

# EFFECTOS DE LA COCAINA SOBRE LA EXCITABILIDAD CELULAR\*

CARLOS EYZAGUIRRE \*\*

Physiological Division, Department of Medicine, The John Hopkins  
University and Hospital, Baltimore, Maryland, USA.

Una observación empírica, tan antigua como el descubrimiento del Continente Americano, se refiere a la costumbre de los indígenas andinos de masticar hojas de coca (*Erythroxylon coca*) con el objeto de prevenir el hambre y evitar la fatiga. Es difícil considerar este interesante hecho desde un punto de vista experimental, desde que los mecanismos fisiológicos relacionados con los fenómenos de hambre y de fatiga son complicados (1, 2). La cocaína, el principio activo de las hojas de coca (Gardeke, 1855), es probablemente la substancia responsable de los efectos anotados.

Si se considera la acción excitante de la cocaína sobre el organismo humano, se puede observar que la droga actúa a diferentes niveles (sistema nervioso central, sistemas nerviosos autonómicos y transmisión neuromuscular). Cualquier función vital lleva envueltas influencias recíprocas; es difícil entonces deducir conclusiones valideras para la economía total, por medio del estudio de entidades no relacionadas entre sí. Sin embargo, diversas observaciones experimentales, desde varios puntos de vista, permiten una mejor comprensión de las modificaciones funcionales fundamentales introducidas por la droga.

El presente trabajo, es una breve revisión de los efectos cocainicos sobre varios tejidos excitables. Se espera que pueda ser de utilidad para una mejor comprensión de la acción del farmaco.

\* Trabajo presentado al Symposium Internacional sobre Biología de Altitud Lima, Noviembre de 1949.

\*\* Actualmente en el Laboratorio de Neurofisiología y en el Departamento de Farmacología, Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La cocaína produce una marcada estimulación central, intensa actividad motora, aumento de los reflejos, temblores y ocasionalmente convulsiones (3). Evidencia de este amplio efecto, se puede observar con el desarrollo de hipertensión arterial y vómitos copiosos. Los síntomas de una gran actividad central son seguidos de depresión y muerte por falla circulatoria y respiratoria (4, 5).

Es interesante hacer notar que la droga, a concentraciones efectivas es capaz de bloquear la conducción nerviosa (6, 7). Este efecto se presenta aparentemente en todas las porciones del sistema nervioso y en cualquier tipo de fibra (4).

## SISTEMAS NERVIOSOS AUTONOMICOS

Las acciones de la cocaína sobre los sistemas nerviosos autonómicos, han sido profusamente estudiados por muchos investigadores, con lo que los mecanismos comprometidos son bastante bien conocidos (Fig. 1).

*El corazón y la presión arterial:* Pequeñas dosis de cocaína son capaces de disminuir el ritmo cardiaco; dosis mayores aumentan la frecuencia de los latidos. Varias explicaciones de este fenómeno han sido presentadas. Mientras que la droga puede actuar por estimulación central del vago (4), también una acción periférica sobre el sistema vagal ha sido ampliamente descrita (8, 9, 10, 11, 12). Con dosis mayores, probablemente se presente un bloqueo de la conducción nerviosa en el vago, pero, esta explicación es dudosa (4). El proceso acelerador puede también explicarse por una acción central o periférica sobre los nervios simpáticos (11, 12, 13). Además, una acción directa sobre el músculo cardiaco, no puede tampoco descartarse (10, 11, 14).

Se produce hipertensión debido a la acción estimulante sobre el corazón sumada a la vasoconstricción generalizada. Esto último, probablemente se presente gracias a dos mecanismos: (i) acción directa sobre los centros vasomotores (15), y (ii) por estimulación de los nervios simpáticos y estimulación de la fibra muscular lisa (11, 12, 13, 16, 17). Corrientemente la hipertensión desaparece después de repetidas inyecciones de cocaína; para ser seguida de hipotensión (taquifilaxis). Esto, está de acuerdo con el hecho que la droga a ciertas dosis es capaz de disminuir los reflejos vaso-presores del seno carotideo (18, 19).

*Sistema nervioso simpático:* La cocaína tiene una intensa acción sobre el sistema nervioso simpático. Desde 1910 Froilich y Leowi (20) demostraron que la droga aumenta la capacidad de la adrenalina para producir aceleración cardíaca, hipertensión y dilatación de la pupila. Rosenblueth y Schlossberg, (21), no encontraron un efecto potenciador sobre la aceleración cardíaca producida por la adrenalina, y sus conclusiones han sido confirmadas (22). Aparentemente el efecto de la adrenalina sobre el corazón no es aumentado por la cocaína, pero la droga aumenta la respuesta cronotrópica (22).

Probablemente los efectos de la cocaína mejor conocidos, son los relacionados con los efectores simpáticos. Rosenblueth y Cannon (23), y Rosenblueth y Rioch (24) demostraron que la cocaína potencia la respuesta mecánica de la membrana nictitante a la estimulación simpática. Este fenómeno fué confirmado más tarde por Clark y Raventos (25). Resultados similares se han publicado, en otros efectores inervados por el sistema nervioso simpático, como intestino, útero, etc.

Los efectos cocainicos están íntimamente relacionados con la función. Durante la sensibilización de la membrana nictitante a la adrenalina, por medio de la cocaína, ocurre un fenómeno interesante. A mayor dosis de adrenalina y a más alta frecuencia de estimulación, menor es el efecto potenciador. La amplitud de la respuesta máxima de la membrana, no es modificada por la cocaína, a pesar que respuestas submáximas a la adrenalina son facilitadas. Si la dosis de adrenalina es suficientemente grande para causar una respuesta máxima, la cocaína no modifica la contracción (Cannon y Rosenblueth, 28). Aún más, la dosis de cocaína es también muy importante para obtener facilitación o depresión de las funciones. Thienes (29) demostró que pequeñas dosis tienen una acción excitadora sobre el músculo liso (estómago, duodeno y colon), pero se presenta depresión si se eleva la dosis. Una clara acción potenciadora de la cocaína sobre la acción inhibitoria de la adrenalina en el intestino y en el útero ha sido demostrada (30).

*Sistema nervioso parasimpático:* Las respuestas de la división parasimpática de los sistemas neuro-autonómicos también son modificadas por la cocaína (8). La droga es capaz de potenciar la acción de la pilocarpina en la glándula submaxilar normal (27). Lindblom mostró un efecto potenciador sobre las respuestas producidas por pilocarpina y arecolina en el intestino aislado (9) y sobre las respuestas de la acetilcolina en el corazón aislado (10). Salant y Parkins (11) demostraron que la cocaína no tiene acción sobre la motilidad intestinal en la mayoría de sus experimentos, pero que ocasionalmente producía inhibición y

más raramente estimulación. Ellos concluyen que, después de la administración de ergotamina y de atropina estimula las terminaciones simpáticas, tanto como las parasimpáticas. Una modificación de los efectos cocaínicos se obtiene variando el nivel del calcio en la sangre. Una acción de la cocaína sobre la inervación parasimpática también fué demostrada por Feldman, Cortell y Gellhorn (12).

*Músculo liso:* Existe evidencia que la cocaína ejerce sus efectos no sólo en los nervios simpáticos o parasimpáticos, sino también directamente sobre la fibra muscular lisa.

