

REVISTA DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Instituto de Higiene y Salud Pública

Lima

Octubre, 1944

V. III, N° 4

COCAINISMO EXPERIMENTAL. I. TOXICOLOGIA GENERAL, ACOSTUMBRAMIENTO Y SENSIBILIZACION

C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & V. ZAPATA ORTIZ *

Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Higiene

La cocaína produce en los animales, cuando se administra largo tiempo, manifestaciones de acostumbramiento que deben denominarse *cocainismo experimental* o *cocainomanía experimental*. A diferencia de la morfinomanía experimental, que se caracteriza por síntomas de abstinencia y por fenómenos de tolerancia, el cocainismo experimental carece de unos y otros. Al contrario, en vez de tolerancia se observa sensibilización a la droga, lo cual ha sido demostrado en diferentes especies de animales por muchos investigadores. Sin embargo, el nombre de cocainomanía experimental está perfectamente justificado, porque los animales (perros y monos) presentan, según TATUM y SEEVERS (10), objetivas manifestaciones de apetencia por la droga. Además, los síntomas de abstinencia en los casos de cocainomanía del hombre son relativamente insignificantes comparados a los que se observan entre los morfinómanos; en consecuencia, no debemos esperar que se presenten en los animales. En cuanto a la tolerancia adquirida de los cocainómanos, su existencia aun no está bien demostrada.

Puesto que el cocainismo experimental presenta problemas aun no esclarecidos, es necesario proseguir su estudio. Esperamos que los resultados sean en alguna forma útiles para una mejor comprensión de la cocainomanía y de la cocainomanía.

* Han colaborado activamente en este trabajo el señor Germán Paredes, del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Higiene, y los señores Oscar Espinal, Máximo Córdova, Juan Medina y Ricardo Calderón, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina.

MATERIAL DE ESTUDIO Y MÉTODO

Se utilizó al perro como animal de experimentación. En una serie preliminar de investigaciones se estudiaron los efectos de diferentes dosis de cocaína empleándose las vías endovenosa, subcutánea y oral en cada subgrupo de animales.

En la segunda serie se estudió, con el objeto de precisar si existían fenómenos de tolerancia o de sensibilización, dosis progresivamente crecientes de cocaína, inyectándose esta sustancia interdiariamente y por vía endovenosa. Se inició la cocaïnización con 1 mgr. por kilo de peso, aumentándose un miligramo por kilo en cada nueva inyección. Para apreciar los fenómenos de tolerancia o de sensibilización se tuvo en cuenta la intensidad y duración de la excitación cocainica, la hipertermia y otros fenómenos tóxicos (alteraciones del equilibrio, ataxia, convulsiones y mortalidad).

En la tercera serie de experimentos se estudió el efecto de una dosis constante de cocaína (4 mgrs. por kilo de peso y por vía endovenosa). Esta dosis, que se inyectó interdiariamente, fué elegida de acuerdo con los resultados de los experimentos de la primera serie, teniendo en cuenta la toxicidad, la intensidad de las reacciones y su duración. En esta serie se estudiaron los fenómenos de acostumbamiento, y al mismo tiempo algunas manifestaciones de sensibilización.

En el presente escrito se refieren los resultados de los primeros tres meses de observaciones. Las investigaciones correspondientes a esta serie serán continuadas por tiempo indefinido y publicadas ulteriormente.

RESULTADOS

Hemos dividido los resultados en tres secciones, cada una de las cuales comprende una serie de animales : en la primera se refiere lo correspondiente a las manifestaciones tóxicas y farmacodinámicas en su aspecto general; en la segunda nos ocupamos de los fenómenos de sensibilización, observados en la segunda serie de animales y en parte de la tercera; finalmente, nos ocuparemos de los fenómenos de acostumbamiento.

Observaciones generales sobre los efectos de la cocaína en el perro. Uno de los primeros en ocuparse del efecto de la cocaína en los animales fué ALFREDO BIGNON (1), cuyas descripciones de la toxicidad aguda en el perro y otros animales tienen gran interés histórico. En Europa, RICHET (9), VON ANREP, EHRLICH, GIOFFREDI y otros muchos, han investigado este problema.

La cocaína se distingue de otros estimulantes del sistema nervioso, en especial del cardiazol, de la coramina y del alcanfor, por la intensidad y en especial por la gran duración de su acción estimulante neuromotora a dosis preconvulsivas. Tan notable es este efecto que la cocaína

na ha sido propuesta por MODRAKOWSKI y RUSIECKI para el biosdaje de la potencia de los hipnóticos.

Nuestras observaciones resumidas en las tablas I, II y III expresan respectivamente los resultados obtenidos por las vías endovenosa, subcutánea y oral. En el primer caso los estados de excitación se inician con dosis de 1 a 2 mgrs. x Kgr. Con dosis subcutáneas los estados de excitación se inician también con dosis comprendidas entre 1 y 2 mgrs. x Kgr., es decir, con cantidades equivalentes a las dosis endovenosas y las convulsiones con la dosis mínima de 10 mgr. x Kgr. Sólo se observan diferencias de intensidad y de duración de las reacciones según la vía de penetración: las dosis endovenosas suscitan reacciones más intensas y más breves, y las dosis subcutáneas reacciones menos intensas y más

TABLA I

Fenómenos de sensibilización a la cocaína administrada a dosis progresivas por vía endovenosa

Nº del experimento	Peso en Kgrs.	Dosis que produce ataxia	Dosis convulsivante mgr. x Kgr	Dosis máxima tolerada mgr. x Kgr	Dosis letal mgr. x Kgr.	Total de inyecciones
1	8	7	10	12	—	30
2	6	8	9	12	—	31
3	7.5	8	9	11	9	18
4	6.4	8	9	11	9	21
5	3.8	7	9	10	11	11
6	4.3	8	9	10	10	10

prolongadas. Las dosis orales equivalentes a las ya mencionadas son mucho menos efectivas, originan estados de excitación débiles y muy prolongados, y precisan dosis de 10 a 20 mgrs. x Kgr. para obtener los efectos correspondientes a las dosis de 1 a 10 mgrs. por las vías endovenosa y subcutánea, siendo de observar que los estados de excitación que sólo duran 10 a 60 minutos por vía parenteral, se prolongan hasta 2 ó 3 horas por vía oral.

Estos resultados conducen a una observación interesante: en primer lugar, la diferencia entre las dosis mínimas mortales y convulsivantes de las vías subcutánea y oral sólo es de 1 a 2, diferencia relativamente muy escasa en comparación con lo observado en otras drogas. La dosis de 11 mgr. x Kgr., que por vía endovenosa determinaba con-

vulsiones y por vía subcutánea una fuerte excitación, era perfectamente tolerada en el mismo perro por vía oral. Pero también hemos visto resultados letales con dosis de 20 mgr. x Kgr. por vía oral, es decir, con una dosis inferior a la dosis convulsivante media por vía subcutánea señalada por TATUM & SEEVERS (26 mgr. x Kgr.).

En segundo lugar, la diferencia entre las dosis mínima endovenosa y subcutánea es aun mucho menor, pues en ambos casos se producen convulsiones y aun la muerte con dosis de 8 a 10 mgr. x Kgr., existiendo sólo una diferencia de frecuencia, pues el número de animales que sufren convulsiones y mueren con la dosis de 10 mgr. x Kgr. es mucho mayor para la vía endovenosa que para la subcutánea. Con otros estimulantes del sistema nervioso, por ejemplo el cardiazol, la diferencia entre la dosis endovenosa y subcutánea suele ser 2 o aun mayor.

Estas observaciones relativas a la dosis son del mayor interés para el estudio de la toxicomanía producida por la coca, pues indican que la dosis oral (forma de penetración de los habituados a la coca) no es considerablemente menos tóxica que las dosis endovenosa y subcutánea, lo cual no está de acuerdo con la mención de GOODMAN y GILMAN, de que la cocaína es destruida en el aparato gastro-intestinal. Al contrario, es sorprendente la escasa diferencia de acción tóxica que existe, entre las vías oral y parenteral.

