

T
612.01572

V79W

13546

1965

F. med

ty. 1

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“ACCION DE LA COCAINA EN EL ESCAPE VAGAL”

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

PEDRO RAMON URQUILLA

PREVIA OPCION AL TITULO DE

DOCTOR EN MEDICINA

DICIEMBRE DE 1965

SAN SALVADOR. REPUBLICA DE EL SALVADOR, CENTRO AMERICA



UES BIBLIOTECA CENTRAL



INVENTARIO: 10123719

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

Dr. Fabio Castillo

SECRETARIO:

Dr. Mario Flores Macal

FACULTAD DE MEDICINA

DECANO:

Dr. Juan José Fernández h.

SECRETARIO:

Dr. Enrique Muyshondt C.

JURADOS QUE PRACTICARON

LOS EXAMENES PRIVADOS DE DOCTORAMIENTO

CLINICA OBSTETRICA

Presidente: Dr. Roberto Orellana Valdés
Primer Vocal: Dr. Raúl Arguello Escolán
Segundo Vocal: Dr. Armando Vaquerano Nuila

CLINICA QUIRURGICA

Presidente: Dr. Carlos González Bonilla
Primer Vocal: Dr. Fernando Alvarado Piza
Segundo Vocal: Dr. Alejandro Gamero Orellana

CLINICA MEDICA

Presidente: Dr. Juan José Fernández h.
Primer Vocal: Dr. Donaldó Moreno B.
Segundo Vocal: Dr. Gustavo Oriani

DOCTORAMIENTO PUBLICO

PRESIDENTE:

Dra. María Isabel Rodríguez

PRIMER VOCAL:

Dr. Julio César Ruiz

SEGUNDO VOCAL:

Dr. Augusto Campos

AGRADECIMIENTO

Sincero agradecimiento al Dr. Augusto Campos
y al personal del Departamento de Fisiología
de la Escuela de Medicina.

DEDICATORIA

A mi padre, Dr. Pedro Urquilla.

CONTENIDO

- I - Introducción
- II - Método
- III - Resultados
- IV - Discusión
- V - Resumen
- VI - Bibliografía

ILUSTRACIONES

		Página
Tabla No. 1	Distribución de los experimentos y condiciones de los mismos.	8
Tabla No. 2	Resultados	12
Figura 1	Efecto de la cocaína en el esca- pe vagal	13
Figura 2	Efecto de la cocaína sobre la "fa- se adrenérgica"	14
Figura 3	Efecto de la cocaína en el esca- pe vagal y "fase adrenérgica". Comparación de los diferentes - tratamientos.	15

INTRODUCCION

La liberación de acetilcolina en el corazón provocada por estímulo vagal produce bradicardia o paro cardíaco de acuerdo con la intensidad del estímulo. Experimentalmente se ha comprobado que el estímulo eléctrico supramáximo aplicado en forma constante al nervio vago produce paro cardíaco e hipotensión arterial seguidos de recuperación lenta y progresiva de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aún cuando la estimulación persista. Este fenómeno es conocido como "escape vagal", ya que el corazón escapa al efecto depresor del nervio vago.

Existen diversas teorías para explicar este fenómeno, pero los trabajos experimentales realizados hasta la fecha sugieren la intervención de un mecanismo adrenérgico en la producción del escape.

En el pasado se ha señalado la posibilidad de un mecanismo adrenérgico extracardíaco (Hill y Barnard, 1897; Mahum y Hoff, 1935) o localizado en el corazón (MacDowall, 1926) como responsable del escape. El mecanismo del escape parece residir en el corazón mismo, como ha sido demostrado por Moisset de Espanes y Martínez (1938), Hoffmann, Hoffmann, Middleton y Talesnik (1945), Roberts y Stadter (1960), Campos y Friedman (1963). La acetilcolina liberada en la terminación vagal liberaría a su vez catecolaminas del corazón (Hoffmann, Hoffmann, Middleton y Talesnik, 1945; Hukovic, 1960). Esta acción liberadora de aminas adrenérgicas de la acetilcolina ha sido observada en otros sistemas por varios autores (Burn y Rand, 1959; Burn, Leach, Rand y Thompson, 1959). Burn, Leach, Rand y -

Thompson (1959) la han descrito en la respuesta pilomotoria producida por la inyección intradérmica de acetilcolina en la cola del gato.

Recientemente Roberts y Stadter (1960) y Campos y Friedman (1963) comprobaron que la reserpinización previa o el tratamiento con T₁₀ retardan significativamente el escape vagal. Todos estos estudios apoyan la posible participación de un mecanismo adrenérgico intrínseco en el escape vagal.

Frölich y Loewi (1910) señalaron la acción potenciadora de la cocaína en la respuesta hipertensora de la adrenalina y en la respuesta de otros órganos efectores con inervación simpática. El efecto potenciador de la cocaína para aminas simpaticomiméticas ha sido estudiado en preparaciones de órganos aislados (Furchgott, 1955; Macmillan, 1959; Stafford, 1963); en preparaciones "in vivo" (Rosenblueth y McKRiech, 1933; Trendelenburg, 1959; Roskowski, Koelle, 1960; Trendelenburg, 1963; Haefely, Hürlimann y Thoenen, 1964). Trendelenburg (1959) demostró en gatos la potenciación de la cocaína en la contracción de la membrana nictitante por estimulación simpática y por inyección de noradrenalina. En el presente trabajo se estudia la acción de la cocaína sobre el fenómeno de escape. Si en verdad es posible la participación de un mecanismo adrenérgico localizado en el corazón mismo en el escape vagal, la cocaína, como droga potenciadora de respuestas adrenérgicas, podría influir en el curso del escape vagal o en la taquicardia inducida por estimulación vagal en el perro atropinizado y con denervación simpática aguda.