La facilitación cocaínica sobre la respuesta autonómica fué estudiada con el objeto de localizar mejor la acción de la droga. El primer paso se completó cuando se demostró que la cocaína es capaz de aumentar la respuesta de los efectores simpáticos. La amplitud y la duración de las contracciones de la membrana nictitante, producida por la adrenalina, son aumentadas por la cocaína. Este efecto persiste si las fibras post ganglionares se estimulan después de haber destruido el ganglio simpático. Más aún, el efecto potenciador no es abolido por medio de una denervación completa de los efectores (23). MacGregor (14) demostró la existencia de dilatación en la pupila denervada después de una inyección intravenosa de cocaína, confirmando con eso, observaciones previas sobre la acción directa de la droga en la fibra muscular lisa (11, 31, 17). Kuroda (8), Waddell (32) y Greene et al. (33) demostraron que pequeñas concentraciones de cocaína aumentan las contracciones del músculo liso de la pupila, útero, intestino, conductos deferentes, etc.

Un fenómeno curioso sucede en el electromiograma del músculo liso expuesto a la cocaína (34). Si el simpático cervical es estimulado mientras la membrana nictitante se contrae en respuesta a la adrenalina, el efecto del impulso nervioso se suma al de la hormona (24); sin embargo, las respuestas eléctricas decrecen o aún pueden desaparecer (24). Los músculos pilomotores del gato, pueden no contraerse cuando se inyecta adrenalina en forma intravenosa, a no ser que previamente se haya administrado cocaína. Aún la misma dosis de adrenalina inyectada sin cocaína, deprime notoriamente ciertos componentes del electromiograma de estos músculos. La cocaína acentúa este efecto depresor de la adrenalina en el electrograma (35).

*Mecanismo de acción:* El mecanismo de acción de la cocaína en los sistemas nerviosos autonómicos es desconocido. Se ha sugerido que la cocaína favorece la producción de simpatina, en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, pero, esto no explicaría el hecho que la adrenali-

na inyectada es potenciada (35). Cannon y Rosenblueth (35) sugirieron dos posibilidades teóricas: a) Desde que las respuestas simpáticas se encuentran prolongadas después de una inyección de cocaína, es posible que la droga proteja el mediador químico, retardando su destrucción en los tejidos. En favor de esta idea, han convergido los experimentos de Philpot (37) quien encontró que la cocaína inhibe la amino oxidasa, enzima probablemente relacionada con la oxidación de la adrenalina. b) Es posible que la cocaína aumente la permeabilidad de las células de inervación simpática, permitiendo la difusión de la adrenalina desde la sangre y el pasaje del mediador de los efectores inervados a los no inervados.

Una observación interesante ha sido hecha por Larrabes y Posternak (36), aunque el rol que juega en el probable mecanismo de acción de la cocaína no es claro. Demostraron, usando una preparación de ganglio en perfusión, que la droga bloquea la sinapsis y ciertas fibras que no hacen sinapsis en el ganglio, sin deprimir el consumo de oxígeno. Este resultado está en contraste con el efecto de ciertos agentes como pentobarbital sódico y el alcohol etílico, los cuales reducen el metabolismo en forma notoria, en concentraciones suficientes para bloquear la transmisión sináptica.

Actualmente hay escasa evidencia para dar pie a mayores especulaciones. Las observaciones anotadas, sobre los efectos de la cocaína en los nervios parasimpáticos y directamente sobre el músculo liso, naturalmente que no pueden integrarse en esta hipótesis.

#### TRANSMISION NEUROMUSCULAR

El fenómeno familiar, del uso de la coca por los indios para detener o prevenir la fatiga muscular, hace que sea de sumo interés la consideración de los efectos cocainicos en la transmisión neuromuscular. Como se dijo anteriormente, la fatiga es un estado complejo, y varios sistemas fisiológicos pueden encontrarse envueltos (sistema nervioso central, circulación, respiración, etc.). La relativa simplicidad de la transmisión neuromuscular, en comparación por ejemplo, con los elaborados mecanismos que operan en el sistema nervioso central, invita por lo demás a estudiar los efectos farmacológicos en este punto (Fig. 2).

Lo que sigue es un intento de revisión de los efectos de la cocaína en esta unidad, en relación con las observaciones empíricas.

Si se estimula un músculo a través de su nervio, a una frecuencia menor que 10 por segundo, una inyección de cocaína produce depresión

de las contracciones (38, 39). Pequeñas dosis de cocaína producen depresión a mayores frecuencias de estímulo (7).

La importancia de la dosis es especialmente resaltada en el trabajo de Luco, Eyzaguirre y Pérez (7). Los músculos cortos de la oreja se estimularon a frecuencias entre 20 y 60 por segundo por períodos de 5 segundos, alternados con períodos de 5 segundos de reposo. En esta preparación sucesivos períodos de estimulación producen tétanos que gradualmente decrecen en amplitud, hasta que se llega a un plateau. Si en este punto se inyectan pequeñas dosis de cocaína, se produce una breve depresión del plateau, que es seguido por un retorno gradual de la fuerza a niveles más altos que los que existían antes de inyectarse la droga (Figs. 3 y 4). Dosis mayores de cocaína producen solamente un efecto depresor. Observaciones similares en otros grupos musculares también han sido descritas (40). También se demostró que un estado de fatiga, probablemente fatiga de contracción (41), es necesario para obtener un efecto potenciador de la cocaína (7). El efecto "defatigante" de la droga también se presenta en músculo curarizado o denervado, estimulando directamente. Si el músculo no está fatigado o está desarrollando tensión alta (tétano) se produce una depresión (Fig. 5).

Es interesante anotar que pequeñas dosis de cocaína son capaces de aumentar la respuesta de los músculos denervados a la acetil colina. (Fig. 6). Este fenómeno también depende de la dosis, porque grandes dosis de cocaína deprimen las respuestas acetil colínicas (7). Este fenómeno podría ser relacionado con el "transmisor", que se libera en la unión neuromuscular, y que probablemente sea acetil colina. Los estudios de Luco, Eyzaguirre y Pérez, muestran que la cocaína puede aumentar o disminuir la función en esta región. Aparentemente no existen estudios sobre la acción de la droga en la placa motora. Existe solamente evidencia indirecta, sin embargo, ya que la procaina intensifica la inhibición de Wedensky, producida por múltiples estímulos nerviosos y registrada en la placa motora (42). Feng concluye que la procaina produce un efecto similar al curare en la suma de potenciales de la placa motora, producidos por estimulación tetánica. De nuevo, esto es probablemente un fenómeno de dosis.

Varios trabajos se refieren al bloqueo de la conducción nerviosa por la cocaína en fibras motoras y sensoriales. Gasser y Erlanger (43) demostraron que cuando se aplica presión de modo que se comprima un nervio mixto (motor y sensorial) se interfiere con la conducción nerviosa en relación inversa con la observada en un bloqueo producido por drogas anestésicas, es decir las fibras motoras son afectadas antes que las

sensoriales cuando son comprimidas. Demostraron que el tamaño de la fibra es un factor importante en el bloqueo por compresión o por acción química local. Si se aplica cocaína a un nervio mixto, las ondas gama (provenientes de pequeñas fibras cutáneas aferentes) son las primeras, y las ondas alfa (provenientes de fibras más grandes) las últimas en desaparecer. El papel de los fenómenos de superficie es realzado, desde que las pequeñas fibras presentan una superficie mayor, en relación al volumen.

