

OBSERVACIONES SOBRE EL EFECTO DE LA COCA Y DE LA COCAINA EN ESTADOS CARENCIALES DE TIAMINA

CARLOS GUTIÉRREZ-NORIEGA

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

(Recibido para su publicación en Febrero de 1946)

No existe en la actualidad ninguna observación sobre las interrelaciones de cocaína y tiamina. Tampoco tenemos conocimiento de que se haya realizado alguna investigación sobre las interrelaciones de la misma vitamina con otros neuroestimulantes. El problema es, sin embargo, de gran interés científico y práctico, y hay muchas razones para plantearlo. En efecto, los neuroestimulantes intensifican el trabajo muscular, y éste a su vez intensifica el consumo de tiamina; los neuroestimulantes aumenta la resistencia a la fatiga, y la carencia de tiamina produce los efectos opuestos; finalmente, los neuroestimulantes y la tiamina acutan sobre el metabolismo del sistema nervioso. Por estas razones nos ha parecido interesante realizar algunas observaciones sobre las interrelaciones de cocaína y tiamina. En el Perú la mayoría de los obreros toman coca para aumentar su rendimiento de trabajo y su resistencia a la fatiga, pero no sabemos si éste neuroestimulante actúa en el presente caso como un factor que aumenta el ahorro de la vitamina, o que, por el contrario, intensifica su metabolización. Además ¿existe alguna relación entre los efectos de ese alcaloide y los de la tiamina en el mecanismo de sus acciones sobre la fatiga? ¿Permite tal correlación un mejor rendimiento de trabajo con menos dispendio energético?

En el presente estudio presentamos algunas investigaciones que sólo constituyen una aproximación a estos importantes problemas. En primer lugar, hemos tratado de averiguar si el estado de atia-

minosis sensibiliza o no al organismo a la cocaína; en segundo lugar, si la administración cotidiana de polvo de coca o cocaína confiere alguna protección en los animales sometidos a una dieta carente de tiamina, o si, al contrario favorece la aparición de los síntomas beribéricos.

MÉTODO

La primera serie de experimentos consistió en estudiar el efecto del clorhidrato de cocaína en las palomas sanas y en las beribéricas. Para ello se ensayaron las mismas dosis de cocaína (10 mgrs. x Kgr. en un primer sub-grupo y 20 mgrs. x Kgr. en un segundo sub-grupo) antes y después del tratamiento con la dieta carente. La cocaína fue administrada por vía endovenosa y cada reacción fué anotada en sus menores detalles. A fin de evitar los errores resultantes de la variabilidad de las reacciones normales, se trató cada paloma varias veces antes de iniciar el tratamiento con dieta sin tiamina, y luego, se aplicó una inyección semanal durante el período de dieta avitaminósica. Puesto que las palomas bajan de peso en el curso del mismo, la dosis de cocaína administrada se calculó siempre en relación al peso actual. Al estallar los síntomas beribéricos, las palomas fueron tratadas con tiamina, repitiéndose la inyección de cocaína, en algunos casos, después que habían desaparecidos los síntomas beribéricos.

En la segunda serie de experimentos las palomas fueron sometidas a una dieta sin tiamina. En cada caso se obtuvo la curva de peso y el tiempo de aparición de síntomas beribéricos, en los casos en que estos se presentaron. Luego fueron tratadas con tiamina y dieta normal hasta la desaparición de los síntomas y recuperación de su peso. A continuación se reinició el tratamiento con dieta avitaminósica, añadiendo a ésta polvo de coca, a la dosis de 0,5 gr. por paloma y por día. Las reacciones, curva de peso y tiempo de aparición de los síntomas beribéricos, fueron comparadas con el primer tratamiento o tratamiento de control.

En estos experimentos se siguieron las técnicas generales recomendadas para la producción de beriberi en las palomas.¹

RESULTADOS

Aunque la mayor parte de investigadores que se han ocupado del beriberi experimental han atribuído las alteraciones a la carencia de tiamina.

