

DISCURSO INAUGURAL

DEL ACADÉMICO

ÍLMO. SR. DR. D. PEDRO GENOVÉ

—

ISOTONISMO. — SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

EXMO SEÑOR,

SEÑORES ACADÉMICOS,

SEÑORES:

La disciplina académica me obliga en este momento a dirigiros la palabra, y en verdad os digo que de haber hallado medio decoroso de eludirla, lo hubiera utilizado. Para mí siempre ha sido una tortura el tener que escribir un trabajo a fecha fija; como el plazo siempre resulta corto, es natural que tropiece con todas las dificultades y obstáculos de un parto forzado y que el resultado tenga las imperfecciones inherentes a lo que es hijo de la prisa. Teniendo que someterme al reglamento que nos rige, lo acato y no lo discuto, pero sirvan estas manifestaciones para disculpa mía, y para predisponeros a una benévola indulgencia si mi trabajo no logra interesaros o agradaros.

He divagado mucho tiempo en busca de un tema que fuera de bastante atractivo para esta sesión inaugural, pero mi estilo torpe y desaliñado no acertaba a desarrollar con la brillantez debida uno de estos discursos de filosofía científica en que la elegancia de la vestidura y el colorido del ropaje es tan importante como la medula o fondo del mismo; el desarrollo de temas de esta naturaleza corresponde a plumas mejor cortadas que la mía.

Si en la literatura científica lo indispensable es la exposición clara y concisa del fin propuesto, estas cualidades esenciales no excluyen ni la corrección del lenguaje ni la elegancia de estilo que son el aderezo o condimento que hacen muchas veces agradables las materias más desabridas; influye tanto la exposición, que los asuntos más áridos modelados por un artista se hacen amenos y contribuyen notablemente a su fácil y mejor comprensión; pero esta cualidad no sólo no se prodiga sino que creo que hasta la profesión del individuo tiene gran influencia sobre su estilo, lo que puedo acreditar personalmente, pues dedicado constantemente a trabajos de laboratorio, toda la literatura que practico son las anotaciones en mis cuadernos de

trabajo en forma de guarismos, fórmulas químicas y cuando más algún breve comentario o aclaración necesaria; así pues, no esperéis de mí más que una narración monótona y deslucida. ¡Ojalá que el asunto pueda interesaros algo! Respecto a la exposición:

*«La fama de escritor no he de perderla,  
por la simple razón de no tenerla.»*

Desde hace algunos años, los métodos de investigación que pertenecían exclusivamente a la química se encuentran substituídos por procedimientos físicos que les van reemplazando o completando paulatinamente; el objeto de este discurso será la exposición de algunos conocimientos y leyes físicas relativas a la concentración molecular de las soluciones y la aplicación que puedan tener en Terapéutica.

Divido mi trabajo en tres partes: en la primera expongo las ideas generales sobre el concepto del isotonismo, conjunto de nociones teórico-prácticas indispensables para la más fácil comprensión de la segunda parte, consagrada a la aplicación que modernamente tienen en terapéutica; y por último indico el procedimiento en mi concepto más fácil para calcular la cantidad de substancia que debe entrar en una solución, para que tenga una concentración molecular determinada.

En el desarrollo de este trabajo seré lo más breve posible, evitando el extenderme demasiado sobre lo que considero accesorio para mi objeto, pero insistiendo y pecando a veces de machacón sobre las ideas y hechos que creo fundamentales.

Un cuerpo sólido al disolverse en un líquido pierde las características del estado sólido para adquirir aparentemente las de un líquido, desaparece la agrupación simétrica de sus partículas para adquirir la propiedad de orientarse libremente en todos sentidos. En realidad, un cuerpo en disolución tiene mayores analogías con el estado gaseoso que con el líquido; la propiedad de los gases de ocupar todo el volumen del recinto que los contiene es característica también de los cuerpos disueltos, pero en este caso hay que considerar como recinto continente el volumen total del líquido disolvente.

Si a una disolución le añadimos una nueva cantidad de disolvente, con la precaución necesaria para que se formen dos capas separadas por su distinta densidad, pasado cierto tiempo, el cuerpo disuelto se habrá difundido por la nueva cantidad de disolvente; este transporte de materia disuelta a través del disolvente se puede observar con toda claridad en las disoluciones de materias colorantes, fenómeno que parece contrario a la ley de la gravitación universal y que se explica por el desplazamiento y elevación que sufre el centro de gravedad del sistema.

Según Mariotte y Clausius, la presión ejercida por un gas procede del choque de las moléculas gaseosas contra las paredes del recinto que las contiene, presión que es sensiblemente proporcional a la concentración. Si por compresión reducimos el volumen de una masa gaseosa a una mitad, la presión aumentará hasta el doble, porque el número de moléculas que chocan sobre una pared dos veces menor desarrollan, según la ley de Mariotte, una presión doble.

Las moléculas de un cuerpo disuelto producen también sobre las paredes del vaso que las contiene una presión comparable a la que ejercen las moléculas gaseosas, y obedecen a las mismas leyes que rigen para los gases, equivalencia formulada por Van T'Hoff en la siguiente ley: *La presión desarrollada por un cuerpo disuelto es igual a la fuerza elástica que engendraría si pasara al estado gaseoso a la temperatura de la experiencia, y en un espacio igual al volumen de la disolución.*

La equivalencia entre la presión o fuerza elástica de los gases y la presión producida por las moléculas disueltas se ha llamado presión osmótica, y se puede poner de manifiesto con la experiencia siguiente:

Si ponemos una solución de sacarosa en un vaso cerrado cuyas paredes sean permeables al agua e impermeables para el azúcar y sumergimos este

vaso en agua, esta tenderá a adquirir la misma presión o más exactamente igual concentración en los dos vasos, pasando el agua al interior del vaso sumergido. El exceso de presión que se produce en el vaso semipermeable es la presión osmótica y la magnitud del efecto es proporcional al número de moléculas disueltas en la unidad de volumen, lo que podrá medirse adaptando al sistema un tubo y un pistón, por la presión que tendremos que ejercer sobre éste para restablecer el equilibrio. Actualmente se pueden obtener con relativa facilidad membranas semipermeables que respondan a las condiciones de la experiencia citada; estas membranas son precipitados químicos de naturaleza gelatinosa. Si sobre una disolución de ferrocianuro potásico dejamos resbalar suavemente una solución de una sal de cobre procurando que las dos soluciones queden separadas por su distinta densidad, en la zona de contacto de estas dos capas se forma una fina membrana de ferrocianuro de cobre que reúne las condiciones anteriormente citadas, pero por su extremada fragilidad no puede ser utilizable. El fisiólogo Pfeiffer resolvió el problema dándole realidad práctica en la forma siguiente: Se toma un vaso de porcelana porosa y se lava cuidadosamente con ácidos, álcalis y por último con agua destilada; bien limpio y seco, se llena con una solución de sulfato de cobre al tres por ciento, y diez minutos después se sumerge en una solución al tres por ciento de ferrocianuro potásico; al pasar las dos soluciones en sentido inverso a través de la pared porosa, se encuentran aproximadamente en la mitad de su espesor, formándose allí un precipitado gelatinoso de ferrocianuro de cobre, constituyendo una membrana muy frágil, pero que se halla protegida por una y otra parte por la rigidez de la porcelana, lo que permite que se pueda manipular sin grandes cuidados; siendo el vaso poroso así preparado permeable al agua en los dos sentidos e impermeable para las materias salinas. Si este vaso poroso lo llenamos con una solución de sacarosa al tres por ciento y después de tapado herméticamente le adaptamos un manómetro, al sumergirle en agua pura notaremos que el agua pasa al interior del vaso produciendo un aumento de presión que medirá el manómetro.

Para la medición indirecta de la presión osmótica hay tres métodos fisiológicos, que son: el de la plasmolisis, ideado por el botánico inglés Hugo de Vries, el método de la hematomolisis del fisiólogo holandés Hamburger y el que se funda en el método del hematocrito.

*Plasmolisis.*—Todo animal o planta está constituido por una sola célula o por un agregado o multitud de ellas que representan por tanto una colonia celular. En la célula se desenvuelven todos los procesos físicos y químicos que en su totalidad integran la vida vegetal o animal; es, por consiguiente,

el organismo elemental en que se localizan los procesos vitales (Verworn).

Dentro de la gran variedad de magnitud y morfología de todas las células, las vegetales difieren principalmente de las animales en la estructura de la pared celular; en los vegetales esta última es muy manifiesta, apareciendo al estado de capa celulósica más o menos espesa, mientras que las células animales carecen de membrana protectora, pero en casi todas existe en la periferia una zona de protoplasma diferenciado, condensado, el ectoplasma o protoplasma más denso y espeso.

Las células están en relación con el exterior por medio de la capa limitante y por su mediación absorben las distintas sustancias necesarias a su vida y expelen las que se han transformado en inútiles o nocivas; es pues, imprescindible, para que se verifiquen los fenómenos de nutrición, que esta capa se deje atravesar de fuera hacia dentro y de dentro a fuera.