METODO

Se utilizaron 16 perros de ambos sexos, cuyos pesos oscilaban entre 7 y 19 Kg. Fueron anestesiados con pentobarbital sódico 30 mg./Kg. por vía intraperitoneal o intravenosa.

A todos los animales se les practicó traqueotomía y fueron mantenidos con respiración artificial durante todo el experimento.

A nivel de la parte anterior del cuello fueron disecados los nervios vagos y la arteria carótida primitiva izquierda. Los nervios vagos fueron seccionados al momento de iniciar la estimulación eléctrica. La arteria carótida izquierda fue canulada con un catéter rígido el cual estaba conectado a un transductor tipo Statham de presión arterial y a un polígrafo Grass donde se registraba la presión arterial y frecuencia cardíaca.

Todos los animales fueron sometidos a extirpación de ganglios estrellados y sección medular a nivel de C₃ ó C₄, cuya técnica se detalla a continuación.

EXTIRPACION DE GANGLIOS ESTRELLADOS.

En la parte anterior del tórax del animal, a nivel del primer espacio intercostal, se practicaba incisión de 8 a 10 cm. de largo siguiendo la dirección de la costilla; los músculos pectorales eran separados o seccionados entre ligaduras. Con disección roma se penetraba a la cavidad pleural y con la ayuda de separadores se ampliaba el campo operatorio.

El ganglio estrellado era disecado al nivel del primer cuerpo vertebral torácico o un poco más arriba, era despojado

de las cubiertas serosas o tejido adiposo que lo rodean, se seccionaba sus ramificaciones y su unión con el resto de la cadena simpática. La estelectomía contralateral era practicada siguiendo la misma técnica.

SECCION MEDULAR.

En la parte posterior del cuello del animal se hacía una incisión longitudinal de 5 a 8 cm. de largo; siguiendo la línea media se separaban los músculos espinales, se seccionaba el ligamento amarillo y con disección roma se llegaba a las apófisis espinosas. En el espacio interespinoso se introducía un instrumento corto-punzante y se seccionaba la médula espinal. La efectividad de la sección medular era comprobada observando el paro respiratorio que seguía a la supresión de la respiración artificial.

ESTIMULACION ELECTRICA DEL NERVIO VAGO DERECHO.

El extremo periférico del nervio vago derecho era colocado sobre electrodos de estimulación en una depresión del cuello formada por los músculos cervicales suturados alrededor de un anillo de hierro sujeto a un soporte de pie. La humedad del espacio que rodeaba al nervio era mantenida por medio de algodones empapados en suero fisiológico cubriendo la depresión.

El estímulo eléctrico aplicado al nervio vago era proveniente de un estimulador Grass, modelo S4D. Los parámetros usados eran los siguientes: duración 0.2 mseg., frecuencia 60 p/seg. y voltaje supranámico (variable de un animal a otro). Todos los estímulos eran aplicados continuamente por un período de dos minutos y con intervalos de reposo de diez minutos.

Tres estimulaciones de control fueron hechas antes de administrar cocaína tanto a los animales normales como a los atropinizados.

ADMINISTRACION PARENTERAL DE SOLUCIONES.

Un tubo de polietileno era fijado en una de las ramas de la vena femoral. Desde el inicio del experimento se administraba a través del catéter una solución mixta de glucosa al 5% y NaCl al 0.85%, con el objeto de mejorar las condiciones físicas del animal y ayudarle a tolerar el traumatismo quirúrgico. La cantidad total administrada variaba de 200 a 250 cc. En algunos experimentos las infusiones fueron hechas a una velocidad determinada y constante (0.382 ml/min.) por medio de una bomba de infusión; en otros la administración intravenosa se llevó a cabo de la manera usual pero siempre en forma lenta.

VALORACION DEL ESCAPE.

La frecuencia cardíaca era medida en los diez segundos previos al estímulo y durante los dos minutos de estimulación a intervalos de diez segundos. Los valores de frecuencia para cada 10 segundos durante el período de estimulación fueron acumulados en 12 mediciones sucesivas (2 minutos) y expresados como un porcentaje del valor control. Con este método se obtuvo un porcentaje de la frecuencia cardíaca acumulada sobre el valor control para cada diez segundos de estimulación.

VALORACION DE LA FASE ADRENERGICA.

Se denomina fase "adrenérgica" a la taquicardia inducida por estimulación del cabo periférico del vago en el perro atropinado con estelectomía bilateral y sección medular.

En los experimentos de este grupo los porcentajes de incremento de frecuencia cada diez segundos sobre el valor control sin estimulación fueron expresados como una diferencia entre la frecuencia acumulada a determinado intervalo de diez segundos durante la estimulación y la frecuencia control acumulada hasta el mismo intervalo y expresada en por ciento.

DROGAS USADAS Y FORMA DE ADMINISTRACION.

Los 16 experimentos se distribuyeron en tres grupos: Grupo I. Se estudió el efecto de clorhidrato de cocaína 5 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}$ I.V. sobre el escape. La primera estimulación después de la cocaína se hacía 5 minutos después de la inyección. Grupo II. Efecto de la cocaína 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ sobre el escape. La primera estimulación después de la cocaína fue hecha 5 minutos después de empezar la infusión. Grupo III. Efecto de la cocaína 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ sobre la fase adrenérgica del escape. La primera estimulación fue hecha 10 minutos después de empezar la infusión. En este grupo, antes de iniciar los estímulos del vago, el animal fue atropinizado (Sulfato de atropina 0.25 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}$ I.V. en una sola inyección y 5 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ en infusión durante todo el experimento). La atropinización fue iniciada 10 minutos antes de la primera estimulación del vago y después de tres estimulaciones control, se inició la infusión de cocaína (40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$) mezclada con la infusión de atropina (5 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$).

