

REVISTA DE MEDICINA EXPERIMENTAL

Órgano del Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública

Lima

Diciembre, 1945

V. IV. N. 4

NUEVAS INVESTIGACIONES SOBRE LA ACCIÓN ANTICONVULSIVANTE DE LA COCAINA

C. GUTIÉRREZ-NORIEGA & V. ZAPATA ORTIZ

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

En un trabajo anterior afirmamos que la cocaína posee acción anti-convulsiva, porque a dosis estimulantes anula o reduce el efecto convulsivante de la estriknina, del cardiazol y de otros neuroestimulantes.¹ Se trata de una acción farmacológica en extremo paradójica y que plantea muchos problemas, pues la misma cocaína a altas dosis es un enérgico convulsivante. Por lo mismo, hemos creído conveniente proseguir la investigación de esta nueva acción farmacológica, y el presente trabajo tiene por objeto dar una prueba más de la misma, y establecer una comparación entre la acción anticonvulsivante de la cocaína y la acción anticonvulsivante de los barbitúricos. Con este fin hemos tratado a ratas intoxicadas con dosis letales 100 % de estriknina (D. L. 100), con cocaína y fenobarbital, a dosis equivalentes, confrontando los resultados.

MÉTODO

Se han empleado en este trabajo más de 500 ratas, las que fueron divididas en lotes de 20 individuos que recibieron la misma dosis, en idénticas condiciones. En todos los grupos las ratas recibieron una dosis letal 100 % (D. L. 100) de sulfato de estriknina, la que, según nuestra experiencia corresponde a 6 mgrs. \times Kgr. Se realizaron tres series de experimentos. En la primera, las ratas estriknizadas recibieron diferentes dosis

¹ C. Gutiérrez-Noriega & V. Zapata Ortiz : Revista de Medicina Experimental, v. 4, p. 59, 1945.

protectoras de clorhidrato de cocaína; en la segunda, se emplearon dosis equivalentes de fenobarbital; y en la tercera la cocaína y el fenobarbital se inyectaron al mismo tiempo.

En la primera serie, antes de la inyección de la dosis letal de sulfato de estriquina, cada grupo de veinte ratas recibió una dosis protectora de clorhidrato de cocaína. Estas dosis fueron progresivamente crecientes para cada grupo de veinte, de suerte que el primero de esta serie recibió 10 mgrs. \times Kgr. de peso, de clorhidrato de cocaína, el segundo 20 mgrs. \times Kgr., el tercero 30 mgrs. \times Kgr., y así sucesivamente.

En la serie tratada con fenobarbital se procedió en la misma forma, es decir, con dosis de 10, 20 ó 30 mgrs. \times Kgr., etc., para cada grupo. En otros términos, la serie de ratas tratadas con fenobarbital constituyó una suerte de experimento de control, en el que el efecto protector de cada miligramo de cocaína se comparaba al efecto protector de cada miligramo de fenobarbital. La dosis letal de estriquina fué la misma en las dos series de experimentos. Las dosis protectoras mayores de cocaína y fenobarbital que fueron utilizadas en esta serie de experimentos corresponden a 70 mgrs. \times Kgr. para ambas drogas.

En una tercera serie de experimentos se investigó si las acciones anticonvulsivas de la cocaína y del fenobarbital actúan sinérgicamente, lo que podría ser útil para el tratamiento de la epilepsia con ambas drogas. Las dosis de cocaína y de fenobarbital que se utilizaron en esta tercera serie de experimentos fueron equivalentes a las que se utilizaron en la primera y segunda series, es decir, de 10 a 50 mgrs. \times Kgr.

Todas las inyecciones se practicaron por vía subcutánea, y los intervalos entre la inyección de la droga letal y de las drogas protectoras o anticonvulsivas, fueron siempre de diez minutos aproximadamente. Cada una de las drogas se inyectó por separado. Las inyecciones de cocaína y fenobarbital de la tercera serie, se practicaron simultáneamente, pero en diferentes regiones del cuerpo; las de estriquina, siempre después de unos 10 minutos a partir de la primera inyección.

Para apreciar los resultados no sólo se tuvo en cuenta el porcentaje de convulsiones y de mortalidad, sino también el periodo de latencia, entre la inyección de estriquina y la aparición de las convulsiones; el tiempo de supervivencia, es decir, el periodo que media entre la inyección de estriquina y el éxito letal; y la duración del ataque, es decir la duración de las convulsiones, o del estado de mal epiléptico en los casos en que este se producía. A fin de obtener estos datos con la mayor exactitud posible, se practicaron experimentos individuales, para lo cual se estudió cada rata en su respectiva cámara de cristal.

Todas las ratas fueron sometidas a idéntica dieta, y aunque no fué posible seleccionar individuos del mismo peso, dado el gran número de animales que requirió el experimento, se eliminaron de la serie todos aquellos individuos no comprendidos entre 100 y 250 gramos; sin embargo la mayoría de las ratas utilizadas tuvieron pesos comprendidos entre 150 y 200 gramos. Tampoco fué posible utilizar, lo que habría sido conveniente, individuos del mismo sexo. Empero, la comparación de los resultados generales con los de la proporción relativa de ambos sexos por grupo, nos permite afirmar que este factor no influyó significativamente sobre las variaciones de mortalidad, porcentaje de convulsiones y otras alteraciones estudiadas en el presente trabajo.

