

# Estudio comparativo de la influencia del CO<sub>2</sub> en el metabolismo de las ratas blancas sin anestésicar y anestésicadas con nembutal, pentotal, dial, uretano y cloralosa<sup>1</sup>

por

F. AZPE TOPETE y R. ALVAREZ-BUYLLA

Laboratorio de Metabolismo,  
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N.  
México, D. F.

## INTRODUCCION

En un trabajo anterior (6) se estudió la influencia que ejercen el nembutal, pentotal, dial, uretano y la cloralosa sobre la frecuencia respiratoria, volumen/minuto, aire corriente, consumo de oxígeno y frecuencia cardíaca. Este trabajo se realizó en la nueva cámara metabolimétrica para pequeños animales de laboratorio (9) con una concentración en la mascarilla de 6.94% de bióxido de carbono.

Dada la importancia, tanto teórica como práctica que tiene el conocimiento del papel que juega el anhídrido carbónico en la regulación de la respiración durante la anestesia, se decidió hacer nuevos experimentos, disminuyendo la concentración del bióxido de carbono en el aire inspirado hasta 1.1% con el objeto de comparar los resultados de estos experimentos con los presentados en el trabajo antes citado.

## MÉTODOS

Se hizo una serie experimental en ratas blancas de la colonia de animales de la E.N.C.B., dividida en seis grupos; constando cada grupo de cinco animales, cuyos pesos oscilaron entre los 58 y los 89 g. Uno de estos grupos se utilizó como control, es decir, sin anestésicar, y los restantes bajo la acción de cada uno de los anestésicos (nembutal, pentotal, dial, uretano y cloralosa).

<sup>1</sup> El trabajo se realizó con la ayuda económica del Instituto Nacional de la Investigación Científica.

Los anestésicos fueron administrados en la siguiente forma:

**NEMBUTAL "Abbott".**—Étil (1-metil-butil) barbiturato sódico, o Pentobarbital sódico, 0.040 g/Kg en solución acuosa al 0.2% por vía intraperitoneal.

**PENTAL SÓDICO "Abbott".**—Étil (1-metil-butil) tio-barbiturato sódico o tio-pentobarbital sódico.—0.045 g/Kg por vía endovenosa, en solución acuosa al 0.2%.

**DIAL "Ciba".**—Ac. dialil barbitúrico más carbamato de etilo y mono-etil urea.—0.65cm<sup>3</sup>/Kg por vía intraperitoneal.

**URETANO.**—Carbamato de etilo.—1.25g/Kg en solución acuosa al 2%. El 35% de la dosis se aplicó por vía endovenosa y el 65% restante por vía intraperitoneal.

**CLORALOSA.**—"Hoffmann La Roche".—Glucocloral.—0.100 g/Kg en solución acuosa al 1% por vía endovenosa.

Para la vía endovenosa se utilizó una de las venas de la cola.

Las determinaciones metabolimétricas se hicieron a 28° de temperatura en el baño de la cámara, la temperatura rectal se mantuvo a 36.6° ± 0.1°, para determinarla se utilizó un galvanómetro de cuerda. Esta misma temperatura fue considerada como óptima para este tipo de determinaciones por Benedict, Retrick (8), Benedict, McLeod (7), etc.

En las ratas sin anestesiar se tomaron las precauciones ya descritas por Azpe Topete (6) con objeto de que estuvieran lo más cerca posible de las condiciones basales.

La mezcla gaseosa respirada fue aire atmosférico más 10% de oxígeno. El bióxido de carbono se eliminó de la mascarilla colocando, al principio del experimento, una capsulita con hidróxido de sodio granulado; el aire espirado se analizaba posteriormente por el método de Haldane (10). Se comprobó que en la mascarilla la concentración de bióxido de carbono no sobrepasaba al 1.1%.

El tiempo que permaneció el animal dentro de la cámara fue de 15 min.

Para el cálculo de los resultados se procedió de la siguiente manera:

**Volumen/minuto.**—Calculado del volumen espirado durante 15 min. En los cálculos finales los volúmenes gaseosos se expresan corregidos a 0° y 760 mm (la presión barométrica media en nuestro laboratorio es de 585 mm de Hg).

