

Instituto de Fisiología. — Facultad de Medicina  
Barcelona. — Prof. Dr. J. Jiménez-Vargas

## Influencia de la concentración en la absorción intestinal de glucosa\*

Dr. S. Vidal-Sivilla

(Recibido para publicar el día 3 de febrero de 1950)

Con el método de CORI, su autor (1) llegó a la conclusión de que la absorción de glucosa es independiente de la concentración; si se administra a dosis suficientes, su absorción tendría lugar con un ritmo constante durante varias horas a pesar de que disminuya progresivamente la concentración y la cantidad presente en el tramo gastro-intestinal. Aunque el mismo CORI y otros autores confirmaron estos resultados (2, 3), algunos investigadores han discutido en parte sus conclusiones (4-10).

Con métodos de asa aislada, alguna observación antigua señalaba diferencias en la absorción de glucosa a distinta concentración (11), pero VERZAR (12) llegó también a la conclusión de que la absorción de glucosa es independiente de la concentración. Otros investigadores que utilizaron métodos de asa aislada han observado relaciones entre la glucosa absorbida y la concentración (6, 13-15), que algunos atribuyen a causas indirectas (6, 13).

En general se acepta que el proceso de absorción selectiva de glucosa se hace a un ritmo constante e independiente de la concentración cuando ésta rebasa ciertos límites y se admite también que aparte de dicho proceso activo existe otro pasivo de difusión que cuantitativamente es poco importante y cuya intensidad depende de la concentración (14-19). Análogamente se ha supuesto que la reabsorción tubular de glucosa en el riñón, cuyo proceso es equiparado al de la absorción intestinal, se hace a un ritmo constante e independiente de la concentración en el filtrado, siempre que ésta sature y rebase la capacidad reabsorbente del túbulo (20, 21).

\* Presentado al XVIII Congreso Internacional de Fisiología Copenhague, 1950.

Algunas discrepancias en los autores citados y la poca uniformidad de condiciones experimentales en las distintas investigaciones cuyos resultados se han comparado, nos han inducido a realizar el presente trabajo. Además, muchos autores han empleado concentraciones de glucosa hipertónicas que, según hemos demostrado (22), pueden afectar la capacidad de absorción del intestino y conducir a resultados de interpretación errónea. Por otra parte, el método de SOLS y PONZ (23), que es el utilizado por nosotros, reúne condiciones más ventajosas para comparar la glucosa absorbida de soluciones de distinta concentración empleadas en experiencias sucesivas, en el mismo animal y en la misma asa.

### Material y métodos

Se utilizaron ratas machos, de peso comprendido entre 140 y 160 gr. y de unos 5 meses de edad. Como anestésico se empleó etil-uretano\*. Las experiencias se practicaron con el dispositivo y la técnica descritos por SOLS y PONZ (23), empleando 10 c.c. de solución de glucosa con replección del asa a presión hidrostática de 12 cms. de agua y con períodos de absorción de 15 minutos de duración (24). Las asas utilizadas medían de 20 a 30 cm.

Se hicieron cuatro tipos de experiencias. En un primer grupo de 8 animales se estudió la absorción de soluciones de glucosa en agua destilada a concentraciones de 0,675, 1,35, 2,7 y 5,4 gramos por 100 en 4 experiencias sucesivas, repitiendo a continuación, por el mismo orden de concentración creciente, otras cuatro experiencias en cada animal.

En un segundo grupo de 8 ratas se ensayaron sucesivamente las mismas concentraciones de glucosa, pero en solución isotónica por mezcla con Tyrode (a excepción de la 4.<sup>a</sup>), ejecutando también dos series de 4 experiencias.

En el tercer grupo, que comprende 6 ratas, se practicaron también 8 experiencias empleando sucesivamente y en dos series 4 soluciones de glucosa de las concentraciones indicadas, en las que la isotonía se había conseguido (a excepción de la cuarta, ya isotónica) por mezcla con sulfato sódico.

En 6 ratas que constituían el cuarto grupo, se ensayaron, también sucesivamente y en dos series, las mismas concentraciones de glucosa, cuyas tres primeras soluciones se habían hecho isotónicas por mezcla con ramnosa.