Algunos autores, en especial EGGLESTON y HATCHER (3), señalan que entre las dosis mínimas letales endovenosa y subcutánea puede existir para la cocaína y para los alcaloides de su grupo una diferencia hasta de 1 a 4. En nuestros experimentos en perros no hemos encontrado un resultado tan notable. En ambos casos se producen convulsiones y aun la muerte a dosis comprendidas entre 9 y 12 mgrs. x Kgr. Sólo hemos observado que el número de reacciones convulsivas y letales es mayor con la dosis endovenosa que con la dosis subcutánea. Además, el hecho de que se presenten convulsiones tardías seguidas de muerte con la dosis subcutánea, convulsiones que se originaron hasta después de 12 horas de la inyección, indica que el efecto tóxico y letal de la cocaína depende en primer lugar de la dosis absoluta y secundariamente de la vía de penetración. En este sentido, la cocaína tiene más analogías con las drogas que se fijan firmemente a los órganos (como los tónicos) o que se eliminan muy lentamente (como la estricnina) que con las drogas que son rápidamente eliminadas o destruidas en el organismo, como el cardiazol, la coramina o los barbitúricos ultrarrápidos.

En relación a las toxicomanías esta manera de comportarse de la cocaína también merece destacarse. Así, la toxicidad de la morfina por

via endovenosa es considerablemente mayor que su toxicidad por via subcutánea, y esta a su vez mucho mayor que la toxicidad por via oral. Por lo mismo, la penetración parenteral de la droga en el curso de la toxicomania determina una evolución mucho más grave que la penetración por via oral.

Nuestros resultados estarían de acuerdo con el hecho de que los cocainómanos se ven obligados a recurrir con mucho menos frecuencia que otros narcómanos a la vía subcutánea. La forma más frecuente es la absorción por vía nasal.

TABLA II

Fenómenos de sensibilización a la cocaína administrada por vía subcutánea

Nº del experimento	Peso en Kgrs.	Dosis que produce ataxia mgr. x Kgr.	Dosis convulsivante mgr. x Kgr.	Dosis máxima tolerada mgr. x Kgr.	Dosis letal mgr. x Kgr.	Total de inyecciones
1	12.8	10	11	11	11	11
2	14.5	12	12	12	—	16
3	5	7	15	15	16	14
4	6	12	20	20	19	17

En cuanto a la *relación entre la intensidad y duración de la excitación con la dosis*, se observó que las reacciones más intensas corresponden a las dosis comprendidas entre 4 y 10 mgrs. x Kgr., pero no existe un paralelismo riguroso entre la dosis y la duración de la excitación. Con frecuencia se advierte que las dosis fuertes producen una excitación muy intensa pero breve, y que dosis moderadas producen una excitación de mediana intensidad pero más durable.

En la mayoría de los perros la inyección subcutánea o endovenosa de clorhidrato de cocaína originan un estado de continua hiperactividad motriz por un periodo de tiempo que fluctúa entre 20 y 50 minutos, durante el cual deambulan o corren con expresivas manifestaciones de alegría. Las dosis orales equivalentes producen, como ya anotamos, reacciones menos intensas pero más duraderas. Los perros tienen estados de excitación que duran más de 1 o 2 horas con la dosis oral. Con la dosis subcutánea el estado de excitación es más prolongado que con la dosis endovenosa.

Es interesante comparar estas reacciones de hiperactividad experimental con las reacciones de los coqueros. En estos, la duración de la excitación puede prolongarse muchas horas con la renovación del bolo de coca. En los casos en que el sujeto se limita a una sola "cocada" la duración del período de hiperactividad no sobrepasa, según las observaciones de ANTONIO RAIMONDI,* de 35 a 40 minutos. Al término de este período el coquero se ve obligado a engullir un nuevo bolo de coca para renovar su estado de excitación. Aparentemente, los períodos de excitación en el hombre y en el animal tienen duraciones equivalentes. Empero, no conviene ir muy lejos en la comparación de los animales

TABLA III

Fenómenos de sensibilización a la cocaína administrada por vía oral

Nº del experimento	Peso en Kgrs.	Dosis interdiaria mgr. x Kgr.	Nº de dosis que producen ataxia	Nº de inyecciones que producen convulsiones	Síntomas de acostumbamiento	Número total de experimentos	Duración máxima de la excitación
1	8.5	20	4	7	+	7	2 h. 30'
2	5	20	2	7	+	7	—
3	16.5	20	23	—	+	39	6 h.
4	8.5	20	35	—	+	37	6 h.
5	12.7	20	—	32	+	33	5 h.
6	11	10	10	—	+	14	3 h. 30'

no acostumbrados con el coquero, por lo cual insistiremos sobre este paralelismo al tratar de los animales con intoxicaciones subagudas o crónicas.

Al mismo tiempo que el estado de excitación se observan *alteraciones del equilibrio*, las que constituyen una de las más características reacciones en el curso de la intoxicación aguda. Han sido descritas por la mayoría de autores que se han ocupado de la intoxicación experimental por la cocaína, y en particular por uno de nosotros en un trabajo anterior (6).

La alteración más frecuente es el movimiento de circo; se presentan en la mayoría de los casos, aun con dosis débiles, y su duración está en

* A. RAIMONDI : "El Perú", v. 1, p. 69, Lima, 1874.

relación directa con el estado de hipercinesia. En los casos de intoxicación más intensa se presentan movimientos de minuterero. Otras veces, el animal permanece inmóvil y las alteraciones del equilibrio se localizan en la cabeza: se observan movimientos pendulares de ésta, es decir, la cabeza, o bien la mitad anterior del cuerpo, realizan rítmicamente un movimiento de semicírculo; o bien, con menos frecuencia, un movimiento semipendular, como de una aguja que se desviara rítmicamente sólo en el espacio de un cuadrante. Sólo en un perro se observaron movimien-

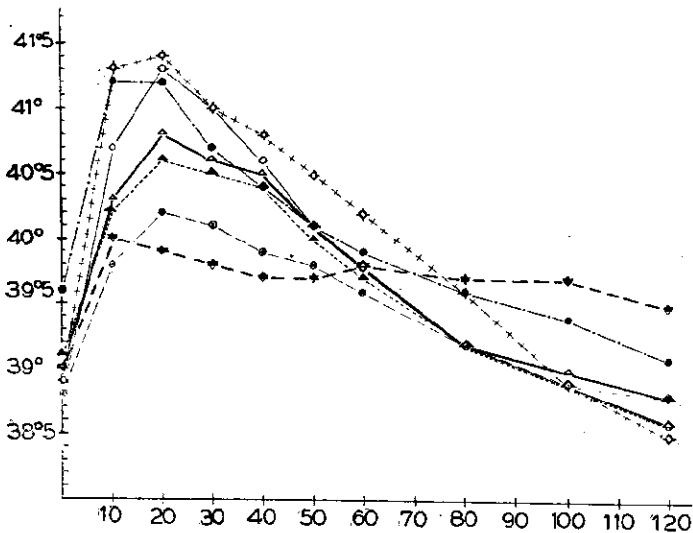


Fig. 1. Curvas de temperatura durante la acción de la cocaína (4 mgrs. x Kgr., vía endovenosa). Cada punto de las curvas representa el promedio de 30 observaciones y cada una de las curvas corresponde a uno de los siete perros estudiados. Abscisa, tiempo en minutos; ordenada, temperatura. Obsérvese que el climax de la reacción hipertérmica se encuentra entre los 10 y 30 minutos después de la inyección de cocaína y que después de 100 o 120 minutos casi todos los animales recuperan la temperatura inicial.

tos estereotipados de la cabeza de flexión y extensión en sentido antero-posterior. En todos estos casos se tiene la impresión de que el animal ejecuta movimientos gimnásticos.

Cuando el estado de intoxicación es mucho más intenso se presenta ataxia. Aunque el animal hace esfuerzos por deambular, cae de bruces. La ataxia se acompaña algunas veces de movimientos de tonel. Ambas reacciones, ataxia y movimientos de tonel indican una intoxica-

ción peligrosa, que a veces puede ser seguida de convulsiones y muerte. En casos poco numerosos, cinco o seis en el total de nuestras observaciones, la ataxia se acompañó de hipertonia generalizada, semejante a la que se observa en la rigidez por descerebración, lo cual es comprensible si se tiene en cuenta que la cocaína es uno de los más poderosos estimulantes de los centros bulbo-protuberanciales del tono muscular. Mucho más interesante y significativo es el caso, único en nuestras observaciones, de un perro que presentó un estado de intensa hipertonia de las extremidades de un sólo lado, lo cual denota el origen cortical del proceso.