En la Tabla 1 se resumen las condiciones experimentales de los diferentes grupos.

VALORACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS.

Se hizo de acuerdo con los métodos descritos por Snedecor (1956). Las medias de los porcentajes acumulados durante 2 - minutos de estimulación fueron comparadas para establecer significación estadística de las diferencias por la prueba de - "t" de Student.

TABLA No. 1

	Exp. No.	Peso y sexo del perro	Voltaje aplicado*	Dosis de cocaína	Intervalo entre administración de cocaína y la estimulación
GRUPO I	1	13.4 Kg. M	10 V	5 mg./Kg IV	5 minutos
	2	18 Kg. M	10 V	" " "	" "
	3	9 Kg. F	8 V	" " "	" "
	4	19 Kg. M	8 V	" " "	" "
	5	7 Kg. M	14 V	" " "	" "
GRUPO II	6	11 Kg. M	10 V	40 µg./Kg/min.	5 minutos
	7	8 Kg. M	6 V	" " "	" "
	8	12 Kg. M	6 V	" " "	" "
	9	12 Kg. F	4 V	" " "	" "
	10	11 Kg. M	20 V	" " "	" "
GRUPO III**	11	9 Kg. F	10 V	40 µg./Kg/min.	10 minutos
	12	9.5 Kg. F	12 V	" " "	" "
	13	8 Kg. F	20 V	" " "	" "
	14	14 Kg. M	15 V	" " "	" "
	15	7 Kg. M	12 V	" " "	" "
	16	13.8 Kg. M	12 V	" " "	" "

* Duración 0.2 mseg. y frecuencia 60 p x seg., constantes

** Atropinización: Atropina 0.25 mg/Kg. IV + 5 µg./Kg./min. comienza antes de la primera estimulación. La infusión es mantenida durante todo el experimento

Grupo I : Efecto de Cocaína 5 mg/Kg IV sobre escape

Grupo II : Efecto de Cocaína 40 µg/Kg/min sobre escape

Grupo III: Efecto de Cocaína 40 µg/Kg/min sobre fase adrenérgica

RESULTADOS

Curso del escape vagal.- El estímulo eléctrico supranáxi no aplicado al nervio vago produce paro cardíaco de 20 a 30 segundos de duración e hipotensión arterial, después de los cuales la frecuencia cardíaca y la presión arterial inician su recuperación. La frecuencia alcanza el máximo ritmo de recuperación después de aproximadamente 1 minuto de iniciado el escape y en adelante la recuperación es de ritmo más lento y en forma gradual (Figura No. 1). Con el intervalo de 10 minutos de reposo entre una y otra estimulación se logra una frecuencia de control uniforme.

Escape y cocaína.- La cocaína fue usada en dos formas, - una como inyección intravenosa y la otra como infusión. La cocaína 5 mg./Kg. I.V. acorta la duración del paro cardíaco y acelera el escape. En la Figura 1 (perro No. 3) se aprecia un acortamiento del paro cardíaco de 28 a 3 segundos, y aceleración de la recuperación; así en el intervalo 6o. la frecuencia control es 9 y bajo tratamiento es 13; en el intervalo 12 la frecuencia control es 9 y por acción de la cocaína asciende a 12.

Por efecto de la cocaína la frecuencia ventricular final del grupo control asciende de 41.7 ± 2.73 a 61.5 ± 5.57 , o sea 47.48 % sobre el valor control. Este aumento es significativo ($P < 0.05$). (Tabla 2).

El efecto de la cocaína I.V. es máximo a los cinco minutos después de la inyección y disminuye en las estimulaciones hechas 10 y 20 minutos después (Figura 3A).

Cocaína 40 $\mu\text{g}/\text{Kg.}/\text{min.}$.- La infusión de cocaína 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ también acorta el paro cardíaco y facilita el escape, como puede apreciarse en la Figura 1 (perro No. 9). Se observa en el trazo una disminución de la duración del paro cardíaco - de 32 a 21 segundos; un aumento de la frecuencia de 4 a 11 en el sexto intervalo, y de 7 a 11 en el 12 intervalo.

La frecuencia ventricular final asciende de 41.7 ± 2.73 - en el control a 56.4 ± 3.5 en el grupo tratado, lo que representa un aumento de 35.25 % sobre el control ($P < 0.05$) (Tabla No. 2). El efecto de la infusión de cocaína es ejercido con escasa variación en las estimulaciones realizadas a los 10, 20 y 30 minutos después del inicio de la infusión (Figura 3B).

La aceleración del escape producida por cocaína 5 $\text{mg.}/\text{Kg.}$ I.V. (61.5 ± 5.57) es mayor que la de cocaína 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ (56.4 ± 3.5) (Tabla No. 2 y Figura 3D), sin embargo, la diferencia no es estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

Fase adrenérgica y cocaína..- En el perro atropinizado el estímulo eléctrico aplicado al nervio vago produce taquicardia, y la infusión de cocaína 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$ potencia la taquicardia y eleva la presión arterial. Estos efectos aparecen 10 segundos después de aplicado el estímulo. En la Figura 2 (perro No. 16) se observa aumentos de la frecuencia ventricular cada 10 segundos de 19 a 30, y aumento de la presión arterial de 120 a 185 milímetros de mercurio.

