

ANTAGONISMO Y SINERGISMO ENTRE LA COCAÍNA Y EL CLORURO DE CALCIO

RAMÓN VARGAS MACHUCA

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Lima.

El estudio de las modificaciones de los efectos farmacodinámicos de la cocaína por acción del calcio tiene triple interés. En primer lugar, se ha recomendado al cloruro de cal en el tratamiento de la intoxicación cocaínica (MAYER, FABRY, etc.). Si es así ¿es el ion calcio antagonista de las acciones cocaínicas? En segundo lugar, en el curso de operaciones de pequeña cirugía el calcio y la cocaína se emplean sucesivamente ¿tiene en este caso el ion calcio alguna influencia sobre los efectos de la cocaína absorbida? En tercer lugar los sujetos habituados a la coca mastican sus hojas junto con sales de cal ¿tiene en este caso el ion calcio influencia sobre la intoxicación crónica y sobre los efectos agudos de la droga?

He aquí un conjunto de importantes problemas farmacológicos, cuya solución requiere un gran número de investigaciones. Aparentemente, el calcio y la cocaína son sinergistas, por lo menos en relación a su estímulo sobre el simpático. ¿Cómo se explica entonces el antagonismo que se observa en la intoxicación aguda?

Con el objeto de iniciar el estudio de este problema, terapéutico y toxicológico, hemos investigado en un grupo de perros las acciones recíprocas del calcio y de la cocaína sobre la presión arterial, el reflejo senocrotídeo y la respiración.

La acción excitante de la cocaína sobre el simpático es indiscutible. El efecto inotrope y cronotrope positivos sobre el corazón se debería a esta propiedad. El efecto estimulante periférico sobre las fibras musculares desaparecería en los órganos denervados.

De las muchas acciones farmacodinámicas del calcio sólo mencionaremos, al igual que en la cocaína, las que guarden relación con la naturaleza de nuestro trabajo. A dosis terapéutica el calcio apenas actúa

sobre la corteza; en el bulbo tiene acción estimulante sobre los centros vaso-constrictores y respiratorio, especialmente cuando ellos están deprimidos por el magnesio (3), dándose un bello ejemplo de antagonismo farmacológico que MELTZER y AUER describieron por primera vez. Esta acción estimulante constante sobre el C. R. es negada por JOSEPH.

El calcio se comporta como un estimulante de las terminaciones simpáticas y refuerza la acción de los fármacos simpático-miméticos.

MÉTODO

Con el objeto de estudiar la acción farmacodinámica de la cocaína y del calcio sobre la presión, respiración y reflejo seno-carotideo, nuestras experiencias han sido conducidas de la siguiente manera:

El animal de experimentación ha sido el perro anestesiado con nembutal a la dosis de 2.5 mgr. endovenoso por Kgr. El registro de la presión ha sido hecho en la carótida mediante el kimografo de Ludwig. El registro de la respiración la hemos hecho con el cardiografo de tambores conjugados de Marey. El tiempo (cada 6 segs.) ha sido tomado con el cronografo de Jaquet. La señal electro-magnética Deprez, la hemos usado para indicar el momento en que se inyectan las substancias, o se provocan los reflejos. El reflejo seno carotideo ha sido provocado mediante la oclusión digital de la carótida primitiva durante 15 segs.

La cantidad de cocaína inyectada en la mayor parte de nuestros animales ha sido de 1 mgr. por kgr. endovenoso, en muy pocos hemos inyectado 2 ó 3 mgrs. por kgr. por encontrar que la dosis óptima para el fin perseguido es la primera.

La cantidad de Cloruro de Calcio empleada en todos nuestros animales ha sido de 10 mgr. por kgr. inyectado endovenosamente.

El orden seguido en nuestra manipulación experimental es el siguiente:

En la primera serie de perros después de tomar su presión inicial y de realizar el R.S.C., hemos inyectado 1 mgr. de cocaína, después de 3 a 5 minutos de esta inyección, hemos practicado nuevamente el reflejo seno carotideo; a continuación hemos inyectado 10 mgrs. de calcio, al cabo de 3 a 5 minutos hemos practicado nuevamente el reflejo seno carotideo, en muchos de estos animales hemos vuelto a inyectar de 1 a 2 mgr. de cocaína practicando el R.S.C. a continuación.