Como se indicará más adelante, un criterio basado, exclusivamente en la propiedad de una droga que bloquea el potencial de acción de un nervio, es inadecuado pues existen muchos fenómenos adjuntos que son muy importantes y que es necesario considerar para tener un claro concepto de lo que significa bloqueo (potencial electrotécnico, de membrana, efectos sobre el potencial tardío —after potencial— etc.).

Si un impulso nervioso viaja a través del nervio y llega al margen de una zona bloqueada por cocaína, se produce una difusión electrotónica de las corrientes de acción a puntos más abajo del bloqueo. Con amplificación baja los gráficos que se obtienen en el punto, o en segmentos más bajos que la porción inexcitable del nervio, muestran potenciales semejantes a la espiga (potencial de acción), que rápidamente disminuyen de tamaño, mientras más se aumenta la distancia desde el centro de la zona bloqueada (Fig. 7). Una amplificación mayor muestra que las deflecciones en forma de espiga, son seguidas por cambios de potencial que disminuyen lentamente si se aumenta la distancia desde el bloqueo, e imitan los potenciales tardíos (Fig. 10), que se registran en puntos más arriba del bloqueo. Es interesante el encontrar potenciales tardíos aparecer en porciones de nervio que no conducen impulsos. Para evitar confusiones, estas respuestas han sido llamadas "potenciales residuales" por Lorente de Nó (6, 44). Para explicar estos resultados, Lorente de Nó sugiere, que los potenciales en forma de espiga pueden referirse a difusión electrotónica de las espigas correspondientes al impulso que ha sido bloqueado. La negatividad residual se refiere a difusión electrotónica de la depolarización persistente en el segmento bloqueado y que es creada por los impulsos que han llegado al margen superior del bloqueo, depolarización que en el caso de una serie de impulsos —train— se acumula (Fig. 8), y que constituye una inhibición de Wedensky (44). La positividad residual, de acuerdo con Lorente de Nó (6), debe ser una reacción activa de las fibras nerviosas en contra de una depolarización forzada.

Un fenómeno muy interesante puede referirse a las observaciones de negatividad y positividad residuales (Fig. 9), y ello es la facilita-

ción a través de un bloqueo cocaínico. Un ciático de rana se estimuló a una frecuencia de 125 por segundo y fué bloqueado por medio de una aplicación local de cocaína. Se colocó el ánodo 2.5 mm. por encima del centro de la zona bloqueada y el cátodo 1.5 mm. por debajo de este centro. Durante el período de negatividad residual, en el cátodo, el umbral del nervio se encontró más bajo que el umbral de reposo, pero, durante el período de positividad el umbral era más alto, por lo que la respuesta fué más pequeña (Fig. 9).

Las diferencias de grado que se encuentran en la proporción en que disminuyen los potenciales en forma de espiga y los potenciales residuales, tanto como la porción ascendente del potencial lento que aparece al final del tétano o después que pulsos aislados finalizan (después de un bloqueo por cocaína), puede referirse a difusión electrotónica de las modificaciones que se han producido en el potencial de membrana. En un nervio normal, cada impulso deja tras sí, un déficit de potencial de membrana que es restaurado por la actividad metabólica durante el período de los potenciales tardíos (44). Gasser (45), pensaba que los potenciales tardíos del nervio (Fig. 10) eran signos de procesos de recuperación que siguen a la conducción de los impulsos. La similitud entre los potenciales tardíos y los potenciales residuales, probablemente indica que la recuperación del déficit en el potencial de membrana (depolarización residual) que se produce después de un impulso nervioso, se produce en igual forma (44). Esto es de interés, desde el momento que se ha descrito que la cocaína deprime el potencial electrotónico *in vitro* (44) y que no tiene ninguna acción sobre el potencial de membrana (46).

Los estudios anteriores demuestran claramente lo inadecuado que es emitir conceptos basados solamente en el criterio sobre la capacidad de un nervio para conducir impulsos. El alcohol, el éter, el uretano y la cocaína (44, 48) pueden dejar un nervio inexcitable, pero el mecanismo de bloqueo de los dos primeros agentes es diferente del de los dos últimos. El alcohol y el éter son agentes depolarizantes que bloquean la conducción nerviosa bajando el potencial de membrana, bajo un nivel crítico. No tienen acción sobre el mecanismo de la excitabilidad propiamente tal. La cocaína y el etil uretano, tienen muy pequeña o ninguna acción sobre el potencial de membrana (46), pero, previenen la propagación de los impulsos actuando específicamente sobre el mecanismo de la excitabilidad. El bloqueo por alcohol y por éter puede ser liberado por medio de una polarización anódica, lo que no es el caso de la cocaína y del etil uretano (47). Se ha postulado que el grado de transporte de potasio hacia el exterior, en el cátodo estimulador es un factor importante y que controla la excitación; el bloqueo



por cocaína se produciría al reducirse este grado de transporte (49). En verdad, la última consideración es por el momento solamente una interesante hipótesis, pero, prácticamente sin comprobación experimental (47).

Aparentemente, los efectos de la cocaína en la transmisión neuromuscular, pueden deberse a su acción en el axon, en la sinapsis o sobre el mecanismo contráctil. Aún más, aumenta y disminuye la función de estos efectores. Se ha observado facilitación, si existe fatiga de contracción. Es posible relacionar el efecto facilitador con una restauración de energía, posiblemente es una reconstitución de energía bioquímica exhausta; en este caso la acción podría localizarse en la fibra muscular misma. Sin embargo, el hecho que la droga facilita las contracciones de los músculos denervados que responden a la acetil colina permite suponer que también existe una facilitación sináptica. Probablemente este sea un fenómeno secundario, porque un efecto "defatigante", se demuestra más fácilmente si el músculo se estimula a una frecuencia de 20 por segundo, por períodos cortos, donde prevalece fatiga de contracción (41). También es importante hacer notar que esta acción se presenta además en músculos denervados y en músculos curarizados. Esta acción directa sobre el músculo, no ha sido encontrada con procaína (50). El fenómeno depresor es más fácil de demostrar; ocurre en el axon nervioso, en la sinapsis neuromuscular y en el músculo. En general, pequeñas dosis de cocaína producen facilitación de las funciones, especialmente si se presenta fatiga de contracción. Dosis más elevadas siempre producen depresión.

#### DISCUSION

La cocaína es una droga que actúa sobre varios sistemas, de modo que los estudios realizados en determinados efectores, dan una información incompleta. Por este motivo, actualmente no es discreto el construir una teoría general que explicaría todos los fenómenos asociados con la masticación habitual de las hojas de coca. Aún más, la mayoría de los experimentos citados, se han hecho a altitudes bajas, por lo que los factores introducidos por la altura (51), no han sido determinados. Ahora bien, existe evidencia que cuando el hombre vive en la altura, pueden presentarse modificaciones en la actividad autonómica, que podrían modificar los efectos de la cocaína. Es incierto deducir de los estudios realizados sobre modificaciones en la actividad autonómica, si los efectos son debidos solamente a la altura, solamente a la cocaína, o a una combinación de ambos (52, 53, 54). Debe

ser mencionado, que en todos los experimentos anotados en esta revisión, la vía de administración (parenteral o aplicación local) y la dosis son bastante diferentes de lo que sucede en el nativo andino habituado, porque, probablemente la masticación de las hojas de coca conduce a una asimilación de muy pequeñas cantidades del principio activo.

