

Intoxicación por barbitúricos, una mirada toxicológica

Intoxication by barbiturates, a toxicological view

Intoxication par les barbituriques, une vue toxicologique

Intoxicação por barbitúricos, uma visão toxicológica

Mayasil Morales Pérez¹, María del Carmen Martínez Torres², Nuvia Pérez Cruz³, Ivette Díaz Matos⁴, Anayda Alfonso Hidalgo⁵.

DOI: 10.19136/hs.a18n2.2418

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido: 21 de marzo de 2018. Fecha de aceptado: 30 de julio de 2018.

Autor de correspondencia:

Mayasil Morales Pérez, Dirección postal: Juan Delgado 219 e/ Libertad y Milagros, Santo Suárez. 10 de octubre, La Habana. Cuba. Código postal: 10500, Email: mayasilmp@infomed.sld.cu

Resumen

Objetivo: Actualizar los conocimientos acerca de las características desde el punto de vista toxicológico de las intoxicaciones por barbitúricos.

Material y métodos: Se realizó un estudio donde se aplicó el método cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental sobre el tema en fuentes de datos digitales. Se usaron los descriptores DeCs-MeSH: intoxicaciones, barbitúricos, tratamientos, hemoperfusión, toxicología. Se revisaron artículos publicados sobre el tema, a través de los buscadores habituales (Google, PubMed, Cochrane, Scielo, entre otros), teniendo en cuenta la calidad y la actualidad de ellos.

Resultados: Tanto las dosis tóxicas como el comportamiento toxicocinético de estos fármacos son variables y dependen sobre todo del grupo al cual pertenezcan. Las intoxicaciones más frecuentes están relacionadas con los barbitúricos de acción prolongada. Debido a su alta liposolubilidad, los de acción ultracorta, pueden quedar acumulados en el tejido adiposo y al movilizarse estas reservas pueden ser fuente de toxicidad. Aunque no son comunes también hay que tener en cuenta la posible existencia de metabolitos activos.

Conclusiones: Estos son fármacos en desuso debido a su estrecho margen terapéutico, la elevada dependencia y posterior tolerancia que provoca un aumento potencial de su toxicidad. Aun así, acompañados de una debida monitorización, pueden emplearse en situaciones concretas. Desafortunadamente todavía se producen numerosas muertes por sobredosis accidentales o con fines suicidas

Palabras claves: Intoxicaciones; barbitúricos; tratamientos; hemoperfusión; toxicología.

¹Médico, Especialista de primer grado Medicina General Integral. Máster en Farmacoepidemiología. Residente de Farmacología. Profesor asistente Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Cuba. <http://orcid.org/0000-0002-4461-7518>

²Médico, Especialista de segundo grado Farmacología. Profesor auxiliar Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4313-7969>

³Médico, Especialista de segundo grado Farmacología. Profesor auxiliar Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-4882-487X>

⁴Médico, Especialista de primer grado Farmacología. Profesor auxiliar Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Cuba.

⁵Médico, Especialista de primer grado Farmacología. Profesor auxiliar Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Salvador Allende". Cuba.

Summary

Object: To update the knowledge about the characteristics from the toxicological point of view of barbiturate intoxications.

Materials and methods: A study was carried out where the qualitative method was applied, through a literature and documentary review on the subject in digital data sources. The DeCs-MeSH descriptors were used: intoxications, barbiturates, treatments, hemoperfusion, and toxicology. We reviewed articles published on the subject, through the usual search engines (Google, PubMed, Cochrane, Scielo, among others), taking into account the quality and topicality of them.

Results: Both the toxic doses and the toxicokinetic behavior of these drugs are variable and depend mainly on the group to which they belong. The most common poisonings are related to long-acting barbiturates. Due to its high liposolubility, ultrashort action can be accumulated in the adipose tissue and these reserves can be a source of toxicity when mobilized. Although they are not common, one must also take into account the possible existence of active metabolites.

Conclusion: These are drugs in disuse due to their narrow therapeutic margin, high dependence and subsequent tolerance that causes a potential increase in their toxicity. Even so, accompanied by a proper monitoring can be used in specific situations. Unfortunately, there are still many deaths due to accidental overdoses or suicide.

