

INTOXICACION CRONICA POR COCAINA. I. EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO Y REPRODUCCION DE LAS RATAS

C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & V. ZAPATA ORTIZ

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

(Recibido para su publicación en Setiembre de 1946)

Se han publicado muchos estudios, observaciones clínicas y trabajos experimentales, sobre la intoxicación aguda originada por la cocaína. Acerca de la intoxicación crónica por la misma droga también se han hecho muchas publicaciones, la mayoría de las cuales se refieren a la habituación, la cocainomanía en el hombre y cocainismo experimental en los animales, lo que indica que se ha descuidado el estudio de otros aspectos de la toxicidad crónica de la cocaína, a parte de la toxicomanía ya indicada.

El estudio de la intoxicación crónica producida por la cocaína —excluyendo los fenómenos peculiares de la habituación— tiene en la actualidad una gran importancia, en particular en el Perú, en Bolivia y en otros países de Sud América donde el hábito de la coca se ha difundido en forma considerable. Ya hemos observado que sólo en los dos primeros países que hemos mencionado se consumen por lo menos 10'000,000 de kilogramos de hojas de coca anuales, cuyo contenido aproximado en cocaína es de 70,000 kilogramos.¹ En el Perú, según los datos obtenidos del "Extracto Estadístico del Perú" se consumen según las últimas informaciones cerca de 7'000,000 de kilogramos de coca anuales, y sólo se exportan 500,000 kilogramos. Esto quiere decir que los habituados a la coca consumen por lo menos 49,000 kilogramos de cocaína. Si se tiene en cuenta que cada coquero consume, por término medio, 50 grs. de coca al día y, probablemente, 127 grs. de cocaína al año, un simple cálculo indica

¹ C. Gutiérrez-Noriega : "Investigaciones sobre la habituación a la coca", América Clínica, v. 9, p. 36, 1946.

que existe en el Perú, aproximadamente, 385,826 coqueros, lo que sólo representa el 5.5% de la población total del Perú. Nunca se ha practicado un censo de la población de coqueros, pero se puede afirmar que su porcentaje en relación a la población total es mucho mayor que el calculado, lo que indica, indudablemente, que el consumo de coca anual debe ser mucho mayor que el aportado por los datos estadísticos. Es casi seguro que una gran parte de la producción y del consumo escapa a la vigilancia y cálculo oficiales.

En realidad, no todos los andinos son coqueros. Debemos excluir a la mayoría de mujeres y niños, que por lo general no tiene el hábito de la coca. Tampoco es general entre los hombres. De todas maneras, los cálculos precedentes, por muy defectuosos que sean, nos ponen en evidencia que existe una población considerable, que fluctúa entre 300,000 a 400,000 hombres por lo menos, que ingieren diariamente 4 a 6 mgrs. de cocaína por kilogramo de peso corporal. Dejando a un lado todos los problemas correspondientes a la narcomanía, se plantea la cuestión de la importancia que este alcaloide podría tener como factor de intoxicación crónica.

Los estudios que vamos a referir a continuación constituyen la primera aproximación de este problema. Hemos estudiado el efecto de la cocaína en la rata, cuya resistencia a la cocaína es por lo menos 20 veces mayor que en el hombre. Debemos tener muy en cuenta esta diferencia para apreciar los resultados.

MÉTODO

Para estudiar la intoxicación crónica producida por la cocaína en las ratas, se agregó el clorhidrato de cocaína a la comida habitual de estos animales. Se eligieron ratas jóvenes, en pleno periodo de desarrollo, a fin de observar los efectos de la intoxicación sobre las curvas de crecimiento. Por lo regular cada grupo que recibía idéntica dosis estaba formado por camadas de ratas a partir de la cuarta o quinta semana después del nacimiento. Puesto que nuestras ratas recibían una dieta especial compuesta de proteínas, hidratos de carbono, grasas y vitaminas en forma pulverulenta, se mezclaba una solución de cocaína con dicho polvo alimenticio, de modo que formaba una pasta que era consumida íntegramente por el animal de experiencia. Todos los animales experimentados se alimentaron con idéntica ración alimenticia. Las dosis diarias de cocaína fueron calculadas según el peso de las ratas. Estas se dividieron en lotes, según las dosis cotidiana de alcaloide que recibían. Di-

chas dosis fluctuaron entre 100 y 1600 mgrs. de clórhidrato de cocaína por kilogramo de peso. El período de observación duró de seis a doce meses, excluyendo aquellos animales que murieron precozmente a consecuencia de acciones tóxicas. Durante este tiempo se registraban los pesos semanalmente.

Con el fin de observar los efectos tóxicos no sólo sobre el peso corporal y las curvas de crecimiento sino también sobre la capacidad de procrear y sobre la vitalidad de los descendientes, se puso en las mismas jaulas machos y hembras.

Después de la muerte debida a intoxicación se hizo la autopsia de los animales, y exámenes histológicos en algunos casos. En un segundo grupo de experimentos, el clorhidrato de cocaína se inyectó interdiariamente por vía subcutánea. Estos experimentos comprenden dos grupos de animales : el primero recibió una dosis constante de clorhidrato de cocaína (60 mgrs. $\times$ Kgr.), como en los experimentos en que la droga se administró por vía oral. En el segundo grupo la cocaína se administró a dosis progresivas.

RESULTADOS

En esta exposición de los resultados obtenidos vamos a referir, en primer lugar, lo que corresponden a los experimentos en que la cocaína fué administrada por vía oral, y en segundo lugar los que corresponden a experimentos en que la cocaína fué administrada por vía subcutánea.

