

REVISTA DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Órgano del Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública

Lima

Junio, 1945

V. IV, Nº 2

UNA NUEVA ACCION FARMACOLOGICA DE LA COCAINA LA ACCION ANTICONVULSIVANTE

C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & V. ZAPATA ORTIZ

*Departamentos de Farmacología del Instituto Nacional de
Higiene y de la Facultad de Medicina.*

La cocaína es uno de los más potentes y peligrosos convulsivantes entre todas las drogas que estimulan el sistema nervioso. Por consiguiente, es en principio ilógico considerar la posibilidad de una acción anticonvulsivante de la cocaína. En general, y según las observaciones hasta hoy recogidas en la clínica y en el laboratorio, los neuroestimulantes no actúan como anticonvulsivantes; por el contrario, estas drogas están contraindicadas en los epilépticos.

Nuestras investigaciones sobre el efecto anticonvulsivante de la cocaína tienen su punto de partida en una observación casual: estudiando el sinergismo de los neuroestimulantes entre sí —cuestión que como veremos a continuación encierra muchos puntos oscuros— nos sorprendió el hallazgo del antagonismo entre la cocaína y el cardiazol. En vez de obtener un efecto sinergista entre ambas drogas, se obtuvo un aumento de la dosis convulsivante umbral y una reducción de la intensidad y duración de los ataques cardiazólicos. Creímos al principio que el fenómeno era debido a un error de técnica, pero los experimentos ulteriores lo confirmaron con regular constancia.

Aunque este fenómeno contradice lo que era dable preveer, y es aparentemente una contradicción, no es por cierto imposible en este dominio de la farmacología. En efecto, el estudio del sinergismo de los estimulantes del sistema nervioso entre sí, es uno de los problemas menos explorados, aunque ya existen algunas observaciones —como la investigación de uno de

nosotros sobre el cardiazol y estricnina¹— que permiten suponer que la interacción de dos estimulantes es cuestión mucho más compleja y de resultados menos previsibles que la interacción de las drogas de otros grupos farmacológicos, por ejemplo, anestésicos e hipnóticos, hipnóticos y analgésicos, o de hipnóticos de un grupo químico con hipnóticos de un diferente grupo.

En general, dos medicamentos que tienen la misma acción farmacológica actúan sinérgicamente; en algunos casos ofrecen fenómenos de sinergismo potenciador, en otros de simple sinergismo adicional. Esta importante ley farmacológica no puede aplicarse, empero, a la interacción de la cocaína y otros estimulantes del sistema nervioso, pues la cocaína a dosis subconvulsivantes, pero cercanas al umbral convulsivante, actúa como antagonista de las drogas convulsivantes.

Esta peculiar propiedad de la cocaína no sólo sitúa a este medicamento en un lugar muy especial en el grupo de los neuroestimulantes, sino que deja vislumbrar un conjunto de acciones farmacológicas hasta hoy no investigadas, pues al antagonismo de neuroestimulantes e hipnóticos podría oponerse el antagonismo de neuroestimulantes entre sí.

Este hecho paradójico se relaciona aparentemente con un fenómeno de la misma índole descubierto por uno de nosotros, referente a la interacción de un hipnótico, la cloralosa, con la estricnina y el cardiazol.² En oposición a lo que era de esperar, la cloralosa a dosis anestésicas disminuye el umbral para las reacciones clónicas de los neuroestimulantes, y, en consecuencia, juzgamos que el efecto potenciador de un hipnótico sobre los neuroestimulantes no es menos complejo e interesante que el antagonismo de la cocaína con otros neuroestimulantes.

Para explicar la potenciación de los neuroestimulantes por la cloralosa, suponíamos que este hipnótico produce un estado de hiperexcitabilidad en ciertos centros nerviosos o en ciertos sistemas de neuronas, a la vez que ejerce su acción depresiva o narcótica sobre otras partes del neuroeje, hipótesis que bien concuerda con la intensificación de los reflejos tendinosos que se observa en el curso de la anestesia por cloralosa. Es mucho más difícil dar una explicación satisfactoria del antagonismo de cocaína y neuroestimulantes, y de su acción anticonvulsiva, pues en los experimentos que vamos a exponer en este trabajo la cocaína fué utilizada siempre a dosis estimulantes, habiéndose observado la máxima acción anticonvulsiva en animales que se encontraban intensamente excitados por la cocaína.

¹ C. Gutiérrez-Noriega: Actualidad Médica Peruana, v. 4, p. 102, 1940.

² C. Gutiérrez-Noriega: Revista de Medicina Experimental, v. 2, p. 75, 1943.

MÉTODO Y MATERIAL DE ESTUDIO

El efecto anticonvulsivante de la cocaína fué estudiado en ratones, conejillos y perros. Como drogas convulsivantes se utilizaron el cardiazol, la coramina y la estricnina.

En cada grupo de animales se inyectó primero una dosis estimulante y subconvulsivante de cocaína, seguida por una dosis convulsivante de una de las drogas antes mencionadas.

En los ratones y conejillos se practicaron sólo inyecciones subcutáneas; en los perros se procedió en forma diferente: en un grupo se propinó la dosis protectora de cocaína por vía subcutánea y, una vez obtenido el máximo de excitación, la inyección de cardiazol por vía endovenosa; en otro grupo ambas inyecciones fueron endovenosas.

En cuanto a la manera de apreciar los resultados difiere según el animal experimentado. Con los ratones y conejillos cada grupo de 30 animales recibió la misma dosis, anotándose el porcentaje de reacciones convulsivas y su intensidad. En general, en un primer experimento se inyectó la cocaína mas la droga convulsivante; en un segundo experimento de control, verificado dos días después, si se empleaba cardiazol o coramina y ocho si se empleaba estricnina, se inyectó en el mismo grupo solo la droga convulsivante excluyendo la cocaína. De esta manera se eliminaban las variaciones individuales de reacción consiguientes al ensayo en grupos de control heterogéneos. Durante el periodo de experimentación los animales estuvieron sometidos a la misma dieta y a idénticas condiciones experimentales.

En los experimentos realizados en perros se siguió un método diferente, pues se tuvo en cuenta las variaciones individuales de dosis convulsivante umbral y la duración e intensidad de los ataques.

Puesto que en los perros cloralosados es posible estudiar el sinergismo o el antagonismo de los neuroestimulantes, se tomaron registros de las contracciones musculares del músculo gemelo y del esternocleidomastoideo. El procedimiento consistió en tomar el registro de las contracciones clónicas originadas por la estricnina o el cardiazol, inyectando luego dosis progresivas de cocaína, hasta yugular o suprimir dichas contracciones.

Finalmente, se estudió el antagonismo de la cocaína con los neuroestimulantes (cardiazol y coramina) sobre las reacciones vasculares en perros curarizados y con respiración artificial. Se observó en este caso la intensidad de la reacción vascular en el mismo perro antes y después de la inyección de cocaína.

RESULTADOS

Las primeras observaciones sobre la acción anticonvulsivante de la cocaína fueron realizadas en perros. El hallazgo de esta acción paradójica, como ya indicamos, se obtuvo en un estudio precedente, al investigar el sinergismo del cardiazol con otros estimulantes: entonces nos sorprendió el hecho inesperado de que la cocaína disminuye la intensidad de las convulsiones cardiazólicas y aumenta la dosis convulsivante umbral.

A continuación el fenómeno fué investigado en forma sistemática, con otros convulsivantes y en animales de otras especies, según el plan cuyo desarrollo experimental se expone a continuación.

Antagonismo de la cocaína y del cardiazol en ratones. En esta serie de experimentos se utilizaron ratones de 16 a 30 grs. de peso a los que se inyectó subcutáneamente el cardiazol a dosis convulsivante. Según nuestras observaciones la dosis de 50 mgrs. $\times$ Kgr. determina aproximadamente, el 50 % de convulsiones en un grupo de animales (D. C. 50). Según LEROY & CLEMENS,³ 1 a 2 mgrs. de cardiazol y por vía subcutánea producen convulsiones en ratones de 16 a 23 grs. de peso, lo que aproximadamente equivale a dosis de 50 a 100 mgrs. $\times$ Kgr. De otro lado, TATUM & KOZELKA,⁴ que proponen al ratón como animal para el biodosaje de cardiazol, afirman que la dosis de 1 mgr. para un ratón de 20 grs. —lo que corresponde a 50 mgrs. $\times$ Kgr.— es la dosis convulsivante mínima para este animal.

Puesto que hay discrepancias según el peso, y de carácter individual, en nuestros experimentos utilizamos siempre el mismo grupo como control, es decir, en la primera observación recibió cada ratón una dosis de cocaína mas cardiazol, separadas ambas inyecciones por un intervalo de 30 a 60 segundos y aplicándose primero siempre la inyección de cocaína; en el experimento de control, dos días después se inyectó la misma dosis de cardiazol (50 mgrs. $\times$ Kgr.) al mismo grupo de ratones que antes habían recibido la doble inyección. De esta manera, la comparación entre los resultados obtenidos entre el experimento con cocaína y el experimento de control se hizo en el mismo grupo de animales, excluyendo así el error que resultaría de tomar como control un grupo heterogéneo.

A este procedimiento se podría objetar que la primera inyección determina un estado de sensibilización, responsable del aumento de reacciones convulsivas en el grupo de control. En realidad ocurre lo contrario, el cardiazol produce rápidamente fenómenos de tolerancia, y, en consecuencia, sería de esperar que el experimento de control rindiera un número menor de reacciones.

Finalmente, en vez de seguir el procedimiento general de inyectar la misma dosis de una droga a un grupo de ratones con diferencias individuales de 2 a 3 grs. de peso, en nuestros experimentos cada ratón recibió

³ A. Leroy & P. Clemens: Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie, N° 7, 1937.

⁴ H. J. Tatum & F. L. Kozelka: Journ. Pharm. Exper. Therp., v. 72, p. 284, 1941.

TABLA I

Antagonismo de cocaína y cardiazol. Inyecciones subcutáneas sucesivas. Cada grupo de ratones es designado con un número romano que lleva la letra A en la columna que indica los resultados de la doble inyección (cardiazol-cocaína) y la letra B para designar el experimento de control

FECHA	Lote	Nº de perico-tes	Peso c/u. grms.	Cocaína mgr. x Kgr.	Cardiazol mgr. x Kgr.	Periodo latencia conv.	Convul-siones	Excita-ción	Muertos	Prome-dios de super-vivencia	Sobrevi-vientes
3-X-44	I-A	15	17-19	10	50	2'-10'	3	13	1	5'	14
5-X-44	I-B	14	17-19	0	50	2'-6'	11	14	2	2'-5'	12
3-X-44	II-A	9	20-22	10	50	5'-8'	4	7	1	?	8
5-X-44	II-B	8	20-22	0	50	2'-7'	6	8	1	10'	7
3-X-44	III-A	9	23-25	10	50	3'-5'	3	4	1	15'	8
5-X-44	III-B	8	23-25	0	50	2'-4'	8	8	2	2'-3'	6
4-X-44	IV-A	9	23-25	10	50	3'-7'	4	9	...	...	9
6-X-44	IV-B	9	23-25	0	50	1'-5'	8	9	2	?	4'-5'
6-X-44	V-A	6	26-28	10	50	3'-4'	2	6	...	...	6
9-X-44	V-B	6	26-28	0	50	2'-5'-15	5	6	1	15'	5
6-X-44	VI-A	2	29-30	10	50	...	...	2	...	...	2
9-X-44	VI-B	2	29-30	0	50	3	2	2	...	...	2

una dosis especial en relación a su peso individual, verificándose cada observación en un pequeño lote de animales.

