

ACCION DE LA COCAINA EN SUJETOS NO HABITUADOS

VICENTE ZAPATA ORTIZ

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina.

Se han efectuado muchas investigaciones sobre los efectos de la cocaína en los animales de laboratorio, pero son muy escasas las observaciones —haciendo excepción de los casos de intoxicación aguda y de cainomanía— sobre los efectos de este alcaloide en hombres sanos y a dosis no tóxicas. Para una mejor interpretación de las acciones de la coca sobre el organismo del hombre en los casos de habituación, juzgamos que el estudio de este aspecto de la farmacodinamia de la cocaína es de la mayor importancia.

Un exacto conocimiento de la farmacodinamia de dosis no tóxicas de cocaína en seres humanos no habituados permitirá establecer comparaciones con las reacciones que se obtengan con las mismas dosis en los sujetos habituados, pues sólo siguiendo este orden en las investigaciones será posible resolver muchos problemas del sujeto habituado, en especial lo relacionado con la tolerancia o la sensibilización.

MATERIAL Y MÉTODO DE ESTUDIO

Se estudió el efecto del clorhidrato de cocaína en un grupo de once sujetos, estudiantes de medicina y empleados del laboratorio, diez de ellos de sexo masculino, cuyas edades fluctuaban entre 18 y 28 años.

Se les administró por vía oral una solución de clorhidrato de cocaína al 1% a las dosis de uno, dos, dos y medio, tres, y tres y medio miligramos por kilogramo de peso.* Cada uno de los sujetos estudiados recibió por lo menos dos de estas cinco dosis en días diferentes, seis recibieron la tercera dosis, nueve la cuarta y sólo uno

* La dosis letal de cocaína en el hombre es de 1.2 grs., es decir, 17 miligramos por kilo de peso; sin embargo, se han observado casos de intoxicación con la dosis total de dos centigramos. Según DUPRÉ & LOGRE, dosis de 0.30 grs. por vía oral pueden originar una intoxicación seria. Esta dosis representa para un sujeto de peso normal y talla media algo más de 4 mgr. x Kgr. La dosis total de 0.50 grs., según los mismos autores, puede ser letal. En estudios experimentales THIEL & MESSIG han empleado dosis de 1 y 1.5 mgrs. x Kgrs. aproximadamente.

la quinta. La administración se hizo en forma progresiva, esto es iniciándose con la más pequeña dosis y aplicando en orden las mayores en días subsiguientes.

El periodo de observación fué de tres horas, realizándose la determinación de las funciones estudiadas cada media hora. No fué posible realizar esta investigación en las condiciones ideales, es decir en ayunas, por lo cual fué preciso en todos los casos iniciarla dos horas después del almuerzo. Durante las tres horas de observación los sujetos permanecieron en absoluto reposo.

Se estudió en cada caso las modificaciones de la temperatura, de la respiración, del pulso y presión arterial, de los reflejos neurovegetativos, en especial del óculo-cardíaco, de los reflejos tendinosos y las modificaciones de la pupila. A fin de referir los resultados a un experimento de control, cada uno de los sujetos estudiados fué examinado sin cocaína en idénticas condiciones que bajo la acción de la cocaína. El promedio de los resultados de estas observaciones de control es referido en la primera columna de las tablas de este trabajo.

RESULTADOS

Modificaciones de la temperatura. La cocaína a dosis fuertes produce hipertermia. En un estudio anterior (3) ya hemos señalado que la coca determina en los sujetos habituados una moderada elevación de temperatura, que en algunos casos llega hasta un estado subfebril. Este aumento de temperatura se produce aún en completo reposo lo que

TABLA I

Temperatura

Nº de casos	Dosis mgr. x Kgr.	H O R A S					
		0	½	1	1 ½	2	2 ½
11	0	36°8	36°8	36°7	36°7	36°7	36°7
11	1	35°9	36°6	36°6	36°7	36°7	36°7
10	2	36°8	36°7	36°8	36°6	36°7	36°7
6	2 ½	36°9	36°7	36°8	36°8	36°8	36°8
9	3	36°9	36°8	36°8	37°	37°1	36°9
1	3 ½	36°9	36°9	36°8	36°8	37°	36°9

indicaría que no depende de la hiperactividad motora producida por la droga, según la afirmación de algunos autores. En los casos de intoxicación aguda la hipertermia, según DUPRÉ & LOGRE (1) puede sobrepasar 40°.

