

11241

7
2eq

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INFLUENCIA DE LAS VIAS DE ADMINISTRACION
SOBRE EL PERFIL NEUROFARMACOLOGICO
DEL HALOPERIDOL EN EL RATON

UN INTENTO POR ACERCAR LA INVESTIGACION BASICA
Y LA INVESTIGACION CLINICA.

T E S I S :

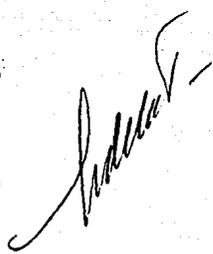
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN -
PSIQUIATRIA PRESENTA:

CECILIA MARICELA CAPISTRAN GONZALEZ:

MEXICO, D.F., A 31 DE ENERO DE 1991.

PSICOLOGIA
MEDICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I. INTRODUCCION:

- 1.1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN ENTERALES
- 1.2. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERALES
2. HALOPERIDOL
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO
5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

II. MATERIAL Y METODOS.

III. RESULTADOS.

IV. DISCUSION.

V. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION :

LOS EFECTOS QUE PRODUCE UN FARMACO DENTRO DEL ORGANISMO - ESTAN EN FUNCIÓN DE VARIOS PARAMETROS FARMACOLÓGICOS. ASÍ LA FARMACODINAMIA ESTUDIA EL EFECTO QUE PUEDIERA TENER UNA SUSTANCIA ADMINISTRADA EN EL INTERIOR DEL CUERPO AL CONSIDERAR LOS SITUOS DE ACCIÓN QUE TIENEN QUE SER OCUPADOS POR AQUÉL PARA LOGRAR DESENCADENAR SUS ACCIONES. SIN EMBARGO, PARA QUE ESTO SEA POSIBLE ES NECESARIO CONSIDERAR TAMBIÉN QUE EXISTEN OTROS PROCESOS FARMACOCINÉTICOS QUE DETERMINAN LA RAPIDEZ, LA CONCENTRACIÓN Y EL TIEMPO QUE PERMANECERÁ - EL FÁRMACO EN SU SITIO DE ACCIÓN. DENTRO DE ÉSTOS PROCESOS ES IMPORTANTE DESTACAR A TRES DE ELLOS: LA VÍA DE ENTRADA, - LA DISTRIBUCIÓN Y LA ELIMINACIÓN(6 - 18).

UNA HIPÓTESIS FUNDAMENTAL DE LA FARMACOCINÉTICA CONSISTE EN QUE HAY UNA RELACIÓN ENTRE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS O TÓXICOS DE UN FÁRMACO Y LA CONCENTRACIÓN DE ÉSTE EN UN SITIO DEL ORGANISMO AL QUE PUEDE LLEGAR CON FACILIDAD. ASÍ POR - LO GENERAL EXISTE UNA RELACIÓN CLARA ENTRE LA CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO EN LA CIRCULACIÓN GENERAL Y SU CONCENTRACIÓN EN EL SITIO DE ACCIÓN. EN TAL CASO, EL FÁRMACO PRODUCE DIVERSOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS EN ESE SITIO. ÉSTOS PUEDEN INCLUIR TANTO A EFECTOS DESEADOS COMO TÓXICOS(6).

Así se ha definido a la absorción como el movimiento de un soluto desde su sitio de administración a través de las -- barreras biológicas hacia el interior del torrente sanguíneo. Considerando tal definición es de suma importancia -- la presencia de vasos sanguíneos, cuya cantidad determinará la velocidad con la que el soluto entrará al organismo después de cruzar las barreras biológicas (membranas celulares). Consecuentemente una de las variables a considerar para que se lleve a cabo el proceso de la absorción, -- es la vascularidad del sitio de administración. Este parámetro también es importante y determinante para la velocidad de distribución del fármaco hacia los diferentes órganos y tejidos(18)

En el hombre como en otros mamíferos, el tubo digestivo, -- la piel y los pulmones representan los sitios de absorción más importantes. De hecho, cuando una sustancia es utilizada con fines curativos o diagnósticos es el tubo digestivo la vía de administración más frecuentemente utilizada. -- Así que el depósito de fármacos en cualquier parte del tubo digestivo se conoce como vía enteral que incluye la administración oral, la sublingual y la rectal. Existen otros -- sitios de depósito llamados parenterales como son las administraciones por inyección, la aplicación tópica sobre la -- piel y la inhalación a través de los pulmones. Las vías de administración más comunes dentro de las inyectables son la intramuscular, la subcutánea y la intravenosa. Sin embargo, desde el punto de vista de la absorción las varias vías de --

ADMINISTRACIÓN PUEDEN SER CLASIFICADAS COMO AQUELLAS UTILIZADAS PARA EFECTOS LOCALES Y AQUELLAS UTILIZADAS PARA EFECTOS SISTEMICOS. LAS PRIMERAS NO REQUIEREN DE RIEGO SANGUÍNEO YA QUE NO ES NECESARIA SU DISTRIBUCIÓN DENTRO DEL TORRENTE CIRCULATORIO. EN CAMBIO LAS VÍAS UTILIZADAS PARA PRODUCIR EFECTOS SISTEMICOS REQUIEREN TANTO DE LA ABSORCIÓN COMO DE LA DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO DADO(6).

ABSORCION DESDE EL TUBO DIGESTIVO.

LA SUPERFICIE QUE RECUBRE EL CANAL DIGESTIVO ES TEJIDO EPI-
TELIAL. ESTE TEJIDO SE CARACTERIZA POR LA ORGANIZACIÓN ESTRECHA ENTRE LAS CÉLULAS DEJANDO SOLO UN PEQUEÑO ESPACIO DE MATERIAL INTERCELULAR, ASÍ QUE ESTA BARRERA NO ES DIFERENTE A AQUELLA QUE CUBRA AL TRACTO RESPIRATORIO Y PIEL.

DESPUÉS DE QUE UNA SUSTANCIA ATRAVIESA LA BARRERA APITELIAL Y LLEGA AL INTERIOR DEL TEJIDO SE ENCUENTRA CON VASOS SANGUÍNEOS. SIN EMBARGO, ES IMPORTANTE CONSIDERAR QUE PARA QUE ESTO SEA POSIBLE ADEMÁS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL INTERIOR DE ESTAS BARRERAS CELULARES SON SUS PROPIEDADES FÍSICO QUÍMICAS LAS QUE JUNTAS DETERMINAN SU PASO AL ESPACIO INTRAVASCULAR. EL FLUIDO DEL INTERIOR DE ESTAS BARRERAS ES MANTENIDO EN CONDICIONES RELATIVAMENTE CONSTANTES EN CUANTO A COMPOSICIÓN, PH, Y TEMPERATURA SE REFIERE. AUNQUE VALE LA PENA ACLARAR QUE ESTAS CONDICIONES DIFIEREN DE ACUERDO AL SITIO DEL ORGANISMO. DE HECHO DENTRO DEL MISMO TRACTO DIGESTIVO EXISTEN DIFERENCIAS DE ACUERDO AL SITIO Y FUNCIÓN

DIGESTIVA Y SON ESTAS DIFERENCIAS LAS QUE DETERMINAN LAS DIFERENCIAS DE ABSORCIÓN EN LAS DIFERENTES PARTES DEL -- TRACTO GASCTROINTESTINAL(18).

LA CAVIDAD ORAL ESTÁ RECUBIERTA POR UN EPITELIO SUPERFICIAL LISO FORMADO POR VARIAS CAPAS CELULARES CUYA FUNCIÓN ES SECRETAR SALIVA DENTRO DE LA BOCA PARA HUMEDECER ALIMENTOS SECOS E INICIAR LA DIGESTIÓN.

TANTO EL FINO EPITELIO, COMO LA GRAN VASCULARIDAD Y EL PH DE LA MUCOSA ORAL FAVORECEN UNA RÁPIDA ABSORCIÓN, SIN -- EMBARGO, MUCHOS FÁRMACOS SON ÁCIDOS O BASES DÉBILES QUE - FÁCILMENTE SE DISOCIAN Y ASÍ JUNTO CON EL POCO TIEMPO DE PERMANENCIA DENTRO DE ÉSTA CAVIDAD SE DIFICULTA SU PASO - AL TORRENTE CIRCULATORIO.