**Frecuencia respiratoria.**—Promediada del registro pletismográfico de la respiración obtenido sobre papel ahumado.

**Aire corriente.**—Calculado de la manera usual.

**Oxígeno/gramo/hora.**—Deducido de los análisis gasométricos por el método de Haldane (10).

**Frecuencia cardiaca.**—Promediada del registro electrocardiográfico, obtenido simultáneamente con el de la respiración, los electrodos fueron colocados en segunda derivación.

<sup>1</sup> Las más cumplidas gracias a la casa "Abbott" por haber proporcionado el nembutal utilizado.

<sup>2</sup> Nuestro agradecimiento a la casa "Hoffmann La Roche" por proporcionarnos la clorosa empleada.

## RESULTADOS

A.—Ratas sin anestesiar. *Cifras metabolimétricas y frecuencia cardiaca.*— Los resultados obtenidos con los animales de este grupo sometidos a las determinaciones metabolimétricas ya enumeradas se presentan como el promedio de los experimentos en la Tabla I; estos resultados muestran una disminución en

TABLA I

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS SIN ANESTESIAR

	Aire de inspiración con 6.94% CO <sub>2</sub>	Aire con 1.1% CO <sub>2</sub>
Peso promedio (g)	73.7	71.6
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	184	141
Volumen/min (cm <sup>3</sup> )	28.91	16.29
Aire corriente (cm <sup>3</sup> )	0.1600	0.1165
O <sub>2</sub> /g/hora (cm <sup>3</sup> )	1.3381	1.2065
Frecuencia cardiaca (ciclos/min)	305	329

todas las cifras, comparadas con las obtenidas en el trabajo en que se utilizó una mayor concentración de CO<sub>2</sub> (6), excepto un ligero aumento de 24 ciclos por min en la frecuencia cardiaca, resultado que es muy semejante al presentado por Adolph (1).

TABLA II

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS ANESTESIADAS CON NEMBUTAL

	Aire de inspiración con 6.94% CO <sub>2</sub>	Aire con 1.1% CO <sub>2</sub>
Peso promedio (g)	71.83	83.60
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	91	88
Volumen/min (cm <sup>3</sup> )	14.98	15.47
Aire corriente (cm <sup>3</sup> )	0.1810	0.1758
O <sub>2</sub> /g/hora (cm <sup>3</sup> )	0.4980	0.3906
Frecuencia cardiaca (ciclos/min)	355	340

El consumo de oxígeno disminuido en  $0.1316 \text{ cm}^3/\text{g}/\text{h}$ ; la disminución en los resultados correspondientes a la frecuencia respiratoria nos indica que al eliminar el exceso de  $\text{CO}_2$  ha desaparecido el efecto estimulante que éste ejercía sobre la respiración.

B.—Ratas anestesiadas. *Cifras metabolimétricas y frecuencia cardíaca.*— Los resultados obtenidos cuando se utilizó NEMBUTAL se presentan en la Tabla

TABLA III

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS ANESTESIADAS CON PENTOTAL

	Aire de inspiración con 6.94% $\text{CO}_2$	Aire con 1.1% $\text{CO}_2$
Peso promedio (g)	65.00	63.30
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	123	124
Volumen/min ( $\text{cm}^3$ )	12.41	14.06
Aire corriente ( $\text{cm}^3$ )	0.1140	0.1108
$\text{O}_2$ /g/hora ( $\text{cm}^3$ )	0.7850	0.7181
Frecuencia cardíaca (ciclos/min)	359	352

TABLA IV

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS ANESTESIADAS CON DIAL

	Aire de inspiración con 6.94% $\text{CO}_2$	Aire con 1.1% $\text{CO}_2$
Peso promedio (g)	68.25	64.40
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	105	82
Volumen/min ( $\text{cm}^3$ )	10.93	9.49
Aire corriente ( $\text{cm}^3$ )	0.1190	0.1083
$\text{O}_2$ /g/hora ( $\text{cm}^3$ )	0.4880	0.4214
Frecuencia cardíaca (ciclos/min)	352	343

II. Al disminuir la concentración del  $\text{CO}_2$  en el aire de inspiración se observa una ligera disminución de la frecuencia respiratoria de 91 a 88 ciclos por min, sin embargo la respiración se ha vuelto más profunda y ha disminuido el consumo de oxígeno, así como la frecuencia cardíaca de 355 a 340 ciclos por min.