RESULTADOS

En primer lugar vamos a ocuparnos de la acción protectora, sobre la frecuencia de convulsiones, que con respecto a la estricnina tienen cada una de las drogas estudiadas. Se confrontarán los resultados obtenidos con el clorhidrato de cocaína y con el fenobarbital aisladamente, y con estas dos drogas a la vez. En segundo lugar se estudiará, en la misma forma, la frecuencia de mortalidad en las tres series de experimentos. En tercer lugar, finalmente, se estudiará el tiempo de supervivencia y el periodo de latencia.

1. *Estudio comparado de las acciones anticonvulsivantes de la cocaína y del fenobarbital.* Los resultados de esta serie de experimentos sobre la acción anticonvulsivante de la cocaína en la rata estricnizada han sido tan notables como los que obtuvimos en el ratón, en análogas condiciones experimentales, y que ya han sido publicados. La cocaína presenta una acción antiestricnica verdaderamente sorprendente.

A medida que se aumenta la dosis de 10 a 40 mgrs. \times Kgr. de clorhidrato de cocaína, se observa una reducción progresiva de la frecuencia de convulsiones originada por la dosis convulsivante máxima (D. C. 100) de estricnina. Examinando la curva de la acción anticonvulsivante de la cocaína en la rata estricnizada, correspondiente a la fig. 1, se advierte que la frecuencia de individuos que no presentan convulsiones, o que son protegidos, aumenta en relación directa con la dosis, llegando a su óptimo con 40 mgrs. \times Kgr. Al llegar a esta dosis la frecuencia de convulsiones desciende de 100 % a 25 %, o, en otros términos, se eleva la frecuencia de animales protegidos o que no experimentan convulsiones, de 0 % a 75 %.

Conviene comparar esta notable resultado con el que previamente se demostró en el ratón, en el que la acción protectora óptima se obtuvo con

la dosis de 15 mgrs. \times Kgr. de clorhidrato de cocaína, con un minimum de 34 % de convulsiones, en vez de 100 % de los animales testigos. Los resultados obtenidos en la rata son, consecuentemente, aun más satisfactorios que los obtenidos en el ratón.

A partir de la dosis óptima que hemos indicado, disminuye la intensidad de la acción anticonvulsiva de la cocaína, pero sin llegar a desaparecer, como puede observarse en el descenso de la curva ya mencionada de la fig. 1 a partir de la dosis óptima.

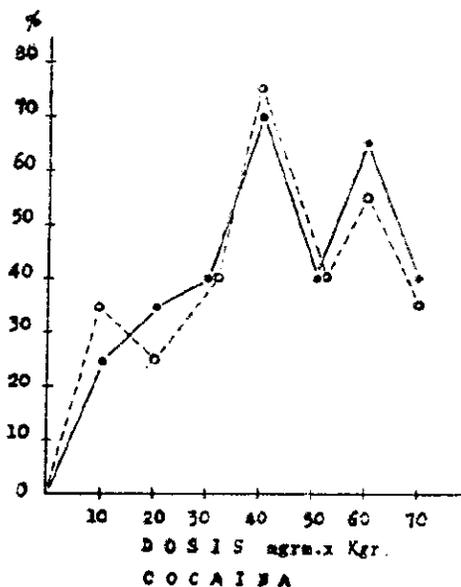


Fig. 1. Acción protectora de la cocaína sobre la rata intoxicada con una máxima dosis letal de estricnina (D. L. 100). Abscisa, dosis de cocaína en miligramos por kilo de peso, ordenada porcentaje de reacciones. Cada punto de las curvas es el promedio de 20 experimentos. La línea continua corresponde a los supervivientes y la línea discontinua a los animales que no experimentaron convulsiones.

Los resultados obtenidos con el fenobarbital son menos satisfactorios, pues se observa que dentro de las dosis que hemos estudiado, presenta este barbitúrico una acción anticonvulsiva muy inferior a la cocaína (fig. 2), lo que constituye una verdadera paradoja, pues tal experimento revela que un neuroestimulante, como la cocaína, posee una acción anticonvulsiva mucho más poderosa que un hipnótico tan caracterizado como

el fenobarbital. Además, comparando las curvas de acción anticonvulsiva de las figuras 1 y 2, se advierte que mientras que la correspondiente a la cocaína aumenta en forma rápida con las primeras cuatro dosis, la curva de acción anticonvulsiva correspondiente al fenobarbital tiende a tomar una dirección horizontal después del discreto ascenso de las dos primeras dosis.