La frecuencia final acumulada del grupo de fase adrenérgica es 19 ± 3.68 , y por acción de cocaína, 40 $\mu\text{g.}/\text{Kg.}/\text{min.}$, se eleva a 44.5 ± 8.3 ($P < 0.05$). Expresado en forma de porcenta-

je, este aumento representa 134.21% sobre el control (Tabla No. 2). En la Figura No. 3C se aprecia una variación muy pequeña en las curvas con estimulaciones realizadas 10, 20 y 30 minutos después del inicio de la infusión de cocaína, variación muy similar a registrada en las tres curvas antes de la infusión.

El porcentaje de potenciación cocaínica de la fase adrenergica (134.21%) es mayor que el efecto cocaínico sobre el escape (35.25 %), utilizando dosis iguales de cocaína.

TABLA No. 2

Acción de la cocaína sobre la recuperación de la frecuencia ventricular durante la estimulación del cabo periférico del vago (escape) y sobre la taquicardia producida por estimulación vagal en el perro atropinizado (Fase "Adrenérgica")

Grupo	Tratamiento	No. de perros	Porcentaje acumulado relativo a frecuencia ventricular antes de estimulación (Media \pm E. S.)	% del Control	Comparación con grupo control (valor de "P")
1	Escape control	10	41.7 \pm 2.73	100	
2	Escape + Cocaína 5 mg/Kg*	5	61.5 \pm 5.57	147.48	< 0.05
3	Escape + Cocaína 40 μ g/Kg/min.*	5	56.4 \pm 3.5	135.25	< 0.05
4	Fase "Adrenérgica" Control	6	19 \pm 3.68	100	
5	Fase "Adrenérgica" + Cocaína 40 μ g/Kg/min.	6	44.5 \pm 8.3	234.21	< 0.05

* Para detalles de administración ver METODOS.