Los resultados figuran en las tablas I y II. La primera comprende un grupo de 47 ratones, cuyas reacciones convulsivas y paraconvulsivas

TABLA II

ANTAGONISMO DE CARDIAZOL Y COCAINA

Cada grupo de experimentos, indicados en los números romanos, corresponde a lotes de 30 ratones. Las letras A y B indican los experimentos en que se estudió el efecto de las dos drogas y los experimentos de control respectivamente.

Experi- mentos	Promedio peso en grs.	Dosis de Cocaína mgr. × Kgr.	Dosis de Cardiazol mgr. × Kgr.	Promedio periodo latencia	% Con- vulsiones	% Exci- tación	Promedio supervi- vencia	% Mor- talidad
I-A	17-22	2.5	50	7 ½'	36.6	100	..	0
I-B	17-22	0	50	7 ½'	46.6	100	..	0
II-A	20-26	5	50	12'	17	73.3	..	0
II-B	20-26	0	50	10 ½'	43.3	100	25'	3.3
III-A	14-22	7.5	50	13'	23.3	66.6	6'	3.4
III-B	14-22	0	50	6'	75.8	100	..	0
IV-A	18-22	10	50	8.7'	20	70	17'	6.6
IV-B	18-22	0	50	9.8'	56.6	96.4	14'	10.7
V-A	16-18	12.5	50	8	34.4	82	8'	6.2
V-B	16-18	0	50	7.7	62	100	14'	10.3
VI-A	17-22	15	50	11.	10	100	..	0
VI-B	17-22	0	50	7	33.3	100	8'8	17

fueron, evidentemente, menos intensas en el experimento en que el animal estuvo protegido por una dosis de cocaína, equivalente a 10 mgrs. × Kgr. Los promedios de las cifras porcentuales son los siguientes:

Reacciones a una dosis de cardiazol (50 mgrs. $\times$ Kgr.) en el ratón no protegido por la caína.	Mortalidad	17 %
	Periodo de latencia	1 a 5'
	Excitación	100 %
	Convulsiones	85 %
Reacciones a una dosis de cardiazol (50 mgrs. $\times$ Kgr.) en el ratón protegido por la cocaína.	Mortalidad	6 %
	Periodo de latencia	3 a 8'
	Excitación	82 %
	Convulsiones	32 %

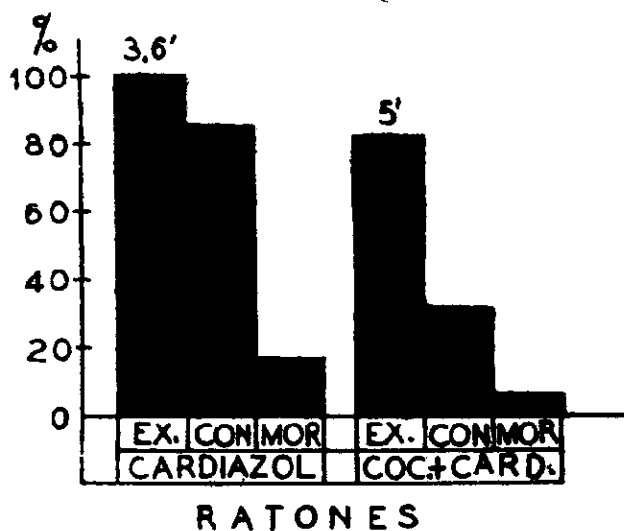


Fig. 1. Efecto antagonista de la cocaína (10 mgr. $\times$ Kgr.) sobre una dosis convulsivante de cardiazol en ratones. El primer conjunto de columnas expresa los resultados obtenidos con el cardiazol (50 mgr. $\times$ Kgr.) y el segundo los resultados obtenidos con la misma dosis de cardiazol más cocaína. Cada columna expresa en orden progresivo : excitación, mioclonias, convulsiones y mortalidad.

Estos resultados se expresan gráficamente en la figura 1. En conjunto esta primera serie de experimentos demuestra que la cocaína disminuye el efecto convulsivante de cardiazol, disminuye la letalidad de las dosis convulsivantes, y aumenta el período de latencia que media entre la inyección y la reacción convulsiva.

También se observó que los estados de excitación preconvulsivos, o las excitaciones no seguidas de convulsiones, son mucho más intensos cuando se inyecta solo el cardiazol que con la doble inyección de cocaína y cardiazol. En cambio, se observó que en este último caso se presentaban con más frecuencia típicas reacciones catatónicas, LEROY & CLEMENS⁵ han sido los primeros en señalar la catatonía cardiazólica del ratón.

Con el propósito de determinar la dosis protectora óptima de cocaína se verificaron experimentos en que cada grupo de 30 ratones recibió una misma dosis de cardiazol (50 mgrs. $\times$ Kgr.) y dosis variables de cocaína, de 2.5 a 15 mgrs. $\times$ Kgr. (véase la tabla y la *figura 2*). Los resultados indican que la dosis de 3 a 15 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína tienen un definido efecto protector, y que una pequeña dosis de 2.5 mgrs. $\times$ Kgr. ejerce ya cierta influencia. La diferencia porcentual de reacciones convulsivas entre el experimento con cocaína y el experimento sin cocaína, es para cada dosis como sigue:

Dosis, mgrs. $\times$ Kgr.	Efecto protector de la cocaína
2.5	10 %
5	26 %
7.5	52.5 %
10	36.6 %
12.5	27.6 %
15	23.3 %

Aparentemente, la dosis de 7.5 mgrs. $\times$ Kgr. es la que ofrece el máximo efecto protector, pero creemos que se requieren más amplias investigaciones para fijar con más probabilidad esta cifra.

También nos revelan los resultados de la tabla II, coincidiendo con los resultados de la tabla I, que los estados de excitación y la letalidad son menos frecuentes cuando el ratón tiene una dosis protectora de cocaína, y que los períodos de latencia son algo más prolongados en este último caso. En cambio, no fué posible obtener datos significativos sobre las diferencias del período de supervivencia, en los casos que experimentaron ataques convulsivos.

Antagonismo de la cocaína y del cardiazol en el conejillo. Los resultados de esta serie de experimentos se han sintetizado en la *tabla III*. Como en los experimentos realizados en ratones, la inyección de cocaína

⁵ Loc. cit.

(10 mgrs. $\times$ Kgr.) se aplicó un minuto antes que la inyección de cardiazol y por vía subcutánea. Se eligió la dosis de 70 mgrs. $\times$ Kgr. de cardiazol que aproximadamente representa la D.C. 50 en el cuy según pre-

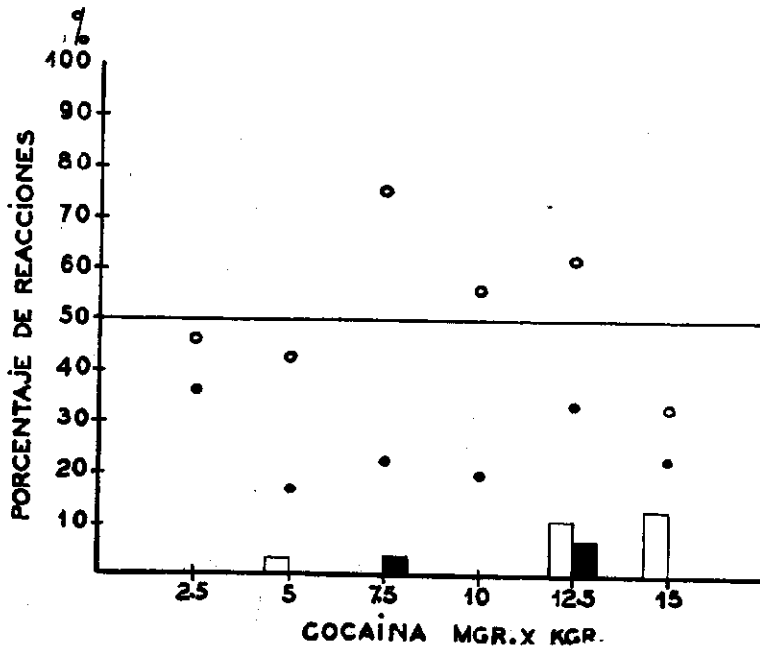


Fig. 2. Efecto antagonista de diversas dosis de cocaína (2.5 a 15 mgr. $\times$ Kgr.) sobre una dosis convulsivante de cardiazol. Los puntos negros indican las reacciones en cada lote de 30 ratones protegidos por cocaína, y los círculos la reacción del mismo lote al recibir únicamente cardiazol. Obsérvese que mientras los últimos figuran en torno al nivel 50 de la ordenada (D. C. 50) los primeros están por debajo de ésta. Obsérvese también la mayor depresión de las reacciones convulsivas entre la dosis 7.5 y 10 mgr. $\times$ Kgr. Las columnas negras indican la mortalidad de cada lote de 30 ratones protegidos por la cocaína, y las columnas en blanco la mortalidad de los mismos lotes sin la dosis protectora de cocaína.

vias observaciones realizadas en nuestro país,⁶ mientras que SHOEN,⁷ HILDEBRANT,⁸ SHUBEL⁹ y POLLOCK¹⁰ obtuvieron reacciones con dosis menores, entre 35 y 50 mgrs. $\times$ Kgr.

⁶ C. Garayar García: Revista de Medicina Experimental. v. 2, p. 367, 1943.

⁷ R. Schoen: Arch. Exp. Path. u. Pharm., v. 113, p. 257, 1926.

⁸ F. Hildebrandt & Mugge: Much. Med. Wochehs., v. 73, p. 862, 1926.

⁹ K. Shubel & G. Gehlen: Arch. Exp. Path. u. Pharm., v. 133, p. 295, 1928.

¹⁰ L. Pollock & col.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., v. 49, p. 159, 1942.

Antagonismo de cocaína y sardiazol en conejillos

TABLA III

Nº de conejillos	Dosis de Cocaína mgr. X Kgr.	Dosis de Cardiazol mgr. X Kgr.	Periodo de latencia (minutos)	Excitación	Micelodinas	Paraleo	Conv. clónicas	Conv. tónicas	Muertos
26	10	70	6.7'	8	15	5	2	0	1
24	0	70	2.7'	15	21	18	12	6	0

Los resultados experimentales concuerdan con los obtenidos en el ratón. Gracias a la dosis protectora de cocaína D.C. 50 de cardiazol sólo produjo 7.7 % de convulsiones en vez del 50 % de reacciones probables. El mismo lote de conejillos sin la dosis protectora de cocaína presentó el 50 % de convulsiones previsto.

