

ACCION DE LA COCAINA SOBRE EL FOSFORO INORGANICO DEL SUERO

JULIO PONS MUZZO
Departamento de Farmacología
Instituto Nacional de Higiene

(Recibido para su publicación en Agosto de 1946)

La constatación de una hiperglucemia en el perro después de la inyección de la cocaína (1), nos indujo a estudiar en este animal, sometido a la acción de la droga mencionada, el fósforo inorgánico del suero. En varias hiperglucemias transitorias se ha observado, conjuntamente con el incremento del azúcar sanguíneo, una disminución del fósforo inorgánico del suero o sangre total. Ha sido señalado en la hiperglucemia producida, en el hombre o animales de experimentación, por la administración de glucosa (2, 3), adrenalina (4), suspensiones de bacterias muertas (5), etc. También en la hiperglucemia de la fiebre terapéutica (6).

En la literatura que nos ha sido posible revisar, no hemos encontrado datos referentes al presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos trabajado con 12 perros adultos. Por la mañana, después de un ayuno de más o menos 15 horas, se les tomaba una muestra de sangre de la vena yugular y luego se les inyectaba, por vía subcutánea, clorhidrato de cocaína en solución al 1 %, en dosis que variaban entre 5 y 20 mg. por kilo de peso del animal. Una hora después se extraía una segunda muestra de sangre.

Sólo tres animales (2, 8 y 12) fueron estudiados con la dosis inicial de 5 mgr. x kgr. En los restantes ésta fué de 10 mg. Las dosis siguientes, que se les administró con dos o más días de intervalo, fueron de 10, 15, 18 y 20 mgr. x kgr. Pero, sólo cuatro animales (4, 5, 10 y 12) alcanzaron esta última dosis. Los perros 1, 3, 7 y 9 murieron después de recibir 15 mgr. En tres (2, 6 y 8) nos detuvimos en 18 mgr. x kgr..

por haber presentado fuertes convulsiones. El perro II murió después de recibir 18 mgr.

CUADRO 1

Variaciones del fósforo inorgánico del suero (mg. %) después de la inyección de cocaína

Perro Nº	10 mg. por kilo de peso		15 mg. por kilo de peso		18 o 20 mg. por kilo de peso *	
	Antes de la inyección	Una hora después	Antes de la inyección	Una hora después	Antes de la inyección	Una hora después
1	4.4	2.6	4.1	2.6	—	—
2	5.0	4.4	—	—	5.3	8.9
3	4.3	2.6	4.2	2.7	—	—
4	5.6	5.2	5.2	4.7	5.9	4.6
5	6.2	6.0	6.3	5.3	6.2	10.4
6	5.4	4.2	4.7	4.0	4.8	10.3
7	4.8	3.8	4.3	3.0	—	—
8	4.4	4.7	4.5	5.3	4.4	5.9
9	5.0	3.8	5.5	5.5	—	—
10	4.5	3.8	—	—	4.3	4.0
11	4.6	4.5	4.0	4.3	4.7	4.6
12	4.0	3.1	4.2	4.0	3.7	6.1
Media ± E. S.	4.85 ± 0.18	4.05 ± 0.28	4.70 ± 0.23	4.14 ± 0.34	4.91 ± 0.29	6.85 ± 0.92

Las determinaciones de fósforo inorgánico se realizaron en el suero, empleando el método de Benedict y Theis en los primeros casos y el de Fiske y Subbarow en los siguientes.

* Los valores referentes a los perros 2, 6, 8 y 11 corresponden a 18 mg. por kg.; los demás a 20 mg. por kg.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos demuestran que la mayor parte de las veces, la cocaína produce una alteración en la concentración del fósforo inorgánico del suero. Esta variación no siempre tiene lugar en el mismo sentido; en unos casos se produce una disminución y en otros un aumento, dependiendo de la dosis inyectada. Como puede verse en el cuadro I, las dosis de 10 y 15 mgr. x kilo de peso, con frecuencia, disminuyen en forma marcada la cifra normal de fósforo inorgánico. En cambio, las dosis de 18 o 20 mgr. la incrementan en forma considerable en la mayor parte de los casos.

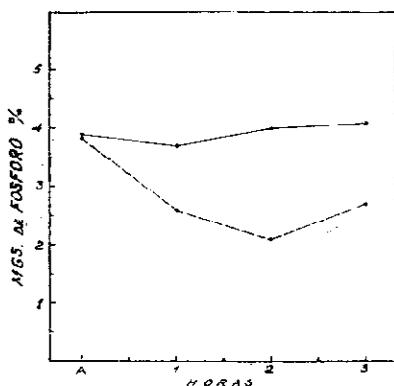


Figura 1.