Podemos especular que la cocaína, una droga que afecta prácticamente a todos los tejidos excitables, pueda proteger ciertos deterioros producidos por la hipoxia en el sujeto aclimatado. También, la demostrada capacidad de la droga para detener la fatiga muscular, hace pensar que sea especialmente beneficiosa si se absorbe en pequeñas dosis cuando el sujeto realiza esfuerzos en la altura.

Aunque ha sido demostrado (36) que la cocaína no altera el consumo de  $O_2$ , no existe información que refiera al efecto de la droga sobre la excitabilidad de tejidos expuestos a una reducida tensión de oxígeno, donde se sabe que ocurren intensas modificaciones en la excitabilidad. Lo que actualmente se conoce sobre este punto ha sido resumido por Lorente de Nó (44): 1) La anoxia produce una disminución de los potenciales tardíos; las observaciones de Gerard (55), resaltan la disminución del potencial tardío positivo, y las de Amberson, Parpart y Sanders (56), Schmitt y Gasser (57) y Lehmann (58) la disminución del potencial tardío negativo. 2) Los potenciales tardíos se encuentran aumentados después que el nervio se ha recuperado de la anoxia (45, 55, 58).

Puede presumirse, como una hipótesis de trabajo, que los tejidos excitables expuestos por largos períodos a una baja tensión de oxígeno, probablemente reaccionen de una manera diferente que los tejidos bajo presiones normales de oxígeno. Si ésto es verdadero, es posible que la cocaína tenga una acción diferente sobre la excitabilidad, bajo estas condiciones. De acuerdo con la observación que los efectos de la cocaína dependen estrechamente de la función del tejido, sería de gran interés llevar a cabo experimentos en animales que vivan a gran altura, para saber si las acciones obtenidas a alturas moderadas son similares a lo observado a gran altitud. Considerando esta hipótesis, puede sospecharse que los efectos facilitadores de la droga predominarán sobre los efectos depresores, observados más corrientemente. Esta sugerencia se basa en las observaciones que indican que la cocaína es capaz de restaurar funciones y que la anoxia modifica la excitabilidad celular.

Lo que actualmente se conoce sobre los cambios fisiológicos que acompañan la hipoxia crónica y sobre los efectos de la cocaína, no permiten mayores especulaciones sobre la materia.

---

Estoy muy agradecido al Dr. Joseph L. Lilienthal Jr., por su crítica y consejos durante la preparación de esta revisión. También deseo agradecer al Dr. Lonard W. Jarcho por su ayuda y correcciones de la versión inglesa de este trabajo.

Debo agradecer además a los editores y publicistas del *Journal of Neurophysiology*, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, y a los Editores de los *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research*, por permitirme reproducir las ilustraciones que fueron publicadas previamente. Lo mismo al Dr. Rafael Lorente de Nó, por su gentileza al permitir publicar sus gráficos originales, publicados anteriormente en el *J. Neurophysiol.* y en los *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research*.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—CANNON, W. B. *Bodily Changes in pain, hunger, fear and rage*. Appleton & Co., New York, 1915.
- 2.—CANNON, W. B. *The Wisdom of the Body*. W. W. Norton & Co., Inc., New York, 1939.
- 3.—TATUM, A. L., A. J. ATKINSON Y K. H. COLLINS. *J. Pharmacol.*, 26: 325, 1925.
- 4.—GOODMAN, L. Y A. GILMAN. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Macmillan., New York, 1940. C
- 5.—HILL, E. F. Y A. D. MACDONAL. *J. Pharmacol.*, 53: 454, 1935.
- 6.—LORENTE DE NÓ, R. *J. Neurophysiol.*, 2: 402, 1939.
- 7.—LUCO, J. V., C. EYZAGUIRRE Y F. PÉREZ. *J. Pharmacol.*, 93: 201, 1948.
- 8.—KURODA, M. *J. Pharmacol.*, 7: 423, 1915.
- 9.—LINDBLOM, C. O. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 95: 1072, 1926 a.
- 10.—LINDBLOM, C. O. *Ibid.*, 95: 1074, 1926 b.
- 11.—SALANT, W. Y W. M. PARKINS. *J. Pharmacol.*, 49: 67, 1933.
- 12.—FELDMAN, J., R. CORTELL Y E. GELLHORN. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 46: 157, 1941.
- 13.—TATUM, A. L., *J. Pharmacol.*, 16: 109, 1921.
- 14.—MACGREGOR, D. F. *J. Pharmacol.*, 66: 393, 1939 b.
- 15.—ADUCCO, V. *Arch. ital. de Biol.*, 82: 70, 1930.
- 16.—MACGUIGAN, H. Y H. V. ATKINSON. *Amer. J. Physiol.*, 57: 95, 1921.
- 17.—CROSBY, W. H. *J. Pharmacol.*, 65: 150, 1939.
- 18.—VERCAUTEREN, E. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 108: 244, 1931.
- 19.—VARGAS-MACHUCA, R. *Rev. Méd. Exper. Lima*, 3: 216, 1944.
- 20.—FRÖLICH, A. Y O. LOEWI. *Arch. f. exper. Path. u Pharmacol.*, 62: 159, 1910.
- 21.—ROSENBLUETH, A. Y T. SCHOSSBERG. *Amer. J. Physiol.*, 97: 365, 1931.
- 22.—PERALTA, B. Y E. LIRRAZALDE A. *Arch. Inst. N. Cardiol. Mex.*, 16: 38, 1946.
- 23.—ROSENBLUETH, A. Y W. B. CANNON. *Amer. J. Physiol.*, 99: 398, 1932.
- 24.—ROSENBLUETH, A. Y D. McK. RIOCH. *Amer. J. Physiol.*, 103: 681, 1933.
- 25.—CLARK, A. J. Y RAVENTÓS. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 29: 165, 1939.
- 26.—GOLD, H. *J. Pharmacol.*, 23: 365, 1924.
- 27.—SIMEONE, F. A. Y J. P. MAES. *Amer. J. Physiol.*, 125: 674, 1939.
- 28.—CANNON, W. B. Y A. ROSENBLUETH. *The Supersensitivity of Denervated Structures*. The Macmillan Co., New York, 1949.
- 29.—THIENES, C. H. *J. Pharmacol.*, 33: 21, 1928.
- 30.—ROSENBLUETH, A. *Amer. J. Physiol.*, 98: 186, 1931.
- 31.—SHUTTER, L. Y C. H. THIENES. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 28: 994, 1931.

