

# LA ACCIÓN ANTIFATIGANTE DE LA COCAINA Y LA HABITUACION A LA COCA EN EL PERU

POR FERNANDO CABIESES MOLINA

Becado del Instituto de Biología Andina en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Pennsylvania, U. S. A.

Este artículo es una mera revisión de la literatura concerniente a algunos factores relacionados con la fatiga, y con el problema de la coca en el Perú. Contempla una cuestión de interés nacional a la luz de modernos conceptos de Fisiología y Farmacología.

La coca es uno de los más fascinantes entre nuestros muchos problemas peruanos, y concierne a la existencia de más de 15 millones de andinos en toda Sudamérica. El trabajo experimental actualmente en marcha, resolverá las muchas incógnitas planteadas en el texto de esta revista general. Solo tratamos de exponer nuestro concepto sobre el estado actual del problema de la coca, y tenemos la esperanza de que esta contribución sirva en alguna forma para colaborar con los Laboratorios Peruanos que dedican interminables horas de trabajo a la solución de esta incógnita.

Por otro lado, queremos también llamar la atención de los políticos y legisladores sudamericanos sobre un hecho en que la Biología ha de decir la última palabra y objetar toda decisión que no esté basada en datos perfectamente comprobados en el laboratorio y en la observación científica. Problemas como el de la habituación a la coca solo pueden ser resueltos previo un estudio completo de todas las variantes farmacológicas, fisiológicas, geográficas y sociales que los ocasionan.

## I. EL CONCEPTO DE FATIGA

Se ha dicho recientemente (Gutiérrez Noriega, 1946) que "el efecto estimulante que tiene la cocaína sobre el rendimiento del trabajo físico y sobre la resistencia a la fatiga, *jamás* podrá considerarse como argu-

mento a favor del coqueo irrestricto". Esta frase plantea una cuestión básica en el problema que hoy nos ocupa, y nos parece que vale la pena discutirla con amplitud suficiente antes de sancionar en forma definitiva tal afirmación.

Para enjuiciar debidamente la acción antifatigante de la coca y de la cocaína, debemos primero establecer bien el concepto de fatiga.

El término "fatiga", es una especie de archivo misceláneo en que se acumulan una serie de fenómenos que tienen en común una sola denominación: una disminución de la capacidad para trabajar, como resultado de la realización de un trabajo (Schneider, 1941).

Cuando se observa en el organismo intacto, la fatiga es un fenómeno muy complejo que compromete el Sistema Nervioso Central, Periférico y Vegetativo, así como el tejido muscular, los aparatos respiratorio y circulatorio, y otros eslabones que enumeraremos más adelante. Sin embargo, aun dentro de esa complejidad, podemos determinar los diversos sitios en que puede localizarse la fatiga.

Si un individuo contrae repentinamente uno de sus músculos, levantando un peso determinado, las contracciones van disminuyendo poco a poco en intensidad, hasta que llega el momento en que aun el esfuerzo más intenso, no logra levantar el peso. Se ha producido una fatiga.

La localización de este primer eslabón de la fatiga, se encuentra en el Sistema Nervioso Central, pues, como veremos más adelante, un estímulo aplicado al nervio, o directamente al músculo, producirá una nueva serie de contracciones que indican que ni el nervio ni el músculo se encuentran fatigados.

Si, continuando con la experiencia, se aplica una serie de estímulos eléctricos al nervio que inerva ese músculo, se obtiene, como hemos dicho, una nueva serie de contracciones, cuya intensidad decrece nuevamente poco a poco hasta anularse por completo la respuesta. Este nuevo tipo o eslabón de la fatiga, no está localizado en el nervio, pues en él pueden registrarse perfectamente las corrientes de acción. Tampoco está en el músculo mismo, pues si se aplican los electrodos a la masa muscular, se obtienen contracciones casi normales. La fatiga está localizada a nivel de la placa neuromuscular: es la fatiga de transmisión.

Si ahora provocamos una nueva serie de contracciones estimulando directamente al músculo, nuevamente la intensidad de las respuestas disminuirá progresivamente hasta su completa abolición. Se trata ahora de la fatiga de contracción localizada en la fibra muscular.

Por último, si en vez de un músculo pequeño, el individuo realiza un trabajo con los grandes grupos musculares, con suficiente intensidad, rapidez y duración, llega un momento en que las deudas metabólicas contraídas por todo el aparato muscular no pueden ser cubiertas por los

sistemas de recuperación del organismo, y aparece entonces otro tipo de fatiga: la fatiga total por incapacidad de los sistemas de recuperación.

Más adelante discutiremos el mecanismo de cada uno de estos tipos de fatiga, con el objeto de estudiar la forma en que la cocaína puede influir en ellos, pero queremos llamar ahora la atención sobre la importancia de estudiar estos diversos fenómenos en relación con las condiciones metabólicas impuestas por la vida en las alturas andinas. Se trata de fenómenos cuyos mecanismos son diferentes en principio: en unos juega un papel primordial el oxígeno, y en otros lo principal parece ser las interrelaciones de los "intermediarios químicos" (\*) al nivel de las sinapsis centrales y de la placa neuromuscular. Desde luego, en último grado, es el oxígeno la fuente de toda energía, pero para su final utilización en ciertos aspectos de la economía, se pasa por una serie de procesos anaeróbicos cuyo estudio es de suma importancia en la fatiga.

En una estupenda revisión sobre la economía de la actividad muscular, Dill (1936) ha establecido una clasificación de los distintos tipos de trabajo realizados en las ocupaciones industriales, en lo que se refiere a su intensidad.

La primera categoría de Dill es el "trabajo moderado" que constituye el tipo más común utilizado en la industria moderna. En este tipo de trabajo, la cantidad de energía utilizada por los músculos, es muy pequeña (equivale a dos o tres veces el metabolismo básico del individuo), y la fatiga no está en relación con los procesos metabólicos de la fibra muscular. "No puede ser definida en términos de ácido láctico, reserva alcalina, pH, hemoglobina, o toxinas". Las variaciones metabólicas que normalmente son utilizadas como criterio en la fatiga, son aquí de difícil enjuiciamiento, y no pueden ser interpretadas siguiendo la misma línea de conducta que se sigue con otros tipos de fatiga (Simonson y Sirkin, 1936).

El segundo tipo de fatiga de Dill (1936), es el producido por el "trabajo fuerte" realizado en algunas actividades humanas como la minería, agricultura, construcciones, industrias pesadas y milicia. Aquí el consumo de energía puede alcanzar a ser diez veces mayor que el metabolismo básico y en él sí tienen importancia capital los procesos metabólicos del organismo como un todo. Estos procesos metabólicos, in-

---

(\*) Veremos más adelante que existe una polémica entre la teoría química y la teoría eléctrica de la transmisión a nivel de las sinapsis. Sin embargo, aceptando la teoría de los intermediarios químicos, o la de los potenciales eléctricos, o las teorías dualistas o pluralistas de la transmisión nerviosa, es necesario al final, concluir que la acetil-colina, la adrenalina, y algunos iones, juegan un rol primordial en el desarrollo y control de la transmisión sináptica y neuromuscular, y en los procesos de la fatiga a estos niveles.

cluyen todos los aspectos del funcionamiento muscular y nervioso, y abarcan una serie de factores que Schneider (1941) ha resumido en tres grupos: Agotamiento de las reservas, acumulación de metabolitos, y alteraciones de la homeostasis. El trabajo muscular produce una serie de desequilibrios cuya intensidad y carácter varían según las condiciones en que se realice la actividad.

Por último tenemos el "trabajo máximo" (Dill, 1936), que produce la fatiga total. Se trata aquí de un trabajo muscular que, en sus primeras fases, es esencialmente anaeróbico, y en el cual el consumo enorme de energía, crea grandes deudas metabólicas que impiden la obtención y mantenimiento del equilibrio (Dill, 1926, 1931). Las necesidades de oxígeno se hacen mayores que la capacidad del organismo para tomarlo del medio ambiente, y la deuda creada lleva a una bancarrota de los mecanismos que realizan el trabajo.

La definición de esta última categoría de la fatiga, nos lleva lógicamente a la imposibilidad de determinar una escala exacta de las cantidades de energía y de los tipos de trabajo que pueden determinar los diversos tipos de fatiga. Por una parte, se encuentran las variaciones individuales, en que la relación entre la intensidad de la actividad y la capacidad del individuo, dará el tipo de fatiga en cada caso. Por otro lado, las variaciones del ambiente tienen una extremada importancia en la fisiología andina y de altitud.

Dill ha clasificado, a nivel del mar, los tipos de trabajo industrial de acuerdo con la intensidad de los procesos metabólicos que cada actividad acarrea. El trabajo moderado, implica según él, un aumento de uno a tres veces el metabolismo básico; el trabajo fuerte lo aumenta de 3 a 8 veces, y el trabajo máximo más de diez veces. Esta clasificación, es más o menos exacta en lo que se refiere a las condiciones ideales del nivel del mar, pero el mismo Dill (1936) establece que "conforme el nivel de actividad se acerca al límite de capacidad del trabajador, éste se hace más sensible a las variaciones del ambiente".

En las condiciones ambientales planteadas por la vida en los Andes, es necesario realizar una clasificación y enjuiciamiento de los tipos de trabajo industrial y un estudio de los diversos tipos de fatiga. No es prudente hacer deducciones a partir de los elementos de la fisiología ortodoxa del nivel del mar. El andino es un hombre tan diferente en su fisiología, que "es necesario olvidarse de todo, y no comparar, para poder saborear con verdadero interés los misterios de su funcionamiento". (Monge, 1946).

Por otro lado, es indudable que los diversos tipos de fatiga a que nos referimos, no pueden ser separados del todo; y estudiarlos aisladamente en el individuo intacto carecería de un valor práctico pues el orga-

nismo es una integración de funciones, y debe ser estudiado como tal en su comportamiento.

La fuente esencial de energía en el organismo, es el oxígeno; pero a diversos niveles, el individuo tiene la capacidad de producir y utilizar energía en forma anaeróbica. Del equilibrio de estos dos sistemas energéticos: anaeróbico y oxidativo, depende la eficiencia de las funciones realizadas. Ahora bien, al ser este mecanismo la base esencial, existen una serie de procesos metabólicos que intervienen en la realización de un trabajo, cuyo estudio es tan importante como los procesos de oxidación, y que es necesario aquilatar en debida forma para enjuiciar el problema de la fatiga.

## 2. LA FATIGA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

a) Concepto de fatiga central.—Como hemos dicho más arriba, la incapacidad para continuar contrayendo voluntariamente un músculo después de una serie de contracciones, es debida a la fatiga del Sistema Nervioso Central, pues ni el músculo ni el nervio se encuentran fatigados como puede comprobarse si se les excita directamente.

Este hecho fue entrevisto primero por Waller (1885), y definitivamente establecido en el hombre por Fick (1887) y por Mosso (1890, 1889). P. Lombard (1892) determinó algunos de los factores ambientales que influyen esta clase de fatiga, recalcando entre otras cosas la acción de la presión atmosférica. Sin embargo, hasta antes de los trabajos de Reid (1928), quedaban algunas incógnitas importantes aun por resolver. Una de ellas, era la objeción de que la fatiga pudiera deberse en realidad a un aumento del umbral del nervio o del músculo, por encima de la intensidad máxima de los impulsos nerviosos voluntarios. Reid comprobó, en el curso de su extenso estudio sobre fatiga central, que ésta no era debida a ese factor, pues antes y después de la presencia del fenómeno, los elementos periféricos respondían en forma idéntica a las excitaciones sub-máximas aplicadas directamente. Fué un experimento crucial que consagró definitivamente el conocimiento de la fatiga central. Sus resultados han sido recientemente comprobados con técnicas más exactas en el laboratorio de Lapique por Rascano y colaboradores (1937).

La contribución de Reid, por otro lado, establece conceptos muy interesantes en lo que se refiere al papel desempeñado por los diversos tipos de fatiga (central de transmisión y de contracción) en diferentes condiciones de experimentación, y recalca el concepto de que, en todos los casos, se trata de una imbricación de factores para cuyo enjuiciamiento es necesario conocer todos los mecanismos comprometidos en el fenómeno.

no. La fatiga central no es un hecho fisiológico que permanece aislado en el Sistema Nervioso Central. Puede ser influenciada en forma notable por los impulsos centrípetos que parten del músculo por vías no bien determinadas aun.

Este concepto es importante, sobre todo por el hecho de que el reposo del mecanismo voluntario sólo es efectivo para combatir la fatiga central cuando los elementos periféricos se encuentran también en reposo. Si, por el contrario, después de obtenerse una fatiga central, continuamos excitando directamente el nervio o el músculo, la recuperación del centro nervioso no se efectúa, debido a que lo impiden los mensajes aferentes que provienen del músculo. La naturaleza exacta de estos estímulos aferentes no es conocida. A partir de los trabajos de Reid (1928) y de Zuravlew y Feldmann (1928), sobre músculos isquémicos, podría suponerse que son producidos por la acumulación de metabolitos a nivel del músculo. Esto, sin embargo, es una mera hipótesis sin ninguna base experimental en lo que se refiere a músculos con circulación intacta en que la acumulación de metabolitos es más difícil de imaginar. El descubrimiento de los modificaciones producidas por la fatiga en los impulsos provenientes de los órganos sensitivos musculares y tendinosos (Bronk, 1929), puede indicar un nuevo camino para la solución de ese problema.

b) Localización de la fatiga central.—Al examinar el fenómeno, Sherrington (1906) estableció la hipótesis de que se trataba de un proceso localizado a nivel de las sinápsis del Sistema Nervioso Central, y citó en apoyo de esta teoría una serie de experiencias muy demostrativas. Los trabajos en este sentido, han sido revisados después por Forbs (1912) y recientemente por Schneider (1941). La fatiga de las neuronas centrales es más pronunciada que en las periféricas, y se caracteriza por un aumento del tiempo de transmisión de las sinápsis que puede llegar hasta el completo bloqueo.

El trabajo voluntario de los mecanismos periféricos, no solamente fatiga las sinápsis centrales relacionadas directamente con el trabajo en cuestión, sino que, a través de mecanismos cuya posible naturaleza revisaremos brevemente más adelante, favorece la fatiga de otros sistemas sinápticos más elaborados, como son los que intervienen en los reflejos condicionados (Bykow et al., 1927).

Hay que tomar en cuenta que la realización de actos tan complicados como el más simple movimiento de un miembro, supone la integración de una serie de factores dentro del Sistema Nervioso Central (Sherrington, 1906). La idea de representar ese fenómeno como la simple concatenación de dos neuronas motoras (cortical y medular), es de una gran utilidad pedagógica, pero dista enormemente de la realidad. Y no nos referimos únicamente a la intervención de otras neuronas (cerebelosas,

rúbricas, ponticas) en la función motora, sino también al sinnúmero de conexiones internunciales y a los millares de sinápsis que intervienen en cada movimiento y en los fenómenos de inhibición que lo acompañan por más simple que este movimiento sea.

La consideración de este hecho en toda su amplitud nos da una idea aproximada de la complejidad del problema de la fatiga central. ¿A qué nivel y en qué sinápsis centrales se presenta la fatiga con mayor facilidad? En la actualidad no estamos capacitados sino para considerar en este sentido al Sistema Nervioso Central como un todo, hablando de "fatiga central" como un solo eslabón; pero es indudable que ese eslabón puede ser disociado en tantas unidades como escalones se encuentran en todo el proceso sufrido por el impulso nervioso, desde que se origina en la corteza hasta que es lanzado a la periferia por las astas anteriores de la médula.

Es sugestiva, sin embargo, la comunicación de Takokiev (1943), sobre la aparición del reflejo de Babinsky en personas normales, como efecto de la fatiga. ¿Se trata de una fatiga localizada en las sinápsis corticomedulares?

Para aumentar aun más la complejidad del cuadro, tenemos por otra parte la duplicidad o multiplicidad de la inervación muscular. Es conocida la existencia de una conexión plurisegmentaria de la médula con los músculos esqueléticos (Fulton, 1926). Cattell y Stiles (1924) comprobaron que la tensión muscular producida en el gastrocnemio de la rana, por una de las ramas de origen del ciático, era igual a la producida por la estimulación de la otra, y muy ligeramente inferior a la obtenida por la excitación simultánea de ambas. La estimulación del músculo a través de una raíz hasta obtener la fatiga de la preparación, no tiene efecto apreciable sobre las contracciones obtenidas por la excitación de la otra raíz. Mecanismo admirable mediante el cual el organismo combate la fatiga de la placa neuromuscular y la de las sinápsis centrales. En el individuo intacto, una vez fatigado un determinado circuito de sinápsis centrales, puede echarse mano de un sistema análogo de la misma función, que actúa como relevo.

Hay en el estudio de la fatiga central un amplio campo de investigación que nos llevará a la comprensión de muchos problemas que aun están en la obscuridad; y quien sabe si permita descubrir el misterio del mecanismo de la "fatiga mental". Este es un problema que se ha querido colocar enteramente en manos de los psicólogos pero que, en nuestro concepto, es un tema que la neurofisiología está llamada a estudiar.

La fatiga mental presenta características que la hacen parecerse a

la fatiga de las sinápsis centrales relacionadas con el movimiento, aunque con las complicaciones relativas a la mayor complejidad de la función. Así lo indican ciertas leyes a que obedece (Bills, 1937): la "ley de la homogeneidad" establece que mientras mas homogénea es la tarea realizada, mas fácilmente se presenta la fatiga; en un trabajo mental homogéneo y monótono, es un solo sistema limitado de arcos neuronales el que es utilizado repetidamente. La "ley de la continuidad", se refiere a la existencia de una mayor fatigabilidad mientras más continuada y rápida es la sucesión de estímulos; si el trabajo tiene períodos de reposo, no se produce la fatiga con facilidad. La "ley del entrenamiento" en que la práctica produce una disminución de la fatiga, puede ser explicada en los mismos términos utilizados en otros niveles.