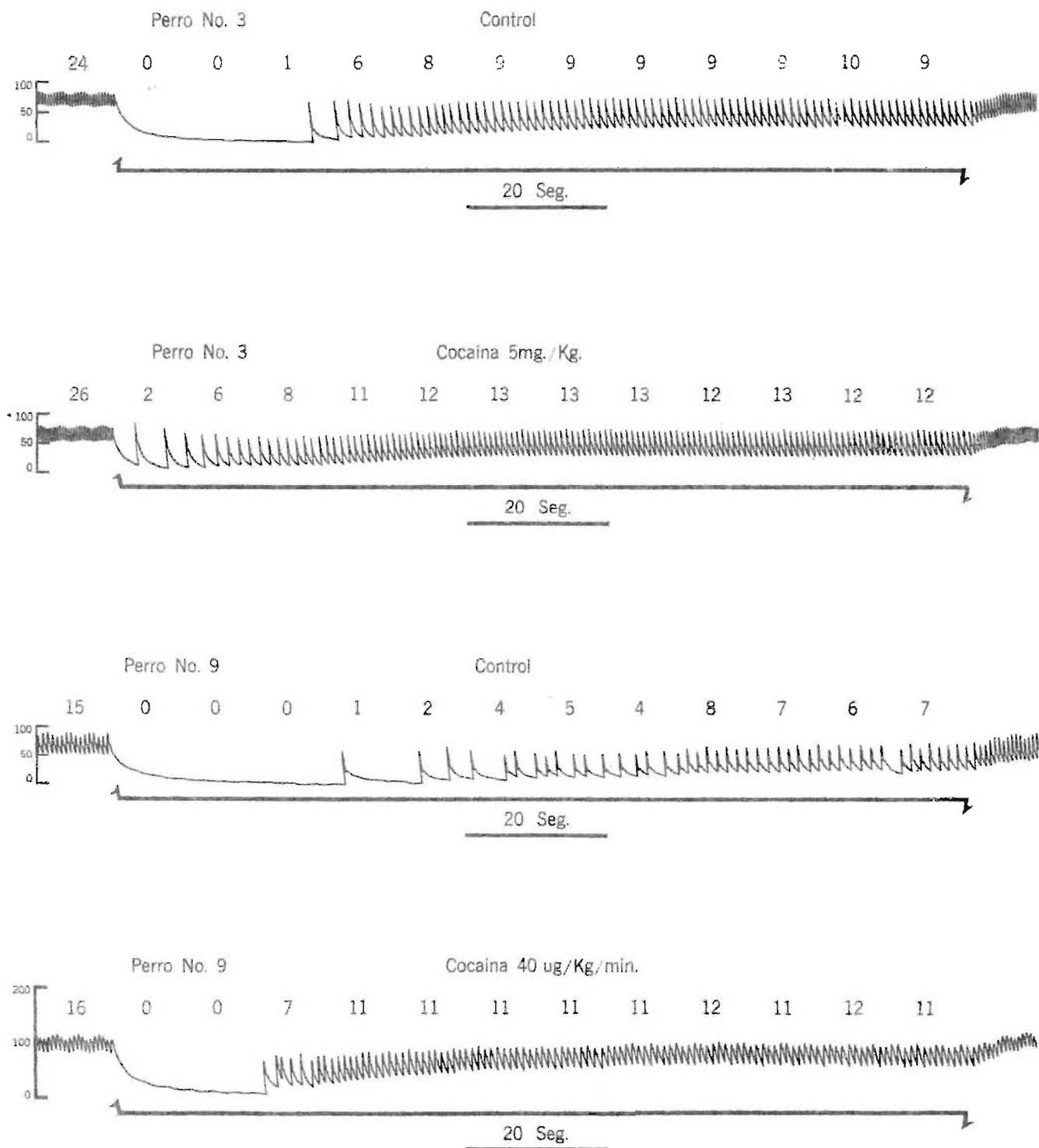


Fig. 1.-Efecto de la cocaína en el escape vagal. Los dos trazos superiores (perro 3) corresponden a una estimulación control y al efecto de la cocaína 5mg/Kg I. V. administrada 5 minutos antes de la estimulación del vago. Los dos trazos inferiores (perro 9) corresponden a estimulación control y al efecto de la cocaína administrada en infusión a la dosis de 40/ug/Kg/min (0.382ml/min). La infusión comenzó 5 minutos antes de la estimulación y se mantuvo durante todo el curso del escape vagal. La barra horizontal representa la estimulación. Los números sobre los trazos indican la frecuencia ventricular a intervalos de 10 segundos.

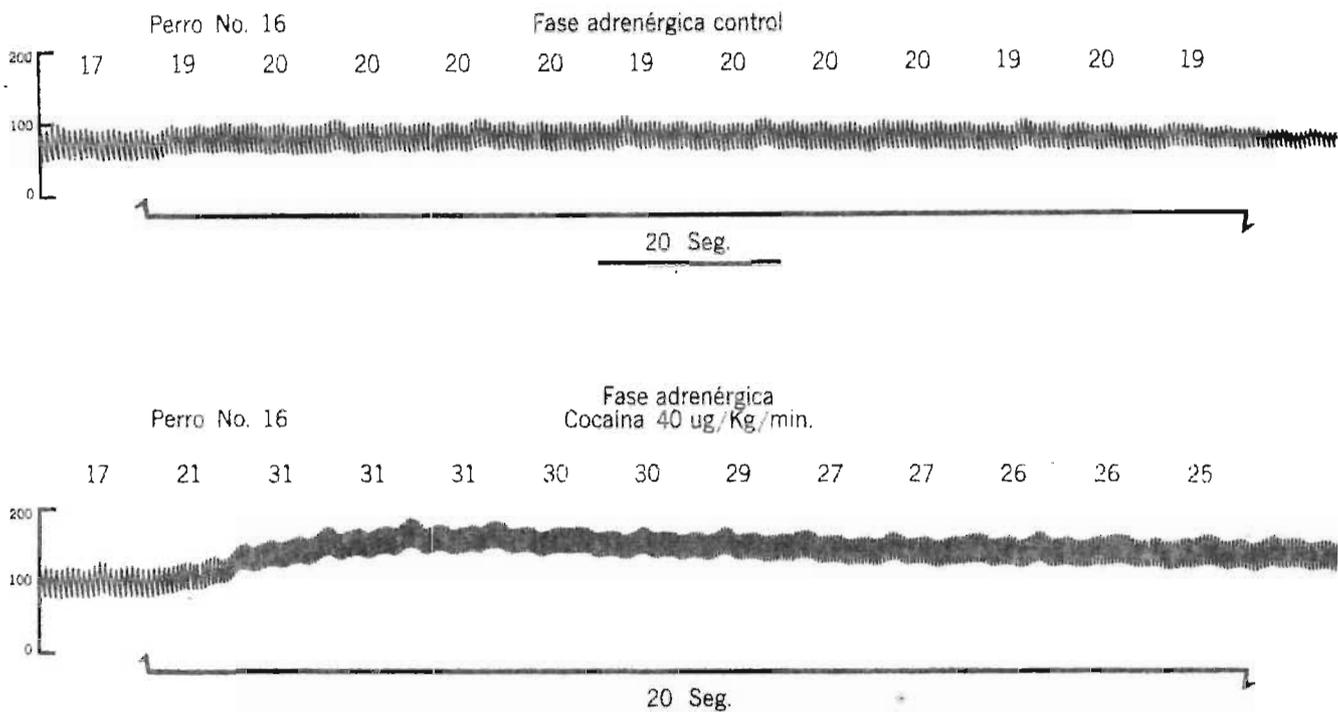


Fig. 2.--Efecto de la cocaína sobre la "fase adrenérgica". El trazo superior corresponde a la estimulación del nervio vago en el animal atropinizado (Atropina 0.25mg/Kg I. V. + 5ug/Kg/min., 0.382ml/min.) La atropinización comenzó como mínimo 10 minutos antes de la estimulación. El trazo inferior corresponde al efecto de la infusión de cocaína 40ug/Kg/min (0.382ml/min) iniciada 10 minutos antes de la estimulación vagal en el perro atropinizado. La barra horizontal representa la estimulación. Los números sobre los trazos indican la frecuencia ventricular a intervalos de 10 segundos.