También se obtuvieron manifiestas diferencias, como puede apreciarse en la tabla III, en la frecuencia de otras reacciones (excitación, pata-

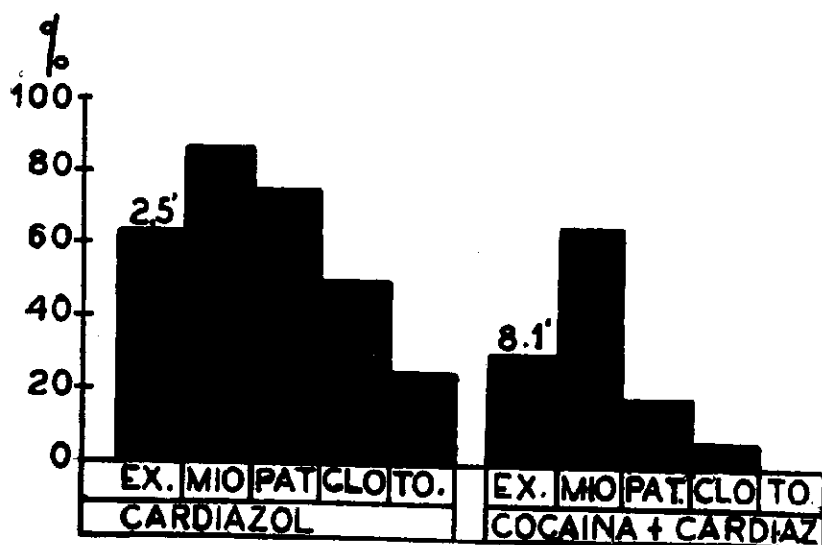


Fig. 3. Efecto antagonista de la cocaína (10 mgr. $\times$ Kgr.) sobre una dosis convulsivante de cardiazol (70 mgr. $\times$ Kgr.). La primera serie de columnas representa las reacciones convulsivas en los conejillos no protegidos por cocaína; la segunda serie, las mismas reacciones en los conejillos con una dosis protectora de cocaína. Abreviaturas: exc., excitación; Mio., mioclonias; C. c., convulsiones clónicas; C. T., convulsiones tónicas.

leo, mortalidad y periodo de latencia). La comparación entre los dos grupos de experimentos, con y sin cocaína, demuestran en todas estas reacciones la acción protectora anticardiazólica de este alcaloide. Obsérvese en la figura 3 la notable diferencia de los dos grupos de columnas que expresan los resultados porcentuales de los dos grupos de experimentos.

Antagonismo de cocaína y cardiazol en perros. Se verificaron experimentos en 34 perros, cada uno de los cuales recibió una dosis umbral

Antagonismo de cocaína y cardiazol en el perro

TABLA IV

Nº de experimentos	Dosis convulsiva de Cardiazol mgr. X Kgr.	Duración del ataque			Dosis de Cocaína mgr. X Kgr.	Dosis de Cardiazol mgr. X Kgr.	Modificación de la dosis convulsiva		Duración del ataque		
		Total	Tónico	Clónico			mgr. X Kgr.	%	Total	Tónico	Clónico
10	14	46	7.8	38.2	5	...	..	..	23.8	5.2	18.6
10	14	47.7	17	30.7	10	14.2	0	0	17	5.1	12.7
8	14.7	50	15.8	34.2	15	14.7	0	0	15	0.8	14.2
6	14.5	37.5	15	22.5	20	15.5	+ 1	+ 6.8	7.5	0	7.5

convulsivante de cardiazol en condiciones normales y bajo la acción de la cocaína (véase la *tabla IV*). En cada uno de los experimentos se determinó la dosis umbral y duración de las convulsiones en el perro en ayunas y en condiciones normales, y dos días después se repitió el experimento bajo la acción de la cocaína. Se administró esta droga subcutáneamente, y después de 10 minutos se inyectó el cardiazol por vía endovenosa. En consecuencia, esta última inyección se practicó en plena excitación cocaínica.

Los resultados demuestran que la cocaína disminuye la intensidad y la duración del ataque cardiazólico. Esta acción anticonvulsiva de la cocaína es mucho más notable con dosis fuertes, cercanas a la dosis convulsivante, que con dosis pequeñas. En la *tabla IV* y en la *figura 4* se exponen los datos numéricos de la acción anticonvulsiva de la cocaína en relación a la dosis. Es sorprendente que la dosis de 20 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína —en el límite del umbral convulsivante de este alcaloide— determine la más enérgica acción anticardiazólica. En la mayoría de los casos la duración del ataque cardiazólico disminuye por lo menos en un 50 %, con las más elevadas dosis de cocaína el acortamiento del ataque es mucho más notable.

El efecto anticonvulsivo de la cocaína no solo se revela en la duración del ataque sino también en su intensidad. El ataque cardiazólico es mucho más débil en el perro cocainizado que en el perro normal. La mengua de la intensidad de las convulsiones es un fenómeno que se observa a simple vista, pero sobre todo por el acortamiento en la duración de las convulsiones tónicas, que en algunos casos casi desaparecen, quedando reducido el ataque a las convulsiones clónicas (*fig. 4*).

Esta notable reducción de las convulsiones tónicas producidas por el cardiazol por influencia de la cocaína es un fenómeno muy sorprendente, porque la cocaína es uno de los más poderosos estimulantes de los centros tónicos¹¹ y porque el ataque cocaínico es principalmente clónico. El resultado es, por lo mismo, una verdadera contradicción a lo que era dable esperar según nuestros conocimientos teóricos sobre el sinergismo en farmacología.

En algunos casos se observó aumento de la dosis umbral de cardiazol en el perro cocainizado, en especial usando dosis altas de cocaína. Empero, este hecho es inconstante, y el aumento de la dosis umbral de cardiazol rara vez es mayor de 1 mgr. $\times$ Kgr. En cambio, en ningún ex-

¹¹ G. Marinesco, N. Jonesco Lisesti, O. Sager & A. Kreindler: "Le tonus des muscles striés", París, 1937.

perimento se obtuvo reducción de la dosis convulsivante, aunque casi todos nuestros perros recibieron, encontrándose estimulados por la cocaína, dosis de cardiazol inferiores a la dosis umbral convulsivante sólo en 1 mgr. $\times$ Kgr.

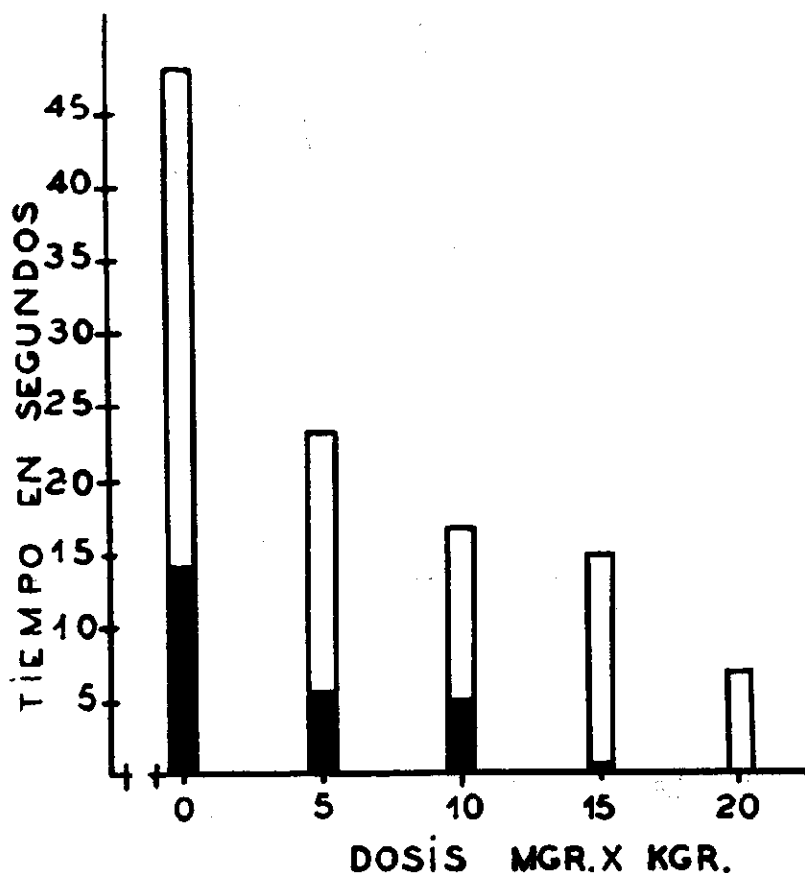


Fig. 4. Decremento de la duración del ataque cardiazólico en el perro por acción de la cocaína. Las columnas en blanco representan la duración total del ataque y las columnas negras la duración de las convulsiones tónicas. El conjunto es el promedio de las observaciones verificadas en 34 perros.

El antagonismo de cocaína y cardiazol también fué estudiado en perros anestesiados por cloralosa, pues ya hemos indicado que este hipnótico actúa como potenciador de la acción clónica de los convulsivantes y,

en consecuencia, la narcosis que produce es una condición favorable para el estudio de los neuroestimulantes y para el registro de las contracciones convulsivas.

Dosis convulsivantes umbrales de cardiazol producen, en el perro anestesiado por cloralosa, convulsiones clónicas muchas veces 20 o 30 minutos, mientras que el ataque tónico-clónico del perro no anestesiado casi nunca pasa de un minuto. Obsérvese en la figura 5 como la cocaína suprime estas convulsiones en vez de reforzarlas. No siempre hemos obtenido supresión de las convulsiones cardiazólicas en el perro cloralosado al que se administra cocaína, pero en ningún caso se observó, como era dable esperar, fenómenos de sinergismo entre estos dos estimulantes.

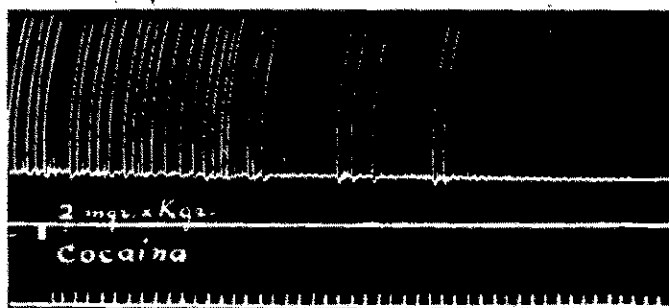


Fig. 5. Efecto inhibidor de la cocaína sobre las convulsiones clónicas producidas por el cardiazol en un perro cloralosado. El gráfico corresponde a las contracciones del esternocleidomastoideo, que desaparecen por acción de la cocaína. Tiempo en segundos.

Antagonismo de la cocaína y de la estricnina en ratones. El antagonismo de la cocaína y de la estricnina en los ratones fué investigado, empleándose dosis subconvulsivantes de la primera droga (de 0.6 a 160 mgrs. $\times$ Kgr. y por vía subcutánea), y con dosis convulsivantes 100 % de la segunda (1.5 mgrs. $\times$ Kgr.). Estas dos inyecciones fueron aplicadas simultáneamente o con un intervalo no mayor de 30 a 60 segundos.

Puesto que la estricnina se elimina muy lentamente, el intervalo mínimo entre la doble inyección de estricnina y cardiazol, y la inyección de estricnina de control fué de ocho días. Se siguió, además, el mismo método que en los experimentos precedentes, es decir, los ratones sobrevivientes del primer experimento fueron utilizados para el experimento de control. No obstante, también se ensayó la misma dosis de estricnina en ratones que no habían recibido ninguna inyección previa, en los que se

demostró que producía convulsiones y muerte en el 100 % de casos. Los resultados son muy demostrativos y se han sintetizado en la tabla V.