En nuestras observaciones con sujetos normales y con dosis no tóxicas la cocaína a dosis superiores a 2.5 mgr. x Kgr. de peso produce una

leve elevación de temperatura, que puede llegar a un estado subfebril en ciertos casos. Los máximos efectos se registran hora y media a dos horas después de la ingestión. A la tercera hora la temperatura desciende, pero en algunos casos se observa la persistencia de los efectos aún en este tiempo. La mayor reacción observada fué de $37^{\circ}2$ con una temperatura inicial de $36^{\circ}7$.

Aunque las elevaciones más constantes de temperatura se presenten, como ya indicamos anteriormente, con las dosis de 2.5 y 3 mgrs. x Kgr., es probable que dosis inferiores también influyan sobre la temperatura. En efecto, si observamos las variaciones de temperatura en los

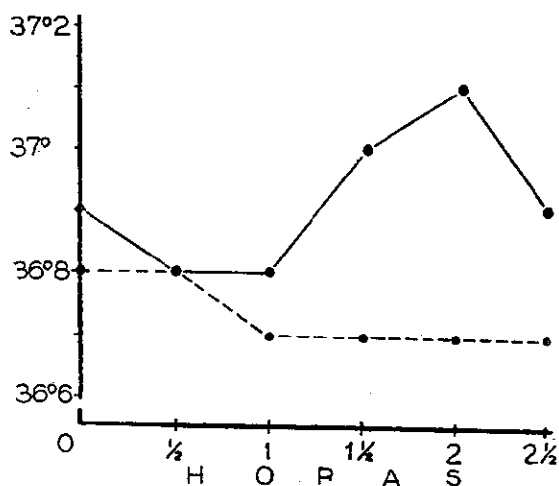


Fig. 1. Modificaciones de la temperatura producidas por la cocaína (3 mgr. x Kgr. de peso) en sujetos no habituados. Abscisa, tiempo de observación; ordenada, temperatura. Línea continua, curva térmica de los sujetos cocainizados. Línea discontinua, curva térmica control de los mismos sujetos. Cada punto de las curvas expresa el promedio de 9 casos.

once experimentos de control, cuyos promedios aparecen en la tabla I, se advierte que durante el reposo la temperatura se mantiene constante o aun desciende ligeramente; en cambio, en los casos que recibieron dosis de 1 y 2 mgr. x Kgr. la temperatura en vez de descender experimenta un leve aumento. En la fig. 1 presentamos los resultados promediales con la dosis de 3 mgr. x Kgr.

Se observan variaciones individuales; con la misma dosis ciertos sujetos llegan a un estado subfebril y otros casi no experimentan modificación alguna.

Modificaciones del pulso. La cocaína es estimulante del simpático y potencia la acción de la adrenalina, en consecuencia acelera el pulso. En los casos de intoxicación aguda se presenta taquicardia. En los sujetos habituados a la coca también se observa un discreto aumento de la frecuencia del pulso durante el coqueo y en condiciones de reposo (3).

En el grupo de sujetos que hemos examinado las modificaciones de la frecuencia del pulso son menos señaladas que las observadas en los coqueros bajo la acción de la coca. En estos se presenta moderada taquicardia (aumento de 22 pulsaciones por minuto con una cifra promedial máxima de 110 pulsaciones). En los sujetos no habituados bajo la

TABLA II

Modificaciones del pulso por acción de la cocaína

Nº de casos	Dosis mgr. x Kgr.	H O R A S					
		0	½	1	1 ½	2	2 ½
11	0	78	75	73	73	72	71
11	1	76	76	75	75	74	76
10	2	77	75	77	78	75	74
6	2 ½	71	71	76	73	73	71
9	3	80	85	86	83	82	79
1	3 ½	64	62	62	62	64	60

acción de la cocaína, a dosis algo menores que las correspondientes a los coqueros, las modificaciones del pulso son insignificantes si se tiene en cuenta sólo el promedio de las reacciones. Como puede advertirse en la tabla II, aun para las dosis mayores (2.5 y 3 mgrs. x Kgr.), el máximo aumento promedial no pasa de 6 pulsaciones por minuto. Sólo en casos aislados se presentan discretas taquicardias (108 pulsaciones como cifra máxima con un aumento de 30 por minuto).