Toxicidad crónica de la cocaína administrada por vía oral y con los alimentos. Como fué indicado al tratar del método de trabajo, las ratas se separaron en lotes, en jaulas independientes y alimentadas con una dieta especial que contenía dosis de cocaína especiales para cada grupo. Se registraron los pesos una vez por semana. Las variaciones de peso de cada grupo fueron comparadas a las variaciones de peso de un grupo testigo, alimentado en las mismas condiciones, pero que no recibió cocaína. Aunque los experimentos se hicieron individualmente, siguiéndose un registro especial de las variaciones de peso de cada rata, sólo ofrecemos los promedios de cada grupo, a fin de evitar un exceso de tablas o de gráficos.

El primer grupo estuvo formado por 27 ratas de ambos sexos, que recibieron con la alimentación 100 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína. En estos animales el experimento se inició a partir de la quinta semana de vida. En la fig. 1 tenemos la curva de crecimiento de estas ratas y al mismo

tiempo la curva de crecimiento de las ratas testigos, que no recibieron cocaína. Cada punto de la curva representa el promedio de peso del total de animales experimentados. En dicha fig. 1 puede apreciarse que no hay ninguna alteración significativa entre la curva de crecimiento de las ratas tratadas con cocaína y la curva de crecimiento de las ratas testigo. Tampoco se observó diferencia significativa entre la capacidad de procreación de ambos grupos, pues los primeros partos se iniciaron

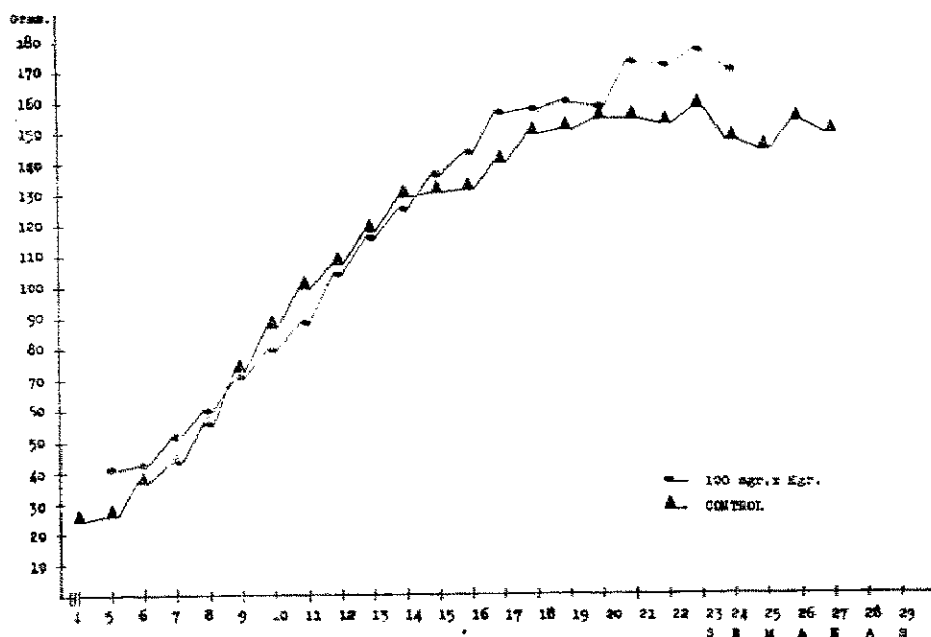


Fig. 1. Curvas de crecimiento de ratas sometidas a la acción de la cocaína a la dosis diaria de 100 mgrs. x Kgr. (línea con círculos) y de ratas testigos no tratadas con cocaína (línea con triángulos).

a las 14 semanas de la vida en el grupo testigo y a las 15 semanas en el grupo que recibió cocaína. Se observó que en este último había más actividad motriz a consecuencia de la dieta con cocaína. En conclusión, la dosis diaria de 100 mgrs. x Kgr. la cocaína no determinó alteraciones ostensibles en las ratas. En el segundo grupo de experimentos, en total 6 ratas, la dosis de cocaína se aumentó a 200 mgrs. x Kgr. iniciándose el experimento a partir de la cuarta semana de vida. En comparación con la curva de crecimiento del grupo testigo, la curva de este grupo de ra-

tas presenta un significativo decremento (fig. 2). Aunque no se presentó una diferencia apreciable durante las cuatro primeras semanas del tratamiento con la cocaína, se observó una ostensible merma en el aumento de peso de las ratas tratadas a partir de esta época, la que persistió hasta el final del experimento. También conviene observar que mientras la curva de crecimiento del grupo testigo o de control sigue una dirección uniformemente ascendente, la curva de los animales tratados es irregular, presentándose, a partir de la cuarta semana de tratamiento —octava

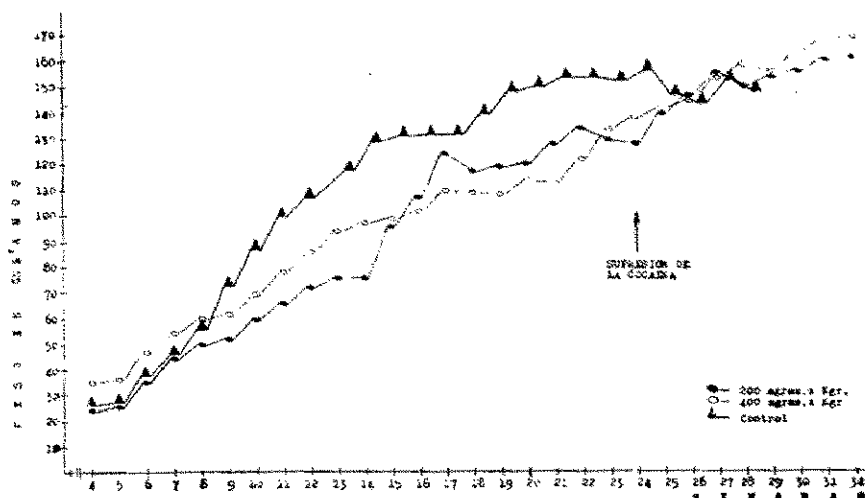


Fig. 2. Curvas de crecimiento de ratas sometidas a la acción de la cocaína (dosis diarias de 200 y 400 mgrs. x Kgr.). Obsérvese que las curvas de las ratas tratadas son inferiores a la curva de las ratas de control, pero que esta diferencia desaparece al suprimir la cocaína.

semana de vida—, un ascenso brusco, seguido de un nuevo estacionamiento del aumento de peso corporal.