Las determinaciones de glucosa se llevaron a cabo siguiendo

\* Agradecemos a "Laboratorios Lasa en Barcelona" el etil-uretano que amablemente puso a nuestra disposición.

do la técnica colorimétrica de Sols (25) con las oportunas diluciones. Por lo que se refiere a las mezclas con ramnosa, dado el poder reductor de esta última inferior al de la glucosa, deducíamos como pruebas ciegas las lecturas de soluciones conteniendo únicamente ramnosa en concentraciones correspondientes a las mezclas empleadas. En otras experiencias (23, 24) se había comprobado que su absorción es mínima (10 veces menor que la de glucosa) y en períodos de absorción de 15 minutos la cantidad absorbida cae dentro de los límites de error de la determinación colorimétrica y por lo tanto prácticamente es despreciable.

### Resultados

Los resultados se han expresado gráficamente en la figura 1, indicando cada punto la media de dos absorciones con la misma concentración de glucosa practicadas en cada animal en dos series sucesivas. Las curvas están formadas por la unión de los valores promedio de las absorciones de la misma concentración en los distintos animales de cada grupo.

Los resultados del primer grupo de animales (fig. 1, I, glucosa en agua destilada) han puesto de manifiesto que la glucosa absorbida aumentó de una manera evidente al aumentar la concentración, de manera que al emplear una solución al 5,4 gr. por 100 se absorbió más del doble que de la solución de glucosa a 1,35 por 100. La absorción de agua de las soluciones más hipotónicas fué considerable a juzgar por el rápido descenso del nivel del líquido en el sistema tubular de entrada, que antes de finalizar los 15 minutos alcanzó el enrase libre o de repleción a presión hidrostática de 5 cms. de agua (24). En la segunda serie de experiencias de cada animal los resultados fueron muy coincidentes con los de la primera.

En fig. 1, II, por trazo continuo se indican los resultados promedio de absorción de glucosa a distintas concentraciones isotonizadas con Tyrode. Se observó también una evidente relación con la concentración, del mismo orden que cuando se emplearon dichas concentraciones en agua destilada cuya curva se ha reproducido superpuesta en trazo interrumpido para comparación. Los resultados difieren poco de los obtenidos con soluciones en agua destilada; se advierte un aumento apreciable a la concentración de 1,35 por 100 (mezcla de 3 partes de Tyrode con una parte de glucosa isotónica). Se observó que en las dos primeras soluciones (0,675 y 1,35 por 100) el descenso de nivel del líquido y por tanto la absorción de agua fué casi tan rápida como con las mismas concentraciones en medio hipotónico (agua destilada).