POR OTRO LADO. LA ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL TIENE CIERTAS VENTAJAS Y LIMITACIONES. LOS FÁRMACOS UTILIZADOS POR ESTA VÍA SON SOLIDOS Y DE SU CAPACIDAD DE DISOLUCIÓN DEPENDE SU RAPIDEZ DE ABSORCIÓN CONSIDERANDO QUE DEBAJO DE LA LENGUA EXISTE UNA GRAN VASCULARIDAD. SIN EMBARGO LA DISPOSICIÓN DEL PACIENTE PARA MANTENER EL SOLUTO DEBAJO DE LA LENGUA ES -- OTRO FACTOR DETERMINANTE PARA UTILIZAR ESTA VÍA. PERO POR OTRO LADO, ESTA VÍA DE ADMINISTRACIÓN TIENE OTRAS VENTAJAS YA QUE DEBIDO A QUE UNA VEZ DISUELTO EL FÁRMACO TIENE --- FÁCILMENTE CONTACTO CON LOS VASOS SANGUÍNEOS LUEGO DE SU ABSORCIÓN PASA AL TORRENTE CIRCULATORIO SIN EL PRIMER PASO A TRAVÉS DEL HÍGADO COMO OCURRE CUANDO SE UTILIZA LA VÍA ORAL Y SIENDO ESTE EL SITIO DE MAYOR IMPORTANCIA PARA QUE

SE REALICEN LAS REACCIONES QUÍMICAS DEL METABOLISMO ---
MEDIANTE EL CUAL SE INACTIVAN DICHAS SUSTANCIAS ES IMPOR-
TANTE PARÁMETRO A CONSIDERAR(18).

EL ESTÓMAGO CONTIENE EN SU ESTRUCTURA CUATRO CAPAS DE --
TEJIDOS: LA MUCOSA, LA SUBMUCOSA, LA MUSCULARIS Y LA --
Serosa. LA MUCOSA A SU VEZ TIENE TRES COMPONENTES QUE --
CONFORMAN SU EPITELIO SUPERFICIAL: UNA CAPA NO PROFUNDA
, LA LÁMINA PROPIA QUE CONTIENE TEJIDO CONECTIVO, VASOS
SANGUÍNEOS Y LINFÁTICOS Y MÁS PROFUNDAMENTE UNA DELGADA
CAPA MUSCULAR.

EL EPITELIO SUPERFICIAL DE LA MUCOSA GÁSTRICA EN CONTRAS-
TE CON LA MUCOSA ORAL NO ES UNA SUPERFICIE FINA O DELGADA
PERO CONTIENE MUCHOS PLIEGUES QUE INCREMENTAN EL NÚMERO -
DE CÉLULAR EPITELIALES Y EN CONSECUENCIA LA MAYOR POSIBI-
LIDAD DE ABSORCIÓN. DEBIDO A SU FUNCIÓN DIGESTIVA SUS SE-
CRECIONES SON LO SUFICIENTEMENTE ÁCIDAS PARA MANTENER UN
PH DE 2 Y AUNQUE SU FUNCIÓN NO ES PROPIAMENTE LA DE LA -
ABSORCIÓN, EL TIEMPO QUE PERMANECEN LOS FÁRMACOS A SU LLE-
GADA EN ESE SITIO FAVORECE LA ABSORCIÓN DE VARIOS DE ELLOS.
SU ACIDEZ DESFAVORECE LA IONIZACIÓN DE ÁCIDOS DÉBILES PERO
FAVORECE LA DE LAS BASES DÉBILES Y ESTE ES UN PROCESO QUE
DETERMINA EL PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRA-
NAS BIOLÓGICAS (TRASLOCACIÓN). SIN EMBARGO HAY OTROS FÁR-
MACOS QUE SON FÁCILMENTE ABSORBIDOS DE ESTE SITIO POR SU
LIPOSOLUBILIDAD(6, 18).

EL INTESTINO DELGADO TIENE OTRA ESTRUCTURA LA CUAL SE --
CARACTERIZA PRINCIPALMENTE POR SU GRAN CANTIDAD DE PLIE-
GUES QUE INCREMENTAN ADEMÁS SU SUPERFICIE DE ABSORCIÓN -
POR LA PRESENCIA DE VELLOSIDADES Y MICROVELLOSIDADES QUE
SUMADAS INCREMENTAN VARIAS DECENAS DE VECES LA POSIBILI-
DAD DE ABSORCIÓN DE ESTA REGIÓN DEL TUBO DIGESTIVO Y -
CONSIDERANDO QUE ÉSTA ES PRECISAMENTE SU FUNCIÓN LAS VA-
RIACIONES DEL PH DESDE LAS REMANENTES DEL ESTOMAGO HASTA
AQUELLAS INFLUIDAS POR LAS SECRECIONES PANCREÁTICAS FAVO-
RECEN LA IONIZACIÓN O NO IONIZACIÓN DE LOS FÁRMACOS, DEBI
DO A SUS MODIFICACIONES EN EL PH.

FINALMENTE, AUNQUE EL INTESTINO GRUESO YA NO PARTICIPA --
IMPORTANTEMENTE EN LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN YA QUE SU --
FUNCIÓN PRINCIPAL ES LA DE SECRETAR MOCO Y REABSORCIÓN DE
AGUA, ES UNA REGIÓN EN LA CUAL AQUELLOS FÁRMACOS QUE NO -
SE ABSORBIERON TOTALMENTE PUDIERAN SER ABSORBIDOS A ESTE
NIVEL Y LO MÁS IMPORTANTE, QUE ES UN SITIO DE DEPÓSITO --
(ADMINISTRACIÓN) DE FÁRMACOS CUANDO NO ES POSIBLE UTILIZAR
LA VÍA ORAL.

ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL:

LA EPIDERMIS, CAPA EXTERNA DE LA PIEL, ESTÁ CONSTITUIDA POR
CÉLULAS EPITELIALES. LA CAPA CORNEA CONSISTE EN UNA CAPA --
CONTINUA, LA MÁS EXTERNA, DE CÉLULAS APLANADAS RELLENAS DE
QUERATINA QUE CONSTITUYE LA BARRERA PARA LA PENETRACIÓN DE
SUSTENCIAS HIDROSOLUBLES DE TAL FORMA QUE SOLO AQUELLOS FÁR-
MACOS CON UN COEFICIENTE DE PARTICIPACIÓN LÍPIDO/AGUA ALTO

ENTRAN AL ORGANISMO, MIENTRAS QUE LOS IONES HIDROSOLUBLES Y MOLÉCULAS POLARES QUEDAN CASI EXLUIDOS. SIN EMBARGO -- AÚN LAS SUSTANCIAS MUY SOLUBLES EN LÍPIDOS PENETRAN CON LENTITUD EN COMPARACIÓN A SUS VELOCIDADES DE PENETRACIÓN A TRAVÉS DE OTRAS MEMBRANAS CELULARES MÁS DELGADAS. LA DERMIS SUBYACENTE CONSISTE EN TEJIDO CONECTIVO DISPUESTO EN FORMA LAXA Y VASCULARIZADO, EL CUAL ES MUY PERMEABLE. -- ASÍ EN RELACIÓN CON LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE LOS FÁRMACOS, SE DEBEN CONSIDERAR DOS PROBLEMAS: EL USO DE ÉSTA VÍA PARA TERAPEUTICA QUE SOLO PUEDE SER EFICAZ PARA ACCIONES LOCALES, Y LA ABSORCIÓN QUE PUEDE HABER DE SUSTANCIAS TÓXICAS CON GRAN LIPOSOLUBILIDAD(3, 6, 18).

ABSORCION DESDE EL TRACTORESPIRATORIO:

LOS FÁRMACOS SE ABSORBEN EN FORMA DE GASES Y ENTRAN A LA -- CIRCULACIÓN A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS ALVEOLARES POR DIFUSIÓN. TODOS LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR ESTA VÍA DEBEN TENER COEFICIENTES DE PARTICIÓN LÍPIDO/AGUA RELATIVAMENTE -- ALTO Y SUS RADIOS ATÓMICOS Y MOLECULARES LO BASTANTE PEQUEÑOS. DEBIDO A ESTAS CARACTERÍSTICAS Y A LA PERMEABILIDAD -- ALVEOLAR, TODOS LOS FÁRMACOS SE EQUILIBRAN DE FORMA PRACTICAMENTE INSTANTANEA CON LA SANGRE EN LOS CAPILARES ALVEOLARES. ASIMISMO, LOS FÁRMACOS TAMBIÉN PUEDEN ABSORBERSE COMO AEROSOLAS AL SER INHALADOS EN ESTA FORMA Y MUCHAS SUSTANCIAS TÓXICAS ENTRAN AL ORGANISMO ASÍ.