Durante el estado de excitación la temperatura se eleva en relación a la intensidad de la reacción, llegando en los casos extremos a 43.5°. Por lo regular se observa aumentos de 1 o 2°, ascendiendo de 38.5 o 39°, temperatura normal del perro en ayunas, a 40.5 o 41°. La mayor intensidad de la hipertermia, como se observa en la figura 1 que es un promedio de 30 observaciones en seis perros, se presenta entre los 10 y 20 minutos después de la inyección.

La hipertermia cocaínica no es suprimida por los antitérmicos del grupo de las pirazolonas. En diversos experimentos sólo se observó que las hipertermias cocaínicas de los perros que habían recibido una dosis previa de piramidón (5 grs. x Kgr.) sólo determinaron pequeña reducción de la hipertermia en relación a los experimentos de control sin antitérmico.

En diez perros anestesiados por cloralosa se inyectaron dosis altas de cocaína (de 2 a 15 mgrs. x Kgr. de peso), sin que se demostrara ninguna modificación de la temperatura ni del consumo de oxígeno determinado con el aparato de Ruth - Benedict. En consecuencia, la cloralosa a dosis anestésicas inhibe completamente la hipertermia cocaínica.

Finalmente, con el objeto de precisar si la actividad motriz es el factor determinante de la hipertermia se verificaron algunos experimentos en ocho perros curarizados. El curare paraliza el efecto motor de la cocaína sin impedir su acción sobre el sistema nervioso central. En todos los casos se observó que la cocaína no produce ninguna modificación de la temperatura en el perro curarizado.

De estos resultados podría inferirse que la hipertermia cocaínica se debe a la hiperactividad motriz y no a una acción directa de la droga sobre los centros de la regulación térmica. Este resultado estaría de acuerdo con la observación de TATUM y SEEVERS (10) de que la temperatura desciende cuando logra mantener tranquilo a un perro en plena agitación cocaínica. No obstante, consideramos que la hipertermia cocaínica no depende exclusivamente de la hiperactividad motriz, aunque ésta

sea el factor más importante. En uno de los perros que describimos en el capítulo siguiente se observaron prolongados e intensos estados de hipertermia, que fluctuaban entre 41 y 42° durante los primeros 20 minutos después de la inyección de 4 mgrs. x Kgr. de cocaína por vía endovenosa, apesar de que el animal se mantenía en espontánea y absoluta inmovilidad en el curso de todo el experimento. Como este experimento se repitió con idénticos resultados un número considerable de veces (unas noventa observaciones hasta la fecha de publicación de este trabajo), llegamos a la conclusión que la hipertermia cocáinica depende también de modificaciones vasculares que impiden la pérdida de calor o de un aumento de las combustiones. Por lo demás, en los sujetos habituados a la coca se observan modificaciones de la vascularización de la piel (palidez o enrojecimiento) durante la hipertermia producida por la droga. Además, en nuestras observaciones de la acción de la coca sobre el metabolismo de hombres, siempre se obtuvo incremento de temperatura paralelo al aumento del metabolismo basal, a pesar de que los sujetos estudiados permanecieron en reposo absoluto durante el período de observación. Es oportuno referir este efecto hipertermizante de la coca y de la cocaína en condiciones de reposo absoluto a las investigaciones de OKUMARA (8) sobre el cerebro del ratón, en el cual la cocaína produce aumento de la respiración y de la glicolisis. Si en el perro curarizado el efecto hipertermizante es suprimido, esto depende de un antagonismo entre las dos drogas cuyo mecanismo no conocemos.

En el curso de la intoxicación aguda se producen diversas *alteraciones neuro-vegetativas*: sialorrea, midriasis, hipertensión arterial y priapismo. La sialorrea no es frecuente, pero cuando se presenta se observa abundante saliva de tipo parasimpático, lo que demuestra que la cocaína no sólo estimula las funciones simpáticas, como está perfectamente demostrado, sino también las parasimpáticas. De acuerdo a esta afirmación están las observaciones verificadas en coqueros, en los que se observó con gran frecuencia significativas modificaciones del reflejo óculo-cardíaco que denotaba un aumento del tono parasimpático.

La midriasis y la hipertensión arterial indican un aumento del tono del simpático. Las observaciones que hemos verificado en los perros curarizados nos revelan algunos datos interesantes respecto a la segunda: a diferencia de los resultados obtenidos en los perros anestesiados, en los que fuertes dosis de cocaína por vía endovenosa producen hipotensión arterial, en el perro curarizado sólo se observan reacciones hipertensivas, intensas y prolongadas, lo que indicaría, también en este aspecto, que existe un antagonismo entre la cocaína y el curare que es mucho más

notable, y tal vez de mayores posibilidades terapéuticas, que el antagonismo entre la cocaína y los hipnóticos.

En cuanto al priapismo, es relativamente frecuente en los perros cocainizados y sólo raramente se acompaña de excitación sexual. También en este resultado de la intoxicación experimental se impone una confrontación con los datos obtenidos en los hombres habituados a la coca, quienes en general revelan que la coca aumenta la capacidad de prolongar el acto sexual —lo que tácitamente indica una erección persistente— pero disminuye la capacidad de eyaculación.

Fenómenos de sensibilización a la cocaína en el curso de la intoxicación subaguda y crónica. Puesto que la cocaína es una de las drogas que con más frecuencia producen toxicomanías, y por haberse demostrado que ciertos cocainómanos utilizan dosis muy superiores a la dosis mínima mortal del hombre normal, era de esperar que en los animales sometidos a una cocainización crónica se presentaran fenómenos de tolerancia. Pero los resultados experimentales han defraudado completamente esta expectativa. La cocaína no determina fenómenos de tolerancia, lo cual fué demostrado por EHRlich, ADDUCO, GIOFFREDI, GRODE, WIECHOWSKI, TATUM, SEEVERS y DOWNS & EDDY. Al contrario, algunos de los autores citados llegaron a demostrar en sus experimentos de intoxicación crónica con cocaína, síntomas evidentes de hipersensibilidad adquirida a esta droga (ADDUCO, GRODE, TATUM & SEEVERS). Sólo RITTER refiere haber observado manifestaciones de debilitamiento de la acción de la cocaína en el curso de la administración crónica en el perro.

Nuestras investigaciones sobre la hipersensibilidad adquirida a la cocaína se verificaron en cuatro grupos de perros, en los que la droga fué administrada por diferentes vías de penetración.

En el primer grupo se utilizó la vía endovenosa iniciando la experimentación con 1 mgr. x Kgr. y aumentando 1 mgr. x Kgr. cada día. A los primeros síntomas de intoxicación intensa se disminuyó la dosis. En el segundo grupo se utilizó el mismo procedimiento de dosis progresivas por administración subcutánea y oral. En el tercero, se efectuaron inyecciones endovenosas de una dosis constante (4 mgrs. x Kgr.), apreciándose los fenómenos de sensibilización por la intensidad y duración de los estados de excitación y por las reacciones hipertérmicas. En el cuarto grupo se empleó el mismo método de dosis constantes por vía oral. En todos los experimentos la cocaína fué administrada interdiariamente. Vamos a describir a continuación por separado cada uno de los grupos de experimentos en el orden antes mencionado.

1. El método de las dosis progresivas para demostrar los fenómenos de tolerancia o de sensibilización ha sido aplicado siempre con éxito con los medicamentos del grupo del opio. También se ha utilizado, en nuestro departamento,* en el estudio de la tolerancia adquirida al cardiazol; los perros que se han vuelto tolerantes al cardiazol por la administración interdiaria de dosis progresivas llegan a resistir, sin experimentar convulsiones, la dosis convulsivante mínima inicial duplicada.

En nuestra primera serie de investigaciones con la cocaína, empleando dosis endovenosas progresivas, no sólo no fué posible demostrar fenómenos de tolerancia sino que se presentaron significativas manifestaciones de hipersensibilidad adquirida.