La dosis de estriquina que hemos empleado en la serie de experimentos de control es convulsivante para el ratón en el 100 % de casos. En efecto, de los 235 ratones esta dosis de estriquina, todos experimentaron convulsiones y sólo sobrevivieron 4. La pequeña diferencia entre los experimentos en ratones que no recibieron inyección previa y los tratados con estriquina y cocaína, depende seguramente de que los sobrevivientes

TABLA V

Antagonismo de cocaína y estriquina en los ratones

Número de ratones	Inyec. de cocaína mgr. × Kgr.	Inyec. de estriquina mgr. × Kgr.	Ratones sobrevivientes		Tiempo promedio de supervivencia en casos fatales	Porcentaje de convulsiones	Porcentaje sin convulsiones
			Número	Porcentaje			
235	0	1.5	4	1.7	8'	100	0
30	0.6	1.5	4	13.4	11'	90	70
33	1.25	1.5	6	18.2	14'	93	7
55	2.5	1.5	17	31	13'	78	22
50	5	1.5	18	64	14'	86	14
40	10	1.5	27	67.3	17'	60	40
50	12.5	1.5	28	56	30'	64	36
55	15	1.5	44	80	38'	34	66
30	17.5	1.5	20	67	25'	70	30
40	20	1.5	23	57.5	32'	60	70
43	25	1.5	17	63	39'	78	22
30	30	1.5	15	50	40'	56.6	43.4
20	40	1.5	12	60	..	..	53.4
30	50	1.5	17	56.7	..	..	46.7

de la primera inyección estarían, como es fácil comprender, dotados de mayor resistencia a las drogas convulsivantes empleadas. Por lo demás, la diferencia es muy pequeña —sólo 1.7 % de sobrevivientes— y, en consecuencia, podemos considerar que la dosis de estriquina empleada (1.5 mgrs. × Kgr.) es convulsivante y letal en el 100 % de ratones.

Por lo mismo el descenso de la mortalidad o el aumento del número de sobrevivientes, según los resultados que figuran en la tabla V, es su-

mamente demostrativo, pues una dosis tan pequeña de cocaína, como 0.6 mgrs. $\times$ Kgr., ya produce un efecto protector, que se revela por el aumento de los sobrevivientes a 13.4 %; cuando se aplica una dosis 100 % le-

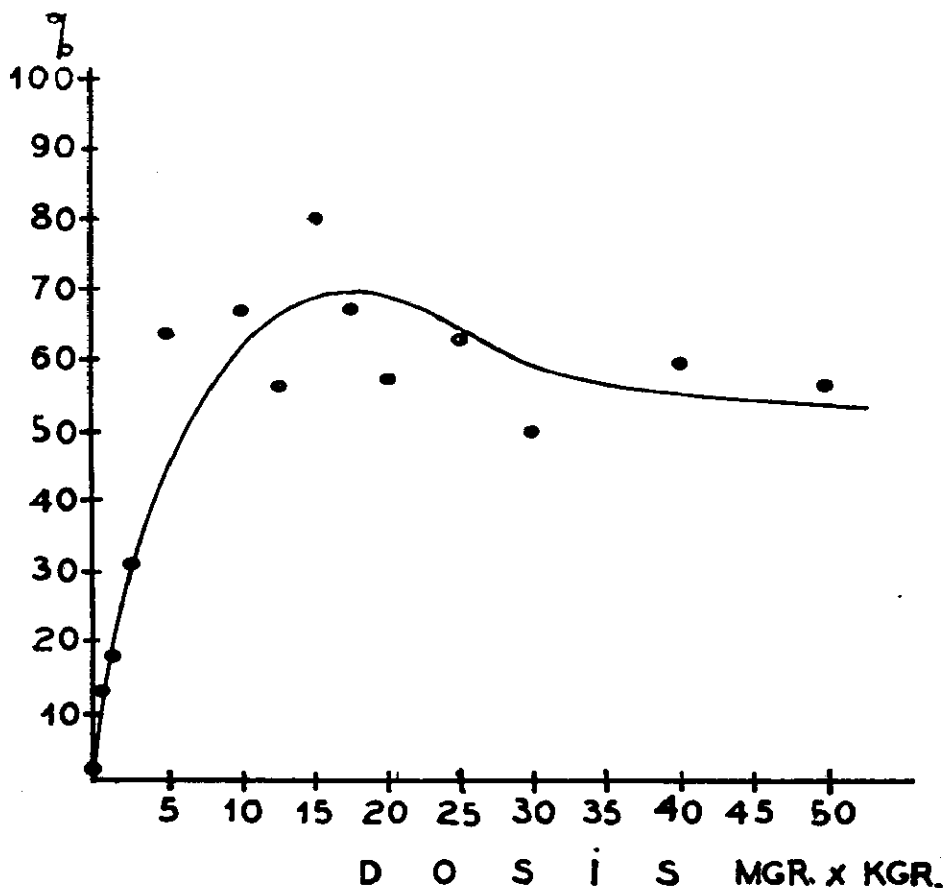


Fig. 6. Acción protectora de la cocaína sobre una dosis máxima letal (D. L. 100) de estricnina en el ratón. Cada punto del gráfico indica el porcentaje de supervivientes, y corresponde, por lo menos, a un grupo de 30 ratones experimentados. Obsérvese que la acción protectora alcanza su máximo entre 10 y 15 mgr. $\times$ Kgr. de cocaína, descendiendo la curva a continuación muy lentamente.

tal de estricnina; mientras que la dosis de 15 mgrs. $\times$ Kgr. demostró el máximo efecto protector, que eleva hasta 80 % el número de sobrevivientes. Véase en la figura 6 la curva de la acción protectora de la cocaína

sobre la dosis convulsivante y letal 100 % de estricnina. Se requieren nuevas investigaciones para determinar la última parte de esta curva, con dosis de cocaína cada vez más próximas a la dosis convulsivante de cocaína en el ratón, y precisar entonces si el efecto de este alcaloide llega a un punto crítico de viraje, en que de antagonista anticonvulsivante podría tornarse en sinergista convulsivante.

La acción protectora de la cocaína sobre la dosis tóxica de estricnina no sólo se revela en las convulsiones y mortalidad, sino también en el promedio de duración de la vida, en los casos que experimentaron convul-

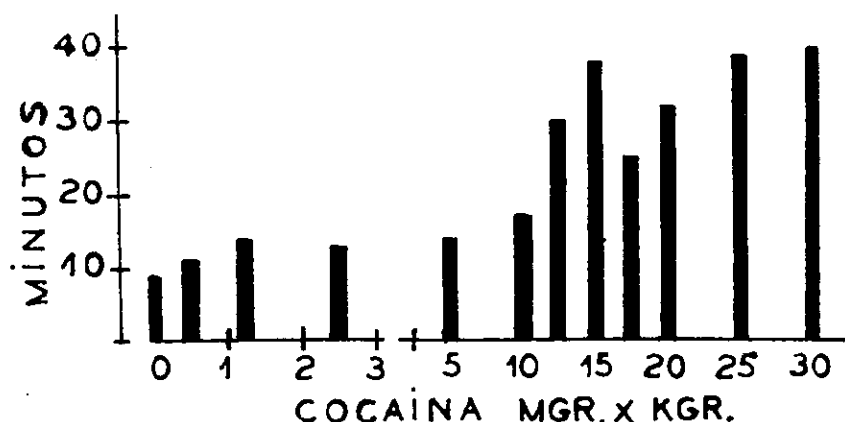


Fig. 7. Aumento del tiempo de supervivencia de los ratones intoxicados por una D. L. 100 de estricnina, por acción de dosis subconvulsivantes de cocaína; ordenada, tiempo de supervivencia en minutos. La primera columna expresa el promedio del tiempo de supervivencia en el grupo de ratones (total 235) que no recibieron una dosis protectora de cocaína. Obsérvese que a medida que se aumenta la dosis, llega al óptimo de 12.5 a 15 mgr. $\times$ Kgr. de cocaína, los tiempos de supervivencia se hacen progresivamente mayores. Este resultado indica que la cocaína disminuye la intensidad de las convulsiones estricnicas.

siones (v. las tablas V y VI y la fig. 7). En efecto, este promedio de tiempo que media entre la inyección de estricnina y la muerte es de 8 minutos en los experimentos de control, pero aumenta siempre, casi hasta cinco veces con la dosis protectora óptima, en todos los ratones que recibieron cocaína. Esta prolongación de la vida indica que las convulsiones estricnicas son mucho más débiles en el ratón cocainizado que en el ratón testigo que sólo recibe estricnina, el que, en efecto, experimenta con la misma dosis tóxica, convulsiones tan intensas que no sobrevive más

TABLA VI

Antagonismo entre cocaína y estricnina en ratones

Número de ratones	Peso en gramos	Dosis de cocaína mgr. × Kgr.	Inyec. de estricnina mgr. × Kgr.	Porcentaje de excitación	Porcentaje de supervivencia	Porcentaje de muertes	Promedio de duración de supervivencia en casos fatales	Porcentaje de convulsiones	Periodo de latencia de convulsiones
30	16-25	40	1.5	83.3	60	40	23'5	46.6	10'
30	16-25	50	1.5	93.3	56.7	43.3	26'2	53.3	7'
30	18-23	60	1.5	93.3	43.4	56.6	48'	63.3	35'
30	16-22	70	1.5	96.6	60	40	54'	53.3	18'4
30	14-21	80	1.5	93.3	50	50	101'	60	15'
30	17-24	90	1.5	100	50	50	88'5	53.3	35'4
30	16-31	100	1.5	86.6	30	70	147'	86.6	48'
30	15-30	110	1.5	90	32	68	109'	66.6	147
30	15-24	120	1.5	100	26.7	73.3	263'	83.3	73'5
30	15-20	130	1.5	100	20	80	137'	83.3	34'4
30	18-30	140	1.5	100	33.4	66.6	180'	77	44'4
30	14-30	150	1.5	100	46.7	53.3	516'	70	236'
30	11-27	160	1.5	100	36.7	63.3	127'	80	42'6

de algunos segundos al inicio de éstas; mientras que en el ratón protegido por la cocaína las convulsiones estrícnicas pueden prolongarse, en casos aislados, hasta 2 o 3 horas. También es importante el hecho que en el ratón no protegido por la cocaína las convulsiones estrícnicas terminen siempre con la muerte, mientras que en el ratón cocainizado la muerte se presenta sólo en ciertos casos. Así, en los ratones que fueron protegidos por 15 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína las convulsiones se presentaron en el 34 % de los casos, mientras que sólo el 20 % murieron, lo que indica un 14 % de ratones que tuvieron convulsiones y que se salvaron. Si examinamos las diferencias porcentuales de mortalidad y convulsiones de la tabla V, llegamos a la conclusión de que la cocaína no sólo disminuye la frecuencia de convulsiones y muertes en el ratón que recibe una dosis letal de estricnina, sino que disminuye la violencia de las convulsiones, y permite la recuperación de éstas en un regular número de casos.

La comparación de las figs. 6 y 8 es, por este motivo, muy ilustrativa, pues se observa una notoria discrepancia entre ambas curvas —la curva de la acción anticonvulsiva (fig. 8) presenta una elevación inferior a la curva de la acción antiletal (fig. 6)— lo que indudablemente demuestra que la cocaína no sólo disminuye la frecuencia de las convulsiones estrícnicas, sino también disminuye su intensidad en los casos en que éstas se presentan, a pesar de la cocainización. Este efecto sobre la intensidad de las convulsiones estrícnicas es análogo al que ya hemos estudiado al tratar de la acción de la cocaína sobre las convulsiones cardíacas en el perro. También la prolongación del tiempo de supervivencia en los animales que experimentaron ataque (fig. 7) demuestra el mismo fenómeno.