Keywords: Intoxications; barbiturates; treatments; hemoperfusion; toxicology.

Résumé

Objectif: Mettre à jour les connaissances sur les caractéristiques du point de vue toxicologique des intoxications aux barbituriques.

Matériels et méthodes: Une étude a été réalisée où la méthode qualitative a été appliquée, à travers une revue documentaire et documentaire sur le sujet dans les sources de données numériques. Les descripteurs DeCs-MeSH ont été utilisés : intoxications, barbituriques, traitements, hémoperfusion, toxicologie. Nous avons revu les articles publiés sur le sujet, à travers les moteurs de recherche habituels (Google, Pub Med, Cochrane, Silo, entre autres), en tenant compte de la qualité et de l'actualité de ceux-ci.

Résultats: Les doses toxiques et le comportement toxicocinétique de ces médicaments sont variables et dépendent principalement du groupe auquel ils appartiennent. Les empoisonnements les plus fréquents sont liés aux barbituriques à longue durée d'action. En raison de sa liposolubilité élevée, une action ultracourte peut être accumulée dans le tissu adipeux et ces réserves peuvent être une source de toxicité lorsqu'elles sont mobilisées. Bien qu'ils ne soient pas communs, il faut également tenir compte de l'existence possible de métabolites actifs.

Conclusions: Ce sont des médicaments en désuétude en raison de leur marge thérapeutique étroite, de leur dépendance élevée et de leur tolérance subséquente qui entraîne une augmentation potentielle de leur toxicité. Même ainsi, accompagné d'un suivi approprié peut être utilisé dans des situations spécifiques. Malheureusement, il y a encore beaucoup de décès dus à des surdoses accidentelles ou à des suicides.

Mots-clés: Intoxications; barbituriques; traitements ; hémoperfusion ; toxicologie.

Resumo

Objetivo: Atualizar o conhecimento sobre as características do ponto de vista toxicológico das intoxicações por barbitúricos.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo onde o método qualitativo foi aplicado, através de uma literatura e revisão documental sobre o assunto em fontes de dados digitais. Os descritores DeCs-MeSH foram usados: intoxicações, barbitúricos, tratamentos, hemoperfusão, toxicologia. Revisamos artigos publicados sobre o assunto, através dos mecanismos de pesquisa habituais (Google, PubMed, Cochrane, Scielo, entre outros), levando em consideração a qualidade e a atualidade deles.

Resultados: As doses tóxicas e o comportamento toxicocinético dessas drogas são variáveis e dependem principalmente do grupo ao qual pertencem. Os envenenamentos mais comuns estão relacionados a barbitúricos de ação prolongada. Devido à sua alta lipossolubilidade, a ação ultraltraz pode ser acumulada no tecido adiposo e essas reservas podem ser uma fonte de toxicidade quando mobilizadas. Embora não sejam comuns, é preciso também ter em conta a possível existência de metabolitos ativos.

Conclusões: Trata-se de drogas em desuso devido à sua estreita margem terapêutica, alta dependência e subsequente tolerância que provoca um aumento potencial da sua toxicidade. Mesmo assim, acompanhado de um monitoramento adequado pode ser usado em situações específicas. Infelizmente, ainda há muitas mortes devido a sobredosagem acidental ou suicídio.

Palavras chave: Intoxicações; barbitúricos; tratamentos; hemoperfusão; toxicologia.

Introducción

Los barbitúricos son depresores no selectivos del sistema nervioso central (SNC) que producen efectos que oscilan entre la sedación con reducción de la ansiedad y el fallecimiento por depresión respiratoria e insuficiencia cardiovascular. Derivan del ácido barbitúrico, compuesto orgánico descubierto por el químico alemán Adolf von Baeyer en 1864; por combinación de la urea y el ácido malónico, presente en las manzanas, mediante una reacción de condensación^{1,2}.