ABSORCION DESDE SITIOS SUBCUTANEOS:

LA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA SE SALTA O DESVÍA LA BARRERA DE LA EPIDERMIS Y PERMITE EL CONTACTO DIRECTO ENTRE EL FÁRMACO - ADMINISTRADO Y LOS CAPILARES DE TAL FORMA QUE LA VELOCIDAD DE LA ABSORCIÓN ESTARÁ DETERMINADA POR EL FLUJO CAPILAR. - SIN EMBARGO, EN EL CASO DE MOLECULAS GRANDES O PROTEINAS - UN COMPETIDOR IMPORTANTE PARA LA ABSORCIÓN ES EL SISTEMA - LINFÁTICO. ADEMÁS, OTRO FACTOR QUE INFLUYE EN LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN DESDE DEPOSITO ES LA CANTIDAD DE TEJIDO CONECTIVO PRESENTE. EL INCONVENIENTE DE ESTA VÍA ES QUE MUCHOS FÁRMACOS SON IRRITANTES Y CAPACES DE PRODUCIR ABCESOS ESTERILES. SU VENTAJA MÁS IMPORTANTE SOBRE LA ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR E INTRAVENOSA ES QUE EN ESTA, UNA VEZ QUE SE HA ADMINISTRADO EL FÁRMACO NO ES POSIBLE DETENERLO EN EL - MOMENTO DE ANAFILAXIA, EN CAMBIO TANTO LA VÍA INTRAMUSCULAR COMO LA SUBCUTÁNEA PERMITEN EL USO DE TORNQUETES QUE A SU VEZ RETARDAN LA CIRCULACIÓN Y ABSORCIÓN DEL FÁRMACO AÚN DESPUÉS DE HABER SIDO ADMINISTRADO(18).

ADMINISTRACION INTRAMUSCULAR:

LA ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR PERMITE EL DEPÓSITO DE FÁRMACOS EN REGIONES MÁS PROFUNDAS QUE LA PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO, PERMITIENDO LA INTRODUCCIÓN DE SUSTANCIAS MÁS IRRITANTES Y EN VOLUMENES MAYORES QUE LOS QUE PUEDEN SER TOLERADOS POR LA VÍA SUBCUTÁNEA. LA BARRERA PARA LA ABSORCIÓN DESDE - LOS MÚSCULOS ES LA PARED CAPILAR. DESDE UN PUNTO DE VISTA - CUALITATIVO NO HAY MUCHA DIFERENCIA ENTRE LA PERMEABILIDAD DE LOS CAPILARES MUSCULARES Y LOS SUBCUTANEOS(18).

ASIMISMO, LAS CARACTERÍSTICAS DE ABSORCIÓN PARA LOS SITIOS SUBCUTANEOS SE APLICAN PARA LA VÍA INTRAMUSCULAR CUANDO EL MUSCULO SE ENCUENTRA EN REPOSO, NO ASÍ CUANDO ESTÁ EN ACTIVIDAD YA QUE SE INCREMENTA IMPORTANTEMENTE EL FLUJO SANGUÍNEO EN ESTA CONDICIÓN FAVORECIENDOSE ASÍ EL ACCESO DEL -- FÁRMACO AL TORRENTE CIRCULATORIO.

ADMINISTRACION INTRAVENOSA:

LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS DENTRO DEL TORRENTE SANGUÍNEO A TRAVÉS DE UNA VENA PERMITE SU DISPOSICIÓN INMEDIATA PARA SER DISTRIBUIDO A TODO EL ORGANISMO, Y ASÍ LLEGAR A SU SITIO DE ACCIÓN. ÉSTA VÍA DE ADMINISTRACIÓN OBTIENE GRANDES VENTAJAS SOBRE LAS ANTERIORES, YA QUE ÉSTAS NECESITAN SER ABSORBIDAS ANTES.

PERO AL MISMO TIEMPO, SU INMEDIATA DISPONIBILIDAD REPRESENTA CIERTOS PELIGROS ASÍ COMO LA PROPIA TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN. ES DE GRAN VALOR EN MOMENTOS DE URGENCIA EN LOS QUE EL TIEMPO ES VITAL Y OTRA VENTAJA ES QUE LA CANTIDAD DE FÁRMACO ADMINISTRADO PUEDE CONTROLARSE A DIFERENCIA DE LO QUE OCURRE CON LAS OTRAS VÍAS(18).

EN SEGUNDA Y UNA VEZ QUE LE FÁRMACO HA SIDO DEPOSITADO DENTRO DEL ORGANISMO POR LAS DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN SE -- ABSORBE Y SE DISTRIBUYE, DE FORMA TAL QUE ES POSIBLE SU LLEGADA A LOS DIFERENTES SITIOS DE ACCIÓN. SU ACCESO ES DETERMINADO POR SU HABILIDAD PARA CRUZAR LAS PAREDES CAPILARES Y POSTERIORMENTE SI ES NECESARIO PARA ATRAVESAR LAS MEMBRANAS CELULARES.

EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ES UN ÓRGANO QUE SE ESCAPA DEL COMÚN DE LOS ÓRGANOS DE LA ECONOMÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACOLÓGICO. SU ESTRUCTURA VASCULAR LE DA CARACTERÍSTICAS DIFERENTES PARA QUE SE LLEVEN A CABO TANTO LA DISTRIBUCIÓN COMO LA ELIMINACIÓN DE SUSTANCIAS.

AUNQUE LOS CAPILARES QUE LO RODEAN TIENEN LAS MISMAS CARACTERÍSTICAS DE CUALQUIER OTRO CAPILAR DE LOS TEJIDOS, SE DIFERENCIAN DEBIDO A QUE ESTÁN RECUBIERTOS POR CÉLULAS GLIALES LLAMADAS ASTROCITOS. ESTAS CÉLULAS JUEGAN UN PAPEL DE SUMA IMPORTANCIA JUNTO CON EL LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO DE TAL FORMA QUE LOS TRES COMPONENTES FUNCIONAN COMO UNA TRIPLE BARRERA QUE EVITA LA LLEGADA DE CUALQUIER SUSTANCIA A ESTE SITIO PROCURANDO UNA MAYOR PROTECCIÓN QUE EN CUALQUIER OTRA REGIÓN DEL ORGANISMO. DE HECHO LA MEMBRANA ADICIONAL QUE RECUBRE A LOS CAPILARES ES REALMENTE A LO QUE EN OCASIONES NOS REFERIMOS COMO BARRERA HEMATOENCEFÁLICA. EN GENERAL LAS SUSTANCIAS HIDROSOLUBLES IONIZADAS O NO IONIZADAS PRÁCTICAMENTE SE PUEDEN EXCLUIR DE ESTE SITIO A MENOS QUE SEAN MUY PEQUEÑAS, EN CAMBIO LOS COMPUESTOS LIPSOLUBLES ENTRAN AL CEREBRO FÁCIL Y RÁPIDAMENTE. (6, 18).

HALOPERIDOL:

EL HALOPERIDOL PERTENECE AL GRUPO DE LAS BUTIROFENONAS, MISMAS QUE SE CREARON INICIALMENTE PARA ENSAYAR EN FORMA SISTEMÁTICA UNA SERIE DE COMPUESTOS EN BUSCA DE ACTIVIDAD DE TIPO MORFÍNICO EN LOS LABORATORIOS JANSEN DE BÉLGICA. UN MIEMBRO DE LA SERIE SE ENCONTRÓ CON PROPIEDADES MIXTAS DE TIPO MORFINA Y DE TIPO FENOTIACINA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN, ---

MODIFICACIONES QUÍMICAS LOGRARON EL DESARROLLO DE DROGAS CON ACTIVIDAD POTENTE Y ESPECÍFICA DE TIPO NEUROLÉPTICO. (-) ASÍ LAS BUTIROFENONAS, EN GENERAL TIENEN LAS MISMAS PROPIEDADES QUE LAS FENOTIACINAS NEUROLÉPTICAS, PERO SON RELATIVAMENTE MÁS POTENTES COMO ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA Y -- EFECTOS CONSIGUIENTES COMO EL BLOQUEO DE RESPUESTAS A LA - APOMORFINA Y DOSIS ELEVADAS DE ANFETAMINA, RELATIVAMENTE-- MENOS POTENTES COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR ALFA, Y POSEEN ACTIVIDAD DÉBIL DE TIPO ANTROPINICO(3).