Estos resultados invitan a proseguir las investigaciones empleando altas dosis de cocaína, pues si las dosis subconvulsivantes de este alcaloide tienen efecto protector sobre dosis letales de estricnina, conviene saber lo que ocurre en las dosis de cocaína que se aproximan a su umbral convulsivante. En tal caso, el antagonismo debería de transformarse en sinergismo.

Pero los resultados obtenidos con dosis muy altas de cocaína, expuestos en la tabla VI, también nos ofrecen una sorpresa. Aunque no consideramos que este grupo de experimentos tengan valor definitivo en cuanto a la exactitud de la dosis y el porcentaje de las reacciones, parece muy probable que también las altas dosis poseen acción antiestricnica, y que las dosis convulsivantes de cocaína y estricnina se antagonizan recíprocamente, en vez de presentar fenómenos de sinergismo adicional o potenciador.

Por supuesto, como puede apreciarse en la *tabla VI*, a medida que se aumenta la dosis de cocaína, aumentan la frecuencia de las convulsiones y de muerte. Empero, se observa que aun dosis de 160 y 170 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína —que exceden la dosis mínima convulsivante de cocaína en el ratón— poseen efecto protector. También se puede afirmar que en este caso la estricnina a dosis convulsivante posee acción anticocainica. Así, el antagonismo entre cocaína y estricnina es recíproco. Es-

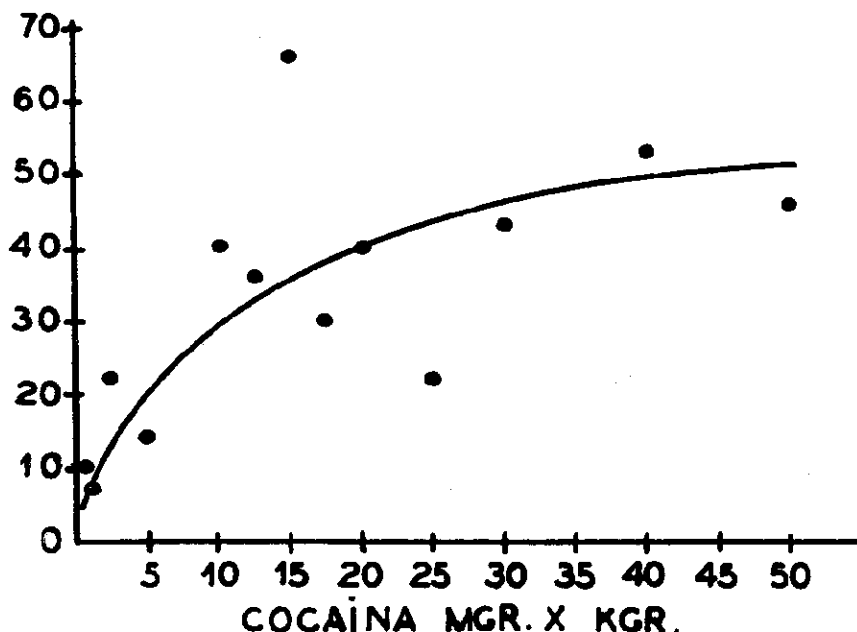


Fig. 8. Acción protectora de la cocaína sobre una dosis máxima convulsivante (D. C. 100) de estricnina. Cada punto del gráfico expresa el porcentaje de ratones que no experimentó convulsiones por el efecto protector de la cocaína. Las columnas de la parte inferior expresan el aumento del tiempo de supervivencia por acción de la cocaína.

peramos estudiar en experimentos ulteriores el efecto de dosis subconvulsivantes de estricnina sobre dosis convulsivantes y letales de cocaína.

También nos demuestran los resultados de la *tabla VI* que la frecuencia e intensidad de los estados de excitación aumentan con las dosis de cocaína y que el período de latencia entre la inyección y el estallido de las convulsiones, y el período de supervivencia, aumentan también en proporción a dicha dosis. Obsérvese en especial la notabilísima dife-

TABLA VII
Interacción de cocaína y estricnina en perros no anestesiados

Número y fecha del experi- mento	Peso en Kgrs.	Cocaína mgr. x Kgr.	Estricnina mgr. x Kgr.	Periodo de la- tencia	Excita- ción	CONVULSIONES		Observaciones	Muerte
						Intensidad	Duración		
Nº 1 A-19.I.43 B-27.I.43 C-8.II.43	5.5	5	0.2			0	0	Hipertonía	
	5.5	0	0.2			0	0	0	
	5.4	0	0.25	10'	+	T. ++	25"	Hipertonía	
Nº 2 A-17.I.43 B-27.I.43	6	5	0.2		0	T. +	5"	Hipertonía	
	6	0	0.2	36'	+	0	0	Polipnea	
Nº 3 A-19.I.43 B-27.I.43 C-11.II.43	6	5	0.2		0	0	0	Hipertonía	
	6	0	0.2		0	0	0	Polipnea	
	5.9	5	0.25	15'	0	0	0	Hipertonía	
Nº 4 A-19.I.43 B-27.I.43	7	5	0.2		++	C. +	5"	Polipnea	
		0	0.2	50'	0	0	0	Polipnea	
		5	0.25		- + -	0	0	Ligera hipertonia	
		0	0.25		0	0	0		
Nº 5 A-11.I.43 B-21.I.43	6	5	0.2		0	0	0	Hipertonía Polipnea	
		0	0.2					Hipertonía Polipnea	
		0	0.25	24'		T. ++	25"		
		7	0.25	5'		T. ++	22"	Gran Hipertonía	

№ 6 A-13.I.43 B-22.I.43	2.4	10 0	0.2 0.2		0	T. C. +++ 0	0 480"		+
№ 7 A-13.I.43 B-23.I.43		10 0	0.2 0.2	100" 90"		T. C. +++ 0	60" 0		
№ 8 A-15.I.43 B-26.I.43	7.5	10 0	0.05 0.05		0 0	0 0	0 0	Midriasis	
№ 9 A-15.I.43 B-26.I.43	7	10 0	0.05 0.05		0 ++ +	0 0	0 0	Midriasis	
№ 10 A-18.I.43 B-30.I.43	7	10 0	0.05 0.03		0 0	0 0			
№ 11 A-18.I.43 B-30.I.43 C-10.II.43 D-28.II.43	5	20	0.2	15'	++ +	T. C. 0	0		+
	5.5	20	0.05	5'	++ +	T. C.	0		+
	5	20	0.1	17'	++ +	T. C.	90"		+
	4.5	20	0.05			0	0		+

rencia del tiempo de supervivencia de los ratones que sólo reciben la dosis letal de estricnina —ocho minutos— y de los ratones protegidos por dosis muy altas de cocaína que en ciertos grupos alcanzan promedios de supervivencias de seis u ocho horas. También es notable la diferencia entre el período de latencia de las convulsiones, de 5 u 8 minutos para la dosis letal de estricnina empleada, y de una a cuatro horas para los ratones protegidos por cocaína (tabla VI).

Antagonismo de cocaína y estricnina en perros. Los resultados de una serie de experimentos sobre la interacción de la cocaína y de la estricnina en el perro no anestesiado, no son demostrativos, lo que depende tal vez, del método seguido. En efecto, las inyecciones de cocaína y de estricnina se aplicaron al mismo tiempo y por vía subcutánea, mientras que en los experimentos del antagonismo de cocaína y cardiazol se aplicó la cocaína siempre unos diez minutos antes que el cardiazol.

No obstante, como puede verse en la *tabla VII*, los resultados tienen algún interés, pues en un caso parece haber operado un efecto antagonista, mientras que en dos casos hubo, aparentemente sinergismo.

No ocurre lo mismo en el perro anestesiado por cloralosa (*tabla VIII*) en el que el antagonismo de cocaína y estricnina se demuestra mucho mejor, y sugiere la posibilidad de utilizar la cocaína, o un estimulante similar, como coadyuvante de los hipnóticos para el tratamiento de las convulsiones.

En los perros cloralosados se pueden provocar intensas y muy prolongadas convulsiones clónicas por dosis de estricnina relativamente pequeñas, incluso por dosis subconvulsivantes para el perro no anestesiado. Así, es interesante comparar las reacciones obtenidas con las mismas dosis (0.1 a 0.2 mgrs. $\times$ Kgr. de peso) en el perro no anestesiado y en el perro anestesiado por cloralosa, que figuran en las *tablas VII y VIII*. Es indudable que la intensidad de la reacción de la dosis más pequeña (0.1 mgr. $\times$ Kgr.) en el perro cloralosado es mucho más notable que la intensidad de la reacción para una dosis doble en el perro no anestesiado.

Las convulsiones clónicas que la estricnina produce en el perro cloralosado pueden mitigarse, y aun suprimirse en ciertos casos, por medio de la cocaína. Gracias a la cocaína, a dosis progresivas como lo indica la *tabla VIII*, disminuye la frecuencia e intensidad de las convulsiones estrícnicas.

En algunos experimentos, como en el correspondiente a la *fig. 9*, se obtuvo trazados de las contracciones rítmicas del esternocleidomastoideo

por acción de la estricnina. En dicha figura se advierte como, a medida que se cocainiza al animal, las contracciones se hacen más raras y acaban por desaparecer. Es de tener en cuenta que las convulsiones clónicas producidas por la estricnina en el perro cloralosado pueden prolongarse, en la forma de sacudidas rítmicas y regulares como se presentan en el primer gráfico de la fig. 9, aun por periodos de una o mas horas.

También se observó en algunos casos que la cocaína disminuye la hiperactividad refleja que siempre se manifiesta en los perros cloralosados; este fenómeno no es constante, pero en los casos en que se presen-

TABLA VIII

Interacción de estricnina y cocaína en perros cloralosados

Número del experimento	Dosis de estricnina mgr. × Kgr.	Número de sacudidas por minuto	Dosis de cocaína mgr. × Kgr.	Número de sacudidas por minuto	Dosis de cocaína mgr. × Kgr.	Número de sacudidas por minuto	Dosis de cocaína mgr. × Kgr.	Número de sacudidas por minuto
1	0.15	48 × 2	2	32 × 2	2	32	..	21
2	0.1	64 × 2	2	64 × 2	6	62	..	62
3	0.2	220	2	32 × 3	2	44	12	24
4	0.2	220	4	60	3	0	..	0
5	0.1	224	3	24	4	4	..	4
6	...	...	..	..	..	..	..	0
7	0.2	240	4	90	4	60	4	60
8	0.1	210	10	200	10	60	..	60
9	0.2	128	5	90	5	60	..	..
Promedio	...	183	..	94	..	46	..	38

ta la cocaína hace, aparentemente, mas profunda la anestesia producida por el cloral. Esta observación está en pugna con la antigua creencia que la cocaína es antagonista del hidrato de cloral, del cual es la cloralosa un derivado.

Interacciones vasculares de cocaína y neuroestimulantes. En la serie de experimentos que consideramos en esta sección hemos intentado averiguar si el antagonismo de la cocaína y neuroestimulantes cardiazol y coramina se presenta también en las reacciones neurovegetativas. Para ello hemos elegido las reacciones vasculares producidas por estas drogas en

el perro curarizado, pues previos estudios¹² han demostrado que el animal curarizado ofrece condiciones óptimas para el estudio de las reacciones neurovegetativas de los estimulantes del sistema nervioso.