En la Tabla III, se presentan los resultados de los animales anestesiados con PENTOTAL y encontramos que en la frecuencia respiratoria no ha habido cambio, aunque sí un ligero aumento en el volumen/min, a la vez que ha disminuido el consumo de oxígeno y un poco también la frecuencia cardiaca.

TABLA V

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS ANESTESIADAS CON URETANO

	Aire de inspiración con 6.94% CO <sub>2</sub>	Aire con 1.1% CO <sub>2</sub>
Peso promedio (g)	73.41	81.80
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	169	139
Volumen/min (cm <sup>3</sup> )	15.81	14.07
Aire corriente (cm <sup>3</sup> )	0.0930	0.1012
O <sub>2</sub> /g/hora (cm <sup>3</sup> )	0.8285	0.6824
Frecuencia cardiaca (ciclos/min)	396	364

TABLA VI

CIFRAS METABOLIMÉTRICAS Y FRECUENCIA CARDIACA DE RATAS ANESTESIADAS CON CLORALOSA

	Aire de inspiración con 6.94% CO <sub>2</sub>	Aire con 1.1% CO <sub>2</sub>
Peso promedio (g)	69.25	61.80
Frecuencia respiratoria (ciclos/min)	93	99
Volumen/min (cm <sup>3</sup> )	11.03	8.84
Aire corriente (cm <sup>3</sup> )	0.1316	0.1229
O <sub>2</sub> /g/hora (cm <sup>3</sup> )	0.5460	0.5517
Frecuencia cardiaca (ciclos/min)	368	401

En las ratas anestesiadas con DIAL (Tabla IV) comparando los resultados con 1.1% de CO<sub>2</sub> en la mascarilla con los correspondientes a 6.94% de CO<sub>2</sub> se observa una disminución en todas las cifras.

Los resultados con URETANO se presentan en la Tabla V y encontramos al comparar las dos columnas, que se ha producido también disminución en

todas las cifras (cuando se baja la concentración del bióxido de carbono) siendo más marcada la que ha sufrido la frecuencia respiratoria de 169 a 139 ciclos por min. el consumo de oxígeno ha bajado de 0.8285 a 0.6824 cm<sup>3</sup>/g/h.

Con la CLORALOSA (Tabla VI) se obtuvo, al dar aire de inspiración con 1.1% de anhídrido carbónico un aumento en la frecuencia respiratoria de 93 a

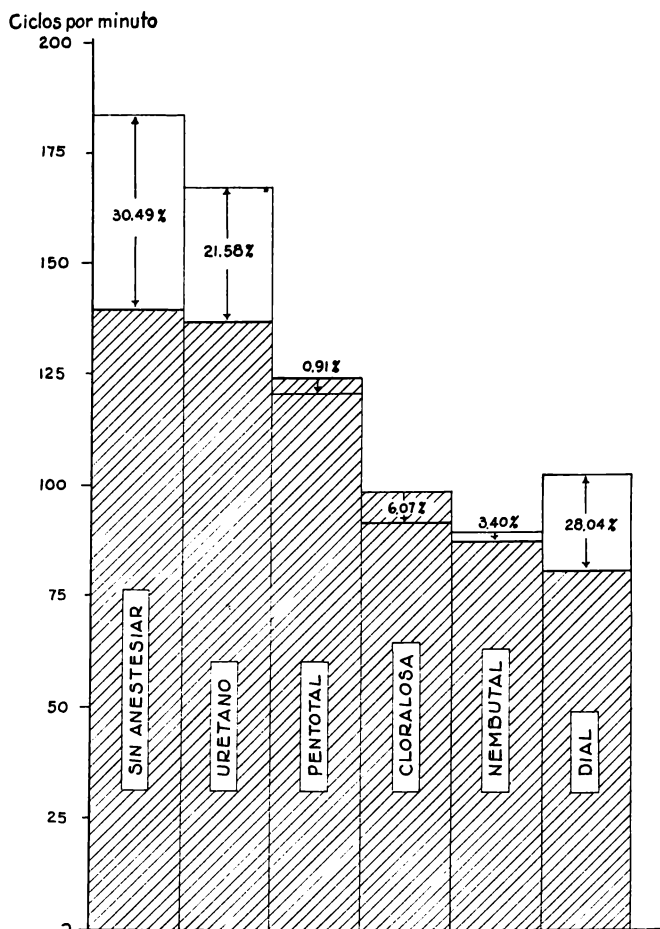


Fig. 1.—Comparación gráfica de las variaciones que sobre la frecuencia respiratoria de las ratas, produce la inspiración de aire con una concentración de 6.94% de CO<sub>2</sub> (columna no rayada) y de aire con 1.1% de CO<sub>2</sub> (columna rayada). Las cifras en cada columna indican la diferencia en % entre los dos grupos.