RESULTADOS

Efectos de la cocaína y el calcio sobre la presión arterial. Es de gran constancia la elevación de la presión arterial con pequeñas dosis de cocaína, (1 mgr. \times kgr.) como puede verse en la tabla N^o 1. A estos animales cocainizados se les puso a continuación cloruro de calcio (10 mgrs. \times kgr.), y la presión experimento un aumento mayor que el anterior (v. tabla I, figs. 1 y 2). En efecto, la media de elevación de presión que se obtuvo con la cocaína es de 16 mm. de Hg. sobre la presión inicial, y la obtenida después del calcio, es de 24 mm. de Hg. sobre la

elevación anterior motivada por la cocaína. Expresados estos valores en cifras totales, encontramos que la media proporcional de la presión arterial inicial era de 149 mm. de Hg., después de la inyección de cocaína

TABLA I (*)

Acción de la Cocaína y del Calcio sobre la presión arterial

Perro Nº	P.A.I. mm. Hg.	Cocaína mgr. × kgr.	Aumento de P.A. después de la Cocai- na. m.m.Hg.	Cl ² Ca cgr. × kgr.	Aumento de P.A. después del Cl ² Ca. mm. Hg.	Cocaína mgr. × kgr.
1	150	1	+ 8	10	+ 14	1
2	190	1	+ 26	10	+ 30	0
3	150	1	+ 1	10	+ 22	0
4	160	1	+ 16	10	+ 14	1
5	100	1	+ 20	10	+ 28	1
6	130	1	+ 22	10	0	0
7	160	1	+ 22	10	+ 48	0
8	190	1	+ 7	10	+ 40	1
22	110	1	+ 14	10	0	2
23	130	1	+ 28	10	0	2
19	180	1	+ 14	10	0	0
20	140	1	+ 24	10	0	0

(*) El signo + representa la elevación arterial en mm. de Hg. sobre el nivel anterior.

165 mm. de Hg., y después del calcio 189 mm. de Hg.; como puede apreciarse en el Cuadro Nº 1 (Primera serie).

En una segunda serie de perros alteramos el orden, pero no la dosis de la substancia administrada, inyectándose primero el calcio y a continua-

ción la cocaína. El calcio (10 cgrs. \times kgr.) determinó en la casi generalidad de los animales, elevación de la presión, como puede verse en la tabla II y fig. N^o 1, sólo en dos de los perros N^o 9 y N^o 15 originó ligera hipotensión. La inyección de cocaína (1 mgr. \times kg.) a continuación de la inyección de cloruro de calcio, determinó un nuevo aumento

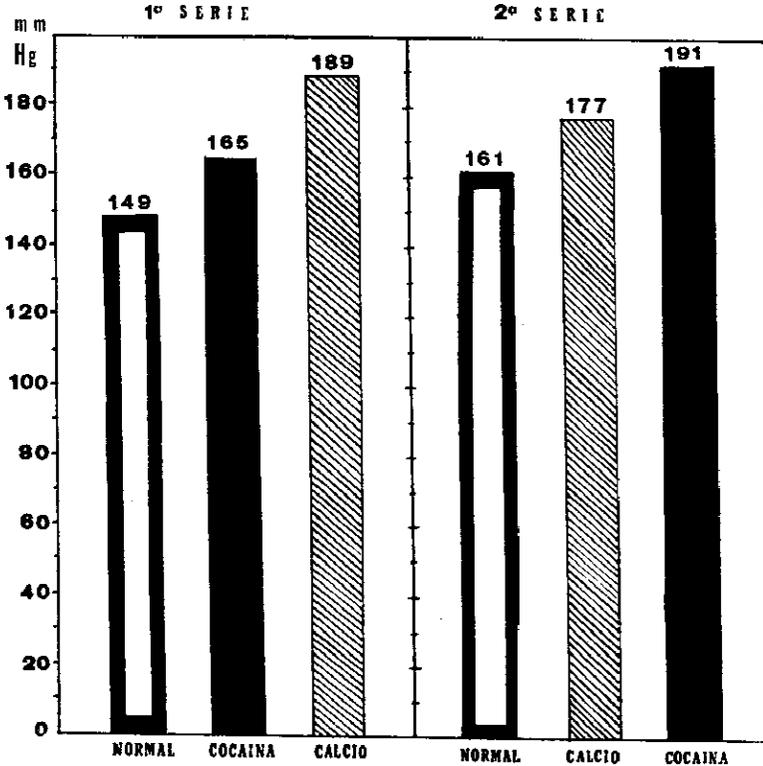


Fig. 1. Modificaciones de la presión arterial por acción de la cocaína y del calcio. Primera serie de observaciones: inyección del cloruro de calcio después de la cocaïnización. Segunda serie de observaciones: inyección del cloruro de calcio antes de la cocaïnización. Las columnas indican el promedio de variaciones en mm. de Hg. en el total de experimentos.

de la presión en la totalidad de los animales, excepto en el perro N^o 15 que previamente había presentado hipotensión frente al calcio.

La media proporcional de las hipertensiones originadas por el Cl.Ca. es de 16 mm. de Hg. sobre su nivel inicial; la media para la cocaína es de 14 mm. de Hg. sobre el nivel anterior. Expresados estos valores en cifras totales, encontramos que la media proporcional de la presión arterial inicial es de 161 mm. de Hg., después de la inyección de calcio es de 177

mm. de Hg., y después de la cocaína 191 mm. de Hg., como puede verse en el cuadro N° 1 (Segunda serie).