El método seguido en esta serie de experimentos consistió en determinar el efecto vascular de una dosis de cardiazol (10 mgrs. $\times$ Kgr.) en el perro curarizado y con respiración artificial, tomando un trazado de tal reacción por los métodos ordinarios de registro. Luego, inyectar una

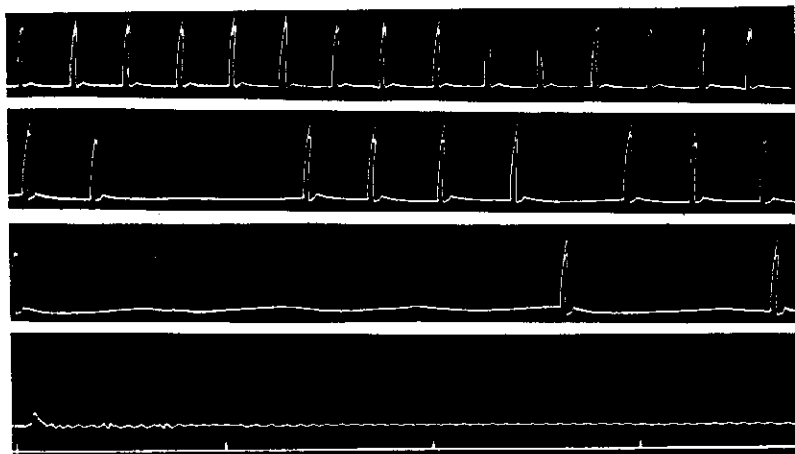


Fig. 9. Acción anticonvulsivante de la cocaína sobre las contracciones clónicas producidas por la estricnina (0.2 mgr. $\times$ Kgr.) en un perro cloralosado. El gráfico corresponde a las contracciones rítmicas del músculo esternocleidomastoideo. El trazado superior antes de la administración de cocaína, presenta cinco contracciones por cada segundo (el tiempo, en la parte inferior, indica una raya por un quinto de segundo). El segundo trazado se efectuó después de la administración de 4 mgr. $\times$ Kgr. de cocaína en la safena; el tercero y cuarto trazados, después de dos nuevas e iguales dosis (total, 12 mgr. $\times$ Kgr.). Obsérvese la reducción progresiva en la frecuencia de las contracciones, y por último su total inhibición, por influencia de la cocaína.

dosis de cocaína y repetir mientras persiste el efecto de esta última, una segunda e idéntica dosis de cardiazol. También se efectuaron experimentos de control (inyección de dos dosis sucesivas de cardiazol en perros no cocainizados, con anestesia por curare y con el correspondiente registro de presión).

¹² C. Gutiérrez-Noriega & H. Rotondo: Revista de Neuro-Psiquiatría, v. 2, p. v. 2, p. 132, 1943.

En el primer grupo de experimentos, *tabla IX*, se inyectó por vía endovenosa 5 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína. El aumento de presión inicial que precede a la segunda inyección de cardiazol corresponde al efecto hipertensivo de la cocaína, no habiéndose verificado esta segunda inyección sino después de 10 minutos a partir de la cocaína. El promedio de seis experimentos indica que la diferencia entre la reacción de la primera inyección de cardiazol (78.3 mm. Hg.) y de la segunda (62.5 mm. Hg.) es relativamente muy pequeña: en efecto la reacción hipertensiva después de la inyección de cocaína sólo es 20 % menos que la inyección antes de

TABLA IX

Interacción de la cocaína y del cardiazol en la presión arterial de perros curarizados

Experi- mento	Presión inicial m.m.Hg.	Inyec. I Aumento de presión m.m.Hg.	Duración de la hiperten- sión	Dosis endove- nosa de cocaína mgr. $\times$ Kgr.	Presión inicial m.m.Hg.	Inyec. II Aumento de presión m.m.Hg.	Duración
1	120	100	11'	5	170	100	4'
2	90	80	5'	5	105	75	2.5'
3	120	180	7'	5	150	130	3'
4	120	50	5'	5	150	50	3'
5	130	30	3'	5	150	10	2'
6	130	30	3'	5	160	10	1'

la cocaína, y puesto que en los experimentos de control (*tabla XI*) la segunda reacción hipertensiva es en un 25 % menos que la primera, podemos afirmar que la cocaína no determinó ninguna modificación significativa, ni antagonista ni sinergista, de la acción vascular al cardiazol. Si en vez de comparar las simples reacciones hipertensivas (calculadas según el ascenso sobre presión inicial previa) tenemos en cuenta las cifras máximas de presión alcanzadas con dos inyecciones de cardiazol (198 mm. Hg. y 210 mm. Hg. respectivamente) tampoco encontramos diferencias significativas.

Los resultados son, aparentemente, más definidos empleando 10 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína por vía subcutánea (*tabla X*) pues en este caso el promedio de las reacciones hipertensivas después de la inyección de cocaína

es 45 % menor que el promedio de las reacciones antes de la cocaína. No obstante la diferencia de los promedios máximos de presión entre la primera y segunda inyecciones de cardiazol es casi nula : 160 mm. Hg. para la primera y 158 mm. Hg. para la segunda, mientras que las diferencias máximas en los experimentos de control son de 200 y 206 mm. Hg. para la primera y segunda inyecciones de cardiazol.

EXPERIMENTOS/CONTROLES TABLA X

Interacción de cocaína y cardiazol en la presión arterial de perros curarizados

Número del experimento	Presión inicial m.m.Hg.	Inyección I Aumento de presión m.m.Hg.	Inyección subcutánea de cocaína mgr. x Kgr.	Presión inicial m.m.Hg.	Inyección II Aumento de presión m.m.Hg.
7	40	110	10	90	40
8	130	80	10	140	60
9	100	90	10	142	60
10	120	15	10	140	24
11	40	90	10	100	30
12	105	40	10	105	20
13	..	..	..	..	..

En síntesis, es probable que la cocaína no actúe como antagonista de la reacción hipertensiva de cardiazol, en cambio es seguro que no actúa como sinergista. Si tenemos en cuenta que la cocaína es estimulante de los centros vasoconstrictores y que potencia la acción de la adrenalina, de la simpatina y de otros simpaticomiméticos, esta falta de sinergismo es muy significativa, pues la hipertensión cardiazólica se debe en parte a un efecto estimulante sobre los centros vasoconstrictores, en parte a un aumento de secreción de adrenalina.

Se efectuó otra serie de experimentos con el objeto de averiguar el efecto de la cocaína sobre la reacción hipertensiva de dosis supraconvul-

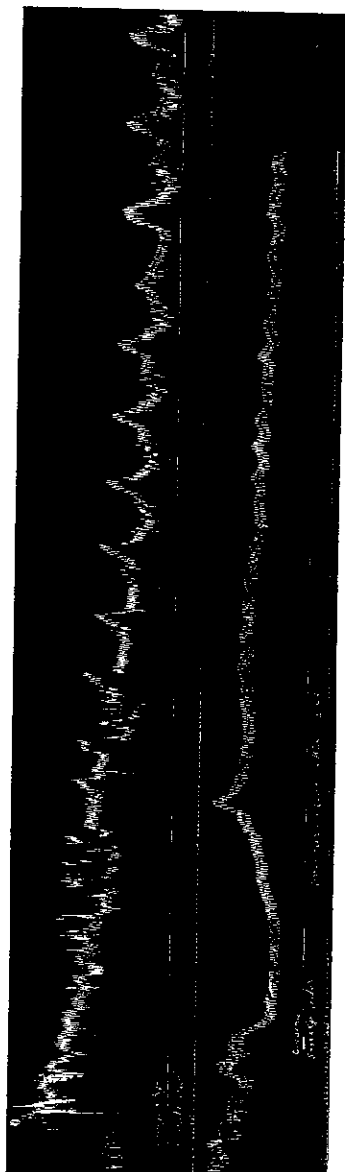


Fig. 10. Bruscas variaciones de la presión arterial (status epilepticus vascular) producidas en un perro curarizado por una gran dosis de cardiazol, inhibidas por acción del clorhidrato de cocaína. El trazado superior corresponde al efecto del cardiazol; obsérvese el típico estado de mal epiléptico vascular después de la gran hipertensión inicial consecutiva a la inyección de cardiazol. En el trazado inferior se manifiesta la completa inhibición de las reacciones de mal epiléptico cardiazólicas determinada por una dosis de 5 mgrs. $\times$ Kgr. de clorhidrato de cocaína por vía endovenosa. Tiempo en segundos.

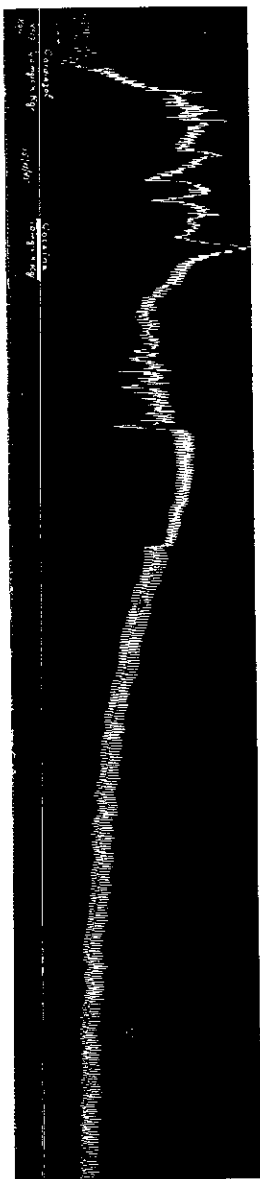


Fig. 11. Antagonismo de cardiazol y de cocaína sobre la presión arterial de un perro curarizado. Obsérvese, comparando este trazado con el correspondiente a la figura 10, que las típicas irregularidades de la hipertensión cardiazólica, han sido inhibidas precocemente por una fuerte dosis de clorhidrato de cocaína. Mientras que la primera parte de la curva se caracteriza por sus ascensos y descensos bruscos correspondiendo cada uno de los primeros a descargas. Trazado del tiempo en segundos.

sivantes de cardiazol o de coramina en el perro curarizado y con respiración artificial. Estas altas dosis producen una típica reacción hipertensiva que, por su correlación al estado de mal epiléptico ha sido llamada *status epilepticus* vascular.¹³ Esta reacción consiste en una serie de paroxismos hipertensivos en rápida sucesión, que en el animal curarizado se manifiestan como equivalentes de las convulsiones a repetición del mal epiléptico.

TABLA XI

Experimentos de control : efecto de dosis sucesivas de cardiazol sobre la presión arterial de perros curarizados

Número del experimento	Presión inicial m.m.Hg.	Inyección I Aumento de presión m.m.Hg.	Presión inicial m.m.Hg.	Inyección II Aumento de presión m.m.Hg.
13	100	120	120	90
14	70	160	70	130
15	140	92	160	70
16	160	70	170	70
17	110	100	160	100
18	30	180	100	60
19	40	50	120	50
20	140	40	140	38

En nuestros experimentos se observó que la inyección de cocaína tiene en muchos casos, pero no siempre, efecto inhibitor de los paroxismos hipertensivos. Bajo la acción de la cocaína la curva de sucesivos ascensos y descensos de presión característica del cardiazol y de la coramina, se transforma en una curva regular y continua. En otros términos, todo parece indicar que bajo la acción del cardiazol o de la coramina los centros vasoconstrictores presentan reacciones intermitentes o fásicas, lo que indica la emisión de salvas de impulsos nerviosos en forma discontinua; mientras que por estímulo de la cocaína los impulsos nerviosos hipertensivos tienen las características de una reacción tónica, es decir, correspondientes a un flujo continuo y regular de impulsos nerviosos (ver las figuras 10, 11 y 12).