¹ Katharine H. Coward : "The biological Standardisation of vitamins". Londres, 1938.

mina, en los últimos años ha habido una tendencia a atribuir algunas de dichas alteraciones al estado de inanición originado por la vitamina más bien que a la falta de aquella. CHAMBERLAIN¹ y colaboradores fueron los primeros en demostrar que la degeneración nerviosa periférica de los pollos muertos a causa de inanición, era idéntica a aquella originada por avitaminosis B. También ENGEL & PHILLIPS² niegan que las lesiones nerviosas del beriberi se deban a la carencia de tiamina, y afirman que la notable recuperación que se obtiene tratando tal alteración con tiamina se debe a la mejora del apetito. Otros muchos autores, inclusive ELVEHJEM,³ impugnan la especificidad de las lesiones beribéricas.

Tales afirmaciones, sin embargo, aun cuando las consideremos como hechos definitivamente comprobados, no afectan los resultados de nuestros experimentos, pues aun en el caso de las alteraciones nerviosas del beriberi sean producidas por la inanición y no por la carencia de tiamina, tenemos que admitir que dicha carencia existe, puesto que provoca la pérdida del apetito y luego la inanición; luego, la cocaína actúa, de todos modos, en un organismo en estado de carencia.

Al exponer los resultados vamos a considerar, primero, los efectos de la cocaína en la paloma privada de tiamina; luego los efectos de la administración cotidiana de coca sobre la atiaminosis.

1. *Acción de la cocaína en el estado carencial de tiamina.* Los resultados correspondientes a este grupo de experimentos han sido sintetizados en las tablas I y II. La primera corresponde al grupo de experimentos — en total 11 palomas — en que se utilizó la dosis de 10 mgrs. x Kgrs. de cocaína, por vía endovenosa. La tabla II corresponde a 1 grupo de experimentos — total 6 palomas — en que se utilizó la dosis de 20 mgrs. x kgr. de cocaína, por la misma vía.

Antes de iniciar el tratamiento con dieta beribérica, cada paloma recibió una o más inyecciones de cocaína. Se tuvo en cuenta conforme lo indican las tablas, la intensidad de las convulsiones, su duración, o la duración del estado abásico (incapacidad de la paloma para mantenerse

¹ W. P. Chamberlain & col : "A Study of the influence of dice diet and of inanition on the production of multiple neuritis of fowls and the bearing there of on the etiology of beriberi". Phillips. Journ. Sei. B., v. 1, p. 911, 1911.

² R. W. Engel & P. H. Phillips : "Lack of nerve degeneration in uncomplicated vitamin B' deficiency in chick and rat". Journal of Nutrition, v. 16, p. 585, 1938.

³ M. A. Lipschitz, V. R. Potter & C. A. Elvehjem : "Metabolis of pyruvic acid in vitamin B' deficiency and in inanition". Journal of Biological Chemistry, v. 123, p. 267, 1938.

TABLA I

Acción del clorhidrato de cocaína (10 mgrs. x Kgr.), en palomas privadas de tiamina. I. Reacción de la cocaína en estado normal. II. Reacción durante el estado carencial. III. Reacción después del tratamiento con tiamina. Los números de la primera columna señalados con un asterisco indican la existencia de síntomas beribéricos en el animal correspondiente.

Animales experimentados	Observaciones	Tiempo de privación de tiamina	Decremento de peso %	REACCION A LA COCAINA			
				Duración de las convulsiones	Intensidad de las convulsiones	Duración del estado astásico	Duración del estado atáxico
1	I II III	70	23	18'' 0	+ ++ 0	5' 3' 1'	7' 5' 1'
2*	I II	23	35	7'' 0	+ 0	2.5' 3'	3' 4'
3	I II III	36	8	15'' 15'' 5''	+ +++ +	5' 5' 4'	6' 5'
4	I II	36	15	0 0	0 0	0 0	0 4'
5*	I II	27	7	20'' 40''	+ ++	4.5' 3'	5.5' 6'
6*	I II III	26	18	0 7'' 0	0 + 0	0 1' 0	0 2' 3'
7	I II III	22	15	0 0 0	0 0 0	2.5' 0 2'	5' 0 3'
8	I II III	15	21	0 0 0	0 0 0	2.5' 0.5' 3'	5' 4'
9	I II III	15	16	0 0 0	0 0 0	0.5' 4' 0	0.6' 5' 2'
11	I II III	15	34	0 7''	0 +	4' 16'	6' 25'
12	I II III	15	15	0 10'' 0	0 + 0	1' 2' 1'	3' 3'