En resumen, las acciones hipertensivas de la cocaína y del calcio se suman, pero no se observa efecto potenciatrix. El sinergismo adicional de los efectos hipertensivos de ambas drogas es recíproco.

El mecanismo mediante el cual la cocaína eleva la presión, ha sido y continúa siendo objeto de múltiples interpretaciones. Para algunos aumentando en número de latidos y la contracción cardíaca, la cocaína

TABLA II

Acción del Calcio y la Cocaína sobre la presión arterial

Perro N°	P. A. I. mm. Hg.	Cl ² Ca cgr. × kgr.	P.A. después del Ca; mm. Hg.	Cocaína mgr. × kgr.	P.A. después de la Cocaína mm. Hg.	Cocaína mgr. × kgr.
9	150	10	— 8	1	+ 18	1
10	150	10	+ 20	1	+ 26	1
11	160	10	+ 8	1	+ 24	0
12	150	10	+ 46	1	+ 16	2
13	170	10	+ 24	1	+ 30	1
14	220	10	+ 20	1	+ 14	0
15	160	10	— 6	1	— 21	0
18	140	10	+ 20	1	+ 10	0
24	150	10	+ 24	1	+ 15	0

elevaría la presión. Cousy señala la importancia que la acción cocaínica tiene sobre el músculo cardíaco aislado y perfundido aumentando su inotropía y cronotropismo, ésto como vemos no excluye el hecho de que esta acción sea sobre el simpático periférico.

Son muchos los autores que indican la acción excitante de la cocaína sobre el centro bulbar adrenalino secretor y por este mecanismo aumentaría la presión arterial, esta concepción es impugnada por A. TOURNADE y M. CHABROL (1), quienes no encuentran esta excitación deter-

minada por la cocaína, en la preparación de anastomosis suprarreno-yugular en el perro. RAYMOND-HAMET y GUTIÉRREZ-NORIEGA encuentran que la hipertensión producida por la excitación del cabo central del vago, y que es estimulada por la cocaína, se modifica poco en los animales suprarrenoprivos como puede verse en la fig. N° 3; en efecto la hipertensión provocada por la cocaína en el animal intacto disminuye muy poco si le extirpan las suprarrenales, lo cual indica una estimulación directa sobre el centro vaso constrictor bulbar, independiente de toda variación adrenalino-secertora, e independiente también de una sensibilización de esta hormona (adrenalina) con el alcaloide (cocaína). Otros suponen que la cocaína tendría una acción esténica directa sobre las fibras musculares de los vasos. En el preparado de LOEWEN TRENDELENBURG la vaso-constricción por la cocaína no es constante; esta acción puede deberse a excitación periférica del simpático.

Es de aceptación general la sensibilidad que produce la cocaína para la acción de la adrenalina, investigaciones diversas lo afirman, WIEMAN, STEILE, STERNBERG.

Este fenómeno fué observado por FRÖLICH y LOEWI pensaron en 1910 que la cocaína impedía la destrucción de la adrenalina, y PHILPOT en 1940 (2) demuestra que la cocaína impide la acción de la amino oxidasa que es la enzima de la oxidación adrenalínica, en la figura N° 3 podemos apreciar como la cocaína aumenta la intensidad y la duración del alza hipertensiva producida por la adrenalina, es de remarcar como lo hemos hecho más arriba, que este efecto hipertensivo de la cocaína se pone de manifiesto aunque en forma un poco menos intensa en los animales suprarrenoprivos, quedando la posibilidad de que su acción hipertensiva se deba en gran parte a una acción directa sobre el simpático periférico o sobre el C.V.P. bulbar; la sección de los esplácnicos hace disminuir o desaparecer este efecto hipertensivo pudiendo deducir, que en parte su efecto hipertensivo es por acción excitante sobre los C.V.P. bulbares, opinión sustentada por HERMANN YOURDAN y GUTIÉRREZ-NORIEGA (4).

En cuanto al calcio su efecto sobre la presión arterial se explica por su marcada acción sistólica sobre el corazón. STRANB y HAFNER llegan a producir el paro en sístole de un corazón perfundido, agregando Ca al liquido de perfusión. NANEKE opina que el Ca produce vaso dilatación coronaria; esta mejoría circulatoria, produciría un mayor rendimiento cardíaco. Para ZONDEK el Ca tiene la misma acción del simpático, y la excitación de este nervio produciría un desplazamiento de los iones Ca hacia las superficies neuro-hísticas, determinando en esta forma el efecto

simpático, es de observación corriente en los laboratorios de farmacología la sensibilización que produce el Ca frente a la adrenalina, no puede negarse tampoco una acción excitante del Ca sobre los centros bulbares vaso presor y respiratorio, sobre todo cuando están deprimidos por acción de la Magnesia. *Podemos afirmar que la cocaína y el calcio aumentan la presión arterial por un mecanismo múltiple.*

