J. Physiol.*, 11: 457465, 1961.
 16. —*Grajstein, B.*: Mechanism of spreading cortical depression. *J. Neurophysiol.*, 19: 154- 165, 1956.
 17. — *Feiss, Osy, and Baker. J.* The Carotid Sinus Reflex in Health and Disease, *Medicine* 12: 297, Sept., 1933.
 18. —*Buresová, O. and Poupa, O.*: Effect of adrenalectomy and substitution by corticoids on spreading depression. *Physiol Bohemoslov* 8: 202-210, 1959.
 19. —*Woodbury, D. M.; Timiras, P. S., Verna-dakis. A.*: Influence of Adrenocortical Steroids on Brain Function and Metabolism. *Hormones, Brain Function and Behavior: in Proceedings of Conference of Neuroendocrinology.* p. 27. New York, 1957.

Ya está impreso

EL SEGUNDO TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

que contiene las tesis:

1. TUMORES PRIMITIVOS DEL URETER

por el Dr. Francisco J. Alonso Domínguez

2. GRANULOMATOSIS HEPATICA

por la Dra. Mercedes Batule Batule

3. HIPOTIROIDISMO

por la Dra. María Josefa Güeche García

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio del ejemplar \$2.00

Este libro está « la venta en la. Librerías de 27 y L, Vedado, Habana,
L. o Carrasco”, Hotel Habana Libre, en la, principales librerías del interior
* J epubhca, y también se puede solicitar por correo a “La Moderna
Poesía , Apdo. 605, La Habana, enviando el importe señalado y \$0.25 adicionales para
el franqueo certificado.