en pie) y la duración del estado atáxico. Las cifras que figuran en las tablas son el promedio de varios experimentos. Luego se sometió el animal a la dieta avitaminósica, repitiéndose la inyección de cocaína una vez cada semana. Los datos que figuran en la tabla como experimento II corresponden a la reacción de la cocaína en las palomas que presen-

TABLA II

Acción del clorhidrato de cocaína (20 mgrs. x Kgr.) en palomas privadas de tiamina. I. Reacción a la cocaína en estado normal. II. Reacción durante el estado carencial. III. Reacción después del tratamiento con tiamina.

Animales experimentados	Observaciones	Tiempo de privación de tiamina	Decremento de peso %	REACCION A LA COCAINA			
				Duración de las convulsiones	Intensidad de las convulsiones	Duración del estado astásico	Duración del estado atáxico
13	I	15	18	10''	++	9'	13'
	II			10''	++	13'	19'
14	I	11	18	10''	++	11'	15'
	II			6''	+	13'	20'
15	I	15	12	5''	+	9'	14'
	II			15''	++	11'	20'
16	I	15	11	5''	++	9'	14'
	II			6''	+	8'	20'
17	I	15	20	8''	+	10'	15'
	II			10''	+	7'	23'
18	I	15	21	8''	++	12'	20'
	II			5''	+	10'	26'

taban signos de avitaminosis. No fué condición indispensable que se presentaran los típicos síntomas beribéricos (opistótonos, ataques, ataxia). Juzgándose que la pérdida apreciable de peso, la diarrea y el característico aspecto mustio, bastaban para considerar que el animal estaba sufriendo de privación vitamínica. En algunos casos se produjo

la muerte en estas condiciones, a pesar de la administración de tiamina, y no fué posible realizar la contraprueba con la cocaína (experimento III). En los casos que resistieron a la atiaminosis, y que fueron curados con diarias administraciones de tiamina, recibieron, cuando ya habían desaparecido los síntomas de la avitaminosis, una inyección más de cocaína, que en las tablas figura como experimento III.

Los resultados correspondientes a la primera dosis han sido expuestos en la tabla I. De las 11 palomas tratadas, 7 aportaron resultados positivos, es decir, un incremento de sensibilidad a la

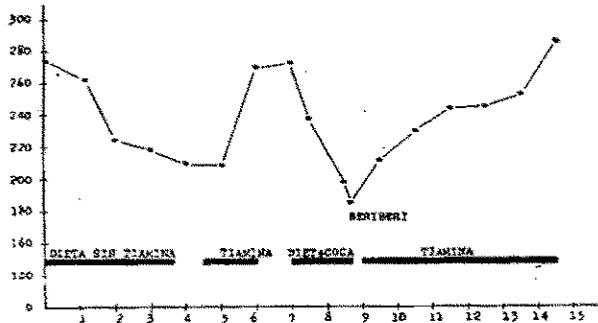


Fig. 1. Efectos de la coca en una paloma sometida a privación de tiamina. La abscisa indica el tiempo en semanas y la ordenada el peso en gramos. La primera parte de la curva corresponde al descenso de peso originado por la privación de tiamina, sin producción de típicos síntomas beribéricos en 25 días de tratamiento. El ascenso de la curva de peso, a continuación, fué determinado por la administración de tiamina (7 mgrs diariamente). Luego se administró la misma dieta sin tiamina más polvo de coca (0.5 grs. diariamente). Obsérvese el brusco descenso del peso corporal, lo que coincide con síntomas beribéricos, a pesar de que la duración de este segundo tratamiento avitaminósico fué mucho más breve que el primero. El tratamiento final con tiamina permite, nuevamente, la recuperación del peso y la supresión de los síntomas.