La célula vegetal está esencialmente constituida por una masa de protoplasma conteniendo el jugo celular (soluciones salinas, azúcar y algunas otras sustancias), masa envuelta completamente por una membrana plásmica muy delgada y adherida a la membrana de la célula formada por celulosa. Muy elástica y flexible, sigue todos los movimientos del protoplasma del cual no es más que una condensación periférica.

La capa cuticular del protoplasma de las células vegetales presenta propiedades análogas a las membranas semipermeables de Pfeiffer que obtenemos artificialmente. Hugo de Vries estudió los fenómenos de la presión osmótica en las grandes células vegetales de la *Tradescantia*, células que, por sus condiciones especiales, han servido siempre para dar los primeros pasos en el estudio de la anatomía y fisiología vegetal. Las células de la nerviación media de sus hojas, examinadas al microscopio, aparecen con una forma hexagonal bastante regular, conteniendo en unos sacos o vesículas de paredes delgadas llamados protoplastos, una solución salina compuesta de sales minerales en proporción variable (malato de cal y de potasa y glucosa) correspondiente a una proporción total de 2 a 3 por 100 y a una presión de 4 a 6 atmósferas.

Si con un micrótopo hacemos un corte suficientemente delgado de estas hojas y lo mojamos con una solución salina a concentración creciente, al examinarlo al microscopio notaremos que las células absorben el agua de la solución cuya presión osmótica es más débil que la suya; el agua atraída por las sales del protoplasma penetra a través de la membrana celular, después atraviesa la membrana plásmica semipermeable; el protoplasma se hincha a beneficio de esta agua absorbida y es repelido fuertemente contra la pared celular; por consecuencia, las células se hinchan, se vuelven turgentes, su volumen tiende a aumentar y si la solución es tan débil pueden llegar a estallar o romperse; si al contrario la solución que baña las células

es bastante concentrada, entonces son ellas las que ceden el agua, el protoplasma se retrae, las células disminuyen de volumen, la atracción de la solución salina por el agua vence a la fuerza que retiene esta agua en el interior de la célula; a medida que esta se deshidrata, el protoplasma se desprende de la pared celulósica reduciéndose el conjunto de protoplasma y vacuola; por este mecanismo el jugo celular se concentra y se establece el equilibrio osmótico entre éste y el líquido ambiente, que en el caso de ser muy hipertónico el protoplasma puede contraerse tanto que tome el aspecto de filamentos lineales.

A la solidez de la célula vegetal producida por su turgencia o hinchazón se debe la rigidez y lozanía de las plantas frescas, que en realidad es sólo un efecto de la presión que el protoplasma ejerce sobre la pared celular que lo contiene. Las plantas marchitas recobran su estado primitivo cuando se las pone en agua, debido a que, siendo ésta hipotónica respecto al jugo celular, es absorbida por el protoplasma y las células recobran su turgencia; en las plantas muertas ha desaparecido definitivamente su lozanía porque el protoplasma ha perdido la cualidad esencial de retener las sustancias disueltas y de sólo permitir que el agua atravesase su masa.

Hugo de Vries llama plasmolisis cuando se observa al microscopio una ligera retracción protoplasmática, o sea el momento en que la membrana plásmica se desprende de la pared celular (con la condición que esta separación sea visible en algunas células, pero no en todas); en este instante hay igualdad entre la presión osmótica de la solución externa y la del jugo celular.

Conociendo el valor  $\Delta$  correspondiente a la concentración de una solución por la cual se produzca este efecto (solución isotónica), se tiene por un sencillo examen microscópico el medio de determinar la presión osmótica de un jugo celular.

Hugo de Vries distingue tres clases de soluciones: las isotónicas o sean aquellas de concentración tal que hay igualdad de presión entre el líquido ambiente y el jugo celular, las hipotónicas cuya presión osmótica es menor que la del jugo celular y las hipertónicas cuando es mayor.

Multiplicando los ensayos con soluciones de diferentes sustancias y para cada sustancia a concentraciones distintas, este autor encontró para cada cuerpo una concentración isotónica con el jugo celular; estas distintas soluciones son por consiguiente isotónicas entre sí o sean equimoleculares, por contener en un mismo volumen igual número de moléculas.

Bajo el punto de vista físico los compuestos químicos se dividen en dos grupos: los que como las materias orgánicas (ejemplo una solución de azúcar) no dejan pasar la corriente eléctrica llamados no electrolitos o no conductores y los que conducen la corriente eléctrica llamados electrolitos o conductores, (sales metálicas, ácidos, etc.).

La relación entre el isotonismo y la equimolecularidad se aplica a las sustancias orgánicas, pero las soluciones de los electrolitos no parecen obedecer a esta ley; en efecto, una solución de cloruro potásico manifiesta una presión osmótica más fuerte que la de una solución equimolecular de sacarosa; para llegar a establecer el isotonismo entre estas dos soluciones es necesario disminuir la concentración de la solución de cloruro potásico. De un modo general puede decirse que los títulos de las soluciones isotónicas para la mayor parte de las sales alcalinas y alcalino-térreas no corresponde a los pesos moleculares sino a los pesos moleculares multiplicados por números fraccionarios especiales (1'50 para las sales monoatómicas, 2 para las diatómicas, y 2'50 para las triatómicas), números que son los coeficientes isotónicos de estas sales deducidos por Vries como resultado de sus experiencias; esta aparente anomalía se explica según la hipótesis de Arrhenius por la disociación parcial en iones que sufren las sales en disolución, disociación que tiene por efecto aumentar el número real de moléculas.

H. de Vries no considera a las células vegetales como semipermeables en el rigor absoluto de la palabra; basta, según él, que lo sean durante un tiempo suficientemente largo para que tengan aplicación práctica las leyes osmóticas. Todas ellas se dejan atravesar en distintos grados por la urea y glicerina, muchas por el azul de metileno, etc., etc. El protoplasma de las bacterias se deja penetrar relativamente por las materias salinas y orgánicas, la plasmolisis no es un fenómeno persistente, la retractación del protoplasma no se mantiene indefinidamente, en muchos casos vuelve a aplicarse lentamente contra la membrana celular. Como es difícil suponer que la débil cantidad de agua salida de las células haya podido disminuir notablemente la concentración del líquido externo, es necesario admitir que la presión osmótica del contenido celular ha sido aumentada a consecuencia de una penetración de sustancia plasmolizante. Las mismas observaciones pueden hacerse respecto a las células animales; el protoplasma de los glóbulos rojos, impermeable para las sales de sodio, es permeable para la urea; las células renales, normalmente impermeables para la glucosa y la albúmina, son permeables para las sales; en resumen, los elementos celulares vivos son siempre permeables para el agua y en distintos grados para un gran número de sustancias solubles en ella. La permanencia de los fenómenos de la nutrición es incompatible con la presencia de membranas rigurosamente semipermeables; toda célula viva cambia incesantemente materiales con el medio líquido en que se encuentra, sustancias alimenticias que le proporciona este líquido y los detritus del funcionamiento celular que en él se vierten.

No todas las sustancias penetran indistintamente a través de todas las membranas, ya que están dotadas de la propiedad de selección química

para tal o cual cristaloido o coloide y aun para estas mismas substancias en distintos grados; lo mismo podemos decir respecto a las membranas artificiales que obtenemos químicamente: éstas no son rigurosamente impermeables para los cuerpos disueltos, por ser la impermeabilidad un fenómeno pasajero, pero de duración suficiente para la comprobación de los fenómenos osmóticos; pero a la larga se dejan también atravesar por las substancias disueltas, teniendo para alguna de ellas una especie de poder electivo para ciertos y determinados iones; la impermeabilidad no puede considerarse, pues, como una propiedad absoluta.

*Hematolisis.*—Hamburger estudió los fenómenos de la presión osmótica empleando un método análogo al de H. de Vries, que se funda en las modificaciones sufridas por los glóbulos rojos de la sangre bajo la influencia de las soluciones salinas a distintas concentraciones, ideando un método de determinación de coeficientes isotónicos que por lo sencillo y práctico puede prestar grandes servicios y que está fundado en la hemolisis o sea en la difusión de la materia colorante roja o hemoglobina fuera del protoplasma celular, provocada por la acción de las soluciones salinas hipotónicas.

Si en una serie de tubos de ensayo se vierte en cada uno de ellos 20 cc. de una solución salina a concentraciones crecientes y dos gotas de sangre desfibrinada, notaremos que en los tubos que contienen las soluciones menos concentradas los glóbulos rojos se hemolizan, quedando soluciones transparentes y teñidas de rojo hasta el tubo que contiene la solución salina a una concentración igual a la del suero de la sangre empleada, en este tubo los glóbulos rojos no se hemolizan, quedando el líquido turbio e incoloro por sedimentación de los glóbulos rojos.