LA MOLÉCULA DE BUTIROFENONA CONTIENE UNA PORCIÓN QUE TIENE UNA SIMILITUD QUÍMICA EVIDENTE CON EL ÁCIDO GAMAAMINOBU- TÍRICO (GABA), PERO NO SE HA COMPROBADO SI LAS BUTIROFENO- NAS AFECTAN LAS ACCIONES DE ESTE NEUROTRANSMISOR. AL ADMI- NISTRARSE QUEDAN APRISIONADAS SELECTIVAMENTE EN EL TEJIDO - CEREBRAL, QUE CAPTA UNAS DIEZ VECES LA CONCENTRACIÓN DEL - PLASMA Y, SUS EFECTOS CENTRALES GUARDAN CORRELACIÓN CON LAS CONCENTRACIONES CEFÁLICAS. SUS EFECTOS CLÍNICOS REFLEJAN - SU ASPECTO DE ACTIVIDAD POR CUANTO PERTURBAN MENOS LA FUN- CIÓN NERVIOSA AUTÓNOMA Y TIENEN MAYOR TENDENCIA A PRODUCIR SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES QUE DOSIS EQUIVALENTES ANTIPSICÓ- TICAS DE FENOTIACINAS. EL HALOPERIDOL FUE LA PRIMERA BUTI- ROFENONA NEUROLÉPTICA QUE SE INTRODUJO EN EL COMERCIO, SIN- TETIZADA EN 1957 Y EMPLEADA CON BUEN RESULTADO PARA TRATA - MIENTO DE ESQUIZOFRENIA Y SINTOMAS PSICÓTICOS DE EXCITACIÓN Y AGITACIÓN SU ADMINISTRACIÓN PUEDE HACERSE POR VÍA ORAL O PARENTERAL. HASTA HACE UNOS AÑOS LA VÍA PARENTERAL MAS UTILI- ZADA ERA LA INTRAMUSCULAR, SIN EMBARGO EXISTEN REPORTES RE- CIENTES (3,6) EN LOS QUE SE HA UTILIZADO LA VÍA INTRAVENOSA

PARA EL TRATAMIENTO DE LA AGITACIÓN TANTO EN PACIENTES ---
MANEJADOS EN SERVICIOS DE TERAPIA INTENSIVA COMO EN SERVI-
CIOS DE GINECOOSTETRICIA; ÉSTOS TRABAJOS TIENEN LA PECULIA
RIDAD DE UTILIZAR DOSIS ELEVADAS DE HALOPERIDOL QUE OSCILAN
ENTRE 4 Y 270 MG. SIN QUE SE REPORTEN EFECTOS SECUNDARIOS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EL HALOPERIDOL ES UN FÁRMACO CON EFECTOS NEUROLÉPTICOS, --
QUE PERTENECE AL GRUPO DE LAS BUTIROFENONAS. SUS EFECTOS -
CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES SON BIEN CONOCIDOS, SIN EMBARGO
EN LOS ÚLTIMOS AÑOS SE LE HA VENIDO UTILIZANDO COMO TRATA
MIENTO ESPECÍFICO EN CASOS DE AGITACIÓN, EN DOSIS ELEVA -
DAS Y SE LE HA ADMINISTRADO POR VÍA INTRAVENOSA EN DOSIS
QUE VARÍAN DESDE LOS 4 MG. HASTA 270 MG. ESTA ÚLTIMA --
DOSIS HA LLAMADO LA ATENCIÓN POR SU ELEVADA CANTIDAD Y --
DEBIDO A QUE LOS REPORTES QUE SE TIENEN HASTA EL MOMENTO
NO REFIEREN ALTERACIONES SISTEMATICAS SECUNDARIA DE IMPOR
TANCIA. CONSIDERO QUE UN FÁRMACO QUE AL IGUAL QUE OTROS
ANTIPSIÓTICOS TIENEN EFECTOS CENTRALES, CARDIOVASCULARES
Y NEUROVEGETATIVOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA, SE PENSÓ EN LA
POSIBILIDAD DE INVESTIGAR DE QUE MANERA LAS VÍAS DE ADMI -
NISTRACIÓN DETERMINAN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE EFECTOS -
CENTRALES EN LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN, PARTIENDO --
DE LA PREMISA DE QUE PARA QUE UN FÁRMACO PUEDA SER UTILIZA
DO EN EL HOMBRE DEBE CONTAR CON ESTUDIOS PRECLÍNICOS ---
(12).

ES YA BIEN CONOCIDO QUE CUALQUIER FÁRMACO TIENE DIFERENCIAS EN SUS EFECTOS FARMACOLÓGICOS, TANTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO (CUALITATIVAMENTE) COMO EN ACCIONES (CUANTITATIVAS) DEPENDIENDO DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN. EXISTEN ALGUNOS DE ELLOS QUE CUANDO SE ADMINISTRAN POR VÍAS AGENAS A LA INTRAVENOSA NO SON CAPACES DE PRODUCIR CRISIS CONVULSIVAS Y A TRAVÉS DE ESTA VÍA SI., O BIEN QUE DE ACUERDO A LA CANTIDAD SU POTENCIALIDAD PARA CAUSAR EFECTOS TÓXICOS (6) .

AUNQUE HAY VARIOS TRABAJOS ENCAMINADOS A INVESTIGAR LA INTERACCIÓN FÁRMACO RECEPTOR, ESCASAMENTE SE LE HA OBSERVADO -- GLOBALMENTE EN SUS EFECTOS SISTEMICOS CUANDO SE ADMINISTRA -- INCLUSO IONTOFORESTICAMENTE. (2, 4, 10,13,16,22) ASIMISMO, CUANDO SE LE UTILIZA EN LA CLÍNICA YA SEA POR VÍA ORAL O INTRAMUSCULAR, SE OBSERVAN EFECTOS DIFERENTES EN CUANTO A LA PRESENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS SE REFIERE, PUES -- ESTÁ BIEN DOCUMENTADO EL HECHO DE QUE EL ADMINISTRARSE POR -- VÍA INTRAMUSCULAR ES MÁS FRECUENTE Y RÁPIDA LA PRESENCIA DE SINTOMATOLOGÍA EXTRAPIRAMIDAL, Y ESTO SEGURAMENTE ES DEBIDO A LA DIFERENCIA CON LA QUE SE ABSORBE EL FÁRMACO EN ESTE TIPO DE ADMINISTRACIÓN. LOS REPORTES DE SU USO POR VÍA INTRAVENOSA INFORMAN DE UNA AUSENCIA TOTAL DE SINTOMATOLOGÍA SECUNDARIA Y ESTE DATO, SE CONSIDERA VALE LA PENA INVESTIGAR, ASÍ COMO OTRAS DIFERENCIAS QUE PUDIESEN HABER AL EMPLEAR OTRAS VÍAS ALTERNAS DE ADMINISTRACIÓN, SIN EMBARGO POR RAZONES OBVIAS NO ES FACTIBLE DE DESARROLLAR EN HUMANOS(12)

EL PÉRFIL NEUROFARMACOLÓGICO DESARROLLADO POR IRWIN ES UN PROCEDIMIENTO QUE SE REALIZA PARA IDENTIFICAR EFECTOS DE UN FÁRMACO DE REFERENCIA Y CON ESTA INFORMACIÓN DELINEAR PATRONES DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA QUE SON FUNDAMENTO PARA EL ESTUDIO Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS.

LA IDENTIFICACIÓN DE EFECTOS FARMACOLÓGICOS SE REALIZA POR OBSERVACIÓN DIRECTA DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN --
(11).

LAS OBSERVACIONES FUERON A PARTIR DE LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ÚNICAS Y DENTRO DE LOS PRIMEROS 30 MINUTOS DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DEL FÁRMACO.

EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO FUE MERAMENTE DESCRIPTIVO Y NO --
INFERENCIAL, YA QUE NO SE BUSCÓ NINGÚN EFECTO EN ESPECIAL.

LAS PRUEBAS SE REALIZARON DE ACUERDO AL PROCEDIMIENTO DE --
IRWING CON LOS INSTRUMENTOS DE ACUERDO A LAS CARACTERÍSTICAS PROPUESTAS POR EL MISMO Y EL ESTÍMULO NOCICEPTIVO SE REALIZÓ CON UNA PINZA ARTERIAL.

LAS OBSERVACIONES REALIZADAS PARA ESTE FIN SON LAS DESCRITAS POR IRWIN COMO SE MENCIONÓ ANTERIORMENTE Y SON LAS SIGUIENTES:

ACTIVIDAD LOCOMOTORA. - DESPLAZAMIENTO ESPONTÁNEO DEL RATÓN.

AUMENTO DE LA BASE DE SUSTENCIÓN. - INMOVILIDAD O DESPLAZAMIENTO CON LAS EXTREMIDADES EN POSICIÓN ANORMAL. EN CASO EXTREMOS SE ARRASTRA O DESCANSA SOBRE EL ABDOMEN.

MARCHA TAMBALEANTE.- DESPLAZAMIENTO IRREGULAR E INCOORDINADO.

TEMBLOR.- MOVIMIENTO DISCRETO Y CONTINUO DEL CUERPO O DE --
ALGUNA DE SUS PARTES.

INMOBILIDAD.- PERMANENCIA SIN MOVIMIENTO CORPORALES EN EL -
MISMO SITIO.

PILOERECCIÓN.- LEVANTAMIENTO PERSISTENTE DE LOS PALOS DEL --
DORSO.

SALIVACIÓN.- PRESENCIA DE SECRECIONES ALREDEDOR DEL HOCICO.

REFLEJO NOCICEPTIVO.- MOVIMIENTO BRUSCO DEL ANIMAL, HABITUAL
MENTE ACOMPAÑADO DE CHILLIDOS, EN RESPUESTA A LA APLICACIÓN -
DE UN ESTÍMULO NOCICEPTIVO.

VOCALIZACIÓN.- CHILLIDOS DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA MANIOBRA
ANTERIOR.

FACILIDAD DE MANEJO.- GRADO DE DIFICULTAD O RESISTENCIA QUE
PRESENTA UN ANIMAL PARA SER MANIPULADO.

TONO MUSCULAR.- DUREZA MUSCULAR QUE SE PERCIBE AL TACTO.

FUERZA MUSCULAR.- RESISTENCIA QUE OPONE UN ANIMAL A LA TRACCIÓN.

CUERDA TIRANTE.- PERMANENCIA Y DESPLAZAMIENTO, POR MEDIO DE -
LAS PATAS DELANTERAS, EN UNA CUERDA.

PLANO INCLINADO.- DESPLAZAMIENTO A LO LARGO DE UNA SUPERFICIE
INCLINADA DE 45°.

CATATONIA.- INMOVILIDAD EN ALGUNA POSICIÓN FORZADA.

APERTURA PALPEBRAL.-GRADO EN QUE MANTIENEN SU POSICIÓN NORMAL
LOS PÁRPADOS SOBRE EL GLOBO OCULAR.

HIPOTESIS DE TRABAJO

CON BASE A LOS ANTECEDENTES DESCRITOS, ES POSIBLE SUPONER QUE:

- A) EL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO DEL HALOPERIDOL VARÍA - CUANTITATIVAMENTE AL EMPLEAR DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA LA INTRODUCCIÓN DEL HALOPERIDOL.
- B) EL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO DEL HALOPERIDOL ES SEMEJANTE CUALITATIVAMENTE, INDEPENDIEMENTE DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN.
- C) EL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO DEL HALOPERIDOL VARÍA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DESDE EL PUNTO DE VISTA CUALITATIVO, AL VARIAR LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.
- D) ADEMÁS DE LAS POSIBLES MODIFICACIONES DEL PERFIL -- NEUROFARMACOLÓGICO ESPERADAS AL VARIAR LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL VARÍAN EN -- FUNCIÓN DE LA DOSIS ADMINISTRADA.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

- A) IDENTIFICAR QUE VÍA DE ADMINISTRACIÓN PRODUCE UNA MAYOR VARIACIÓN EN LOS EFECTOS CUALITATIVOS, EN FUNCIÓN DEL TIEMPO.
- B) IDENTIFICAR CUALES OBSERVACIONES DEL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO DEL HALOPERIDOL SON MODIFICADAS AL VARIAR LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.
- C) DESCRIBIR LAS MODIFICACIONES CUANTITATIVAS DE LAS OBSERVACIONES DEL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO AL VARIAR LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.
- D) DESCRIBIR LA INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE DOSIS -- SOBRE LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL UTILIZANDO DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

MATERIAL Y METODOS:

SE UTILIZARON RATONES TACONIC, MACHOS, ADULTOS DE PESO ENTRE 20 Y 30GR. DIVIDIDOS EN SEIS GRUPOS DE CINCO RATONES CADA -- UNO, LOS CUALES FUERON MANTENIDOS EN CAUTIVERIO DESDE SU NACIMIENTO, CON CICLOS DE LUZ-OSCURIDAD DE 12 X 12, CON LIBRE ACCESO AL AGUA Y ALIMENTO.

ANTES DE CADA EXPERIMENTO SE LES TRASLADO AL LABORATORIO DE -- TRABAJO 24 HRS. ANTES. LA SELECCIÓN PARA FORMAR LOS GRUPOS -- FUE AL AZHAR Y ALEATORIAMENTE SE LES DESTINÓ UNA DE LAS CUATRO VÍAS DE ADMINISTRACIÓN A OBSERVAR:

ORAL, INTRAPERITONEA, SUBCUTANEA, INTRAVENOSA

SE SELECCIONARON TAMBIÉN CINCO NIVELES DE DOSIS CON INCREMENTOS LOGARITMICOS QUEDANDO: 2.5MG/KG, 5 MG/KG, 10 MG/KG, Y -- 20 MG/KG, LAS CUALES SE DESTINARON TAMBIÉN ALEATORIAMENTE EN UN VOLUMEN DE 0.1 ML/10G DE PESO.

ANTES DE CADA EXPERIMENTO SE PROBÓ A CADA ANIMAL Y SE LES REALIZARON LAS PRUEBAS QUE CONSTITUYEN EL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO DESARROLLADO POR IRWIN PARA DESCARTAR A AQUELLOS QUE NO MOSTRARAN NORMALIDAD EN SUS RESPUESTAS. EL FÁRMACO ADMINISTRADO FUE -- HALOPERIDOL PURO DE LOS LABORATORIOS, DILUIDO EN METILCELULOSA PARA SU APLICACIÓN Y CADA PRUEBA SE DESARROLLO CON UN RATÓN --- CONTROL AL CUAL SE LE ADMINISTRÓ LA METILCELULOSA SOLA.

RESULTADOS

EN TOTAL SE OBSERVARON 100 RATONES, LOS CUALES ESTUVIERON DIVIDIDOS EN CINCO GRUPOS DE ACUERDO A LAS CUATRO VÍAS -- DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADAS A CADA GRUPO SE LE DESTINARON CUATRO DIFERENTES NIVELES DE DOSIS Y CADA DOSIS SE INVESTIGÓ EN CINCO RATONES. SE OBSERVARON LAS CONDUCTAS QUE CONFORMAN LAS GENERALIDADES DEL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO Y ADEMÁS SE CONSIDERARON OTROS EFECTOS GENERALES QUE SE OBSERVARON EN LAS DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN -- DADA LA TRASCENDENCIA DE ESTAS DIFERENCIAS.

LA TABLA I MUESTRA LAS OBSERVACIONES CUANDO SE UTILIZÓ LA VÍA ORAL.

PUEDE OBSERVARSE QUE SOBRESALEN RESPUESTAS COMO PASIVIDAD, FACILIDAD DE MANEJO TONO Y FUERZA MUSCULAR, RESPUESTA A LA PRUEBA DE LA CUERDA TIRANTE, PLANO INCLINADO, CATATONIA (CATALEPSIA), APERTURA PALPEBRAL, RESPUESTA AL DOLOR Y COMO RESPUESTAS GENERALES SE OBSERVÓ UNA LIGERA DISMINUCIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA, RESPIRATORIA Y TEMPERATURA -- CORPORAL.