cocaína durante la privación de tiamina; en tres casos se observó el resultado negativo, es decir, una pequeña disminución de sensibilidad a la cocaína durante la privación de tiamina; un caso, finalmente no aportó resultados significativos. Si se tiene en cuenta que en los resultados negativos las diferencias entre la reacción de control y la reacción en el estado avitaminósico no son muy importantes, y que el número de resultados positivos es más del doble que el número de negativos nos inclinamos a considerar que en el estado carencial de tiamina hay un pequeño aumento de sensibilidad del organismo a la cocaína. La

presencia de síntomas nerviosos no intensifica aparentemente la reacción. Tampoco se observa una significativa relación entre la magnitud de la pérdida de peso corporal y la sensibilización a la cocaína. A propósito, es de advertir que el cálculo de la dosis siempre se hizo en relación al peso actual del animal, lo que excluye la posibilidad de que la mayor intensidad de las reacciones fuera debida a un aumento relativo de dosis. Pensamos, al contrario, que las reacciones habrían sido

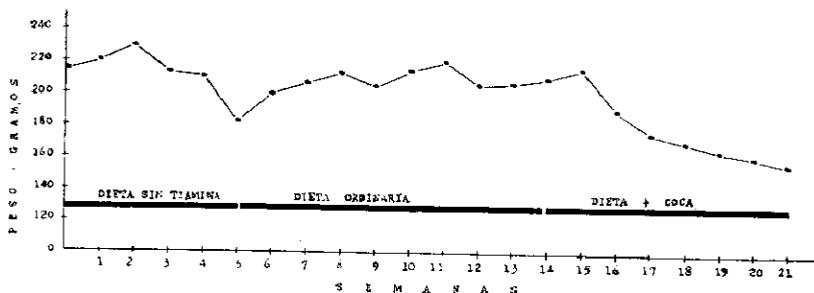


Fig. 2. En general los datos de este gráfico son iguales a los de la figura 1, con algunas diferencias de detalle. Obsérvese que la adición de coca agrava siempre los síntomas debidos a la privación de tiamina.

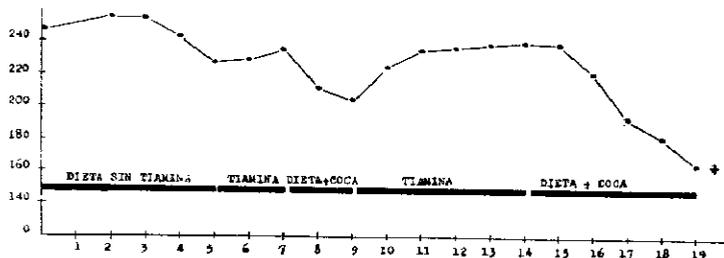


Fig. 3. Efectos de la coca sobre las alteraciones debidas a privación de tiamina. Detalles generales como en la fig. 1. La cruz al final de la curva indica en esta figura, lo mismo que en las siguientes, la muerte del animal al final del experimento.

mucho más intensas si se hubiera empleado una dosis fija en vez de una dosis que tuvo pequeñas fluctuaciones en sentido decreciente por el hecho de haber sido calculada en relación al peso.

Los resultados obtenidos con dosis más altas (tabla II) también indican que la sensibilidad a la cocaína aumenta en el estado carencial de tiamina; en este caso, de seis experimentos, cinco son positivos. Sobre

todo se observa que la duración de los estados astásicos y atáxicos determinados por la cocaína es apreciablemente mayor en la paloma en estado de carencia tiamínica que en la paloma normal. Las diferencias de la intensidad y duración de los ataques convulsivos — que son constantes con estas dosis son menos evidentes, y en varios casos los resultados son negativos.

Efecto de la coca en palomas tratadas con dieta sin tiamina. Los resultados correspondientes a esta serie de experimentos han sido sintetizados en las tablas III y IV y en la figura 1 a 7.