El concepto de que la fatiga mental es un proceso metabólico, como sucede con los otros eslabones de la fatiga, según veremos más adelante, es apoyado por el fenómeno de la transferencia de la fatiga de unos circuitos a otros. Ya hemos citado las experiencias de Bykow et al (1927) que encontraron que la fatiga de los músculos influenciaba los reflejos condicionados en los perros, y Arai (1912), ha encontrado que un tipo de trabajo mental causa la fatiga de otro tipo completamente distinto. La importancia de la transferencia de la fatiga, ha sido recalcada especialmente por Bills (1937). Es también importante el hecho de que la recuperación producida por el reposo es muy rápida en los primeros momentos del período de descanso, y se va haciendo más lenta conforme transcurre el tiempo; esto coincide exactamente con lo que sucede en los otros eslabones de la fatiga.

c) Posibles mecanismos de la fatiga de las sinápsis centrales.— Para hablar del mecanismo de la fatiga en las sinápsis centrales relacionadas con el movimiento, es necesario conocer la forma en que se lleva a cabo la transmisión de los impulsos a nivel de esas sinápsis. Se trata aquí de un problema de neurofisiología que, durante mucho tiempo, ha sido y sigue siendo el tema de discusión de los fisiólogos.

Por un período largo, han existido dos grandes escuelas: la que defendía una transmisión química, y la que opinaba por una transmisión puramente eléctrica. Hubo un momento (Cannon, 1937) en que la teoría de la transmisión eléctrica no permitía explicar una serie de hechos fisiológicos que habían sido comprobados en forma incontrovertible, mientras que la teoría de los transmisores químicos explicaba esos hechos y además todos los fenómenos que apoyaban la teoría contraria. Pocos años después, la balanza comenzó a inclinarse del otro lado, (Erlanger, 1939; Lorente de No, 1938, 1939), hasta que por fin, parece que ambas escuelas, aunque separadas aun, tienden a fundirse en una sola teoría dualista.



En realidad, era muy difícil contestar a la irónica frase de Dale cuando dijo que no era razonable suponer que la Naturaleza había colocado en el Sistema Nervioso a la Acetil-colina, el estimulante más poderoso conocido de las neuronas, con el solo propósito de engañar a un grupo de fisiólogos. La respuesta la encontró Monnier en el mismo tono, diciendo que tampoco era razonable suponer que con el mismo propósito aparecían los voltajes y las variaciones eléctricas que se registran en el momento de la transmisión.

Es indudable, como especifica Forbes (1939) en el Symposium de la Sinápsis, que se trata de modificaciones electroquímicas que tienen un aspecto químico y otro eléctrico, que aparece según el tipo de experimento que se realice.

La idea de que la Acetilcolina podría ser el transmisor del impulso en el Sistema Nervioso Central, se originó en la escuela de Dale, por una ampliación de la teoría de la transmisión química a nivel de los ganglios vegetativos y de la placa neuromuscular. Feldberg y Schriever (1936), encontraron que la inyección endovenosa de eserina (\*), causaba la aparición de acetilcolina en el líquido cefaloraquídeo de los perros, en una concentración dependiente de la dosis de eserina empleada. Más adelante, Miller (1937), demostró que la aplicación directa de eserina en la corteza cerebral producía una acción localizada y específica aumentando la actividad nerviosa de esa región. Schweitzer y Wright (1937) encontraron que la eserina aumenta la intensidad del reflejo rotuliano. Sjöstrand (1937), demostró que la estrocinina (\*\*), aumenta la actividad de la corteza y que esta acción es potenciada por la acetilcolina y por la eserina. Bonnet y Bremer (1937), inyectando pequeñas dosis de acetilcolina lograron aumentar la post-descarga de los reflejos medulares. Más adelante, los mismos autores (1937, b) trabajando con encéfalo aislado de gato, encontraron la acción estimulante de pequeñas dosis de acetilcolina sobre la corteza. Bonvallet y Minz (1938), encontraron que la acetilcolina aumenta la respuesta del centro reflejo linguo-maxilar, y que esta acción es reforzada por la eserina y abolida en cierta forma por la atropina. Al mismo tiempo, la eserina por sí sola aumenta las respuestas reflejas, y la atropina las disminuye, coincidencia que les hace concluir en una posible mediación acetilcolínica en el reflejo en cuestión. Estudiando la acción de algunas drogas sobre el electro-encéfalo-grama, Miller y colaboradores (1940) encontraron un aumento de la actividad eléctrica cortical producida por la acetilcolina. Bulbring y Burn (1941) produjeron

---

(\*) La eserina actúa bloqueando en alguna forma la acción de la colinesterasa y prolongando así la existencia y acción de la acetilcolina liberada.

(\*\*) La estrocinina inhibe la colinesterasa y tiene una acción eserínica *in vitro*, a las mismas concentraciones a que produce convulsiones *in vivo* (Nachmansohn, 1938) (Longino y Prestin, 1946).

una descarga de impulsos motores al inyectar intraarterialmente una gama de acetilcolina, reproduciendo los efectos de la excitación nerviosa, lo que está de acuerdo con los más recientes resultados de Calma y Wright (1944). Por otro lado, Youngstrom (1941) encontró un paralelismo entre la concentración de colinesterasa (enzima específica destructora de la acetilcolina) en los diversos centros nerviosos, y el estado de desarrollo funcional de estos centros en el feto, encontrando datos muy significativos, y últimamente Lindeman (1945) ha establecido que tomando en cuenta la actividad de la colinesterasa por célula, por unidad de superficie neuronal, y por unidad de masa total, existe una correlación entre la actividad de la enzima y la capacidad motora general del animal.

Todos estos hechos, y muchos más revisados por Feldberg (1945) plantearon la ingerencia de la acetilcolina a nivel del Sistema Nervioso Central, pero dejaban sin contestación una grave objeción formulada por Eccles con respecto a la imposibilidad de demostrar que una reacción química como la que se suponía, pudiera realizarse en los escasos mil segundos en que se verificaba la transmisión interneuronal o neuromuscular. Se trataba, desde luego, de una objeción, que aunque no era absolutamente fundamental, constituía un punto débil de la teoría de los transmisores químicos a nivel de la placa neuromuscular, del sistema nervioso central y de los ganglios vegetativos, en donde la transmisión es extremadamente rápida.

Los trabajos de Nachmansohn y colaboradores, comprobaron la posibilidad de una reacción tan veloz como era necesaria para apoyar la hipótesis. Demostraron que en aquellos sitios en donde la acetilcolina debía ser destruida rápidamente, existía una notable concentración de colinesterasa que teóricamente era suficiente para destruir, en un tiempo suficientemente corto, una cantidad de acetilcolina varias veces mayor que lo necesario para una excitación. Esta contribución de la escuela de Nachmansohn, por otro lado, abrió una nueva brecha que está ahora permitiendo el acercamiento de la teoría química a la teoría eléctrica. Fué necesario para dar el paso anterior, la utilización del órgano eléctrico de algunos peces (torpedo, raya, etc.). Estos órganos están constituidos por una serie de placas neuromusculares adaptadas a una nueva función, y conectadas en serie con objeto de aumentar el voltaje producido en cada descarga. Fuera de la ausencia de tejido muscular activo y de la disposición anatómica especial, se trata de elementos perfectamente homólogos a la placa neuromuscular. Ahora bien, en el órgano eléctrico de estos peces, la acetilcolina reproduce los efectos de la excitación nerviosa: una inyección de la droga produce una descarga eléctrica; el órgano libera acetilcolina cuando es estimulado eléctricamente; y tanto la acción de la acetilcolina como la de la estimulación a través del nervio, son potenciadas por la eserina. (Feldberg, Fessard y Nachmansohn, 1940). Existe además un paralelismo entre la concentración de la colinesterasa y la fuerza electromotriz, estando la enzima, (y por ende el metabolismo acetilcolínico) localizada en la superficie (Nachmansohn y Meyerhof, 1941) (Nachmansohn et al, 1942). Estos hechos sugieren que el metabolismo acetilcolínico está en

conexión directa con las modificaciones eléctricas. En este sentido, el trabajo de Bentner y Barnes, 1941, 1945) ha abierto un campo enorme en la bio-electro-química al demostrar que la acetilcolina, en concentraciones pequeñísimas, puede producir efectos eléctricos perceptibles al entrar en contacto con conductores del mismo tipo que la membrana celular. En realidad, parece que el transmisor químico actúa como una sustancia polarizante-despolarizante (Fulton y Nachmansohn, 1943) según mecanismos recientemente descritos por Bullock et al (1946). Fulton (1943) ha revisado últimamente la serie de pruebas que sugieren la existencia de esta relación electroquímica en la transmisión nerviosa, que nos permite adoptar, sin claudicar, una posición ecléctica, cualquiera que sea nuestra ideología en este punto tan discutido.

En todo caso, como ha dicho Bronk (1939), "es necesario no considerar la transmisión sináptica como el desarrollo de un impulso producido por otro. Por el contrario, es más probable que una serie de impulsos en un cierto número de fibras, produzca modificaciones en los alrededores de la neurona. Estas modificaciones alteran las cualidades de la célula, y en un determinado momento se descarga un nuevo impulso".

Se trata por consiguiente, con toda probabilidad, de un impulso bioeléctrico producido en el cuerpo celular, mediante procesos completamente desconocidos, y que es liberado cuando los alrededores de la célula adquieren ciertas características, probablemente condicionadas por una serie de sustancias químicas entre las cuales juegan un papel primordial la acetilcolina, la adrenalina y algunos iones.

Esta concepción explica, por otro lado, la acción inhibitoria de la acetilcolina cuando es administrada o aparece alrededor de la neurona en fuertes concentraciones. (Schweitzer y Wright, 1937, a, c, d, e,) (Bonnet y Bremer, 1937 a, b), (Bulbring y Burn, 1941), etc. La inversión de la acción farmacológica con respecto a la concentración de la sustancia, parece ser una regla en el comportamiento de todas las drogas que actúan sobre los procesos de transmisión en el sistema nervioso, y es necesaria tenerla en cuenta cuando enjuiciemos adelante la acción de la cocaína.

Como vemos, el mecanismo íntimo de la transmisión, y la influencia de la acetilcolina están íntimamente relacionados en una forma que todavía dista mucho de haber sido definitivamente aclarada.

Fuera de esto, una revisión de la literatura nos indica las sobresalientes similitudes que existen entre las sinápsis centrales, las ganglionares y la placa neuromuscular que revisamos más adelante. Existen una serie de pruebas que vamos a presentar en su oportunidad, que indican, por otro lado, que los mecanismos de la fatiga a nivel de las sinápsis

ganglionares y de la placa neuromuscular, obedecen a las mismas leyes, y son la expresión de un mismo fenómeno: la *incapacidad de mantener al nivel necesario la liberación de acetilcolina*. Así como se ha hablado de una deuda de oxígeno (Hill, 1926, 1931), podríamos hablar aquí de una "deuda de acetilcolina". Las terminaciones nerviosas no pueden cubrir sus necesidades de acetilcolina, y todo el sistema de transmisión entra en desmedro.

¿Son los mecanismos de fatiga en las sinápsis centrales los mismos que a nivel de la placa neuromuscular y de los ganglios vegetativos? La ausencia de pruebas no nos permite resolver en la actualidad esa incógnita, pero la presencia de mecanismos parecidos en la transmisión justifican la hipótesis de que en la fatiga, el metabolismo acetilcolínico juega probablemente un importante rol.

d) *Influencia de la anoxia sobre la transmisión en las sinápsis centrales.*—Este mecanismo de fatiga, la creación de una "deuda de acetilcolina", sería casi independiente de los procesos de oxidación a nivel de la neurona. En el órgano eléctrico de los peces, los potenciales de acción, que guardan relación estrecha con el metabolismo de la acetilcolina, no varían en forma paralela con el consumo de oxígeno de las diversas regiones del órgano. Si la colinesterasa (y por consiguiente el metabolismo acetilcolínico), está colocada en la superficie del nervio, en cambio los sistemas enzimáticos del metabolismo oxidativo se localizan en el axoplasma (Nachmansohn y Steinbach, 1942) Nachmansohn et al, 1943). Estos hechos sugieren la ausencia de conexiones directas o inmediatas entre los procesos oxidativos y los procesos de transmisión nerviosa. Fulton (1943) recalca el hecho de que, en una unidad de tiempo, se utilizan por lo menos de cinco a diez mil veces más moléculas de acetilcolina que el número de moléculas de oxígeno que pueden ser utilizadas. Es necesario pues, suponer, que la mera transmisión es un proceso anaeróbico, o que consume muy poco oxígeno.

Ahora bien, las reservas de acetilcolina no son inagotables. Es necesario también la existencia de un proceso de síntesis, el cual ha sido bastante bien estudiado por un sinnúmero de investigadores cuyos trabajos han sido recientemente revisados por Feldberg (1945). La síntesis en cuestión, puede también realizarse en forma completamente anaeróbica, aunque existe otro procedimiento oxidativo con el mismo propósito. El mecanismo anaeróbico ha sido recientemente analizado por Lipton y Guzmán Barrón (1946) encontrando la necesidad de la presencia de cinco factores: colina, un substrato especial, potasio, ATP y una coenzima presente en la levadura. Los procesos químicos que influyen la síntesis aeróbica han sido motivo de un exhaustivo estudio por parte de Torda y Wolf en los últimos cuatro años (1943-1946). Co-

mo dice Feldberg (1945) es posible que ambos procesos, (anaeróbico y oxidativo), se presenten en la síntesis de la acetilcolina en el organismo. El primero en presentarse, sería el proceso anaeróbico, seguido inmediatamente por la síntesis oxidativa, como sucede en la liberación de energía muscular a partir del metabolismo glucídico.

Vemos pues, que todo el proceso del metabolismo acetilcolínico parece poder realizarse dentro de condiciones relativamente anaeróbicas. Este hecho no nos explicaría, sin embargo, la enorme influencia de la anoxia sobre las funciones del sistema nervioso (Gerard, 1938) si no conserváramos la línea de conducta que nos ha trazado Bronk (1939) para interpretar los procesos de la transmisión. En realidad lo que realiza la acetilcolina, es simplemente una modificación del medio que rodea la neurona. La verdadera producción del nuevo impulso, depende exclusivamente del estado metabólico de la célula nerviosa, y de su mayor o menor capacidad para ser excitada por la acetilcolina. A pesar, pues, de que no es de importancia primordial para el metabolismo acetilcolínico, el oxígeno tiene una enorme importancia en la transmisión acetilcolínica. Cuando falta, el umbral de excitación de la célula por este trasmisor o por cualquier otro elemento, aumenta en poco tiempo, (Bronk, 1939) y después de 30 o 60 minutos, toda respuesta desaparece por completo, aun cuando existan grandes cantidades de acetilcolina. La transmisión depende aquí de la irritabilidad celular, y ésta, a su vez de los mecanismos oxidativos.

En la anoxia moderada, el umbral de la célula para la acetilcolina se encuentra pues, proporcionalmente aumentado. Corolario de esto es que, en los procesos de aclimatación a la anoxia, es necesario que suceda una de dos cosas: o que la irritabilidad de la neurona vuelva a su normalidad, o que la cantidad de acetilcolina liberada en cada impulso, aumente para vencer el umbral elevado de la célula.

Pero en las condiciones normales de metabolismo aeróbico en que se realiza el trabajo moderado de la industria, o cualquier otro tipo de tarea que acarree preferentemente una fatiga central, es difícil suponer que la razón de la fatiga se encuentre en la anoxia de las neuronas. Por lo menos, en lo que puede deducirse del estudio de la química de la sangre y del consumo total de oxígeno por el organismo, no existen evidencias de un estado anóxico. Podría alegarse que se trata de una incapacidad de la circulación cerebral para aportar el oxígeno necesario, pero no existen pruebas suficientes para probar tal teoría. Los estudios de Horiuchi (1928) necesitan comprobación, y la contribución de Jacoby (1931) no pasa de ser una mera hipótesis. Sin embargo, aunque durante la fatiga no se han realizado estudios de la circulación cerebral, parece probable que los aumentos transitorios en las funciones cere-

brales están asociados cronológicamente con aumentos en la circulación del encéfalo (Wolff, 1936).

En la interpretación de los fenómenos de la fatiga a cualquier nivel, debe recordarse que cada función orgánica presupone la intervención de un sinnúmero de estados de equilibrio ("steady states"). Las condiciones para alcanzar esos equilibrios (Hill, 1931) son, por un lado, el consumo de un determinado material a una velocidad uniforme y en una región específica, y por otro lado, la obtención de cantidades nuevas de ese material a una velocidad determinada por la rapidez a que es utilizado. Cuando, para cualesquiera de las sustancias utilizadas en una función, el consumo se hace mayor que la capacidad de recuperación, el estado de equilibrio se rompe y se crea una deuda metabólica.

*Todo proceso de fatiga, es la ruptura de uno de estos estados de equilibrio, múltiples en cada función.* Por consiguiente, la única manera de estudiar la fatiga, es disociar cada función en sus diversos elementos y ver cuales son los que contribuyen más fácilmente a la bancarrota de la función integral, en cada una de las variantes producidas por las condiciones en que se realiza el fenómeno.

Si seguimos esta línea de conducta en lo que se refiere a la fatiga central, nos encontramos con uno de los problemas más arduos de la fisiología moderna. Solamente en los últimos tiempos nos estamos asomando un poco al abismo de los procesos bioquímicos que se realizan en el seno de la neurona. Las funciones respiratorias del sistema nervioso, revisadas recientemente por Quastel (1939), no son, como hemos visto, el único factor que debe considerarse. El metabolismo de la acetilcolina es también de importancia fundamental. El rol del anhídrido carbónico en los procesos de transmisión sináptica es tema de estudios especiales por la escuela de Gessell (Gessell et al, 1942, 1944, 1945), (Finerty y Gessell, 1945). La importancia de la adrenalina en la transmisión central está comenzando a tomarse en cuenta, (Bulbring y Burn 1941), y es necesario tomar en consideración los "estados de equilibrio" relacionados con iones que como el K, Ca, Mg, etc., tienen una importancia fundamental en el funcionamiento del sistema nervioso (Chang et al, 1935), así como todo el complejo metabolismo del fósforo energético, del ATP y sus derivados y de la fosfocreatina (Feldberg y Hebb, 1946). (Nachmahanson, Coates y Machado, 1943), Feldberg, 1945) y la necesidad de ciertas vitaminas en el mantenimiento de todos estos sistemas.