Acción de la cocaína y el calcio sobre la respiración. En los 20 perros en que estudiamos el efecto que la cocaína y el calcio determinaban

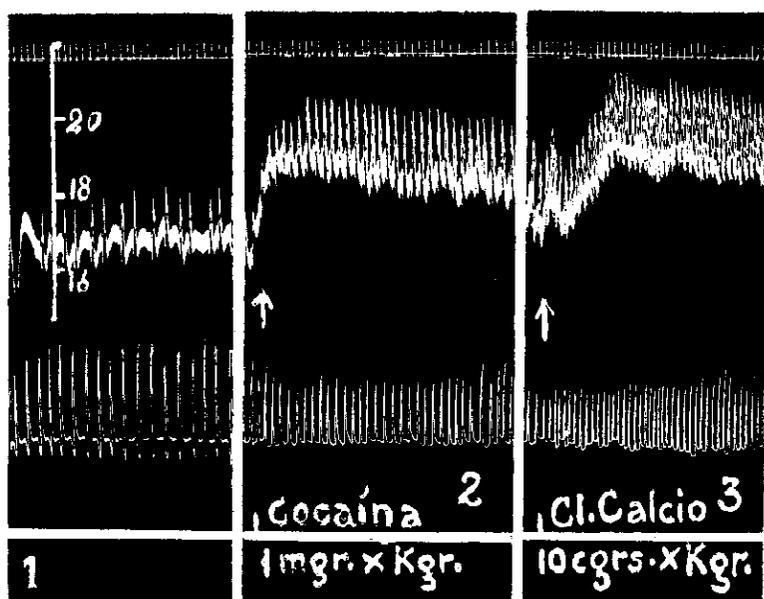


Fig. 2. Gráfica del perro N° 3. 1) Respiración y presión inicial. 2) Respiración y presión después de la inyección endovenosa de 1 mgr. de cocaína por Kgr. 3) Respiración y presión después de la inyección endovenosa de 0.10 cgrs. de Cloruro de Calcio por Kg.

en la respiración pudimos apreciar los resultados siguientes : en 8 de ellos la inyección inicial de cocaína (1 mgr. \times kg.) determinó disminución de la amplitud y mayor frecuencia (v. fig. 2); en 2 de ellos, aumento de la amplitud y sólo en uno de ellos, perro N° 23, disminución de la amplitud sin aumentar la frecuencia; a estos mismos animales se les inyectó Ca (10 cgr. \times kg.) pudimos apreciar que la amplitud respiratoria mejoró en tres de ellos (v. fig. 2).

En los 8 perros en que se inyectó en primer lugar el Ca (10 mgr. \times kg.) en 3 de ellos disminuyó la amplitud y hubo mayor frecuencia; en 2 de ellos la amplitud respiratoria aumentó, en otro hubo más amplitud respiratoria y mayor frecuencia, en otro aumentó la frecuencia y en uno solamente bradipnea, a estos mismos animales se les inyectó a continuación cocaína (1 mgr. \times kg.) pudimos apreciar que en 2 de ellos mejoró la amplitud y la frecuencia, en 4 de ellos la respiración no se modificó y sólo en 2 hubo disminución de la amplitud y frecuencia.

Tanto el Ca como la cocaína demuestran una acción excitante sobre el centro respiratorio, en la mayor parte de nuestros animales de experimentación la respiración se hizo menos amplia y aumentó su frecuencia (ver la fig. N^o 2); a veces la polipnea fué tan marcada que la respiración se hizo superficial e irregular. En los casos en que no hay aumento de frecuencia por lo general aumenta la amplitud. *Podemos afirmar que la cocaína y el calcio excitan débilmente el centro respiratorio y que hay un margen favorable al calcio en lo que respecta a esta acción excitante.*

Nuestros resultados no concuerdan con los de JOSEPH y MELTZER que niegan la acción excitante del Ca sobre el centro respiratorio, y sí con GUTIÉRREZ-NORIEGA (4) que señala una acción excitante de la cocaína sobre el centro respiratorio.

Acción de la cocaína y el calcio sobre el reflejo seno-carotideo. Es de una gran constancia la depresión del R.S.C. con pequeñas dosis de cocaína (1 mgr. \times kg.), como puede verse en la tabla N^o 4; en un solo perro N^o 8 no se obtuvo este efecto. A la dosis de 10 mgr. \times kg. HEYMANS obtuvo la supresión del mismo reflejo. A los perros cocainizados con 1 mgr. \times kg. se les puso a continuación cloruro de calcio (10 mgrs. \times kg.) y observamos que el reflejo seno carotideo se intensificó. En efecto, la media proporcional de la elevación arterial provocada por el R.S.C. antes de la inyección de ninguna droga era de 28 mm. de Hg., después de la inyección de cocaína, es de 19 mm. de Hg. o sea el 32 % de su primitivo valor. Después de la inyección de Ca asciende a 25 mm. de Hg., es decir vuelve casi a la cifra inicial (v. cuadro II, primera serie, y figs. 4 y 5).

