ACCION DE LA COCAINA SOBRE LA RESISTENCIA A LA FATIGA EN EL PERRO

CARLOS GUTIÉRREZ-NORIEGA
Departamentos de Farmacología del Instituto Nacional de Higiene y de la Facultad de Medicina.

Desde la más remota antigüedad los peruanos han utilizado la coca para combatir el hambre, el frío y la fatiga. Las crónicas de los primeros años de la colonia contienen algunos datos sobre este empleo de la droga.

Según una observación de HIPÓLITO UNANUE, en el sitio de La Paz de 1771, la coca permitió a los habitantes soportar el hambre, el frío y la fatiga durante varios meses de asedio. El mismo autor refiere que sólo los soldados que masticaban coca lograron atravesar cierta región del altiplano durante la misma guerra. El coronel CARVAJAL, según una cita de FUENTES, refiere en su Boletín Militar que durante la campaña de Junín, en la guerra de la Independencia, los soldados que masticaban coca fueron los únicos capaces de combatir después de una esforzada jornada en las punas. Otros muchos autores han llamado la atención sobre la acción vigorizante de la coca, de los cuales merecen especial mención MORTIMER, MERZBACHER y RAIMONDI, que hicieron interesantes observaciones sobre la resistencia a la fatiga. Finalmente el general MILLER, que participó en las guerras de la independencia americana, llevó su convicción sobre la acción vigorizante de la coca no sólo hasta permitir su uso entre sus tropas, sino a experimentarla en sí mismo.

La aplicación de las drogas para intensificar el rendimiento del trabajo humano y para retardar la fatiga, que se inicia como acabamos de ver hace muchos siglos entre los aborígenes peruanos, es un problema de gran actualidad. En efecto, el ejército alemán ha utilizado la bencedrina y el pervitim o desoxifedrina para aumentar el vigor de los soldados (STAUB). Pero el interés de los europeos por las drogas que contrarrestan la fatiga y aumentan el rendimiento de trabajo se inicia en realidad a fines del siglo pasado.

En 1893 Mosso publicó sus primeras observaciones sobre el aumento de la capacidad de trabajo por acción de la cafeína. Tres años después, HOCH & KRAEPPELIN y luego OSERETZ-KOWSKY & KRAEPPELIN, observan que la cafeína aumenta la fuerza de contracción, pero sin afectar la frecuencia de las contracciones, infiriéndose, puesto que el número de contracciones depende de la acción sobre el sistema nervioso central y la intensidad de la concentración del músculo, que la cafeína actúa sobre el músculo. Al contrario, RIVERS & WEBBER afirmaron que la cafeína actúa sobre los dos mecanismos, central y periférico, nervioso y muscular. El efecto periférico, según las observaciones de REID, es muy poco importante para la fatiga.

En experimentos con el ergografo de Mosso, THIEL & MESSIG demostraron que dosis de 0.05 a 0.1 grs. de cocaína por vía oral aumentan la resistencia a la fatiga. También se han verificado observaciones sobre la acción directa de la cocaína sobre el músculo de rana, demostrándose que aumenta la resistencia a la fatiga e intensifica la contracción. A fuertes concentraciones produce el efecto opuesto. En el hombre, la ingestión de cocaína a la dosis de 100 mgrs. aumenta mucho el trabajo voluntario, pero la misma dosis por vía parenteral disminuye tanto el trabajo espontáneo como la respuesta a las excitaciones (citado por ZUNZ).

Recientemente se ha concedido especial interés a la cafeína, a la bencedrina y a la desoxifedrina. Merece citarse, entre los numerosos trabajos que se han publicado, las observaciones de FOLTZ, SCHIFFRIN & IVY, sobre la bencedrina y cafeína, en 23 sujetos no entrenados los que examinados por el test del doble período de trabajo no presentaron modificaciones significativas con dosis de 10 mgr. y 0.5 gr. de la primera y segunda de las drogas mencionadas. Al contrario, en sujetos entrenados la cafeína aumenta la ejecución y acelera la recuperación (FOLTZ, IVY & BARBORKA). Los mismos autores demostraron que la bencedrina no tiene efecto sobre la ejecución del primero y segundo período de trabajo ni sobre la recuperación, y que la desoxifedrina aumenta la ejecución del primer período de trabajo pero que no afecta la recuperación. Según ALLES & FEIGEN la bencedrina y la cafeína tienen una acción dualista. Dosis de 10 a 40 mgrs. de bencedrina inhiben la producción de fatiga, y afectan la extensión de las contracciones o el número de ellas, o bien ambos factores; pero estos autores atribuyen la acción de la bencedrina principalmente a un mecanismo nervioso central. Dosis de cafeína aun diez veces mayores producen un efecto inferior a la bencedrina. También JACOBSON & KRAFT, en experimentos sobre el movimiento