El tratamiento con cocaína fué suspendido en la semana 24 (el período total de tratamiento fué de cinco meses), presentándose desde ese momento un progresivo aumento de peso, hasta igualar el peso de las ratas de control. Esto quiere decir que el retardo de crecimiento originado por la cocaína no es definitivo, desapareciendo al suprimirse la administración de la droga.

Ya hemos observado que en el grupo de ratas precedentes no se presentaron alteraciones en los descendientes ni retardo de la época de pro-

creación. En el presente grupo tampoco se presentaron alteraciones en los descendientes pero sí un significativo retardo en la procreación. Las primeras crías aparecieron a las 14 semanas de vida en el grupo de control, mientras que en las ratas que recibieron 200 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína aquellas se presentaron en la 25ª semana de vida.

En el grupo de ratas tratadas con 400 mgrs. $\times$ Kgr. de peso las alteraciones de la curva de crecimiento no son, aparentemente, mayores que las que fueron observadas en el grupo precedente (fig. 2). Ello se explica, posiblemente, porque este grupo de ratas —siete en total— tenía al iniciar el tratamiento con cocaína en la 4ª semana de vida, un prome-

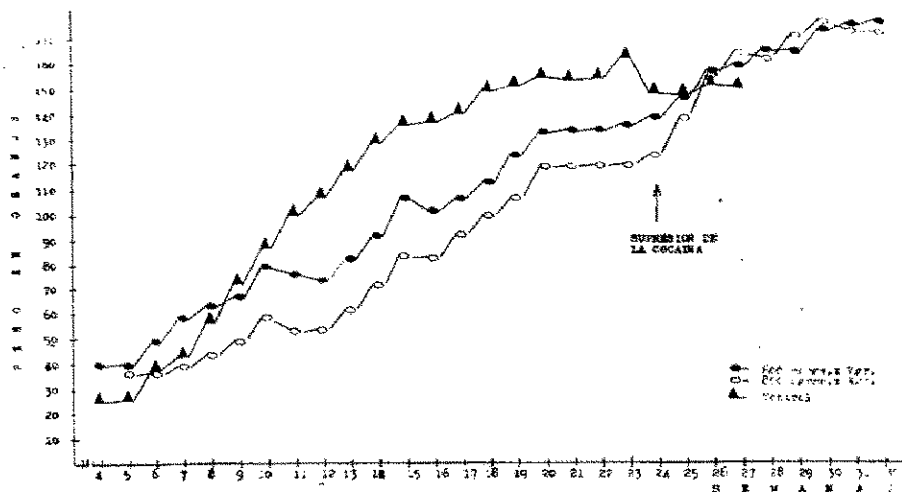


Fig. 3. Curvas de crecimiento de ratas tratadas con dosis diarias de 600 y 800 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína. Obsérvese que ambas curvas son inferiores a la curva testigo de las ratas no tratadas (línea con triángulos), desapareciendo esta diferencia tan pronto se suprime la cocaína. Obsérvese también la irregularidad de las curvas de las ratas tratadas en comparación a la curva de control.

dio de peso superior al grupo control y al grupo de ratas tratadas con 200 mgrs. $\times$ Kgr. Obsérvese en la fig. 2 que la curva se iguala con la curva de control al suprimirse la cocaína.

En cambio, las alteraciones respecto a la capacidad de procreación fueron más marcadas, pues en este grupo las ratas fueron estériles mientras duró el experimento. En este grupo de ratas se observaron los primeros efectos letales debidos a la intoxicación crónica por cocaína, pues dos ratas murieron en el curso del experimento. Esto indicaría que la

minima dosis letal, en experimentos de curso crónico, corresponde a 400 mgrs. $\times$ Kgr.

Las curvas de crecimiento correspondientes a las ratas que recibieron 600 y 800 mgrs. $\times$ Kgr. de peso pueden apreciarse en la fig. 3. Compárese los decrementos observados con las curvas de las figuras 1 y 2, y se advertirá que existe una significativa relación entre la magnitud de la alteración de crecimiento y la dosis cotidiana de cocaína. La curva correspondiente a la dosis de 600 mgrs $\times$ Kgr. es el promedio de 6 ratas, y la curva correspondiente a 800 mgrs. $\times$ Kgr. es el promedio de 8

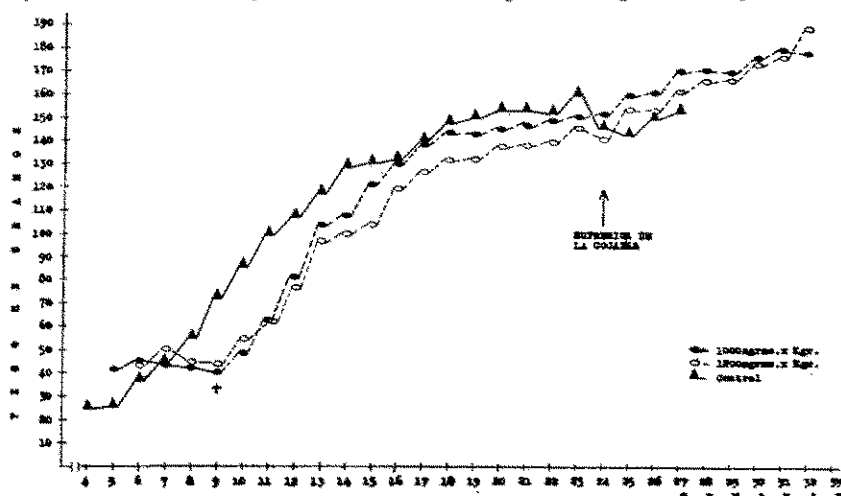


Fig. 4. Curvas de crecimiento de ratas tratadas con dosis diarias de 1,000 y 1,200 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína. La muerte de la mayoría de los animales se produce entre las semanas octava y novena. Las curvas formadas por líneas discontinuas corresponden a ratas supertolerantes, cuyo peso, al final del experimento, se iguala casi al de las ratas de control.