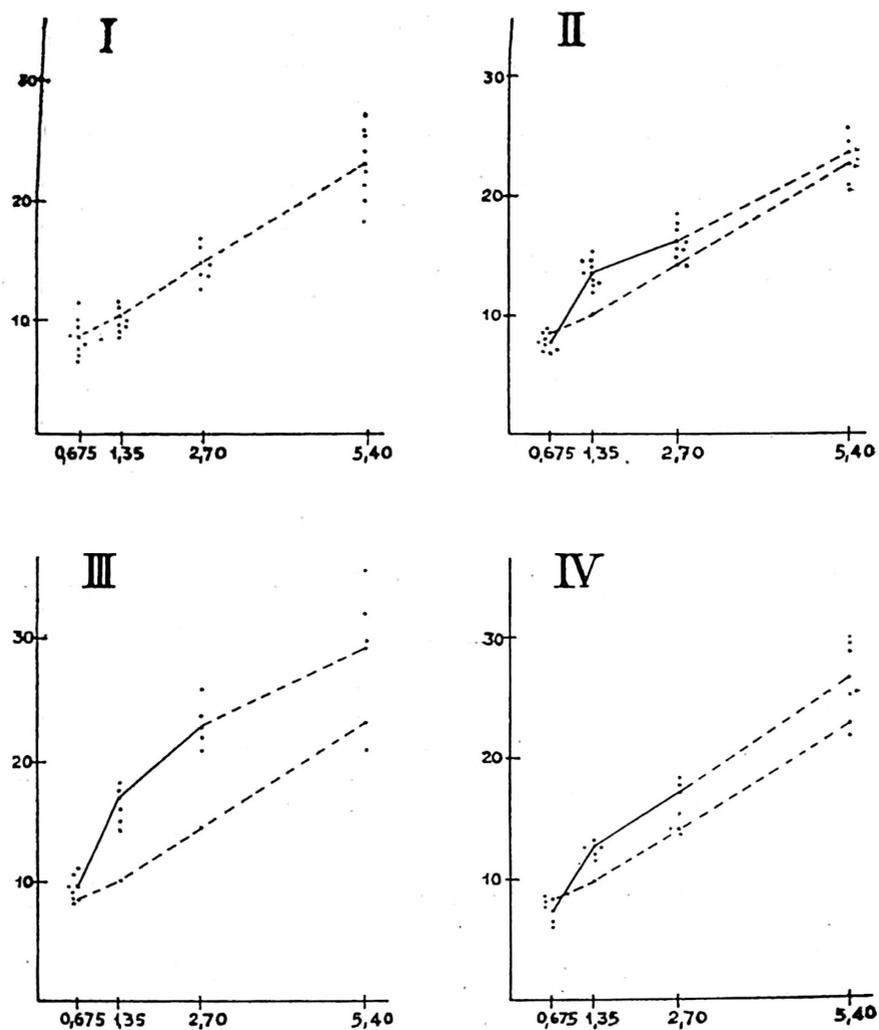


Fig. 1

Experiencias sucesivas de absorción de 15 minutos de duración con soluciones de glucosa de distinta concentración.

En ordenadas  $\mu$  M de glucosa absorbida por cm. de intestino.

En abscisas concentración de glucosa en gr. por ciento.

- I. Soluciones de glucosa en agua destilada.
- II. » » isotónicas por mezcla con Tyrode.
- III. » » » » con sulfato sódico.
- IV. » » » » con ramnosa.

Valores promedio en agua destilada unidos por trazo interrumpido; los demás por trazo continuo.

Con soluciones de glucosa isotonizadas con sulfato sódico (fig. 1, III), las absorciones fueron notablemente superiores a las observadas con las mismas concentraciones en agua destilada, cuya curva de valores promedio se reproduce también en trazo interrumpido para comparación. Para distintas concentraciones también se advirtió una marcada influencia de la concentración, del mismo orden que en los dos grupos anteriores. En general, desde la 2.<sup>a</sup> absorción hasta la última, incluidas por consiguiente la 4.<sup>a</sup> y la 8.<sup>a</sup> de glucosa a 5,4 por 100 y sin sulfato sódico, se observaron intensos movimientos peristálticos, a juzgar por las amplias oscilaciones rítmicas del nivel del líquido en el sistema tubular de entrada.

Las mismas marcadas relaciones entre concentración y glucosa absorbida se observaron en las soluciones isotonizadas con ramnosa (fig. 1, IV). De la comparación entre estas absorciones y las correspondientes en agua destilada (trazo interrumpido) no se pueden deducir diferencias significativas. En general durante la segunda serie de experiencias (5.<sup>a</sup>, 6.<sup>a</sup>, 7.<sup>a</sup> y 8.<sup>a</sup>) se observaron desplazamientos rítmicos del nivel de líquido correspondientes a movimientos peristálticos, aunque menos amplios y frecuentes que en el grupo tercero.

### Discusión

El método de CORI es poco adecuado para estudiar la influencia de la concentración sobre el proceso de absorción intestinal en sí mismo. Las soluciones hipertónicas de glucosa son diluidas por el estómago y por el duodeno, cuyas acciones en este sentido se adaptan hasta cierto punto a la concentración y a la cantidad de glucosa administrada. El efecto de dilución a su vez condiciona la evacuación gástrica y por parte del estómago existe la tendencia a evacuar un contenido de concentración uniforme. Esta acción isotonizante se continúa y tiende a completarse en el duodeno, de manera que para buena parte del intestino la concentración de glucosa a absorber varía poco aunque se modifique la cantidad y la concentración de la glucosa administrada dentro de ciertos límites. Esto explica la constancia y uniformidad de los resultados de CORI y otros autores (1-3).