Perro 12. Variaciones del fósforo inorgánico producidas por la cocaína (5 mgrs. por kilo). Línea continua, fósforo normal. Línea discontinua, fósforo después de la administración de cocaína. A, en ayunas.

En tres observaciones con la dosis de 5 mgr. x kgr. —que no han sido incluidas en el cuadro debido a su reducido número— obtuvimos también una significativa disminución del fósforo. Una de ellas, correspondiente al perro 12, está consignada en las figuras 1 y 2.

Los resultados presentados en la figura 1 corresponden a dosajes repetidos a intervalos de una hora durante un período de tres horas, al estado normal y después de la inyección de 5 mgr. de cocaína x kgr. Se realizaron con un intervalo de dos días y manteniendo al animal en ayuno desde la tarde anterior. Dichos resultados demuestran que al estado normal y en ayunas, el fósforo inorgánico del suero no varió en forma significativa durante este período de tiempo. En cambio, la co-

CUADRO 2

Variaciones del fósforo inorgánico del suero en relación con los trastornos motores

Perro Nº	10 mg. por kilo de peso		15 mg. por kilo de peso		18 o 20 mg. por kilo de peso	
	Variación en el fósforo %	Alteraciones motoras	Variación en el fósforo %	Alteraciones motoras	Variación en el fósforo %	Alteraciones motoras
1	- 41	Agitación ++	- 36	Convulsiones ++	-	-
2	- 12	Agitación +	-	-	+ 68	Convulsiones +++
3	- 39	Agitación +	- 36	Convulsiones +++	-	-
4	- 7	Agitación +	- 10	Agitación +	- 23	Convulsiones +
5	- 3	Agitación +	- 16	Agitación +	+ 68	Convulsiones ++
6	- 22	Agitación +	- 15	Agitación +	+ 114	Convulsiones +++
7	- 21	Agitación +	- 30	Agitación +	-	-
8	+ 7	Convulsiones +	+ 18	Agitación +++	+ 34	Convulsiones +++
9	- 24	Agitación ++	0	Agitación +++	-	-
10	- 15	Agitación +	-	-	- 7	Agitación +
11	- 2	Agitación +	+ 7	Agitación ++	- 2	Agitación ++
12	- 22	Ninguna	- 4	Agitación +++	+ 65	Convulsiones +++

Las variaciones del fósforo han sido expresadas en % del valor normal hallado antes de la inyección de cocaína. Las disminuciones van precedidas del signo - y los aumentos del signo +.

caína produjo una marcada disminución de su concentración, que se hizo más intensa a la segunda hora, modificándose ligeramente a la tercera.

En el cuadro 2 hemos relacionado las variaciones del fósforo con los trastornos motores que presentaron los animales, teniendo en cuenta que un incremento del fósforo del plasma ha sido observado en el hombre durante los ataques epilépticos (7) y en animales bajo la acción de drogas convulsivantes (7, 8). En el cuadro indicado puede verse que, exceptuando tres observaciones correspondientes a los perros 1, 3 y 4, con las dosis de 15, 15 y 20 mgr. x kgr., respectivamente, las disminuciones corresponden a estados de agitación ligeros (+) (+ +) o mode-

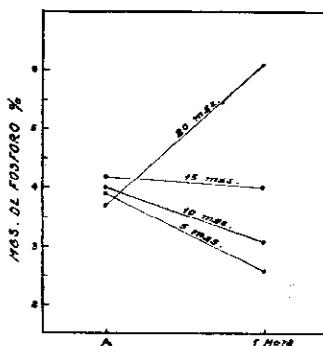


Figura 2.

Perro 12. Variaciones del fósforo inorgánico del suero en relación con la dosis de cocaína administrada (mgs. por kilo). A, en ayunas.

rados mientras que los fuertes aumentos coinciden con convulsiones moderadas (+ +) o intensas (+ + +). El perro 12 mostró una caída del fósforo sin presentar trastorno motor alguno.

DISCUSIÓN

Según nuestros resultados, en el perro normal, la cocaína produce —la mayor parte de las veces— una significativa disminución del fósforo inorgánico del suero a dosis de 5, 10 y 15 mgr. x kgr. de peso y por vía subcutánea, y un marcado incremento a dosis convulsivantes.

FELDMAN y asociados (9), estudiando las variaciones de la glucemia producidas por la cocaína en la rata, llegaron a la conclusión que, en el animal normal, esta droga estimula tanto el sistema vago-insulinico como el simpático-adrenalinico, pero que su acción sobre el primero es en-

mascarada por una excitación más poderosa del segundo. En efecto, en la rata normal, la cocaína produce hiperglucemia; en los animales privados de la porción medular de las suprarrenales hipoglucemia; en aquellas en las que además de esta operación se les hizo la sección subdiafragmática de los vagos, esta droga no produce cambios significativos en el azúcar de la sangre y, por último, en los animales únicamente vagotomizados determina una hiperglucemia de mayor intensidad que la observada en las ratas normales. Nosotros hemos demostrado que, en el perro, la cocaína produce también una hiperglucemia (1).