LA TABLA II MUESTRA LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL UTILIZAR LA VÍA INTRAPERITONEAL Y EN ESTE CASO SOBRESALEN LAS RESPUESTAS DE TONO MUSCULAR Y COORDINACIÓN MOTORA COMO: PLANO INCLINADO, CUERDA TIRANTE, FUERZA Y TONO MUSCULAR ADEMÁS DE UN AUMENTO EN LA FACILIDAD DE MANEJO, Y AUMENTO EN LA BASE DE SUSTENTACIÓN.

LA TABLA III MUESTRA LOS EFECTOS DEL HALOPERIDOL CUANDO ES -- ADMINISTRADO POR VÍA SUBCUTÁNEA Y EN ESTE CASO SE ENCONTRÓ -- UNA DISMINUCIÓN EN LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA, UN LIGERO INCREMENTO EN LA BASE DE SUSTENTACIÓN, EN DOSIS BAJAS LIGERA PILOERECCIÓN, UN INCREMENTO EN LA PASIVIDAD QUE APARENTEMENTE SE CONSERVA UNA RELACIÓN DOSIS DEPENDIENTE, DISMINUCIÓN DEL REFLEJO DE ESCAPE, DISMINUCIÓN EN LA FACILIDAD DE MANEJO, AUMENTO -- EN EL TONO MUSCULAR, AUMENTO DE FUERZA MUSCULAR, UN AUMENTO EN LAS RESPUESTAS EN LA PRUEBA DE PLANO INCLINADO Y CUERDA TIRANTE, CATATONIA (CATALEPSIA), UN LIGERO INCREMENTO A LA RESPUESTA NOCICEPTIVA EN DOSIS DE 10 Y 20MG/KG DE HALOPERIDOL, Y EN UN -- RATÓN SE OBSERVÓ SALTOS.

LA TABLA IV MUESTRA LOS RESULTADOS DE UTILIZAR LA VÍA INTRAVENOSA, OBSERVE QUE HAY UNA DISMINUCIÓN IMPORTANTE DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA, PRESENCIA DE PILOERECCIÓN, ESTEREOTIPIAS, CONVULSIONES, PASIVIDAD, DISMINUCIÓN EN EL TONO Y FUERZA MUSCULAR, DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA EN EL PLANO INCLINADO Y CUERDA TIRANTE, CATATONIA, AUMENTO EN LA APERTURA PALPEBRAL Y EXOFTALMOS, INCREMENTO EN EL DIAMETRO PUPILAR Y AUSENCIA DE RESPUESTA AL DOLOR.

DENTRO DE LAS RESPUESTAS GENERALES PUDO APRECIARSE UN --
INCREMENTO EN LA TEMPERATURA, FRECUENCIA CARDIACA RESPI-
RATORIA.

LAS CALIFICACIONES PARA CADA CONDUCTA DERIVADA DE LAS --
DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN REALIZÓ UNA ESCALA ARBI-
TRARIA DEL 0 AL 4, LOS LÍMITES SUPERIORES E INFERIORES DE
4 PARA CADA UNA DE LAS CONDUCTAS NORMALMENTE ENCONTRADAS
EN LOS RATONES CONTROL.

TABLA I

Farmacol	\bar{x} mg/kg	2.5	5	10	20
EFFECTOS					
Actividad Locomotora	4	4	3	1	0
Base de Sustentacion	0	1	3	0	0
Marcha tambaleante	0	0	0.5	0	0
Temblores	0	0	0.5	0	0
Inmovilidad	0	0	0	0	0
Piloereccion	0	0.5	1	1	2
Signo de Straub	0	0	0	0	0
Estereotipia	0	0	1	0.5	1
Convulsiones	0	0	0	0	0
Pasividad	0	3	3	3	4
Escape	4	3	1	1	1
Vocalizacion	0	2	0.5	0	0
Facilidad de manejo	4	3	3	5	4
Tono muscular	4	4	4	5	6
Fuerza muscular	4	4	5	5	6
Cuerda tirante	4	4	5	5	3
Piano inclinado	4	4	3	2	2
Catatonía	0	3	3	3	3
Abertura palpebral	4	4	3	4	3
Exoftalmos	0	2	3	4	1
Lagrimeo	0	0	0	0	0
Salivacion	0	0	0	0	0
Reflejo nociceptivo	4	4	4	3	4
Depresion	0	0	0	0.5	0
Salto	0	0	0	0	0
Muerte	0	0	0	0	0

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

LOS NUMEROS DE LA PRIMERA COLUMNA INDICAN LA CALIFICACION DE LAS CONDUCTAS NORMALES.

TABLA II

Farmaco:	\bar{X}								
EFECTOS	mg/kg	2.5	5	10	20				
Actividad Locomotora	4	4	1	1	1				
Base de Sustentacion	0	2	2	3	3				
Marcha Tambaleante	0	0	0	0.5	1				
Temblo	0	0	0	0	0				
Inmovilidad	0	0	0	0	0				
Piloereccion	0	0	0	2	3				
Signo de Straub	0	0	0	0	0				
Estereotipia	0	0	0	0	0				
Convulsiones	0	0	0	0	0				
Pasividad	0	0	0	3	4				
Escape	4	4	4	2	1				
Vocalizacion	0	0	0	1	0				
Facilidad de manejo	4	2	2	4	3				
Tono muscular	4	3	3	5	6				
Fuerza muscular	4	3	3	4	5				
Cuerda Tirante	4	4	4	5	5				
Plano inclinado	4	4	4	4	4				
Catatonía	0	1	0	4	5				
Abertura palpebral	4	4	4	3	4				
Exoftalmos	0	0	0	1	1				
Diametro pupilar	4	4	4	6	5				
Lagrimo	0	0	0	0	0				
Salivacion	0	0	0	0	0				
Cianosis	0	0	0	0	0				
Reflejo nociceptivo	4	4	4	2	4				
Depresion	0	0	0	2	2				
Salto	0	0	0	1	1				
Muerte	0	0	0	0	0				

VIA DE ADMINISTRACION: INTRAPERITONEAL.

* LOS NUMEROS DE LA PRIMERA COLUMNA INDI-
CAN LA CALIFICACION DE LA CONDUCTA NOR-
MAL.

TABLA III

Farmaco:	\bar{x}				
EFECTOS	ag/kg	2.5	5	10	20
Actividad Locomotora	* 4	2	3	1	1
Base de Sustentacion	0	1	0	2	1
Marcha tambaleante	0	0	0	0	0
Tembor	0	0	0	0	0
Inmovilidad	0	0	0	2	2
Piloereccion	0	2	1	0	0
Signo de Straub	0	0	0	0	0
Esterotipia	0	0	0	1	3
Convulsiones	0	0	0	0	0
Pasividad	0	1	2	3	3
Escape	4	3	2	2	1
Vocalizacion	0	0	0	0	0
Facilidad de manejo	4	3	5	5	6
Tono muscular	4	6	6	7	7
Fuerza muscular	4	6	5	6	6
Cuerda tirante	4	5	4	4	4
Plano inclinado	4	4	4	2	3
Catatonía	0	2	2	3	4
Abertura palpebral	4	4	4	5	5
Exoftalmos	0	1	0	2	2
Lagrimeo	0	0	0	0	0
Salivacion	0	0	0	0	0
Reflejo nociceptivo	4	4	4	5	5
Depresion	0	0	0	0	0
Salto	0	0	1	0	0
Muerte	0	0	0	0	0

VIA DE ADMINISTRACION: SUBCUTANEA

* LOS NUMEROS DE LA PRIMERA COLUMNA INDICAN LA CALIFICACION DE LA CONDUCTA NORMAL.