- 32.—WADDELL, J. A. *J. Pharmacol.*, 9: 279, 1917.
- 33.—GREENE, C. W., T. W. EDMONDS, O. W. CRAIG Y H. H. GREENE. *Amer J. Physiol.*, 81: 460, 1927.
- 34.—ROSENBLUETH, A. Y W. B. CANNON. *Amer. J. Physiol.*, 116: 414, 1936.
- 35.—CANNON, W. B. Y A. ROSENBLUETH. *Autonomic Neuro-Effector Systems*. The Macmillan Co., New York, 1937.
- 36.—LARRABEE, M. G. Y J. M. POSTERNAK. *Fed. Proc.*, 6: 1947.
- 37.—PHILPOT, F. J. *J. Physiol.*, 97: 301, 1940.
- 38.—MACGREGOR, D. F. *J. Pharmacol.*, 66: 350, 1939 a.
- 39.—JACO, N. T. Y D. R. WOOD. *J. Pharmacol.*, 82: 63, 1944.
- 40.—BÜLBRING, E. Y J. H. BURN. *J. Pharmacol.*, 68: 150, 1940.
- 41.—POZO, E. C. DEL. *Amer J. Physiol.*, 135: 763, 1942.
- 42.—FENG, T. P. *Chinese J. Physiol.*, 15: 367, 1940.
- 43.—GASSER, H. S. Y J. ERLANGER. *Amer J. Physiol.*, 88: 581, 1929.
- 44.—LORENTE DE NÓ, R. *A Study of Nerve Physiology*. The Rockefeller Institute for Medical Research. New York, 1947.
- 45.—GASSER, H. S. Y J. ERLANGER. *Electrical Signs of Nervous Activity*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1937.
- 46.—BISHOP, G. H. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1: 177, 1932.
- 47.—LLOYD, D. P. C. Y A. K. Mc INTYRE. *Ann. Rev. Physiol.*, 11: 173, 1949.
- 48.—GALLEGO, A. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 31: 97, 1948.
- 49.—SHANES, A. M. *Science*, 107: 679, 1948.
- 50.—HARVEY, A. M. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 65: 223, 1939.
- 51.—MONGE M., C. *An. Fac. Méd. Lima*, 29: 311, 1946.
- 52.—MONGE M., C. *J. Neuro-psiq. Panam.*, 1: 56, 1939.
- 53.—MONGE M., C. *Phys. Rev.* 23: 166, 1943.
- 54.—ASTE-SALAZAR, H. *An. Fac. Méd. Lima*, 19: 226, 1936.
- 55.—GERARD, R. W. *Amer. J. Physiol.*, 92: 498, 1930 a.
- 56.—AMBERSON, W. R., A. PERPART Y G. SANDERS. *Amer. J. Physiol.*, 97: 154, 1931.
- 57.—SCHMITT, F. O. Y H. S. GASSER. *Amer J. Physiol.*, 104: 320, 1933.
- 58.—LEHMANN, J. E. *Amer. J. Physiol.*, 119: 11, 1937 c.

AUTONOMIC NEURO-EFFECTOR SYSTEMS

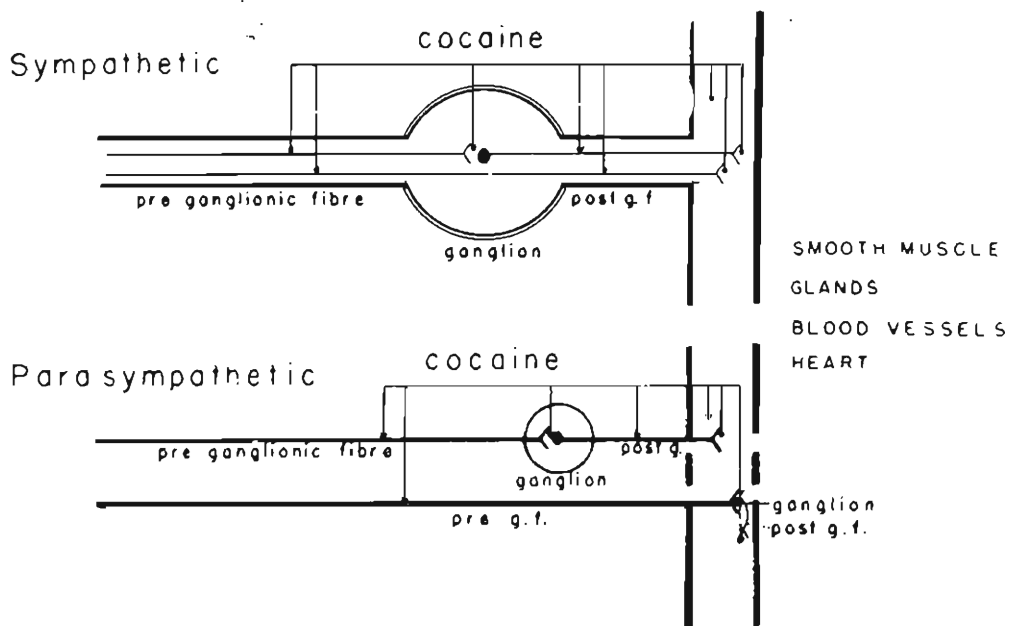


Fig. 1.—Representación esquemática de los Sistemas Nerviosos Autónomos. Las flechas indican la acción de la cocaína en estos electores.