Aunque las funciones diluyente y evacuadora del estómago tiendan a uniformar la concentración del contenido intestinal, su capacidad para ello no es absoluta e ilimitada y en su efecto se pueden observar diferencias según la cantidad y la concentración de la glucosa administrada. Así lo han comprobado diversos autores y de una manera especial FENTON y colaboradores (9, 10) al estudiar la evacuación y la secreción gástricas

después de administrar soluciones de glucosa en cantidad y concentración variables. Además, con el método de CORI no se da una concentración uniforme a lo largo del tramo gastro-intestinal, aparte de que la concentración en cualquier trayecto del mismo puede variar con el tiempo y en función de la glucosa administrada y de las actividades motoras y secretoras digestivas. Estos hechos explicarían las discrepancias de algunos autores (4, 7-10) con los resultados de CORI, si se admite que la concentración de glucosa presente en el intestino es un factor importante en la absorción intestinal considerada en sí misma.

Por consiguiente, las conclusiones de CORI solamente podrían admitirse, y aun con reservas, refiriéndose a la influencia de la concentración de glucosa administrada sobre el "aprovechamiento" digestivo, englobando en este término la absorción propiamente dicha y los procesos que la preceden. Pero de las consideraciones expuestas puede deducirse la imposibilidad de obtener por el método de CORI conclusiones válidas sobre la influencia de la concentración en el proceso intestinal de absorción en sí mismo.

VERZAR llegó a la conclusión de que la absorción de glucosa es independiente de la concentración cuando ésta es suficiente para saturar la capacidad absorbente del intestino. Para sentar esta afirmación partía de los resultados de sus experiencias y de la idea de que siendo la absorción selectiva un proceso activo debía tener un límite en la capacidad de la célula, saturado el cual transcurriría con la misma intensidad independientemente de la cantidad de sustancia presente para ser absorbida y por tanto de su concentración. En cambio, los procesos pasivos de difusión siempre guardarían relación con la concentración (12). Investigaciones de otros autores con métodos de asa aislada atribuyen a la concentración una influencia mínima en la absorción de glucosa y la relacionan con el proceso físico de difusión (15-19).

RADVIN, JOHNSTON y MORRISON (14) empleando soluciones de glucosa muy hipertónicas observaron diferencias más acusadas en relación directa con la concentración. MAGEE y REID (6) observaron también variaciones de absorción al emplear distintas concentraciones en asa aislada y señalan que el máximo de absorción lo han obtenido a la concentración de 13,5 gr. por 100, siendo menores las absorciones con concentraciones inferiores o superiores. La absorción mayor a dicha concentración, que consideran óptima, la atribuyen a que parece aumentar la motilidad de las vellosidades intestinales, favoreciendo de esta manera indirecta el proceso absorbente.

En la mayoría de los trabajos citados se han empleado concentraciones hipertónicas de glucosa y en la interpretación de los resultados apenas se ha tenido en cuenta la influencia de la presión osmótica en el proceso de absorción y la posibilidad de trastornos funcionales causados por las soluciones hipertónicas de glucosa. En otro trabajo (22) hemos demostrado que las soluciones hipertónicas de glucosa a concentración de 10,8 gr. por 100 ya disminuyen la capacidad de absorción, pudiendo ocasionar además trastornos histológicos del epitelio, incluso con lesiones de destrucción, a concentraciones mayores. El trastorno de la actividad celular afectaría tanto más al proceso de absorción selectiva cuanto mayor fuese la concentración empleada. Así se explicaría la constancia de resultados que obtiene VERZÁR (12) al aumentar por encima de 5,4 por 100 la concentración de las distintas soluciones de glucosa que emplea. Lo mismo ocurriría con la galactosa y no tanto con otros glúcidos en los que el mecanismo de absorción selectiva es menos importante. Los hallazgos de VERZÁR por lo que se refiere a otros glúcidos (12) cuya absorción se hace fundamentalmente por difusión, corroboran nuestra interpretación ya que la difusión no depende de la actividad celular y es lógico que la absorción de dichos glúcidos aumente con la concentración sin que sea afectada por el trastorno del epitelio. En el caso de la glucosa, al aumentar la concentración el aumento de la absorción por difusión compensa la disminución del proceso de absorción selectiva, el cual podría llegar incluso a anularse con concentraciones lesionantes del epitelio. En el caso de la glucosa, al aumentar la concentración el aumento de la absorción por difusión compensa la disminución del proceso de absorción selectiva, el cual podría llegar al epitelio sin que, gracias a dicha compensación, disminuya cuantitativamente la absorción. Una prueba de que esta interpretación es correcta puede hallarse examinando los protocolos del mismo VERZÁR (12) en los cuales se observa que a concentraciones altas la absorción de glúcidos considerados no selectivos tiende a igualarse con la absorción de glucosa, hecho sobre significación VERZÁR no había llamado la atención.