ratas. En ambas curvas se observan los ascensos irregulares que ya hemos señalado antes. En ambas se observa un aumento de peso hasta lo normal al suprimirse la cocaína. Respecto a la capacidad de procrear, las alteraciones guardan alguna relación con la magnitud de la dosis; en efecto, las primeras crías se presentaron a la 31ª semana de vida en el grupo que recibió 600 mgrs. $\times$ Kgr. y a la 27ª semana de vida en el grupo que recibió 800 mgrs. $\times$ Kgr. Es significativo, además, la muerte precoz de las crías en estos dos grupos, lo que indicaría que la cocaïnización a altas dosis tiene efectos tóxicos sobre la vitalidad de los descendientes. También es de observar que en algunos casos se comprobó la

muerte precoz de los descendientes en ratas en las que ya se había suspendido el tratamiento con cocaína, y, en consecuencia, no es posible atribuir dicha mortalidad a un efecto tóxico agudo. En el grupo de 600 mgrs. no se observó mortalidad, pero en el grupo de 800 mgrs. murieron dos ratas en el curso del tratamiento.

En los grupos de ratas tratadas con 1,000 y 1,200 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína las alteraciones fueron mucho mayores. La fig. 4 corresponde a los promedios de peso de tres ratas para el primer grupo y de 5 para el segundo. Se observa que tan altas dosis producen una completa inhibición del crecimiento durante las 4 ó 5 primeras semanas; al término de este período se produce la muerte de casi todos los animales tratados.

Ocorre en este caso un hecho significativo. Una rata de cada grupo sobrevivió, y presentó una curva de crecimiento, a pesar de que se continuó su tratamiento con tan altas dosis de cocaína, que en poco difiere de la curva de crecimiento de los controles. Estas ratas suprarresistentes eran de sexo femenino. El hecho es muy interesante y revela la existencia de individuos que tienen una tolerancia a la cocaína muy superior a lo normal.

En la fig. 5 presentamos los resultados correspondientes a dos grupos de ratas tratadas con 1,400 y 1,600 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína respectivamente. El primer grupo estaba formado por seis ratas y el segundo por 3. Las ratas del primero murieron, excepto una, entre la 4ª y 5ª semana de tratamiento, mientras que las ratas del segundo grupo murieron todas en la segunda semana.

El sobreviviente del primer grupo, que continuó recibiendo la extraordinaria dosis de 1,400 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína durante 5 meses, también constituye un caso de tolerancia supernormal a la cocaína. Este animal, lo mismo que los supertolerantes ya señalados, era hembra. Al suprimirse la cocaína su peso aumentó ostensiblemente.

Puesto que se ha demostrado que los barbitúricos son eficaces para el tratamiento de la intoxicación aguda producida por cocaína (TATUM y colaboradores), en un grupo de experimentos tratamos de averiguar si estos hipnóticos tienen algún efecto protector en la intoxicación crónica con cocaína. Con este propósito administramos diariamente, a tres ratas, la dosis de 1,400 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína, la que, según las observaciones antes referidas produce una mortalidad cercana al 100% en el curso de la primera y segunda semanas a partir del inicio del tratamiento. Estas ratas recibieron al mismo tiempo que la dosis letal de cocaína, 200 mgrs. $\times$ Kgr. de fenobarbital. El experimento, según lo indica la correspondiente curva de crecimiento que aparece en la fig. 5, se inició

en la quinta semana de vida, y se prosiguió en todos sus detalles siguiendo la misma técnica que en los experimentos ya citados. Se observó que las ratas casi no aumentaron de peso en el curso de las tres primeras semanas de tratamiento; luego se inicia un aumento de peso progresivo pero muy inferior al que corresponde a los organismos de control. Se dio término al experimento suprimiendo la dosis protectora de fenobarbital y continuando el tratamiento con la cocaína, lo cual dió