El ácido barbitúrico (2,4,6-trioxohexahidropirimidina) no es por sí mismo un compuesto farmacológicamente activo ya que no tiene acción depresora sobre el SNC y requiere de dos radicales en el carbono 5 para tener actividad. A este descubrimiento llegaron cuatro décadas después de Baeyer, sus compañeros Emil Fischer y Josef von Mering quienes en 1903 descubrieron las acciones hipnóticas y sedantes del barbital (comercializado en la época como veronal)^{1,2}.

Hasta las décadas de 1950 y 1960 fueron el mayor grupo de fármacos sedantes/hipnóticos utilizados en la clínica. Actualmente están en desuso porque producen con rapidez dependencia psicológica y física. Una sobredosis relativamente pequeña de estos medicamentos puede resultar letal por depresión respiratoria y cardiovascular. Por ello se prefieren las benzodiazepinas, las cuales muestran un mejor perfil de seguridad³.

No obstante, los barbitúricos aún tienen utilidad en la anestesia intravenosa (tiopental sódico) y la reanimación (trauma craneal, neurocirugía). Además se emplean en el tratamiento de la epilepsia en el medio extrahospitalario (fenobarbital). El tiopental sódico junto al bromuro de pancuronio y el cloruro de potasio constituyen la traída letal que se administra por inyección a los condenados a muerte. El pentotal se emplea como suero de la verdad en la industria bélica. En menor medida, los barbitúricos también se han utilizado en el suicidio asistido¹.

Según datos del año 2000 en EE.UU. el incremento del consumo de estos fármacos (hasta cuatro millones y medio de dosis por semana) derivó en más de 2000 muertes al año⁴. La incidencia de este problema ha disminuido en grado importante, como consecuencia del menor uso de estos fármacos. Sin embargo, la intoxicación con ellos constituye un grave problema clínico y en un pequeño porcentaje las personas fallecen. Así lo demuestra un estudio prospectivo realizado en Azerbaiján entre 2009 y 2016 en el cual el 4.6% de todos los casos de intoxicación aguda se correspondía con el fenobarbital. El diagnóstico se hace difícil debido entre otras causas a la similitud en la sintomatología con una intoxicación etílica, otros neurodepresores centrales o diferentes trastornos del sistema nervioso central asociados a traumatismos, accidente cardiovascular, etc. Habitualmente la intoxicación accidental suele producirse por el mismo efecto farmacológico por el que son prescritos, que induce al paciente autoadministrado a olvidar el consumo de

dosis previas facilitando una nueva ingesta que puede conducir a una sobredosis. Además no debemos olvidar las intoxicaciones accidentales por el consumo accidental por parte de los niños. Los pacientes que sufren intoxicaciones intencionadas son habitualmente aquellos que tienden a consumir barbitúricos de acción prolongada, probablemente por su fácil consecución y mayor acceso^{1,3}.

Las estadísticas muestran que en Cuba, los psicofármacos, dentro de los que se encuentran los barbitúricos, constituyen el grupo de mayor incidencia en cuanto intentos suicidas y adicciones se refiere. Según González Valiente y colaboradores entre 1995 y 1996 el fenobarbital junto con el diazepam fueron los fármacos más usados con fines suicidas⁶. La creación de centros antitóxicos es una de las estrategias propuestas para hacer frente a esta situación pues el apoyo del laboratorio de toxicología analítica comprende su herramienta fundamental³. Al no tener una adecuada cobertura de estos, el análisis clínico del paciente intoxicado es nuestra principal arma frente al fenómeno. Por ello el objetivo de este trabajo es actualizar los conocimientos acerca de las características desde el punto de vista toxicológico de las intoxicaciones por barbitúricos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio donde se aplicó el método cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental sobre el tema en fuentes de datos digitales. Se usaron los descriptores DeCs-MeSH: intoxicaciones, barbitúricos, tratamientos, hemoperfusión, toxicología en sus diferentes combinaciones y con criterios bilingües. Se escogieron artículos publicados sobre el tema desde el año 2000 hasta Marzo de 2018, localizados a través de los buscadores habituales (Google Scholar, PubMed, Cochrane, Medscape, Scielo). Se analizó la información recuperada mediante el trabajo con expertos y teniendo en cuenta su calidad y actualidad. Para la recolección de los datos se elaboró una ficha instructiva. El tratamiento de los datos se realizó mediante el análisis de contenido de tipo directo, tras el cual se resumió los contenidos a fin de estructurar la información que se brinda en este trabajo.