99 ciclos por min, pero la profundidad se ha hecho menor, ya que el volumen ha cambiado de 11.03 a 8.84 cm<sup>3</sup> por min y el aire corriente ha disminuido, en este grupo se obtuvo un aumento en el consumo de oxígeno, ya que para los animales que respiraron aire con 6.94% de bióxido de carbono se indicó una cifra de 0.5460 cm<sup>3</sup> de oxígeno por gramo y por hora y al disminuir el contenido de CO<sub>2</sub> la cifra cambió a 0.5517, la frecuencia cardíaca también aumentó de 368 a 401 ciclos por min.

COMPARACION GRAFICA DE LOS RESULTADOS

*Frecuencia respiratoria.*—En la fig. 1 se presenta el orden en que se agrupan los anestésicos según las cifras de la frecuencia respiratoria, además de marcarse la diferencia en % que se ha obtenido al disminuir la concentración del CO<sub>2</sub> en el aire de inspiración de 6.94% a 1.1%, observándose que hay una diferencia para los animales no anestesiados de 30.49%; para los anestesiados con uretano es de 21.58%; con nembutal de 3.40% y de 28.04% para los anestesiados con dial, mientras que ligeros aumentos de 0.91% para los anestesiados con pentotal y de 6.07% para los anestesiados con cloralosa.

*Volumen/min.*—La mayor concentración de bióxido de carbono en la mascarilla produce un mayor volumen/min en los animales no anestesiados (fig. 2) siendo el aumento de 77.47%, agrupándose en seguida los aneste-

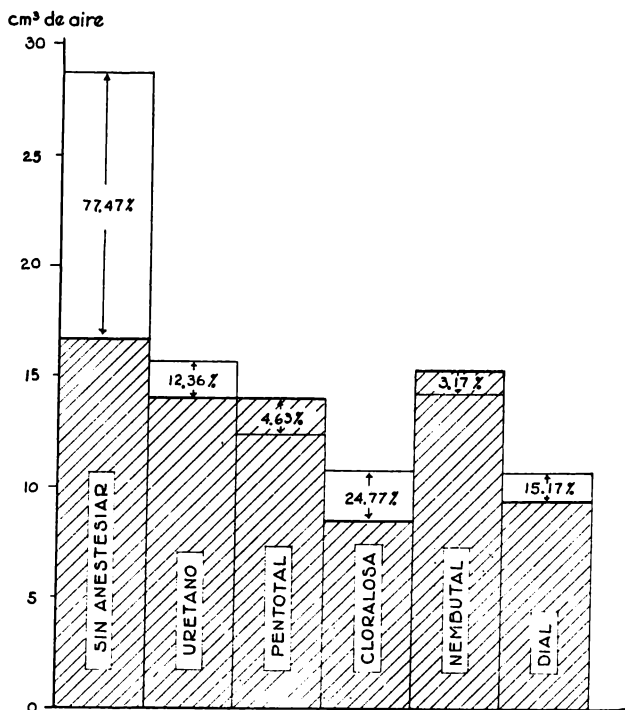


Fig. 2.—Comparación gráfica de las variaciones que sobre el *volumen/min* de las ratas, produce la inspiración de aire con una concentración de 6.94% de CO<sub>2</sub> (columna no rayada) y de aire con 1.1% de CO<sub>2</sub> (columna rayada). Las cifras en cada columna indican la diferencia en % entre los dos grupos.

siados con uretano con un 12.36%, con dial 15.47% y la cloralosa 34.77%; mientras que se obtuvieron pequeñas disminuciones de 3.17% para el grupo anestesiados con nembutal y de 4.63% para el pentotal.

*Aire corriente.*—La comparación gráfica de estos resultados se presenta en la fig. 3 y nos muestra que en las ratas no anestesiadas el bióxido de carbono aumenta el aire corriente en un 37.33%, en las correspondientes al grupo del nembutal en 2.95%, en las del pentotal aumentó 2.88% en 16.65% para el grupo de la cloralosa y en 9.68% para el dial; mientras que para el grupo del uretano disminuyó en 8.11%.