La hipersensibilidad adquirida fué apreciada a través de los fenómenos de excitación, de hipertermia, convulsiones, mortalidad y de otras reacciones tóxicas. Los resultados de algunos experimentos han sido resumidos en las figuras 2, 3, 4, 5 y 6. En primer lugar, se observa que la duración de la excitación se encuentra en relación a la dosis, y que las convulsiones u otras reacciones preconvulsivas (movimientos de tonel, ataxia, excitación sobreaguda, etc.) casi siempre se presentan con 8 o 9 mgrs. x Kgr. Si se persiste con las mismas dosis en los días subsiguientes, no se observa fenómenos de tolerancia; al contrario las manifestaciones tóxicas se hacen cada vez más intensas, e incluso puede producirse la muerte con una dosis que fué perfectamente tolerada en las primeras inyecciones. También los fenómenos de hipersensibilidad se descubren en las reacciones hipertérmicas, que son progresivamente más intensas. Los resultados que se obtienen con el cardiazol, cuando se inyecta a dosis progresivas, son completamente diferentes. No sólo es posible con esta droga sobrepasar la dosis convulsiva sin peligro para la vida del animal, sino que se asiste a un rápido aumento de la dosis umbral. Así, se pudo administrar sin resultado letal hasta 30 y 40 mgrs. x Kgr. a partir de una dosis umbral de 14 a 15 mgrs. x Kgr. Con la cocaína sólo se obtuvo, a partir de la dosis umbral convulsivante de 8 o 9 mgrs. x Kgr., tolerancia hasta 11 o 12 mgrs. x Kgr., observándose a partir de estas dosis una sensibilidad tóxica cada vez mayor, con resultado letal a pesar de la reducción de la dosis a su nivel umbral primitivo, es decir, a 8 o 9 mgrs. x Kgr.

En consecuencia, con la cocaína por la vía endovenosa no se produce nunca aumento de la dosis umbral convulsivante; al contrario, hay tendencia, al descenso de la dosis umbral en el curso de la cocainización.

* Investigaciones aun no publicadas.

Tampoco se observa aumento de la dosis mínima letal, al contrario, en la mayor parte de nuestros experimentos se obtuvo reducción de la dosis mínima letal.

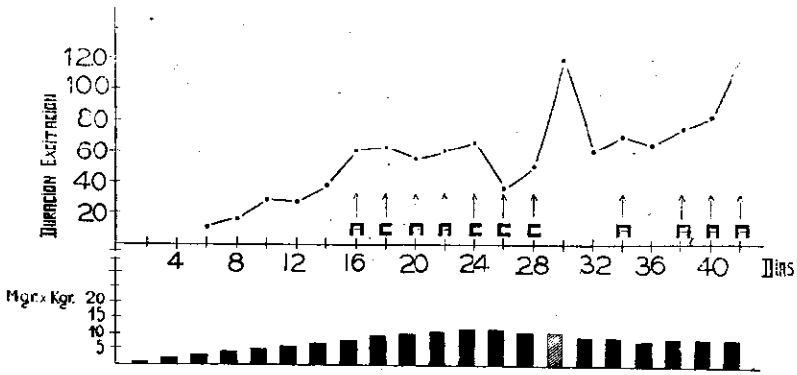


Fig. 2

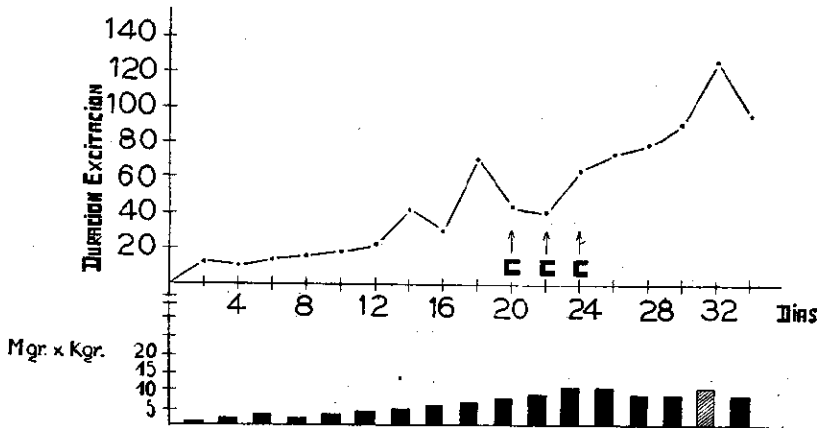


Fig. 3

Figs. 2, 3, 4, 5 y 6. Fenómenos de sensibilización a la cocaína administrada por vía endovenosa a dosis progresivas. Cada una de las figuras expresa la duración de los estados de excitación motriz (curva superior) y las dosis empleadas (columnas inferiores). Las columnas subrayadas indican las dosis subcutáneas que coinciden con un incremento de la duración de la excitación. Los fenómenos atáxicos y convulsivos han sido señalados por flechas con las letras C y A respectivamente. La cruz al final de la curva indican el éxito letal.

2. Solo en cuatro perros se ensayaron dosis progresivas de cocaína por vía subcutánea. Se inició cada experimento con un 1 mgr. x Kgr.,

aumentando 1 mgr. x Kgr. en cada nueva inyección. Cada animal recibió tratamiento interdiario. En el primero y segundo casos se presentaron las convulsiones al llegar a la dosis de 11 y 15 mgr. x Kgr., en el tercero con 15 mgr. x Kgr. Este último murió durante el estado de mal epiléptico; y el cuarto con 20 mgr. x Kgr. (v. tabla II).

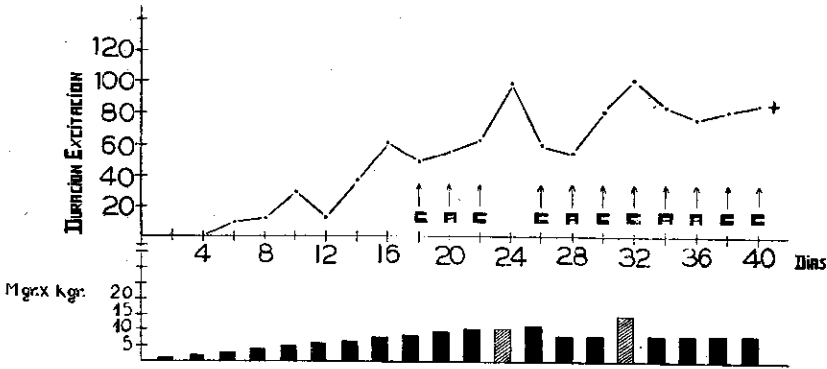


Fig. 4

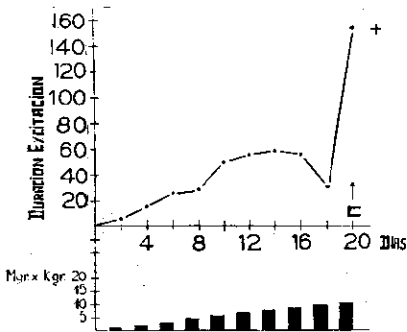


Fig. 5

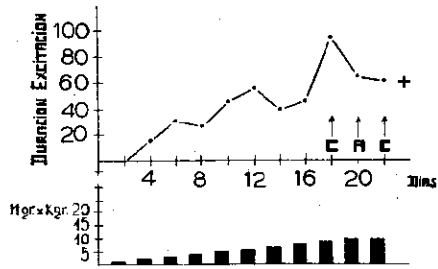


Fig. 6

Estos resultados, aunque correspondientes solo a tres casos, probarían también que la cocaïnización progresiva produce fenómenos de sensibilización y no de acostumbramiento, pues en los perros que por primera vez reciben cocaína solo en casos muy excepcionales se originan convulsiones con dosis tan pequeñas.

3. El método de la cocaïnización prolongada con una dosis invariable (4 mgrs. x Kgr. por vía endovenosa) también nos ha aportado al-

gunos resultados significativos para el problema de la hipersensibilidad adquirida. Conviene recordar que TATUM & SEEVERS (10) emplearon la dosis de 3 mgrs. x Kgr. por vía subcutánea, mientras que DOWNS & EDDY (2) aplicaron 15 mgrs. x Kgr. por la misma vía.

Las observaciones que corresponden a esta serie de experimentos aun no están terminadas, considerándose en este escrito sólo los datos correspondientes a los tres primeros meses de cocaïnización.