Por otra parte, es conocido que la administración de glucosa, insulina o adrenalina determinan, en el animal normal, una disminución del fósforo inorgánico del suero o de la sangre total, la cual según estudios de SOSKIN, LEVINE y HECHTER (10), es debida exclusivamente a la acción de la insulina. Los investigadores citados han comprobado que esta alteración no se produce cuando glucosa o adrenalina son administradas a perros pancreatoprivos, lo cual no tendría otra explicación que la falta de secreción de insulina, inducida por la hiperglucemia que producen estas sustancias. En los animales privados de la porción medular de las suprarrenales, la insulina disminuye el fósforo inorgánico como en el animal normal.

Por consiguiente, tenemos por un lado a la insulina como factor que disminuye el fósforo inorgánico del suero, y por otro lado que la cocaína estimula la secreción de esta hormona, no sólo en forma indirecta mediante la hiperglucemia que produce por su acción estimulante de la secreción de adrenalina, sino también actuando directamente sobre el nervio vago. La asociación de ambos hechos podría explicar la disminución del fósforo inorgánico que hemos constatado por acción de la cocaína. Es conocido que la insulina es necesaria para los procesos de fosforilación que preceden a la glucogénesis y oxidación de los hidratos de carbono.

Lo expuesto en el párrafo anterior no descarta la posibilidad que la cocaína, por una acción directa, dé lugar a modificaciones del fósforo sanguíneo. Estudios posteriores aclararán este punto.

El incremento del fósforo inorgánico por las altas dosis de cocaína, es probable que sea un fenómeno secundario, dependiente de las convulsiones que presentaron los animales; aunque, como ya lo hemos hecho notar (cuadro 3), en tres observaciones un estado convulsivo coincidió con una caída de él. Un aumento del fósforo del plasma ha sido observado en el hombre durante los ataques epilépticos (7) y en animales de

experimentación por acción de drogas convulsivantes como el thujone, cardiazol o picrotoxina (7, 8). Según WEIL y LIEBERT (7), la cantidad de fósforo que aumenta en la sangre procedería del músculo, probablemente por hidrólisis de la fosfocreatina. Para CICARDO (8) tendría un origen cerebral, por el hecho de haber constatado dicho aumento en animales en los cuales las contracciones musculares habían sido eliminadas por destrucción de la médula y además fué mucho mayor en la sangre recogida por trepanación del seno longitudinal superior.

RESUMEN

Se ha estudiado la acción de la cocaína sobre el fósforo inorgánico del suero en el perro, obteniendo los siguientes resultados :

1. A las dosis de 5, 10 y 15 mgr. x kilo de peso y por vía subcutánea, la cocaína produce con frecuencia una significativa disminución del fósforo inorgánico del suero.

2. A dosis convulsivantes su acción es en sentido inverso, determinando en la mayor parte de los casos un marcado incremento de este constituyente sanguíneo.

3. Se sugiere que la disminución del fósforo inorgánico del suero puede ser resultado de un aumento de la secreción de insulina, lo cual se debería a la hiperglucemia que suele producir la cocaína, o a una acción directa de esta droga sobre el vago.

El aumento del fósforo que se observó con las altas dosis tendría un mecanismo diferente al anterior, relacionado probablemente con las crisis convulsivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. PONS M. : *Revista de Medicina Experimental*, v. 3, p. 179, 1944.
2. J. P. BOSE & U. N. DE : *Ind. Journ. Med. Res.*, v. 26, p. 645, 1939.
3. C. F. CORI & G T. CORI : *J. Biol. Chem.*, v. 94, p. 581, 1932.
4. F. MC VICAR & V. G. HELER : *J. Biol. Chem.*, v. 137, p. 643, 1941.
5. M. E. DELAFIELD : *J. of Path & Bact.*, v. 35, p. 53, 1932.

6. M. B. KIRSTEIN & L. BROMBERG : *J. of Lab. & Clin. Med.*, v. 25, p. 7, 1939-40.
7. A. WEIL & E. LIEBERT : *Arch. Neurol. Psychiat.*, v. 37, p. 584, 1937.
8. V. H. CICARDO : *Rev. de la Soc. Argentina de Biología*, v. 21, p. 54, 1945.
9. J. FELDMAN, R. CORTELL & E. GELLHORN : *Am. J. Physiol.*, v. 131, p. 281, 1940.
10. S. SOSKIN, R. LEVINE & HECHTER : *Am. J. Physiol.*, v. 134, p. 40, 1941.