de los dedos, ofrecen resultados a favor de la bencedrina, y ENZER, SIMONSON & BLANKSTEIN llegan a la misma conclusión utilizando el mismo método con el pervitim.

Los experimentos de la acción de las drogas sobre el trabajo muscular efectuados recientemente, no se refieren a la cocaína. Al contrario, se han publicado observaciones que podrían interpretarse desfavorablemente, pues se refieren a una posible acción curarizante de la cocaína y de la novocaína. Las primeras pesquisas se deben a MAC GREGOR y a HARVEY, y las más recientes y demostrativas a JACO y WOOD, quienes no sólo afirman que la cocaína y la novocaína poseen una acción curárica, sino un antagonismo con respecto a la acción muscarínica de la prostigmina.

En el presente trabajo referimos nuestras primeras observaciones acerca del efecto de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga de los perros.

MÉTODO

Se han puesto en práctica diversos métodos para el estudio de la acción de las drogas sobre la resistencia a la fatiga. En conjunto pueden dividirse, dejando a un lado los detalles de técnica, en dos grupos : métodos para estudiar la fatiga de un sólo músculo o de un limitado conjunto de músculos, de los que el ergógrafo de Mosso es el mejor ejemplo; y métodos para el estudio de la fatiga en todo el organismo, que no sólo comprenden el factor neuro-muscular sino también los factores cardio-respiratorios.

Ninguno de los procedimientos para el estudio de la acción de las drogas sobre la fatiga carece de inconvenientes. De allí las discrepancias de los resultados hasta hoy obtenidos, como es dable apreciar por la bibliografía citada. Las dificultades se duplican cuando se utilizan animales en el estudio del problema, pues en este caso no es posible contar con la cooperación del sujeto experimentado, que en los métodos aplicados al hombre es un factor indispensable. Así, algunos procedimientos bien conocidos para el estudio de la actividad espontánea en los animales, por ejemplo las jaulas giratorias o sensibles al movimiento y en conexión con un sistema de registro, no son aplicables a este caso.

Por este motivo fué elegido un ejercicio del cual no puede evadirse el animal experimentado y en el que se ponen en acción la mayoría de los músculos. El procedimiento consiste en introducir al perro en una piscina en la que se le mantiene nadando hasta que aparecen los primeros síntomas de fatiga, que consisten en la pérdida de capacidad para mantenerse a flote, es decir, cuando el animal se hunde y empieza a tragar agua. La temperatura, la frecuencia de latidos cardíacos y la respiración fueron determinadas antes del ejercicio, y después de éste cada 10 minutos hasta la recuperación completa.

Puesto que en esta clase de experimentos el entrenamiento es un factor de primer orden, se utilizaron dos procedimientos a fin de descartarlo y no confundirlo con el efecto de la droga. Llamamos al primero método de los *experimentos interpolados;*

consiste en someter al perro interdiariamente a ejercicios de natación en la forma indicada, recibiendo una inyección subcutánea de 4 mgrs. x Kgr. de cocaína sólo una vez de cada dos experimentos. De esta manera, de inmediato a cada experimento realizado con la cocaína se hizo un experimento de control. El porcenatje de incremento de resistencia a la fatiga determinado por la cocaína se determinó comparando el promedio de rendimiento de los perros sin cocaína con el promedio de rendimiento de los perros cocainizados.

El segundo método, o del *previo entrenamiento*, que consideramos de más garantía que el primero, consiste en someter al perro a una serie de pruebas preliminares sin cocaína para determinar los efectos del entrenamiento. Esta primera parte para la investigación comprende por lo menos cinco ejercicios de natación verificados interdiariamente. A continuación se iniciaban los experimentos de natación bajo la acción de la cocaína, siempre en experimentos interdiarios para permitir al animal un día de descanso y una eliminación completa de la droga.