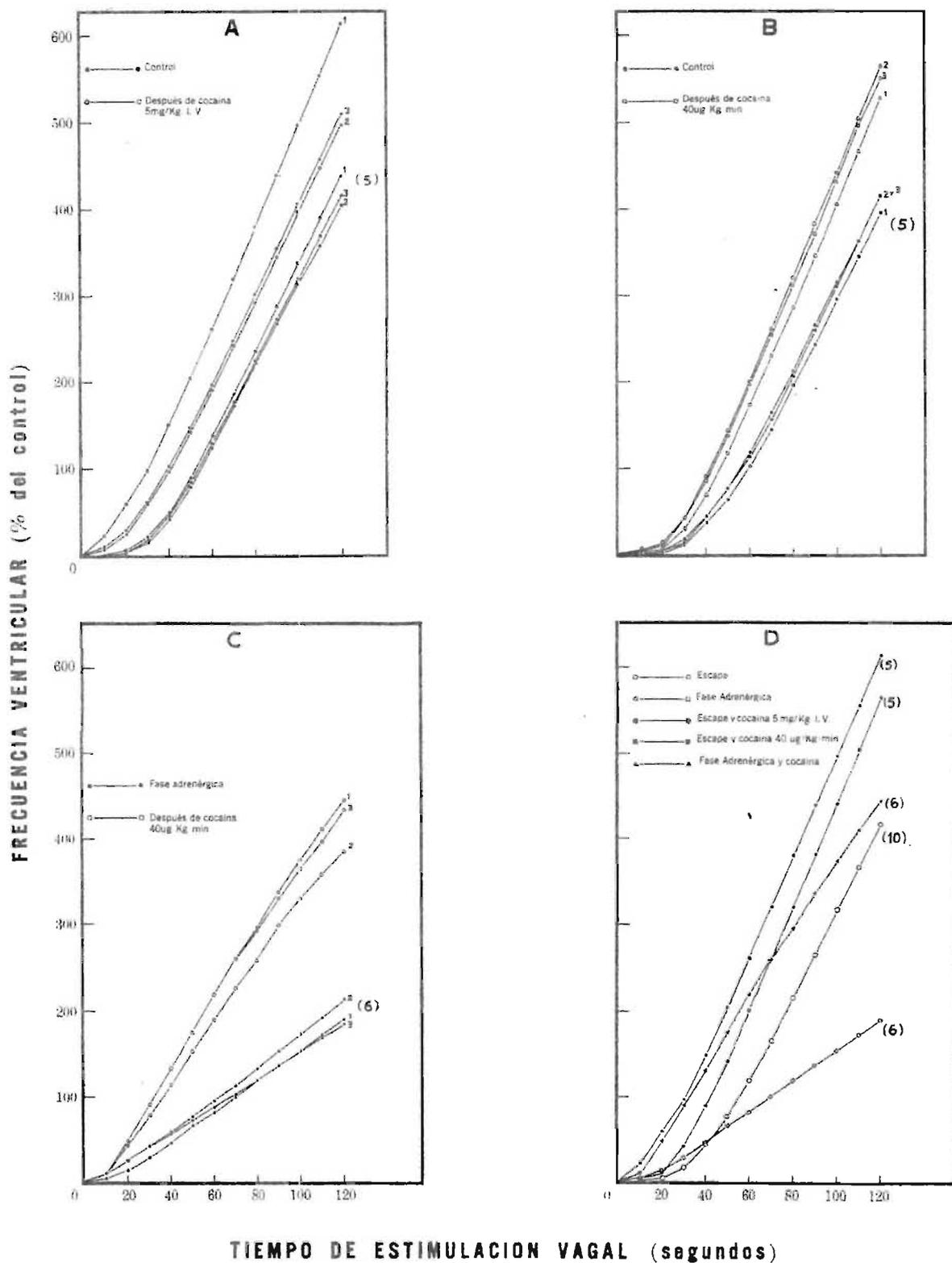


Fig. 3 A y B Efecto de la cocaína en el escape vagal. C Efecto de la cocaína sobre la "fase adrenergica". D Comparación de los diferentes tratamientos en el escape y fase adrenergica. Cifras entre paréntesis indican número de perros. Los números en el extremo de las curvas corresponden al orden en que fueron hechas las estimulaciónes.

DISCUSION

En animales o en preparaciones aisladas en que ha sido - abolida la acción inhibitoria de la acetilcolina por atropina, el estímulo vagal o la perfusión de acetilcolina producen cardioaceleración (Dale, Laidlaw y Symons, 1910; Tulgan, 1923; - Kabat, 1939; McDowall, 1946; Hoffmann, Hoffmann, Middleton y - Talesnik, 1945; Middleton, Middleton y Toha, 1949). Dale (1953) refiriéndose a su trabajo publicado en 1910 sugiere que algu-- nas de las neuronas con que las fibras del nervio vago hacen - sinápsis en el corazón sean de naturaleza adrenérgica, y que - su presencia puede manifestarse en forma de respuesta excitatoria al bloquear las acciones inhibitorias colinérgicas. Hoffmann y colaboradores (1945) observaron el efecto inotrópico y cronotrópico positivo de acetilcolina en corazones aislados atropinizados de varios animales, y obtuvieron del perfusado una sustancia similar a la epinefrina con propiedades de estimulación sobre el corazón hipodinámico de rana y de relajación en el - recto-ciego de aves.

Middleton y colaboradores (1949) demostraron en el cora-- zón aislado "in situ" de gato que al estimular el nervio vago después de agregar atropina al líquido de perfusión se produ-- cía taquicardia y se liberaba una sustancia con propiedades similares a la adrenalina en diferentes ensayos biológicos.

Las experiencias señaladas sugieren la presencia de un mecanismo adrenérgico de localización intracardiaca activado por la acetilcolina liberada en la terminación vagal.

La participación de este mecanismo adrenérgico en el fenóm

meno del escape vagal ha sido sugerido por Hoffmann y colaboradores (1945), Friedman y Campos (1960), Roberts y Stadter (1960) y Campos y Friedmann (1963). Roberts y Stadter (1960) observaron retardo del escape por acción de la reserpina, droga que depleta catecolaminas, y reversión de este efecto por infusión de noradrenalina. Campos y Friedman (1963) reportaron retardo del escape en animales con denervación aguda tratados con reserpina y TM 10, un agente de bloqueo de neurona adrenérgica.