La aplicación práctica de este procedimiento para la determinación de soluciones isotónicas se demostrará con el siguiente ejemplo que he comprobado experimentalmente. Si se preparan soluciones de cloruro sódico y de sulfato potásico a concentraciones crecientes, y repetimos con ellas la experiencia anterior, notaremos que en los tubos que contienen las soluciones de cloruro sódico se verificará la hemolisis hasta el tubo en que la concentración sea del 9 por 1000, y en la del sulfato potásico corresponderá al 19 por 1000; en estos dos tubos la hemolisis será nula y por lo tanto serán isotónicas por tener la misma concentración molecular, isotonismo que tendrán también con respecto al suero sanguíneo. Por lo anteriormente expuesto se comprende que la hemolisis pueda tener una gran utilidad práctica, pues la sangre humana desfibrinada puede servirnos como reactivo rápido y sencillo para la determinación del isotonismo de las soluciones con respecto al suero humano; vertiendo unas gotas de dicha sangre en una

solución, esta será hipotónica respecto al suero cuando la sangre se hemoliza, si es hipertónica permitirá la adición de una cantidad mayor o menor de agua sin que se verifique la hemolisis; la solución isotónica respecto del suero será aquella que, vertiendo unas gotas de sangre desfibrinada, los glóbulos rojos no se disuelven y que a la menor adición de agua que supone una disminución en la concentración molecular, la hemolisis se verifica rápidamente; además, examinando al microscopio la emulsión de eritrocitos en una solución muy hipertónica aquéllos aparecen aplastados y deformados.

Este método no puede aplicarse a todas las soluciones, ya que hay sustancias que independientemente de su concentración molecular tienen propiedades hemolíticas; tal sucede, por ejemplo, con las sales ácidas y alcalinas.

*Método del hematocrito.*—Está fundado en el cambio de volumen que experimentan los hematíes puestos en contacto con soluciones salinas de distinta concentración; el principio de este método es, pues, muy racional, ya que la constancia del volumen es el verdadero signo de equilibrio osmótico de un elemento celular.

Si se mezcla una cantidad determinada de hematíes con las soluciones objeto del ensayo y se centrifugan las mezclas en tubos bien calibrados durante el mismo tiempo y velocidad, el volumen de los hematíes sedimentados dependerá de la concentración de las soluciones; en las diluídas los hematíes aumentan de volumen por absorción de una parte del agua y en las concentradas disminuyen por pérdida de la misma: para cada sal hay una concentración tal, que el volumen de los hematíes es el mismo que en el plasma; esta concentración será isotónica con respecto al plasma y será la misma que en el ensayo por la hemolisis se opone a la difusión de la hemoglobina; pero debemos hacer constar que prácticamente las medidas suministradas por el hematocrito sólo deben considerarse como aproximadas.

\*  
\* \*

Si disoluciones de distintos cuerpos en un mismo disolvente contienen el mismo número de moléculas físicas, al tener igual tensión osmótica tendrán también la misma tensión de vapor y el mismo punto de congelación; así el estudio de las soluciones fundado en la tensión de vapor (tonometría) conducirá a los mismos resultados que el estudio de las soluciones fundado en las variaciones del punto de congelación (crioscopia).

La conductibilidad eléctrica de la solución de un electrolito está también íntimamente ligada con el número de moléculas que contiene, siendo constantes los otros factores (dilución, temperatura, etc.), la cantidad de electricidad transportada en la unidad de tiempo por la unidad de fuerza electromotriz o sea la conductibilidad de un líquido electrolito es proporcional al número de moléculas disociadas en iones, es decir, al número de moléculas conductoras. Prácticamente la conductibilidad es inversamente proporcional a la resistencia que un conductor opone a la corriente eléctrica; se determina, pues, la conductibilidad, midiendo la resistencia (en ohms centímetros) y en los electrolitos, se determina la resistencia de un cubo que tenga un centímetro de lado y se multiplica este número por el de centímetros cúbicos de la solución que contenga una molécula-gramo del electrolito, determinación que se practica por medio del aparato denominado puente de Wheatstone, cuya descripción es innecesaria aquí. Este método sólo es aplicable para los electrolitos.

*Crioscopia.*—De los tres métodos físicos que se ha indicado, el más empleado es el crioscópico; Raoult, inventor de este método de investigación, lo definió diciendo que es el estudio de los cuerpos disueltos fundado en la observación del punto de congelación de las disoluciones.

Conocidísimo de antiguo es el hecho de que el agua pura congela a  $0^{\circ}$  y que las sustancias disueltas en ella obran retardando su punto de congelación o sea evitando la del agua a la temperatura indicada. Blagden, en 1788, demostró que el descenso o retardo que sufre el punto de congelación en las soluciones salinas es proporcional a la cantidad de sustancia disuelta, y Coppet, que tuvo la idea de relacionar los descensos del punto de congelación con las concentraciones equimoleculares, encontró que para las disoluciones salinas concentradas, los descensos provocados por cantidades equimoleculares de distintas sales son del mismo valor para las sales análogas; pero el estudio completo de la crioscopia es debido a Raoult, que con una serie de experiencias ideadas armónicamente, formuló leyes de gran valor positivo dotando a la física de un nuevo método de investigación y medida.

La primera ley formulada por Raoult dice: *Toda sustancia líquida o gaseosa al disolverse en un líquido de composición definida y capaz de solidificarse, su punto de congelación sufre un descenso tanto mayor, cuanto más concentrada sea la solución.*

Congelando el agua a  $0^{\circ}$ , todos los líquidos del organismo tendrán un punto de congelación inferior a dicha temperatura.

Consecuencia de las experiencias de Blagden fué el enunciado de la siguiente ley:

*Si el cuerpo existe en la disolución no combinado con el agua o no alterado por ella, el descenso del punto de congelación es proporcional al peso de la substancia disuelta contenida en 100 gramos de agua.*

Conociendo el descenso del punto de congelación que produce 1 gramo de substancia disuelta en 100 gramos de agua (sea por ejemplo C) el punto de congelación de una solución acuosa que en 100 gramos contenga X de dicha substancia será igual al producto de X por C.

*Cuando se disuelve una molécula o una cantidad proporcional al peso molecular de una substancia cualquiera, en una cantidad constante de disolvente, desciende el punto de congelación del disolvente en la misma cantidad, cualquiera que sea la naturaleza de la substancia disuelta.*

La consecuencia de esta importantísima ley formulada por Raoult y presentada por Coppet es la relación que existe entre el punto de congelación y el peso molecular de las substancias disueltas independientemente de la naturaleza de las mismas. Si se disuelven separadamente 60 grs. de urea, 180 grs. de glucosa y 6,000 grs. de albúmina (que son los pesos moleculares de las respectivas substancias) en una misma cantidad de disolvente obtendremos el mismo punto de congelación para cada una de estas soluciones; por lo tanto, bajo el punto de vista crioscópico tienen el mismo valor 60 grs. de urea que 180 de glucosa ó 6,000 de albúmina; en realidad la crioscopia sirve para contar el número de moléculas prescindiendo en absoluto del peso de las mismas; así en el ejemplo anterior, si obtenemos la misma cifra para cada una de estas soluciones, tendremos como consecuencia que cada una de ellas tiene el mismo número de moléculas en el mismo volumen de disolvente, y que si dos soluciones de un mismo o distintos cuerpos, pero en un mismo disolvente, una de ellas congela a  $-0.30$  y la otra a  $-0.60$ , la segunda solución contiene doble número de moléculas que la primera; en realidad no es que una tenga 30 y la otra 60, sino que tendrán cantidades múltiples de las indicadas, pero que la relación entre ellas será de 30 a 60.

Como deducción de lo anteriormente expuesto se desprende la siguiente ley:

*Cuando distintas substancias están contenidas a la vez en una misma solución, el descenso del punto de congelación de la solución es igual a la suma de los descensos que se hubieran obtenido determinando los correspondientes a cada substancia disuelta aisladamente, en el mismo volumen de disolvente.*

Debemos hacer constar que en las soluciones acuosas de los electrolitos el punto de congelación tiene un valor siempre mayor del que le corresponde por el número de moléculas que contiene, o en otros términos, la molécula de un electrolito en solución hace descender el punto de conge-

lación en una cantidad variable, pero mayor que la molécula de un no electrolito. La hipótesis de Arrhenius según la cual hay una disociación parcial del electrolito en iones explica esta anomalía, porque cada ion obra como una molécula disuelta, y por lo tanto ejerce una acción directa sobre el punto de congelación.

Para la determinación del punto de congelación de las soluciones se emplea el aparato denominado crioscopio. Sus partes fundamentales consisten en un refrigerante y un termómetro de precisión que permita apreciar fácilmente  $1/100$  de grado; como medio criógeno puede emplearse una mezcla frigorífica (dos partes de hielo y una de sal común) o el frío producido por la evaporación del éter o sulfuro de carbono en corriente de aire.