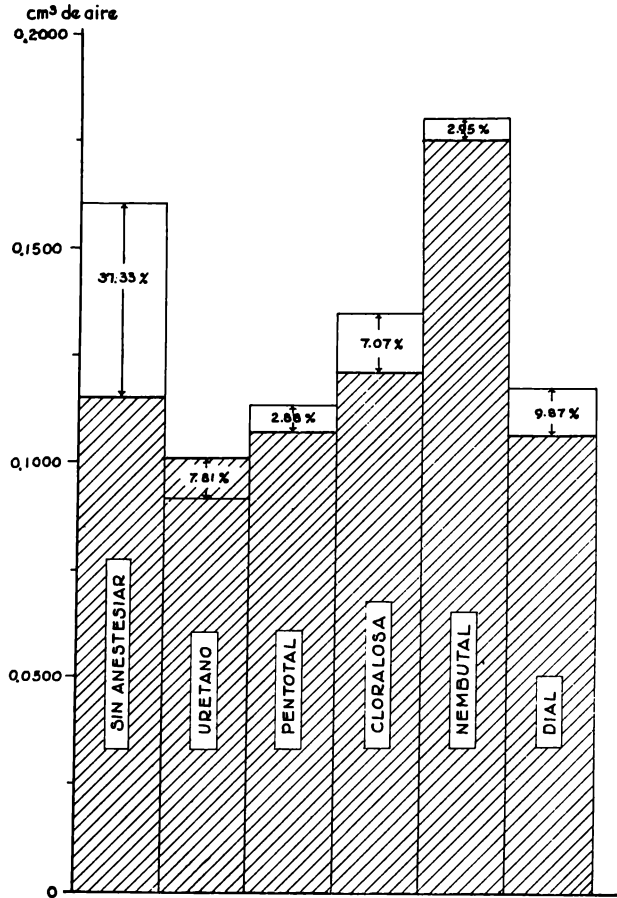


Fig. 3.—Comparación gráfica de las variaciones que sobre el *aire corriente* de las ratas, produce la inspiración de aire con una concentración de 6.94% de CO<sub>2</sub> (columna no rayada) y de aire con 1.1% de CO<sub>2</sub> (columna rayada). Las cifras en cada columna indican la diferencia en % entre los dos grupos.

*Oxígeno/g/hora.*—Al comparar gráficamente el consumo de oxígeno entre los animales que en la mascarilla tenían 6.94% de bióxido de carbono y 1.1% (fig. 4) se encuentra que excepto para la cloralosa en la que el consumo de oxígeno disminuyó en un 1.77% al aumentar la concentración del anhídrido carbónico, en los animales de los cinco grupos restantes aumentaron su consumo de oxígeno en la forma siguiente: 10.9% en los no anestesiados, 8.79% en los anestesiados con uretano, 4.41% en los anestesiados con



nembutal, 1.98% en los anestesiados con pentotal y 2.02% en los anestesiados con dial.

*Frecuencia cardiaca.*—Al comparar las columnas respectivas (fig. 5) encontramos que la frecuencia cardiaca en los animales anestesiados con cloralosa disminuye en 8.23% y en 7.30% en los animales no anestesiados cuando la concentración de CO<sub>2</sub> pasa a ser menor y aumenta con el uretano 8.79%, 4.41% con el nembutal, 2.62% con el dial y 1.98% con pentotal.