Puesto que ambas sustancias, cocaína y fenobarbital, tienen acción anticonvulsivante, era de esperar que inyectadas juntas actuarían sinér-

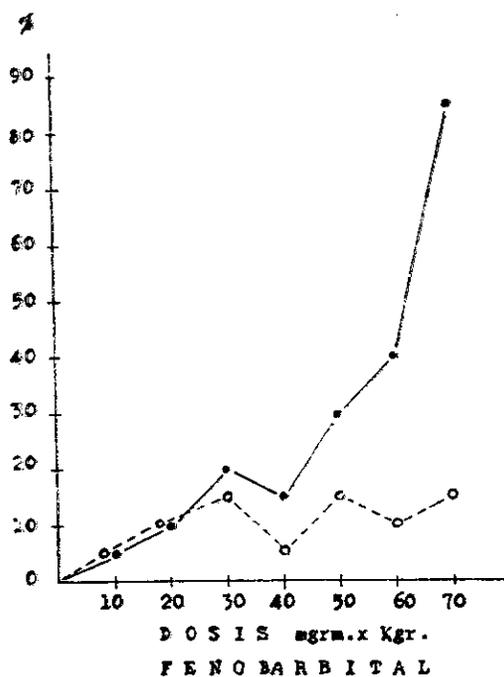


Fig. 2. Acción protectora del fenobarbital sobre la rata intoxicada con una máxima dosis icetal de estricnina (D. L. 100). Todos los detalles del gráfico, como en la figura 1, exceptuando la abscisa que corresponde a dosis de fenobarbital.

gicamente. Los resultados, sin embargo, defraudaron esta expectativa, lo cual constituye otra paradoja farmacológica. En efecto, examinando la curva de acción anticonvulsiva de la fig. 3, que corresponde a la inyección simultánea de cocaína y fenobarbital en la rata intoxicada con estricnina, se observa que asciende menos que las curvas correspondientes de las figuras 1 y 2. El máximo efecto protector obtenido es de 20 %, en vez de

75 % que ofrece la cocaína. Tampoco ofrece esta curva el mismo óptimo de acción protectora que la curva de cocaína. Todo ocurre como si el fenobarbital hubiera suprimido la acción anticonvulsiva de la cocaína. Por supuesto, los barbitúricos actúan como antagonistas de la acción convulsivante de la cocaína, pero en este caso se revela que también actúan como antagonistas de su acción anticonvulsivante. Tal resultado nos permite desde ahora suponer que el efecto anticonvulsivante de la cocaína obedece a un mecanismo muy diferente al efecto anticonvulsivante de los barbitúricos, y que posiblemente, no se debe a una acción depresiva.

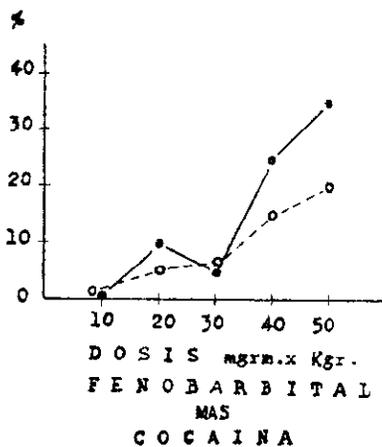


Fig. 3. Acción protectora de la cocaína más fenobarbital en la rata intoxicada con una máxima dosis letal de estriknina (D. L. 100). Todos los detalles del gráfico idénticos a la fig. 1, excepto la abscisa que indica dosis iguales (a las cifras indicadas) de cocaína más fenobarbital.

En éste sentido resulta útil examinar las figuras 4, 5, 6, 7 y 8, que corresponden a dosis de 10 a 50 mgrs. \times Kgr. de cocaína o fenobarbital, o de ambos juntos, y en las que resulta más objetiva la comparación de los resultados de las tres series experimentales. De su estudio se infiere que el efecto anticonvulsivo de la cocaína es mucho más notable, para todas las dosis estudiadas, que el correspondiente al fenobarbital, o del fenobarbital más cocaína.

2. *Estudio comparado de las acciones antiletales de la cocaína y del fenobarbital en la intoxicación estriknina.* La acción antiestriknica de la cocaína considerada en relación a las variaciones de mortalidad, no es menos notable que su acción anticonvulsiva. Por supuesto, las convulsiones

son uno de los principales factores de la acción letal de la estricnina, y la acción anticonvulsiva debe relacionarse con el efecto protector sobre la vida de los individuos intoxicados.

El examen de la figura 1 nos permitirá formarnos una idea de la acción de diferentes dosis de clorhidrato de cocaína sobre las ratas intoxica-

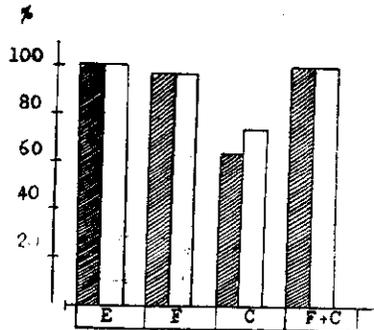


Fig. 4. Efectos protectores de la cocaína, del fenobarbital y de ambos combinados, a la dosis de 10 mgrs. x Kgr. para cada una de las drogas, sobre ratas intoxicadas con una máxima dosis letal de estricnina (D. L. 100). Las columnas grises indican el porcentaje de mortalidad y las blancas el porcentaje de convulsiones. E, estricnina. F, estricnina más fenobarbital. C, estricnina más cocaína. F + C, estricnina, fenobarbital y cocaína.