En una segunda serie de perros alteramos el orden, pero no la dosis de la sustancia inyectada. El calcio (10 mgr. \times kg.), determinó como puede apreciarse en la tabla N^o 4, una intensificación del R.S.C. excepto en el perro N^o 13. A estos animales se les puso a continuación

cocaína (1 mgr. \times kg.) y observamos que el R.S.C. se debilitó. En efecto la media proporcional de la elevación arterial provocado por el R.S.C. antes de la inyección era de 27 mm. de Hg., después de la inyección de calcio, es de 33 mm. de Hg. y después de la inyección de cocaína es de 24 mm. de Hg.; como puede apreciarse en las fig. 4 (Segunda parte y en la fig. N^o 6. Esto quiere decir que el calcio contra-

TABLA III

Acción de la Cocaína y del Calcio sobre el Reflejo Seno Carotideo

Perro No	R.S.C. mm. Hg.	Cocaína mgr. \times kgr.	R.S.C. (después de la Cocaína) mm. Hg.	Cl ² Ca cgr. \times kgr.	R.S.C. (después del Ca) mm. Hg.	Cocaína (dosis) mgr. \times kgr.	R.S.C. mm. Hg.
1	26	1	20	10	30	1	20
2	46	1	42	10	50	0	—
3	28	1	22	10	18	0	—
4	20	1	20	10	32	1	26
5	14	1	0	10	6	1	16
6	8	1	26	10	8	0	—
7	22	1	12	10	16	0	—
8	40	1	48	10	40	1	46
19	32	1	14	0	0	0	—
22	36	1	24	0	0	2	30
23	42	1	43	0	0	2	36

resta el efecto carotideo depresor de la cocaína, lo que, indudablemente, es muy significativo. Si bien es cierto que el efecto carotideo-depresor de la dosis de - mgr. \times kg. es de 37 % del valor del R.S.C. intensificado por el calcio, el referido efecto depresor es solo de 11 % en relación al reflejo primitivo (antes de la inyección de Cloruro de Calcio).

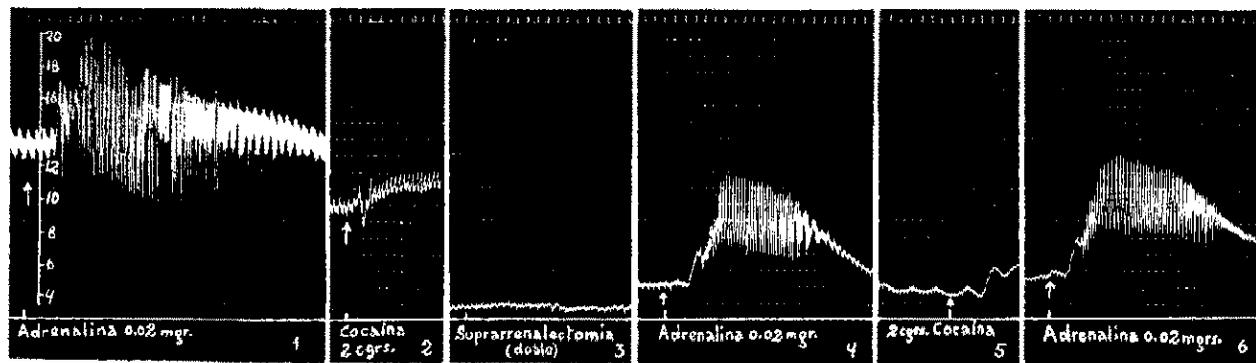


Fig. 3. Gráfica del perro N° 25. 1) Presión arterial inicial y después de la inyección endovenosa de 0.02 mgrs. de Cloruro de Adrenalina. 2) Presión arterial después de la inyección endovenosa de 0.02 mgrs. de cocaína. 3) Presión arterial después de la suprarrenalectomía doble. 4) Presión arterial después de la inyección endovenosa de 0.02 mgrs. de adrenalina en el perro suprarrenoprivo. 5) Presión arterial después de la inyección endovenosa de 0.02 mgrs. de cocaína. (Obsérvese como la elevación arterial producida por la cocaína es casi igual a la producida por la misma droga antes de la suprarrenalectomía. 6) Presión arterial después de la inyección endovenosa de 0.02 mgrs. de Adrenalina. (Obsérvese como la cocaína aumenta la intensidad y la duración del efecto adrenalínico).