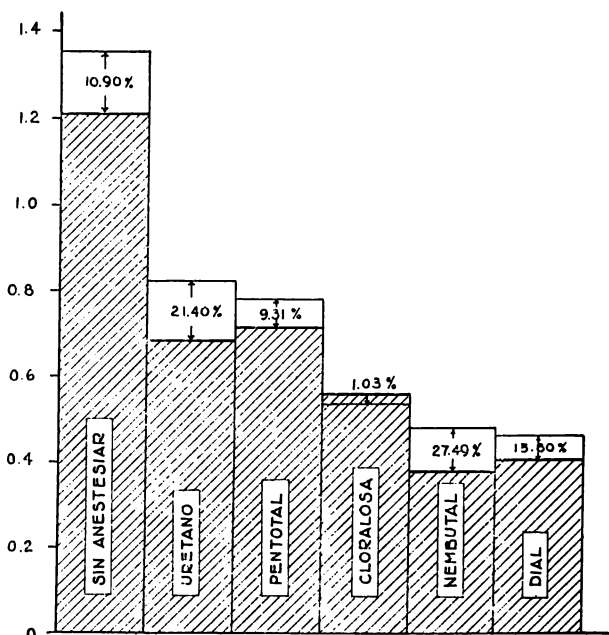


Fig. 4.—Comparación gráfica de las variaciones que sobre el oxígeno/g/hora consumido por las ratas, produce la inspiración de aire con una concentración de 6.94% de CO<sub>2</sub> (columna no rayada) y de aire con 1.1% de CO<sub>2</sub> (columna rayada). Las cifras en cada columna corresponden a la diferencia en % entre los dos grupos.

## DISCUSION

El efecto estimulante que el bióxido de carbono determina sobre la función respiratoria de los animales sin anestesiar no se produce en los animales anestesiados con nembutal y con pentotal. En las ratas anestesiadas con estas sustancias el aumento de concentración de anhídrido carbónico en el aire inspirado no sólo no aumenta el volumen respirado por minuto, sino que produce una ligera disminución del mismo. Sin embargo, el bióxido de carbono determina un aumento del consumo de oxígeno. Estos resultados nos llevan a la conclusión de que el aumento de la concentración de CO<sub>2</sub> al no producir un efecto estimulante sobre la función respiratoria, sino por el contrario deprimirla y simultáneamente aumentar el consumo de oxígeno pone

al animal en condiciones de disminución de la cantidad de oxígeno que recibe y un aumento del consumo de este gas por los tejidos.

En un trabajo anterior (5) se vio que el aumento de la concentración del bióxido de carbono en el aire de inspiración en condiciones de anoxia profunda, producía una estimulación intensa de la ventilación en el grupo de las ratas anestesiadas con nembutal. De la comparación de los datos de estos dos trabajos se infiere que, en las ratas anestesiadas con nembutal y con pentotal el anhídrido carbónico estimula la respiración de estos animales si están en condiciones de anoxia y deprime su ventilación si la presión parcial de oxígeno en sangre es normal.

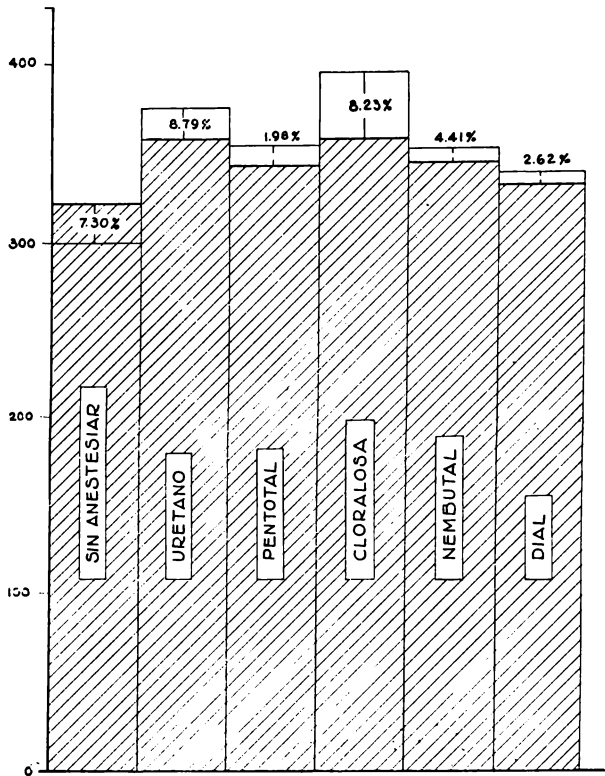


Fig. 5.—Comparación gráfica de las variaciones que sobre la *frecuencia cardíaca* de las ratas, produce la inspiración de aire con una concentración de 6.94% de CO<sub>2</sub> (columna no rayada) y de aire con 1.1% de CO<sub>2</sub> (columna rayada). Las cifras en cada columna corresponden a la diferencia en % entre los dos grupos.