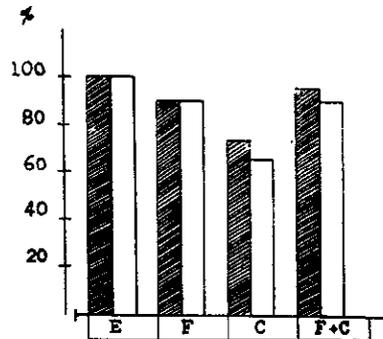


Fig. 5. Efectos protectores de la cocaína, del fenobarbital y de ambos combinados, a la dosis de 20 mgrs. x Kgr. para cada una de las drogas, sobre ratas intoxicadas por una máxima dosis letal de estricnina. El resto de los detalles como en la fig. 4.

das con una dosis letal máxima de estricnina (D. L. 100). El número de supervivientes aumenta progresivamente con el aumento de la dosis, llegando a su punto óptimo a la dosis de 40 mgrs. % Kgr., a partir de la cual disminuye el efecto protector sobre la vida. Además, se observa un

estrecho paralelismo entre la curva de acción anticonvulsivante y esta curva de supervivientes. El paralelismo, sin embargo, no es riguroso pues se observa que en algunos casos el número de supervivientes es superior al número de individuos que no experimentaron convulsiones; esto quiere decir que en ciertos casos, en realidad muy raros, la cocaína puede

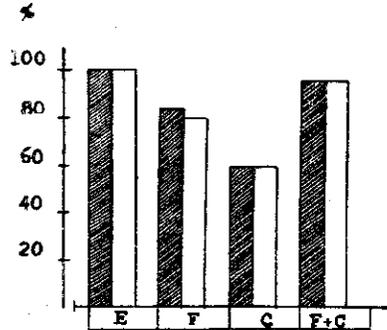


Fig. 6. Datos iguales a los de la fig. 4, con excepción de la dosis, que en este caso corresponde a 30 mgrs. x Kgr. de peso.

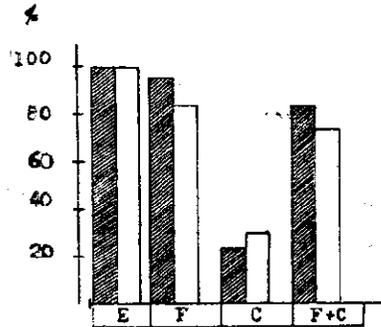


Fig. 7. Datos iguales a los de la fig. 4, con excepción de la dosis, que en este caso corresponde a 40 mgrs. x Kgr.

proteger la vida sin impedir las convulsiones. Pero también se dá el caso de que se presente la muerte a pesar de que no se presentaron convulsiones, lo que ocurre solo muy raras veces.

En la serie de las ratas tratadas con fenobarbital los resultados ofrecen una importante discrepancia en relación a los resultados obtenidos con cocaína. Se observa que el número de supervivientes aumenta en for-

ma progresiva (fig. 2), y que el óptimo de la acción protectora sobre la vida no se presenta sino con una dosis casi el doble de la dosis óptima de cocaína. También se advierte que mientras que la curva de supervivencia de la cocaína tiende a tomar una forma parabólica, la curva de supervivencia del fenobarbital corresponde al tipo de las curvas sigmoideas. Esta discrepancia en la forma de las dos curvas de supervivencia nos sugiere que el mecanismo de la acción protectora de las dos drogas, es muy diferente entre sí.

También es muy interesante la falta de paralelismo entre la curva de acción anticonvulsiva y la curva de supervivencia (fig. 2) en las ratas estriknizadas y tratadas con fenobarbital, mientras que existe un significativo paralelismo entre ambas curvas en las ratas tratadas con cocaína. En otros términos, mientras que la acción anticonvulsiva y la protección de la vida son fenómenos estrechamente relacionados en el caso de la

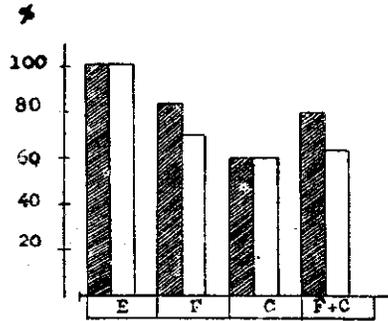


Fig. 5. Datos iguales a los de la fig. 4, con excepción de la dosis que en este caso corresponde a 50 mgrs. x Kgr. de peso.

cocaína, dichos fenómenos carecen de estricta relación entre sí con el fenobarbital. Con esta última droga se obtiene, dentro de las dosis que hemos examinado, un efecto protector sobre la vida relativamente mucho mayor que la acción anticonvulsiva, lo que en otros términos indica que, a dosis iguales, la cocaína tiene una acción anticonvulsivante mucho más notable que la acción anticonvulsivante del fenobarbital. Además, que en las ratas estriknizadas tratadas con esta droga se presenta un efecto protector sobre la vida aunque se manifiesten las convulsiones; fenómeno que en este caso es muy frecuente cuando se emplean dosis altas de fenobarbital, mientras que es, como ya lo indicamos, sumamente raro en las ratas tratadas con cocaína.

La curva de supervivencia de las ratas estriknizadas tratadas simultáneamente con cocaína y fenobarbital (fig. 3), lo mismo que la curva

de acción anticonvulsiva en este caso, defrauda nuestras expectativas. En vez de que el fenobarbital potencie el efecto antiletal de la cocaína, se observa todo lo contrario. Examinemos, para obtener una objetivación más completa de esta acción antagonista, las figuras 4, 5, 6, 7 y 8 y obsérvese que en toda esta serie en que se emplearon dosis iguales de las dos drogas estudiadas (cocaína y fenobarbital), hay significativo paralelismo entre los resultados porcentuales obtenidos con fenobarbital y con la asociación fenobarbital-cocaína, y que los efectos protectores obtenidos con la cocaína aislada son ostensiblemente los mejores. De aquí se deduce que el fenobarbital actúa siempre como un antagonista de la cocaína, y que en este caso antagoniza también su acción antiestricnina.