A fin de establecer una comparación entre los efectos de la cocaína sobre la fatiga con otras drogas que ya han sido estudiadas en seres humanos, sometimos los mismos perros que sirvieron para las observaciones iniciales a dosis equivalentes de cafeína, y cardiazol. También se hicieron observaciones con dosis superiores de cocaína (8 mgrs. x Kgr.).

Resultados

Los resultados obtenidos se han dividido en tres secciones. En la primera se exponen los que corresponden a dosis medianas de cocaína (4 mgrs. x Kgr.); en la segunda, los que corresponden a fuertes dosis de cocaína (8 mgrs. x Kgr.); en la tercera, las observaciones relativas a otras drogas : cafeína y cardiazol.

Efecto de las dosis medianas de cocaína sobre la resistencia a la fatiga. Puesto que el perro es mucho menos sensible que el hombre a la cocaína, la dosis de 4 mgrs. x Kgr. por vía subcutánea corresponde con alguna aproximación a la misma dosis por vía oral en los coqueros.

Los perros no fueron lanzados a la piscina sino 10 minutos después de la inyección. Como ya hemos indicado al tratar del método, se utilizaron en este estudio dos grupos de perros. En el primero se empleó el procedimiento de las observaciones interpoladas, es decir, en un experimento se sometió al animal a una prueba de ejercicio sin cocaína, y en el siguiente con cocaína, verificándose en cada animal ocho observaciones : cuatro en condiciones normales y cuatro bajo la acción de la droga. Los resultados han sido sintetizados en la tabla I en la cual se expresan los porcentajes de aumento de resistencia a la fatiga en cada uno de los tres perros estudiados.

En la tabla I también se presentan datos correspondientes a los fenómenos de recuperación, apreciados por las variaciones de pulso, respiración y temperatura. Las cifras que se ofrecen en las tablas indican que la cocaína aumenta en forma significativa la resistencia a la fatiga en el perro y disminuye el tiempo de recuperación en algunos casos. Así, el ritmo cardiaco llega más rápidamente a la cifra normal (número de latidos cardiacos inmediatamente antes de iniciarse el experimento) en el perro cocainizado que en el no cocainizado. Sin embargo, las diferencias del tiempo de recuperación entre los experimentos de control y con cocaína no son muy importantes, y no se presentan en forma constante.

TABLA I

Efecto de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga

Dosis : 4 mgr. x Kgr. (Experimentos interpolados)

Animal	Peso en Kgrs.	N° de experimentos	Promedios (en minutos)		Porcentaje de incremento	Recuperación (en minutos)	
			Control	Con cocaína		Control	Cocaína
A	3	8	21	36	71	80	80
B	4	8	61	135	121	80	60
C	3.5	8	9	9	0	100	80
D	5	8	34	68	100	110	80

En el segundo grupo de experimentos se determinó en primer lugar la curva de entrenamiento. Obsérvese en la fig. 1 que la intensificación de resistencia a la fatiga fluctúa entre 22 y 100 % al terminar el periodo de entrenamiento. Sólo se han considerado en dicha figura los porcentajes de aumento de resistencia a la fatiga con relación a las cifras primitivas. En la tabla II se encuentran los promedios de resistencia a la fatiga de los experimentos de control y de los experimentos bajo la acción de la droga. Obsérvese en esta tabla que los porcentajes de aumento a la fatiga bajo la acción de la cocaína son tan notables, y superan tan significativamente los aumentos porcentuales de resistencia en el periodo de entrenamiento que nos muestra la fig. 1, que no cabe duda acerca de su significación.

Además, como lo demuestran las cifras de la tabla II, no sólo aumenta el período de actividad y la resistencia a la fatiga; también disminuye el período de recuperación.