También se consultaron los siguientes textos y documentos de referencia:

- Toxicología clínica, 2011
- Pharmacology 8 edición, 2016
- Las bases farmacológicas de la terapéutica 12 edición, 2012
- Farmacología humana 6 edición, 2014
- Aspectos fundamentales del citocromo P450, 2011
- Protocolos de manejo del paciente intoxicado 1ra edición, 2012
- Guías de la práctica clínica basadas en la evidencia. Intoxicaciones por medicamentos, 2014.

Resultados

De acuerdo con el inicio y duración de su acción los barbitúricos pueden clasificarse como ^{1,7,8}:

- Acción ultracorta, aquellos cuya acción se inicia en minutos y dura hasta 3 horas. Se utilizan principalmente en la anestesia, podemos citar por ejemplo: tiopental, tiamilal.
- Acción corta, inician su acción en un tiempo menor de 3 horas, se emplean como hipnosedantes. Ejemplos: pentobarbital, secobarbital.
- Acción intermedia, al igual que el grupo anterior se emplean como hipnosedantes pero su acción es más prolongada (hasta 6 horas). Ejemplos: butobarbital, amobarbital.
- Acción lenta o prolongada, son aquellos cuya acción se prolonga por más de 6-12 horas, ejemplo: fenobarbital, barbital.

Los barbitúricos son un ejemplo de fármacos con múltiples acciones sobre su célula diana, la neurona, las cuales condicionan sus usos farmacológicos. Por un lado se unen al receptor gamma-aminobutírico (GABA) produciendo la entrada del ion Cl⁻ que hiperpolariza la neurona bloqueando el impulso nervioso (depresores inespecíficos del sistema nervioso central). Este efecto se produce tanto a nivel postsináptico como presináptico y se relaciona con empleo de estos fármacos como anestésicos, hipnosedantes y ansiolíticos^{7,8}.

El lugar de unión de los barbitúricos al receptor GABA_A no se conoce con exactitud, por las siguientes razones se sabe que es distinto al de las benzodiazepinas:

- A semejanza de estas, los barbitúricos intensifican la unión de GABA a los receptores GABA_A, por un mecanismo que depende de cloruro y sensible a la picrotoxina; sin embargo, los barbitúricos incitan la unión de las benzodiazepinas.
- Potencian las corrientes de cloruro inducidas por GABA al prolongar periodos en los cuales se producen andanadas de aberturas de conductos, y no al incrementar su frecuencia.
- Para su acción los barbitúricos necesitan solamente de las subunidades α y β .
- Los incrementos en la conductancia de cloruro inducidos por barbitúricos no son modificados por la depleción de los residuos tirosínico ni treonínico en la subunidad β que gobierna la sensibilidad de los receptores GABA_A.
- El aumento de la unión al receptor GABA_A justifica el significativo aumento de la toxicidad cuando se combinan los barbitúricos con otras drogas. Por su parte el flumazenilo, antagonista competitivo de las benzodiazepinas, no presenta actividad antagonista frente a los barbitúricos^{1,4,9,10}.
- Puede activar directamente el receptor sin la presencia del GABA, a lo que se ha atribuido su acción sedante⁸.

Otra diana sobre la que actúan son los receptores glutamatérgicos. Los barbitúricos actúan como antagonistas selectivos únicamente de los receptores AMPA y kainato, sobre todo aquellos sensibles a los ácidos caínico o quisquálico^{1,4,7,8}. Se conoce, además que inhiben los canales de calcio N y P/Q a nivel presináptico, lo que reduce la liberación de glutamato⁸.

Los canales dependientes de voltaje de sodio contribuyen a la despolarización de la neurona para producir los impulsos eléctricos. Está demostrada la actividad de los barbitúricos en estos canales a concentraciones muy por encima de las terapéuticas. Este efecto podría explicar la actividad anticonvulsivante de los barbitúricos que contiene un radical 5-fenilo como el fenobarbital^{4,7,8}.