TABLA IV

Farmacos:	R				
EFECTOS	mg/kg	2.5	5	10	20
Actividad Locomotora	4	0	0	0	0
Base de Sustentacion	0	0	0	0	0
Marcha tambaleante	0	0	0	0	0
Tembor	0	0	0	0	0
Inmovilidad	0	4	4	4	4
Piloereccion	0	5	5	5	5
Signo de Straub	0	1	1	1	1
Estereotipia	0	2	1	0	0
Convulsiones	0	0	1	1	2
Pasividad	0	3	4	4	4
Escape	4	1	0	0	0
Vocalizacion	0	0	0	1	0
Facilidad de manejo	4	8	8	8	8
Tono muscular	4	2	3	3	3
Fuerza muscular	4	2	1	1	1
Cuerda tirante	4	1	0	0	0
Plano inclinado	4	2	2	2	2
Catatonía	0	4	2	4	4
Abertura palpebral	4	5	6	6	6
Exoftalmos	0	4	4	4	4
Diametro pupilar	4	5	5	5	5
Lagrimeo	0	0	0	0	0
Salivacion	0	0	0	0	0
Cianosis	0	0	0	0	0
Reflejo nociceptivo	4	0	0	0	0
Depresion	0	0	0	0	0
Salto	0	0	0	0	0
Muerte	0	0	0	0	0

VIA DE ADMINISTRACION: INTRAVENOSA

* LOS NUMEROS DE LA COLUMNA DE LA IZQUIERDA --
INDICAN LA CALIFICACION DE LA CONDUCTA NORMAL.

DISCUSION

CON ESTOS RESULTADOS PUEDE OBSERVARSE QUE EXISTEN DIFERENTES RESPUESTAS QUE DEPENDEN DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN UTILIZADA PARA EL PERFIL NEUROFARMACOLÓGICO, YA QUE LA ADMINISTRACIÓN ORAL REFLEJA PRINCIPALMENTE ALTERACIONES REFERENTES A LA COORDINACIÓN MOTORA, CONDUCTA GENERAL Y CONDUCTA SOCIAL COMO SON LA DISMINUCIÓN DE RESPUESTA EN EL PLANO INCLINADO, CUERDA TIRANTE, FACILIDAD DE MANEJO Y CATALÉPSIA RESPECTIVAMENTE. TAMBIÉN SE ENCONTRARON DISMINUCIONES EN RESPUESTAS Y/O EFECTOS GENERALES COMO TEMPERATURA, RESPIRACIÓN Y FRECUENCIA CARDIACA, ALTERACIONES QUE NO SE PRESENTARON NI CON LA VÍA INTRAPERITONEAL NI SUBCUTÁNEA. EN EL CASO DE LA VÍA INTRAVENOSA SE ENCONTRARON EFECTOS CONTRARIOS COMO ELEVACIÓN DE ESTOS TRES PARÁMETROS NEUROVEGETATIVOS.

ESTAS DIFERENCIAS PODRÍAN CORRESPONDER A LAS DIFERENCIAS DE CONCENTRACIÓN DEL FÁRMACO EN SNC, YA QUE ESTÁ BIEN DOCUMENTADO QUE SE REQUIEREN CIERTAS CARACTERÍSTICAS PARA QUE UN FÁRMACO ATRAVIESE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA POR UN LADO Y POR OTRO QUE EXISTA UNA GRAN DIFERENCIA EN LOS MECANISMOS DE ABSORCIÓN EN CADA UNA DE LAS -----

VÍAS UTILIZADAS, SIENDO MÁS IMPORTANTE A CONSIDERAR LA VÍA --
INTRAVENOSA YA QUE NO REQUIERE DE ESTE PROCESO DE TAL FORMA --
QUE EL FÁRMACO SE ENCUENTRA DISPONIBLE PARA SU DISTRIBUCIÓN,
A NIVEL CENTRAL (1, 3, 9 y 18).

DENTRO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS AL UTILIZAR LA VÍA SUBCUTÁ
NEA ES DE LLAMAR LA ATENCIÓN LA RESPUESTA INCREMENTADA A LOS
ESTÍMULOS NOCICEPTIVOS YA QUE NO APARECE EN NINGUNO DE LOS --
RATONES TRATADOS CON LAS OTRAS VÍAS. ESTOS PUDIERAN DEBERSE --
A QUE EN VARIOS REPORTES SE HA INFORMADO DE LA INTERACCIÓN --
DEL HALOPERIDOL CON EL SISTEMA OPIOIDE (26) A NIVEL CENTRAL, --
SIN EMBARGO PUDIERA SER POSIBLE QUE A DETERMINADAS CONCENTRA-
CIONES PLASMÁTICAS ESTE PUDIESE FUNCIONAR COMO AGONISTA-ANTAGO
NISTA DE RECEPTORES OPIACEOS (20).

POR OTRO LADO, LOS RESULTADOS ENCONTRADOS CUANDO SE UTILIZA --
LA VÍA INTRAVENOSA SE CARACTERIZAN POR CONTENER RESPUESTAS --
CENTRALES DE EXCITACIÓN, LAS CUALES SON PRACTICAMENTE INDEPEN
DIENTES DE LA DOSIS. LOS EFECTOS SOBRE LA COORDINACIÓN MOTO
RA, CONDUCTA SOCIAL Y LA DE TIPO CONVULSIVO PERMITEN SUPONER
QUE EXISTE PARTICIPACIÓN DE ÁREAS MOTORAS CEREBRALES. DE --
HECHO WALKER, J.M. (1988) HA REPORTADO LA PARTICIPACIÓN --
OPIACEA EN EVENTOS MOTORES CUANDO SE ADMINISTRA HALOPERIDOL --
IONTOFORESTICAMENTE EN EL NÚCLEO ROJO(26)

EL USO DE DIFERENTES NIVELES DE DOSIS PERMITEN OBSERVAR QUE SOLO ALGUNAS RESPUESTAS, NO TODAS SON DOSIS DEPENDIENTES, - SIN EMBARGO SE CONSIDERA QUE HARÍAN FALTA MAS EXPERIMENTOS PARA ESTUDIAR CURVAS DOSIS RESPUESTAS PARA CADA UNA DE LAS RESPUESTAS ENCONTRADAS CON ESTA CARACTERÍSTICA(12)

IGUALMENTE, SE CONSIDERA QUE LA POBLACIÓN ESTUDIADA TENDRÍA QUE SER MAYOR E INTRODUCIR OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN COMO LA INTRARRAQUÍDEA Y LA INTRACEREBRAL LAS CUALES PERMITIRÍAN HACER OBSERVACIONES MÁS PRECISAS EN CUANTO A LOS EFECTOS -- CENTRALES MÁS IMPORTANTES ASÍ COMO AQUELLOS RELACIONADOS CON LA TEMPERATURA, LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA FRECUENCIA RESPIRATORIA, CONSIDERANDO QUE ESTOS PARÁMETROS PUDIESEN SER DE - GRAN TRASCENDENCIA PARA COMPRENDER LOS MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL SINDROME MALIGNO SECUNDARIO A NEUROLÉPTICOS EL CUAL SE CARACTERIZA PRINCIPALMENTE POR UNA ELEVACIÓN PRECISAMENTE DE LA TEMPERATURA Y LAS RESPUESTAS NEUROVEGETATIVAS QUE LE - ACOMPAÑAN.(4, 7, 21)

Así se considera que es necesario desarrollar más frecuente - mente protocolos de investigación básica basados en correspondencia con observaciones clínicas, dado el inmenso abismo de desconocimiento que existe en el área de las neurociencias, - conducta y farmacología. De hecho este podría ser el inicio de una línea de investigación dirigida a tratar de dilucidar

LAS CAUSAS DEL SÍNDROME MALIGNO Y LOS RIESGOS DE UTILIZAR
HALOPERIDOL INTRAVENOSO EN HUMANOS A DOSIS QUE SÓLO SE HAN
OBSERVADO EN SUS EFECTOS AGUDOS.(5, 19, 21).

BIBLIOGRAFIA:

1. BALDESARINI, ROSS J.:
LAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁ-
TRICOS EN: LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA --
(GOODMAN, GILMAN A., GOODMAN, JOVIS SI, RALL, THEODORE
W., MURAD, FERID) EDS. EDITORIAL PANAMERICANA, MÉXICO,
D.F. 1986, P.P. 378 - 431 .
2. BOWEN, W.D., WALKER, J.M., YASHAR, A.G., MATSUMOTO, --
R.R., WALKER, F.O., LORDEN, J.F.:
ALTERED HALOPERIDOL SENSITIVE SIGMA RECEPTOR IN THE --
GENETICALLY DISTONIC RAT. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,
147: 153 - 154, 1988.
3. BOWMAN, W.C. Y RAND, M. J.:
DROGAS PSICOTROPICAS EN: FARMACOLOGÍA BASES BIOQUÍMICAS
Y PATOLÓGICAS. (BOWMAN Y RAND, LDS.), INTERAMERICANA,-
MÉXICO, 1984, PP. 15.0 - 15.27 .
4. CARVEY, P.M. ETAL: CONCURRENT TREATMENT WITH BENZTROPINE
AND HALOPERIDOL ATTENUATES DEVELOPMENT OF BEHAURORAL --
HYPERSENSITYVITY BUT NOT DOPAMINE RECEPTOR PROLIFERATION.
LIFE SCIENCES 42 : 2207 - 2215, 1988.