En resumen, la causa final de la fatiga en el sistema nervioso central, tiene su base en la ruptura de alguno de los estados de equilibrio que caracterizan a la función de la neurona. Está localizada a nivel de las sinápsis, y su esencia es la incapacidad para transmitir los impulsos nerviosos a través de los diversos eslabones neuronales. Esquemáticamente.

se trata o de una falla de los intermediarios químicos para adquirir la concentración necesaria para transmitir el estímulo, o de una incapacidad de la célula para ser excitada por una concentración normal del intermediario. Sea una u otra la causa, cualquier fenómeno fisiológico o artificial, hormonal o farmacológico que disminuya el umbral de las neuronas con respecto a los intermediarios, combatirá en teoría la fatiga, cualquiera que sea la causa que la origine.

La teoría presentada, en nuestra opinión, explica satisfactoriamente los fenómenos que acompañan a la fatiga de las sinápsis centrales, y creemos que merece ser adoptada como una hipótesis de trabajo.

### 3 FATIGA DE LA PLACA NEUROMUSCULAR

a) *Concepto de la fatiga de transmisión.*—Hemos hablado en segundo término de la fatiga de transmisión localizada a nivel de la placa neuromuscular. Este concepto fué originado por los trabajos de Waller (1885) que la describió por primera vez, al encontrar que los músculos, que, debido a la fatiga no respondían más a las excitaciones de su nervio. presentaban contracciones casi normales si se les excitaba directamente. La relativa infatigabilidad del nervio, demostrada anteriormente a sus experiencias, permitió a este autor suponer que la fatiga estaba localizada en la placa neuromuscular. Quedaba sin embargo la posibilidad de que el umbral de la excitación de la fibra neuromuscular hubiera sido aumentado por la fatiga, y la placa en realidad no estuviera fatigada. Gruber (1913) (b) encontró que la fatiga aumentaba el umbral de excitación directa e indirecta del músculo.

El trabajo de Cattell y Stiles (1924) anuló definitivamente la objeción. En la rana, como hemos mencionado más arriba, el gastrocnemio se encuentra innervado por dos raíces espinales que tienen la misma importancia cualitativa y cuantitativa en cuanto a sus relaciones con las fibras musculares: los autores mencionados comprobaron que la fatiga producida por una de las raíces, no modificaba la respuesta de las fibras musculares a la excitación de la otra, llegando a la conclusión de que la fatiga obtenida no era debida al cansancio del poder de contracción, sino a una falla en el proceso de transmisión, consecuencia de alguna modificación muy localizada en, o alrededor, de la placa neuromuscular. Beritoff, citado por Fulton (1926), interpretó la fatiga de placa como un fenómeno producido por la acumulación local de metabolitos a nivel de la sinapsis neuromuscular, y Fulton creía que se trataba de productos muy poco difusibles que permanecían en los alrededores de la placa. Sin embargo, esta interpretación de la fatiga de transmisión no puede ser sostenida después de que Luco y Rosenblueth (1939) demostraron que la fatiga de

placa puede presentarse aún en ausencia de las contracciones musculares, en los músculos curarizados. La fatiga de transmisión ha sido recientemente revisada por Del Pozo (1942) en el músculo con circulación intacta, y por Steiman (1943) en la fibra muscular aislada, determinando ambos autores su completa independencia de la fatiga de contracción.

b) *Mecanismo de la fatiga de transmisión.*—El mecanismo de este fenómeno ha sido notablemente aclarado por los trabajos de Rosenblueth y colaboradores, para cuya comprensión debemos establecer los hechos principales concernientes a la transmisión química a nivel de la placa neuromuscular.

La teoría de la transmisión química a este nivel, tuvo su origen en 1934, cuando Dale sugirió que la acetilcolina era el intermediario en la placa neuromuscular. Combatido principalmente por la escuela de Lapicque (ver Kruta, 1935) logró más adelante, en colaboración con Feldberg y Vogt (1936), comprobar que la acetilcolina aparece en el líquido proveniente de un músculo perfusado y estimulado eléctricamente a través de su nervio. El intermediario no aparecía cuando las placas neuromusculares habían degenerado por una denervación previa. Al mismo tiempo, estos autores dieron el primer paso para la interpretación de la fatiga de transmisión al comprobar que cuando este proceso se instalaba, la concentración de acetilcolina liberada disminuía visiblemente. Mas adelante, Brown, Dale y Feldberg (1936), demostraron que la acetilcolina era capaz de producir una contracción en el músculo si era inyectada en la arteria correspondiente. El efecto era abolido por el curare. Además, la eserina aumentaba las respuestas de la excitación del nervio. Una buena revisión de la literatura a este respecto, puede encontrarse en el trabajo de Brown (1937 (a)). La definitiva consagración de la teoría se debe, sin embargo, a los trabajos de Nachmansohn y colaboradores, (Marnay y Nachmansohn, 1937, 1938). (Nachmansohn, 1939), (Couteaux y Nachmansohn, 1940), (Nachmansohn, 1940), (Feldberg, Fessard y Nachmansohn, 1940), que refutaron las objeciones que se hacían al concepto de la transmisión acetilcolínica, y como hemos explicado, también aquí representaron un paso importante hacia el acercamiento de la teoría química con la eléctrica.

Durante el funcionamiento prolongado de la transmisión neuromuscular, existen una serie de "estados de equilibrio metabólico" cuyo establecimiento es necesario para que no se presente la fatiga. En este proceso, juega un papel importantísimo el metabolismo de la acetilcolina.

Debemos recordar, que el impulso nervioso motor, libera el intermediario químico, y es éste el que crea, alrededor de las células efectoras, las condiciones necesarias para realizar una contracción. La energía de la contracción, no depende pues del metabolismo del trasmisor, sino de las condiciones metabólicas de la fibra muscular misma. Lo único



que depende del metabolismo acetilcolínico es la presencia o ausencia del estímulo necesario para la contracción, pero no la calidad de ésta (Steiman, 1943) (\*). Este concepto explica el hecho de que la fatiga de placa se presente con más facilidad mientras más elevada es la frecuencia de estimulación, (Davis y Davis, 1932), (Asher, 1923), (Del Pozo, 1942), Keller y Loeser, 1929), dependiendo en menor grado de la energía o calidad de las contracciones realizadas.

La fatiga de placa es explicada por Rosenblueth y colaboradores (1937, 1939) como una disminución de la cantidad de acetilcolina liberada por los impulsos nerviosos, que ocasiona que la concentración del transmisor no alcance el umbral de la fibra muscular.

c) *Periodos de la transmisión neuromuscular*. —Los procesos desarrollados a nivel de la unión neuromuscular, han sido divididos en diversos periodos de acuerdo con los trabajos de la escuela de Cannon (Rosenblueth y Morrison, 1937), Rosenblueth y Luco, 1939), Rosenblueth, Lissak y Lanari, 1939), (Cannon y Rosenblueth, 1940), (Rosenblueth y Cannon, 1940).

El primer período se presenta apenas comienza una excitación: la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas, alcanza rápidamente la concentración necesaria para hacer contraer el músculo, y todo el fenómeno se traduce por un rápido aumento de tensión mecánica. El segundo período, se caracteriza por una disminución de la contracción, y es de explicación desconocida (Rosenblueth y Cannon, 1940). El tercer período, dividido en tres subperíodos, se caracteriza por una oscilación que tiende al equilibrio, y cuyo mecanismo íntimo es la adaptación de los procesos liberadores de acetilcolina, según las necesidades de la fibra muscular: en el período 3a, existe un aumento de la producción, que alcanza períodos paralizantes en el período 3b, y se equilibra finalmente en el período 3c. El cuarto período constituye la verdadera fatiga, ruptura del estado de equilibrio anterior, en que la placa es incapaz de continuar produciendo acetilcolina a la concentración necesaria, y se caracteriza por una disminución de la tensión mecánica del músculo, que es progresiva hasta la desaparición completa de la contracción. El quinto período de la transmisión neuromuscular, está caracterizado por una recuperación de la tensión mecánica en el músculo, debido a un aumento de la capacidad de la placa para liberar acetilcolina. Este período, de significación organística difícil de interpretar, se presenta cuando se con-

---

\* Al hablar de la intensidad de la contracción, nos estamos refiriendo exclusivamente a la contracción de la fibra muscular como unidad funcional. En el músculo intacto, la intensidad de la contracción también depende del número de fibras que se contrae en un momento dado.

tinúa la excitación durante una o dos horas después de haberse establecido el cuarto período (fatiga) del cual es lógicamente independiente (Rosenblueth y Luco, 1939), (Cannon y Rosenblueth, 1940).

El estudio de estos cinco períodos de la transmisión muscular, con respecto a la cantidad de acetilcolina liberada y el umbral de excitabilidad química de la fibra muscular en cada uno de los períodos, ha comprobado lo expresado más arriba (Rosenblueth, Lisseak y Lanari, 1939). Por otro lado, se ha establecido la ocurrencia de los mismos fenómenos durante la transmisión en las sinapsis de los ganglios vegetativos (Lanari y Rosenblueth, 1939) lo que es una prueba más de la semejanza entre ambos tipos de transmisión (Cannon y Rosenblueth, 1937). (Brown y Feldberg, 1937).

Los primeros cuatro períodos de la transmisión se presentan en todas las fibras de transmisión colinérgica, pero el quinto período, solamente se observa en el músculo y el ganglio, sin que haya sido posible reproducirlo en las fibras postganglionares (Luco y Salvestrini, 1942).

Vemos pues, nuevamente, que la fatiga no es sino la ruptura (en el cuarto período), de un estado de equilibrio metabólico (subperíodo 3c) existente entre la producción y utilización de determinado material.

Sin embargo, en el músculo provisto de su circulación intacta, y utilizando frecuencias moderadas de estimulación, es muy difícil obtener una fatiga absoluta de la transmisión. El cuarto período se caracteriza en estos casos por una meseta más o menos elevada, que en el músculo intacto puede mantenerse durante mucho tiempo sin hacerse más pronunciada (Asher, 1923). Se establece con relativa facilidad un cierto equilibrio entre el consumo y la producción de acetilcolina, en la masa total del músculo. Este hecho, podría hacernos pensar que, en el organismo intacto, la fatiga de placa juega un papel muy secundario, pero debemos recordar que nunca la meseta del cuarto período, por más prolongada que ésta sea, representa la tensión máxima que puede realizar el músculo (Davis y Davis, 1932). La tensión mecánica durante el cuarto período es la expresión de continuos relevos que indudablemente se realizan entre las diversas fibras del músculo, que alternativamente se contraen o reposan, según el estado de fatiga de la placa correspondiente. Es así como un aumento de la frecuencia o de la intensidad, del estímulo nervioso, aumenta temporalmente la tensión mecánica de la masa muscular.

Fuera del "estado de equilibrio en el metabolismo acetilcolínico" tenemos que considerar en el mecanismo de la transmisión neuromuscular, una serie de elementos de importancia en el estudio de la fatiga de transmisión.

La acción antifatigante del potasio. (Baetjer, 1935), (Hoff et al, 1941), su rol primordial en la transmisión neuromuscular (Fenn y Cobb, 1936), (Brown, 1937) (b) y ganglionar (Fenn, 1937, 1939), (Heppel, 1940), (Vogt, 1936), no sólo en el laboratorio sino en la clínica neurológica (Herrington, 1937), Laurent y Walther, 1935), y su capacidad como regulador iónico a nivel de la placa neuromuscular (Fenn, 1940), son de gran importancia en un estudio de la fatiga de transmisión y no podemos dejar de mencionarlos. En este sentido, las palabras de Fenn (1940) son la mejor exposición del problema: "tanto la concentración de la acetilcolina como la del potasio, tienen efectos farmacológicos importantes en los procesos de la transmisión nerviosa intercelular, y puede suceder que, en diferentes condiciones, cualquiera de los tres factores: potasio, acetilcolina o modificaciones eléctricas, puedan convertirse en el factor decisivo en permitir o evitar el pasaje de la excitación". "Aun cuando el potasio no puede ser considerado propiamente como un agente humoral para la transmisión neuromuscular, juega indudablemente un importante papel en la placa y en la sinapsis". La fatiga de transmisión es influenciada también notablemente, aunque no con la misma intensidad, por la presencia o ausencia de otros iones como el calcio y otros alcalinotérreos (Gellhorn, 1932) a, b, (Walidow, 1934).

En resumen, podemos decir que en la fatiga de transmisión se trata nuevamente de una serie de estados de equilibrio metabólico que deben ser mantenidos durante el trabajo prolongado. El principal de ellos, es el del metabolismo acetilcolínico, que, indirectamente, está relacionado con el metabolismo aeróbico que influencia como veremos la fatiga de contracción. Juegan además un importante rol los iones, y otros procesos coadyuvantes de que hablaremos más adelante.

La fatiga de transmisión tal como se presenta en el músculo perfusado con Ringer, o privado de su circulación normal, o en la preparación neuromuscular excitada a frecuencias muy elevadas que caen fuera de los límites fisiológicos, es de diferente intensidad y significación de la fatiga de placa que encontramos en el organismo intacto. Es indudable, sin embargo, que este proceso realizado en el cuarto período de la transmisión, desempeña un rol de mucha importancia en la fatiga de los trabajos moderados, en que el metabolismo aeróbico se encuentra por debajo de la capacidad máxima del sujeto.

La semejanza de las funciones de la sinapsis interneuronal y de la placa neuromuscular, así como la subordinación de la segunda a la primera, y la posible superposición de ambas, abre nuevas posibilidades en el estudio de la fatiga.

## 5 FATIGA DE LA FIBRA MUSCULAR

a) *Concepto de la fatiga de contracción.*—Hemos defendido este eslabón de la fatiga, como un fenómeno localizado en la fibra muscular, completamente independiente de la actividad del sistema nervioso, y que consiste en la imposibilidad de responder a cualquier estímulo aplicado directamente sobre la fibra. Se trata de un proceso en el que juega un importante papel el intrincado metabolismo muscular, y cuyo exacto mecanismo no es del todo conocido aun.

b) *Mecanismos de la fatiga de contracción.*—Aquí nuevamente, y con mayor complejidad quizás, encontramos un sinnúmero de sustancias cuya economía en la fibra muscular debe conservarse en equilibrio durante el trabajo prolongado. La ruptura del equilibrio en uno solo de estos innumerables eslabones, puede acarrear la incapacidad para proseguir el funcionamiento de la fibra.

El oxígeno tiene desde luego una importancia capital en el desarrollo de la fatiga de contracción. La creación de una deuda metabólica de este elemento, precipita el proceso. Sin embargo, ya desde Hill (1931) se aceptaba que el oxígeno no es el único elemento importante, pues aun cuando la llegada de O<sub>2</sub> sea suficiente, la fatiga puede presentarse por otros disturbios metabólicos.

Al estudiar la fatiga de la contracción muscular hay necesidad de tomar en cuenta todos los procesos colaterales que acompañan a los procesos oxidativos. Los intercambios iónicos del músculo durante su funcionamiento, son tan marcados que es indudable que juegan un importante rol en el proceso de la contracción, y por ende en el proceso de la fatiga (Baetjer, 1935), (Brown, 1937), (Gellhorn, 1932), (Fenn, 1936, 1939, 1940), (Heppel, 1940), (Hoff, 1941), etc. El metabolismo hídrico sufre cambios esenciales durante la contracción muscular, y la fatiga produce una acumulación de agua intracelular, que desaparece con el reposo (Fenn y Cobb, 1936). Los simples cambios fisicoquímicos de la permeabilidad tienen una importancia fundamental en la fatiga de contracción (Scheminzky y Scheminzky, 1930), (Heller, 1930), (Stiasny, 1930), (Kann, 1930), Gellhorn, 1932), (Fenn, 1936).

c) *Importancia en el organismo intacto.*—Sin embargo, la fatiga de contracción como elemento unitario en el estudio de la fatiga del individuo intacto, no tiene, en nuestro concepto, sino un interés académico. Su estudio, desde luego, ayudará a resolver muchos problemas de la bioquímica y la fisiología de la contracción muscular, pero su valor inmediato de aplicación a la práctica es quizás menor que el que pueda derivarse del estudio de los otros eslabones de la fatiga.

En el individuo que realiza un determinado trabajo muscular, la fatiga de contracción no se presenta sino cuando existe una notable interferencia con la circulación muscular. Aún en este caso, rara vez aparece antes de la fatiga de transmisión. En condiciones normales, nunca se presentan ejemplos puros de una verdadera fatiga de contracción. Para que el músculo irrigado normalmente deje de responder, se necesita haber llegado a un estado de desequilibrio metabólico (oxidativo, glúcido, iónico, etc.), que es incompatible con la vida, o por lo menos con el funcionamiento del sistema nervioso, cuya fatiga previa impide la creación de estados de esa naturaleza.

Este concepto se refiere, desde luego, a la fatiga absoluta de la contracción. Hemos dicho, sin embargo, que entre todos los tipos de fatiga existe una imbricación y que los procesos metabólicos de los diversos eslabones del movimiento se influyen unos a otros. La importancia de la fatiga de la fibra muscular puede ser muy pequeña y casi despreciable si de ella esperamos que produzca por sí misma una incapacidad para continuar el trabajo del individuo; pero el metabolismo de la fibra muscular en sí, tiene ciertamente una influencia preponderante y esencial en los otros escalones de la fatiga del organismo, especialmente, como veremos, en la función de los sistemas de recuperación que revisaremos en el próximo capítulo.

En resumen, en el organismo intacto, los procesos del metabolismo muscular no tienen influencia de valor práctico sobre la fatiga de la fibra muscular, siempre que exista una circulación normal. Su importancia es esencial sobre el funcionamiento de los sistemas de recuperación, y en forma indirecta, sobre la fatiga central y de transmisión, únicamente cuando se trata de trabajos musculares y muy intensos o muy prolongados, en que el organismo entra totalmente en un desequilibrio metabólico.

## 5. LOS SISTEMAS DE RECUPERACION

Hemos visto que en cada uno de los eslabones de las diversas funciones unitarias cuya integración constituye el movimiento, existe la posibilidad de un desequilibrio metabólico que se traduce por la incapacidad de continuar la función. Todos estos desequilibrios metabólicos, infinitos en número, han sido agrupados bajo una sola denominación: "fatiga".