Considerando al anhídrido carbónico como el estímulo fisiológico del centro respiratorio, los resultados que acabamos de discutir demuestran, que la sensibilidad del centro respiratorio a su estímulo fisiológico disminuye por acción de los anestésicos. En condiciones de anoxia se produce la estimulación correspondiente de los quimiorreceptores de las zonas reflexogénicas car-

dioaórtica y senocarctidea, el aumento de actividad de estos quimiorreceptores disminuye el umbral del centro respiratorio al CO<sub>2</sub>. El efecto estimulante de la anoxia sobre la ventilación más el aumento del anhídrido carbónico es debido a que simultáneamente aumenta el estímulo y disminuye el umbral del centro respiratorio al CO<sub>2</sub> (2, 3, 4). por lo tanto en el presente trabajo al faltar la estimulación que produce la anoxia sobre las zonas reflexogénicas no aumentó la sensibilidad de las neuronas del centro respiratorio a la concentración de bióxido de carbono en sangre y el incremento hasta el 6.94% de CO<sub>2</sub> en aire inspirado fue incapaz de aumentar la ventilación.

Otro aspecto que se ilustra en este trabajo consiste en la comparación simultánea de los efectos que tienen los distintos anestésicos sobre volumen respiratorio y consumo de oxígeno. Creemos que un buen criterio para valorar los distintos anestésicos es el cociente del volumen/min dividido entre el consumo de oxígeno/g/hora, en otras palabras oxígeno disponible dividido entre oxígeno necesario. En la Tabla VII, se comparan los cocientes que corresponden a cada uno de los anestésicos estudiados en este trabajo y vemos que el nembutal sería el anestésico de preferencia, ya que da un cociente mucho más elevado que los demás anestésicos. Por tanto, la inhibición de la respiración tisular producida por el nembutal es máxima y sin embargo afecta al mínimo la función respiratoria.

TABLA VII

COCIENTES DEL VOLUMEN/MIN DIVIDIDO ENTRE EL OXÍGENO/G/HORA

Anestésico	Cociente:
	$\frac{\text{Volumen/min}}{\text{O}_2/\text{g/hora}}$
Nembutal	39.63
Pentotal	19.58
Dial	22.52
Uretano	20.61
Cloralosa	16.02

En la actualidad en nuestro laboratorio se está realizando un estudio sobre la inhibición metabólica que producen estos anestésicos sobre distintos tejidos.

Cualquiera que sea la interpretación teórica de estos hechos parecen llevar a la conclusión práctica de que no debe esperarse un efecto benéfico del empleo del bióxido de carbono como estimulante respiratorio en los animales anestesiados con nembutal y con pentotal, si éstos no están en condiciones de anoxia.

## CONCLUSIONES

1.—En las ratas anestesiadas con dial, con uretano y con cloralosa, si las condiciones de oxigenación son normales, se presenta el efecto estimulante de la hipercapnia sobre ventilación.

2.—En los animales anestesiados con nembutal y con pentotal el aumento de la concentración de anhídrido carbónico en aire inspirado deprime la función respiratoria, si las condiciones de oxigenación son normales. En condiciones de anoxia, la hipercapnia produce en estos animales estimulación intensa de la respiración.

3.—Con todos los anestésicos se observó que el incremento de concentración de  $\text{CO}_2$  en aire inspirado aumenta el consumo de oxígeno por los tejidos.

4.—El cociente de volumen respirado dividido entre el consumo de oxígeno/g/hora, puede servir como criterio para la valoración comparativa entre los distintos anestésicos.

5.—El nembutal es el anestésico que produce una disminución más marcada del consumo de oxígeno afectando al mínimo la función respiratoria.

## RESUMEN

Se hicieron determinaciones de metabolismo y de frecuencia cardiaca en ratas blancas sin anestesiar y anestesiadas con nembutal, pentotal, dial, uretano y cloralosa. La concentración de  $\text{CO}_2$  en aire inspirado fue el 1.1% y los resultados se comparan con los obtenidos en un trabajo anterior en el cual se proporcionaba aire para inspiración con 6.94% de  $\text{CO}_2$ . Se observó que el bióxido de carbono aumenta el consumo de oxígeno y deprime la función respiratoria en los animales anestesiados con nembutal y con pentotal si las condiciones de oxigenación son normales. En el trabajo antes citado se demostró que si los animales están en condiciones de anoxia profunda el aumento de la concentración de anhídrido carbónico en aire inspirado estimula intensamente la ventilación en las ratas anestesiadas con nembutal y con pentotal. Se discuten estos resultados basándose en los conocimientos más recientes acerca del efecto de los anestésicos sobre la función quimiorreceptora y la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$ . Llegando a la conclusión que la estimulación quimiorreceptora, producida por la anoxia, baja el umbral del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$ . En estas condiciones la hipercapnia produce un aumento violento de la respiración, que falta si la anoxia no saca a los quimiorreceptores de la profunda depresión que les producen el nembutal y el pentotal. Por último se propone como criterio para valorar los anestésicos, el cociente que define la disminución que éstos provocan en la exigencia de oxígeno por los tejidos afectando al mínimo la función respiratoria. Este cociente se obtiene dividiendo el volumen respirado entre el consumo de oxígeno/g/hora. Con el nembutal este valor es superior al que se obtiene con los demás anestésicos aquí estudiados.