Por otra parte el intestino tiende a isotonzar el contenido por secreción acuosa que se inicia inmediatamente después de introducir la solución hipertónica y cuya intensidad, así como la secreción de moco, depende de la concentración. Mientras lo permita la replección del asa intestinal empleada, la glucosa se diluye tanto más cuanto mayor fuese la concentración inicial. Por consiguiente, no es posible deducir conclusiones sobre la influencia en la absorción de una determinada concentración si ésta es hipertónica, ya que produce fenómenos secundarios que

alteran la capacidad absorbente del intestino y hasta la misma concentración cuyo efecto se quiere estudiar.

De que predomine el efecto específico de la concentración sobre el proceso de absorción o los efectos secundarios mencionados de las soluciones hipertónicas, depende la diversidad de los resultados obtenidos por los autores que han investigado este problema en diferentes condiciones experimentales.

BÁRÁNY y SPERBER (15) no han empleado soluciones hipertónicas de glucosa sino que han comparado la absorción de glucosa a concentraciones comprendidas entre 1 y 5 gr. por 100, y de una manera indirecta han tratado de averiguar también la absorción a concentraciones inferiores a 1 gr. por 100. Por sus resultados llegan a conclusiones semejantes a las de WERTHEIMER (16), VERZÁR y WIRZ (19) y otros sobre la coexistencia de un proceso de absorción selectiva invariable y de otro menos importante de difusión en relación con la concentración. Pero, como reconocen y subrayan los mismos autores, sus experiencias de absorción en conejos son insuficientes en número y defectuosas por varios motivos y los resultados son irregulares y muy apartados de los valores promedio calculados.

De nuestros resultados deducimos que la concentración influye marcadamente en la absorción de glucosa, más de lo que correspondería si dicha influencia se ejerciera simplemente sobre el proceso físico de difusión. En nuestras condiciones de repleción del asa y de duración de los períodos, la mayoría de las experiencias no han llegado al agotamiento de la glucosa presente en el intestino y únicamente cabe admitir esta posibilidad para varias absorciones con la solución más diluída de 0,675 gramos por 100 y quizás para alguna de 1,35 gr. por 100 de las del grupo III (mezcla con sulfato sódico). En todas las demás experiencias a esta concentración, por los cálculos efectuados puede deducirse que no se agotó la glucosa presente en el asa. Por lo tanto es aceptable que aun en condiciones diversas (glucosa hipotónica o isotónica con Tyrode, con sulfato sódico o con ramnosa) la absorción a concentración de 1,35 por 100, por ejemplo, es aproximadamente mitad de la que se obtiene a la concentración de 5,4 por 100, cuatro veces mayor.

Estamos acumulando datos experimentales sobre absorciones a las concentraciones empleadas y al mayor número posible de las intermedias para hacer un análisis matemático de la relación entre absorción y concentración de glucosa en distintas condiciones. Creemos que puede ser muy interesante para inter-

prestar el mecanismo de absorción y lo que hasta ahora se ha venido llamando absorción selectiva y su relación con los procesos de difusión. Es posible que ambos procesos no coexistan independientemente sino que existan íntimamente concatenados. La llamada absorción selectiva consiste probablemente en una reacción bioquímica, pero sea ésta la fosforilación u otra cualquiera parece que debe seguir la ley de masas y por consiguiente tendría que guardar una relación directa con la concentración. Si la supuesta reacción tuviese lugar dentro de la célula intestinal, la concentración en el intestino condicionaría la difusión de glucosa por la membrana y por lo tanto la concentración intracelular.