Está demostrado que la sensibilidad reflexógena del seno carotídeo se produce cuando la presión intrasinusal es vecina a la normal (C. HEYMANS Nº 5). Podría alegarse que hemos modificado la presión elevándola mediante la inyección de cocaína, pero debemos remarcar que esa elevación, según lo hemos demostrado anteriormente, sólo es de 16 mm. de Hg., y que en el animal de experiencia el traumatismo operatorio y la anestesia barbitúrica baja su presión; pero el argumento más sólido

TABLA IV

Acción del Calcio y de la Cocaína sobre el Reflejo Seno Carotídeo

Perro Nº	R. S. C. mm. Hg.	Cl de Ca (dosis) cg. × kgr.	R. S. C. (después del Ca) mm. Hg.	Cocaína mgr. × Kgr.	R. S. C. (después de la Cocaína) mm. Hg.	Cocaína (dosis) mgr. × kgr.	R. S. C. mm. Hg.
9	22	10	39	1	10	1	0
10	20	10	22	1	27	1	28
11	18	10	32	1	34	0	—
12	24	10	30	1	22	2	20
13	36	10	32	1	31	1	—
14	42	10	50	1	40	0	40
15	13	10	18	1	4	0	—
18	40	10	43	1	26	0	—

está dado por el hecho de que en idénticas condiciones, cuando se inyecta primero el calcio el R. S. C. se intensifica.

E. VERCAUTEREN (6) opina que la cocaína inhibe las terminaciones del nervio de HERING, este concepto ha sido impugnado por H. HERMAN y F. JOURDAN quienes comprueban que no hay efecto inhibitorio sobre las terminaciones de este nervio y que es al nivel de los centros bulbares donde actúa la cocaína.

TOHRNADE y CHABROL (1) demuestran en la anastomosis suprarrenal yugular en el perro que la cocaína deprime el centro adrenalino se-

cretor. GUTIÉRREZ-NORIEGA estudiando los efectos que la cocaína tiene en la estimulación del cabo central del vago, observa que el reflejo producido, y en el cual interviene una descarga adrenalínica por excitación del centro bulbar respectivo, aumenta o no se modifica, y que se deprime con fuertes dosis.

En el reflejo seno carotideo juega un rol importante la excitación del centro adrenalino secretor, como lo ha demostrado HEYMANS en su notable experiencia de anastomosis en tres perros. (11).

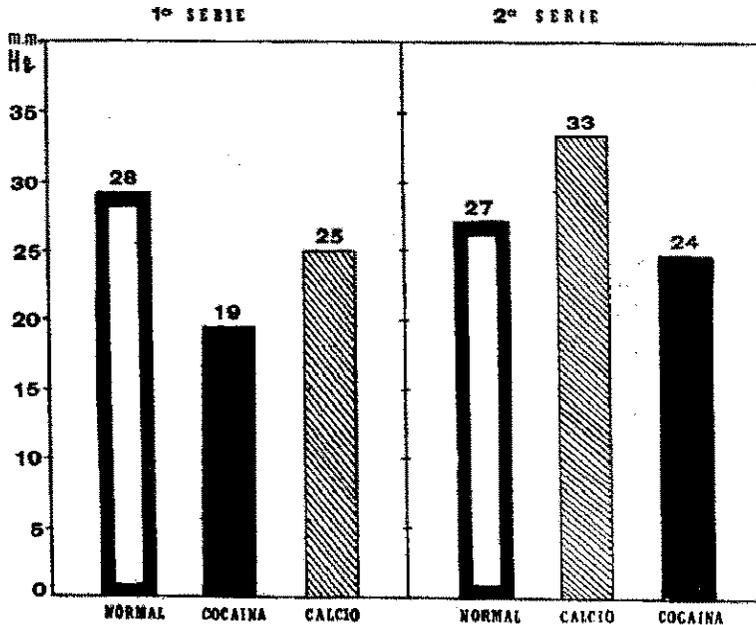


Fig. 4. Modificaciones del reflejo seno-carotideo por acción de la cocaína y del cloruro de calcio. Primera serie de observaciones: acción del Ca sobre el R. S. C. deprimido por la cocaína. Segunda serie: acción depresiva de la cocaína sobre el R. S. C. previamente estimulado por el cloruro de calcio.

Recordemos por otra parte que este reflejo puede ser provocado por factores mecánicos y químicos, que según HEYMANS (5) el factor mecánico obra sobre la adventicia del seno, y el estímulo químico sobre las terminaciones nerviosas del corpúsculo, mientras para DANIELOPULO ambos son excitables por factores mecánicos o químicos.

Recordemos también que el efecto inicial en el R. S. C., no es debido a la descarga hormonal sino a la acción directa sobre el centro vasoconstrictor bulbar, del cual partirían salvadas de estímulos a los centros cardio-acelerador, adrenalino-secretor y respiratorio. Como podemos apre-

ciar el mecanismo de producción de este reflejo es complejo, el estado actual de nuestra investigación, no nos permite opinar con exactitud cual es el mecanismo que rige esta interesante acción depresora de la cocaína sobre el R. S. C. encontrada por nosotros.