¹³ C. Gutiérrez-Noriega & H. Rotondo: Loc. cit

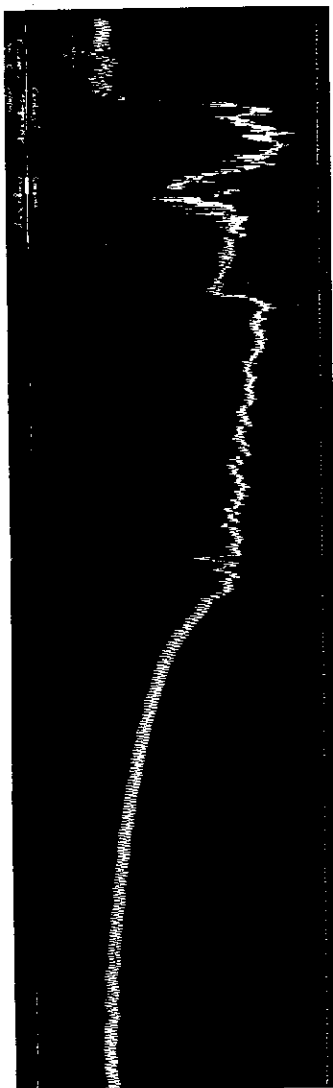


Fig. 12. Antagonismo de los efectos vasculares del cardiazol y de la cocaína con el mismo resultado que el experimento de la figura precedente. También en este caso la inyección de cocaína inhibe las típicas irregularidades de la hipertensión cardiazólica, confiriendo a ésta una ostensible regularidad, que nunca se observa por efecto del cardiazol.

También se observó que en el animal previamente cocainizado rara vez se observa el *status epilepticus vascular* por acción de fuertes dosis de cardiazol, lo que indicaría que la cocaína tiene en este caso efecto preventivo (fig. 13). También es interesante comparar la reacción hipertensiva producida por 30 mgrs. $\times$ Kgr. de cardiazol en un perro curarizado antes de recibir la inyección de clorhidrato de cocaína (fig. 14) y la reacción producida por una dosis mayor de cardiazol (fig. 15) en el mismo animal después de haber recibido 30 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína, divididos en cuatro inyecciones sucesivas. Mientras que la primera inyección de cardiazol nos ofrece una intensa reacción hipertensiva, seguida

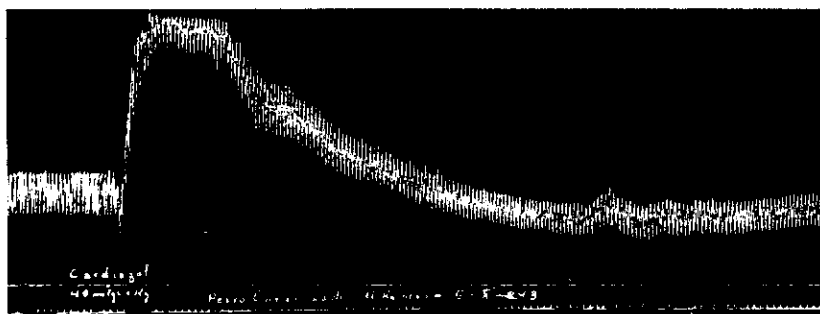


Fig. 13. Hipertensión cardiazólica en un perro curarizado y cocainizado. Antes de la inyección de la dosis supraliminar de cardiazol, se inyectó 10 mgr. $\times$ Kgr. de clorhidrato de cocaína, por vía subcutánea. Obsérvese que la cocainización previa confiere una ostensible regularidad a la hipertensión cardiazólica, que el mal epiléptico vascular no se presenta, y que la duración total del efecto hipertensivo es mucho menor que en los animales no cocainizados previamente, como en la primera parte del trazado de la figura 10. Trazado del tiempo en segundos.

de un típico estado de mal epiléptico vascular, la segunda inyección —practicada una hora después cuando habían desaparecido por completo los efectos de la primera reacción hipertensiva— nos ofrece una reacción hipertensiva menor, y sólo un esbozo de mal epiléptico vascular. Las presiones arteriales en el momento de practicar las dos inyecciones de cardiazol fueron casi iguales, lo que excluye la influencia de este factor (la presión inicial) sobre el resultado de la reacción.

También se observó en algunos experimentos que la reacción hipertensiva producida por la coramina en el perro curarizado es menos intensa después de la cocainización, resultado que puede observarse en la figura 16, en la que la segunda reacción hipertensiva, después de la adminis-

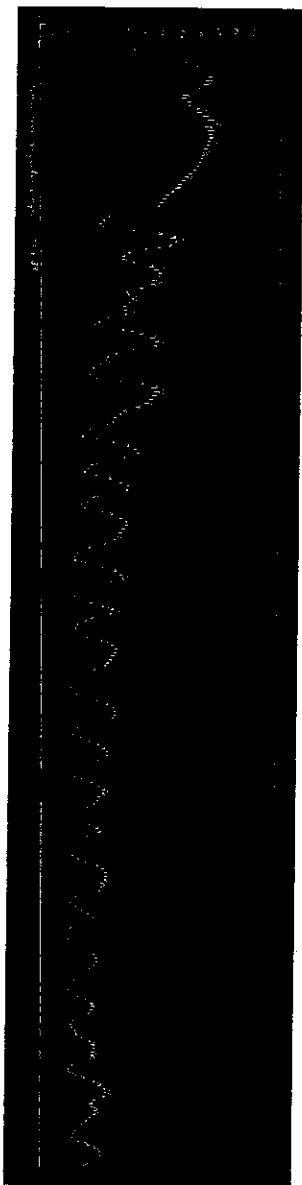


Fig. 14. Estado de mal epiléptico vascular producido en un perro curarizado por 30 mgr. X Kgr. de cardiazol. Carga reacción hipertensiva coincide con débiles contracciones musculares de las extremidades, producidas por las descargas a repetición del mal epiléptico que vencen el bloqueo.

tración de 8 mgrs. $\times$ Kgr. de clorhidrato de cocaína, es mucho menor que la primera, administrada antes de la cocaína.

Finalmente, en algunos casos pequeñas dosis de coramina producen un aumento de excitabilidad del sistema nervioso que se traduce por rítmicas descargas hipertensivas, las que también pueden ser provocadas por mecanismo reflejo por un simple estímulo mecánico sobre el animal. Estas reacciones, las espontáneas y las reflejas, pueden ser suprimidas por inyección de cocaína (fig. 17).

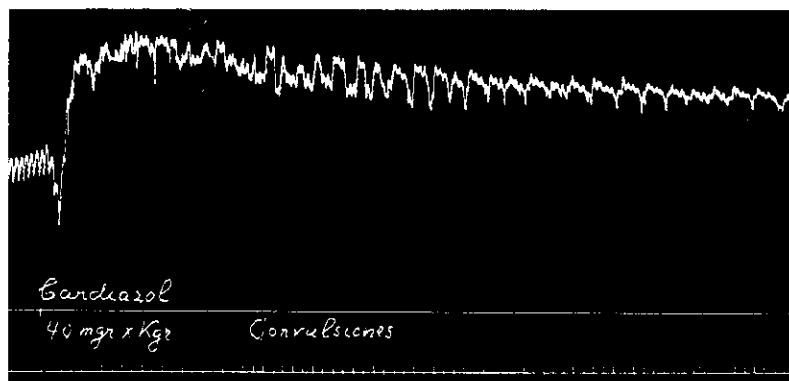


Fig. 15. Reacción hipertensiva producida por 40 mgr. $\times$ Kgr. de cardiazol en el perro correspondiente al experimento de la figura 14, después de haber recibido, en dosis sucesivas, 30 mgr. $\times$ Kgr. de cocaína. Obsérvese que el aumento inicial de presión es mucho menor y que el estado de mal epiléptico vascular sólo está esbozado.

DISCUSIÓN

Conviene, antes de proceder a la discusión, considerar en síntesis los resultados de este trabajo. En oposición a lo que era dable esperar, la cocaína actúa como antagonista de los neuroestimulantes. Se demostró en los experimentos ya citados, que la cocaína disminuye las acciones convulsivantes del cardiazol y de la estricnina. Tal resultado está en completa contradicción con la observación de HARMANN¹⁴ de que el primer alcaloide intensifica las convulsiones cardiazólicas y picrotoxínicas.

También disminuye la cocaína el efecto letal de las dosis tóxicas y de otras reacciones farmacodinámicas originadas por las acciones neuroestimulantes de las drogas citadas.

¹⁴ Harmann: Verhdsch Parmakges Giere, v. 98, 1936 (cit. Biehler).

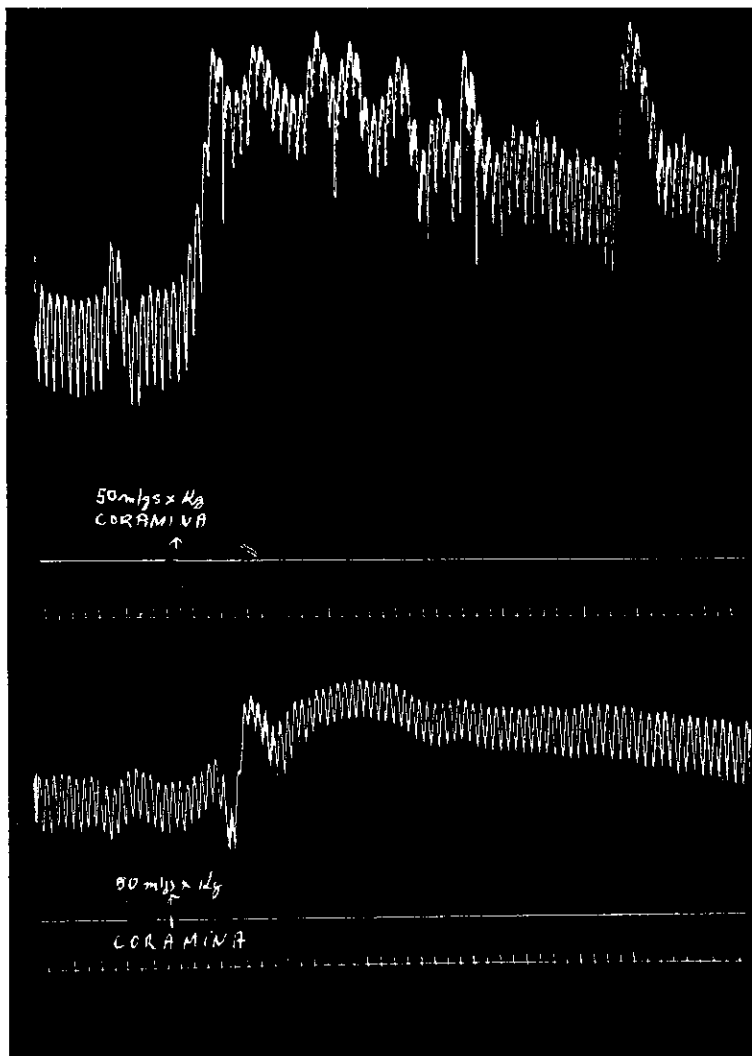


Fig. 16. Reacciones hipertensivas producida por 50 mgr. $\times$ Kgr. de coramina en un perro curarizado. El gráfico superior corresponde a la reacción hipertensiva antes de la administración de cocaína (8 mgr. $\times$ Kgr.). El gráfico inferior corresponde a la reacción hipertensiva para la misma dosis de cocaína después de la cocainización.

