

NUEVOS MEDICAMENTOS

HALOPERIDOL *

RODOLFO RODRÍGUEZ-CARRANZA †

El descubrimiento y el uso clínico de los neurolépticos produjo beneficios que se reflejaron más allá de la mejoría individual del paciente psiquiátrico. Desde su introducción se operaron cambios importantes tanto en la actitud individual como en la colectiva hacia los padecimientos mentales. El futuro del enfermo mental se amplió considerablemente y los centros hospitalarios se transformaron de simples reclusorios a centros activos de tratamiento. Adicionalmente a su impacto en la práctica médica, el descubrimiento de las drogas antipsicóticas reenforzó la atención sobre la farmacología del comportamiento e intensificó el interés en las investigaciones sobre los procesos fisiológicos y bioquímicos responsables del funcionamiento normal y patológico del sistema nervioso central. Es posible que estas investigaciones lleven a un pronto conocimiento de la etiología de algunas alteraciones mentales y permitan la búsqueda racional de medicamentos curativos en este campo de la terapéutica.

* Nombre comercial: Haldol.

† Instituto Miles de Terapéutica Experimental, México, D. F.

Existen tres grupos principales de drogas antipsicóticas. El primero de ellos está formado por las fenotiazinas, de las cuales la clorpromazina es el compuesto mejor conocido y más ampliamente usado. El segundo grupo lo forman los alcaloides de la rauwolfia y cuyo representante más activo, la reserpina, es menos efectivo y más difícil de controlar que cualquiera de los medicamentos fenotiazínicos. El último grupo está formado por las butirofenonas, cuyos miembros más activos están desafiando seriamente la popularidad de las fenotiazinas.

El haloperidol es el compuesto prototipo de una serie de estructuras butirofénónicas sintetizadas a partir de 1956. El nombre químico de esta sustancia es 4'-fluoro-4-[4-hidroxi-4(4-cloro-fenil)-piperidino]-butirofenona. Los efectos farmacológicos de este compuesto son cualitativamente semejantes a los efectos de las fenotiazinas y ambos grupos de drogas tienen diferencias fundamentales con los alcaloides de la rauwolfia.

La administración de haloperidol al hombre y a los animales de laboratorio produce primariamente depresión del sistema nervioso central. En general el sujeto que recibe la droga parece ligeramente sedado, algunas veces somnoliento, sus movimientos espontáneos son escasos y lentos, muestra falta de iniciativa e interés por el medio ambiente, expresa pocas emociones y las respuestas condicionadas disminuyen o desaparecen. La reacción conductual y electroencefalográfica a diversos estímulos externos se lleva a cabo fácilmente pero una vez que el estímulo cesa el sujeto vuelve a su estado anterior. Los cambios electroencefalográficos, tanto con la administración aguda como

con la crónica, se caracterizan por una disminución en la frecuencia y un aumento en la amplitud de la actividad eléctrica. Es interesante mencionar que los mejores efectos terapéuticos se han observado en esquizofrénicos con un ritmo alfa discreto el cual mejora durante el curso del tratamiento. La persistencia de un ritmo de alta frecuencia y bajo voltaje suele ser paralelo a una respuesta terapéutica poco favorable. En los pacientes psicóticos o agitados y en los animales agresivos el haloperidol produce un efecto tranquilizante indiscutible. El efecto antipsicótico se observa más fácilmente durante la administración crónica y bajo la influencia de la droga los síntomas psicóticos (ideas delirantes, alucinaciones, aislamiento social, manías, etc.) disminuyen o desaparecen y mejora la capacidad del enfermo para comunicarse. Dosis moderadamente elevadas producen catalepsia en los animales y pueden precipitar ciertas reacciones extrapiramidales como parkinsonismo, acatisia y distonía en el hombre. Dosis mayores provocan signos claros de depresión del sistema nervioso central entre los que destacan la ataxia, la postración y la pérdida de los reflejos de enderezamiento, aun cuando en algunas especies animales como el mono y el gato las dosis elevadas suelen producir excitación del sistema nervioso central. El haloperidol antagoniza los efectos estimulantes de la anfetamina, de la triptamina, de la apomorfina y protege a los animales de los efectos letales de adrenalina y noradrenalina. Así mismo, bloquea los efectos eméticos de la apomorfina y de otras drogas por ocupación de los quimiorreceptores de la zona de disparo del área postrema. Diversos estudios experimen-

tales señalan que el sitio de acción de los neurolepticos está localizado en el hipotálamo, el tallo cerebral y algunas otras estructuras que juegan un papel importante en la conducta emocional. Los efectos depresores del haloperidol parecen ejercerse primordialmente sobre la porción caudal de la formación reticular.

Además de los efectos descritos, el haloperidol tiene propiedades analgésicas, produce caída de la presión arterial, de la frecuencia cardiaca y de la temperatura corporal. Sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo carecen de importancia. Es necesario señalar que las butirofenonas y las fenotiazinas, a diferencia de los alcaloides de la rauwolfia, no alteran las concentraciones celulares de aminas biogénicas.