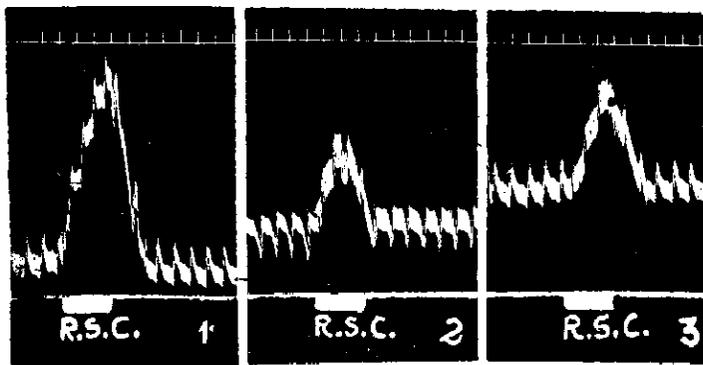


Fig. 5. Gráfica del perro N° 2. 1) Presión y reflejo seno carotídeo inicial. 2) Presión y reflejo seno carotídeo después de la inyección endovenosa de 1 mgr. de cocaína por kg. 3) Presión y R. S. C. después de una inyección endovenosa de 10 mgrs. de cloruro de calcio por kg. (Obsérvese la elevación moderada de la presión después de la cocaína y cloruro de calcio).

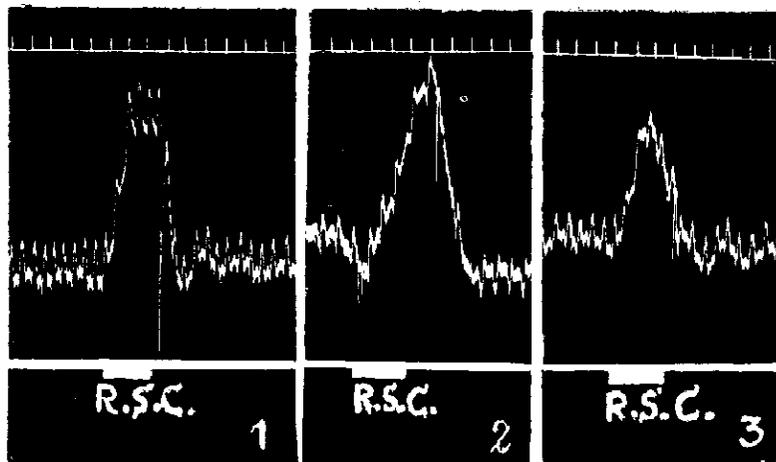


Fig. 6. Gráfica del perro N° 18. 1) Presión y reflejo seno carotídeo inicial. 2) Presión y R. S. C. después de la inyección endovenosa de 10 mgr. de Cloruro de Calcio por kg. 3) Presión y R. S. C. después de la inyección endovenosa de 1 mgr. de cocaína por kg. (Obsérvese la elevación moderada de la presión después del Cloruro de Calcio y cocaína).

Pensar que podría tratarse de una disminución de la sensibilidad del seno o del corpúsculo carotídeo, motivada por la cocaína es aceptar su acción inhibitorio sobre las terminaciones del nervio de HERING, teoría que como hemos dicho anteriormente ha sido ampliamente impugnada. Este efecto depresor sobre el R.S.C. podría deberse a una acción excitante paralela de la cocaína sobre el centro vaso dilatador, pero debe recordarse que la excitación eléctrica de los nervios erectores de ECKHARD (7) conserva su acción en el animal cocainirado y que en consecuencia la acción de la cocaína no se pone de manifiesto sobre los elementos vaso dilatadores periféricos.

El resultado de nuestra experiencia nos inclina a pensar como HERMANN y JOURDAN (8) que la cocaína actúa sobre los centros bulbares, y como TOURNADE y CHABROL que la cocaína deprime el centro adrenalino secretor, sin negar, que en la alteración de este reflejo hipertensivo, pueda intervenir un mecanismo desconocido. Es interesante recordar que FRÖEHLICH y LOEWI (9), en sus experiencias en perros, encuentran que la cocaína a altas dosis disminuye y hasta puede abolir los reflejos vaso motores de origen seno carotídeo en tanto que refuerza notablemente la acción hipertensiva de la adrenalina, como podemos observarlo en la gráfica del perro N° 25. Trataremos de aclarar este problema con ulteriores investigaciones que tenemos proyectadas.

DISCUSIÓN

La cocaína y el calcio actúan sinérgicamente sobre la presión arterial. El sinergismo entre ambas sustancias es sólo adicional, y es de carácter recíproco. Intervendrían en su mecanismo de acción tanto efectos centrales como periféricos.

En cuanto a las acciones sobre el centro respiratorio, se observó que el calcio tiene un efecto antagonista muy leve en relación a la cocaína. No se estudió el efecto del calcio sobre la depresión respiratoria de dosis fuertes de cocaína.