Desde el aparato más sencillo que consistirá en un vaso conteniendo una mezcla frigorífica en el que se sumerge un tubo de ensayo conteniendo un termómetro y el líquido a congelar, hasta los aparatos de alta precisión de Beckmann, Raoult, Paterno, Roloff, etc., hay una serie de modelos cuya descripción no hace al caso, en los cuales se ha puesto a contribución la habilidad de sus autores modificando o suprimiendo posibles causas de error, limitándome aquí a describir el aparato que he ideado para mis experiencias, por resultar de fácil empleo y de precisión suficiente.

Consiste en dos tubos concéntricos, el interno se ajusta al externo por medio de un corcho taladrado; el primero, que es el destinado a contener el líquido objeto del examen, llamado tubo laboratorio, es de vidrio delgado, de un diámetro de  $25 \frac{m}{m}$  por  $80 \frac{m}{m}$  de altura; en este tubo se introduce un termómetro de escala fraccionaria que aprecia exactamente  $1/100$  de grado y un agitador que consiste en un hilo de platino arrollado en espiral y que se desliza a lo largo del depósito termométrico. Debiendo evitarse el contacto inmediato del tubo laboratorio con el medio criógeno que produciría la congelación de la solución sobre su pared misma, en el espacio anular que queda libre entre los tubos concéntricos se vierte una pequeña cantidad de alcohol que sirve de aislante entre el medio criógeno y el líquido a congelar.

En todos los crioscopios la mezcla frigorífica está contenida en un vaso corriente de vidrio; en mi modelo lo substituyo por uno de dobles paredes entre las cuales se ha hecho el vacío, vasos que tanto se han vulgarizado hoy día para conservar los líquidos fríos o calientes durante largo tiempo. En este vaso adapto una tapa metálica provista de un agujero central en el que se introduce a frotamiento el tubo protector que lleva el tubo laboratorio, además, dicha tapa tiene unas ventanas que pueden abrirse, por las que se introduce la mezcla frigorífica o carga del aparato, y un taladro en el que se ajusta un termómetro ordinario destinado a medir la temperatura de la carga.

La idea de poner el vaso de dobles paredes me ha resultado de gran utilidad práctica, pues por ser aislante del calor permite hacer determinaciones durante largo tiempo sin tener que cargar nuevamente el aparato con mezcla frigorífica, pues con una misma carga he llegado con este dispositivo a practicar hasta quince determinaciones.

*Técnica de la operación.*—Cargado el crioscopio con la mezcla criógena, se introduce en el tubo protector una pequeña cantidad de alcohol y en el tubo laboratorio unos quince cc. del líquido a determinar; el termómetro de precisión se fija con un sostén en posición vertical y se introduce en el tubo laboratorio, procurando que el depósito termométrico esté completamente sumergido en el líquido y que el agitador en espiral se deslice libremente entre las paredes del tubo laboratorio y el depósito termométrico. Agitando lentamente el líquido a congelar, su enfriamiento se produce con regularidad en toda su masa, y su temperatura llega a ser inferior al de su punto de congelación, produciéndose entonces el fenómeno denominado *sobrefusión*, hasta un momento en que ésta cesa; la congelación se produce bruscamente, y la columna termométrica que iba descendiendo lentamente empieza una ascensión rápida hasta quedar estacionaria en un punto de la escala, que será el punto de congelación del líquido que examinamos.

Para evitar el error del termómetro debido al desplazamiento del 0, es necesario, para cada serie de observaciones practicadas, determinar exactamente el 0 del termómetro; para cuyo objeto se pone agua destilada en el tubo laboratorio y se conduce la operación como acabamos de indicar; el grado hallado será el 0 del termómetro. Si al congelarse el agua destilada la columna termométrica queda estacionaria a  $+0'03$ , se deberá sumar a cada una de las determinaciones practicadas en serie, las tres centésimas de grado; si al contrario en la determinación del 0 hallamos un valor igual a  $-0'02$ , deberemos restar las dos centésimas en las determinaciones practicadas.

Si se emplea un termómetro metastático una vez está graduado para la determinación de temperaturas que oscilen entre  $0 - 4^{\circ}$  y el punto de congelación de las soluciones será igual a la diferencia existente entre el grado marcado para la congelación del agua y el que corresponda a la solución examinada.

### APLICACIONES DEL ISOTONISMO A LA FISIOLOGIA Y TERAPÉUTICA

Por lo expuesto anteriormente sabemos que soluciones isotónicas son también isocrioscópicas y que la medida del  $\Delta$  nos da idea del número de partículas o moléculas disueltas en una solución; se comprende, pues, el interés que puede tener la crioscopia bajo el punto de vista biológico; gracias a estas determinaciones es posible saber si el número de moléculas en un líquido orgánico disminuye o aumenta puesto en condiciones distintas; físicamente, es posible comprobar si el líquido tiende a su simplificación por dislocación molecular o hacia la complicación por formación de nuevas moléculas más complejas.

El punto de congelación del suero humano es sensiblemente igual a  $-0'56$ , tendiendo siempre a conservar una concentración casi invariable, mientras que el de la orina varía en límites bastante extensos (de  $-0'30$  a  $-2'20$ ), siendo de todos los líquidos del organismo el que tiene un punto de congelación más bajo o sea una concentración molecular más elevada, y se comprende que sea así, pues representa el resultado final de la dislocación de las moléculas más complejas producida por la función vital.

Los líquidos del organismo pueden dividirse en dos grandes grupos: los isotónicos con el suero sanguíneo, tales son las distintas serosidades, líquido pleurítico, ascítico, etc., y algunas secreciones: leche, bilis, cuyo punto de congelación es igual o próximo a  $-0'56$  y los líquidos alotónicos, por ejemplo la orina, saliva, jugo gástrico, pancreático, líquido céfalorraquídeo, etc., cuyo punto de congelación es muy diferente del  $\Delta$  indicado.

Los escasos datos actualmente conocidos sobre la temperatura de congelación de los órganos y tejidos concuerdan de un modo general con los datos crioscópicos relativos a los líquidos del organismo; así los músculos y el cerebro tienen el  $\Delta$  bastante elevado y vecino del que corresponde a la sangre; el hígado y el riñón, órganos cuya actividad química es muy grande tienen los puntos de congelación mucho más bajos.

Excepción hecha de la función clorofiliana, se admite como regla general que el funcionamiento vital en las plantas y en los animales tiende hacia la dislocación de los compuestos químicos, alimentos o reservas, así en el fenómeno de la digestión la complicada molécula de albúmina sufre una reducción notable en sus dimensiones, creándose otras de menor magnitud; es decir, que a medida que la molécula va simplificándose aumenta el

número de moléculas más sencillas; por la acción hidrolítica de la pepsina una molécula de albúmina se disloca en doce de peptona, fenómeno que podemos observar por medio de la crioscopia.

En algunos casos puede interesarnos saber, al determinar el  $\Delta$  de un líquido orgánico, la fracción que corresponde a las materias orgánicas y la que corresponde a las materias salinas; para resolver este caso primeramente se determina el  $\Delta$  total del líquido, luego se evapora un volumen determinado de dicho líquido, se incinera el residuo y se disuelve las cenizas obtenidas en un volumen de agua igual al evaporado y se practica la crioscopia de esta solución, sea  $\Delta'$ , este será el punto crioscópico debido a las sustancias minerales y  $\Delta - \Delta'$  será el que corresponde a las materias orgánicas. Para el suero humano la cifra correspondiente a las materias orgánicas varía entre  $-0'11$  y  $-0'14$  para un  $\Delta$  medio de  $-0'56$ .

La vida de los elementos celulares está estrechamente ligada a la composición y propiedades del medio líquido ambiente; tanto es así, que una alteración de éste no pasa nunca inadvertida para los elementos celulares que están en su íntimo contacto, los riñones, por ejemplo, están encargados del papel importantísimo de mantener la composición de la sangre casi siempre constante; esta constancia es necesaria a la vida de los elementos celulares: modificaciones demasiado grandes en la composición del plasma alterarían rápidamente los tejidos.

El agua pura, que es el líquido más hipotónico para el organismo, ejerce sobre los elementos celulares una acción nociva de carácter puramente físico; al ponerse en contacto de una célula viva, penetra en su interior para disminuir su tensión, la célula se hincha considerablemente hasta que sus paredes estallan y dan salida a las sustancias disueltas que contiene; es, pues, este un medio de liberar los jugos protoplasmáticos del interior de las células; es también conocida la acción hemolizante que ejerce el agua sobre los hematíes para que tengamos que insistir sobre este particular; inversamente, los elementos vivos sumergidos en soluciones salinas concentradas pierden agua; esta pérdida puede ser tan considerable que haga cesar la vida; tanto es así, que se da el caso paradójico que los peces de agua dulce en el agua de mar mueren por deshidratación.

Por todo lo expuesto se comprende que al poner en contacto un líquido hipotónico con los elementos celulares del organismo se ejerce una verdadera agresión que será tanto mayor cuanto más hipotónico sea el líquido, agresión que debemos tener en cuenta al formular las soluciones que deben ser empleadas con fines terapéuticos.