El mecanismo de acción de los neurolepticos a nivel molecular no está bien definido. Se ha postulado que el haloperidol y otros neurolepticos potentes tienen propiedades químicas y físico-químicas que les permiten mimetizar los efectos del ácido gamma aminobutírico. Al ocupar los receptores de este ácido en las neuronas dopaminérgicas y adrenérgicas, impiden el efecto polarizante del ácido glutámico y consecuentemente el acceso del neurotransmisor a sus receptores. Teóricamente, el resultado de esta acción es la inhibición del impulso nervioso. Otros investigadores señalan que el efecto más importante es la inhibición del transporte de las catecolaminas a través de la membrana celular y hacia el interior de los depósitos del transmisor.

En los animales y en el hombre, el haloperidol se absorbe rápida y completamente del aparato digestivo. Los niveles plasmáticos máximos se producen de 2 a

6 horas después de su ingestión y se mantienen más o menos estables por 72 horas para después descender lentamente. Las concentraciones más elevadas de la droga se producen en el hígado, los pulmones, los riñones, el cerebro, el bazo y el corazón en ese orden. En los humanos la excreción urinaria de haloperidol, aun cuando se inicia 2 horas después de su ingestión, se lleva a cabo lentamente, de tal manera que sólo un 40 por ciento de la sustancia puede recuperarse durante los primeros 5 días después de su ingestión. Su eliminación por otras vías es poco importante.

Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia del haloperidol para controlar la agitación psicomotriz, la manía, la agresividad, la acometividad, la hostilidad, las alucinaciones y el delirio asociados con las psicosis agudas y crónicas incluyendo todos los tipos de esquizofrenia, las fases maníacas de las reacciones afectivas y las reacciones psicóticas de sujetos con lesiones cerebrales y deficiencia mental. El efecto benéfico del tratamiento se observa en un porcentaje aceptable de los casos y el grado de mejoría depende de factores no bien conocidos. Los pacientes profundamente afectados pueden requerir de la droga por varios años o por toda la vida. Finalmente, debe señalarse que los efectos del haloperidol no deben considerarse legítimamente como curativos aun cuando con frecuencia se informan casos de pacientes en los cuales se ha logrado una remisión clínica completa y permanente de sus síntomas psicóticos. Aparte de su uso en psiquiatría, el haloperidol puede emplearse en el tratamiento de la náusea y de los vómitos, como medicamento pa-

raanestésico en la cirugía y en la obstetricia y, en ocasiones, para aumentar el efecto de los analgésicos narcóticos.

El haloperidol es activo por vía oral y por vía parenteral. Las dosis diarias totales que producen efectos clínicos efectivos varían entre 0.5 y 30 mg. Se acostumbra iniciar el tratamiento con una dosis de 1 a 2 mg, dos o tres veces al día para después ajustarla gradualmente hasta encontrar la dosis mínima satisfactoria. En los casos agudos la dosis parenteral recomendada es de 2.5 a 5 mg.

El haloperidol es una droga poco tóxica. Las molestias más frecuentes que se siguen a su uso son los estados de espasticidad semejantes a los de la enfermedad de Parkinson, distonías paroxísticas, acatisia y taquifilaxis. La magnitud de estas manifestaciones extrapiramidales depende de la dosis administrada y disminuyen o desaparecen cuando se disminuye la dosis o se administra una droga antihiperkinética. Otras molestias incidentales son sedación, somnolencia, cefalalgia, confusión, insomnio, anorexia, euforia, intranquilidad, agitación, salivación, resequedad de boca, congestión nasal e impotencia. El compuesto está contraindicado en pacientes comatosos, con depresión medicamentosa del sistema nervioso central y en sujetos con enfermedad de Parkinson.

Debe utilizarse con precaución en mujeres embarazadas, en vista de que el riesgo de producir malformaciones congénitas no está bien establecido. Se ha reportado un caso de focomelia en un niño cuya madre recibió haloperidol y otras drogas durante el primer trimestre del embarazo. Como en el caso de otros neurolépticos, el haloperidol potencia los efectos primarios de los anestésicos, de los analgésicos y de otros depresores del sistema nervioso central. Sin embargo, no potencia el efecto anticonvulsivo de los anti-epilépticos.

REFERENCIAS

1. Jansen, P. A. J.; Van de Westeringh, C.; Jageneau, A. H. M.; Demoen, P. J. A.; Hermans, B. K. F.; Van Daele, G. H. P.; Schellekens, K. H. L.; Van der Eycken, C. A. M., y Niemegeers, C. J. E.: *Chemistry and pharmacology of CNS depressants related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part I. Synthesis and screening data in mice*. J. Med. Pharm. Chem. 1:281, 1959.
2. Calderón, N. G.; Saldaña, H. O. H., y Sánchez, L. J.: *Estudio doblemente ciego del tratamiento de cuadros esquizofrénicos con butirofenonas*. Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría. 7:17, 1966.
3. Zirkle, C. L., y Kaiser, C.: *Antipsychotic agents*. En: *Medicinal Chemistry*. Buerger, A. (Ed.). New York, Wiley-Interscience, 1970, p. 1410.
4. Delay, J.; Pichot, P.; Lemperiere, T., y Elisalde, B.: *Haloperidol et chimiotherapie des psychoses*. Presse Méd. 68:1353, 1960.