El antagonismo entre las dos drogas es mucho más ostensible en relación al reflejo del senocarotídeo. Una de las más características acciones de la cocaína es la depresión y aun abolición de este reflejo, lo que sería uno de los factores de las alteraciones cardio-circulatorias producidas por aquel alcaloide. El cloruro de calcio que tiene un efecto estimulante sobre el R.S.C. contrarresta la depresión que produce la cocaína. No sólo se demostró que el cloruro de calcio intensifica el reflejo seno-carotídeo previamente deprimido por la cocaína, casi hasta su valor

primitivo, sino también una acción por decirlo así protectora, pues en el organismo previamente tratado con calcio el efecto depresor que produce la cocaína sobre el reflejo vaso-regulador no están intenso como en condiciones ordinarias.

De aquí resulta que si bien es cierto que calcio y cocaína son sinergistas por sus efectos hipertensivos, son antagonistas por sus efectos sobre el R.S.C. y hasta es muy probable que este sea uno de los mecanismos por el cual el calcio se opone a los efectos tóxicos de la intoxicación cocaínica.

Queda aun por estudiar un gran número de cuestiones relacionadas con la farmacodinamia del calcio y de la cocaína. Si el sinergismo y el antagonismo que acabamos de señalar se puede aplicar también a los seres humanos, en especial a los habituados a la coca, es problema que sólo investigaciones ulteriores nos han de revelar.

CONCLUSIONES

1. La cocaína y el calcio actúan como sinergistas elevando la presión arterial; el carácter de este sinergismo es recíproco y adicional.
2. La cocaína (1 mgr. \times kg.) y el calcio (10 mgr. \times kg.), aumentan la frecuencia respiratoria y disminuyen su amplitud. Se observó que el calcio contrarresta ligeramente el efecto depresor de la cocaína sobre la respiración.
3. La cocaína a la dosis de 1 mgr. \times kg. disminuye el reflejo seno-carotídeo, por un mecanismo no bien determinado todavía.
4. El calcio a la dosis de 10 mgr. \times kg., intensifica el reflejo seno carotídeo, posiblemente por una acción central sobre el bulbo, y periférica sobre las terminaciones simpáticas. Este efecto estimulante del calcio sobre el R.C.S. antagoniza la depresión que sobre este reflejo produce la cocaína.
5. Cuando el R.S.S. está inicialmente estimulado por el calcio, la cocaína sólo produce una leve depresión sobre el reflejo primitivo.

CONCLUSIONS

1. The cocaine and the calcium act synergically rising the arterial blood pressure; the character of this synergy is reciprocal and additional.
2. The cocaine (1 mg. \times c kg.) and the calcium (10 mg. \times 1 kg.) increase the respiratory frequency and diminish its amplitude. It was

observed that the calcium slightly checks the depressor effect of the cocaine.

3. The cocaine at the dose of 1 mg. \times 1 kg. decreases the sinus-carotid reflex, possibly through a complex mechanism, which is not well determined yet.

4. The calcium at a dose of 10 mg. \times 1 kg., intensifies the sinus-carotid reflex, possibly by a central action on the medulla, and another peripheric action on the sympathetic nerve endings. This stimulating effect of the calcium on the sinus-carotid reflex antagonizes the sinus-carotid depression produced by the cocaine.

5. When the sinus-carotid reflex is initially stimulated by the calcium, the cocaine produces only a slight depression over the primitive reflex.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. TOURNADE, M. CHABROL & P. E. WAGNER : *C. R. Société de Biologie*, v. 93, p. 160, 1925.
2. GOODMAN & GILMAN : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 294.
3. RENE HAZARD : *C. R. Société de Biologie*, v. 126, p. 1000, 1937.
4. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Acción de la cocaína sobre la excitabilidad de los centros bulbares*. Actas de la Primera reunión de Jornadas Neuro-Psiquiátricas Pan Americana, Santiago de Chile, 1937.
5. C. HEYMANS BOUCKAERT & REGNIERS : *Le Sinus Caratidien et la zona homologue Cardio-Aortique*. Paris, 1933.
6. E. VERCAUTEREN : *C. R. Société de Biologie*, v. 108, p. 244, 1931.
7. H. HERMAN & F. JOURDAN : *C. R. Société de Biologie*, v. 113, p. 792, 1933.
8. H. HERMAN & F. JOURDAN ; *C. R. Société de Biologie*, v. 107, p. 706, 1931.
9. FRÖELICH & LOEWI : *Arch. f. Experim. Path. Pharmacol.*, v. 62, p. 158, 1910.
10. A. JULLIEN : *Journal de Physiologie et Phatologie Generale*, v. 34, p. 757, 1936.
11. J. POU ORFILA : *Fisiopatología Experimental y Clínica*, p. 262.
12. A. RISSOLO, A. CHAUCHAD & B. CHAUCHARD : *C. R. Société de Biologie*, v. 95, p. 605, 1926.

Expresamos nuestro agradecimiento al Sr. ALFREDO VERA por la colaboración que nos ha prestado en la parte experimental de este trabajo.