El organismo intacto, puede combatir la fatiga en tres formas:

a) Restableciendo el equilibrio de los órganos efectores al nuevo estado de cosas.

c) Utilizando órganos efectores de relevo que reemplacen a los fatigados ejerciendo la misma función.

A) El estudio del mecanismo íntimo de la restitución del equilibrio metabólico en cada uno de los diversos sistemas productores de energía, está ligado estrechamente a los procesos metabólicos locales y se encuentra fuera del objetivo de esta comunicación. Presenta, por otro lado, una serie de complejas incógnitas que aun se encuentran en la más absoluta oscuridad. Sin embargo, abordando el problema en forma panorámica, recordaremos que existe una serie de sistemas especializados en ese sentido, cuyo papel es proveer y transportar la sustancias necesitadas por los elementos efectores y retirar de ellos los productos metabólicos que puedan ser nocivos para la continuación de la función. De la integridad de estos sistemas (circulatorio, respiratorio, digestivo y de excreción), depende en gran parte la capacidad del individuo para realizar trabajos prolongados, sin entrar en desequilibrios metabólicos generales que se traduzcan por fatiga.

Desde luego, para aquilatar debidamente la importancia de cada uno de estos sistemas, es necesario conocer la capacidad aislada de cada uno de ellos y compenetrarse del concepto de que esa capacidad tiene un límite, pudiendo entonces presentarse una fatiga del aparato locomotor, o del sistema nervioso, cuya esencia sea la incapacidad de los sistemas de recuperación para mantener el metabolismo es ese eslabón.

Existe en ese sentido, una gradiente de capacidades para cada tipo de trabajo, a la cima de la cual, en lo que se refiere al trabajo máximo, parece encontrarse el aparato circulatorio. Cuando un atleta realiza un esfuerzo muscular máximo, el punto final de su actividad es determinado, casi seguramente por las limitaciones impuestas por su aparato circulatorio, que es incapaz de llevar a los tejidos todo el oxígeno necesario para pagar la deuda contraída por los músculos en ejercicio. No se trata aquí, como la sensación subjetiva pudiera indicarnos, de una incapacidad del aparato respiratorio para ventilar ádecuadamente la sangre de la circulación pulmonar: la capacidad de ventilación, medida por la hiperpnea voluntaria, se encuentra muy por encima de la ventilación máxima alcanzada durante el ejercicio (Dripps y Comroe, 1946). Lo que aparentemente sucede es que la sangre ventilada no puede ser transportada a toda la velocidad necesaria por el aparato circulatorio.

En el trabajo moderado, las limitaciones acarreadas por el aparato circulatorio, nunca se presentan, pues, como hemos visto, no parece existir ninguna modificación notable en el intercambio metabólico de la sangre. Por otro lado, es indudable, que en determinados individuos, la fatiga en cualquier tipo de trabajo, puede presentarse como resultado de la incapacidad de cualquiera de los sistemas de recuperación, siempre que

haya existido previamente una anomalía desventajosa para el trabajo de ese sistema. Es así como se explica la fatiga de base circulatoria que presentan, aun en el trabajo moderado, los pacientes cardíacos; la fatiga de base respiratoria en los individuos con muy deficiente capacidad pulmonar y la multiplicidad de formas en que una dieta deficiente puede influir en la presencia o ausencia de la fatiga (Keys, 1943, a, b), (Henschel, 1942), (Taylor y Brozek, 1944), Taylor et al, 1945).

La revisión del capítulo de los sistemas de recuperación en todos sus aspectos, abarcaría enorme espacio y tiempo, por lo que lo dejamos simplemente esbozado en esos conceptos. Queremos hacer hincapié en el hecho de que en el individuo normal, la incapacidad de los grandes sistemas de recuperación sólo se presenta como resultado del trabajo de intensidad o duración máxima.

B) En segundo término, como medidas para combatir la fatiga, tenemos la posibilidad de que el órgano se adapte al nuevo estado de equilibrio y sobrelleve la "deuda" contraída, modificando su excitabilidad y metabolismo.

Las investigaciones de Cannon (1915), Gruber (1914) y Hartman y colaboradores (1922) por un lado, y la escuela de Orbeli (resumidas por Gantt en 1927 y por Brucke en la misma fecha), permitieron la identificación de un mecanismo de esa naturaleza.

Orbeli encontró que si en un músculo en que se había obtenido la fatiga de placa, se verificaba la excitación de la inervación ortosimpática, la "fatiga" desaparecía y las contracciones reasumían las características normales. Al mismo tiempo, comprobó la desaparición de la fatiga de las sinápsis centrales, mediante la excitación del simpático. Ginetzinsky, discípulo suyo, encontró que el fenómeno en cuestión, era independiente del metabolismo oxidativo, pues también se presentaba en condiciones anaeróbicas.

Aunque Wastl (1925) no logró repetir los resultados de Orbeli, estos fueron confirmados por Baetjer 1930, en músculos de gato con circulación normal, estableciéndose que se trata de un fenómeno completamente específico, ocasionado en la placa neuromuscular por la excitación de las fibras ortosimpáticas. Esta especificidad del fenómeno en la placa neuromuscular y su completa independencia del mecanismo de la contracción misma, fué nuevamente comprobada por Corkill y Tiegs 1933).

Antes de estos descubrimientos, Cannon y Nice (1913) habían demostrado que la excitación eléctrica de los espláncnicos (que produce una hipersecreción de la suprarenal), disminuye la fatiga de un músculo excitado a través de su nervio. Se daba gran importancia entonces a la acción vascular de la adrenalina en este fenómeno, aunque se aceptaba una cierta acción específica sobre la placa neuromuscular. Esto último fué

después definitivamente comprobado por los trabajos de Gruber (1913-1914 a, b,) realizados en el laboratorio de Cannon. En 1915, Cannon revisó la literatura referente a la influencia de la adrenalina sobre la fatiga, concluyendo que esta hormona tenía una acción definitiva y específica sobre la placa neuromuscular, combatiendo la fatiga.

Continuando con sus trabajos, Gruber constató que la adrenalina combate la fatiga producida por la perfusión de fosfato ácido de sodio (1918), o por ácido láctico y otros productos del metabolismo muscular (Gruber y Kretschmer, 1918), aumentando la excitabilidad de la placa, aun después de la muerte (Gruber y Fellows, 1918). Gruber explicaba estos hechos con hipótesis acerca de la acción de la adrenalina sobre el metabolismo. Las teorías actuales sobre la transmisión a nivel de la placa neuromuscular, permiten explicar esos fenómenos con mucha mayor claridad.

Hemos visto que según las experiencias de Rosenbluth y colaboradores, la fatiga de transmisión parece ser la expresión de la incapacidad de las transmisiones nerviosas para producir suficiente cantidad de acetilcolina. Por otro lado, Rosenbluth y Morrison (1937), han explicado la curarización como un aumento del umbral de la placa en su excitabilidad por la acetilcolina. La acción definitivamente anticurarizante (Rosenbluth, Lindsey y Morrison, 1936) y antifatigante de la adrenalina, hacen suponer que este fármaco disminuye el umbral de la placa, sensibilizándola a la acetilcolina. Esta opinión es apoyada por las experiencias de Luco (1939) que agrega una acción directa de la adrenalina sobre la fibra muscular misma. Recientemente, Torda y Wolff (1946) han comprobado nuevamente la acción de la adrenalina sobre la sensibilización de la fibra muscular a la acetilcolina.

Estos dos órdenes de ideas: la acción del ortosimpático y la acción de la adrenalina sobre la fatiga de transmisión, fueron recapitulados por Burn (1939) quien se expresa así: "cuando se hace contraer en tétanos o en forma interrumpida el gastrocnemio de un perro y se llega a la fatiga, la excitación de las raíces simpáticas, o la inyección de adrenalina, restablece la tensión original". "La adrenalina actúa únicamente sobre la fatiga de transmisión y aparentemente no interviene en la fatiga de contracción ni en el metabolismo muscular". En realidad, tenemos en este fenómeno un parecido más entre los efectos fisiológicos de la adrenalina y de la simpática.

Más adelante, Bulbring y Burn (1940, 1942) han encontrado que otras sustancias simpaticomiméticas, como la efedrina, la tiramina, la sinefrina y otras, tienen efectos parecidos sobre la fatiga.

A nivel del Sistema Nervioso central, la acción antifatigante de la adrenalina es muy parecida. Bonvallet y Minz, (1938) b, demostraron



que esa hormona tiene una acción potenciadora del reflejo linguo-maxilar y Buldring y Burn (1941) constataron la acción antifatigante sobre el reflejo rotuliano del perro. Es más, comprobaron que las descargas motoras de la médula espinal producidas por la acetilcolina, son enormemente facilitadas por la presencia de adrenalina y dependen casi exclusivamente de su presencia, por lo cual creen que la adrenalina actúa disminuyendo el umbral de las células motoras, para responder a la acetilcolina.

Vemos pues aquí, un hecho muy sugestivo: la adrenalina y la simpática que generalmente son consideradas como antagonistas de la acetilcolina, pueden ser también sinergistas de ésta. En realidad, como recalca Burn (1945), se trata de una acción sinérgico-antagonista, según la concentración y el sitio en que actúa. No existen pruebas que permitan asegurar que la adrenalina favorece la acción de la acetilcolina a nivel de las terminaciones post-ganglionares donde la acetilcolina tiene una acción muscarínica, pero es evidente la acción sinérgica de ambos "intermediarios" a nivel de las sinápsis neuronales y neuromusculares, en donde la acetilcolina tiene una acción nicotínica. Parece que el efecto es debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana celular, acarreada por la adrenalina a bajas concentraciones.

Probablemente existan otros procesos que aumentan la concentración de la acetilcolina. Waelsch y Rackew (1942), sugieren que algunos productos del metabolismo de la adrenalina inhiben la colinesterasa y Torda y Wolff (193) han encontrado que la adrenalina aumenta marcadamente la síntesis de la acetilcolina. Se trata, sin embargo, de procesos químicos comprobados únicamente *in vitro*. Ellis (1943) ha encontrado que ciertos productos de desintegración de la adrenalina, inhiben la colinesterasa.

Estos hechos nos dan una idea de la complejidad de los procesos químicos de la transmisión sináptica, pero nos permiten explicar la acción antifatigante marcada de la adrenalina a nivel de la placa neuro-muscular y de las sinápsis centrales.

Es necesario, sin embargo, relieves una vez más la importancia de la concentración de los intermediarios a nivel de las sinápsis. Este hecho no ha sido suficientemente relevado en la literatura científica, pero la bibliografía está poblada de resultados contradictorios debido a la poca importancia que se ha dado algunas veces a las dosis empleadas en los experimentos. Rosenblueth y Morrison (1937) han demostrado que la acetilcolina puede paralizar la fibra muscular a grandes dosis y Luco (1939) demostró que la acción antifatigante de la adrenalina puede transformarse en acción paralizante cuando se utiliza a concentraciones elevadas. Las neuronas son los elementos celulares más especializados del or-

ganismo y la delicadeza de sus procesos químicos es de una sensibilidad tan exquisita que reacciona en forma potente a concentraciones extraordinariamente pequeñas de los llamados "intermediarios". Un mismo fármaco que actúe sobre la transmisión sináptica, puede así producir fenómenos completamente inversos, según la dosis en que sean utilizados, la vía por que se administre, la concentración exacta que alcance a nivel de los efectores y el tiempo que se espere para registrar el fenómeno.

Fuera de la acción antifatigante a nivel de la placa neuromuscular y de las sinápsis centrales, cuyo conocimiento es esencial para comprender el mecanismo de la fatiga, la adrenalina actúa contra este proceso a otros diversos niveles. Su presencia es necesaria para los procesos de vasoconstricción y vasodilatación en todo el organismo (ver Burn, 1932) que juegan un papel esencial en la distribución de la sangre durante el trabajo muscular. Por otro lado, se ha sugerido (Bulbring 1939), que la adrenalina aumenta la excitabilidad y conductividad de los troncos nerviosos y se ha comprobado (Bulbring y Witteridge, 1941) que aumenta la intensidad de los potenciales de acción producidos por estímulos submáximos en el nervio *in situ*. A nivel de los ganglios vegetativos, la adrenalina, en dosis muy pequeñas, aumenta la transmisión colinérgica (Bulbring y Burn, 1942), (Bulbring, 1944). Otro factor muy importante en el desarrollo de la fatiga, es el aporte de glucosa a los tejidos en funcionamiento. La adrenalina produce un aumento de la glucosa en la sangre y combate así la hipoglucemia del ejercicio (Cori et al, 1930), (Cannon, 1914, 1915), (Campos et al, 1928). Además, la utilización misma de los carbohidratos, es aumentada también por la adrenalina, (Dill et al, 1935, a). Esta última acción de la adrenalina, es de poca importancia en el trabajo moderado en que el equilibrio de la glucosa se mantiene por la simple acción de la célula hepática, pero juega un rol primordial en la movilización de los glúcidos durante el trabajo fuerte (Dill et al, 1935, b). La acción de la adrenalina sobre el metabolismo aeróbico del movimiento, no ha sido lo suficientemente investigada. Ring (1931) encontró que a pequeñas dosis, disminuye el metabolismo respiratorio durante el ejercicio, pero sus hallazgos no han sido aun confirmados. Edsall et al (1932), establecieron que la adrenalina aumenta el trabajo del corazón aun en condiciones anaeróbicas y sugiere que este efecto es debido a un incremento de la capacidad del miocardio para contraerse en forma anaeróbica, así como de la resistencia respecto a los metabolitos que ocasionan la fatiga. Hemos visto, por otro lado, la importancia que tiene el potasio en la contracción muscular, en la transmisión de los impulsos nerviosos, y en una serie de otros procesos de importancia en los fenómenos de fatiga (Fenn, 1940). La adrenalina moviliza el potasio del hígado, (D' Silva, 1936) y lo traslada a los tejidos. Este aumento, se nota únicamente en la sangre arterial, (Breuer, 1939) pues el K es rápidamente fijado en los tejidos. Esto ha sido la causa de que Keys, (1938) no comprobara los hallazgos de los otros autores. Se trata de un fenómeno completamente independiente del aumento de la glucosa (Martin, 1945).

En resumen, la acción antifatigante de la adrenalina, es múltiple y se ejerce a una serie de niveles (Cannon, 1914). Redistribuye la sangre poniendo en isquemia las vísceras abdominales y aumentando la irrigación de los pulmones, corazón, sistema nervioso y hasta los músculos. Paraliza las funciones de poca importancia, como la digestiva, derivando la energía a otros sitios. Aumenta el vigor del músculo cardíaco. Infiuye definitivamente en la fatiga de la placa neuromuscular y de las sinápsis centrales, moviliza la glucosa y el potasio de sus reservorios, etc.

Durante el ejercicio, la glándula suprarenal contribuye a lo que Cannon (1915) denominó "reacción de alarma", que prepara al organismo para la lucha. Su secreción aumenta aún cuando el movimiento muscular sea pequeñísimo (Cannon y Britton, 1927) y constituye el mecanismo principal para combatir la fatiga. La importancia de este mecanismo ha sido comprobada por Hartman et al 1922, y más recientemente por Ingle y Lukens (1941) que estudiaron la fatiga en animales suprañealectomizados.

Pero es necesario tener en cuenta que no solamente la suprarenal, sino todo el sistema cromafínico y el sistema ortosimpático actúan en ese sentido y que la adrenalina o la simpatina constituyen el producto final responsable de la acción antifatigante. Este concepto es indispensable para enfocar debidamente la acción antifatigante de la cocaína, sensibilizante ideal de la adrenalina y la simpatina.

Antes de terminar con las modificaciones y adaptaciones sufridas por los efectores, debemos mencionar el fenómeno de la potencialización post-tetánica, cuya significación y mecanismo están aun en el terreno de la especulación. Si a un músculo se le aplica un estímulo tetánico durante algunos segundos, las contracciones aisladas que aparecen después, son mayores que las que existían antes del tétanos y aparentemente la placa aumenta en capacidad para transmitir el estímulo. El mecanismo del fenómeno, a pesar de los estudios de Guttman et al (1937), Rosenblueth y Morrison (1937), Cannon y Rosenblueth (1940) y Brun y Euler (1938), dista mucho de ser comprendido, aunque los últimos autores creen que esté en relación con el potasio.

C) El tercer mecanismo con que el individuo intacto combate la fatiga, es reemplazando los órganos fatigados con otros órganos de la misma función, que actúan como relevo. Este hecho, conocido en la fisiología de los grupos musculares, fué entrevisto en el Sistema Nervioso central por Sherrington (1906), al hablar de los mecanismos integrativos de dicho sistema y fué comprobado por Battell y Stiles (1924), al es-

tudiar la fatiga de placa, tal como hemos expresado más arriba. La importancia de este último fenómeno, no ha recibido toda la atención que se merece, pero es indudable que un estudio más profundo es necesario para un mejor entendimiento de los procesos de la fatiga.

#### LA COCAÍNA COMO REGULADOR FARMACOLÓGICO DE LOS MECANISMOS NEUROHUMORALES

a) *Potenciación de la adrenalina y simpática.*—En el capítulo anterior hemos revisado la importancia de la adrenalina como sustancia antifatigante y dijimos que, ya fuese esa hormona o su homóloga la simpática, actuaban a diversos niveles combatiendo los efectos de la fatiga en todos los eslabones que integran un movimiento.

Von Anrep (1880) fué el primero en llamar la atención sobre la acción de la cocaína en el sistema ortosimpático. Froelich y Loewi (1909) comprobaron más tarde que la cocaína sensibiliza al organismo a la acción de la adrenalina a dosis que por sí misma no es efectiva. Estos últimos autores determinaron la tal sensibilización en los vasos, los músculos intrínsecos del ojo y la vejiga.

Tatum (1921), encontró que la cocaína aumenta las respuestas producidas por la estimulación de los espláncnicos, pero que, a pesar de que este aumento parecía ser debido a una sensibilización de la adrenalina liberada, el fenómeno no desaparecía completamente por la extirpación de las suprarrenales. Este trabajo fué casi simultáneo con los que llevaron al descubrimiento de la simpática. (Cannon y Uridil, 1921). (Gold (1924) comprobó la acción potenciadora de la cocaína sobre la estimulación eléctrica de la inervación simpática del esfínter del iris.