Sin embargo, si comparamos las cifras de las observaciones de control con las correspondientes al efecto de la droga, se advierte que mientras en el primer caso hay una progresiva disminución de las pulsaciones, como consecuencia del reposo, en las otras no se observa en forma regular este descenso, lo que gráficamente se demuestra en la figura 2, que corresponde al experimento con 3 mgr. x Kgr. de cocaína.

De todas maneras llama la atención la pobreza de estos resultados en comparación con los que se observan en los sujetos habituados a la coca. Esto no debería ocurrir si en estos hubiera tolerancia a la cocaína.

En ningún caso se presentó alteración de la regularidad del ritmo. En cambio, el refuerzo de la onda pulsátil fué casi constante.

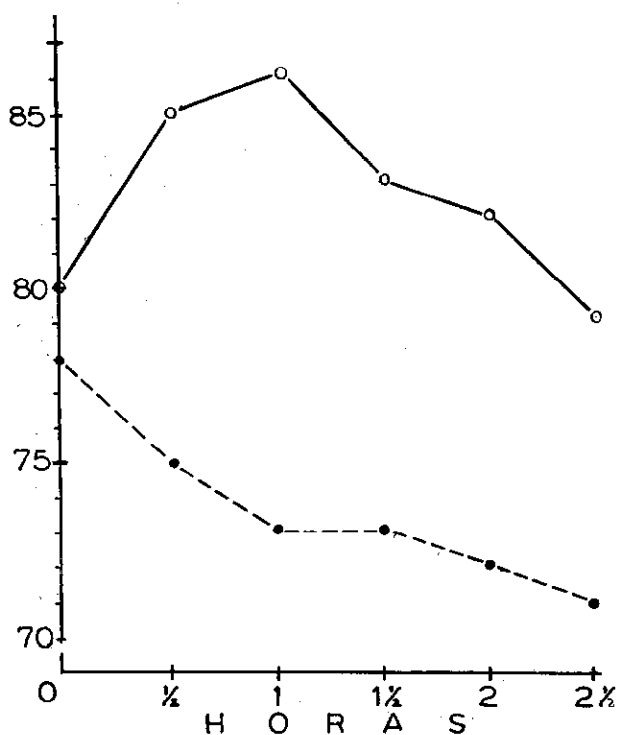


Fig. 2. Modificaciones del pulso originadas por la cocaína en nueve sujetos no habituados (3 mgr. x Kgr.). Cada punto de las curvas corresponde al promedio de las observaciones realizadas. Abscisa, tiempo de observación; ordenada, número de pulsaciones. Línea continua, curva de los sujetos cocainizados; línea discontinua curva de los mismos sujetos en observaciones de control.

Modificaciones de la presión arterial. Los resultados sintetizados en la tabla III indican que las modificaciones de la presión arterial son muy discretas, y no pasan en promedio de un incremento de 13 mm. Hg., para la máxima, aunque en casos aislados se registran hasta 20 y 28 mm. Hg. de aumento (en tres casos 28 mm. Hg.).

TABLA III

Modificaciones de la presión arterial por acción de la cocaína

Nº de casos	Dosis mgr. x Kgr.	H O R A S					
		0	½	1	1½	2	2½
11	0	106-67	106-66	105-66	105-66	106-68	107-71
11	1	109-66	111-70	117-74	118-76	119-76	117-75
10	2	110-66	111-70	117-74	118-76	119-76	117-75
6	2½	110-66	113-71	120-76	114-70	113-71	114-76
9	3	111-69	119-74	124-77	124-78	120-78	118-77
1	3½	96-56	120-80	118-80	122-84	114-80	116-82

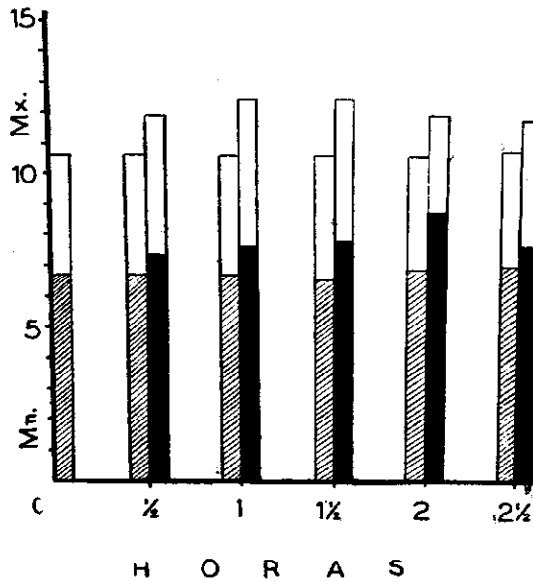


Fig. 3. Modificaciones de la presión arterial producidas por la cocaína en sujetos no habituados (3 mgr. x Kgr.). Las cifras indican los promedios obtenidos en nueve casos. Abscisa, tiempo de observación; ordenada, presión arterial. Las columnas negras corresponden a los sujetos cocainizados, expresando las presiones máxima y mínima. Las columnas lineadas corresponden a las observaciones de control en los mismos sujetos.