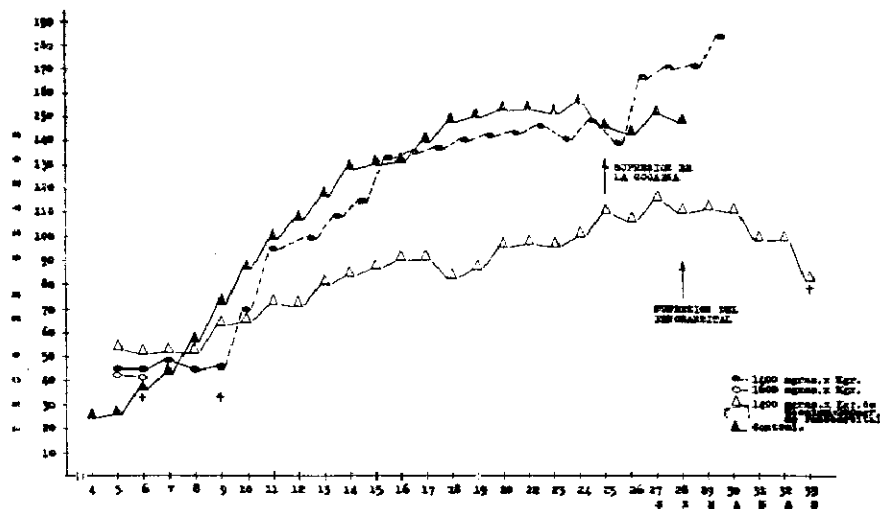


Fig. 5. Curvas de crecimiento de ratas tratadas con dosis cotidianas de 1,400 y 1,600 mgrs. x Kgr. Obsérvese que todos los animales del último grupo mueren en la primera semana de tratamiento, y que la mayoría de los del primero mueren entre las semanas tercera y cuarta de tratamiento. La curva discontinua corresponde a una rata supertolerante que, a pesar de la alta dosis de cocaína, presenta una curva casi igual a la curva testigo. La curva de triángulos vacíos corresponde a un grupo de ratas tratadas simultáneamente con cocaína (1,400 mgrs. x Kgr.) y fenobarbital (200 mgrs. x Kgr.). Obsérvese que el barbitúrico ejerce un efecto protector sobre el efecto letal de la cocaína, pero no impide el retardo del crecimiento. La supresión del fenobarbital determina un brusco descenso de peso y la muerte de todos los animales tratados.

por resultado un inmediato descenso del peso, y la muerte de los animales cinco semanas después de suprimido el fenobarbital. El resultado indica, que el fenobarbital tiene un efecto protector en la intoxicación crónica producida por cocaína, lo mismo que en la intoxicación aguda, pero este efecto protector es mucho más notable sobre el efecto letal de la cocaína que sobre la perturbación que la droga produce sobre el crecimiento de los organismos crónicamente intoxicados.

El resumen de esta serie de experimentos, que presentamos en la tabla I, nos indica las relaciones entre la dosis cotidiana de cocaína y la intensidad de los efectos tóxicos. Obsérvese en dicha tabla el progresivo efecto perturbador sobre la fertilidad de las ratas, que se hacen por completo estériles a partir de las dosis de 800 mgrs. $\times$ Kgr. Obsérvese también que la mortalidad por intoxicación crónica se inicia a la dosis de 400 mgrs. $\times$ Kgr. y que llega a su maximun (D. L. 100) a la dosis de 1,600 mgrs. $\times$ Kgr.

TABLA I

Dosis de Cocaína mgr. $\times$ Kgr.	Nº de ratas estudiadas	Decremento porcentual en la 8ª semana de vida	Decremento porcentual en la 16ª semana de vida	Primeras crías (semana de vida)	Número de muertos	Semana en que se inicia la mortalidad
0	9			14	0	—
100	27	+ 2	+ 10	15	0	—
200	6	— 8	— 26	25	0	—
400	7	+ 2	— 31	0	2	22
600	6	— 6	— 32	31	0	—
800	8	— 15	— 51	27	2	9
1,000	3	— 15		0	2	7
1,200	5	— 13		0	4	8
1,400	6	— 13		0	5	6
1,600	3			0	3	5
1,400 + F.B.	3			0	0	0

Tanto la tabla I como el examen de las figuras 1, 2, 3, 4 y 5, revela interesantes relaciones entre los efectos tóxicos y las semanas octava a novena de vida. En efecto, en las figuras 2 y 3 se advierte que es a partir de esta época en que el efecto tóxico sobre el crecimiento se presenta en forma más ostensible. En otros términos, a partir de esta época las curvas de crecimiento de las ratas tratadas se hacen ostensiblemente inferiores a la curva de crecimiento de los controles. Además, en las figs. 4 y 5 se advierte que los máximos efectos letales se presentan también entre la octava y novenas semanas de vida (o sea después de tres o cuatro semanas de tratamiento, puesto que este se inició siempre a la cuarta o quinta semana de vida). No sabemos si esta coinci-

dencia en cuanto a la época en que se inicia los máximos efectos tóxicos se relaciona con fenómenos de tolerancia, o bien, lo que nos parece más probable, con una aceleración del crecimiento a partir de las fechas indicadas.

Toxicidad crónica de la cocaína administrada por vía subcutánea. En esta serie de experimentos, también verificados en ratas, se administró la cocaína a dosis constantes, como en los experimentos en que se usó la vía oral, y a dosis progresivas.

El primer grupo de experimentos comprende 11 ratas que recibieron 60 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína interdiariamente. La dosis en total co-

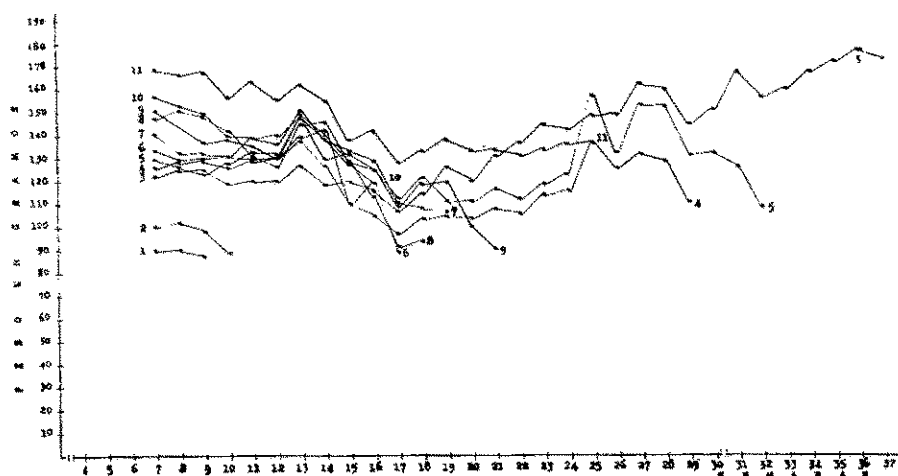


Fig. 6. Ratas tratadas interdiariamente con 60 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína por vía subcutánea. Cada curva corresponde a uno de los animales tratados, y su terminación indica el éxito letal.

responde casi a la cuarta parte de la dosis empleada en el experimento de la figura 2. Los resultados de esta dosis sobre las variaciones de peso se han representado en la fig. 6, en la que cada curva corresponde a una de las ratas estudiadas. El efecto tóxico se traduce por un regular descenso de peso, muy ostensible en el curso de las primeras diez o doce semanas de tratamiento. La mayoría de los animales tratados mueren en esta época. Las demás mueren entre la 13ª y 26ª, escapando un solo individuo a los efectos letales de la cocaína.