Estos trabajos y muchos otros que establecieron la potenciación de la adrenalina y la simpática por la cocaína, fueron revisados en 1924 por Trendelenburg. Sin embargo, por otro lado, algunos autores como Laewen, Brodie y Dixon y Meyer, citados por Trendelenburg (1924), habían encontrado que la cocaína a dosis elevadas, es antagonista de la adrenalina. En realidad, (Thienes, 1928) el desconocimiento de los mecanismos íntimos de la inervación vegetativa era tan desconocido entonces, que llamaba la atención la gran variabilidad de las respuestas en relación con las diferentes especies, los sitios del organismo, y aun entre las porciones adyacentes de un mismo órgano. Thienes (1928), creía que la cocaína tenía una acción directa sobre las funciones del músculo liso, excitante primero y paralizante después y es el primero en sugerir que *las respuestas de los tejidos a la cocaína, dependen del estado fisiológico previo de esos tejidos.*

En muchos órganos la cocaína necesita la integridad de la inervación simpática para poder actuar. Limbourg (1892) y Schultz (1898), citados por McGregor (1939) (a) fueron los primeros en constatar que la droga dilata sólo la pupila normal y no la denervada, cuando se aplica la droga directamente. Miller (1926), había comprobado que la acción sobre la pupila, descrita ya por Froelich y Loewi (1909), era puramente una acción simpático-mimética. Sin embargo, las experiencias de Limbourg y de Schultz fueron comprobadas más adelante por Anitschkow y Sarubin (1928) y por Chen y Schmidt (1930), y no es sino hasta los trabajos de McGregor (1939) (a) que se probó que era posible dilatar la pupila denervada si se inyectaba la cocaína por vía intravenosa, lo que parece indicar que la cocaína tiene muy leve o nula acción local directa sobre el músculo del iris, y que sólo actúa potenciando la adrenalina o la simpática que por algún medio (nervioso o humoral) puedan llegar a contacto de los efectores.

b) *Acción musculotrópica y sensibilización a otras sustancias.*—El concepto de que la cocaína tiene una acción musculotrópica, se basa en las pruebas presentadas por Kuroda (1915), Waddell (1917), Lasch (1925), Greene (1927), McGregor (1939) y otros autores que establecieron que, a muy pequeñas concentraciones, la cocaína aumenta las contracciones del intestino, el útero y otros órganos que contienen músculo liso. Sin embargo, las pruebas presentadas por esos autores, no son cruciales, en el sentido de que las porciones de tejido utilizadas mantenían aun sus plexos parasimpáticos intraparietales y el aumento de las contracciones puede ser debido a la mayor actividad de éstos, o a una mayor permeabilidad de las fibras musculares lisas para la acetilcolina. Esta última posibilidad recibe apoyo de las experiencias de Lindblom (1924, a) que encontró que la cocaína aumenta tanto la acción de la acetilcolina, como la de la adrenalina sobre el intestino aislado y que sobre el corazón. (Lindblom, 1926, b) existe también un aumento de la actividad de la acetilcolina. Por otro lado, se oponen a los hallazgos de Lindblom, las experiencias realizadas por Shutter y Thienes (1931) que concluyen de sus trabajos que la acción de la cocaína no depende de la inervación del órgano, sino que es una acción directa sobre el músculo liso.

Las contradicciones que a cada paso se encuentran en la literatura científica con relación a la acción de la cocaína sobre el músculo liso, han sido enjuiciadas por Rosenblueth, que concluye (1931) afirmando que todos los experimentos realizados con porciones de músculo liso aislado, carecen de valor, por la serie de errores en la interpretación a que se presta la técnica. En el intestino y en el útero "in situ", este autor encontró que la cocaína potencia claramente la acción inhibitoria de la adrenalina. Más adelante, de los resultados de sus experiencias con co-

caína, después de la administración de ergotamina o atropina, Salant y Parkins (1933) concluyeron que esa droga estimula tanto las terminaciones simpáticas como las parasimpáticas. Así mismo, Feldman, Cortell y Gellhorn (1941) concluyen de sus observaciones que la cocaína estimula tanto el sistema vago-insulínico como el simpato-adrenal, siendo la respuesta la suma algebraica de ambas acciones, con el predominio del ortosimpático.

Por lo que se vé, es indudable que la acción de la cocaína no es puramente potenciadora de la adrenalina. Sobre las células aisladas, tiene primero una acción excitante y luego paralizante irreversible (ver Poulsson, 1920). Su acción anestésica, por otro lado, es indudablemente distinta de su acción adrenalino-potenciante y la acción tóxica sobre el miocardio (McGregor, 1939 a), Lasch, 1925), nada tiene que hacer tampoco con esa cualidad. Debemos aceptar además una cierta acción musculotrópica pura cuando actúa a ciertas concentraciones. Pero como en una larga serie de drogas, se trata aquí nuevamente de cuestión de *dosís y tiempo de acción*.

Si se coloca una porción de músculo liso en una solución muy débil de cocaína, es posible obtener un aumento de las contracciones (acción musculotrópica o parsimpaticomimética); si se aumenta la concentración, se produce una inhibición (acción simpatomimética); y si se aumenta aun más la cantidad de cocaína, se produce una parálisis irreversible que es de índole tóxica.

La cocaína actúa directamente aumentando la sensibilidad del músculo liso a los potenciales de acción provenientes del nervio, como Rosenbluth, Leese y Lambert (1933) han comprobado. Los potenciales mismos no sufren ninguna variación bajo la influencia de la cocaína, pero la respuesta final aumenta. Lo mismo parece suceder con respecto a la adrenalina (Rosenbluth y Riob, 1933).

c) *Acción sobre el sistema vascular*.—Sobre los vasos. Rosenbluth y Schlossberg (1931), comprobaron definitivamente la acción de la cocaína como sensibilizante a la adrenalina y a la simpatina y Tainter (1932), estableció que la cocaína administrada a dosis suficientes para sensibilizar las respuestas ortosimpáticas no alteraba las respuestas obtenidas por agentes definitivamente musculotrópicos.

La actividad sensibilizante de la cocaína sobre el ortosimpático vascular, ha sido comprobada también por otros autores (Aducco, 1930). Hermann y Jourdan, 1933, a, b). Sin embargo, Vercauteren (1931) y Vargas Machuca (1944), aseguran que la cocaína disminuye los reflejos vasopresores que parten del seno carotideo,

Aquí, como en todos los terrenos, se discute si la acción vasoconstrictora de la cocaína es debida a una acción directa sobre el músculo liso vascular, o a la potenciación de los intermediarios químicos correspondientes. La literatura al respecto, ha sido revisada hace algunos años por Crosby (1939), que presenta pruebas de que la vasoconstricción a nivel de los vasos conjuntivales no necesita de la presencia de las suprarrenales y que no desaparece del todo al denervar el ojo. Esas experiencias necesitan ser confirmadas, pero sugieren una cierta acción musculotrópica pura a las enormes dosis (solución al 5%) en que la droga fué utilizada. Hemos visto, sin embargo, que a dosis menores, la acción sobre el aparato vascular es puramente a través del Sistema Nervioso Vegetativo (Tainter 1932).

c) Acción sobre el músculo esquelético.—Mosso aseguró en 1890 que la cocaína aumenta las respuestas musculares producidas por la excitación del nervio. Sin embargo, todos los autores que trataron de comprobar los hallazgos de ese autor, solo lograron demostrar una acción inhibidora de la droga sobre las respuestas musculares. McGregor (1939 b) fué el primero entre los autores modernos que trató de reconciliar la idea de la acción antifatigante general de la cocaína con su acción deleterea sobre el músculo, sin lograr ningún éxito, y concluyendo que la cocaína tiene una acción curarizante al impedir la transmisión a nivel de la placa neuromuscular. Sin embargo, casi inmediatamente, Burn (1939) refutó la opinión de su discípulo estableciendo que, si bien la cocaína produce una inhibición temporal de la transmisión, esperando lo suficiente, aparece un potente refuerzo. Más adelante, Bullbring y Burn (1940) comprobaron definitivamente esa acción de la cocaína, cuyas características son objeto actual de nuestras investigaciones experimentales, pues se trata de un fenómeno muy difícil de reproducir y es fácil obtener respuestas completamente opuestas, como probablemente ha sucedido en el caso de las experiencias de Jaco y Wood (1944). A este nivel, nuevamente, la cocaína parece actuar a través de la sensibilización de ciertos procesos mediados por la adrenalina y la simpatina.

e) Acción sobre el metabolismo.—Desde 1872, Tarchanoff, citado por Anrep (1880), describió la glucosuria producida por la inyección de cocaína. Entre los fisiólogos modernos, Boemer (1930) fué uno de los primeros que determinó un aumento de glucosa en la sangre producido por la administración de cocaína, pero es debido a Oelker (1938) el conocimiento más exacto de las diversas variaciones de la glucemia que produce la droga. La cocaína produce un significativo aumento de la glucosa en ayunas, y aumenta y prolonga la curva de hiperglucemia alimenticia. El mecanismo de esta hiperglucemia tiene su explicación nuevamente en la potenciación de una de las propiedades de la adrenalina, como lo prue-

han los trabajos de Feldman y colaboradores (1941). Las variaciones de la glucemia por la cocaína, han sido recientemente estudiadas por Pons (1944).

Como hemos visto, la acción hiperglucemiante de la adrenalina es uno de los mecanismos con que el organismo combate la fatiga. La mejora en la transmisión de la placa neuromuscular; la redistribución de las reservas de glúcidos; la acción sobre el sistema nervioso central; su efecto sobre el aparato circulatorio, y en general, la potenciación de todas las funciones antifatigantes de la adrenalina, dan a la cocaína sus características de antifatigante ideal, que ha sido comprobada en la coca y en la cocaína por un sinnúmero de autores. (Christison, 1876), (Thompson, 1876) (Aschenbrandt, 1883) (Herbst, 1939) (Thiel y Fëssig, 1930) (Jacobj, 1931) (Gutiérrez Noriega, 1944) (b).

Los que han trabajado en el hombre como sujeto de experimentación, establecen la necesidad de administrar la cocaína en dosis muy pequeñas y por vía oral.

El aspecto más negativo de la acción de la cocaína sobre el metabolismo, lo presenta su efecto sobre el intermedio gasoso, que, por desgracia, no ha recibido toda la atención que merece si se toman en cuenta los interesantes problemas que plantea. En 1916, Kopciowski aseguró que dosis bajas y no tóxicas de cocaína por vía oral, disminuían la excreción de CO<sub>2</sub> durante el reposo. En tres grupos diferentes, Thiel y Fëssig (1930) encontraron que la cocaína a dosis total de 5 a 10 cg. por vía oral *disminuye considerablemente el consumo de oxígeno por kilogramo de trabajo realizado*. Herbert (1930) encontró en sus sujetos, que una dosis total de 5 a 10 cg. por vía oral, aumentaba la capacidad de trabajo en un 177%, *sin aumentar en la misma proporción el consumo de oxígeno* y que una vez terminado el trabajo, la recuperación metabólica se realizaba mucho más rápidamente. El aumento de velocidad en la recuperación, ha sido comprobado más adelante por Herbert y Schellenberg (1931). Bagnaresi (1932) empleando 2,5 cg. por vía intramuscular, no encuentra modificaciones del intercambio respiratorio pero sí un aumento de la acción de la adrenalina en este sentido. En tejidos aislados, S. Niwa (1919), ha encontrado el aumento del metabolismo del nervio, producido por concentraciones sub-anestésicas de cocaína. El trabajo de Felloni (1933) sobre la función respiratoria de la sangre, carece en absoluto de significación debido a las enormes concentraciones utilizadas.

A pesar de todos estos sugestivos trabajos, los investigadores que se han ocupado en los últimos años sobre cocaína no han prestado atención a este aspecto del problema, que, en nuestro concepto presenta tan-



to por desarrollar. Especialmente en lo que se refiere al problema de la coca, la acción de la cocaína sobre el intercambio gaseoso al nivel del mar y en la altura, en reposo y en actividad, deberían ser mejor investigados. El simple aumento del metabolismo basal, descrito por diversos autores (Herbst, 1930) (Herbst y Schellenberg, 1931) (Thiel y Essig, 1930) (Risemberg, 1944), no indica que el consumo de oxígeno haya de ser mayor en el ejercicio. Es más, Thiel y Essig creen que ese aumento es debido únicamente a la hiperpnea producida por la cocaína (se sabe que la energía muscular desarrollada por un aumento de los movimientos respiratorios, puede por sí sola aumentar el metabolismo "básico"). Sin embargo, como hemos dicho, si el consumo de oxígeno aumenta, y la capacidad para trabajar aumenta también, pero en una proporción mucho mayor como parecen indicar los resultados de Herbst (1930), la cocaína tendría la capacidad de aumentar definitivamente la eficiencia del trabajo muscular. Toda conclusión de esta naturaleza, cae ya dentro de la mera especulación, mientras no se comprueba o refute definitivamente la realidad de los hechos publicados por los autores alemanes. De establecerse el aumento de eficiencia que parece existir con la cocaína, es indudable que la coca tendría un papel esencial en el trabajo realizado en las alturas andinas. Esa es una de las razones que nos lleva a creer que es muy peligroso decir por ahora que la acción antifatigante de la cocaína nunca podrá considerarse como razón para permitir el coqueo en nuestros indígenas. Para ello, es necesario dejar de tomar en cuenta lo que es la fatiga en sí. Existe la tendencia a hablar de la fatiga como una sola entidad, sin considerar los muchos factores que se encuentran comprometidos, cada uno de los cuales puede tener causa y efectos diferentes (W. H. Forbes, 1943). Hemos dedicado en esta revista, extensos capítulos a ella, precisamente con el objeto de recalcar el hecho de que la fatiga es un desequilibrio puramente metabólico, y su significación vá mucho más allá de lo que hasta ahora alcanzamos a ver. Es un hecho comprobado que la cocaína produce una recuperación de la fatiga en casi todos los eslabones en que se presenta ésta. La forma exacta en que se lleva a cabo dicha acción, debe ser investigada con exactitud antes de rechazarla como razón insuficiente para permitir el coqueo de los habitantes de nuestra sierra.

f) Mecanismo de la sensibilización a la adrenalina.—La potenciación de la acción farmacológica de la adrenalina, producida por la cocaína, ha sido motivo de muchas discusiones en su mecanismo íntimo, y se han emitido diversas teorías.

La opinión más generalizada, es que la cocaína interfiere con los procesos de destrucción de la adrenalina, permitiendo que esta actúe más intensamente sobre los efectores. Tendría así un papel muy parecido al de la

eserina sobre la acetilcolina, al impedir la acción de la colinesterasa. Sin embargo, no se conocen aun con exactitud los medios de que dispone el organismo para destruir la adrenalina. Desde luego, el proceso no es tan simple ni tan específico como en el caso de la acetilcolina. Por un tiempo se consideró que la adrenalina era específicamente destruída por la amino-oxidasa, y Philipot (1940) comprobó que la cocaína inhibe la acción de la aminoxidasa. Sin embargo, Richter, citado por Torda (1943, a) ha presentado pruebas de que la adrenalina puede ser también destruída por la fenolsulfuresterasa, mecanismo que según Torda (1943, a, b, c, d) es inhibido por la cocaína. Sin embargo, la mayor parte de estos trabajos, se refieren a la acción de la cocaína sobre la destrucción de la adrenalina *in vitro*. Bain et al (1937) no pudieron probar que la cocaína interfiriera con la inactivación de la adrenalina en presencia de células sanguíneas o hepáticas, mientras que Lawrence et al (1942), en experiencias de perfusión de órganos, logran obtener la mencionada interferencia.

Exista o no una interfeerencia en la inactivación de la adrenalina, es indudable que no es el único proceso que ocasiona la potenciación de su acción farmacológica. La cocaína, en realidad intensifica (Jang, 1940) más que prolonga la actividad de la adrenalina. Si se tratara únicamente de una interferencia en la inactivación, tal como sucede en el caso del pirogalol, el resultado sería más claramente una prolongación de la acción, ya que hemos visto que la cocaína sensibiliza los efectores también a presentan los sostenedores de esa teoría, son muy sugestivas, no explican todos los hechos farmacológicos que rodean al fenómeno de la sensibilización, ya que hemos visto que la cocaína sensibiliza los efectores también a otros cuerpos químicos, como a la acetilcolina. Por eso nos parece que la opinión de Cannon y Rosenblueth (1937) (b) de que se trata de un aumento de la permeabilidad de los efectores, es más aceptable, y puede inclusive superponerse a la teoría de la interferencia con la inactivación, aceptando la presencia de ambos fenómenos.

La acción potenciadora de la cocaína, parece ser específica a esta droga en lo que a intensidad y características se refiere, (Wirt y Tainter, 1932), aunque hay quien cree que la acción farmacológica se relaciona esencialmente con la molécula de ecognina. (Philipot, 1935).

g) La cocaína en el organismo intacto.—En repetidas ocasiones en el desarrollo de este trabajo, hemos hecho hincapié en la importancia de la concentración cuando se habla de la acción de una droga que modifica la transmisión a nivel de las sinápsis nerviosas. Al revisar la acción sensibilizante de las sustancias simpático-miméticas, Jang (1940) recalcó enérgicamente el hecho de que, en la mayoría de los casos, "la zona manejable para las concentraciones sensibilizadoras es tan estrecha, y la varia-

ción individual de los tejidos animales es tan amplia, que algunas veces es difícil de reproducir la sensibilización en el laboratorio, pues se utilizan concentraciones o muy altas o muy bajas". Puede decirse, por regla general, que estas drogas, a concentraciones bajas, sensibilizan y a dosis altas, antagonizan la adrenalina.

Nos empeñamos en recordar este hecho, porque en muchos de los ataques que se han dirigido contra el hábito de la coca en el Perú, se ha olvidado, o por lo menos omitido, el factor de la concentración. Y hablamos de concentración, y no de dosis: La concentración de una droga a nivel de los tejidos en que actúa, no solo depende de la dosis, sino de la vía de administración, y de las características de todo el organismo para destruirla más o menos rápidamente y de su capacidad de absorción y de eliminación. Estos factores son de primordial importancia cuando se ha de atacar un problema como el del hábito de la coca en el Perú, y su descuido puede conducir a conclusiones completamente alejadas de la verdad.