TABLA III

Acción del polvo de coca en palomas sometidas a una dieta sin tiamina.

Animales experimentados	Dosis diaria con coca en grs.	Periodo de tratamiento en días	Peso inicial en grs.	Peso final en grs.	Síntomas beribéricos	Tratada con Vitamina B' con éxito	Muerte
4	0.5	56	210	161	+		
6	0.5	54	318	197	+		+
7	0.5	14	213	158	+	—	+
8	0.5	13	143	113	+		+
1	0.5	37	270	199	+		
3	0.5	40	234	166	?		+
12	0.5	82	237	172	?		+
19	0.5	41	198	150	?		+
22	0.5	41	211	162	?		+
21	0.5	32	266	155	+		+
23	0.5	51	215	158	?		+
24	0.5	32	204	161	+		+

En primer lugar se realizó un experimento de control, consistente en observar las reacciones de la paloma a una dieta beribérica. A continuación cada animal fué tratado con tiamina por vía subcutánea, a las dosis de 7 mgs. diarios, hasta la desaparición de los síntomas y la recuperación del peso. Finalmente, se realizó un tratamiento con dieta sin tiamina más polvo de coca (0.5 gr. al día) que fué mezclado con el ali-

mento. En las figuras 1 y 7 se puede comparar la pérdida de peso originada por la dieta sin tiamina y la pérdida de peso de la dieta sin tiamina más coca. Aparentemente, demuestran estos resultados que la coca acelera las alteraciones producidas por la privación de tiamina.

Se podría objetar que la intensificación de los síntomas no se debe a la intensificación de la avitaminosis, sino a los efectos tóxicos de la coca.

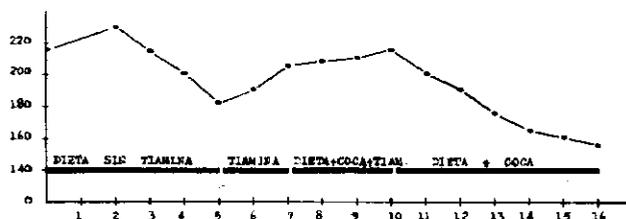


Fig. 4. Efectos de la coca sobre las alteraciones debidas a la privación de tiamina. Obsérvese que la adición de tiamina en la paloma sometida a dieta sin tiamina mas coca, impide la aparición de los síntomas.

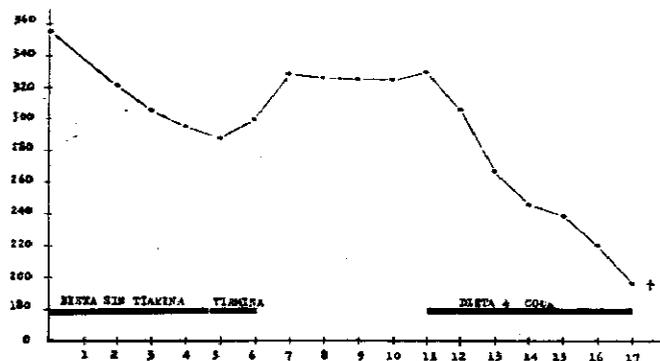


Fig. 5. Efectos de la coca sobre las alteraciones debidas a la privación de tiamina.

En algunos experimentos, como en las fig., se administró dieta avitaminósica más coca y tiamina, y no se observó síntoma alguno; pero los síntomas estallaron violentamente tan luego se suprimió la tiamina.

Se observó, finalmente, que mientras que las alteraciones originadas por la simple privación de tiamina cedían por lo regular con el tratamiento con tiamina, las mismas alteraciones, en los casos que se adminis-

tró coca, terminaron casi siempre con la muerte, no obstante que tales casos fueron también tratados con tiamina. Así, se observa que mientras que la mortalidad en la tabla III (palomas tratadas con dieta beribérica más coca) es igual a 76,9 %, en los experimentos de control (tabla IV) la mortalidad es de 0 %.

TABLA IV

Efectos de una dieta sin tiamina en un grupo de palomas que figuran en la tabla III (experimentos de control).