Efectos de la cocaína y del fenobarbital sobre la duración del ataque convulsivo. El efecto antiestricnico de la cocaína también fué estudiado, en esta serie de experimentos, teniendo en cuenta la duración del ataque convulsivo. En general, la duración del ataque se encuentra en relación inversa a la intensidad de la intoxicación; cuando ésta es considerable, el ataque es muy breve; porque la muerte se produce a breve plazo e inmediatamente después del ataque; en las intoxicaciones no muy graves el ataque es muy prolongado. Esta regla no es aplicable a todas las drogas que producen convulsiones, pero es muy exacta en lo que atañe al efecto tóxico de la estricnina en ratas y ratones. Por este motivo hemos tomado las modificaciones en la duración del ataque como un índice del efecto protector de las drogas estudiadas.

En la serie de experimentos de control (51 ratas que sólo recibieron la dosis letal de sulfato de estricnina sin drogas protectoras) el promedio de duración del ataque fué de cinco minutos aproximadamente (tabla IV). Es incuestionable que la cocaína (tabla II), aumenta la duración del ataque, y que este aumento de la duración es aun más notable y que progresa más uniformemente con el aumento de la dosis, en los animales tratados con fenobarbital (tabla I).

Si examinamos las figuras 9, 10, 11, 12 y 13 —donde encontramos la expresión objetiva de este fenómeno en las tres series de experimentos realizados— se advierte que mientras que el aumento en la duración del ataque determinado por la cocaína es relativamente discreto, es muy notable en los animales tratados con fenobarbital. Esto quiere decir —si tenemos en cuenta que esta última droga presentó una acción anticonvulsiva inferior a la acción anticonvulsiva de la cocaína juzgada por los porcentajes de convulsiones— que el efecto principal de este barbitúrico a las dosis en que fué aplicado, consiste en debilitar la intensidad de las

convulsiones, puesto que cuando estas son demasiado intensas se produce la muerte a corto plazo y el ataque resulta breve. En otros términos, la

TABLA I

Antagonismo de cocaína y estircnina en la rata

Número de ratas experimentadas	Media de peso en gramos	Dosis protectora de cocaína mgrs. × Kgr.	Dosis de estircnina mgrs. × Kgr.	Periodo de latencia de las convulsiones	Duración del estado convulsivo	Periodo de supervivencia	Porcentaje de reacciones convulsivas	Porcentaje de supervivientes
20	168	10	6	46'	13'	59'	65 %	25 %
20	152	20	6	58'	10'3	66'	75 %	35 %
20	190	30	6	40'5	11'	51'5	60 %	40 %
20	150	40	6	51'4	20'	55'	25 %	70 %
20	153	50	6	128'9	19'2	148'	60 %	40 %
20	143	60	6	49'	18'	57'	45 %	65 %
20	140	70	6	67'	18'	87'	65 %	40 %

TABLA II

Antagonismo de fenobarbital y estircnina en la rata

Número de ratas experimentadas	Media de peso en gramos	Dosis protectora de fenobarbital mgrs. × Kgr.	Dosis de estircnina mgrs. × Kgr.	Periodo de latencia de las convulsiones	Duración del estado convulsivo	Periodo de supervivencia	Porcentaje de reacciones convulsivas	Porcentaje de supervivientes
20	209	10	6	29'	5'	34'	95 %	5 %
20	212	20	6	28'	7'	35'	90 %	10 %
20	165	30	6	24'	18'	42'	85 %	20 %
20	167	40	6	35'	19'	56'	95 %	15 %
20	120	50	6	29'	48'	69'	85 %	30 %
20	160	60	6	22'	89'	104'	90 %	40 %
20	131	70	6	26'	240'	255'	85 %	85 %

gran prolongación del ataque convulsivo que se observa en los animales tratados con fenobarbital indicaría que el efecto principal, a las dosis que

hemos estudiado, consiste en disminuir la intensidad del ataque mas que en suprimirlo; mientras que la cocaína es más eficaz para suprimir el ataque que para disminuir su intensidad. Con alguna aproximación se puede afirmar que con la cocaína la acción protectora sigue, en muchos ca-

TABLA III

Antagonismo de la asociación fenobarbital más cocaína, con la estricnina

Número de ratas experimentadas	Media de peso en gramos	Dosis de cocaína y de fenobarbital m.grs. × Kgr. cada una	Dosis de estricnina m.grs. × Kgr.	Periodo de latencia de las convulsiones	Duración del estado convulsivo	Periodo de supervivencia	Porcentaje de reacciones convulsivas	Porcentaje de supervivientes
20	138	10	6	37'	11'	48'	100 %	0 %
20	140	20	6	39'	21'	60'	95 %	10 %
20	130	30	6	28'	9'	37'	95 %	5 %
20	146	40	6	27'	30'	57'	85 %	25 %
20	124	50	6	35'	56'	91'	80 %	35 %

TABLA IV

Efecto del sulfato de estricnina a dosis letal máxima (6 mgrs. × Kgr.) en la rata (Experimentos de control)

Número de ratas experimentadas	Media de peso en gramos	Dosis protectora de cocaína m.grs. × Kgr.	Dosis de estricnina m.grs. × Kgr.	Periodo de latencia de las convulsiones	Duración del estado convulsivo	Periodo de supervivencia	Porcentaje de reacciones convulsivas	Porcentaje de supervivientes
51	188	0	6	33'	52'	38'2	100	0

sos, la regla del todo o nada, mientras que con el fenobarbital sigue la regla de las respuestas progresivas. Así se explicaría que mientras la curva de acción anticonvulsiva de la cocaína tiene el aspecto de una curva de distribución, es de tipo sigmoide en los tratados con fenobarbital.