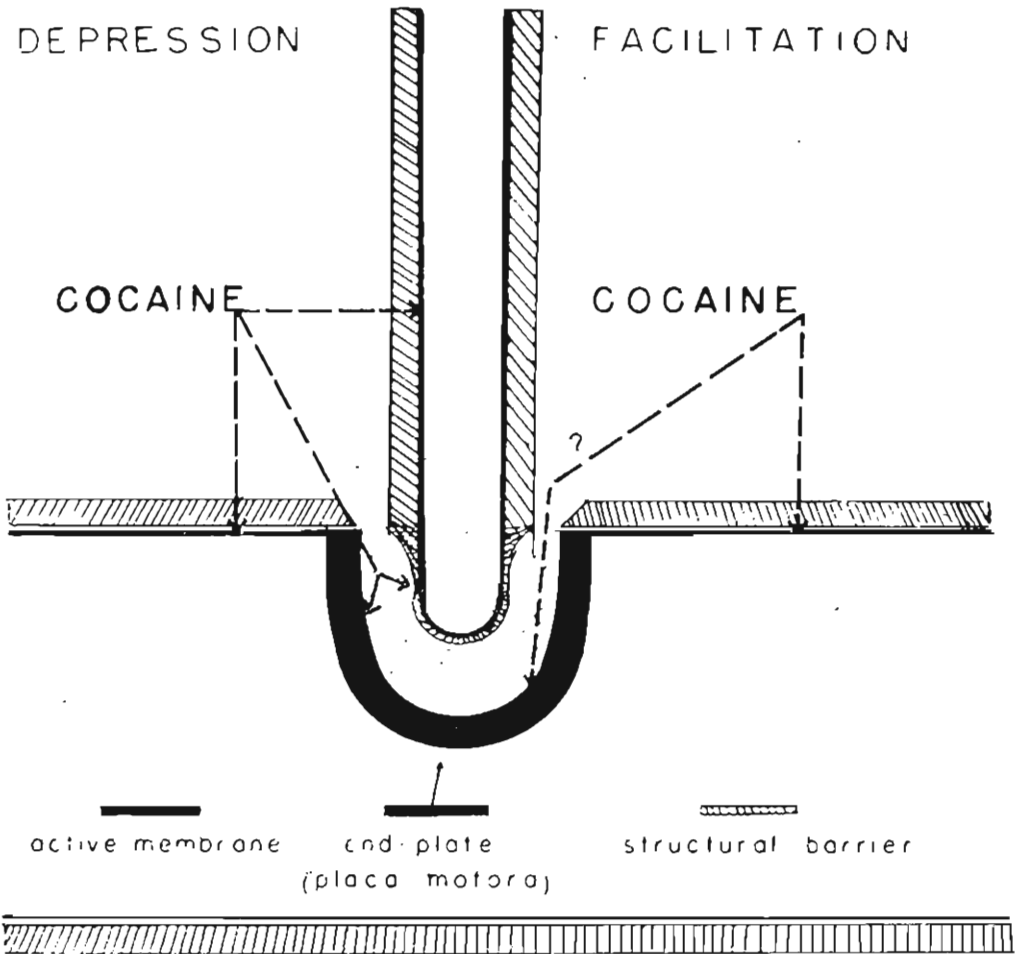


Fig. 2.—Diagrama que muestra la unión neuromuscular, con la entrada del nervio en el músculo. La cocaína actúa en el nervio, en la sinapsis y en la fibra muscular. La depresión cocaínica se presenta en las tres estructuras. Se produce facilitación en la fibra muscular, si se inyecta una pequeña dosis, y si existe un estado previo de fatiga. Probablemente, también exista facilitación en la unión neuromuscular.

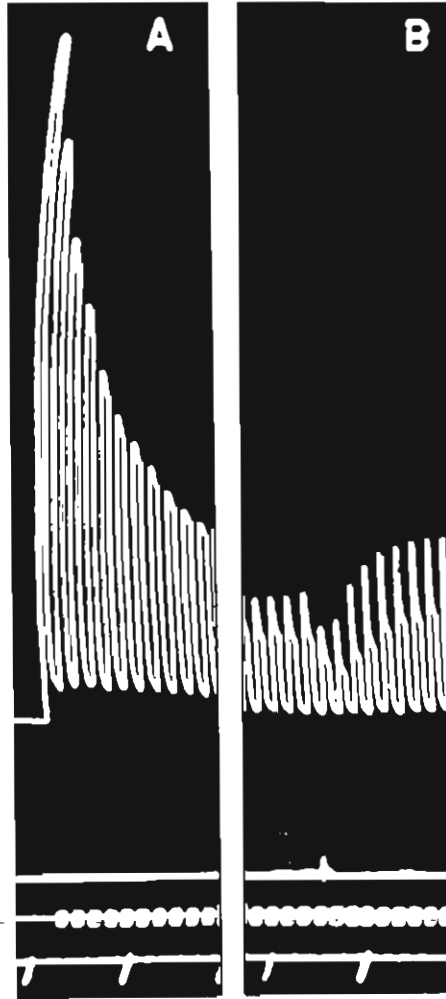


Fig. 3.—Estimulación indirecta, intermitentemente interrumpida, de los músculos auriculares a una frecuencia de 22 por segundo. Señal del trazo superior, indica inyección de 0.125 mg. de cocaína en la arteria carótida; señal media indica 5 segundos de estimulación, 5 segundos de reposo; señal inferior intervalos de 1 minuto, 4 minutos entre A y B. (Luco, Eyzaguirre y Pérez, J. Pharmacol., 93: 261, 1948).

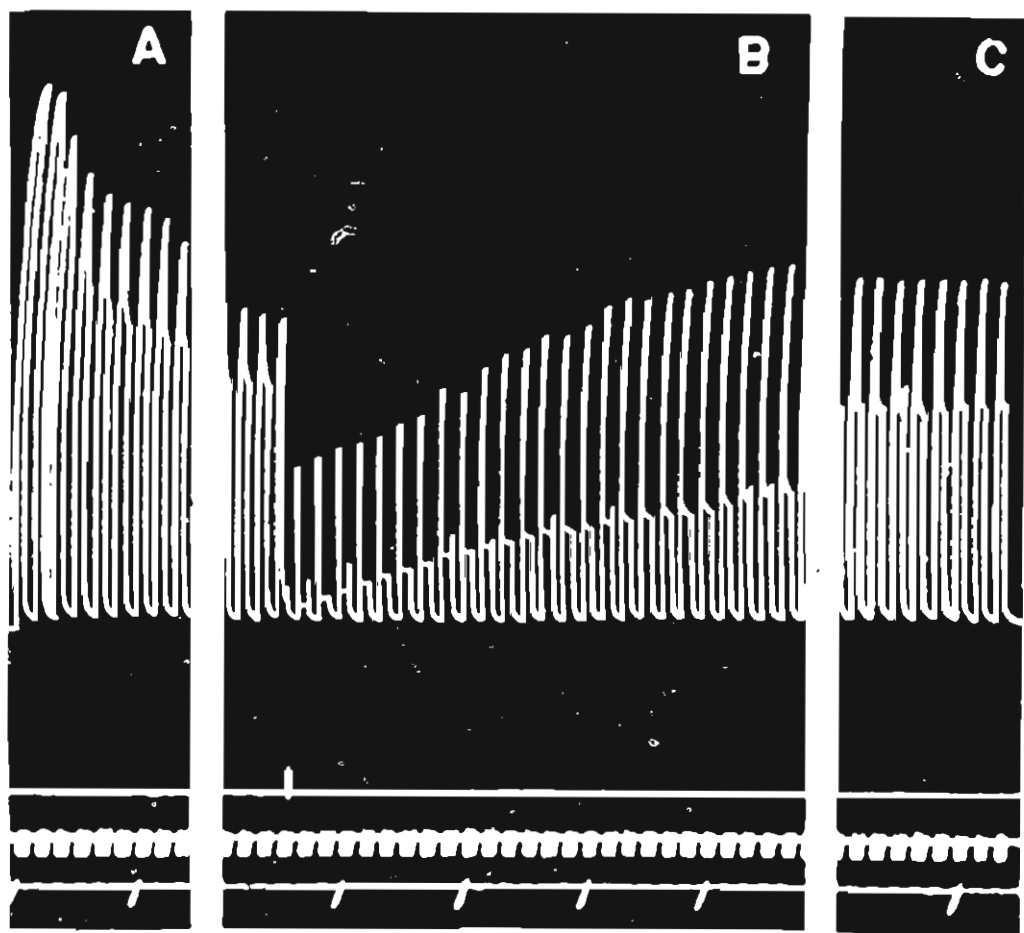


Fig. 4.—Estimulación indirecta a través del nervio de los músculos auriculares a una frecuencia de 20 por segundo. Señal superior indica la inyección de 0.50 mg. de cocaína en la carótida; la señal del medio indica 5 segundos de estimulación y 5 segundos de reposo; la inferior indica intervalos de 1 minuto, 50 segundos entre A y B; 6 minutos entre B y C. (Luco, Eyzaguirra y Pérez, *J. Pharmacol.*, 93: 261, 1948).