En el presente trabajo ha sido estudiada la influencia de la cocaína en el mecanismo adrenérgico responsable del escape. La potenciación de las respuestas adrenérgicas por cocaína fue reportada por Frölich y Loewi en 1910. Desde entonces numerosos trabajos han sido realizados para explicar el mecanismo de acción de la cocaína en la modificación de las respuestas adrenérgicas (Rosenblueth y McRitch, 1933; Fleckestein y Bass, 1953; Furchgott, 1955; Trendelenburg, 1959; Roskowski, 1960; Trendelenburg, Muskus, Fleming, Gómez Alonso de la Sierra, B., 1962; Stafford, 1963; Trendelenburg, 1963; Campos, Stitzel y Shideman, 1963; Haefely, Hürlimann y Thoenen, 1964; Abbound, Eckstein, Zimmerman y Graham, 1964). Fleckestein y Bass (1953) explicaron la sensibilización a las catecolaminas observada en estructuras con denervación simpática crónica por bloqueo de la liberación normal de noradrenalina, y propusieron un mecanismo igual para la sensibilización producida por cocaína. Trendelenburg (1959) sostuvo que la potenciación cocaínica de los efectos adrenérgicos era debida a que la cocaína retardaba la inactivación de noradrenalina. Poco tiempo después, Trende-

lenburg (1963) reportó que la cocaína abolía la liberación de noradrenalina por tiramina y explicó este efecto por acción de la cocaína en la membrana celular impidiendo la captación de aminas simpaticomiméticas. Localizó la acción en la membrana celular porque en preparaciones "in vitro" la cocaína no bloqueaba la liberación de catecolaminas de los gránulos. Los mecanismos de sensibilización producida por cocaína a las respuestas simpaticomiméticas de las catecolaminas, se orientan hacia un bloqueo de captación de estas aminas, lo que favorecería una mayor concentración en los receptores. Sin embargo, la cocaína a bajas dosis puede favorecer la liberación de catecolaminas (Campos, Stitzel y Shideman, 1963).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que la cocaína favorece el escape y potencia la taquicardia de la fase adrenérgica. Esta última acción aleja la posibilidad de que el efecto de la cocaína en el escape fuera debido a bloqueo parcial de la transmisión nerviosa, por ejemplo a nivel ganglionar. La cocaína 5 mg./Kg. I.V. produce notable reducción de la duración del paro cardíaco. Este efecto es máximo con la estimulación practicada 5 minutos después de administrar cocaína, y se reduce en las siguientes estimulaciones, lo cual podría ser explicado por metabolización de la droga. La infusión de cocaína, 40 µg./Kg./min., ejerce similares efectos sobre el escape, pero sin variaciones considerables en las estimulaciones realizadas a los 10, 20 y 30 minutos después del inicio de la infusión. La infusión constante, apoyaría la explicación dada a las variaciones observadas con

una sola inyección de cocaína en relación con el metabolismo de la droga.

En los experimentos hechos con animales atropinizados, el estímulo eléctrico aplicado al nervio vago produjo taquicardia. La cocaína potenció esta taquicardia y elevó la presión arterial. La atropina fue utilizada con el objetivo de anular las acciones inhibitorias colinérgicas y desenmascarar el mecanismo adrenérgico responsable del escape vagal. La acetilcolina liberada por la terminación vagal en presencia de atropina estimularía estructuras cromafines intracardíacas, cuya presencia fue señalada por Trinci (1907) y Busacchi (1912). Sin embargo queda la posibilidad de que la acetilcolina liberada actúe sobre los depósitos de catecolaminas de la terminación nerviosa simpática, lo que necesita dilucidarse. La catecolamina liberada en el corazón durante la estimulación del nervio vago actuaría en parte en los receptores y en parte sería captada por los depósitos de almacenamiento. Es posible que los efectos observados en este trabajo sean debidos a que la cocaína inhiba la recaptación de noradrenalina por los depósitos. También sería posible que la cocaína estuviera facilitando la liberación de catecolaminas (Campos, Stitzel y Shideman, 1963) y en esta forma favoreciendo el escape vagal. Los hallazgos del presente trabajo sobre la influencia de la cocaína en el escape vagal dan apoyo a la teoría de que un mecanismo adrenérgico es responsable en gran parte del escape vagal.

RESUMEN

- 1.- Se ha estudiado la acción de la cocaína en el fenómeno del escape vagal y en la taquicardia inducida por estimulación del cabo periférico del vago en el perro atropinizado y con denervación simpática aguda.
- 2.- La cocaína en dosis de 5 mg./Kg. I.V. y 40 µg./Kg./min. favorece significativamente la recuperación de la frecuencia ventricular en el escape.
- 3.- La cocaína acorta la duración del paro cardíaco producido por estimulación del nervio vago.
- 4.- La cocaína 40 µg./Kg./min. potencia la taquicardia producida por estímulo eléctrico aplicado al nervio vago en el animal atropinizado.
- 5.- La cocaína eleva la presión arterial durante la estimulación del nervio vago en el animal atropinizado.
- 6.- Estos resultados sugieren que el fenómeno del escape vagal sea producido por un mecanismo adrenérgico intracardíaco, activado por medio de la acetilcolina liberada en la terminación nerviosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abboud, F.M., Eckstein, J.W., Zimmerman, B.G. y Graham, N.H.: Sensitization of arteries, veins and small vessels to norepinephrine after cocaine.
Circulation Res., 15:247-257, 1964.
- 2.- Burn, J.H. y Rand, M.J.: Sympathetic post ganglionic mechanism.
Nature, 184:163-165, 1959.
- 3.- Burn, J.H., Leach, E.H., Rand, M.J. y Thompson, J.W.: Peripheral effects of nicotine and acetylcholine resembling those of sympathetic stimulation.
J. Physiol., 148:332-352, 1959.
- 4.- Busacchi, P.: Citado por Hoffmann, F., Hoffmann, E.J., Middleton, S. y Talesnik, J.: *Am. J. Physiol.*, 144:189-198, 1945.
- 5.- Campos, H.A., Stitzel, R.E. y Shideman, F.E.: Actions of tyramine and cocaine on catecholamine levels in subcellular fractions of the isolated cat heart.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 141:290-300, 1963.
- 6.- Campos, H.A. y Friedman, A.H.: The influence of acute sympathetic denervation, reserpine and choline xylyl ether on vagal escape.
J. Physiol., 169:249-262, 1963.
- 7.- Dale, H.H., Laidlaw, P.P. y Symons, C.T.: A reversed action of the vagus on the mammalian heart.
J. Physiol., 41:1-18, 1910.