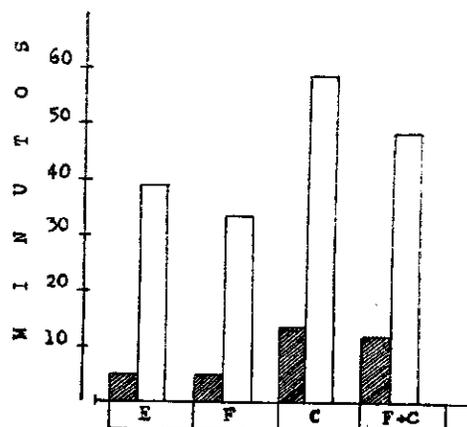


Fig. 9. Efectos protectores de la cocaína y del fenobarbital, y de ambos combinados, a la dosis de 10 mgrs. x Kgr. de peso, sobre ratas intoxicadas con una máxima dosis letal de estriquina. Las columnas grises indican la duración de las convulsiones, y las blancas el tiempo de supervivencia. E, estriquina. F, estriquina y fenobarbital. C, estriquina y cocaína. F + C, estriquina, fenobarbital y cocaína. Obsérvese en este gráfico y en los que siguen (figs. 10, 11, 12 y 13) el progresivo aumento del tiempo de supervivencia producido por la cocaína, y también el aumento de la duración del ataque convulsivo.

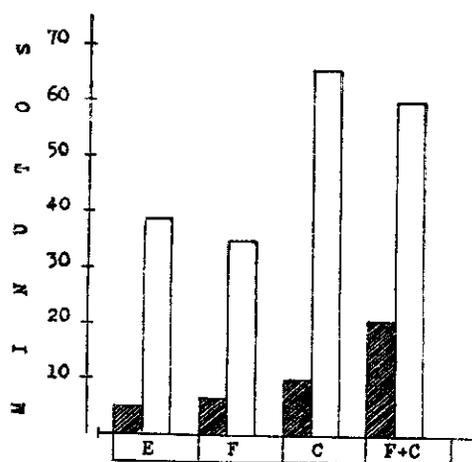


Fig. 10. Datos iguales a los de la fig. 9, con excepción de la dosis que en este caso corresponde a 20 mgrs. x Kgr. de peso.

En la serie de animales tratados con fenobarbital más cocaína la duración del ataque es análoga a los tratados solamente con fenobarbital (figs. 9, 10, 11, 12 y 13) lo que indica que también en este caso prevalece el efecto del fenobarbital sobre el efecto de la cocaína.

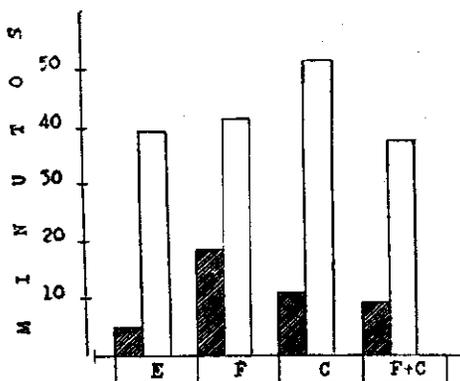


Fig. 11. Datos iguales a los de la fig. 9, pero con una dosis de 30 mgrs. x Kgr.

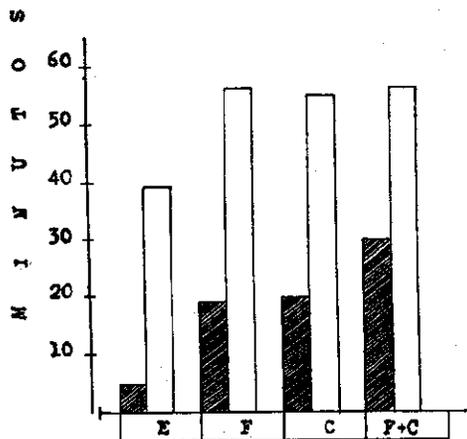


Fig. 12. Datos iguales a los de la fig. 9, pero con una dosis de 40 mgrs. x Kgr.

Efectos de la cocaína y del fenobarbital sobre el periodo de supervivencia. El periodo de supervivencia es el tiempo que media entre la administración de la dosis letal de estriquina y la muerte del animal. Este periodo será tanto más breve cuanto más grave sea el curso de la intoxicación, o mayor la dosis tóxica administrada.

En los experimentos que hemos realizado se observó que la cocaína aumenta el período de supervivencia, y que este aumento va en relación progresiva con la dosis administrada (figuras 9, 10, 11, 12 y 13).