Al contrario que los anteriores, los canales dependientes de potasio influyen en la repolarización de la neurona. Algunos barbitúricos los inhiben a concentraciones muy altas lo que, supone la repetida excitación de la neurona. Este hecho puede explicar el efecto altamente proconvulsivante de algunos barbitúricos como el metohexital^{4,7,8}.

Como última diana se encuentra la acción sobre los canales de calcio, que permiten la entrada del mismo como respuesta a la despolarización. En general, tienden a inhibir la apertura contribuyendo así a la depresión neuronal. En concreto la inhibición de los canales del subtipo L, presente en el músculo cardiaco, explica en parte la profunda inhibición cardiaca de alguno de estos fármacos^{4,7,8}.

Durante el consumo de barbitúricos es posible que surja la intoxicación profunda cuando la persona ingirió en una sola ocasión diez veces la dosis hipnótica completa, o cuando coexiste tal situación con el consumo de alcohol u otros depresores. Sin embargo las dosis letales para estos fármacos son variables, a pesar de ello en la literatura existen consensos que los ubican en 3- 5 g para los barbitúricos de acción corta, - 10 g para los de acción intermedia y de 5- 20 g para los de acción prolongada. Estos valores también dependen del barbitúrico en si ya que por ejemplo para el barbital la dosis letal es de 10 gramos mientras que la del tiopental es solo 1g, el butobarbital y el pentobarbital lo hacen entre 2-3 g, y para el secobarbital y el fenobarbital son 3 y 5 g respectivamente ^{4,7,8,11}.

Cuando se administran por vía oral, la absorción se inicia en el estómago y se completa en el intestino delgado. La liposolubilidad varía según el tipo de barbitúrico. También el comienzo de acción varía de acuerdo al fármaco y su presentación, y se retrasa con la presencia de alimentos en el estómago^{8,10}.

Por vía rectal la absorción es irregular, la vía intramuscular y la subcutánea muestran una rápida absorción pero no es efectiva porque las sales sódicas solubles de los barbitúricos son irritantes. La intravenosa es la vía que se emplea en situaciones de urgencia por su rápida acción^{8,10}.

En la literatura se describen casos de intoxicaciones por vía cutánea e inhalada en trabajadores de la industria farmacéutica. Estos fármacos son capaces de cruzar la barrera placentaria y también pueden aparecer en la leche materna^{4,7,8,10}.

Los glóbulos rojos transportan los barbitúricos y los distribuyen a todos los tejidos. Se fijan sobre todo en centros nerviosos (cerebro y médula espinal) y en otros órganos (hígado, riñón) aunque allí la fijación es menor. Debido a su alta liposolubilidad pueden quedar acumulados en el tejido adiposo pudiendo ser fuente de toxicidad cuando estas reservas se movilizan^{8,10}. (ver tabla 1).

Tabla 1. Fijación de barbitúricos a diferentes órganos y tejidos.

Sitio de distribución	Cantidad de barbitúrico aislado (g)
Cerebro y médula	0.180
Sangre total	0.043
Bazo	0.022
Grasa	0.016
Músculo	0.055
Riñón	0.051
Hígado	0.038
Orina	0.023

Fuente: Paredes- Salido F, Domínguez- Márquez A, Fernández- del Barrio MT, Moreno- Mañas E. Farmacocinética integral de los barbitúricos. *Emergencias*; 1990. 2(4): 190- 94

Los altamente liposolubles, entre los que sobresalen los utilizados para inducir la anestesia, son objeto de redistribución después de su inyección intravenosa. La captación por tejidos menos vascularizados, en particular los músculos y la grasa, hace que disminuya la concentración del barbitúrico en el plasma y en el cerebro. Este es el

principal mecanismo que limita la duración de la anestesia. Sin embargo, luego de dosis múltiples o administración intravenosa lenta, la duración de la acción de los barbitúricos varía de modo considerable, según sea su depuración^{4,7,8,10}. En la tabla 2 se resumen las propiedades farmacocinéticas de los barbitúricos.

Tabla 2. Resumen de las propiedades farmacocinéticas de los barbitúricos.