### SUMMARY

Determinations of metabolism and heart frequencies were made in rats without anaesthesia and anaesthetized with nembutal, pentothal, dial, urethane and chloralose. The concentration of inhaled CO<sub>2</sub> was found to be 1.1%. The results obtained were compared with those in a previous work in which the concentration of inhaled CO<sub>2</sub> was 6.94%. The observation was made that the carbon dioxide increases oxygen consumption and reduces the respiratory function in animals anaesthetized with nembutal and pentothal when oxygen conditions are normal.

In the work referred to above in which the concentration of inhaled CO<sub>2</sub> was found to be 6.94% it was demonstrated that when animals were in conditions of deep anoxia an increase in the concentration of CO<sub>2</sub> in the inhaled air stimulates breathing considerably in rats anaesthetized with nembutal and pentothal. The results obtained are discussed in accordance with the data of the action of anaesthetics upon the chemoreceptors and sensibility of respiratory center to CO<sub>2</sub>. The conclusion is reached that the chemoreceptor stimulation produced by anoxia lowers the threshold of the respiratory center to CO<sub>2</sub>.

Such conditions of hypercapnia result in a violent increase in the respiratory rate which is lacking when the anoxia does not release the chemoreceptors from the deep depression produced by nembutal and pentothal.

A new criterium is proposed to determine the action of anaesthetics. This criterium is the quotient of the volume of respired air over oxygen consumed in grams per hour.

### BIBLIOGRAFÍA

1. ADOLPH, E. F., Oxygen consumption of hypothermic rats and acclimatization to cold. *Amer. J. Physiol.*, 161 (3): 359-373, 1950.
2. ALVAREZ-BUYLLA, R., Estudio comparativo de la acción del dial, nembutal, pentotal, cloralosa y uretano sobre electrocardiograma, respiración y actividades de las zonas reflexogénicas cardio-aórtica y seno-carotidea. *Anal. Esc. Nac. Cienc. Biol.*, 6 (1-4): 131-159, 1950.
3. ALVAREZ-BUYLLA, R., Actividad quimiorreceptora del glomus carotideo. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 21 (5 y 6): 724-739, 1951.
4. ALVAREZ-BUYLLA, R., Estudio de la actividad quimiorreceptora del seno carotideo. *Ciencia*, 12 (5-6): 129-140, 1952.
5. ALVAREZ-BUYLLA, R. y F. AZPE TOPETE, Estudio comparativo del efecto de la anoxia en ratas blancas sin anestesiar y anestesiadas con nembutal, pentotal, dial, uretano y cloralosa. *Anal. Esc. Nac. Cienc. Biol.*, 7 (1-4): 129-144, 1953.
6. AZPE TOPETE, F., Influencia de la cloralosa, del uretano, del nembutal, del pentotal, del dialil-barbiturato de sodio y del dial sobre el metabolismo de la rata blanca. *Ciencia*, 11 (7-9): 201-209, 1951.

7. BENEDICT, F. G. y G. McLEOD, I y II. The heat production of the albino rat. *J. Nutr.*, 1: 343-398, 1929.

8. BENEDICT, F. G. y J. M. RETRICK. Metabolism studies on the wild rat. *Amer. J. Physiol.*, 94, (3): 662-685, 1930.

9. GONZÁLEZ Q., J., R. ALVAREZ-BUYLLA y F. AZPE T., Nueva cámara metabolimétrica para pequeños animales de laboratorio. *Anal. Esc. Nac. de Cienc. Biol.*, 8 (1-2): 5-16, 5 figs., 1954.

10.—PETERS, J.P. y D.D. VAN SLYKE, Quantitative clinical chemistry, 1932.