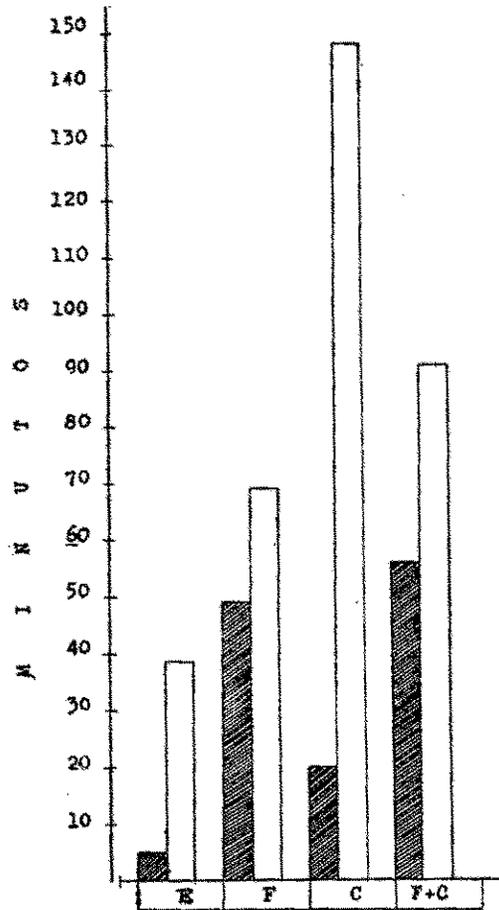


Fig. 13. Datos iguales a los de la fig. 9, pero con una dosis de 50 mgrs. \times Kgr.

Para dosis pequeñas (10 a 30 mgrs. \times Kgr.), el aumento del período de supervivencia determinado por la cocaína es discreto, pero siempre mayor que el correspondiente período de los controles tratados sólo con estricnina; para dosis mayores (40 a 50 mgrs. \times Kgr.) el período aumenta notablemente (fig. 13) lo que nos sugiere la posibilidad de que el efec-

to estriánico se manifieste cuando ya ha sido eliminada la mayor parte de la cocaína, puesto que esta última droga se elimina más rápidamente que la primera. Para dosis aún mayores (60 a 70 mgrs. \times Kgr.) la acción protectora de la cocaína disminuye y también hay una ligera disminución del periodo de supervivencia.

En cuanto a la acción del fenobarbital sobre el periodo de supervivencia es prácticamente nula con las primeras dosis (10 a 30 mgrs. \times Kgr.) y se hace progresivamente más notable a partir de ellas. En este sentido, conviene señalar la diferencia de las acciones protectora y anticonvulsiva de la cocaína y del fenobarbital, pues a dosis iguales la primera llega a su óptimo más rápidamente que la segunda. Así, después de la dosis de 50 mgrs. \times Kgr. el efecto anticonvulsivo de la cocaína empieza a disminuir mientras que el efecto anticonvulsivo del fenobarbital continúa aumentando. El periodo de supervivencia de los tratados con fenobarbital más cocaína ocupa una posición intermedia, y también en este caso parece que el fenobarbital antagoniza la acción protectora de la cocaína.

Acción de la cocaína y del fenobarbital sobre el periodo de latencia de las convulsiones estriánicas. Si comparamos la duración del periodo de latencia de las convulsiones —tiempo que media entre la inyección de sulfato de estriánina y el inicio del ataque convulsivo— del grupo de ratas que sirvieron de control (tabla IV) y de los grupos de ratas que fueron tratadas con dosis variables de cocaína, fenobarbital o fenobarbital-cocaína (tablas I, II y III respectivamente) se advertirá que el periodo de latencia correspondiente al grupo control casi no ofrece diferencias significativas con el grupo tratado con fenobarbital (tabla I), ni con el grupo tratado con fenobarbital más cocaína (tabla III). En cambio, el periodo de latencia del grupo de ratas tratadas con clorhidrato de cocaína (tabla II), es significativamente mayor que el periodo de latencia de las ratas del grupo control. En consecuencia, estos experimentos indican que a dosis iguales el fenobarbital no retarda la aparición de las convulsiones estriánicas, a diferencia del clorhidrato de cocaína, que sí produce un significativo retardo. En ninguna de las series de experimentos se observó una relación definida entre la dosis y la duración del periodo de latencia.

DISCUSIÓN

En una publicación anterior, los autores de este trabajo demostraron que la cocaína posee acción anticonvulsivante. En las investigaciones

desarrolladas en el presente estudio se confirma esta nueva acción de la cocaína y se establece una comparación entre su acción anticonvulsivante y la correspondiente acción del fenobarbital.

Estos experimentos realizados en más de 500 ratas demuestran en forma que no deja lugar a dudas que la cocaína disminuye la acción convulsivante de la estricnina y que, en general, disminuye la toxicidad de este medicamento. A igualdad de dosis, la cocaína posee una acción anticonvulsivante mucho más notable que el fenobarbital (dentro de las dosis que hemos estudiado). A dosis óptimas, la cocaína disminuye hasta en un 75 % la acción convulsiva de dosis letales máximas de estricnina (D. L. 100). Se demostró, además, que la cocaína aumenta el periodo de supervivencia, que aumenta el periodo de latencia de la acción convulsiva de la estricnina y que disminuye la intensidad de los ataques convulsivos.