Un grupo de seis perros recibió la dosis mencionada de cocaína tres veces por semana. En cada uno de ellos se determinó la intensidad de

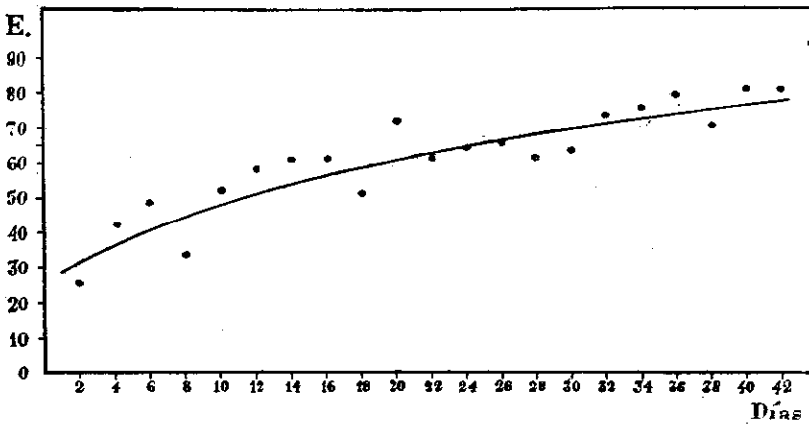


Fig. 7. Curva de los estados de excitación producidos por la cocaína en perros a la dosis constante de 4 mgrs. x Kgr. y por vía endovenosa. Abscisa, días de tratamiento; ordenada, duración de los periodos de excitación en minutos. Cada uno de los puntos de la curva es el promedio de los resultados en seis perros. Obsérvese que durante los primeros 42 días de tratamiento la curva presenta una discreta elevación.

la excitación, su duración, y se registraron las variaciones de temperatura cada 10 minutos a partir de la inyección.

Si la cocaína diera lugar a fenómenos de tolerancia, el estado de excitación que produce cada nueva dosis, debería ser progresivamente menos intenso y más breve. Esto es lo que se observa con otras drogas en las toxicomanías experimentales o clínicas. Por este motivo el toxicómano se ve obligado a aumentar la dosis a fin de obtener el estímulo o sedación iniciales. En una palabra, para mantener la misma reacción precisa aumentar progresivamente la dosis. Pero con la cocaína se demuestra el fenómeno opuesto, por lo menos en los estudios experimentales; para mantener el mismo efecto es preciso reducir progresivamente la dosis.

Si examinamos la figura 7, en la que se ha expresado la duración de la excitación durante el tiempo total de observaciones en seis perros, veremos que la curva presenta una elevación lenta pero constante y progresiva. En la mayoría de los casos la excitación debida a la primera inyección no pasa de 20 a 30 minutos, mientras que después de dos o tres meses de cocainización todas las reacciones están por encima de estas cifras. Si se manifestara fenómenos de tolerancia a la cocaína debería obtenerse una disminución progresiva de los periodos de excitación.

Los fenómenos de hipersensibilización no sólo fueron observados en relación a la duración de las reacciones sino también al grado de su in-

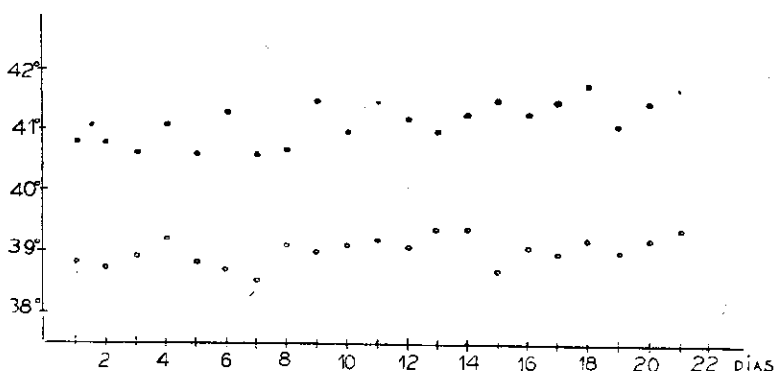


Fig. 8. Variaciones de temperatura de los perros crónicamente cocainizados correspondientes a la fig. 7. Los puntos negros indican las temperaturas iniciales, antes de la inyección de cocaína, y los círculos las temperaturas alcanzadas 20' después de la inyección. Cada signo corresponde al promedio de seis perros estudiados. Las hipertermias cocainicas se intensifican discretamente a medida que prosigue el tratamiento; mientras que a la primera semana la mayor parte de reacciones se encuentran por debajo de 41°, después de la tercera se encuentran comprendidas entre 41° y 42°.

tensidad. Se observó después de algunas semanas de tratamiento que los movimientos se tornaban más frecuentes y violentos, y que, en general, las manifestaciones de hiperexcitabilidad iban en marcha progresiva.

A juzgar por el estudio de las reacciones térmicas (fig. 8) también se producen fenómenos de hipersensibilidad en el curso de la cocainización crónica. Obsérvese en el gráfico la tendencia lenta y progresiva al aumento de la hipertermia.

Estos resultados concuerdan con los de TATUM & SEEVERS (10) y con los de DOWNS & EDDY (2). Estos últimos refieren que los fenóme-

nos de sensibilización son más notables en las primeras dos semanas de cocainización, disminuyendo luego. Nosotros también hemos observado que las reacciones de hipersensibilización predominan en las primeras semanas, presentando la curva correspondiente a los períodos de la excitación un ascenso menos marcado, e incluso un descenso leve, en las semanas subsiguientes, para mantenerse luego en dirección más uniforme. Los resultados correspondientes a esta parte del trabajo se publicarán ulteriormente.

A parte de las reacciones lentas y progresivas de la sensibilidad a la cocaína en el curso de experimentos crónicos, se observa también variaciones semanales de causa desconocida, de donde resulta que la curva de las excitaciones de un sólo animal es siempre una línea quebrada e irregular, aunque en dirección ascendente.

La intensificación de las reacciones se revela también, finalmente, por la calidad de los síntomas. Así los movimientos de minuterero que no se presentaron con las primeras dosis, hicieron su manifestación después de tres o cuatro meses de cocainización.

4. El estudio de la hipersensibilidad adquirida por el método de dosis constantes por vía oral se aplicó a un grupo de perros. El resumen se encuentra en la tabla III.

La dosis de 20 mgrs. x Kgr. por vía oral, que fué aplicada en algunos casos, produce desde la primera administración un estado de excitación que, a juzgar por su intensidad y síntomas, es equivalente a la dosis de 4 o 5 mgrs. x Kgr. por vía endovenosa y de 10 a 15 mgrs. x Kgr. por vía subcutánea. Dosis menores, 10 mgrs. x Kgr. por vía oral, producen un estado de excitación comparable al que se observa con la dosis de 4 mgrs. x Kgr. por la vía subcutánea. La diferencia principal entre estas dosis equivalentes se encuentra más en el período de latencia, que es mucho mayor para las dosis orales y sobre todo en la duración del período de excitación, que en algunos casos sobrepasa 5 o 6 horas con las dosis orales, mientras que con las otras vías la excitación rara vez dura más de una hora.

Por la administración de una alta dosis interdiaria de cocaína por vía oral (20 mgrs. x Kgr.) en cinco perros (v. la tabla III) se observaron objetivos fenómenos de hipersensibilización. Los estados de excitación se hicieron progresivamente más intensos y su duración fué en aumento constante, aunque no regular. Desde las primeras dosis se obtuvieron movimientos de circo y de minuterero, lo que denota una intoxicación intensa. Mas tarde aparecieron manifestaciones de ataxia y fi-

nalmente convulsiones en tres de los cinco casos estudiados. El número de administraciones de cocaína que fué necesario aplicar para originar ataxia y convulsiones está indicado en la tabla. En los dos perros que no experimentaron convulsiones, el tratamiento se suspendió por razones de orden económico, y es casi seguro que su continuación habría originado convulsiones como en los otros casos.

Acción de dosis de cocaína administradas a cortos intervalos. Las observaciones experimentales que hemos expuesto en los párrafos precedentes se refieren al efecto tóxico agudo y crónico de dosis únicas. También las citas bibliográficas se refieren a experimentos del mismo tipo. Pero, considerando que nuestras investigaciones tienen por fin principal aportar datos de valor experimental a la intoxicación crónica en seres humanos producida por la coca, es indispensable completar la investigación con experimentos de administración de la droga a dosis repetidas a cortos intervalos. En efecto, el coqueo, que consiste en la masticación de las hojas de coca por un periodo no menor de dos horas, implica una absorción lenta de los alcaloides. Debemos recordar que los sujetos que toman la coca con el objeto de intensificar su energía renuevan el bolo de coca a intervalos regulares en el curso de su faena diurna.

Los resultados que antes hemos referido son tales que nos permitirían subestimar la importancia de la velocidad de absorción, pues vimos que las dosis mínimas letales endovenosa y subcutánea casi coinciden, y que la dosis letal mínima por vía oral solo es 2 o 2.5 veces mayor que las primeras. Además, no es raro observar reacciones tóxicas tardías. Estos hechos indicarían que la cocaína puede determinar fenómenos de acumulación, y que, lo mismo que en el caso de ciertas drogas de fijación lenta, tiene más importancia la cantidad total absorbida que la vía de penetración.