Efecto de las dosis fuertes de cocaína sobre la resistencia a la fatiga. Los resultados obtenidos con fuertes dosis de cocaína (8 mgr. x Kgr. y por vía subcutánea) son apreciablemente inferiores a los precedentes, como puede observarse en la tabla III. Los promedios de los experimentos de control corresponden, con pequeñas diferencias, a los promedios de los mismos perros en los experimentos de control que figuran en la tabla II, debiéndose el pequeño incremento al entrenamiento. No ocurre lo mismo con los promedios del tiempo de resistencia bajo la

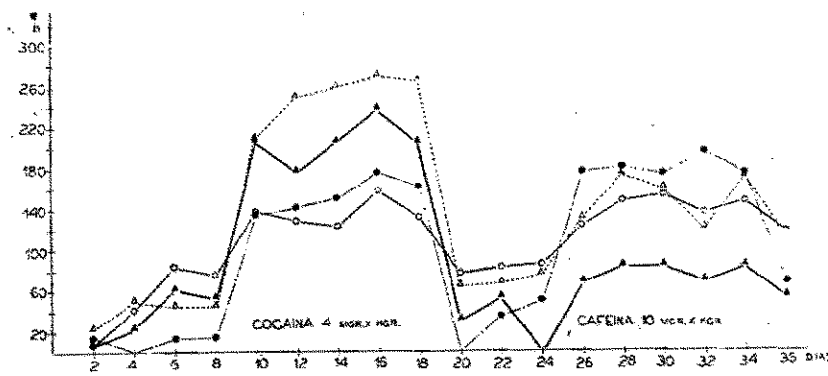

Fig. 1. Efecto de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga. Abscisa, tiempo; ordenada, porcentajes de incremento sobre el rendimiento inicial. Cada curva corresponde a uno de los perros estudiados.

acción de la cocaína, pues son considerablemente inferiores a las cifras correspondientes de la tabla II. Las discrepancias son aun mas ostensibles comparando los porcentajes de incremento. Esto quiere decir que la dosis de 8 mgr. x Kgr. en el perro rinde un resultado muy inferior, como factor de resistencia a la fatiga, que las dosis de 4 mgr. x Kgr. de peso.

Observaciones con cafeína y cardiazol. En el grupo de los perros correspondientes a la tabla II (E, F, G, H, I) se estudió ulteriormente el efecto de la cafeína sobre la fatiga, a la dosis de 10 mgr. x Kgr. y por vía subcutánea. El método fué el mismo que se utilizó para el estudio de

la acción de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga. Los resultados se exponen en la tabla IV. Cada cifra es el promedio de seis experimentos.

Se advierte que los efectos son inferiores a los que corresponden a la cocaína a la dosis de 4 mgrs. x Kgr., pero muy superiores a los que rinde la misma droga a la dosis de 8 mgr. x Kgr. Véase la figura 1.

En cuanto al cardiazol, a la dosis de 5 mgr. x Kgr. y por vía subcutánea, carece evidentemente de acción estimulante. Se utilizaron los perros que figuran en la tabla I (A, B, C, D) siguiendo el método del período previo de entrenamiento. Los resultados expuestos en la tabla V nos permiten afirmar que esta droga a la dosis indicada carece de acción vigorizante.

TABLA II

Efecto de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga

Dosis : 4 mgr. x Kgr. (Experimentos con entrenamiento preliminar)

Animal	Peso en Kgrs.	Nº de experimentos	Promedios (en minutos)		Porcentaje de incremento	Recuperación	
			Control	Con cocaína		Control	Cocaína
E	6	10	118′	200′	69	100′	40′
F	4.5	10	8	20	150	80′	60′
G	6.1	13	74	138	86	120	80
H	5.5	13	41	101	146		
I	5.5	10	110	210	90.9		

Otras observaciones. En el curso de estos experimentos se apreció una remarcable diferencia entre la actitud de los perros en el ejercicio de control y en el ejercicio bajo la acción de la cocaína. En el primer caso el animal trata de evadirse de su situación, saltando por encima del muro de la piscina, o de mantenerse a flote con un mínimun de movimientos de las extremidades. Todo lo contrario ocurre en el perro cocainizado : nada infatigablemente sin intentar evadirse de la piscina, y sus movimientos son más rápidos y vigorosos. Esto quiere decir que su actividad y resistencia a la fatiga no sólo superan a las del perro no cocainizado en cuanto al tiempo total de ejercicio, sino también por la intensidad del trabajo desarrollado. El método empleado no permitió, desgraciadamente, apreciar cuantitativamente este aspecto de la acción farmacológica.