5. GAGRANT, D., HAMILTON, J. AND BELMAKER, R.H.:
INTRAVENOUS DIAZEPAM IN THE TREATMENT OF NEUROLEPTIC-
INDUCED ACUTE DYSTONIA AND AKATHISIA. AMJ PSYCHIATRY
135 (10): 1232 - 1233, 1978.

6. GOLDSTEIN, AVRAM., ARONOW, L., KALMAN, SUMNER M.:
ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS.
EN: FARMACOLOGÍA. (GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN,
S.M.) EDS. EDIT. LIMUSA, STANFORD, CALIFORNIA, 1979,-
PP. 149 - 266.

7. GREENLAND, P. AND SOUTHWICK, W.H.:
HYPERTHERMIA ASSOCIATED WITH CHLORPROMAZINE AND FULL-
SHEET RESTRAINT. AMJ PSYCHIATRY 135 (10): 1234-1235,
1978.

8. HOLLISTER, LEO E.:
ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS AND THE TRATMENT OF SCHIZO-
PHRENIA. IN: PSYCHOPHARMACOLOGY (BARCHAS, JACK D., -
BERGER, PHILIP A., CIARANELLO, ROLLAND D., ELLIOTT, -
GLEN R) EDS. OXFORD UNIVERSITY PRESS, NEW YORK, 1977,
PP. 121 - 173 .

9. HOLLISTER, LEO E.:
ANTIPSYCHOTICS AND LITHIUM. EN: FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA. (KATZUNG, BERTRAM G.) EDS. MANUAL MODERNO, MÉXICO, D.F., 1986, PP. 302 - 321 .

10. INVERNIZZI, R.W., CERRO, L. AND SAMANINI, R.:
8 - HYDROXY - 2 (DI - N - PROPYLAMINO) TETRALIN,
A SELECTIVE SEROTONIN, 1A RECEPTOR AGONIST, BLOCKS
HALOPERIDOL - INDUCED CATALEPSY BY AND ACTION ON --
RAPHE NUCLEI MEDIANUS AND DORSALIS.- NEUROPHARMACOLOGY 27 (5): 515 - 518, 1988.

11. IRWIN, S.:
DRUG SCREENING AND EVALUATIVE PROCEDURES. SCIENCE, -
135 - 123, 1962.

12. IRWIN, S.:
DRUG SCREENING AND EVALUATION OF NEW COMPOUNDS IN --
ANIMALS. IN: ANIMAL AND CLINICAL PHARMACOLOGICAL --
TECHNIQUES IN DRUG EVALUATION. ED H. NODIN AND P.E. -
SIEGLER, PHILADELPHIA, YEAR BOOK MED. PRESS, 1964, PP. -
36.

13. KINON, B.J., AND KANE, J.M.:
DIFFERENCE IN CATALEPSY RESPONSE IN INBRED RATS DURING
CHRONIC HALOPERIDOL TREATMENT IS NOT PREDICTIVE OF --
THE INTENSITY OF BEHAVIORAL HYPERSENSITIVITY WHICH --
SUBSEQUENTLY DEVELOPS. PSYCHOPHARMACOLOGY 98: 465-471,
1989.

14. KLOCKGETHER, T., SCHWARZ, M., TURSKI, L., SOHTAG, K.
H.:
CATALEPSY AFTER MICROINJECTION OF HALOPERIDOL INTO --
THE RAT MEDIAL PREFRONTAL CORTEX. EXPERIMENTAL BRAIN
RESEARCH 7-: 445 - 47, 1988.

15. KOLENIK, S.A., HIFFMAN, F.J., BOWERS, M. B.:
REGIONAL HOMOVANILLIC ACID LEVELS AND ORAL MOVEMENTS
IN RATS FOLLOWING CHRONIC HALOPERIDOL TREATMENT, ---
PSYCHOPHARMACOLOGY 98: 430 - 31, 1989.

16. LAPPALAINEN, J., HIETALA, J. AND SYVALAHTI, E.:
DIFFERENTIAL TOLERANCE TO CATALEPTIC EFFECTS OF SCH --
23390 AND HALOPERIDOL AFTER REPEATED ADMINISTRATION.
PSYCHOPHARMACOLOGY 98: 472 - 475, 1989.

17. LERNER, Y. ET AL: ACUTE HIGH - DOSE PARENTERAL ---
HALOPERIDOL TREATMENT OF PSYCHOSIS. AM J. PSYCHIATRY
136 (8): 1061 - 1064, 1979.

18. LEVINE, RUTH R:
HOW DRUGS REACH THEIR SITE OF ACTION ABSORPTION AND --
DISTRIBUTION IN: PHARMACOLOGY: DRUG ACTIONS AND --
REACTIONS RUTH R. LEVINE EDS. LITTLE , BROW AND --
COMPANY, BOSTON 1980, PP 73 - 109.

19. MENTA, M. A., MURRAY, G. B. :
CONTROLLED STUDY OF EXTRAPYRAMIDAL REACTIONS IN THE
MANAGEMENT OF DELIRIUS, MEDICALLY ILL PATIENTS: -
INTRAVENOUS HALOPERIDOL VERSUS INTRAVENOUS HALOPERIDOL
PLUS BENZO DIAZAPINES. HEART AND LUNG 17 (3): 238 -
241, 1988.

20. NOBREGA, JOSE N., DIXON, L.M., TRONCON E., R.P., --
BARROS, H. T. :
EFFECTS OF CHRONIC HALOPERIDOL ON STRESS - INDUCED ORAL
BEHAVIOUR IN RATS: PSYCHOPHARMACOLOGY 98: 476 - 482,-
1989.

21. POPE, HARRISON, G. ET AL (FREQUENCY AND PRESENTATION OF NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME IN A LARGE PSYCHIATRIC HOSPITAL. AMJ. PSYCHIATRY 143 (10): 1227 - 33, 1986.

22. PROSSER, ELISABETH S., CSERNANSKY, JOHN G., AND --- HOLLISTER, LEA E. :
DIFFERENCES IN THE TIME COURSE OF HALOPERIDOL-INDUCED UP-REGULATION OF RAT STRIATAL AND MESOLIMBIC DOPAMINE RECEPTOR. LIFE SCIENCES 43: 715 - 20, 1988.

23. SANBERG, P.R., KRISTANNE, H.R., HAGENMEYER - HOUSER, -- S.H., GIORDANO, M., ZUBRGCKI, E.M. :
EMOTIONAL DEFECATION: EFFECTS OF SCOPOLAMINE AND ---- HALOPERIDOL. PSYCHOPHARMACOLOGY 99: 60 - 63, 1989.

24. SMALL, JOYCE G. ET AL :
COMPUTERIZED EEG PROFILES OF HALOPERIDOL, CHLORPROMAZINE, CLOZAPINE AND PLACEBO IN TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA
CLINICAL ELECTROENCEPHALOGRAPHY 18 (3): 124 - 135, 1987.

25. SZANTO, P. ETAL:
HISTOLOGIC CHANGES IN THE GUINEA PIG GASTROINTESTINAL
TRACT FOLLOWING WEEKS ADMINISTRATION OF CHLORPROMAZINE,
HALOPERIDOL OF ATROPINE.
PSYCHOPHARMACOLOGY 95: 351 - 355, 1988.
26. WALKER, J. M., MATSUMOTO, M.A., BOWEN, W.D., GANS, D.L.,
JONES, K. D., AND WALKER, F.O.:
EVIDENCE FOR A ROLE OF HALOPERIDOL SENSITIVE SIGMA --
OPIATE RECEPTORS IN THE MOTOR EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC
DRUGS. NEUROLOGY 38: 961 - 965, 1988.