Es un hecho sabido que las inyecciones hipodérmicas para que no sean dolorosas es condición esencial que sean isotónicas; claro está que esta no es una cualidad absoluta, pues hay muchas soluciones que se emplean por

vía hipodérmica que son dolorosas independientemente de su concentración molecular y en este caso se encuentran la mayoría de las disoluciones ácidas y algunas alcalinas; en éstas el único medio de suprimir el dolor es la adición de un anestésico, pero en la mayoría de las disoluciones neutras, por medio del isotonismo se consigue que sean indoloras; debe procurarse, pues, para éstas que tengan un punto de congelación cercano a  $-0.56$ . Lo mismo puede decirse respecto a los líquidos que deben ser empleados para lavados de las mucosas, pues en el caso de ser hipotónicos obran sobre el epitelio celular poniéndole turgente, efecto que es debido a la acción del agua al penetrar en las células con objeto de diluir el contenido celular y convertirlo en lo más isotónico posible con el líquido que las baña; en el caso contrario las células ceden agua al líquido hipertónico, y el contenido celular se concentra en busca del equilibrio con el líquido externo; las soluciones hipertónicas deben considerarse, pues, como agentes deshidratantes de las mucosas.

Es práctica corriente en los establecimientos balnearios en que se practican irrigaciones nasofaríngeas, la adición de una pequeña cantidad de cloruro sódico a las aguas hipotónicas; de este modo se consigue que la irrigación no sea dolorosa. Si esta acción es muy sensible con las mucosas que se hallan en estado fisiológico, ocioso es decir que cuando se hallan inflamadas su sensibilidad es mucho mayor para los líquidos alotónicos.

Si instilamos en el ojo una solución salina de una concentración molecular mayor que las lágrimas, notaremos que la abertura palpebral se cierra, siendo como es la conjuntiva muy sensible para las soluciones concentradas, al mismo tiempo se produce una abundante secreción lagrimal que tiende a disminuir la concentración de la solución; si al contrario ésta se diluye hasta un cierto límite, los párpados quedan durante largo tiempo abiertos; siendo la superficie de evaporación mayor, ésta se activa y por medio de este mecanismo la concentración de la solución tiende a aumentar. Laperonne, Cantonet, Massart, etc., han demostrado con sus experiencias que el epitelio córneo-conjuntival soporta tanto mejor el contacto con las soluciones medicamentosas, cuanto su punto de congelación sea más próximo al de las lágrimas que normalmente bañan este epitelio.

Siendo el  $\Delta$  de las lágrimas igual a  $-0.86$ , corresponde a una solución de cloruro sódico que en un litro contenga 14 gramos de dicha sal. Los colirios y baños oculares deben ser isotónicos con las lágrimas, debiendo compensarse con la adición de cloruro sódico u otra substancia inerte la concentración molecular de una solución cuando la substancia activa que ésta contiene por su toxicidad o por su acción terapéutica deba estar precisamente en débil proporción.

El isotonismo en terapéutica es un factor importante que debe tenerse en cuenta en las inyecciones hipodérmicas e intravenosas, en los colirios,

irrigaciones nasales y vaginales, lavados, inyecciones uretrales, toques, etc.; debiendo hacer constar que las soluciones hipertónicas son siempre mejor toleradas que las hipotónicas, por cuyo motivo siempre que se altere el equilibrio en la tensión osmótica, vale más pecar por exceso de concentración que por defecto.

En la terapéutica por vía gástrica también tiene gran importancia la concentración de las soluciones medicamentosas. Meunier ha demostrado que las soluciones cuyo punto de congelación sean próximas de  $-0'35$  (que es el que corresponde al contenido gástrico) son las que deben emplearse preferentemente, por ser las mejor toleradas y las que se evacuan más rápidamente; por esta causa su contacto con la mucosa estomacal durará el menor tiempo posible y por este solo hecho se pueden evitar muchas intolerancias medicamentosas, gastritis, dispepsias de origen medicamentoso, etc.

El ioduro potásico, por ejemplo, que es un medicamento tolerado con dificultad por muchos estómagos, administrado a la concentración de 1'56 gramos en 100 de agua que corresponde a un punto de congelación de  $-0'35$ , será la dilución ideal para ser administrada a los enfermos cuyo estómago tolere difícilmente dicha sal, por ser la que estará menos tiempo en contacto con la mucosa estomacal. Los medicamentos cuya posología obligue a ser administrados en débil proporción podrá aumentarse la concentración molecular de sus soluciones con la adición de una substancia inerte que no presente incompatibilidad alguna; al contrario, medicamentos que deban ser administrados a grandes dosis se prepararán a la concentración molecular requerida, administrándose el volumen necesario para ingerir la dosis que precise.

Al tratar de la crioscopia del contenido gástrico tendré que referirme siempre al interesante trabajo publicado sobre esta materia por León Meunier; este autor, después de una serie de experiencias practicadas en muchos individuos, deduce importantísimas conclusiones de indudable valor práctico.

Partiendo del hecho de que las variaciones que sufre el contenido gástrico bajo el punto de vista de su concentración molecular dependen no sólo de los productos segregados por la mucosa gástrica si que también de las substancias ingeridas, ya sean éstas alimentos o medicamentos, Meunier estudió las variaciones crioscópicas del medio estomacal después de la ingestión de substancias alimenticias y medicamentosas; respecto a las primeras, empezó sus experiencias determinando los puntos de congelación del contenido estomacal después de una comida de pan, repitiendo las determinaciones después de una comida de carne.

*Variaciones del punto crioscópico después de una comida de pan.*—Los ensayos fueron hechos en 150 individuos, practicando en cada uno de ellos vaciados de estómago a distintos tiempos de la digestión, y crioscopando cada una de las muestras obtenidas; de las determinaciones practicadas resultaron los siguientes hechos:

Durante los diez primeros minutos después de la ingestión de la comida de pan, el punto crioscópico es siempre elevado, sufriendo distintas variaciones cuyo término medio se puede expresar por el valor  $\Delta = -0'70$ ; pasado este tiempo, a medida que la digestión va avanzando, el punto de congelación del contenido gástrico va disminuyendo, aproximándose al valor límite  $\Delta = -0'35$ , pero sin llegar a alcanzarle.

Los valores intermedios obtenidos por Meunier en sus experiencias son los siguientes:

Después de 10 minutos	$\Delta = -0'70$
» de 1/2 hora	$\Delta = -0'52$
» de 1 hora	$\Delta = -0'42$
» de 1 1/2 hora	$\Delta = -0'38$

*Variaciones del punto crioscópico después de una comida de carne.*—Los valores obtenidos dieron un resultado inverso al del caso anterior; durante los primeros minutos que siguen a una comida de carne hay cierta oscilación en el punto crioscópico del contenido gástrico, pero éste es siempre poco elevado, pudiéndose considerar como cifra media el valor  $\Delta = -0'15$ , pero a medida que la digestión va siendo más completa, el punto crioscópico se eleva, aproximándose al valor límite  $\Delta = -0'35$ .

Las cifras medias obtenidas en el examen de 25 casos distintos corresponden a los valores siguientes:

Después de 10 minutos	$\Delta = -0'12$
» de 1/2 hora	$\Delta = -0'23$
» de 1 hora	$\Delta = -0'30$
» de 1 1/2 hora	$\Delta = -0'34$

De lo expuesto anteriormente parece deducirse que bajo el punto de vista crioscópico en una comida mixta compuesta de pan y carne, los hidratos de carbono y las materias nitrogenadas deben compensarse recíprocamente durante el período digestivo; esta experiencia, que no consta en el notable trabajo de Meunier, tenía el propósito de practicarla, pero la falta de tiempo de que he dispuesto para hilvanar este trabajo, pues la comprobación experimental de algunas fórmulas me ha absorbido algunas

horas y además la dificultad que supone para un laboratorio particular que no dispone de servicio hospitalario, el encontrar personal que se preste a estas investigaciones, me han hecho desistir por el momento de la práctica de una experiencia que en mi concepto tenía que ser interesante.

*Del punto crioscópico después de la toma de una solución medicamentosa.*  
—La ingestión de una solución medicamentosa debe dividirse en dos casos según sea ésta concentrada o débil. Para el primer caso Meunier propinó una solución de cloruro sódico al 20 por 1000, cuyo  $\Delta = -1'24$ .

Tomando cada 20 minutos muestras del contenido estomacal y determinando el  $\Delta$  de cada una de las muestras, obtuvo las siguientes cifras:

Solución absorbida	$\Delta = -1'25$
Después de 20 minutos	$\Delta = -1'07$
» de 40 minutos	$\Delta = -0'64$
» de 1 hora	$\Delta = -0'40$
» de 1 hora 10 m	$\Delta = -0'36$

Estableciendo una curva crioscópica en la cual los distintos tiempos de la duración se marquen en el eje de las abscisas, y los puntos crioscópicos sobre el eje de las ordenadas, se obtiene una curva en que los puntos crioscópicos van descendiendo con relación al tiempo y tienden, sin llegar a alcanzarle, al valor  $\Delta = -0'35$ .