Desde el punto de vista de la acción de la coca o de la cocaina sobre el trabajo humano esta observación es muy significativa. Indicaría que la prolongación del período de trabajo no sólo se debe a factores neuromusculares, sino en parte a factores más complejos, tal vez psicológicos.

TABLA III

Efecto sobre la fatiga de la cocaina a la dosis de 8 mgr. x Kgr.

Animal	Peso Kgrs.	Nº de experimentos	Promedios (en minutos)		Porcentaje incremento
			Control	Con Cocaina	
E	7	5	154	171	11
F	4	4	8	14	75
G	6.5	4	84.6	110	30
H	4.2	5	51	53	39

TABLA IV

Efecto sobre la fatiga del benzoato de cafeina

Dosis : 10 mgr. x Kgr.

Animal	Peso Kgrs.	Nº de experimentos	Promedios (en minutos)		Porcentaje incremento
			Control	Con Cafeina	
E	7	6	150	205	36.6
F	4	6	8	12	50
G	6.5	6	80	120	50
H	5	6	55	112	103

En el perro cocainizado se observa, con notable constancia, una tendencia a realizar movimientos estereotipados y a ocupar (a veces en el curso de meses en los experimentos crónicos) siempre el mismo lugar durante el efecto de la droga. Esto quiere decir que no sólo hay un es-

tado de excitación motriz, sino un impulso a la repetición rítmica de los movimientos sin cambiar de lugar.

Según las revelaciones que hemos obtenido de muchos coqueros, esta tendencia a la actividad rítmica también se presenta en los seres humanos. Durante el coqueo se ven impulsados a realizar ciertos movimientos —los correspondientes a su tarea— llegando en ciertos casos a experimentar cierto bienestar en su actividad motora.

Es muy probable que el impulso a ejecutar movimientos rítmicos y estereotipados sea uno de los factores que directa o indirectamente interviene en el mecanismo de acción de la cocaína sobre el rendimiento de trabajo y la resistencia a la fatiga.

TABLA V

Efecto del cardiazol sobre la resistencia a la fatiga

Dosis : 5 mgr. x Kgr. por vía subcutánea

Animal	Peso Kgrs.	Nº de experimentos	Promedios (en minutos)		Porcentaje incremento
			Control	Con Cardiazol	
A	3	6	30	32	+ 6.6
B	4	6	65	60	— 7.6
C	4	6	10	12	+ 20
D	5.5	8	42	38	+ 9.5

Discusión

La cocaína aumenta la resistencia a la fatiga en los perros durante el ejercicio de natación. El incremento de resistencia fluctúa entre 69 y 150 % en los casos estudiados. Sólo en uno de ellos el resultado fué negativo.

No sólo se observó que los perros con cocaína se mantienen en actividad un período mucho mayor que los perros testigos, sino que los movimientos son más rápidos y vigorosos. Además, el perro con cocaína no trata de evadirse del ejercicio que se le impone, lo que siempre ocurre con los mismos perros cuando no se encuentran bajo los efectos de la droga.

Las observaciones que hemos realizado sobre el período de recuperación, juzgado por las variaciones de la frecuencia cardiaca, temperatura y respiración, no son concluyentes. De todas maneras, los casos estudiados indican que no hay diferencias muy importantes entre los períodos de recuperación de los perros testigos y de los perros cocainizados. Pero si se tiene en cuenta que estos últimos desarrollaron una actividad considerablemente mayor que los primeros, resulta probable que la cocaína modifique también el período de recuperación acortándolo.

Es importante establecer una comparación entre los efectos de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga en el hombre y en el perro. Ya mencionamos las observaciones de THIEL & MESSIG, que demostraron que dosis de 0.05 a 0.1 gr. de cocaína por vía oral aumentan la resistencia a la fatiga. Estas dosis equivalen, para sujetos de peso mediano, de 1 a 1.5 mgr. x Kgr. En los coqueros la dosis media probable es mucho mayor : en 50 grs. de coca hay, aproximadamente, 0.3 a 0.35 grs. de alcaloides; y en el caso de una absorción total de los mismos una concentración de 3 a 5 mgr. x Kgr. de alcaloides.