- 8.- Dale, H.H.: *Adventures in Physiology*. Pergamon Press, Londres, 1953.
- 9.- Fleckenstein, A. y Bass, H.: Citado por Furchgott, R.F.: *Pharmacol. Rev.*, 7:183-265, 1955.
- 10.- Friedman, A.H. y Campos, H.A.: Citado por Campos, H.A. y Friedman, A.H.: *J. Physiol.*, 169:249-262, 1963.
- 11.- Frölich, A. y Loewi, O.: Citado por Furchgott, R.F.: *Pharmacol. Rev.*, 7:183-265, 1955.
- 12.- Furchgott, R.F.: *The pharmacology of vascular smooth muscle*. *Pharmacol. Rev.* 7:183-265, 1955.
- 13.- Haefely, W., Hürlimann, A. y Thoenen, H.: *A quantitative study of the effect of cocaine on the response of the cat nictitating membrane to nerve stimulation and to injected noradrenaline*. *Brit. J. Pharmacol.*, 22:5-21, 1964.
- 14.- Hill, L. y Barnard, H.: *The influence of the force of gravity on the circulation. II The escape of the heart from vagal arrest*. *J. Physiol.*, 21:338-343, 1897.
- 15.- Hoffmann, F., Hoffmann, E.J., Middleton, S. y Talesnik, J.: *The stimulating effect of acetylcholine on the mammalian heart and the liberation of an epinephrine like substance by the isolated heart*. *Am. J. Physiol.*, 144:189-198, 1945.
- 16.- Hukovic, S.: *The action of sympathetic blocking agents on isolated and innervated atrial and vessels*. *Brit. J. Pharmacol.*, 15:117-121, 1960.

- 17.- Kabat, H.: The cardio accelerator fibers in the vagus nerve of the dog.
Am. J. Physiol., 128:246-257, 1939.
- 18.- McDowall, R.J.S.: Vagus escape.
J. Physiol., 61:131-140, 1926.
- 19.- McDowall, R.J.S.: The stimulating action of acetylcholine on the heart.
J. Physiol., 104:392-403, 1946.
- 20.- Mcmillan, W.H.: Citado por Abboud, F.M., Eckstein, J.W., Zimmerman, B.G. y Graham, H.H.: Circulation Res., 15:247-257, 1964.
- 21.- Middleton, S., Middleton, H.H. y Toha, J.: Adrenergic mechanism of vagal cardio-stimulation.
Am. J. Physiol., 158:31-37, 1949.
- 22.- Moisset de Espanes, E. y Martínez, C.A.: Citado por Campos, H.A. y Friedman, A.H.: J. Physiol., 169:249-262, 1963.
- 23.- Nahum, L.H. y Hoff, C.E.: The influence of the cardiac sympathetics and adrenin on the phenomenon of ventricular escape. Am. J. Physiol., 113:101, 1935.
- 24.- Roberts, J. y Stadter, R.P.: Effect of reserpine on ventricular escape. Science, 132:1836-1837, 1960.
- 25.- Rosenblueth, A. y McKrioch, D.: The nature of the responses of smooth muscle to adrenaline and the augmentor action of cocaine for sympathetic stimuli. Am. J. Physiol., 103:681-685, 1933.

- 26.- Roskowski, A.P. y Koelle, G.B.: Enhancement of inhibition and excitatory effects of catecholamines.
J. Pharmacol. & Exp. Therap., 128:227-232, 1960.
- 27.- Snedecor, G.W.: Statistical methods. 5a. edición, Iowa State Press. Iowa, 1956.
- 28.- Stafford, A.: Potentiation of some catecholamines by phenoxymethamine, guanethidine and cocaine.
Brit. J. Pharmacol., 21:361-367, 1963.
- 29.- Trendelenburg, U.: The supersensitivity caused by cocaine.
J. Pharmacol. & Exp. Therap., 125:55-65, 1959.
- 30.- Trendelenburg, U., Muskus, A., Fleming, W. y Gómez Alonso de la Sierra, B.: Effect of cocaine, denervation and decentralization on the response of the nictitating membrane to various sympathomimetic amines.
J. Pharmacol. & Exp. Therap., 138:181-193, 1962.
- 31.- Trendelenburg, U.: Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines.
Pharmacol. Rev., 15:225-276, 1963.
- 32.- Tulgan, J.: A study of the relation of afferent impulses to the activity of the central cardiovascular nervous mechanism.
Am. J. Physiol., 65:174-199, 1923.
- 33.- Trinci, G.: Citado por Hoffmann, F., Hoffmann, E.J., Middleton, S. y Talesnik, J.: Am. J. Physiol., 144:189-198, 1945.