La curva gráfica obtenida con estos datos la podemos considerar como adaptable con la curva trazada del mismo modo con los datos obtenidos en el caso de una comida de pan.

La experiencia de una solución diluída se practicó con una solución de sulfato sódico al 5 por 1000, cuyo  $\Delta = -0'09$ .

La extracción en serie de esta solución dió las siguientes cifras:

Solución absorbida	$\Delta = -0'09$
Después de 20 minutos	$\Delta = -0'18$
» de 40 minutos	$\Delta = -0'24$
» de 1 hora	$\Delta = -0'30$
» de 1 hora 20 m.	$\Delta = -0'34$

La curva obtenida con estos datos puede considerarse adaptable con la gráfica obtenida en el caso ya estudiado de la ingestión de una comida de carne.

De estas experiencias parece deducirse que una solución medicamentosa cuyo  $\Delta$  sea de  $-0'35$  debe ser la más apropiada para que la evacuación gástrica se haga con la mayor rapidez posible.

Para la comprobación de este supuesto, Meunier hizo ingerir, durante varios días, a un mismo individuo, la misma cantidad de fosfato sódico (10 gramos), pero a distintas diluciones.

El 1.<sup>er</sup> día una solución de 10 grs. en 500 de agua  $\Delta = -0'20$   
 » 2.<sup>o</sup> » » » » 10 » » 400 » »  $\Delta = -0'35$   
 » 3.<sup>er</sup> » » » » 10 » » 300 » »  $\Delta = -0'49$

Extrayendo estas soluciones del estómago después de pasado el mismo tiempo (45 minutos) y determinando exactamente por el método de la dilución el volumen total del contenido gástrico y el peso total del ácido fosfórico contenido aún en el estómago, los resultados hallados fueron los siguientes:

Concentración de la solución absorbida	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> contenido aún en el estómago
$\Delta = -0'20$ .....	625 miligramos
$\Delta = -0'35$ .....	375 »
$\Delta = -0'49$ .....	540 »

Estas cifras demuestran que la solución cuyo punto crioscópico se aproxima más al valor  $-0'35$  es la que se evacua más rápidamente.

*Estudio crioscópico del contenido gástrico en los casos patológicos.*— Existe en la patología gástrica un carácter que domina la sintomatología estomacal, que es el dolor tardío. En las afecciones más distintas el enfermo siente dolores intensos después de algunas horas de haber comido, siendo éste un síntoma común en los casos patológicos más distintos bajo el punto de vista orgánico o funcional.

Meunier ha hecho el estudio crioscópico del contenido gástrico en los casos patológicos, haciendo sus experiencias en enfermos de diagnóstico distinto, pero presentando todos ellos el síntoma de dolor tardío.

Haciendo ingerir a dichos enfermos la comida de prueba de Edwald, y practicando la extracción del contenido gástrico en el momento en que los dolores son más intensos, se han hallado los siguientes índices crioscópicos:

Diagnóstico	Momento de extracción del contenido gástrico después de la comida de prueba	Índices crioscópicos
Cáncer del cuerpo del estómago	1 hora 20 m.	$\Delta = -0'67$
Estenosis pilórica	2 horas	$\Delta = -0'72$
Ptosis	1 hora 25 m.	$\Delta = -0'59$
Reichmann	1 hora	$\Delta = -0'49$

Se deduce pues, que en las enfermedades observadas en el período habitual de la evacuación del contenido gástrico, su concentración es siempre  $> 0'35$ ; y que los síntomas dolorosos se hallan precisamente en este período, en que la concentración es distinta de la que tiene la evacuación normal.

Los dolores gástricos están relacionados con disturbios en la evacuación y con una concentración anormal del contenido gástrico.

Para atenuar los dolores tardíos la terapéutica más racional debe estar orientada a favorecer la evacuación gastro-duodenal, restableciendo la concentración del contenido gástrico a la concentración óptima de la evacuación que corresponde a un  $\Delta = -0'35$ . Para conseguirlo, Meunier aconseja diluir el contenido gástrico en el momento en que se presenta el síntoma dolor, empleando para ello una solución que tenga precisamente esta concentración.

El clínico deberá decidir pues, según la alteración orgánica o funcional, una o distintas sales teniendo una acción terapéutica determinada: clorurante, neutralizante, motriz, etc., debiendo tomarse las soluciones en la cantidad de una copita de vino cada diez minutos en el momento en que se presentan los dolores.

El autor hace constar que en algunos casos, en las hipersecreciones, por ejemplo, este tratamiento no da los resultados calmantes tan rápidamente como las fuertes dosis de alcalinos; pero estas dosis neutralizantes excitando la función exageran la lesión, mientras que las soluciones indicadas obrando especialmente sobre la evacuación, calman sin aumentar la lesión.

Este tratamiento puede condensarse en la siguiente regla:

*Al final de las digestiones estomacales, en el momento de las sensaciones dolorosas cualquiera que sea su origen, deberá tomarse una solución de sal variable, pero de concentración molecular invariable.*

Al final indicaré algunas soluciones medicamentosas cuyo punto de congelación es de  $-0'35$  según comprobación experimental que he hecho de cada una de ellas.

¿Cómo hay que proceder para dar una concentración molecular determinada a una solución conteniendo un medicamento cuya naturaleza y dosis se conoce?

El problema es de fácil solución tratándose de cuerpos orgánicos que no experimenten ninguna alteración o disociación al disolverse en el agua, pues es sabido que una molécula de distintas sustancias disueltas en la misma cantidad de agua producen sensiblemente el mismo descenso en el punto de congelación.

Raoult determinó que para la molécula-gramo disuelta en 100 cc. de agua, este descenso es igual a la constante 18'5 que se deduce de la siguiente fórmula:

$$\frac{\Delta}{P} M = 18'5,$$

de donde tendremos

$$\Delta = \frac{18'5 \times P}{M}.$$

Por lo tanto, conoceremos el punto de congelación de una solución que contenga una sustancia no disociable, multiplicando el peso P de la sustancia contenida en 100 cc. de agua por la constante 18'5 y dividiendo el producto por su peso molecular.

Conocido este dato, por medio de una simple proporción sabremos el peso P de una sustancia que se requiere para que en 100 cc. de solución tenga una concentración molecular determinada.

Pero hay sustancias que sufren una descomposición al disolverse en el agua (cloruros ácidos y ciertas sales) y otras muchas que se descomponen en el agua sin que ningún fenómeno químico indique su descomposición; tal sucede a las sales y cuerpos de constitución salina que se descomponen con mayor o menor intensidad en sus iones o radicales electropositivos y electronegativos; para estos cuerpos las leyes crioscópicas no se aplican en apariencia, ya que cada ion libre obra como una molécula y por lo tanto el número de las mismas halladas por la crioscopia dependerá del grado de disociación iónica alcanzado.

Como la disociación no es rigurosamente proporcional a la dilución, se comprende las dificultades que presenta el determinar a priori el peso de un

electrolito que debe entrar en una solución para que tenga un  $\Delta$  dado; en vista de esto, mis investigaciones se han dirigido a buscar experimentalmente unos factores que, multiplicados por el peso molecular de la substancia, nos dieran el peso de la misma que debe estar contenida en 100 cc. de solución para obtener exactamente el  $\Delta$  deseado.

Las concentraciones más interesantes en terapéutica son las del contenido gástrico que corresponde a un  $\Delta$  de  $-0'35$ , la del suero normal  $-0'56$  y la de las lágrimas  $-0'86$ , que nos servirán de dato para preparar las soluciones que deban ser ingeridas por vía gástrica, para la preparación de líquidos inyectables y soluciones para irrigaciones y lavados de mucosas y para la preparación de colirios.

Después de numerosas comprobaciones, he determinado experimentalmente los coeficientes de los electrolitos que se disocian en dos, tres y cuatro iones para cada uno de los puntos de congelación  $-0'35$ ,  $-0'56$  y  $-0'86$ ; dichos coeficientes son los siguientes:

Para obtener $\Delta = -0'35$	{	electrolitos que se disocian en 2 iones	factor = 0,0094
		»                   »                   3 —	— = 0,00694
		»                   »                   4 —	— = 0,0055
Para obtener $\Delta = 0'56$	{	electrolitos que se disocian en 2 iones	factor = 0,01453
		»                   »                   3 —	— = 0,0112
		»                   »                   4 —	— = 0,0101
Para obtener $\Delta = -0'86$	{	electrolitos que se disocian en 2 iones	factor = 0,02393
		»                   »                   3 —	— = 0,0195
		»                   »                   4 —	— = 0,0168

Ejemplos: Si deseamos obtener una solución de bromuro potásico que congele a  $-0'35$ , multiplicaremos el peso molecular de dicha sal 119 por el factor que le corresponde 0'0094 y el producto será la cantidad de bromuro potásico que hay que disolver en 100 cc. de agua para obtener el  $\Delta$  indicado.

$$119 \times 0'0094 = 1'11$$

comprobado experimentalmente, obtenemos un  $\Delta = -0'35$ .