Grupo de barbitúrico	Liposolubilidad	Peso molecular	Volumen de distribución (L/Kg)	Unión a proteínas (%)
Acción ultracorta	Muy alta	Elevado	>15	80-90
Acción corta	Alta	Elevado	>10	70-80
Acción media	Intermedia		1-5	60-75
Acción lenta	Menor *	Bajo	0.9	40-60

*Con respecto a los grupos precedentes

El órgano principal del metabolismo es el hígado, aunque algunos tiobarbitúricos se transforman en riñón y cerebro. El grado de biotransformación hepática depende del tipo de barbitúrico. En pequeña proporción el metabolismo hepático puede dar lugar a metabolitos activos. El mecanismo de biotransformación más importante que determina la actividad biológica es la oxidación (reacción de fase I) de las cadenas laterales R1 y R2 en el C5. El proceso de oxidación lleva a la formación de metabolitos polares (alcoholes, cetonas, ácidos carboxílicos y fenoles) que se eliminan fácilmente por vía renal en su forma original o como conjugados con ácido glucurónico (reacciones de fase II). También se produce una ruptura del anillo por hidrólisis, con inactivación de la droga aunque éste proceso ocurre en poca proporción^{4,7,8,10}.

En algunos casos (como el fenobarbital), la N-glucosilación constituye una importante vía metabólica. Otras biotransformaciones comprenden N-hidroxilación, desulfuración de tiobarbitúricos hasta la forma de oxibarbitúricos; abertura del anillo del ácido barbitúrico y

N-desalquilación de N-alquilbarbitúricos hasta la forma de metabolitos activos (como mefobarbital que se transforma en fenobarbital). Una pequeña fracción del tiopental experimenta una reacción de desulfuración para generar el pentobarbital, un hipnótico de larga duración^{4,7,8,10}.

A nivel hepático se combinan de inmediato y con intensidad con algunas enzimas citocromo (CYP) e inhiben la biotransformación de otros fármacos y de sustratos endógenos como los esteroides; en forma recíproca otros sustratos pueden inhibir las biotransformaciones de los barbitúricos. Además del riesgo de una sobredosis peligrosa, los principales inconvenientes de los barbitúricos son que provocan un alto grado de tolerancia y dependencia, ya que producen una intensa inducción de la síntesis de las enzimas de conjugación y del citocromo P450 del hígado, lo que aumenta la velocidad de la degradación metabólica de muchos otros fármacos y sustancias endógenas como hormonas esteroideas, colesterol, sales biliares y vitaminas K y D, también originan varias interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas¹².

La eliminación de los barbitúricos es fundamentalmente renal. Es más rápida en jóvenes que en los ancianos y los lactantes, y la semivida aumenta durante el embarazo en parte por la expansión del volumen de distribución. Los barbitúricos de acción prolongada (eliminación lenta) escapan de la biotransformación hepática y son capturados por el riñón para eliminarse hasta en un 90% en orina sin transformar. Los barbitúricos de acción rápida se eliminan en poca proporción como tales. Los de acción ultrarrápida se transforman casi totalmente, eliminándose apenas un 0,3% por la orina. El mecanismo de excreción renal consta de dos fases: - filtración glomerular - reabsorción tubular, que explica la lentitud de la excreción renal de los barbitúricos de acción prolongada. En promedio, 25% del fenobarbital y prácticamente todo el aprobarbital se excretan sin modificaciones por la orina. Los barbitúricos de acción corta se reabsorben casi totalmente debido a su gran liposolubilidad^{4,7,10,11}.

Desde un punto de vista meramente toxicológico los barbitúricos producen neurotoxicidad debido a un aumento de la entrada de calcio en la neurona. La mitocondria es una diana intracelular de los barbitúricos, ya que despolariza la membrana mitocondrial a través de dos mecanismos^{9,10}:

- secobarbital, amobarbital y amytal inhiben el complejo I de la cadena transportadora de electrones,
- tiobarbitales como el tiamylal y tiopental podrían tener un efecto de desacoplamiento sobre la fosforilación oxidativa.