No es posible establecer una comparación entre los resultados de este experimento y los correspondientes a la dosis de 100 mgrs. $\times$ Kgr. de co-

caina por vía oral (fig. 1), pues en este último caso se trabajó con ratas jóvenes a partir de la quinta semana de vida, mientras que en el experimento que ahora describimos los animales eran más viejos, aunque aun en período de crecimiento. A pesar de esta diferencia, nos llama la atención la elevada mortalidad de este experimento que indica, sin duda, que la cocaína es considerablemente más tóxica por vía subcutánea que por vía oral.

En una segunda serie de experimentos se administró la cocaína por vía subcutánea y a dosis progresivas, en inyecciones interdiarias. Se emplearon once ratas, y se inició el experimento con 30 mgrs. $\times$ Kgr. de

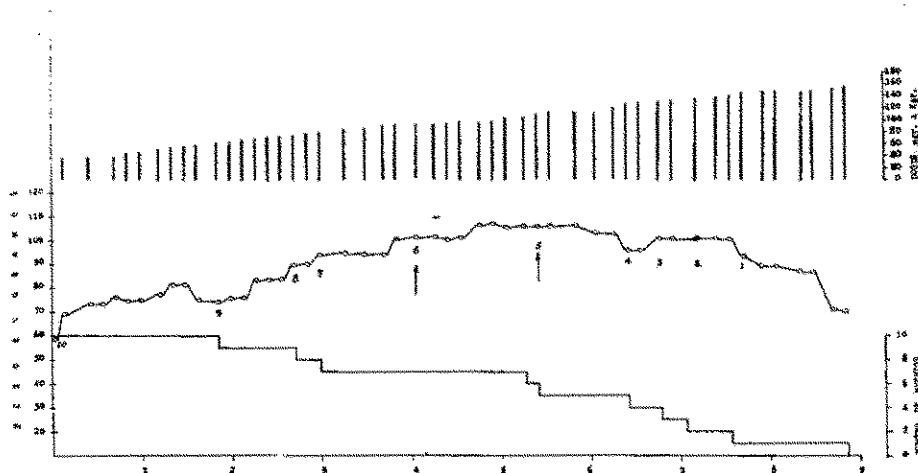


Fig. 7. Efecto de dosis progresivas de cocaína por vía subcutánea en un grupo de ratas. Las columnas superiores indican las dosis, la curva indica las variaciones de peso, y el trazado inferior la mortalidad.

peso, aumentando la dosis cada dos inyecciones. En la fig. 7 se ofrece una relación esquemática de los aumentos de dosis, de las variaciones de peso y de la mortalidad. La máxima dosis soportada fué de 155 mgrs. $\times$ Kgr. y la mínima 80 mgrs. $\times$ Kgr. Puesto que las ratas normales soportan dosis muy grandes de cocaína —y se ha demostrado que la dosis letal media (D. L. 50) por vía subcutánea corresponde a 250 mgrs. $\times$ Kgr.*— debemos admitir que la administración progresiva de la droga no determinó fenómenos de tolerancia, sino mas bien los resultados opuestos. Es indudable que la curva de mortalidad correspondiente a la fi-

* Rose, Coles & Thomson : Journ. Lab. Clin. Med., v. 15, p. 731, 1930.

gura 7, indica una toxicidad mucho mayor de la cocaína que la toxicidad que se observa en ratas normales que por primera vez reciben la droga.

En una tercera serie de experimentos también se inyectó la cocaína por vía subcutánea y a dosis progresivas interdiariamente; pero se realizó el experimento con las ratas sobrevivientes del experimento en que durante seis meses se administró 100 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína por vía oral (fig. 1). Puesto que este grupo de animales experimentó un prolongado tratamiento con la droga, era de esperar que presentaran fenómenos de tolerancia. Este lote de ratas fué dividido en dos subgrupos.

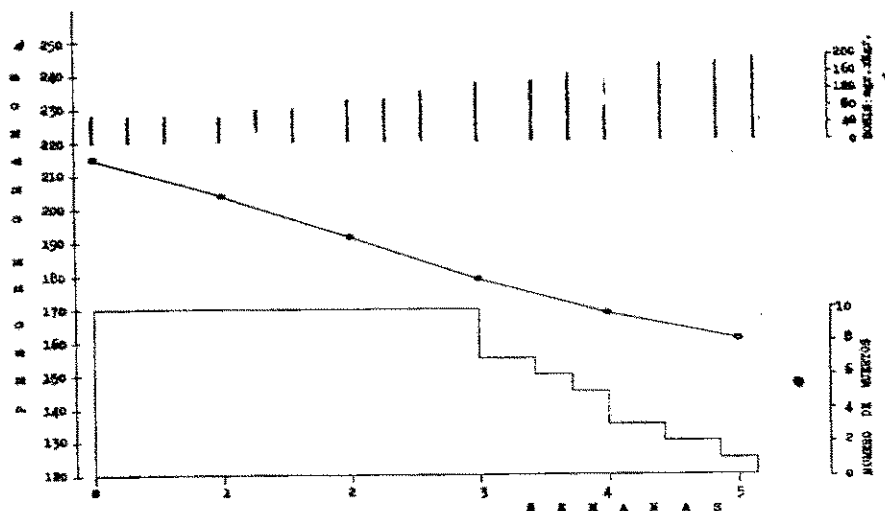


Fig. 8. Efecto de dosis progresivas de cocaína por vía subcutánea en ratas tratadas previamente con cocaína por vía oral. El tratamiento por vía subcutánea se inició inmediatamente después de suprimir el tratamiento por vía oral. Los detalles de la figura corresponden a la precedente.