Según Moscoso y colaboradores, citados por Ricketts (1940), la mínima dosis de coca consumida por un coquero, equivale a 42 miligramos, o 91 miligramos diarios, según la coca se masque con llipta o sin ella, respectivamente. Ricketts concluye de esto, que se trata de dosis enormemente tóxicas, pues se encuentran dentro del margen de toxicidad de la cocaína (olvidando, decir que en ese momento se refería a la dosis por vía parenteral). Errores parecidos han cometido otros autores, sin recordar que, desde 1880, Anrep cita las experiencias de Schroff que indicaban que si se administran 50 mg. de cocaína a un conejo por vía oral, se observa excitación, midriasis, etc., en grado bastante notable, pero si se dá la misma dosis por vía subcutánea, el animal muere rápidamente.

Estos hechos elementales en farmacología, necesitan escasamente ser recordados a quienes poseen experiencia en el terreno experimental, pero nos permitimos anotarlos por el hecho de que más de una publicación, científica o literaria sobre el problema de la coca, ha pasado por alto elementos esenciales como éste.

Gley, citado por Wood (1902), fué el primero en sugerir que la efectividad enormemente inferior de la cocaína por vía digestiva era debida a su destrucción en el hígado, por donde debía pasar antes de ser incorporada a la sangre. La destrucción de la cocaína por este órgano, fue comprobada después por Eggleston y Hatcher (1919), y Goodman y Gilman (1940) aseveran que al ser administrada por vía oral, la cocaína es fuertemente hidrolizada en el tubo gastrointestinal, haciéndose inefectiva, y que después, es detoxicada por el hígado, estimándose que el poder de este órgano para destruir la droga equivale a una dosis letal cada 60 minutos. Ultimamente Gutiérrez Noriega ha demostrado que la habituación

a la droga se produce muy rápidamente y con gran intensidad cuando la cocaína se aplica por vía endovenosa; más lentamente si la aplicación se hace por vía subcutánea y "muy lentamente y con síntomas poco ostensibles en los casos en que se administra por vía oral". (Gutiérrez Noriega, 1946) (Gutiérrez Noriega y Zapata Ortiz, 1944).

Éstos hechos son suficientes para rechazar todas las afirmaciones sobre la toxicidad de la coca que han sido basadas en el conocimiento de la toxicidad de la cocaína por vía parenteral en el individuo intacto.

Otro elemento no menos importante, es el estado de la droga al ser administrada. Aun cuando se proporcione la cocaína por vía oral, su ingestión mediante una cápsula de gelatina, o por una solución acuosa al 1% (Gutiérrez Noriega), no puede compararse con exactitud a la ingestión dentro del jugo de la planta mezclada con cenizas, con el alcaloide liberado o nó, a una concentración desconocida, e indudablemente en condiciones de ser absorbido en forma muy diferente del clorhidrato de cocaína químicamente puro.

De gran interés también, es conocer la velocidad de la administración. Muchas veces se olvida, el hablar de la dosis de alcaloide consumida por nuestros coqueros, que se trata de una cantidad repartida en una serie de dosis pequeñas durante todo el día. Gutiérrez Noriega y Zapata Ortiz (1944) han probado que aun dosis *supraletales* de cocaína, administradas en forma fraccionada en el curso de seis o siete horas, no producen grandes efectos tóxicos.

Es necesario, pues, realizar determinaciones exactas del porcentaje de cocaína que llega a la sangre y a los tejidos cuando se masca la coca. La cantidad y la velocidad de absorción y de incorporación a la sangre, pueden resultar muy diferentes de lo que se espera basándose en meras especulaciones y deducciones. Mientras ese factor no se conozca, es peligroso hablar de la toxicidad de las dosis de cocaína ingeridas por el coquero andino.

Una vez incorporada a la sangre, el contenido de cocaína en el cerebro se hace rápidamente del mismo nivel, lo que explica, en cierto modo, el predominio de los síntomas del sistema nervioso en las intoxicaciones. La eliminación ulterior, se hace por la destrucción en el hígado, pues aunque los riñones se encargan de excretar un alto porcentaje, la droga es reabsorbida a nivel de la mucosa vesical. (Oelkers y Raetz, 1933 a) (Oelkers y Vincke, 1935). Parece pues que el principal mecanismo de destrucción de la cocaína se encuentra en el hígado, aunque se ha comprobado (Oelkersey y Raetz, 1933 b) que las condiciones físico-químicas de la sangre destruyen por sí mismas a la droga, que es muy lábil a 38° y a un pH de 7, 4 a 7, 5, no siendo necesaria para esta destrucción, ningún fermento especial. La importancia del pH sanguíneo en la destrucción de la cocaína, aumenta en significación al

considerar los trabajos de Salant y Nadler, 1927) que demostraron que la inyección de soluciones alcalinas disminuía la toxicidad de la cocaína sobre el corazón, mientras que la acidez la aumentaba. Nedsel (1934), por otro lado, ha comprobado la mayor toxicidad de la cocaína en animales criados con dietas acidificantes. Mencionamos estos factores con objeto de sugerir una mayor cautela al interpretar los resultados de la coca o la cocaína en las condiciones acarreadas por la vida en las alturas que influyen en forma tan particular sobre el pH de la sangre (Monge, 1943).

Otro factor importante, digno de tomarse en cuenta, es la posible variación racial en la resistencia a la droga, que es muy factible, especialmente en lo que se refiere a la cocaína. Gutiérrez Noriega, (1946) recalca el hecho de que la dosis que puede soportar la rata, es diez o veinte veces mayor que la del hombre. El conejo tiene también una notable tolerancia que Langecker y Lewit (1938) atribuyen a la rapidez con que destruya los grupos metílicos, y que Heese (1923) cree debido a un aumento de fermentos en la sangre, pues la destrucción se verifica *in vitro*. Poulson, (1920), ha publicado una pequeña tabla en la cual puede verse la extrema variabilidad de la toxicidad de la cocaína en diversas especies. Por otro lado, Joel y Frankel (1924) creen en la posibilidad de una resistencia congénita en algunos individuos humanos, teoría que es apoyada también por Tatum y Seevers (1929), y sugerida para las ratas por Gutiérrez Noriega (1946). Estas posibilidades de variación en relación con la especie y con el individuo, nos sugiere la posibilidad de una resistencia racial, que no ha sido lo suficientemente investigada, pero que, para el caso del andino es perfectamente factible dadas las características farmacológicas de su Sistema Nervioso Vegetativo que han sido ya entrevistadas en las investigaciones de Monge y Pesce (1935), Aste Salazar (1935), y Cabieses Molina (1946).

Llegamos así al más difícil problema en el enjuiciamiento de la coca en el Perú. O se trata de un hábito peligroso, de un factor de degeneración racial y de un verdadero vicio que permite comparar el coquero con el cocaínomano. O ¿es necesaria la coca para la vida en las grandes alturas. En cuyo caso continuaría siendo la "planta sagrada" de los Andes? El efecto de la planta sobre el organismo justificaría o condenaría su uso cotidiano para muchos millones de hombres.

Cuando, frente a los hechos que son motivo de esta revista general se hace el balance de nuestros conocimientos actuales sobre la coca (no sobre la cocaína), nos damos cuenta de nuestra absoluta incapacidad para establecer una conclusión definitiva sobre este arduo problema, por lo que en esta ocasión nos limitaremos simplemente a recalcar algunos hechos cuyo conocimiento es necesario para su enjuiciamiento, y que nos

indican la necesidad de proceder con más cautela en cualquier decisión que se tome respecto de un hábito tan extendido en nuestra población andina.

En lo que respecta a la capacidad que tiene la cocaína de producir hábito, debemos recordar que, en los animales de laboratorio (perro, mono) es muy sencillo producir un desco por la droga, tal como han comprobado Tatus y Seevers (1929), Downs y Eddy (1932), Oelkers y Rintelen (1933) y Gutiérrez Noriega y Zapata Ortiz (1944). Sin embargo, hasta ahora no se han logrado desarrollar síntomas de abstinencia cuando se suspende la administración. El animal encuentra placer cuando se le inyecta la cocaína y demuestra "hambre" por la droga en todas las formas posibles; pero si se le suprime, no se observan trastornos objetivos en el fisiologismo del animal. Existe pues, una dependencia más bien psicológica que fisiológica. La ausencia de síntomas de abstinencia, diferencia a la cocaína de las demás sustancias que producen hábito en los animales.

En segundo lugar, la producción del llamado hábito en los animales, como ya recordamos más arriba, solamente se obtiene con suficiente nitidez cuando se administra la cocaína por vía parenteral, pero se presenta muy lentamente y casi sin ningún síntoma cuando se da por vía oral (Gutiérrez Noriega y Zapata Ortiz, 1944).

Estos hechos, proyectados en el problema de la coca, explican por qué la mayoría de los indígenas pueden abandonar la coca con relativa facilidad cuando descienden permanentemente a la costa o cambian de tipo de trabajo.

Por otro lado, debe científicamente discutirse la opinión de que la coca es necesaria para la vida en las alturas. Sin discusión, Gutiérrez Noriega (1946) la califica de errónea, diciendo que "carece en absoluto de base científica". Hemos visto que existen grandes posibilidades de que la cocaína tenga una marcada influencia en el intercambio gaseoso; que la forma en que interviene contrarrestando la fatiga, es por la corrección de ciertos trastornos metabólicos en que la anoxia puede jugar un papel muy importante; y por otro lado tenemos los trabajos de Tschudi (1847), de Markham (1862), de Christison (1876), de Mutch (1932), de Merzbacher (1929) y en fin de Unanue (...), cuyo valor científico no puede ser negado solamente porque fueron escritos hace mucho tiempo o porque están basados más en la observación que en la experimentación.

Como muy sabiamente recalca Merzbacher (1929), "el uso de la coca durante la vida en las alturas, no puede considerarse como ocasional y sin importancia". La distribución geográfica del hábito de la coca, con escasas excepciones, está limitada a las regiones elevadas de los andes y es

un hecho muy conocido que la gran mayoría de los indígenas abandonan el uso de la coca cuando van a residir *permanentemente* a regiones bajas. Es interesante comprobar que el hábito de la coca no se ha extendido intensamente fuera de los límites geográficos señalados, a pesar de que hasta ahora no existen leyes contra su libre tráfico en las regiones bajas. (El tabaco, cuyos alcaloides son menos susceptibles de crear hábito, se ha extendido en cambio por el mundo entero). Las afirmaciones de Gutiérrez Noriega (1944, c), sobre la extensión del hábito en ciertas regiones de la costa y de la selva amazónica tienen su explicación en el continuo nomadismo sobre el que Monge (1945) llamara la atención y constituyen simples excepciones de una regla general que no puede menospreciarse a menos que se verifiquen comprobaciones estadísticas.

Si la teoría de que la coca es necesaria para la vida en las alturas, carece realmente de una base cierta, es necesario refutarla con hechos que en sí tengan una base científica, cosa que ninguno de los que contradicen esa teoría ha intentado aun. Es de desear que para comprobar o refutar esa opinión, se realicen experiencias cuyos resultados puedan esgrimirse sin entrar en el terreno de la especulación. Es necesario enjuiciar el problema desde el aspecto de la vida en las alturas y darse cuenta del peligro que existe en trabajar con los coqueros en las cárceles de la costa (Zapata Ortiz, 1944, a), (Risenberg, 1944), (Gutiérrez Noriega, 1944 a), cuyas reacciones pueden ser completamente diferentes de las del campesino andino que masca la coca quizás porque el medio ambiente se lo exige.

La diferencia entre los coqueros de las cárceles de la costa y el coquero andino, resalta en una contradicción en que incurre Gutiérrez Noriega (1946) al concluir, primero, que la coca actúa en la mayor parte de los individuos (costeños) "acentuando un rasgo dominante de la personalidad del sujeto" y diciendo después, que el andino que "se caracteriza por su disposición autista", bajo la influencia de la coca "sólo excepcionalmente presenta con nitidez los fenómenos de autismo que son tan frecuentes en los coqueros de las cárceles". En esta y en muchas otras contradicciones incurrimos si continuamos tratando de deducir la acción que tiene la coca sobre la psicología del andino, a partir del estudio de la psicología de delinquentes y criminales privados de libertad o de enfermos mentales (Gutiérrez Noriega, 1944 (d)). Hemos visto que, al potenciar la acción de la adrenalina, la cocaína actuaría favoreciendo la transmisión del impulso nervioso a través de las sinápsis centrales y la placa neuromuscular, teniendo por consiguiente una acción antifatigante cuando el umbral de excitación a estos niveles está deprimido por la fatiga (o por la anoxia), pero la cocaína puede ser simplemente un excitante cuando no existe una depresión previa.

Todos estos hechos nos obligan a ser muy cautelosos al tomar decisiones sobre el problema de la coca e indudablemente condenan la precipitación de quienes han atacado abiertamente a nuestros indígenas considerándolos como sumidos en el vicio y en la degeneración. (Ricketts, 1940 a, b), (Pérez, 1940, 1943), Jiménez, 1934), (Sáenz, 1935, 1941), (Marroquín, 1943).

Mientras no existen pruebas definitivas que condenen contra toda evidencia *el uso de la coca por los andinos en la altura*, el hablar de vicio, degeneración y leyes de control, es sencillamente una afirmación sin base científica aparte de que sólo conduce al juicio ligero de asegurar sin razones que los coqueros son vulgares cocaínomanos.

Estamos de acuerdo en que, como en el caso de todo estimulante, seguramente existe un porcentaje no averiguado (y muy difícil de averiguar) de verdaderas toxicomanías (Gutiérrez Noriega, 1946). Desde un punto de vista completamente imparcial, es realmente difícil encontrar la diferencia entre el caso del coquero que llamaríamos toxicómano y el del fumador empedernido que es contemplado en la sociedad civilizada con indulgencia y hasta con humorismo. Sin embargo, la coca, por lo menos, pudiera tener algunas buenas cualidades, mientras que no se ha logrado hasta ahora encontrar una sola farmacológica que justifique el hábito del tabaco.

Mucho se ha especulado sobre los inconvenientes de la coca e inclusive se ha echado mano de documentos históricos para decir que los incas prohibieron su consumo para preservar la salud del pueblo, pues habían observado sus efectos tóxicos. En realidad los efectos tóxicos a que se refieren los autores que eso afirman sólo han podido producirse experimentalmente en los animales mediante la utilización de altas dosis de cocaína por vía parenteral. Aun suponiendo que los incas hubieran penetrado el misterio farmacológico de la coca, todos los historiadores están de acuerdo en que si en algunas épocas fué prohibido su consumo en el pueblo común, la clase noble, por el contrario, gozó todo el tiempo del privilegio de masticarla. En ese terreno, tendríamos que admitir que se trataba de una ley suicida que hacía sagrada una planta de propiedades tóxicas y solo permitía el "envenamiento" y "degeneración" a quienes tenían el poder en sus manos.

La prohibición del consumo de la coca por los colonizadores españoles, ha sido también explicada como una maravillosa ley basada en el interés humanitario de los conquistadores por la salud de los indios. La coca constituía uno de los rezagos más arraigados de la cultura y costumbres incaicas, un rezago que ha originado, aun en nuestros tiempos, comentarios como el de Mutch (1932) que vale la pena transcribir:...



“Es claro que el hábito de la coca debe ejercer una fascinación todopoderosa, más duradera que el poder político, la civilización, el lenguaje o la religión. La religión de los incas, con todos sus complejos ritos, ha desaparecido; su alfabeto es desconocido para los arqueólogos; sus escrituras se han perdido; pero sus descendientes siguen apegados a la coca y continuarán así mientras su raza sobreviva”. Los españoles conocían esto perfectamente y la conquista espiritual de la raza debía extirpar los últimos rasgos de la religión incaica, en que la coca era considerada como una planta sagrada y constituía una importante parte de muchos ritos (ver Gutiérrez Noreña, 1944, c). Existen pues razones para suponer que no fué el conocimiento de la farmacología lo que hizo decir a los religiosos cronistas españoles que la coca era “la hierba del demonio”, sino probablemente el celo místico que les llevaba a extirpar las costumbres paganas de su nuevo rebaño. Y es así como la mayoría de ellos hablan de la coca como un “don del demonio” tratando de convencer a sus propios connacionales y a los indios, de que la coca era dañina. Con los indígenas, esta medida de propaganda fracasó ruidosamente, pero parece que ha tenido éxito en el espíritu de algunos científicos y legisladores contemporáneos.

Otra razón esencial para la prohibición de la coca por españoles bien intencionados, fué la mortandad producida entre los indios *por el cultivo del vegetal* en las regiones bajas de la montaña. Los edictos del virrey Toledo, no hablan sino de esas razones y son una prueba más del conocimiento que tenían los españoles sobre la agresión climática de las regiones bajas, hecho sobre el que ya Monge (1945), ha llamado la atención.

Hacemos todas estas observaciones, pues los datos históricos son esgrimidos como hechos farmacológicos por algunos autores, especialmente los de género literario, sin someterlos a una discusión imparcial y científica.

La coca fué introducida en Europa por primera vez en 1750 en que Jussieu llevó una planta al Jardín Botánico de París (ver Poulsson, 1920). Gardeke descubrió el alcaloide en 1855, llamándolo eritroxilina y Nieman lo aisló en forma cristalina. Antes de que estudiaran las propiedades de la cocaína y de que su uso como anestésico, (descubrimiento por Freud y Koller), produjese los primeros casos de cocaínomanía, existen muy pocos datos sobre la posible acción tóxica de la coca. Sir Robert Christison (1876) fué el primero en realizar verdaderas experiencias con el vegetal y sus resultados eran verdaderamente prometedores en vista de la notable acción antifatigante y de la “ausencia absoluta de efectos tóxicos”. El notable andarín inglés Weston, cuyas hazañas nunca pudieron

ser igualadas, fué descubierta mascando coca en una de sus notables caminatas, lo que dió origen a una interesante polémica (J. Thompson, 1876, a, b).

Después de estos trabajos, la literatura científica abandona la coca y se dedica de lleno a estudiar la cocaína debido a que sus maravillosos efectos anestésicos resolvían una necesidad largamente sentida en la cirugía. Las dosis en que la cocaína debe ser utilizada como anestésico, produjeron rápidamente el pánico en el cuerpo médico, dada la gran cantidad de casos de habituación que aparecían y la toxicidad letal de la droga, que acabaron por originar la necesidad de investigaciones que concluyeron por restringir el uso de la cocaína a la aplicación superficial (Mayer, 1924).