Por supuesto, la acción de la cocaína por vía oral es menos intensa que por vía subcutánea; más o menos dos veces más activa por vía subcutánea que por vía oral. Pero si se tiene en cuenta que la suceptibilidad del perro a la cocaína es mucho menor que la del hombre, la dosis que hemos empleado en el perro (4 mgr. x Kgr. por vía subcutánea) no es excesivamente diferente a la dosis de los sujetos habituados. No obstante, consideramos las presentes observaciones como la primera aproximación al estudio del problema, y queda reservada a investigaciones futuras una confrontación sobre dosis y condiciones experimentales que nos permitan establecer un paralelo de las reacciones experimentales y humanas en condiciones más exactas.

Expresamos nuestro agradecimiento al Sr. Alfredo Vera por su colaboración en la parte experimental de este trabajo.

RESUMEN

Se ha estudiado la acción de la cocaína sobre la resistencia a la fatiga en un grupo de perros, empleando como test un ejercicio de natación. Los resultados son los siguientes :

1. A la dosis de 4 mgr. x Kgr. por vía subcutánea la cocaína aumentó en los animales estudiados la resistencia a la fatiga, con una sola excepción. Los incrementos del período de actividad fluctúan entre 69 y 150 %.

2. A la dosis de 8 mgr. x Kgr. la cocaína también aumenta la resistencia a la fatiga, pero los resultados son inferiores a la primera dosis (3.9 a 75 %).

3. Se observó que mientras los perros en los experimentos de control tratan de escapar del trabajo que se les impone, el perro cocainizado realiza este trabajo sin realizar ninguna tentativa de evasión.

4. La cafeína, a la dosis de 8 mgr. x Kgr., aumenta la resistencia a la fatiga. Los incrementos del período de actividad fluctúan entre 36.6 y 103 %.

5. El cardiazol a la dosis de 5 mgr. x Kgr. no modifica la resistencia a la fatiga.

SUMMARY

The action of cocaine on the resistence to fatigue has been studied on a group of dogs by means of a swimming test. The following have been the results :

1. A cocaine dose of 4 mgrs. per Kgr. administered subcutaneously, increases the resistence to fatigue. The increments in the activity period fluctuate between 69 and 150 % of the control activity period.

2. A cocaine dose of 8 mgrs. per Kgr. also increases the resistence to fatigue (increments from 3.9 to 75 %), but the results are inferior to the results obtained with the first dose.

3. It was observed that while the untreated dogs try to evade the work imposed on them, the cocaine treated dogs do their work without attempting to evade it.

4. A caffeine dose of 10 mgr. per Kgr. increases the resistence to fatigue. The increments in the activity period fluctuate from 36.6 to 103 % of the control activity period.

5. A cardiazole dose of 5 mgrs. per Kgr. does not modify the resistance to fatigue.

Bibliografía

1. G. A. Alles & G. A. Feigen : *American Journal of Physiology*, v. 136, p. 392, 1942.
2. N. Enzer, E. Simonson & S. Blankenstein : *Annals of Internal Medicine*, v. 15, p. 659, 1941.
3. E. E. Foltz, M. J. Schiffrin & A. C. Ivy : *Journ. Lab. Clin. Med.*, v. 28, p. 601, 1943.
4. E. E. Foltz, A. C. Ivy & C. Barborka : *Journ. Clin. Med.*, v. 28, p. 603, 1943.
5. E. E. Foltz, A. C. Ivy & C. Barborka : *American Journal of Physiology*, v. 136, p. 79, 1942.
6. A. Hoch & E. Kraeppelin : *Kraepelin's Psychologische Arbeiten*, v. 3, p. 617, 1901.
7. E. Jacobson & F. L. Kraft : *American Journal of Physiology*, v. 137, p. 1, 1942.
8. N. T. Jaco & D. R. Wood : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 82, p. 63, 1944.
9. C. Reid : *Quarterly Journal of Physiology*, v. 19, p. 17, 1928.
10. W. Rivers & H. Webber : *Journal of Physiology*, v. 36, p. 33, 1907.
11. D. F. Mac Gregor : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 66, p. 350, 1939.
12. U. Mosso : *Arch. ital. de biol.*, v. 19, p. 241, 1893.