El estudio comparativo de las acciones anticonvulsivantes y anties-trícnicas de la cocaína y del fenobarbital, puso en evidencia los hechos siguientes : a) A igualdad de dosis la acción anticonvulsivante de la cocaína es más enérgica que la acción anticonvulsiva del fenobarbital. b) A las mismas dosis, se observó un gran paralelismo entre las acciones anticonvulsiva y antiletal de la cocaína, a diferencia de lo que ocurre con el fenobarbital, en cuyo caso no se observó tal paralelismo, pues la acción antiletal de este medicamento es superior a su acción anticonvulsiva. De aquí resulta que las curvas de acción anticonvulsiva y de supervivencia sean casi idénticas en el primer caso, y divergentes en el segundo. c) Mientras que con la cocaína se observó que al acción anticonvulsiva aumenta con la dosis hasta llegar a una dosis óptima a partir de la cual dicha acción disminuye, con el fenobarbital se obtuvo un efecto progresivo, de donde resulta que la dosis de valor terapéutico determina curvas de acción anticonvulsiva de tipo diferente en ambos casos : una curva de distribución en el caso de la cocaína, y una curva sigmoide en el caso del fenobarbital.

Estas discrepancias de las curvas de acción anticonvulsiva y de supervivencia de las drogas investigadas, sugiere que actúan por mecanismo de acción muy diferentes entre sí. Tal supuesto quedó confirmado al realizar una serie de investigaciones con las dos drogas simultáneamente. En efecto, en vez de obtener efectos adicionales o sinérgicos de sus respectivas acciones anticonvulsivas, se demostró que el fenobarbital antagoniza la acción anticonvulsivante de la cocaína. Tal resultado indica que el proceso neurofisiológico o metabólico que determina la acción anticonvulsivante de la cocaína es de naturaleza diametralmente opuesta

al proceso correspondiente que determina la acción anticonvulsivante del fenobarbital. Puesto que está perfectamente demostrado que los barbitúricos deprimen las oxidaciones del tejido nervioso, y que tal efecto depresivo tiene alguna relación con sus efectos hipnótico y anticonvulsivo, se plantea la posibilidad que la acción anticonvulsiva de la cocaína se relacione con un proceso de excitación sobre el sistema nervioso, y no con un proceso depresivo. Además, debemos tener en cuenta que las dosis de clorhidrato de cocaína con que fueron tratadas nuestras ratas intoxicadas con estriquina —dosis comprendidas entre 10 y 70 mgrs. \times Kgr.— son dosis excitantes del sistema nervioso; lo que también indica que la acción anticonvulsivante y antiestriquina de la cocaína se debe al proceso de excitación neurocentral originado por este alcaloide. Conviene así mismo señalar que la cocaína pertenece al grupo de las drogas adrenérgicas, pues su acción antiaminooxidásica ha sido demostrada,¹ y que existen muchos argumentos —cuya consideración en este trabajo omitimos— para relacionar esta acción antiaminooxidásica con la acción anticonvulsivante.

Finalmente, conviene destacar las diferencias de las dos drogas (cocaína y fenobarbital) sobre la duración e intensidad del ataque convulsivo. Ambas prolongan y debilitan la intensidad de las convulsiones, pero ambos efectos, prolongación y debilitamiento del ataque, son mucho más notables con el fenobarbital. A la inversa, la cocaína retarda la aparición de las convulsiones estriquinas, mientras que el fenobarbital no presenta una acción significativa sobre este período de latencia. Si tenemos en cuenta que la cocaína, a las dosis estudiadas, es un anticonvulsivante mucho más poderoso que el fenobarbital, de aquí puede deducirse que el efecto principal de la primera droga consiste en suprimir las convulsiones, y que la acción farmacológica se rige en este caso por la regla del todo o nada; mientras que el efecto del fenobarbital consiste principalmente en debilitar las convulsiones, de lo cual resulta un prolongado estado de mal epiléptico que el animal puede en la mayor parte de casos soportar, estando la acción farmacológica regulada por la regla de las respuestas progresivas.

RESUMEN

1. La cocaína inhibe la acción convulsivante de la estriquina y disminuye considerablemente la mortalidad originada por dosis letales máximas de este alcaloide.

¹ Clara Torda : Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 78, p. 331 y 336, 1943.

2. También la cocaína disminuye la intensidad del ataque estrícnico, aumenta el período de latencia de las convulsiones y el tiempo de supervivencia.

3. A dosis iguales el efecto anticonvulsivante de la cocaína es muy superior al efecto anticonvulsivante del fenobarbital (observaciones en ratas).

4. En animales que han recibido una dosis letal máxima de estricnina (D. L. 100), se observó que mientras el efecto protector sobre la vida llega a su óptimo a la dosis de 40 mgrs. \times Kgr., con la cocaína, dicho óptimo requiere dosis muy superiores de fenobarbital.

5. A dosis iguales, la cocaína disminuye la mortalidad de los animales intoxicados con estricnina principalmente porque impide la aparición de las convulsiones, mientras que el fenobarbital disminuye la mortalidad principalmente porque debilita la intensidad de las mismas.

6. No se observó sinergismo de las acciones anticonvulsivantes de la cocaína y del fenobarbital; por el contrario, el fenobarbital antagoniza la acción anticonvulsivante de la cocaína y su efecto antiletal.

7. Se discute el mecanismo de la acción anticonvulsivante de la cocaína. Las observaciones realizadas indican que la cocaína impide las convulsiones estrícnicas excitando el sistema nervioso.