En la mayoría de los casos el aumento de la presión máxima es relativamente mayor que el de la presión mínima, como puede observarse en la fig. 3, que representa los promedios de las presiones máxima y mínima en el experimento con 3 mgr. x Kgr. de cocaína.

Modificaciones de la frecuencia respiratoria. Las modificaciones de la frecuencia respiratoria son poco significativas. Aun para las dosis más altas el promedio de incremento no excede de 2 movimientos respiratorios por minuto, (tabla IV), lo que prácticamente no es significativo. En un sólo caso se obtuvo un incremento de 10 respiraciones por minuto, mientras que en otros se observó leve disminución de las respiraciones. Los resultados promediales del experimento con la dosis de 3 mgr. x Kgr. están representados en la fig. 4.

Modificación de los reflejos. En todos los casos se intensificaron los reflejos tendinosos. El reflejo óculo-cardíaco presentó una marcada desviación en sentido parasimpaticotónico (tabla V) en algunos casos (disminución de 12 a 20 pulsaciones por minuto al comprimir los globos oculares); sin embargo, los promedios de los resultados individuales no revelan variaciones significativas. Mucho más notable es el efecto de la coca en los sujetos habituados, sobre el mismo reflejo, en cuyo caso también se observa una desviación en sentido parasimpaticotónico (3). En algunos casos, menos frecuentes, se presentan desviaciones en sentido simpaticotónico, tipo de reacción que en particular ha sido señalado en un estudio anterior (2).

Miscelánea de observaciones. En la mayoría de los casos se produjo midriasis, tanto más notable cuanto más elevada la dosis de cocaína. En tres casos se presentó vasodilatación de los vasos cutáneos de la cara con sensación de bochorno. En dos casos se intensificó el peristaltismo intestinal, con señales objetivas. La sequedad de la boca, reacción que concuerda con el efecto estimulante del simpático por la cocaína, se manifestó con frecuencia. En un sólo caso se presentó prurito, y cefalea y mareo en otros dos.

Modificaciones psicológicas. Con las dosis más pequeñas no se obtuvo ninguna reacción de importancia. Con dosis más elevadas (2.5 y 3 mgrs. x Kgr.) se suscitó nerviosidad y alegría en tres casos. Uno de los sujetos examinados expresaba sentirse "como en el día de su cumpleaños, después de haber tomado licor". Alteración del pensamiento,

en la forma de una simple dificultad para coordinar los pensamientos, sólo ocurrió en un caso. Mención especial merece un caso que con una

TABLA IV

Modificaciones de la respiración por la cocaína

Nº de casos	Dosis mgr. x Kgr.	HORAS					
		0	½	1	1½	2	2½
11	0	18	17	17	17	16	17
11	1	20	19	18	19	19	18
10	2	18	18	18	18	18	18
6	2½	17	17	17	18	18	17
9	3	19	21	21	21	21	20
1	3½	17	18	19	19	17	17

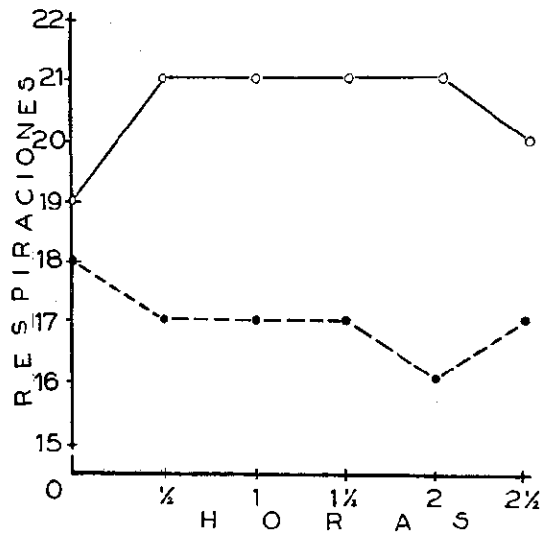


Fig. 4. *Modificaciones de la respiración producidas por la cocaína en nueve sujetos no habituados. Línea continua, curva de frecuencia respiratoria bajo la acción de la cocaína (3 mgr. x Kgr.); línea discontinua, curva de frecuencia respiratoria de control en los mismos sujetos.*