Es la farmacología de la cocaína la que ha causado y sigue causando la reacción contra la coca. Se trata, como hemos dicho, de un eslabonamiento peligroso y en gran parte artificial del alcaloide químicamente puro y utilizado por vía parenteral a grandes dosis, con el producto natural, cuyos efectos pueden ser los mismos, pero de diferente intensidad e indudablemente de mucho menor peligro que el que algunos quieran darle.

Para que la cocaína produzca efectos de degeneración racial con disminución de la natalidad, peso corporal, crecimiento e incremento de la mortalidad, es necesario administrarla a las ratas por vía parenteral y en dosis enormes (Gutiérrez Noriega, 1946), que se encuentran muy por encima de las dosis relativas que ingiere el coquero andino. Este dato experimental en forma alguna es prueba de que la coca sea un factor de degeneración racial. En este sentido sería difícil olvidar el enorme volumen de literatura científica que comprueba definitivamente la acción nociva del tabaco y de la nicotina a muy pequeñas dosis sobre el aparato reproductor (ver Thienes y colaboradores, 1946).

Por otro lado, la posible existencia de uno u otro caso de verdadera toxicomanía en algún coquero andino, no justifica que se condene la coca como una maldición, frase usada por los que hacen literatura sobre el particular, dadas las indudables cualidades superiores que tiene como estimulante.

Vemos pues, que el problema es arduo. Los hechos presentados en esta comunicación, no han sido agrupados con la idea de hacer una apología de la coca, ni crear una impresión favorable al respecto. Pero si ha sido nuestra definitiva intención combatir la falta de cautela con que algunos autores han enjuiciado a quince millones de sudamericanos.

La coca no puede ser criticada con la lectura de algunos libros de historia y la citación de experiencias que prueban que la cocaína químicamente pura es un alcaloide peligroso. Tampoco puede deducirse su

acción a partir de lo que sucede en los coqueros, de la costa, mientras no se defina con exactitud el eslabón que une la farmacología de la coca con la distribución geográfica del hábito. Y aun menos deben ni pueden plantearse medidas para la extirpación de ese hábito, mientras no se presenten pruebas absolutamente incontrovertibles de que la coca, tal como se consume, (y no las altas dosis de cocaína por vía parenteral) es tóxica y produce un verdadero vicio con los peligros que justifiquen la adopción de medidas gubernamentales que, indudablemente, van a recargar fuertemente el Erario Nacional, y a desequilibrar la economía de determinados departamentos del Perú y otros países.

Sin tomarnos el trabajo de encontrar pruebas científicas suficientes para apoyarnos, es muy fácil echarle toda la culpa a la coca y al indio que la consume, del estado de abandono en que se encuentra nuestra raza andina y del atraso en que está la civilización en ciertos lugares de nuestra sierra. Esta reacción no es sino la expresión del deseo de escapar a la realidad de nuestros propios errores.

#### SUMARIO

Se establece primero en amplios términos, el concepto de fatiga, recalcando que se trata de un proceso susceptible de ser desglosado en una serie de eslabones, siendo los principales: la fatiga de las sinápsis centrales, la fatiga de la placa neuro-muscular y la fatiga de la fibra muscular.

La fatiga de las sinápsis centrales relacionadas con el movimiento, tiene su explicación en la ruptura de alguno de los estados de equilibrio químico que caracterizan a la función de la neurona. Está localizada en la sinápsis y su esencia es la incapacidad para transmitir los impulsos nerviosos a través de los diversos eslabones neuronales. En esquema, se trata o de una falla de los intermediarios químicos para adquirir la concentración necesaria para transmitir el impulso, o de una incapacidad de la neurona para ser excitada por una concentración normal del intermediario. La disminución del umbral de las neuronas, producirá, en teoría, la disminución de la fatiga.

La fatiga mental, se comporta, aparentemente, siguiendo las mismas reglas generales.

En la placa neuromuscular, los trabajos prolongados suponen también el mantenimiento de una serie de estados de equilibrio metabólico, siendo el principal el metabolismo acetilcolínico. Juegan también un importante rol los iones.

La fatiga de la fibra muscular, presupone la existencia de grandes desequilibrios metabólicos que nunca se presentan en el organismo normal, por impedirlo la fatiga del Sistema Nervioso Central y de la placa neuro-muscular. Los procesos metabólicos relacionados con la contracción muscular, juegan, sin embargo, un rol primordial en el desarrollo de la fatiga total, producida por una incapacidad de los sistemas de recuperación para pagar las deudas metabólicas contraídas por los músculos.

Los diversos eslabones de la fatiga, se encuentran íntimamente relacionados en el organismo normal, dependiendo mutuamente uno de otro.

El organismo combate la fatiga en tres formas principales:

a) Restableciendo los desequilibrios metabólicos que originan la fatiga. Para esto, dispone de una serie de sistemas de recuperación cada uno de los cuales tiene un límite de capacidad, que marca el máximo de resistencia del organismo para determinados tipos de trabajo.

b) Adaptando los órganos efectores a los desequilibrios creados en su metabolismo. Juega aquí un rol esencial el sistema ortosimpático y la glándula suprarrenal, que actuando sobre las neuronas centrales y la placa neuromuscular, reducen el umbral de excitación que ha sido elevado por la fatiga.

c) Utilizando órganos efectores de relevo, que reemplazan a los fatigados, ejerciendo la misma función.

La acción farmacológica de la cocaína es, esencialmente, potenciar la acción de la adrenalina y de la simpatina sobre los órganos efectores. Fuera de eso y a concentraciones diferentes, puede potenciar también a la acetilcolina y tener una acción directa sobre el músculo liso. Su acción tóxica se ejerce a dosis superiores a las que se necesitan para su acción potenciadora.

Al potenciar a la adrenalina y a la simpatina en casi todos los niveles, la cocaína es un antifatigante de gran poder. Esta acción es simplemente un reforzamiento de los procesos fisiológicos normales que el organismo posee para combatir la fatiga.

Existen algunas informaciones bibliográficas que indican la posibilidad de que, además, la cocaína tiene una influencia favorable sobre el metabolismo oxidativo, disminuyendo el consumo de oxígeno por unidad de trabajo. Esas experiencias necesitan confirmación.

La gran mayoría de los ataques que se han dirigido contra la cocaína, se han basado en la enorme toxicidad de la cocaína a grandes dosis y por vía parenteral. En el texto de esta comunicación, se establecen una serie de factores que han sido a menudo olvidados al enjuiciar el proble-

ma de la coca: la menor toxicidad de la cocaína por vía digestiva, la importancia del fraccionamiento de la dosis, el estado del alcaloide al ser administrado, la posibilidad de variaciones raciales en la tolerancia, etc.

Se recalca nuestra actual incapacidad para juzgar el problema de la coca, dada la falta de datos científicos al respecto y el peligro de basar afirmaciones sobre lo que se conoce de la cocaína por vía parenteral, y a grandes dosis.

Es absolutamente necesario también, establecer la naturaleza del eslabón que une la farmacología de la coca con la distribución geográfica del hábito, que, con pocas excepciones, está limitado a las regiones elevadas de los andes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Aducco, V.—Archives ital. de Biol. 82: 70-84. 1930.
- 2.—Anitschkow, S. V., y A. A. Sarnbin.—Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol. 131: 376-382. 1928.
- 3.—Anrep, B. Von.—Arch. f. d. ges. Physiol. 21: 38-77. 1880.
- 4.—Arai, T.—N. Y. Teacher's College Columbia Univ.: 54-115. 1912.
- 5.—Aschenbrandt.—Deutsche med. Wochenschr. 9: 730. 1883.
- 6.—Asher, L.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 20: 235-236. 1923.
- 7.—Aste-Salazar, H.—Exploración funcional de Sistema Nervioso Vegetativo extracardiaco. Tesis de Br. en Med. Lima. 1935.
- 8.—Baetjer, A. M.—Am. J. Physiol. 93: 41-56. 1930.
- 9.—Baetjer, A. M.—Am. J. Physiol. 112: 147-151. 1935.
- 10.—Bagnaresi, G.—Rassegna di terap. e pat. clin. 4: 693-702. 1932.
- 11.—Bain, W., W. E. Gaunt, y S. F. Suffolk.—J. Physiol. 91: 233-253. 1937.
- 12.—Beutner, R. y T. C. Barnes.—Science 94: 211-212. 1911.
- 13.—Beutner, R. y T. C. Barnes.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 58: 337-338. 1945.
- 14.—Bills, A. G.—Physiol. Rev. 17: 436-453. 1937.
- 15.—Boemer, M.—Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol. 149: 247-256. 1930.
- 16.—Bonnet, V. y F. Bremer.—J. Physiol. 90: 45P-47P. 1937 (a).
- 17.—Bonnet, V. y F. Bremer.—Compt. Rend. Soc. Biol. 126: 1271-1275. 1937 (b).
- 18.—Bonvallet, M. y B. Minz.—Compt. Rend. Soc. Biol. 128: 158-162. 1938 (a).
- 19.—Bonvallet, M. y B. Minz.—Compt. Rend. Soc. Biol. 128: 162-164. 1938 (b).
- 20.—Brewer, G., P. S. Larson y A. R. Schroeder.—Am. Journal Physiol. 126: 708-712. 1939.
- 21.—Bronk, D. W.—J. Physiol. 67: 270-281. 1929.
- 22.—Bronk, D. W.—J. Neurophysiol. 2: 380-401. 1939.
- 23.—Brown, G. L.—Physiol. Rev. 17: 485-513. 1937 (a).
- 24.—Brown, G. L.—J. Physiol. 91: 4P. 1937 (b).
- 25.—Brown, G. L.—H. H. Dale y W. Feldberg.—J. Physiol. 87: 394-424. 1936.
- 26.—Brown, G. L. y U. S. von Euler.—J. Physiol. 93: 39-60. 1938.
- 27.—Bruecke, E. T.—Klin. Wochenschr. 6: 703-704. 1927.

- 28.—Bulbring, E.—*J. Physiol.* 103: 55-67. 1944.
- 29.—Bulbring, E. y J. H. Burn.—*J. Physiol.* 97: 250-264. 1939.
- 30.—Bulbring, E. y J. H. Burn.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 68: 150-172. 1940.
- 31.—Bulbring, E. y J. H. Burn.—*J. Physiol.* 100: 337-368. 1941.
- 32.—Bulbring, E. y J. H. Burn.—*J. Physiol.* 101: 224-235. 1942.
- 33.—Bulbring, E. y J. H. Burn.—*J. Physiol.* 101: 289-303. 1942.
- 34.—Bulbring, E. y D. Witteridge.—*J. Physiol.* 99: 201-207. 1941.
- 35.—Bullock, T., D. Nachmansohn y M. Rothenberg.—*J. Neurophysiol.* 9: 9-22. 1946.
- 36.—Burn, J. H.—*J. Physiol.* 75: 144-160. 1932.
- 37.—Burn, J. H.—*Brit. Med. J.* 1: 547. 1939.
- 38.—Burn, J. H.—*Physiol. Rev.* 25: 377-394. 1945.
- 39.—Bykow, K. M., I. S. Alexandroff, S. N. Wirijkowski y A. V. Riel.—*Compt. Rend. Soc. Biol.* 97: 1398-1400. 1927.
- 40.—Cabieses-Molina, F.—*Anales. Fac. Med. Lima.* 29: 5-124. 1916.
- 41.—Calma, I. y S. Wright.—*J. Physiol.* 103: 93-102. 1944.
- 42.—Campos, F. A. de M., W. B. Cannon, H. Lundin y T. T. Walker.—*Am. J. Physiol.* 87: 680-701. 1928.
- 43.—Cannon, W. B.—*Am. J. Physiol.* 33: 356-372. 1914.
- 44.—Cannon, W. B.—*Bodily changes in pain hunger, fear and rage.* Appleton and C<sup>o</sup> New York. 1915.
- 45.—Cannon, W. B. y S. W. Britton.—*Am. J. Physiol.* 79: 433-465. 1927.
- 46.—Cannon, W. B. y L. B. Nice.—*Am. J. Physiol.* 32: 44-50. 1913.
- 47.—Cannon, W. B. y A. Rosenblueth.—*Am. J. Physiol.* 119: 221-235. 1937 (a).
- 48.—Cannon, W. B. y A. Rosenblueth.—*Autonomic Neuro-effector Systems.* The Macmillan C<sup>o</sup> New York. 1937.
- 49.—Cannon, W. B. y A. Rosenblueth.—*Am. J. Physiol.* 130: 219-229. 1940.
- 50.—Cannon, W. B. y Uridil.—*Am. J. Physiol.* 58: 353-364. 1921.
- 51.—Cattell, McK. y P. G. Stiles.—*Am. J. Physiol.* 69: 645-653. 1924.
- 52.—Chang, T. H., M. Schaffer y W. R. Gerard.—*Am. J. Physiol.* 111: 681-695. 1935.
- 53.—Chén, K. K. y C. F. Schmidt.—*Medicine.* 9: 117. 1930.
- 54.—Christison, Sir R.—*Brit. Med. J.* 1: 527-531. 1876.
- 55.—Cori, C. F., G. T. Cori y K. W. Buchwald.—*Am. J. Physiol.* 93: 273-283. 1930.
- 56.—Corkill, A. B. y O. W. Tiegs.—*J. Physiol.* 78: 161-185. 1933.
- 57.—Couteaux, R. y D. Nachmansohn.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 43: 177-181. 1940.
- 58.—Crosby, W. H.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 65: 150-155. 1939.
- 59.—Cummings.—*J. Neurol. and Psychiat.* 4: 226-234. 1941.
- 60.—Dale, H. H. y W. Feldberg.—*J. Physiol.* 81: 39P. 1934.
- 61.—Dale, H. H., W. Feldberg y M. Vogt.—*J. Physiol.* 86: 353-380. 1936.
- 62.—Dale, H. H. y J. H. Gaddum.—*J. Physiol.* 70: 109-144. 1930.
- 63.—Davis, H. y P. Davis.—*Am. J. Physiol.* 101: 339-356. 1932.
- 64.—Dill, D. B.—*Physiol. Rev.* 16: 263-291. 1936.
- 65.—Dill, D. B., H. T. Edwards y R. H. de Medio.—*Am. J. Physiol.* 111: 9-20. 1935 (a).

- 66.—Dill, D. B., H. T. Edwards y S. Mead.—*Am. J. Physiol.* 111: 21-30. 1935 (b).
- 67.—Downs, A. W. y N. B. Eddy.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 46: 195-198. 1932.
- 68.—Dripps, R. y J. H. Comroe.—Conferencia leída en la Asociación de Fisiología de Filadelfia. Diciembre. 1946.
- 69.—D'Silva, J. L.—*J. Physiol.* 86: 219-228. 1936.
- 70.—Edsall, J. T., H. B. Hunt, W. P. Read y A. C. Redfield.—*J. Cell and Comp. Physiol.* 1: 475-501. 1932.
- 71.—Eggleston, C. y R. A. Hatcher.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 13: 433-487. 1919.
- 72.—Ellis, S.—*J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 79: 364-372. 1943.
- 73.—Erlanger, J.—*J. Neurophysiol.* 2: 370-379. 1939.
- 74.—Feldberg, W.—*Physiol. Rev.* 25: 596-642. 1945.
- 75.—Feldberg, W., A. Fessard y D. Nachmansohn.—*J. Physiol.* 97: 3P-5P. 1910.
- 76.—Feldberg, W. y C. Hebb.—*J. Physiol.* 105: 32P-33P. 1946.
- 77.—Feldberg, W. y H. Schriever.—*J. Physiol.* 86: 277-284. 1936.
- 78.—Feldman, J., R. Cortell y E. Gellhorn.—*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 46: 157-160. 1941.
- 79.—Felloni, G.—*Arch. ital. de Biol.* 89: 69-75. 1933.
- 80.—Fenn, W. O.—*Physiol. Rev.* 16: 450-487. 1936.
- 81.—Fenn, W. O.—*Am. J. Physiol.* 120: 675-680. 1937.
- 82.—Fenn, W. O.—*Am. J. Physiol.* 124: 213-229. 1939.
- 83.—Fenn, W. O.—*Physiol. Rev.* 20:377-415. 1940.
- 84.—Fenn, W. O. y D. M. Cobb.—*Am. J. Physiol.* 115:345-356. 1936.
- 85.—Fick.—*Arch. f. d. ges. Physiol.* 41: 176-189. 1887.
- 86.—Finerty, J. C. y R. Gesell.—*Am. J. Physiol.* 145: 1-15. 1945.
- 87.—Forbes, A.—*Am. J. Physiol.* 31: 1º 2-124. 1912.
- 88.—Forbes, A.—*J. Neurophysiol.* 2: 465-472. 1939.
- 89.—Forbes, W. H.—*Psychosom. Med.* 5: 155-157. 1943.
- 90.—Froelich, A. y O. Loewi.—*Arch. f. expr. Pathl. u. Pharmakol.* 62: 155-169. 1909
- 91.—Fulton, J. F.—*Muscular contraction and the reflex control of movement.* Williams and Wilkins. Baltimore. 1926.
- 92.—Fulton, J. F.—*Physiology of the nervous system.* Oxford University Press. London. 1943.
- 93.—Fulton, J. F. y D. Nachmansohn.—*Science.* 97: 569-571. 1943.
- 94.—Gantt, W. H.—*Arch. Neurol. and Psychiat.* 17: 514.
- 95.—Gellhorn, E.—*Am. J. Physiol.* 100: 447-451. 1932 (a).
- 96.—Gellhorn, E.—*Am. J. Physiol.* 100: 452-458. 1932. (b).
- 97.—Gerard, R. W.—*Arch. Neurol. and Psychiat.* 40: 985-996. 1938.
- 98.—Gesell, R., C. R. Brassfield y M. A. Hamilton. *Am. J. Physiol.* 136: 604-608 1942.
- 99.—Gesell, R., A. E. Mason y C. R. Brassfield.—*Am. J. Physiol.* 141: 312-321. 1944.
- 100.—Gesell, R. y E. T. Hansen.—*Am. J. Physiol.* 144: 126-163. 1945.
- 101.—Gimenez, A.—*Semana med.* 2: 1892-1895. 1934.
- 102.—Gold, H.—*J. Pharmacol. Exped. Therap.* 23:365-372. 1924.
- 103.—Goodman, L. y A. Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics* Macmillan Co. New York, 1940.