Sin embargo, los experimentos en que la cocaína fué administrada a dosis repetidas a cortos intervalos nos permiten sostener un punto de vista muy diferente. En efecto cuando la cocaína se administra al perro en esta forma, en el curso de siete u ocho horas, es posible sobrepasar considerablemente las dosis mínimas letales. Este hecho sólo podría explicarse aceptando que una dosis única y elevada da lugar a una excesiva fijación del alcaloide en el sistema nervioso antes de que los procesos de autodesintoxicación o de eliminación actúen en defensa del organismo. La droga una vez fijada en el sistema nervioso no sería afectada por los procesos de autodesintoxicación ni sería rápidamente elimi-

nada. Por el contrario, cuando la penetración es lenta los procesos de autodesintoxicación o de eliminación predominan sobre los de fijación, y evitan una acumulación tóxica en los centros nerviosos. En otros términos, con la cocaína ocurriría algo análogo, aunque de menor magnitud a lo que se observa en la intoxicación con el curare.

Si examinamos la tabla IV encontramos que en siete experimentos en tres perros, toleraron dosis supraletales de cocaína a condición de administrar tales dosis en forma fraccionada y en el curso de 7 horas. Ca-

TABLA IV

Efectos de la cocaína a dosis repetidas

No del experimento	Peso en Kgr.	Dosis inicial mgr. x Kgr.	Dosis a intervalo de una hora mgr. x Kgr.	Dosis total mgr. x Kgr.	Duración del experimento	Excitación	Convulsiones
1	6	8	2.4	22.2	6 h.	++	0
2-A	4.8	8	3.2	30.8	7 h.	++	0
2-B	4.6	10	4	38.	7 h.	+++	0
2-C	4.8	12	5.6	49.2	7 h.	++++	0
2-D	4.8	11.4	6.1	54.1	7 h.	++++	0
3-A	7.2	7.2	3.2	29.6	7 h.	+	0
3-B	7.2	9.6	4.8	43.2	7 h.	+	0

da perro recibió una mediana dosis inicial, y luego dosis más pequeñas a intervalos de una hora.

En resumen, estas observaciones experimentales demuestran que la cocaína administrada a dosis fraccionadas y pequeñas es menos tóxica que cuando se administra a una sola dosis elevada.

Fenómenos de acostumbramiento. En sus investigaciones sobre la cocaïnización crónica en el perro, TATUM & SEEVERS (10) observaron manifestaciones evidentes de acostumbramiento a la droga. Un mes después de iniciado el cocaïnismo experimental vieron los primeros síntomas de deseo por la droga, que se manifestaban por excitación general en presencia de la jeringa y de los preparativos para la inyección. En los tres

meses siguientes estos síntomas se hicieron notablemente más evidentes, al extremo de que el animal adoptaba espontáneamente la postura adecuada para recibir su inyección. Obligado a elegir entre el alimento y la inyección, el perro se decidía por esta última. En el mono no se observaron las mismas reacciones. También DOWNS & EDDY (2) observaron en cinco perros síntomas de acostumbramiento a la cocaína.

En nuestra serie de perros que recibieron la dosis constante de 4 mgrs. x Kgr. por vía endovenosa, los síntomas de acostumbramiento o de deseo por la droga aparecieron mucho más rápidamente que en los experimentos antes mencionados, seguramente porque la dosis endovenosa predispone más rápidamente al acostumbramiento que la subcutánea, utilizada en aquellos. Ya después de cuatro o cinco inyecciones se advirtió que los perros salían gustosamente de sus jaulas para recibir la inyección. Además, no hacían resistencia como al iniciar el tratamiento, al pinchazo, que empezaron a soportar con gran pasividad.

Después de un mes las manifestaciones de alegría de estos perros ante la expectativa de la inyección se hicieron cada vez más tumultuosas. A pesar de que el laboratorio estaba situado lejos de la perrera, los seis perros cocainizados echaban a correr en dirección del laboratorio una vez abiertas las jaulas, mientras que era preciso conducir por la fuerza a los perros testigos. Una vez en el laboratorio el estado de excitación de los perros antes de la inyección era tan ostensible que hasta dió lugar, en repetidos registros, a un aumento de la temperatura inicial.

Estos perros jamás protestaban con un alarido de dolor, como era frecuente con los perros testigos, a la penetración de la aguja; al contrario, soportaban sin protestar repetidos pinchazos en los casos en que la aguja no penetraba fácilmente en la vena. Con frecuencia saltaban sobre la mesa de Bernard donde se acostumbraba a inyectarlos y esperaban impacientes el pinchazo. Para apreciar la intensidad de los fenómenos de acostumbramiento se aislaron algunos de los perros tratados en una habitación vecina al laboratorio donde se acostumbraba a poner las inyecciones. Se observó que estos perros se excitaban intensamente, tratando de romper la puerta que los separaba de la habitación en que eran tratados. Obligados a elegir entre la inyección y un trozo de carne, aunque estuvieran en ayunas, siempre se decidían por la inyección.

En algunas ocasiones se les puso una inyección de suero fisiológico en vez de cocaína, pero entonces no se observó un estado de excitación psicogénico. El perro cuyo deseo de recibir la droga se frustra-

ba de esta manera solía saltar de nuevo a la mesa de inyecciones en procura de la inyección estimulante de cocaína.

La conducta de los perros testigos era completamente diferente. Ya hemos indicado la necesidad de conducirlos al laboratorio a viva fuerza. Se les inyectaba en la vena 5 cc. de suero fisiológico. Cada nueva inyección provocaba más intensas reacciones de protesta, al extremo de que fué necesario amarrar al animal antes de inyectarlo. Es verdad que en algunos casos, aun sin mediar la inyección de ninguna droga, los perros se habitúan a recibir un pinchazo. Pero se puede invocar a favor de la diferencia entre nuestros perros cocainizados y los testigos que las maniobras y demás cuidados fueron exactamente los mismos en las dos series.

La actitud de los testigos no sólo fué diferente en cuanto a la disposición para concurrir al laboratorio y la resistencia a la inyección, sino también en relación a la conducta observada por las dos series de perros después de la inyección. Los perros habituados a la cocaína jamás intentaban huir del laboratorio aunque las puertas estuvieran abiertas. Este fenómeno también se observó en otra serie de perros que por otras razones fueron tratados con cocaína. Los perros testigos, al contrario, esperan con intranquilidad cualquier oportunidad para escaparse, lo cual ocurrió algunas veces. Además, su actitud era siempre hostil al personal del laboratorio, a diferencia de los perros habituados que se manifestaban siempre afectuosos.

La contraprueba fué realizada con un perro testigo que después de haber recibido una serie de inyecciones de suero fisiológico, que dieron lugar a la conducta hostil que acabamos de describir, fué sometido a la acción de la cocaína. Desde las primeras dosis el cambio de este animal fué espectacular: no sólo desaparecieron las manifestaciones de hostilidad y resistencia a las inyecciones, sino que presentaba reacciones de impaciencia antes de recibir la inyección, permaneciendo en actitud de espera ante la mesa en que se le propinaba las inyecciones. Los síntomas de habituación y apetencia por la droga fueron en aumento en el curso de dos semanas. Entonces se reemplazaron las inyecciones de cocaína por cardiazol, a la dosis de 5 mgrs. x Kgr. Lo mismo que el suero fisiológico y la cocaína, el cardiazol fué inyectado en la vena yugular. Después de las primeras inyecciones se observó que el perro perdía rápidamente su entusiasmo por recibir la droga, pero sin llegar a la actitud rebelde y negativa que presentaba cuando se le inyectaba suero fisiológico. La continuación del tratamiento con cardiazol no modificó esta actitud indiferente. En estas condiciones se reinstauró el trata-

miento con cocaína, y desde las primeras inyecciones reaparecieron los síntomas de habituación : como en la fase de cocainización previa el animal permanecía en actitud de espera y con síntomas de impaciencia ante la mesa de las inyecciones, e incluso intentando saltar a ésta para recibir la inyección apetecida.