Considerando que para estudiar la influencia de la concentración son de escaso valor los resultados obtenidos con método de CORI o con soluciones hipertónicas de glucosa en asa aislada, son muy discutibles sus conclusiones afirmando el supuesto de que la llamada absorción selectiva sea constante e independiente de la concentración al rebasar ésta cierto límite. Por otra parte, las razones alegadas por VERZAR y otros autores de que siendo la absorción selectiva un proceso activo debe tener un límite en la capacidad funcional de la célula, constituyen un supuesto teórico que no ha de ser necesariamente cierto. Si dicha capacidad funcional se refiere a los procesos energéticos y si los procesos de absorción selectiva requiriesen muy poco gasto de energía, la capacidad absorbente del epitelio prácticamente podría ser ilimitada con respecto a variaciones fisiológicas de la concentración. En este caso existiría una capacidad de absorción normal para cada concentración y por consiguiente, no sería de un valor absoluto constante, sino que normalmente sería dinámico en función de la concentración y también de otras circunstancias fisiológicas.

Por las analogías que pueda tener con el proceso de absorción intestinal, es interesante recordar que por estudios recientes sobre la reabsorción tubular de glucosa en el riñón se ha llegado a la conclusión de que la reabsorción tubular máxima (Tmg) no tiene un valor tan constante como se había supuesto, sino que es dinámico y presenta oscilaciones en distintos momentos y circunstancias (26). No es inverosímil que estas variaciones guarden alguna relación con la concentración de glucosa en el contenido tubular, cuyas variaciones no sólo dependerían de la concentración en el filtrado glomerular sino también de su cantidad y de la reabsorción de agua en el túbulo.

En nuestros resultados se observan algunas diferencias más o menos apreciables entre las absorciones de una misma concen-

tración en condiciones distintas (hipotonía, Tyrode, sulfato sódico, ramnosa). Varios autores han estudiado la influencia de la presencia o falta de algunos iones sobre la absorción (27,28), lo que en parte podría explicar dichas diferencias, pero nuestro objetivo al plantear las experiencias de este trabajo no era discutir dichas influencias, sino el de excluirlas en lo posible para observar lo que hubiese de común en los efectos de la concentración en diferentes condiciones. No obstante, señalamos que en las experiencias del grupo III con mezclas de sulfato sódico las absorciones son notoriamente mayores; la coincidencia de haber observado en este tipo de experiencias un aumento de la motilidad intestinal, muy evidente en todos los casos desde las primeras absorciones, nos hace atribuir el aumento de absorción a este factor mecánico que comporta una mayor presión hidrostática y la mejor remoción del contenido intestinal.

Respecto al hecho de que las absorciones de soluciones hipotónicas de glucosa (grupo I) sean en general algo inferiores comparadas con las de otros grupos, no creemos que deba interpretarse como un efecto secundario de dichas soluciones sobre la capacidad de absorción. En observaciones no publicadas hemos comprobado por absorciones sucesivas que el empleo de soluciones hipotónicas de glucosa no disminuye la capacidad absorbente ni produce alteraciones destructivas del epitelio. Por otra parte, dicha diferencia es menos acusada o de signo contrario con la concentración más hipotónica; en estos casos quizás por una mayor absorción de agua y relativa concentración del contenido.

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. A. Sols por sus críticas y consejos. También agradecemos a las señoritas Mercedes Massana y M.<sup>ª</sup> Dolores Jurado su ayuda en el trabajo de laboratorio.

### Resumen

Se estudia la absorción intestinal de glucosa a concentraciones comprendidas entre 0,67 y 5,4 gr. por 100 por experiencias sucesivas en una misma asa (método de SOLS y PONZ). En un grupo de animales las soluciones a concentraciones inferiores a 5,4 por 100 eran hipotónicas y en otros tres grupos las soluciones de las mismas concentraciones se hicieron isotónicas por mezcla con Tyrode, con sulfato sódico y con ramnosa, respectivamente.

En todos los grupos de experiencias se observó un marcado aumento de la glucosa absorbida al aumentar la concentración, mayor de lo que cabría esperar si ésta influyera únicamente sobre los procesos físicos de difusión.

En la discusión se pone de manifiesto que para estudiar la influencia de la concentración son de escaso valor los datos obtenidos con método de CORI o con soluciones hipertónicas de glucosa en asa aislada. Se critica la interpretación que dan a sus resultados los autores que se han ocupado del problema y en consecuencia se discute el supuesto de que la llamada absorción selectiva sea constante e independiente de la concentración cuando ésta rebasa cierto límite. Se sugiere la posibilidad de que la concentración, en virtud de la ley de acción de masas, influya directamente sobre las supuestas reacciones bioquímicas de la absorción selectiva, condicionando siempre la intensidad del proceso.