Trazado del tiempo en segundos.

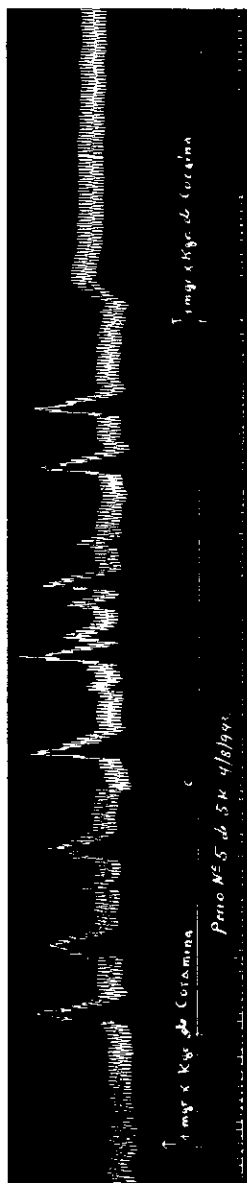


Fig. 17. Reacciones hipertensivas rítmicas de un perro curarizado producidas por la cocaína e inhibidas por la cocaína. Obsérvese la perfecta regularidad de la curva a partir de la inyección endovenosa de esta última droga.

Sin embargo, la cocaína misma es estimulante y convulsivante, y sus acciones aparentemente sedativas o de tipo hipnótico, constituyen un hecho realmente singular e inesperado en la farmacología. Además, la cocaína produce hipertermia —a las dosis empleadas en el perro no anestesiado siempre hay un aumento de uno o tres grados de temperatura— y es bien sabido que la hipertermia favorece la acción convulsivante de las drogas.

Es indudable que el mecanismo de la acción neuroestimulante de la cocaína es distinto del mecanismo de las acciones neuroestimulantes de las otras drogas estudiadas. Pero estas diferencias de los mecanismos de acción no explican el antagonismo.

También el mecanismo de la acción neuroestimulante del cardiazol difiere del mecanismo de la acción neuroestimulante de la estricnina,¹⁵ a pesar de lo cual estos medicamentos actúan en muchos casos como sinergistas.

Puesto que la cocaína actúa como antagonista de los neuroestimulantes tan diversos entre sí como el cardiazol estimulante subcortical, la estricnina, estimulante espinal, suponemos que este antagonismo depende de factores mucho más complejos que el punto de ataque sobre el sistema nervioso.

Por el momento sólo podemos formular hipótesis o conjeturas, puesto que ninguno de los experimentos aquí referidos fué verificado con el objeto de averiguar el mecanismo del fenómeno. Pero puesto que todas las explicaciones propuestas serán objeto de próximos trabajos de investigación, es conveniente discutir desde ahora este problema.

Las hipótesis de trabajo que el resultado de la presente investigación sugiere, son las siguientes :

a) El estado de hiperexcitabilidad producido por la cocaína —en el presente trabajo se utilizaron dosis neuroestimulantes y subconvulsivantes de cocaína— producen en el sistema nervioso condiciones opuestas a las que favorecen la descarga convulsiva. Según esta hipótesis, el antagonismo de cocaína y convulsivantes sólo sería un simple aspecto de un fenómeno mas general, el antagonismo de los estados de excitación y de la descarga convulsiva.

¹⁵ C. Gutiérrez-Noriega: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 2, p. 132, 1943.

b) El efecto excitante de la cocaína sobre la corteza cerebral reforzaría la acción inhibitoria que normalmente ejerce la corteza sobre los centros inferiores.

c) La cocaína actúa como depresor de ciertos grupos de neuronas —por ejemplo del centro respiratorio— que son excitadas por la estricnina y el cardiazol.

d) Finalmente, el antagonismo de la cocaína y de los neuroestimulantes también podría originarse por mecanismos de tipo metabólico, ya sea porque la cocaína induce en la neurona cambios metabólicos opuestos a los que producen en la misma célula otros neuroestimulantes; o porque la cocaína produce en la sangre cambios del metabolismo que determinarían un aumento del umbral general para las drogas convulsivantes.

A favor de la primera hipótesis está el hecho, reconocido hace más de un siglo por los clínicos, de que en el enfermo de epilepsia se observa cierto antagonismo entre los estados de excitación y los ataques convulsivos; y el hecho, recientemente establecido, de que disminuye la susceptibilidad de los pacientes a las dosis convulsivas de cardiazol si se presentan estados de excitación antes de la inyección. También aboga a favor de la primera hipótesis la observación realizada por uno de nosotros (GUTIÉRREZ-NORIEGA) de que los epilépticos resisten durante sus estados de excitación a dosis mucho mayores de cardiazol que las que producen en estos enfermos reacciones convulsivas en condiciones ordinarias o sean cuando están tranquilos.

Sin embargo, sólo nuevas investigaciones experimentales podrían dar una respuesta a esta hipótesis. Si el antagonismo de cocaína y neuroestimulantes sólo constituye un aspecto del antagonismo de estado de excitación y convulsiones todas las drogas que originan excitación deberían reducir la susceptibilidad convulsivante en vez de aumentarla. Esta cuestión será tema de un próximo trabajo.

La primera hipótesis también reposa sobre algunos datos relacionados con la cocaína. Durante la excitación cocaínica hay aumento de la acidez de la sangre, lo que disminuye la susceptibilidad convulsivante; y también, según observaciones de BARBOUR, produce disminución de la hidremia, lo que igualmente disminuye dicha susceptibilidad. Empero, la cocaína, a las dosis que hemos utilizado en este trabajo, produce marcada elevación de temperatura, lo que favorecería las reacciones convulsivas.

Cabe aun considerar la posibilidad que las diversas explicaciones que acabamos de plantear no se excluyan, representando cada una aisladamente un simple fragmento de un mecanismo muy complejo.

Los experimentos efectuados en perros curarizados sobre la interacción de cocaína y cardiazol en la presión arterial no demuestran el antagonismo entre las dos drogas; al menos, los resultados de nuestros experimentos no son por completo demostrativos, aunque no excluyen la posibilidad de un antagonismo de las dos drogas en relación a sus efectos estimulantes sobre los vasoconstrictores.

No obstante, el problema cuenta en este caso con factores periféricos que no se presentan en el caso de la acción neuromotora. La cocaína potencia el efecto de la adrenalina y en general de las drogas simpaticomiméticas, y el cardiazol produce hipersecreción de adrenalina; en consecuencia, es muy significativo que no haya sido posible demostrar un claro sinergismo de los efectos vasculares de estas dos drogas.

De otro lado, el modo de acción y de la cocaína sobre los centros vasoconstrictores es muy diferente. La primera da lugar a una hipertensión durable y regular, mientras que el segundo, a grandes dosis, da lugar a una hipertensión irregular, con ascensos y descensos bruscos, coincidiendo los primeros con las crisis de mal epiléptico. Se observó que la cocaína suprime en muchos casos esta reacción vascular del cardiazol, eliminando los breves paroxismos hipertensivos o de tipo clónico característicos del cardiazol, que son reemplazados por una hipertensión cocaínica de tipo tónico, es decir, sin irregularidades y de larga duración. Finalmente, las reacciones hipertensivas provocadas por mecanismo reflejo en los perros curarizados y excitados por neuroestimulantes (cardiazol y coramina) son debilitadas o suprimidas por la cocaína.

RESUMEN

Se han estudiado los efectos de la cocaína sobre el sistema nervioso central en relación a otros neuroestimulantes. Los resultados son los siguientes :

1. La cocaína a dosis subconvulsivantes actúa como antagonista del cardiazol a dosis convulsivante. Se demostró que en los ratones y conejillos disminuye la frecuencia de las convulsiones cardiazólicas y de otras reacciones originadas por la acción estimulante del cardiazol sobre el sistema nervioso central. También se observó que la cocaína disminuye la mortalidad del ratón tratado con dosis tóxicas de cardiazol.

2. En los perros, la cocaína a dosis subconvulsivantes disminuye la duración y la intensidad de las convulsiones producidas por el cardiazol. Se observó principalmente una reducción de la intensidad y duración de las convulsiones tónicas.

3. La cocaína a dosis subconvulsivantes y convulsivantes actúa como antagonista de la estricnina a dosis convulsivantes y letales. Se demostró que en los ratones disminuye la intensidad y frecuencia de las convulsiones correspondientes a dosis convulsivantes y letales máximas (D. C. 100 y D. L. 100) de estricnina. La cocaína también antagoniza el efecto letal de dosis tóxicas de estricnina.

4. En los perros no anestesiados no se observó ni antagonismo ni sinergismo entre cocaína y estricnina, pero en el perro con anestesia por cloralosa se demostró que la cocaína suprime en muchos casos las convulsiones estrícnicas.

5. En el perro curarizado no se observó ni antagonismo ni sinergismo entre los efectos hipertensivos de la cocaína y de otros neuroestimulantes, pero se demostró que la cocaína suprime en muchos casos las reacciones hipertensivas del cardiazol coincidentes con las descargas convulsivas, en el curso del mal epiléptico. También se observó que la cocaína debilita o suprime ciertas reacciones vasculares de origen reflejo en los perros curarizados y estimulados por neuroestimulantes.

6. Se discute el antagonismo de los efectos neuroestimulantes de la cocaína con los efectos neuroestimulantes de las otras drogas estudiadas (cardiazol y estricnina) y se formulan hipótesis de trabajo.

Expresamos nuestro agradecimiento al Sr. GERMÁN PAREDES, del Departamento de Farmacología del Instituto de Higiene, por su importante colaboración en este trabajo. También reconocemos la contribución del Sr. ALFREDO VERA, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina.

SUMMARY

The effects of Cocaine on the central nervous system have been compared with the action of other neurostimulants. The following results have been recorded:

1. At subconvulsive doses Cocaine acts antagonistically to convulsive doses of Metrazol. In mice and guinea-pigs it was demonstrated that Cocaine diminishes the rate of metrazolic convulsions as well as other reactions of the central nervous system to Metrazol stimulation. It was also ascertained that Cocaine reduces the death rate of mice that have received lethal doses of Metrazol.

2. In dogs, subconvulsive doses of Cocaine diminish the length and intensity of metrazolic convulsions. It was mainly observed a reduction in the intensity and length of the tonic contractions.

3. Cocaine at subconvulsive doses acts as an antagonist to lethal and convulsive doses of Strichnin. Observations made on mice showed that Cocaine cuts down the rate and intensity of convulsions due to maximal lethal and convulsive doses of Strichnin (L. D. 100 and C. D. 100). Cocaine also checks the lethal action of toxic doses of Strichnin.

4. No antagonism or synergism was found between Cocaine and Strichnin in non-anesthetized dogs. However, in dogs under Chloralose anesthesia it was possible to show in many instances that Cocaine may check strichnic convulsions.

5. In curarized dogs no synergism or antagonism in hypertensive reactions was observed between Cocaine and other neurostimulants. However, it was demonstrated in many cases that Cocaine abolishes the hypertensive reactions connected with metrazolic convulsive discharges during epileptic seizures. Observations were also made which showed that Cocaine either weakens or abolishes some reflex vascular reactions in curarized dogs as well as dogs under the effects of some neurostimulants.

6. A discussion is made of the antagonistic action of Cocaine in relation to the action of other neurostimulant drugs studied (Metrazol and Strichnin), and a working hypothesis is suggested.