Uno de los perros testigos fué tratado en primer lugar con inyecciones endovenosas de cocaína (4 mgr. x Kgr.). Los síntomas de acostumbamiento se manifestaron rápidamente y en forma notable. A continuación se reemplazó la cocaína por dosis estimulantes de coramina (25 a 50 mgr. por vía endovenosa). Durante los primeros días a partir de la substitución el animal solicitaba la inyección, pero después de 4 ó 5 inyecciones de coramina los signos objetivos de apetencia por la inyección se extinguieron paulatinamente; el perro adoptó una conducta indiferente. Finalmente, su actitud se hizo francamente hostil y agresiva antes de recibir la inyección pero recuperó los síntomas de habituación cuando la coramina se reemplazó por cocaína.

En otro perro testigo el tratamiento se inició con inyecciones de cardiazol por vía subcutánea. Recibió una serie de dosis (5 mgrs. x Kgr.) sin que se observaran síntomas de habituación. El animal presentaba una actitud indiferente al tratamiento. Pero cuando el cardiazol fué substituído por la cocaína, la conducta cambió progresivamente y los síntomas de habituación y deseo de la droga hicieron su aparición como en los otros casos.

También hemos advertido que la vía de penetración es un factor de importancia para la creación del acostumbamiento. Ya indicamos que la vía endovenosa origina reacciones de acostumbamiento con intensidad y rapidez verdaderamente espectaculares. Estas reacciones son menos notables cuando la cocaína se inyecta por vía subcutánea. En cuanto a la vía oral, a pesar de que nuestros experimentos se realizaron introduciendo la cocaína por sonda gástrica, lo que aumenta la resistencia del animal, se observó en todos los perros una evidente disminución de la resistencia y algunos síntomas de apetencia por recibir la droga. Pero es seguro que estas manifestaciones de acostumbamiento aparecen más tardíamente, en general después de un mes de iniciado el tratamiento, y las reacciones son menos intensas que las observadas con dosis endovenosas, lo que está de acuerdo con la observación clínica de que la toxicomanía es generalmente más grave cuando se utiliza la vía parenteral en comparación con la vía oral.

Existen otras manifestaciones que no pueden ser referidas, como las anteriores, a los procesos de acostumbamiento o de placer farmaco-

génico, pero que, por relacionarse con las modificaciones que experimenta la reacción del animal en el curso del tratamiento crónico nos parece oportuno referirlas en este lugar. En el curso de la cocainización se advirtió una tendencia a la transformación de los estados de agitación con hipercinesia en estado de agitación sin hipercinesia. Es decir, los animales que después de las primeras inyecciones expresaron agitación corriendo en el laboratorio, después de las primeras semanas se agitaban sin cambiar de lugar, o por lo menos desplazándose en una estrecha área. Sin embargo, su estado de agitación a juzgar por la disnea, la midriasis, los saltos bruscos, los movimientos estereotipados de la cabeza, y la duración del proceso, era más profundo que las primeras reacciones.

También se observó una acentuación de los movimientos estereotipados, y la tendencia a posesionarse siempre del mismo lugar en la sala de observaciones, fenómenos que podrían ser considerados como una verdadera estereotipia de lugar.

Se observaron algunos cambios psicológicos : un perro cuya actitud era extraordinariamente agresiva con sus compañeros de experimento, al extremo que fué necesario aislarlo para evitar que los matara, se mostraba inofensivo bajo la acción de la cocaína, observándose además el hecho paradójico de que era agredido por los perros inofensivos fuera de la acción de la cocaína, y que habían sido sus víctimas en estas circunstancias.

Finalmente, puesto que la coca en la habituación en seres humanos se emplea simultáneamente a cortos períodos de privación de alimentos, o a largos períodos de inanición parcial, es interesante la siguiente observación : durante tres semanas nuestros perros habituados recibieron una ración alimenticia deficiente, lo que dió lugar a pérdida de peso y notoria disminución de las reacciones de apetencia por la droga. En estas condiciones los animales toleraban pasivamente la inyección, pero sin saltar a la mesa para recibirla. Cuando se suprimió la dieta de hambre los perros presentaron otra vez sus primitivas reacciones de apetencia por la droga.

DISCUSIÓN

Se han estudiado en este trabajo las intoxicaciones crónicas y aguda originadas por la cocaína en el perro. En la primera se observó un verdadero estado de habituación experimental con síntomas de hipersensibilidad adquirida. En la segunda la característica más notable es

la escasa diferencia que existe entre las dosis tóxicas endovenosa, subcutánea y oral.

La habituación a la cocaína que se observa en los perros, en la que se manifiestan síntomas evidentes y objetivos de deseo por la droga, merece justificadamente el nombre de *cocainomanía experimental*. No fué posible demostrar síntomas de abstinencia.

La hipersensibilidad adquirida, fenómeno observado por gran número de autores, es una manifestación característica y aun no explicada de la intoxicación cocaínica. Este fenómeno está en franca contradicción con los hechos observados en los cocainómanos, que pueden soportar dosis extraordinariamente elevadas (aun más de cinco gramos al día), y que, aparentemente, poseen una tolerancia supernormal. Sin embargo, tratadistas de gran autoridad (HILDEBRANDT, JOEL, etc.) ponen en duda esta posibilidad, sugiriendo que son casos de excepcional tolerancia natural, pues la supresión de la droga, aun por muchos meses, no afecta la resistencia del cocainómano a tan altas dosis. La tolerancia que se observa en los coqueros posiblemente está en más concordancia con los hechos experimentales, pues se ha demostrado que su sensibilidad a la cocaína, juzgada por los fenómenos de excitación que originan dosis de 4 a 6 mgrs. x Kgr. por vía oral (13), no difiere significativamente de la sensibilidad de los sujetos normales para dosis análogas. En efecto, los sujetos normales soportan sin experimentar fenómenos de excitación mental ni significativas alteraciones fisiológicas, dosis de 3 y 3.5 mgrs. x Kgr., mientras que los coqueros sufren alteraciones ostensiblemente más notables con 50 grs. de coca, lo que en forma muy aproximada equivale a la cifra óptima de 4 mgrs. x Kgr. de alcaloides. Pero hay que tener en cuenta que mientras que el coquero se administra esta dosis en forma progresiva, así como mastica la coca, por lo menos en el lapso de una o dos horas, los no habituados en quienes se estudió el efecto de la cocaína tomaron en una sola dosis la cocaína administrada. Esto permite llegar a la conclusión de que en la cocainomanía no existe tolerancia adquirida en los sujetos que no ingieren dosis excepcionales de coca y que, por lo menos en algunos casos, hay razones para sospechar la existencia de un estado de hipersensibilidad adquirida.

Las observaciones que hemos efectuado sobre la intoxicación aguda por la cocaína en el perro también aportan algunos datos para el estudio de la cocainomanía y de la cocainomanía. La alteración más objetiva y constante es la excitación psicomotriz, en especial la hipercinesia, lo cual está en estricta concordancia con el hecho de que los coqueros toman la coca especialmente para aumentar su actividad motriz y su ren-

dimiento de trabajo muscular. En segundo lugar, se destacan las alteraciones del equilibrio (movimientos de circo, movimientos de minuterero, diversas alteraciones de la marcha e incluso ataxia, movimientos de tonel, etc.). Puesto que estas alteraciones pueden explicarse por disturbios del sistema vestibular, y puesto que las observaciones sobre el efecto de la cocaína en los perros descerebrados indican que este alcaloide es uno de los más poderosos estimulantes del tono muscular, sugerimos que las alteraciones del equilibrio pueden explicarse, por lo menos en parte, por una acción directa de la droga sobre los centros bulbo-protuberanciales del tono, que son a la vez centros del equilibrio.

Esta relación entre el efecto muscular y el equilibrio tiene tal vez una significación muy importante. Ya hemos indicado que las alteraciones del equilibrio se traducen por movimientos rítmicos y estereotipados. Esta tendencia a la repetición rítmica del movimiento, relacionada con un efecto estimulante en los centros del equilibrio, conexo a una mayor resistencia a la fatiga determinada por la droga según lo revelan diversos experimentos, podría facilitar en el sujeto habituado la mejor realización de una faena. En nuestros estudios sobre la acción de la cocaína en la resistencia a la fatiga de los perros hemos demostrado que mientras que el perro normal trata obstinadamente de escapar de la tarea que se le impone, el perro cocainizado se concreta con una tenacidad verdaderamente mecanizada a dicha tarea, sin intentar librarse de ella. En una palabra, según nuestro punto de vista, la notable acción que tiene la cocaína sobre la resistencia a la fatiga y como factor para la ejecución de un trabajo, depende tanto de una acción excitante sobre las funciones neuromotoras como de un factor más complejo, que se traduce por una tendencia a movimientos rítmicos y estereotipados. Esto se relaciona con la revelación de algunos coqueros que experimentan, bajo la acción de la coca, una suerte de necesidad de realizar el movimiento que corresponde a su tarea, en algunos casos con verdadero placer por la acción motora (5).