### Summary

The intestinal absorption of glucose at concentrations between 0,67 and 5,4 g. % is being studied by successive experiences, in the same isolated loop (Sols and Ponz method) In one group of animals the solutions at concentrations inferior to 5.4 % were hypotonic, and in three other groups the solutions at the same concentrations became isotonic through mixture with Tyrode, with natrium sulphate and with rannose, respectively.

In all the groups experimented upon a marked increase of absorbed glucose was observed when concentration was increased, more than might be expected if concentration influenced merely the physical process of diffusion.

In discussion it is shown that the results obtained by Cori's method or with hypertonic glucose solution in isolated loop are of scarce value in the study of the influence of concentration. The interpretation of the results come to by the authors that have studied the problem is being criticized. Therefore the supposition that the so-called selective absorption be constant and independent of concentration on surpassing certain limits is discussed. The possibility is suggested that concentration owing to the law of masses has a direct influence on the supposed biochemical reactions of selective absorption In this way the intensity of selective absorption would be conditioned by concentration.

### Bibliografía

1. CORI, C. F., *J. Biol. Chem.*, 66: 691 (1925).
2. CORI, C. F., CORI, G. T. y GOLZT, H. L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 24: 433 (1929).
3. TRIMBLE, H. C., CAREY, B. W. y MADDOCK, S. J., *J. Biol. Chem.*, 100: 125 (1933).
4. PIERCE, H. B., OSGOOD, H. S. y POLANSKY, J. B., *J. Nutrition*, 1: 247 (1929).
5. MACLEOD, J. I. R., MAGEE, H. E. y PURVES, C. B., *J. Physiol.*, 70: 404 (1930).
6. MAGEE, H. E. y REID, E., *J. Physiol.*, 73: 163 (1931).
7. BURGET, G. E., MOORE, P. y LLOYD, R., *Am. J. Physiol.*, 101: 565 (1932).

8. MACKAY, E. M. y BERGMAN, H. C., *J. Biol. Chem.*, 101: 453 (1933).
9. FENTON, P. F., *Am. J. Physiol.*, 144: 609 (1945).
10. BIRCHALL, E. F., FENTON, P. F. y PIERCE, H. B., *Am. J. Physiol.*, 146: 610 (1946).
11. FREY, E., *Biochem. Z.*, 19: 509 (1909).
12. VERZÁR, F., *Biochem. Z.*, 276: 17 (1935).
13. AUCHINACHIE, D. W., MACLEOD, J. I. R. y MAGEE, H. E., *J. Physiol.*, 69: 185 (1930).
14. RAVDIN, I. S., JOHNSTON, C. G. y MORRISON, P. J., *Am. J. Physiol.*, 104: 700 (1933).
15. BÁRÁNY, E. H. y SPERBER, E., *Arkiv för Zool.*, 34: 1 (1942).
16. WERTHEIMER, E., *Pflügers Arch.*, 233: 514 (1933).
17. DONHOFFER, S., *Arch. exp. Pathol. u. Pharm.*, 177: 689 (1935).
18. LUNDSGAARD, E., *Biochem. Z.*, 264: 209 y 221 (1933).
19. VERZÁR, F. y WIRZ, H., *Biochem. Z.*, 292: 174 (1937).
20. SHANNON, J. A., *Physiol. Reviews*, 19: 63 (1939).
21. SMITH, H. W., Lectures on the kidney, Univ. of Kansas Lawrence (1943).
22. VIDAL-SIVILLA, S. *R. esp. Fisiol.*, en prensa.
23. SOLS, A. y PONZ, F., *R. esp. Fisiol.*, 3: 207 (1947).
24. VIDAL-SIVILLA, S. y SOLS, A., Observaciones pendientes de publicación.
25. SOLS, A., *R. esp. Fisiol.*, 5: 149 (1949).
26. MARSCH, J. B. y DRABKIN, D. L., *J. Biol. Chem.*, 168: 61 (1947).
27. GELLHORN, E. y SKUPA, A., *Am. J. Physiol.*, 106: 318 (1933).
28. GARDNER, J. W. y BURGET, G. E., *Am. J. Physiol.*, 121: 475 (1938).