Fig. 5.—Estimulación directa del gastrocnemio-plantar-soleo, curarizado con beta eritroidina, a una frecuencia de 20 por segundo. La señal superior muestra el período de estimulación; la mediana, la inyección de 0.50 mgr. v de 1 ma. de cocaína, respectivamente, en la aorta abdominal; la señal inferior es tiempo, intervalos de 10 segundos. (Luco, Eyzaguirre y Pérez, *J. Pharmacol.*, 93: 261. 1948).

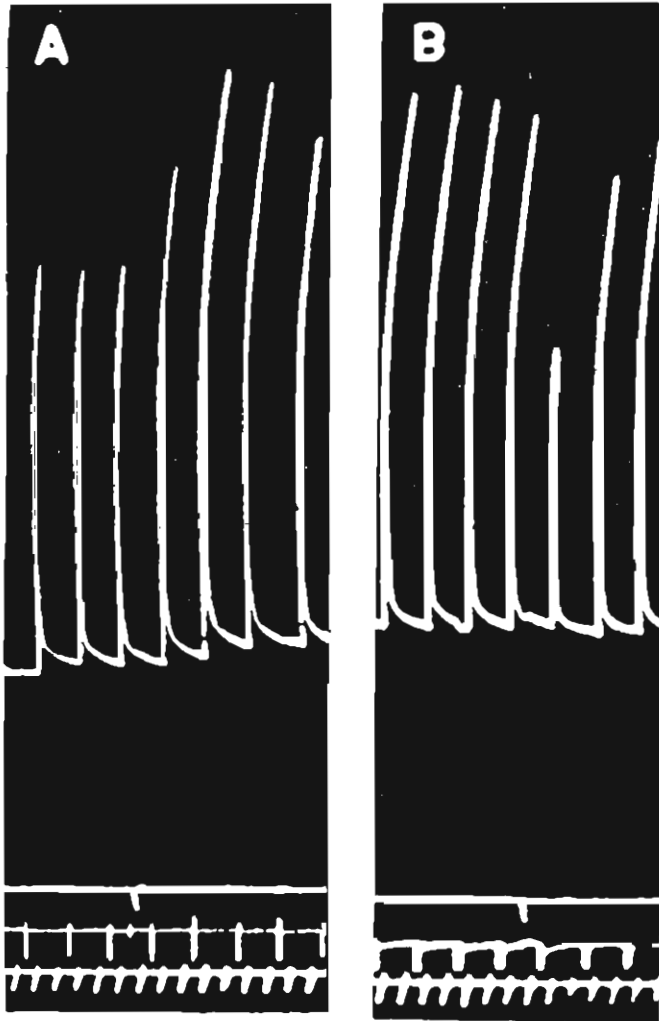


Fig. 6.—Efecto de la cocaína en las contracciones musculares inducidas por acetil colina (cuádriceps denervado previamente). Señal superior indica inyecciones (espaciadas en 45 minutos) de 0.5 mg. y 2 mg. de cocaína en la aorta abdominal; la señal media indica 10 micro gramos de acetil colina inyectada en la aorta abdominal, cada dos minutos; la inferior, intervalos de 1 minuto. (Luco, Evzaquirre y Pérez, *J. Pharmacol.*, 93: 26, 1948).

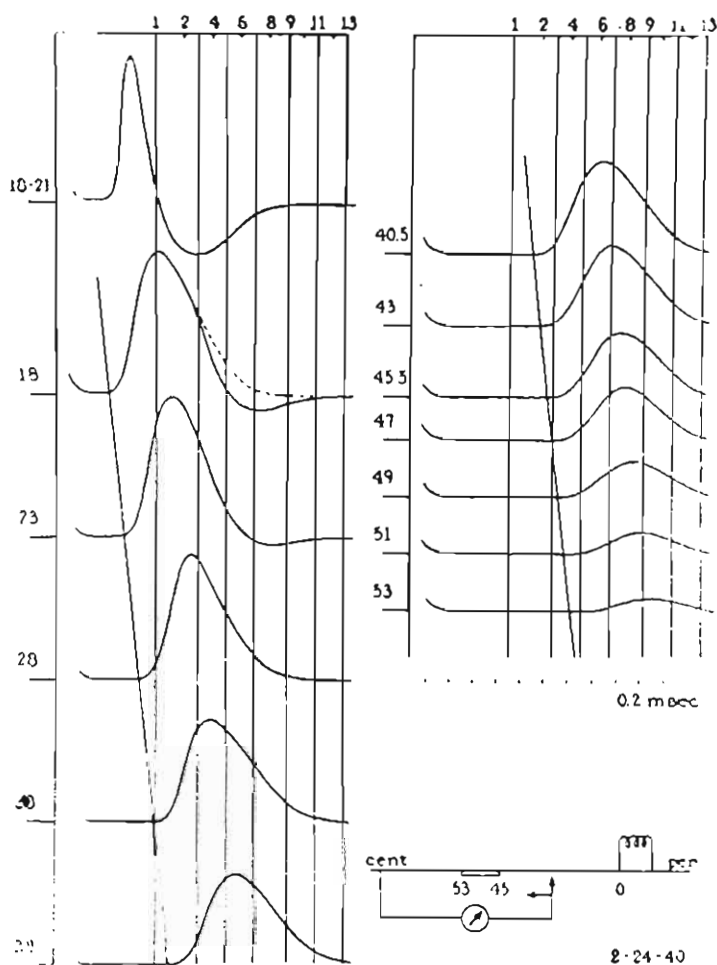


Fig. 7.—Cambios en la forma de la espiga, que se producen cuando los impulsos se acercan a un bloqueo por cocaína en el segundo segmento del nervio 45-53. El primer trazado (18-21) está por encima del bloqueo cocaínico. Los otros trazados reproducen gráficos obtenidos con el segundo electrodo lejos y por debajo del bloqueo, estando el primer electrodo en los puntos indicados, por encima del bloqueo. Desde que los gráficos 18-53 han sido copiados en distancias verticales a las distancias a lo largo del nervio, las líneas oblicuas que pasan a los pies de las espigas 18 a 38, da la velocidad de conducción de los impulsos (aproximadamente 40 metros por segundo). Las líneas verticales (1 a 13) corresponden a idénticos intervalos de tiempo para todos los gráficos, siendo 0 tiempo, el instante en que comienza el shock. (Lorente de Nó, R. A Study of Nerve Physiology, Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research, 1947).