El estudio de la intoxicación aguda revela otra característica importante de la droga que se refiere a la vía de penetración. En la mayoría de los medicamentos, sobre todo aquellos que se eliminan rápidamente o que se destruyen o transforman con rapidez en el organismo, la vía de penetración modifica notablemente el umbral de las dosis tóxicas. Por ejemplo, para otros estimulantes como el cardiazol, la coramina y el cloruro de amonio, la vía de penetración tiene gran importancia, y la dosis mínima letal es considerablemente mayor por vía oral que por las vías endovenosa y subcutánea. Aun entre estas últimas se observan notables diferencias. Para la cocaína estas diferencias no son muy impor-

tantes; así, la dosis de 20 mgrs. x Kgr. puede ser la común dosis mínima letal, en ciertos casos, por vía oral o por vía subcutánea. En general, la dosis convulsivante mínima oral sólo es en muchos casos dos veces mayor que la dosis mínima convulsivante subcutánea. De otro lado, es significativo que las dosis mínimas letales subcutánea y endovenosa sean casi las mismas, fluctuando en ambos casos entre 10 y 12 mgrs. x Kgr. Si no se presentaran fenómenos de acumulación en ciertos períodos, esta identidad de las dosis letales sería inexplicable. Esto quiere decir que la eliminación es relativamente lenta y que el hígado no es de ninguna manera un órgano de protección tan importante como en otras intoxicaciones. Además, en muchos experimentos observamos convulsiones tardías después de 6 horas, o aun mucho después. Dos perros que recibieron una dosis fuerte de cocaína en la mañana, sin experimentar convulsiones de inmediato, amanecieron muertos al día siguiente, lo que hace suponer que las convulsiones tuvieron lugar en la noche. De todas maneras, tenemos la impresión de que estos fenómenos de acumulación sólo tienen lugar en el curso de las 24 horas subsiguientes a la inyección, y nunca después, y que las reacciones de hipersensibilidad no dependen de ellos.

Tampoco es la excitación índice de estas intoxicaciones prolongadas o diferidas, pues los perros que experimentaron convulsiones tardías se habían tranquilizado después de un periodo de excitación preliminar, manifestándose la persistencia de la acción cocáinica sólo por la persistencia de la midriasis.

Puesto que los coqueros absorben los alcaloides de la coca siempre por vía oral, creemos que éstos datos sobre las dosis mínimas orales tienen importancia.

RESUMEN

Se ha estudiado el efecto de la cocaína en el perro. Los resultados son los siguientes :

1. En los experimentos de intoxicación crónica se observaron las siguientes manifestaciones de hipersensibilidad adquirida: a) Intensificación de las reacciones tóxicas para la misma dosis en el curso de la cocainización; b) Disminución de la dosis umbral convulsivante; c) Reducción de la dosis letal mínima; d) Prolongación e intensificación de los estados de excitación para la misma dosis; e) Intensificación

de las reacciones hipertérmicas. Las manifestaciones de hipersensibilidad adquirida que hemos mencionado se obtuvieron en forma constante cualquiera que sea la vía de absorción (endovenosa, subcutánea u oral).

2. Todos los perros sometidos a intoxicación crónica por la cocaína presentaron notables manifestaciones de acostumbramiento o de deseo por recibir la droga. Los perros testigos, que fueron sometidos a inyecciones de suero fisiológico y que manifestaban una conducta marcadamente hostil contra este tratamiento, cambiaron completamente, tornándose dóciles y reclamando la inyección tan luego el suero fisiológico fué reemplazado por cocaína. Substituyendo la cocaína por otros estimulantes (cardiazol o coramina) se observó nuevamente la desaparición de los síntomas de habituación. Reemplazando dichos estimulantes por la cocaína las reacciones de deseo de la droga reaparecieron.

Se demostró que la cocaína administrada por vía endovenosa predispone con más rapidez al acostumbramiento que cuando se administra por vía subcutánea. Cuando la administración se hace por vía oral los síntomas de acostumbramiento son menos notables y de aparición tardía.

3. La zona manejable de la cocaína es pequeña en comparación a la zona manejable de otros estimulantes. En primer lugar, la dosis convulsivante coincide muchas veces con la dosis letal, y las dosis mínimas letales sólo son dos veces mayores que las dosis estimulantes óptimas. Además, las dosis mínimas letales subcutánea y endovenosa casi coinciden, y la mínima dosis letal oral solo es de 2 o 2.5 veces mayor que las anteriores.

Dosis supraletales de cocaína administradas en forma fraccionada, en el curso de 6 ó 7 horas, no producen grandes efectos tóxicos.

4. Se establecen observaciones sobre las características y mecanismos de algunas manifestaciones sobresalientes de la intoxicación aguda : estados de excitación, alteraciones de las funciones vestibulares, hipertermia, reacciones neurovegetativas, etc.

SUMMARY

The effects of cocaine on dogs has been studied. The following are the results :

1. With cronic intoxication experiments the following manifestations of the acquired hyper-sensibility were shown : a) intensification of the toxic reactions for the same dose throughout the process. b) a decrease in the minimal convulsive dose. c) a decrease in the minimum lethal dose. d) increase in duration and intensification of the excitation states for the same dose. e) intensification of the hyper-thermic reactions. The above mentioned manifestations were obtained in a constant way, no matter which the means of absortion. (oral, subcutaneous, intravenous).

2. All the dogs subjected to a cronic intoxication by cocaine showed remarkabel manifestations of being addicted to the drug or desire to receive it. The control dogs subjected to a treatment by saline solution injections and which showed a very hostile attitude against this treament, changed completely as soon as the saline solution was replaced by cocaine. They turned docile and demanded the injection of cocaine. When cocaine was replaced by other stimulants, (metrazol, coramine) the disappearance of the habituation symptoms was again observed. The desire reactions for the drug reappeared when these stimulants were replaced by cocaine.

3. It was proved that cocaine administered intravenously predispose the dog faster to the state of being accustomed to the drug, than when it is administered subcutaneously. When cocaine is orally administered the symptoms of being accustomed are less remarkable and of late appearance.

4. The manageable range of cocaine is small in comparisen to the manageable range of other stimulants. In the first place the convulsive dose coincides very often with the lethal dose, and the minimum lethal doses are only twice greater than the optimum stimulating ones. Furthermore the minimum subcutaneous lethal dose and the minimum intravenous lethal doses almost coincide; and the minimum oral lethal dose is only 2 or 2.5 times greater than the others.

5. Observations are made on the characteristics and mechanism of some outstanding manifestations of the acute intoxication state : excitation states, alteration of the vestibular functions, neurovegetative reactions, hyperthermia, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALFREDO BIGNON : *El Monitor Médico*, v. 1, 1885-1886, Lima.
2. A. W. DOWNS & N. B. EDDY : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 46, p. 195, 1932; y v. 46, p. 199, 1932.
3. C. EGGLESTON & R. A. HATCHER : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 13, p. 433, 1919.
4. F. EICHOHLTZ & W. KRAUTH : *Archives für experimenterelle Pathologie und Pharmakologie*, v. 185, p. 667, 1937.
5. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Revista de Medicina Experimental*, v. 3, p. 1, 1944.
6. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & H. ROTONDO : *Revista de Neuro-Psiquiatria*, v. 2, p. 73, 1939.
7. JOEL & FRÄNKEL : *Der Cocainismus*, Berlin, 1924.
8. N. OKUMARA : *Fukuoka Acta Med.*, v. 31, p. 13, 1938.
9. CH. RICHTER : *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, v. 78, p. 208, 1915.
10. A. TATUM & M. H. SEEVERS : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 36, p. 401, 1929.
11. A. L. TATUM & K. H. COLLINS : *Archives of Internal Medicine*, v. 38, p. 405, 1926.
12. A. L. TATUM, A. J. ATKINSON & K. H. COLLINS : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 26, p. 325, 1925.
13. V. ZAPATA ORTIZ : *Revista de Medicina Experimental*, v. 3, p. 132, 1944.