Si por ejemplo queremos obtener una solución de cloruro bórico que congele a  $-0'56$ , teniendo en cuenta que esta sal se disocia en tres iones, multiplicaremos su peso molecular 244'4 por el coeficiente que le corresponde, 0'0112.

$$244'4 \times 0'0112 = 2'73$$

disolviendo 2'73 grs. de cloruro bórico en 100 cc. de agua y haciendo la determinación crioscópica, obtenemos un valor igual a  $-0'57$ .

Para las sales de los ácidos polibásicos de las cuales una o varias funciones ácidas son débiles y libres, no es preciso ocuparse de ellas al elegir el coeficiente isotónico de los átomos de hidrógeno no substituídos, ya que es

sabido que los ácidos débiles están poco disociados, mientras que sus sales lo están en proporción mucho mayor; así por ejemplo el bicarbonato potásico que tiene un hidrógeno no substituído lo consideraremos como un electrolito que sólo se disocia en dos iones y lo multiplicaremos por el factor correspondiente a estas sales.

Si con este compuesto queremos obtener un  $\Delta = -0'56$  tendremos:

$$\frac{100'1 \times 0'01453}{\text{Pm} \quad \text{factor}} = 1'45$$

la comprobación experimental del  $\Delta$  resulta ser =  $-0'55$

Cuando la substancia medicamentosa deba estar precisamente en proporción inferior a la concentración que requiere su solución, para que tenga determinado isotonismo ¿cómo se logrará alcanzarlo?

La solución del problema consistirá en la adición de una substancia que, aumentando la concentración molecular hasta el límite deseado, no presente con el medicamento ninguna incompatibilidad física, química ni terapéutica; substancia que por su acción denominaremos complementaria isotónica. Elegida ésta, multiplicaremos su peso molecular por el factor que le corresponde dada su disociación iónica y el  $\Delta$  deseado, y el resultado será la cantidad de complementaria isotónica que habría que disolver en 100 cc. de agua para obtener una solución isotónica, de cuya cantidad deberá restarse la que equivale crioscópicamente a la de la substancia medicamentosa introducida.

Varios ejemplos aclararan el método seguido en el cálculo.

Dar un punto de congelación =  $-0'56$  a una solución de nitrato de plata al  $1 \times 1000$ .

Nitrato de plata—peso molecular = 170.

Nitrato potásico (complementaria isotónica) peso molecular = 101'1.

$$\frac{101'1 \times 0'01453}{\text{Pm NO}_3 \text{ K} \quad \text{factor}} = 1'46. \quad \text{Cantidad de nitrato potásico que debe contener 100 cc. de solución correspondiente para que congele a } -0'56.$$

Con la siguiente proporción conoceremos la cantidad de nitrato potásico que crioscópicamente equivale a los 0'10 grs. de nitrato argéntico que debe contener los 100 cc. de solución.

$$\frac{170}{\text{P m. NO}_3 \text{ Ag}} : \frac{101'1}{\text{P. m. NO}_3 \text{ K}} :: \frac{0'10}{x} : x$$

$x = 0'059$  (prácticamente 0'06)

$$\frac{1'46 \text{ cantidad de NO}_3 \text{ K, calculada para 100 cc. de solución.} \\ -0'06 \text{ cantidad de NO}_3 \text{ K, que equivalen a 0'10 de NO}_3 \text{ Ag.}}{1'40}$$

Por lo tanto, pondremos 1'40 grs. de Nitrato potásico y 0'10 grs. de Nitrato argéntico en 100 cc. de solución.

Comprobado experimentalmente resulta  $\Delta = -0'53$ .

2.º ejemplo. Hacer isotónica con las lágrimas ( $\Delta = -0'86$ ) una solución de ioduro potásico al  $1 \times 100$ .

Ioduro potásico — peso molecular = 166.

Cloruro sódico (complementaria isotónica) peso molecular = 58'5.

$$\frac{58'5}{\text{Pm ClNa}} \times \frac{0'02393}{\text{Factor correspondiente}} = 1'40. \text{ Cantidad de cloruro sódico calculada que debe contener 100 cc. de solución para que congele a } -0'86.$$

$$\frac{166}{\text{Pm. IK}} : \frac{58'5}{\text{Pm. ClNa}} :: 1 : x$$

$x = 0'35$  cantidad de ClNa que crioscópicamente equivale a 1 gr. de IK.

$$\begin{array}{r} 1'40 \text{ cantidad de ClNa calculada para 100 c. c. de solución} \\ - 0'35 \text{ cantidad de ClNa, que equivale a 1 gr. de ioduro potásico.} \\ \hline 1'05 \end{array}$$

Se disolverán, pues, 1'05 de cloruro sódico y 1 gr. de ioduro potásico en c. s. de agua para 100 cc.

Comprobado experimentalmente resulta  $\Delta = -0'87$ .

\*  
\* \*

Cuando en una solución entren una o varias substancias cuya disociación iónica sea distinta de la complementaria isotónica elegida, procederemos como en los casos anteriores, con la única diferencia de que al establecer la proporción para determinar la cantidad de substancia que equivale a la de complementaria isotónica, los términos de la proporción no serán los pesos moleculares, sino el producto de los mismos por el factor que les corresponde dada su disociación iónica y el  $\Delta$  deseado.

Ejemplo: Preparar una solución de sulfato de zinc al 1 por 100 que congele a  $-0'86$ .

Sulfato de zinc: Peso molecular = 287 (se disocia en dos iones).

Complementaria isotónica: Sulfato sódico cristal. Peso molecular = 322 (se disocia en tres iones).

$$\frac{322}{\text{Pm. SO}_4 \text{ Na}_2} \times \frac{0'0195}{\text{Factor}} = 6'27. \text{ Cantidad de sulfato sódico calculada que deben contener 100 de agua para que congele a } -0'86.$$

$$\left( \frac{287}{\text{Pm. SO}_4 \text{ Zn}} \times \frac{0'02393}{\text{factor co-respondiente}} \right) : \left( \frac{322}{\text{Pm. SO}_4 \text{ Na}_2} \times \frac{0'0195}{\text{Factor co-respondiente}} \right) :: 1 : x$$

$x = 0'91$  cantidad de sulfato sódico que equivale a 1 grm. de sulfato de zinc.

$$\begin{array}{r} 6'27 \\ - 0'91 \\ \hline 5'36 \end{array}$$

Se disolverán 5'36 grs. de sulfato sódico y 1 grm. de sulfato de zinc en c. s. de agua para 100 c. c.

$\Delta$  obtenido experimentalmente =  $-0'83$

2.º Ejemplo.

Preparar una solución de sulfato potásico al  $1 \times 100$  que congele a  $-0'86$ .

Sulfato potásico: Peso molecular = 174'2 (se disocia en tres iones).

Complementaria isotónica: Cloruro sódico. Peso molecular: 58'5 (se disocia en dos iones).

$$\frac{58'5}{\text{Pm. ClNa}} \times \frac{0'02393}{\text{Factor}} = 1'40. \text{ Cantidad de cloruro sódico que debe contener 100 cc. de agua para que congele a } -0'86.$$

$$\left( \frac{174'2}{\text{Pm. SO}_4 \text{ K}_2} \times \frac{0'0195}{\text{Factor co-respondiente}} \right) : \left( \frac{58'5}{\text{Pm. ClNa}} \times \frac{0'02393}{\text{Factor co-respondiente}} \right) :: 1 : x$$

$x = 0'41$  cantidad de cloruro sódico que equivale a 1 gr. de sulfato potásico.

$$\begin{array}{r} 1'40 \\ - 0'41 \\ \hline 1'09 \end{array}$$

Se disolverán 1'09 de cloruro sódico y 1 gr. de sulfato potásico en cs. de agua para 100 cc.

$\Delta$  observado experimentalmente =  $-0'88$ .

3.º Ejemplo.

Preparar una solución que en 100 cc. contenga 0'50 de sulfato de zinc y 0'10 de permanganato potásico, congelando a  $-0'56$ .

Permanganato potásico: Peso molecular = 158'1 (se disocia en dos iones).

Sulfato de zinc: Peso molecular = 287 (se disocia en dos iones).