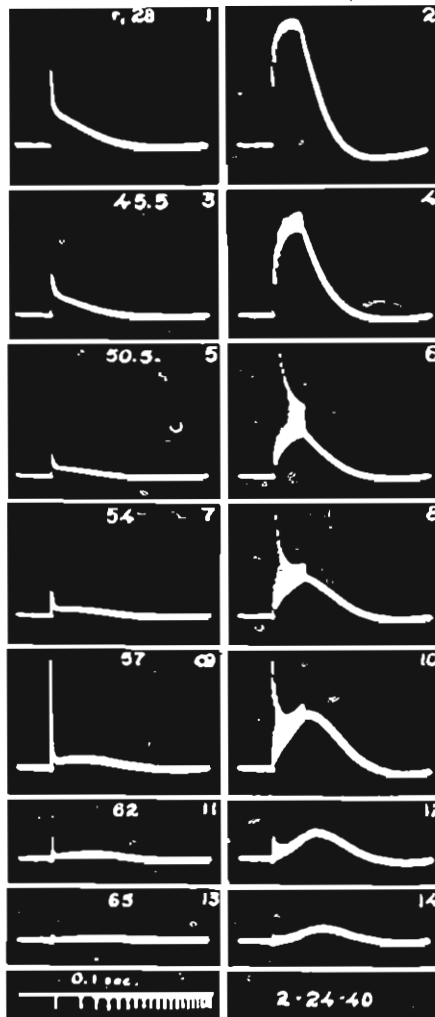


Fig. 8.—Potenciales tardíos y potenciales residuales registrados en el experimento correspondiente a la Fig. 7, después de introducir en la cámara del nervio 5% de CO<sub>2</sub>. Los números en el gráfico indican la posición del electrodo r<sub>1</sub> (r<sub>2</sub>, colocado mucho más abajo del bloqueo). Gráficos 1 a 8 fueron obtenidos con amplificación constante y gráficos 9 a 14 también con amplificación constante, pero más alta. A la izquierda, respuestas producidas por estimulación espaciada, máxima, que toma las ondas arriba. A la derecha, respuestas producidas por tétanos cortos a una frecuencia de 90 por segundo. (Lorente de Nó, R. A Study of Nerve Physiology; Studies from The Rockefeller Institute for Medical Research, 1947).

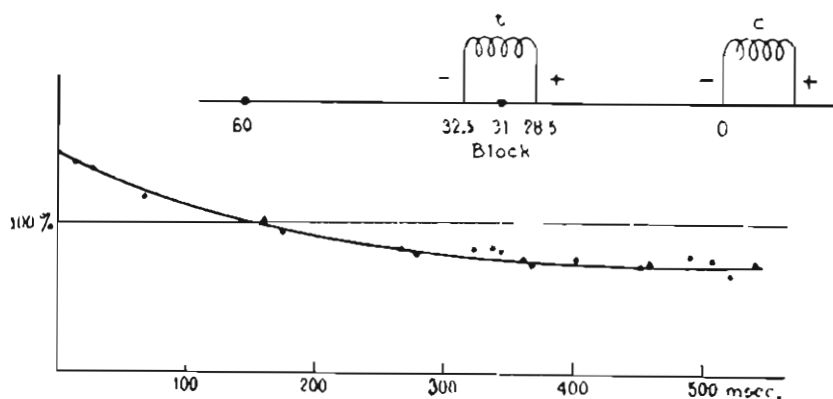
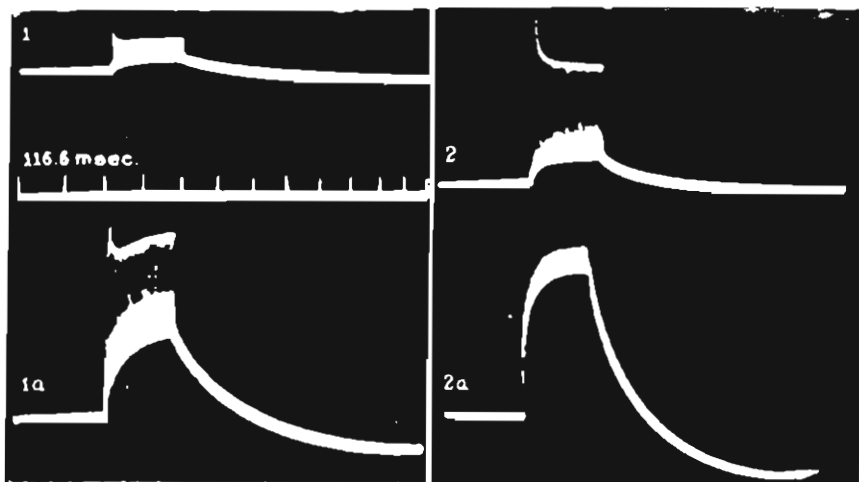


Fig. 9.—Facilitación a través de un bloqueo cocaínico. Nervio ciático de rana. Respuesta condicionada por una serie de impulsos producidos por shocks con un tercio de la fuerza máxima de las libras A, a una frecuencia de 125 por segundo. Cuando la serie de impulsos fué registrada a 1 mm. por encima del centro del bloqueo, las espigas mantuvieron una altura constante, pero registradas a 6 mm. por encima de este centro, disminuyeron progresivamente en altura, indicando que la cocaína había difundido a ese punto. Anodo colocado 2.5 mm. por encima del centro del bloqueo. Catodo a 1.5 mm. por debajo de este centro.

1. Potenciales registrados en el catodo, conectado como electrodo a tierra y apesillado contra el electrodo "grid" 29 mm. debajo del centro del bloqueo.

2. Potenciales registrados en el anodo. Igual amplificación que para 1. 1 a. y 2 a. Son los potenciales de 1 y 2 registrados con una amplificación  $5\frac{1}{2}$  veces mayor. Nótese que en 1 la negatividad residual acumulativa es más grande, en relación al potencial en forma de espiga que en 2.

Abajo: Curva de facilitación obtenida después de una serie de impulsos iguales a los usados en 1 y 2. Durante el período de negatividad residual en el catodo (1 a.) el umbral del nervio era más bajo que el umbral de reposo, pero, durante el período de positividad el umbral era más alto, y por lo tanto la respuesta menor. (Lorente de Nó, R., *J. Neurophysiol.*, 2: 402, 1939).

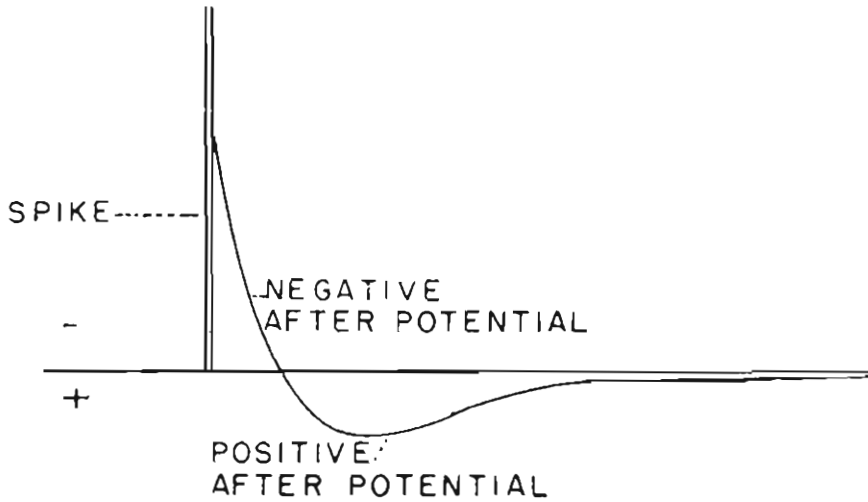


DIAGRAM SHOWING THE COMPONENTS OF THE  
NERVE ACTION POTENTIAL

*Fig. 10.—Diagrama que muestra los componentes del potencial de acción del nervio: la espiga, el potencial tardío negativo y el potencial positivo tardío. En un sistema convencional se ha considerado negatividad lo que queda por encima de la línea base constituida por el barrido electrónico del oscilógrafo de rayos catódicos. La positividad está constituida por las deflecciones del barrido hacia abajo de la línea base.*