Esta inhibición conlleva una reducción en la síntesis de ATP la cual a su vez potencia la apertura de los canales de calcio asociados al receptor NMDA. La alteración de la homeostasis del calcio conlleva a la muerte neuronal.

De forma experimental se ha comprobado que el comportamiento general de los barbitúricos es bifásico. A concentraciones medias y bajas experimentales en cultivos neuronales el efecto predominante es el neurotóxico, mientras que a mayores concentraciones se llega a observar un efecto neuroprotector^{4,8,9}.

La tolerancia a los efectos en el ánimo, la sedación y la hipnosis surgen con mayor facilidad, y esta es mayor a la que se observa a sus efectos anticonvulsivos y letales.

Los barbitúricos se combinan con otros depresores del SNC para causar depresión profunda, y de ellos el más frecuente es el etanol y también son comunes las interacciones con antihistamínicos de la primera generación. Intensifican los efectos depresores en SNC, productos como isoniazida, metilfenidato e inhibidores de monoaminoxidasa. Los barbitúricos inhiben en forma competitiva el metabolismo de otros medicamentos; sin embargo, el mayor número de interacciones medicamentosas es consecuencia de la inducción de las enzimas CYP del hígado y la desaparición acelerada de muchos fármacos y sustancias endógenas. Se apresura el metabolismo de las vitaminas D y K, lo cual puede entorpecer la mineralización de huesos y disminuir la absorción de calcio en individuos que reciben fenobarbital, y puede ser la causa de defectos señalados de coagulación

en neonatos cuya madre había recibido fenobarbital. La inducción de enzimas del hígado intensifica el metabolismo de hormonas esteroideas endógenas, lo cual puede originar perturbaciones endocrinas y también de los anticonceptivos orales, lo cual puede culminar en un embarazo no deseado. Los barbitúricos inducen también la generación de metabolitos tóxicos de los clorocarbonos por el hígado (cloroformo, tricloroetileno, tetracloruro de carbono) y en consecuencia estimulan la peroxidación de lípidos, algo que facilita la necrosis periportal del hígado, causada por tales fármacos^{4,7,8,13}.

Los casos leves de intoxicaciones se caracterizan por signos de embriaguez tales como; falta de coordinación, dificultad para coordinar las ideas, lentitud en el discurso oral, deterioro en el juicio, marcha atáxica, nistagmo y somnolencia.

En intoxicaciones graves el paciente se presenta en coma con respiración superficial, atonía, flacidez y arreflexia, hipotermia, bradicardia e hipotensión arterial. Incluso en paciente en coma profundo el pH se mantiene conservado sin acidosis respiratoria aunque es discutido y hay estudios que afirman que si se produce la acidosis respiratoria. Los pacientes en coma barbitúrico profundo pueden parecer que están en muerte cerebral con un EEG sin actividad. Este cuadro puede ser completamente reversible y cursar sin secuelas posteriores^{14,15}.

Los casos de sobredosis de barbitúricos pueden presentarse de manera característica con “quemaduras por barbitúricos”, o lesiones cutáneas ampollares vesiculares transparentes que aparecen en manos y glúteos, así como entre las rodillas. En casos más graves puede ocurrir un síndrome compartimental y rhabdomiólisis.

Los neonatos de mujeres tratadas con barbitúricos en el último trimestre de embarazo pueden presentar síndrome de abstinencia caracterizado por hiperactividad, temblores, falta de sueño e hiperreflexia^{4,14, 15, 16}.

En la intoxicación aguda y grave por barbitúricos la amenaza principal es el colapso circulatorio, que lleva al coma profundo durante el cual la broncoaspiración y el posterior desarrollo de neumonía aspirativa le confieren mayor gravedad a la intoxicación barbitúrica y junto al fallo renal constituyen las principales causas de muerte.