Animales experimentados	Dosis diaria con coca en grs.	Periodo de tratamiento en días	Peso inicial en grs.	Peso final en grs.	Sintomas beribéricos	Tratada con Vitamina B' con éxito	Muerte
1	0	14	274	210	+	+	—
3	0	37	247	228	+	+	—
4	0	37	215	182	+	+	—
6	0	26	355	296	+	+	—
7	0	15	245	191	+	+	—
8	0	15	168	132	+	+	—
12	0	15	244	208	+	+	—

DISCUSIÓN

El estudio de las correlaciones farmacodinámicas entre las drogas neuroestimulantes y la privación de vitaminas (en especial de las vitaminas que afectan el sistema nervioso) entraña muchos problemas teóricos y técnicos que recién se plantean. Puesto que los neuestimulantes aumentan la resistencia a la fatiga y el rendimiento de trabajo, y puesto que la carencia de tiamina reduce ambos factores, se plantea la cuestión si estas drogas podrían actuar como factores de ahorro en el consumo de dicha vitamina, o si ocurre lo contrario. Puesto que la población nativa del Perú emplea la coca como neuroestimulante, y puesto que su dieta es pobre en vitaminas, consideramos que el problema tiene para nosotros gran valor práctico.

El estudio de los efectos de la cocaína y de la coca en palomas privadas de tiamina indica lo siguiente : a) un discreto aumento de sensibilidad del organismo a la cocaína; b) una intensificación de los síntomas debidos a la carencia de vitamina por la administración cotidiana de polvo de coca. El último resultado excluye la posibilidad de que la coca actúe como un factor de ahorro con respecto a la vitamina considerada, demostrándose que ocurre todo lo contrario, pues hace más grave los síntomas debidos a la carencia vitamínica.

Si tenemos en consideración que la coca actúa sobre el metabolismo de los hidrocarbonados ¹ y el fósforo ² y que aumenta siempre el metabolismo basal ³ y que la tiamina, de otro lado, actúa, fosforilándose, como

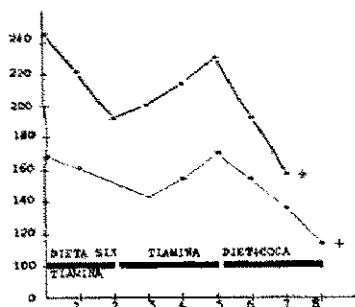


Fig. 6. Efectos de la coca sobre las alteraciones producidas por la privación de tiamina. Cada una de las curvas corresponde a un experimento diferente. Los resultados son los mismos que los expresados en las figuras precedentes.

coenzima de la desintegración de la glucosa, los resultados que hemos obtenido se pueden comprender a base de estas relaciones. En efecto, si la coca aumenta el metabolismo basal y la temperatura corporal a consecuencia de un aumento del metabolismo basal, debe producir, lógicamente, mayor consumo de tiamina. Así se explicaría por qué la administración de coca en las palomas sometidas a dieta sin tiamina acelera y hace más intensos los síntomas de la avitaminosis.

¹ Julio Pons M. : "Acción de la cocaína sobre la glucemia en el perro". Revista de Medicina Experimental, v. 3, p. 179, 1944.

² Julio Pons M. : Se publica en el presente número. — C. Gutiérrez Noriega & V. Zapata Ortiz : Revista de Medicina Experimental, v. 4, p. . . . , 1945.

³ C. Gutiérrez Noriega : "Observaciones en los enfermos mentales habituados a la coca". Act. Médica Peruana, v. 9, p. 154, 1944. — F. Risseberg : "Acción de la cocaína y de la coca en sujetos habituados". Rev. Medicina Experimental, v. 3.

RESUMEN

Se demuestra en este trabajo que la privación de tiamina determina un discreto aumento de la sensibilidad del organismo a la cocaína; y que la administración cotidiana de coca en las palomas sometidas a dieta sin tiamina agrava los síntomas avitaminósicos.

Expresamos nuestro agradecimiento al Sr. GERMÁN PAREDES por su activa y eficaz colaboración en este trabajo.