El primero (fig. 8) estuvo formado por 10 animales que fueron tratadas con dosis subcutáneas tan luego se suspendió el tratamiento oral; el segundo (fig. 9), formado por igual número de animales, empezó el tratamiento un mes después de la supresión del tratamiento oral. Esta división en dos subgrupos tenía por objeto averiguar si los fenómenos de sensibilización o de tolerancia, persisten o desaparecen después de algún tiempo, como en el caso de la morfina.

En el primer subgrupo (fig. 8) la mortalidad se inició con 100 mgrs. $\times$ Kgr. y terminó con 180 mgrs. $\times$ Kgr. En el segundo subgrupo se

inició con 120 mgrs. $\times$ Kgr. y terminó con 200 mgrs. $\times$ Kgr. No existe, en realidad, diferencia significativa. Tampoco existe una diferencia significativa en las curvas de mortalidad (figs. 8 y 9), pues en ambos subgrupos la muerte de todos los animales se produce después de la quinta semana de tratamiento.

Si tenemos en cuenta que el grupo de ratas tratadas con dosis subcutáneas y que no recibieron previo tratamiento oral (fig. 6) presentan dosis letales máximas y mínimas, relativamente inferiores, se podría suponer que en esta última serie el previo tratamiento oral determinó una ligera tolerancia. Si tenemos en cuenta que los animales de ese expe-

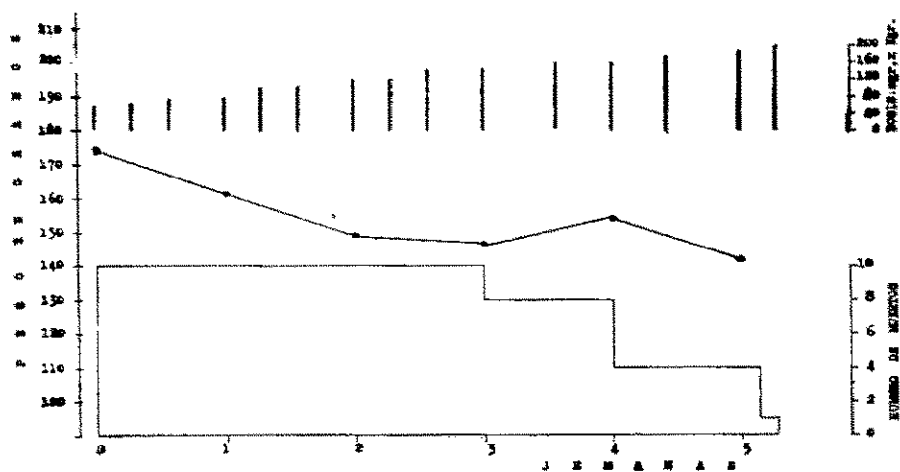


Fig. 9. Efecto de dosis progresivas de cocaína por vía subcutánea en ratas tratadas previamente con cocaína por vía oral. El tratamiento por vía subcutánea se inició 30 días después de suprimido el tratamiento por vía oral. Los detalles de la figura son los mismos que las precedentes.

rimento presentan una curva de mortalidad mucho mas prolongada, y que el experimento dura en total unas 16 semanas (fig. 7) mientras que en la última serie sólo cinco semanas (figs. 8 y 9), la diferencia de las dosis letales deja de ser significativa. La conclusión es que en todas las series de ratas tratadas por vía subcutánea, no se observaron fenómenos de tolerancia, sino al contrario, fenómenos de sensibilización. Finalmente, la toxicidad mucho más elevada que presenta la cocaína cuando se administra por vía subcutánea se explicaría no sólo porque siempre esta vía de penetración ofrece una toxicidad mayor que la vía oral, sino

porque en el primer caso se administra la droga en una sola inyección, mientras que en los experimentos en que aquella se administró por vía oral la ingestión se hizo en el curso del día y con los alimentos.

Observaciones anatomo-patológicas. En algunas ratas que murieron a consecuencia de la intoxicación cocaínica, se practicó la autopsia. Se observaron principalmente, alteraciones hepáticas macroscópicas y microscópicas. Estas alteraciones serán tratadas en un estudio ulterior.

DISCUSIÓN

Se han publicado algunos trabajos sobre el cocainismo agudo experimental (observaciones de TATUM & ATKINSON y de TATUM & COLLINS) y también muchas observaciones sobre el cocainismo crónico en relación a la tolerancia y a la habituación (observaciones de EHRLICH, GIOFFREDI, WIECHOWSKI, RITTER, GRODE y de TATUM & SEEVERS). Ninguno de estos trabajos se refiere a la zona manejable de las dosis de cocaína que el animal ingiere cotidianamente con la dieta. La determinación de dichas dosis nos ha interesado en particular, porque en el Perú y en otros países sudamericanos existe una gran población habituada a la coca y, en consecuencia, a dosis cotidianas de cocaína. Por lo mismo, es importante averiguar qué cantidades de cocaína administrada cada día, son compatibles con la vida y la salud, y las cantidades que producen alteraciones.