fuerte dosis de cocaína (3.5 mgr. x Kgr.) experimentó una significativa sensación de felicidad y de tranquilidad, con impresión de flotar en el

espacio y discretas alteraciones de la percepción (le parecía que todos los objetos estaban en movimiento). Objetivamente se observó que este sujeto se encontraba muy alegre y algo verborreico.

DISCUSIÓN

El estudio de las modificaciones producidas por la cocaína sobre la temperatura, pulso, presión arterial, respiración y reflejos a dosis de 1 a 3.5 mgrs. x Kgr. y en sujetos no habituados, demuestra que la acción estimulante en todos estos casos es relativamente muy débil. A dosis ligeramente mayores (4 o 5 mgrs. x Kgr. según un cálculo aproximado) los sujetos habituados a la coca experimentan reacciones más intensas.

TABLA V

Modificaciones del reflejo óculo-cardíaco por la cocaína

Nº de casos	Dosis mgr. x Kgr.	HORAS					
		0	½	1	1½	2	2½
11	0	— 10	— 9	— 7	— 9	— 9	— 8
11	1	— 11	— 12	— 8	— 8	— 6	— 8
10	2	— 11	— 10	— 12	— 8	— 8	— 8
6	2½	— 13	— 9	— 15	— 11	— 7	— 8
9	3	— 10		— 13	— 11	— 11	— 11
1	3½	— 2	— 4	— 4	— 8	— 8	— 6

Era de esperar que los sujetos no habituados, que por primera vez experimentaban la acción de la cocaína, tuvieran reacciones más importantes que los coqueros inveterados. Aunque las dosis que estos acostumbra a ingerir, calculadas por el total de hojas de coca masticadas es algo mayor que las utilizadas en este estudio, hay que tener en consideración que mientras los sujetos que hemos observado tomaban la cocaína en una sola dosis, los coqueros ingieren su coca en el curso de un período mínimo de dos o tres horas. A una penetración más lenta debería corresponder un efecto menor. No obstante ocurre todo lo contrario.

Si existiera una verdadera tolerancia para la coca o la cocaína en los sujetos habituados las reacciones dentro de las condiciones que he-

mos estudiado, deberían ser menores en los coqueros que en el sujeto que por primera vez se somete a la acción de la cocaína. El resultado opuesto indicaría que en los coqueros no existen fenómenos de tolerancia a la droga. En un estudio anterior se demostró que los coqueros a la dosis de 4 y 6 mgr. x Kgr. de cocaína experimentan un estado de excitación más intensa que cuando coquean. (3).

RESUMEN

Se ha estudiado el efecto de la cocaína a la dosis de 1 a 3.5 mgrs. x Kgr. de peso, en un grupo de sujetos no habituados. Se observó discreta elevación de temperatura que puede llegar a un estado subfebril con las dosis más altas. Las modificaciones del pulso, presión arterial, y respiración son de poca importancia, y relativamente más débiles que las que se observan en sujetos habituados. También se observó aumento de los reflejos espinales, modificación de algunos reflejos neurovegetativos y sólo en algunos casos discretas modificaciones de la actividad mental.

SUMMARY

The effects of a cocaine dose of 1 to 3.5 mgrs. per Kgr. of weight, has been studied in a group of non-addicted individuals. A very slight increase in temperature was observed, increase which may reach a sub-fever state with the larger doses. The modification in pulse, blood pressure and breathing are unimportant and are relatively weaker than the same factors observed in habituated individuals. An increase in the spinal reflexes was also observed, as well as a modification in certain neurovegetative reflexes, and only in certain cases, slight modifications in mental activity.

BIBLIOGRAFÍA

1. DUPRE & LOGRE : Intoxicación por la cocaína : Tratado de Medicina de Roger y Vidal, v. 4, París.
2. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA : *Actualidad Médica Peruana*, v. 9, p. 154, 1944.
3. V. ZAPATA ORTIZ : *Revista de Medicina Experimental*, v. 3, p. 132, 1944.