- 104.—Greene, C. W., T. W. Edmonds, O. W. Craig y H. H. Greene. *Am. J. Physiol.* 81: 460-461. 1927.
- 105.—Gruber, C. M.—*Am. J. Physiol.* 32: 221-229. 1913. (a).
- 106.—Gruber, C. M. *Am. J. Physiol.* 32: 438-449. 1913. (b)
- 107.—Gruber, C. M. *Am. J. Physiol.* 33: 335-355. 1914.
- 108.—Gruber, C. M. *Am. J. Physiol.* 47: 185-188. 1918.
- 109.—Gruber, C. M. y A. P. Fellows. *Am. J. Physiol.* 46: 472-477. 1918.
- 110.—Gruber, C. M. y O. S. Kretschmer. *Am. J. Physiol.* 47: 178-184. 1918.
- 111.—Gutiérrez Noriega, C.—*Rev. Med. Exper. Lima*, 3: 1-18. 1944 (a).
- 112.—Gutiérrez-Noriega, C.—*Rev. Med. Exper. Lima*, 3: 329-340. 1944 (b).
- 113.—Gutiérrez-Noriega, C.—*Rev. Med. Exper. Lima*, 3: 341-353. 1944 (c).
- 114.—Gutiérrez-Noriega, C.—*Actualidad Med. Peruana*, 9: 154. 1944.
- 115.—Gutiérrez-Noriega, C.—*Conferencia*. 1946.
- 116.—Gutiérrez-Noriega, C. y V. Zapata Ortiz. *Rev. Med. Exper. Lima*, 3: 279-306. 1944.
- 117.—Guttman, S. A., R. G. Horton y D. T. Wilbers. *Am. J. Physiol.* 119: 463-473. 1937.
- 118.—Hartman, F. A., R. H. Waite y E. F. Powell. *Am. J. Physiol.* 60: 255-269. 1922.
- 119.—Heese, E.—*Arch. f. exper. Pathol. Pharmacol.* 48: 238-256. 1944.
- 120.—Henschel, A.—*Res. Quart.* 13. N° 3. 1942.
- 121.—Heller, R.—*Arch. f. d. ges. Physiol.* 225: 194-229. 1930.
- 122.—Heppel, L. A.—*Am. J. Physiol.* 128: 440-448. 1940.
- 123.—Herbst, R.—*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 157: 131-132. 1930.
- 124.—Herbst, R. y P. Schellenberg.—*Arbeitsphysiol.* 4: 203-216. 1931.
- 125.—Hermann, H. y F. Jourdan.—*Compt. Rend. Soc. Biol.* 113: 792-795. 1933 (a)
- 126.—Hermann, H. y F. Jourdan. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 113: 796-798. 1933. (b)
- 127.—Herrington, M. S.—*J. A. M. A.* 108: 1339. 1937.
- 128.—Hill, A. V.—*Muscular Activity*. Williams and Wilkins. Baltimore. 1926.
- 129.—Hill, A. V.—*Adventures in Biophysics*. University of Pennsylvania Press. Philadelphia. 1931.
- 130.—Hill, A. V.—*Physiol. Rev.* 12: 56-67. 1932.
- 131.—Hoff, H. E., A. W. Winkler, y P. K. Smith.—*Am. J. Physiol.* 131: 615-618. 1941.
- 132.—Horiuchi, K.—*Arbeitsphysiologie*. 1: 75-84. 1928.
- 133.—Ingle, D. J. y F. D. W. Lukens.—*Endocrinology*: 29: 443-452. 1941.
- 134.—Jaco, N. T. y D. R. Wood.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 82: 63-73. 1944.
- 135.—Jacobij, C.—*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 159: 495-515. 1931.
- 136.—Jang, C. S.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 70: 347-361. 1940.
- 137.—Joel y Fraenkel.—*Der Cocainismus*. Berlin, 1924.
- 138.—Kann, S.—*Arc. F. d. ges. Physiol.* 225: 265-297. 1930.
- 139.—Keller, Ch. J. y A. Loeser.—*Ztschrft. f. Biol.* 89: 396-422. 1929.
- 140.—Keys, A.—*Am. J. Physiol.* 121: 325-330. 1938.
- 141.—Keys, A.—*Fed. Proc.* 2: 164-187. 1943.
- 142.—Keys, A.—*Bull. Minn. Med. Found.* Pags. 3-8. 1943.
- 143.—Kopciowski, A.—*Arch. f. d. ges. Physiol.* 163: 247-265. 1916.
- 144.—Kruta, V.—*Compt. Rend. Soc. Biol.* 118: 757-760. 1935.
- 145.—Kuroda.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 7: 423-439. 1915.
- 146.—Lanari, A. y A. Rosenblueth. *Am. J. Physiol.* 127: 347-355. 1939.



- 147.—Langecker, H. y K. Lewit.—Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol. 190: 492-499. 1938.
- 148.—Lasch, F.—Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 110: 142-152. 1925.
- 149.—Laurent y Walther.—Lancet. 1: 1434-1435. 1935.
- 150.—Lawrence, W. S., M. C. Morton, y M. L. Tainter.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 75: 219-225. 1942.
- 151.—Lindblom, C. O.—Compt. Rend. Soc. Biol. 95: 1072-1074. 1926.
- 152.—Lindblom, C. O.—Compt. Rend. Soc. Biol. 95: 1074-1076. 1926.
- 153.—Lindeman, V. F.—Am. J. Physiol. 143: 687-691. 1945.
- 154.—Lipton, M. H. y E. S. Guzmán-Barron.—J. Biol. Chem. 166: 367-380. 1946.
- 155.—Lombard, P.—J. Physiol. 13: 1-58. 1892.
- 156.—Lengino, F. H. y R. S. Preston.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 86: 174-176. 1946.
- 157.—Lorente de No, R.—Am. J. Physiol. 121: 331-349. 1938.
- 158.—Lorente de No, R.—J. Neurophysiol. 2: 402-464. 1939.
- 159.—Luco, J. V.—Am. J. Physiol. 125: 196-204. 1939.
- 160.—Luco, J. V. y A. Rosenblueth.—Am. J. Physiol. 126: 58-65. 1939.
- 161.—Luco, J. V. y H. Salvestrini, J. Neurophysiol. 5: 27-31. 1942.
- 162.—MacGregor, D. F.—J. Pharmacol. Exp. Therap. 66: 350-365. 1929 (a).
- 163.—MacGregor, D. F.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 66: 393-409. 1939 (b).
- 164.—Markham, C. R.—Travels in Peru and India. London. 1862.
- 165.—Marnay, A. y D. Nachmansohn. J. Physiol. 89: 359-371. 1937.
- 166.—Marnay, A. y D. Nachmansohn. J. Physiol. 92: 37-47. 1938.
- 167.—Marroquín, J.—Cron. Med. Lima, 60: 309-315. 1943.
- 168.—Martín, F. N.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59: 1-4. 1945.
- 169.—Mayer, E.—J. A. M. A. 82: 876-885. 1924.
- 170.—Merzbacher, von.—München, med. Wochschr. 76: 2016-2019. 1929.
- 171.—Miller, G. H.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 28: 219-231. 1926.
- 172.—Miller, F. R.—J. Physiol. 91: 212-221. 1937.
- 173.—Miller, F. R., G. W. Stavraky y G. A. Worton. J. Neurophysiol. 3: 131-138. 1940.
- 174.—Monge, C.—Physiol. Rev. 23: 166-184. 1943.
- 175.—Monge, C.—An. Fac. Med. Lima. 28: 307-385. 1945.
- 176.—Monge, C.—Conferencia. Universidad de Harvard. 1946.
- 177.—Monge, C. y H. Pesce.—An. Fac. Med. Lima. 17: 42-59. 1935.
- 178.—Mosso, U.—Trav. du lab. d. physiol. de Turin. pp. 149-212. 1889.
- 179.—Mosso, U.—Arch. f. Physiol. pp. 83-89. 1890.
- 180.—Mosso, U.—Arch. f. de. ges. Physiol. 47: 553-601. 1890.
- 181.—Mutch, N.—Guys Hosp. Gaz. 46: 425-429. 1932.
- 182.—Nachmansohn, D.—Compt. rend. soc. Biol. 129: 941-943. 1938.
- 183.—Nachmansohn, D.—J. Physiol. 95: 29-35. 1939.
- 184.—Nachmansohn, D.—Yale J. Biol. Med. 12: 565-589. 1940.
- 185.—Nachmansohn, D. y B. Meyerhoff. J. Neurophysiol. 4: 348-361. 1941.
- 186.—Nachmansohn, D., R. T. Coax, C. W. Coates y A. L. Machado. J. Neurophysiol. 5: 499-515. 1942.
- 187.—Nachmansohn, D. y H. B. Steinbach. J. Neurophysiol. 5: 109-120. 1942.
- 188.—Nachmansohn, D., H. B. Steinbach, A. L. Machado, y S. Spiegelman. J. Neurophysiol. 6: 203-211. 1943.

- 189.—Nachmansohn, D., Coax, R. T., C. W. Coates, y A. L. Machado. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 52: 97-99. 1943.
- 190.—Nedzel, A. J.—*J. Lab. Clin. Med.* 19: 875-877. 1934.
- 191.—Niwa, S.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 12: 323-342. 1919.
- 192.—Oelkers, H. A. y W. Raetz.—*Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 170: 246-261. 1933 (a).
- 193.—Oelkers, H. A. y W. Raetz.—*Klin. Wchnschr.* 12: 1985-1986. 1933 (b).
- 194.—Oelkers, H. A. y K. Rintelen.—*Arch. f. exper. Pathl. u. Pharmakol.* 170: 239-245. 1933.
- 195.—Oelkers, H. A. y C. Schultze. *Klin. Wchnschr.* 17: 871-873. 1938.
- 196.—Oelkers, H. A. y E. Vincke. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 179: 341-348. 1935.
- 197.—Perez, J. C.—*Bol. Int. Int. am. Protec. a la Infanc.* 14: 37-41. 1940.
- 198.—Perez, J. C.—*Semana Med.* 50: 399-402. 1943.
- 199.—Philpot, F. I.—*J. Physiol.* 97: 301-307. 1940.
- 200.—Philipot, E.—*Compt. rend. soc. Biol.* 118: 802-805. 1935.
- 201.—Pons, J.—*Rev. Med. Exper. Lima.* 3: 179-187. 1941.
- 202.—Poulsen, E.—*Die Cocaingruppe: en el Handbuch der experimentelle Pharmakologie*, editado por Heffter. (J. Springer). Berlín. 1930.
- 203.—Pozo, E. C. del.—*Am. J. Physiol.* 135: 763-771. 1942.
- 204.—Quastel, J. H.—*Physiol. Rev.* 19: 135-183. 1939.
- 205.—Rascano, V., M. Kapri y V. Busila.—*Compt. rend. soc. Biol.* 126: 321-326. 1936.
- 206.—Reid, C.—*Quart. J. Exper. Physiol.* 19: 17-42. 1928.
- 207.—Ricketts, C. A.—*Cron. Med. Lima.* 57: 25-30. 1940. (a).
- 208.—Ricketts, C. A.—*Cron. Med. Lima.* 57: 75-78. 1940. (b).
- 209.—Ring, G. C.—*Am. J. Physiol.* 97: 375-385. 1931.
- 210.—Risenberg, F.—*Rev. Med. Exper. Lima.* 3: 317-327. 1941.
- 211.—Rosenblueth, A.—*Am. J. Physiol.* 98: 186-193. 1931.
- 212.—Rosenblueth, A., D. B. Lindsley y R. S. Morison. *Am. J. Physiol.* 115: 53-68. 1936.
- 213.—Rosenblueth, A. y R. S. Morison. *Am. J. Physiol.* 119: 236-256. 1937.
- 214.—Rosenblueth, A. y J. V. Lucco.—*Am. J. Physiol.* 126: 39-57. 1939.
- 215.—Rosenblueth, A., K. Lissek y A. Lanari.—*Am. J. Physiol.* 128: 31-41. 1939.
- 216.—Rosenblueth, A. y W. B. Cannon. *Am. J. Physiol.* 130: 205-218. 1940.
- 217.—Rosenblueth, A. y D. Rioch. *Am. J. Physiol.* 103: 681-685. 1933.
- 218.—Rosenblueth, A. C. Leese y E. Lambert. *Am. J. Physiol.* 103: 659-680. 1933.
- 219.—Rosenblueth, A. y R. Schlossberg. *Am. J. Physiol.* 97: 365-374. 1931.
- 220.—Saenz, L. N.—*Siglo med.* 96: 508-515. 1935.
- 221.—Saenz, L. N.—*Rev. San. Policia. Lima.* 1: 129-147. 1941.
- 222.—Salant, W. y J. E. Nadler. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 24: 762-765. 1927.
- 223.—Salant, W. y W. M. Parkins.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 49: 67-77. 1933.
- 224.—Scheminzsky, F. y Fr. Scheminzsky.—*Arch. f. d. ges. Physiol.* 225: 145-193. 1930.
- 225.—Schneider, E. C.—*Physiology of Muscular activity*. W. Saunders and Co. Philadelphia. 1941.
- 226.—Schweitzer, A. y S. Wright.—*J. Physiol.* 88: 459-475. 1937. (a).
- 227.—Schweitzer, A. y S. Wright.—*J. Physiol.* 89: 165-197. 1937. (c).
- 228.—Schweitzer, A. y S. Wright.—*J. Physiol.* 89: 384-402. 1937. (d).
- 229.—Schweitzer, A. y S. Wright.—*J. Physiol.* 90: 310-329. 1937. (e).

- 230.—Sherrington, C. S.—The integrative action of the nervous system. New York, 1906.
- 231.—Shutter, I. y C. H. Thienes.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 28: 994-995. 1931.
- 232.—Simonson, E. y G. Sirkina.—Arbeitsphysiol. 9: 267-280. 1936.
- 233.—Sjostrand, T.—J. Physiol. 41P-43P. 1937.
- 234.—Steiman, S. E.—Am. J. Physiol. 140: 269-275. 1943.
- 235.—Stiasny, G.—Arch. f. d. ges. Physiol. 225: 230-264. 1930.
- 236.—Tainter, M. L.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 46: 27-37. 1932.
- 237.—Tatum, A. L.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 16: 109-124. 1921.
- 238.—Tatum, A. L. y M. H. Seevers, J. Pharmacol. Exper. Therap. 36: 401-410. 1929.
- 239.—Thienes, C. H.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 33: 21-41. 1928.
- 240.—Thienes, C. H., Lombard, C. F., Fielding, F. J., Lesser, A. J. y M. J. Ellenhorn.—J. Pharmacol. Exper. Therap.: 87: 1-10. 1946.
- 241.—Thiel, D. y B. Essig.—Arbeitsphysiol. 3: 287-297. 1930.
- 242.—Thompson, J. A.—Brit. Med. J. 1: 334-335. 1876.
- 243.—Thompson, J. A.—Brit. J. 1: 361-362. 1876.
- 244.—Taylor, S. L. y J. Brozek.—Fed. Proc. 3: 216-222. 1944.
- 245.—Taylor, H. L., J. Brozek, A. Henschel, O. Michelsen, y A. Keys. Am. J. Physiol. 143: 148-155. 1945.
- 246.—Torda, C.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 77: 123-126. 1943. (a).
- 247.—Torda, C.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 77: 274-276. 1943. (b).
- 248.—Torda, C.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 78: 331-335. 1943. (c).
- 249.—Torda, C.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 78: 336-339. 1943. (d).
- 250.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 56: 86-87. 1941.
- 251.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 69-72. 1944.
- 252.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 69-72. 1944.
- 253.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 137-139. 1944.
- 254.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 234-236. 1944.
- 255.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 236-239. 1944.
- 256.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 327-330. 1944.
- 257.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 59: 13-16. 1945.
- 258.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 59: 181-183. 1945.
- 259.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 59: 183-184. 1945.
- 260.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 59: 246-248. 1945.
- 261.—Torda, C. y H. G. Wolff.—Am. J. Physiol. 146: 567-572. 1946.
- 262.—Trendelenburg, P.—Adrenalin und Adrenalinverwandte Substanzen. en Handbuch der experimentelle Pharmakologie. de Heffter. (Julius Springer). Berlin. 1924.
- 263.—Tschudi, T. I. von.—Travels in Peru. Trad. por T. Ross. London. 1847.
- 264.—Vargas-Machuca, R.—Rev. Med. Exper. Lima. 3: 216-231. 1944.
- 265.—Vercateren, E.—Compt. Rend. Soc. Biol. 108: 244-246. 1931.
- 266.—Vogt, M.—J. Physiol. 86: 258-263. 1936.
- 267.—Waddell, J. A.—J. Pharmacol. Exper. Therap. 9: 279-286. 1917.
- 268.—Waelech, H. y H. Rackow.—Science. 96: 386. 1942.
- 269.—Walidow, I.—Arch. f. d. ges. Physiol. 235: 146-155. 1934.
- 270.—Waller, A.—Brit. Med. J.—2: 135-148. 1885.
- 271.—Wastl, H.—J. Physiol. 60: 109, 1925.

- 272.—Wirt, S. K. y M. L. Tainter.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 44: 299-303. 1932.
- 273.—Wolff, H. G.—*Physiol. Rev.* 16: 545-596. 1936.
- 274.—Wood, H. C.—*Therapeutics*. Lippincott and Co. Philadelphia. 1902.
- 275.—Yakovlev, P. I.—*J. Lab. Clin. Med.* 28: 606-608. 1943.
- 276.—Youngstrom, K. A.—*J. Neurophysiol.* 4: 473-477. 1941.
- 277.—Zapata-Ortiz, V.—*Rev. Med. Exper. Lima.*—3: 132-162. 1944. (a)
- 278.—Zapata-Ortiz, V.—*Rev. Med. Exper. Lima.* 3: 307-316. 1944. (b).
- 279.—Zurawlew, I. N. y A. B. Feldmann. *Arbeitsphysiol.* 1: 187-197. 1928.