Los experimentos verificados con ratas a las que se administró la cocaína a dosis comprendidas entre 100 y 1.600 mgrs. $\times$ Kgr. y por vía oral, indican que la vida es compatible con la primera dosis, que no altera la curva de crecimiento de los animales ni las funciones de reproducción. A la dosis de 200 mgrs. $\times$ Kgr. ya se observan algunas alteraciones sobre la curva del crecimiento y las funciones reproductivas. A la dosis de 400 mgrs. $\times$ Kgr. se acentúan las alteraciones antes indicadas, y, además, se observan los primeros éxitos letales como consecuencia de la intoxicación crónica. Cada aumento de dosis, a partir de la última mencionada, origina un incremento de efectos tóxicos, en particular de mortalidad. Con 1.600 mgrs. $\times$ Kgr. el efecto letal es completo, y casi todos los animales que reciben tan alta dosis mueren en el curso de la primera semana. La intoxicación crónica retarda la actividad procreadora de la rata, y disminuye la vitalidad de los descendientes, que mueren pocos días después de nacer. También se observó que algunas

ratas murieron a consecuencia del parto, fenómeno que se observó en ciertos casos cuando ya se había suprimido la administración de cocaína.

Nos ha llamado mucho la atención la resistencia supernormal de algunas ratas a la cocaína. Así, con dosis comprendidas entre 1,000 y 1,400 mgrs. $\times$ Kgr. se observó la muerte de la mayoría de los animales a breve plazo, y la supervivencia de uno o dos animales de cada grupo, cuyas curvas de crecimiento fueron casi normales a pesar de las enormes dosis de cocaína que recibían cada día. Este hecho indica que hay ratas que tienen una *tolerancia natural supernormal* con respecto a dosis letales de cocaína.

La supresión de la cocaína en las ratas tratadas durante seis a ocho meses no originó ostensibles síntomas de abstinencia. También hemos demostrado que el fenobarbital protege la vida de las ratas que reciben dosis letales de cocaína, siempre que se administre cotidianamente con la última droga. Empero, el fenobarbital no impide los efectos tóxicos sobre el crecimiento y la actividad reproductiva de las altas dosis de cocaína. Este efecto protector antiletal del barbitúrico indica que los efectos letales crónicos de la cocaína se deben principalmente a su acción neuroestimulante de la cocaína, la única acción de este alcaloide que el fenobarbital contrarresta. El fenobarbital no impide otros efectos tóxicos de la cocaína. En el experimento a que nos referimos, la supresión de las dosis protectoras de fenobarbital en las ratas que reciben 1,400 mgrs. $\times$ Kgr. de cocaína, determinó la muerte de las mismas a breve plazo. Este resultado indica que tampoco hubo, en las condiciones en que se realizó este experimento, tolerancia adquirida.

En la serie de experimentos en que la cocaína se administró por vía subcutánea se demostró lo siguiente : a) que la cocaína por esta vía es muchas veces más tóxica que administrada *per os*; b) que no se producen fenómenos de tolerancia adquirida, sino al contrario, fenómenos de sensibilización. Esta serie comprende algunas ratas que previamente fueron tratadas durante seis meses con dosis orales de cocaína, y en las que tampoco fué posible demostrar fenómenos de tolerancia adquirida; al contrario, se observó también fenómenos de sensibilización a la cocaína.

RESUMEN

En un período de uno a ocho meses se trató un grupo de ratas con dosis cotidianas de cocaína por vía oral. En un segundo grupo la droga se inyectó por vía subcutánea. Los resultados son los siguientes :

1. A la dosis de 100 mgrs. $\times$ Kgr. de peso no se observaron alteraciones ostensibles.

2. A la dosis de 200 mgrs. $\times$ Kgr. se observaron alteraciones en la curva de crecimiento y disminución de peso en los animales adultos.

3. A la dosis de 400 mgrs. $\times$ Kgr. y a dosis mayores se intensificaron las alteraciones ya mencionadas y, además, se observó un aumento de la mortalidad producido por la intoxicación crónica. A la dosis de 1,600 mgrs. $\times$ Kgr. la mortalidad producida por la intoxicación crónica es máxima e incompatible con la vida.

4. El fenobarbital, a dosis cotidianas, disminuye la mortalidad producida por dosis letales de cocaína en experimentos de intoxicación crónica.

5. En todos los grupos de ratas con excepción del primero, se observó retardo del tiempo de procreación y muerte precoz de los descendientes.

6. A dosis subcutáneas la cocaína es considerablemente más tóxica que a dosis orales, en experimentos de intoxicación crónica.

7. Se demostró la existencia de una tolerancia congénita supernormal de ciertas ratas a la cocaína, pero no se observó tolerancia adquirida en los experimentos de intoxicación crónica por vía oral. En los animales en que la cocaína fué administrada por vía subcutánea se observaron fenómenos de sensibilización a la droga. No se presentaron síntomas de abstinencia en los sobrevivientes en que se suprimió la droga.

8. Se demostró la existencia de lesiones hepáticas macroscópicas y microscópicas, las que serán dadas a conocer en un estudio ulterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. EHRLICH : *Deutsche med. Woch.*, p. 717, 1890.
2. GIOFFREDI : *Arch. Ital. de Biol.*, v. 28, p. 402, 1897.
3. GRODE : *Arch. für exper. Path. und Pharm.*, v. 67, p. 172, 1912.
4. C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & V. ZAPATA ORTIZ : *Revista de Medicina Experimental*, v. 4, p. 279, 1944.
5. RITTER : *Berlin klin. Woch.*, v. 46, p. 1701, 1909.

6. A. L. TATUM & M. H. SEEVERS : *Journ. Pharm. and Exper. Therp.*, v. 36, p. 401, 1929.
7. A. L. TATUM & K. H. COLLINS : *Archives of Internal Medicine*, v. 38, p. 405, 1926.
8. A. L. TATUM, A. J. ATKINSON & K. H. COLLINS : *Jour. Pharm. and Exper. Therp.*, v. 26, p. 325, 1925.
9. WIECHOWSKI : *Arch. für exper. Path. und Pharm.*, v. 46, p. 155. 1901.