Complementaria isotónica: Sulfato sódico cristal. Peso molecular = 322 (se disocia en tres iones).

$$\frac{322}{\text{Pm. SO}_4 \text{Na}_2} \times \frac{0'0112}{\text{Factor}} = 3'60. \text{ Cantidad de sulfato sódico calculada, que debe contener 100 cc. de agua para que congele a } -0'56.$$

$$\frac{(158'1 \times 0'01453)}{\text{Pm. MnO}_4\text{K} \text{ Factor co-respondiente}} : \frac{(322 \times 0'0112)}{\text{Pm. SO}_4 \text{Na}_2 \text{ Factor co-respondiente}} :: 0'10 : x$$

x = 0'15 cantidad de sulfato sódico que equivale a 0'10 de permanganato potásico.

$$\frac{(287 \times 0'01453)}{\text{Pm. SO}_4 \text{Zn} \text{ Factor co-respondiente}} : \frac{(322 \times 0'0112)}{\text{Pm. SO}_4 \text{Na}_2 \text{ Factor co-respondiente}} :: 0'50 : x'$$

x' = 0'43 cantidad de sulfato sódico que equivale a 0'50 de sulfato de zinc.

$$\begin{array}{r} 0'15 \\ + 0'43 \\ \hline 0'58 \end{array} \qquad \begin{array}{r} 3'60 \\ - 0'58 \\ \hline 3'02 \end{array}$$

Se disolverán 3'02 grs. de sulfato sódico, 0'50 de sulfato de zinc, y 0'10 de permanganato potásico en c. s. de agua para 100 cc.

△ observado experimentalmente = -0'53.

**Soluciones acuosas cuyo punto de congelación es sensiblemente igual al del jugo gástrico ( $\Delta = -0.35$ ) según comprobación experimental.**

Bicarbonato sódico .....	gr. 0.80	por 100 cc.
Citrato sódico seco .....	» 2'	»
Sulfato sódico seco .....	» 1'	»
Sulfato sódico cristal .....	» 2.23	»
Fosfato sódico seco .....	» 1.1	»
Fosfato sódico cristal .....	» 9.2	»
Cloruro sódico .....	» 0.55	»
Acido clorhídrico oficial .....	» 0.935	»
Acido fosfórico oficial .....	» 2.68	»
Azúcar .....	» 6'	»
Glucosa anhidra .....	» 3.20	»
Salicilato sódico .....	» 1.55	»
Ioduro potásico .....	» 1.56	»
Ioduro sódico seco .....	» 1.40	»
Bromuro potásico .....	» 1.11	»
Bromuro sódico .....	» 0.96	»
Clorato potásico .....	» 1.15	»
Nitrato potásico .....	» 0.95	»
Nitrato sódico .....	» 0.80	»
Bicarbonato potásico .....	» 0.95	»
Sulfato potásico .....	» 1.21	»
Benzoato sódico .....	» 1.35	»
Cloruro cálcico anhidro .....	» 0.77	»
Urotropina .....	» 1.94	»

**Soluciones acuosas cuyo punto de congelación es sensiblemente igual al del suero sanguíneo ( $\Delta = -0.56$ ) según comprobación experimental.**

Cloruro sódico .....	gr. 0.85	por 100 cc.
Ioduro sódico anhidro .....	» 2.17	»
Bromuro potásico .....	» 1.72	»

Bromuro sódico seco .....	gr. 1'49	por 100 cc.	
Clorato potásico .....	» 1'78	»	»
Nitrato potásico.....	» 1'46	»	»
Nitrato sódico .....	» 1'23	»	»
Bicarbonato sódico .....	» 1'22	»	»
Permanganato potásico .....	» 2'29	»	»
Bicarbonato potásico .....	» 1'45	»	»
Sulfato potásico .....	» 1'95	»	»
Sulfato sódico cristal .....	» 3'58	»	»
Sulfato sódico anhidro .....	» 1'57	»	»
Carbonato sódico cristal .....	» 3'20	»	»
Fosfato disódico cristal .....	» 3'99	»	»
Fosfato disódico anhidro .....	» 1'72	»	»
Cloruro cálcico seco .....	» 1'24	»	»
Benzoato sódico .....	» 2'10	»	»
Glucosa anhidra .....	» 5'60	»	»
{ Nitrato de plata .....	» 0'10	}	»
{ Nitrato potásico.....	» 1'40		
{ Sulfato de zinc.....	» 0'50	}	»
{ Permanganato potásico .....	» 0'10		
{ Sulfato sódico.....	» 3'02		

**Soluciones acuosas cuyo punto de congelación es sensiblemente igual al de las lágrimas ( $\Delta - = 0'86$ ) según comprobación experimental.**

Cloruro sódico .....	gr. 1'40	por 100 cc.	
Bicarbonato sódico .....	» 2'	»	»
Alumbre .....	» 10'50	»	»
Ioduro potásico .....	» 3'95	»	»
Clorato potásico .....	» 2'93	»	»
Bromuro potásico .....	» 2'84	»	»
Sulfato potásico .....	» 3'40	»	»
Sulfato sódico cristal .....	» 6'28	»	»
Carbonato sódico cristal .....	» 5'57	»	»
{ Ioduro potásico .....	» 1'	}	»
{ Cloruro sódico .....	» 1'05		
{ Cloruro de cocaína .....	» 2'	}	»
{ Cloruro sódico .....	» 11'		

{ Sulfato neutro de atropina .....	gr. 0'50 }	por 100 cc.
{ Sulfato sódico cristal .....	» 6'10 }	»
{ Cloruro de pilocarpina .....	» 4' }	»
{ Cloruro sódico .....	» 0'50 }	»
{ Sulfato de zinc .....	» 0'40 }	»
{ Cloruro sódico .....	» 1'30 }	»
{ Sulfato de zinc .....	» 0'50 }	»
{ Cloruro sódico .....	» 1'30 }	»
{ Sulfato de zinc .....	» 1' }	»
{ Sulfato sódico cristal .....	» 5'36 }	»
{ Sulfato de zinc .....	» 0'60 }	»
{ Sol. de cloruro de adrenalina al 1 °/100 ..	» 2' }	»
{ Cloruro sódico .....	» 1'40 }	»

**Puntos de congelación de algunos líquidos del organismo**

Suero sanguíneo .....	$\Delta = -0'56$
Lágrimas.....	$\Delta = -0'86$
Orina .....	$\Delta = -0'60$ a $-2'20$ (muy variable)
Jugo gástrico .....	$\Delta = -0'35$
Linfa .....	$\Delta = -0'62$
Leche de mujer .....	$\Delta = -0'52$ a $-0'60$
Bilis .....	$\Delta = -0'65$
Sudor .....	$\Delta = -0'20$
Líquido ascítico .....	$\Delta = -0'46$ a $-0'60$
Líquido amniótico .....	$\Delta = -0'42$ a $-0'60$
Líquido de los quistes del ovario .....	$\Delta = -0'48$ a $-0'60$
Líquido del hidrocele .....	$\Delta = -0'50$ a $-0'52$
Líquidos articulares.....	$\Delta = -0'47$ a $-0'53$
Líquido de vejigatorios .....	$\Delta = -0'48$ a $-0'54$
Líquido céfalorraquídeo .....	$\Delta = -0'61$ a $-0'70$ (Widal y Ravaut)
Id. id. ....	$-0'50$ a $0'56$ (Achard y Loeper)
Id. id. ....	en la meningitis tuberculosa el punto de congelación se eleva y se transforma en hipotónico (hasta $=0'44$ )
Serosidades pleurales .....	$\Delta = -0'61$ a $-0'51$ (Korany y Tauszk)
Id. id. ....	$\Delta = -0'42$ a $-0'56$ (Achard y Loeper)
Pus séptico .....	$\Delta = -0'66$ a $-0'74$ } (Achard y Loeper)
Pus tuberculoso .....	$\Delta = -0'42$ a $-0'56$ }
Espustos de tuberculosis avanzada .....	$\Delta = -0'40$ (término medio)
Espustos bronquitis crónica.....	$\Delta = -0'41$ a $-0'47$
Espustos neumónicos ricos en cloruros .....	$\Delta = -0'58$ (término medio)

Las fórmulas que la mayoría de los autores aconsejan para la preparación de soluciones isotónicas estando basadas en conceptos teóricos, dan enormes diferencias al hacer su comprobación experimental. Teniendo en cuenta las anomalías observadas en la crioscopia, para hallar los factores fundamentales que sirven para el desarrollo de mis cálculos me he basado única y exclusivamente en los datos dados por la experimentación; de este modo he conseguido sólo obtener pequeñísimas diferencias al hacer la comprobación experimental del  $\Delta$  de las soluciones de los electrolitos preparadas según cálculo dando por bien empleado el tiempo invertido en las numerosas determinaciones practicadas, en vista de los resultados obtenidos.

He procurado salir de mi compromiso académico del mejor modo que he podido y sabido; mi objeto ha sido demostrar que el isotonismo es un medio de que dispone la terapéutica para la administración racional de algunos medicamentos, evitando intolerancias medicamentosas, corrigiendo y suprimiendo muchos inconvenientes; he procurado, además, darle un carácter práctico y sencillo en el método que hay que seguir para formular los medicamentos a concentraciones moleculares determinadas.

¿He conseguido mi propósito?

Al fallo de tan docto auditorio me someto.

HE TERMINADO