El tratamiento de las intoxicaciones por barbitúricos se basa en cinco pilares fundamentales:

1. ABCD: la primera acción es estabilizar al paciente, por ello se toman medidas para el control de la vía aérea (A: del inglés air way), la respiración (B: del inglés breath), control circulatorio (C: del inglés circulation) y valorar la presencia de algún grado de déficit neurológico (D). El soporte cardiorrespiratorio es la medida de tratamiento más importante (oxígeno, intubación de la vía aérea, evitar la broncoaspiración, líquidos intravenosos, vasopresores cuando estén indicados y mantener la temperatura corporal).
2. Descartar hipoglucemia.
3. Medidas de descontaminación: La depuración digestiva consiste en el lavado gástrico y en la administración de

carbón activado en una sola dosis de 25-50 gr en el adulto o dosis repetida (0.5-1.0 g/kg/4 horas) a lo largo de las primeras 24 horas sin asociación a un catártico debido a su potencial a que persista la diarrea, el desequilibrio electrolítico y la deshidratación. Está indicada hasta transcurridas 6-8 horas de la ingesta del tóxico dado el enlentecimiento el tránsito gastrointestinal en estas intoxicaciones. Considerando siempre el nivel de cooperación del paciente, nivel de conciencia, vaciado gástrico y presencia de vómitos. Existe suficiente evidencia que el uso de múltiples dosis de carbón activado incrementa la eliminación del tóxico por vía digestiva, mediante la interrupción de la circulación enterohepática/enterogástrica de las drogas o a través de la unión de cualquier droga que difunda desde la sangre hasta la luz intestinal. La administración de carbón activado a dosis elevadas (15,6-18,75 g/h) y sin empleo de catárticos incrementó la eliminación de fenobarbital (semivida de 11,7±3,5 horas) y redujo de forma significativa el tiempo necesario para recuperar el nivel de conciencia (16+9 horas)^{4,14-17}.

4. Alcalinización urinaria: está indicada conjuntamente con las dosis repetidas de carbón activado, en los casos de intoxicación grave por barbitúricos de larga acción (fenobarbital, primidona, mefobarbital). Estos tienen un bajo peso molecular, son hidrosolubles, tienen baja unión a proteínas plasmáticas (< 40%) y una semivida prolongada. Además son ácidos débiles por lo que la manipulación del pH del medio interno, en este caso mediante alcalinización (administrando bicarbonato 1/6 molar intercalado entre los sueros salinos) facilitarán la eliminación renal del tóxico. La hipotasemia complica frecuentemente la administración de bicarbonato y debe ser corregida para alcanzar una adecuada alcalinización urinaria al verse favorecida la reabsorción tubular distal de potasio en intercambio con el ion hidrógeno^{4,14-17}.

5. En los casos más graves, que no responden a las medidas anteriores, y hay falla renal, se recurre a la hemodiálisis o hemoperfusión. El aclaramiento de fenobarbital con hemodiálisis es de 60 ml/min y de 77 ml/min con hemoperfusión. Sin embargo estas técnicas pueden ser mal toleradas en pacientes con inestabilidad hemodinámica e hipotensos (por vasoplejía o shock cardiogénico). En este caso, o cuando aquellas técnicas no se encuentran disponibles, la hemodiafiltración veno-venosa continúa a alto flujo es una técnica eficaz e indicada en los pacientes críticos inestable^{17, 18, 19, 20, 21}.

Conclusiones

Los barbitúricos son fármacos en desuso debido a su estrecho margen terapéutico, la dependencia y posterior tolerancia que provoca un aumento potencial de su toxicidad, así como el empleo de fármacos más seguros, en ocasiones con similar eficacia y con una toxicidad mucho menor como son las benzodiazepinas.

A pesar de que solo se emplean en el tratamiento de casos

concretos, continúan asociados a numerosas muertes por sobredosis ya sea accidental o suicida. Relacionadas estas últimas sobre todo con que en casos de intoxicaciones la sintomatología queda claramente definida en etapas avanzadas del cuadro, donde se incrementa el riesgo de complicaciones. Situación que si bien no constituye una razón concluyente para retirarlos del mercado si lo es para restringir sus usos terapéuticos.

Referencias

1. Nolla J. Intoxicaciones por benzodiazepinas y barbitúricos. En: Moran-Chorro I, Baldira-Martínez de Irujo J, Marruecos-Sand L, Nogué-Xarau S. Toxicología clínica. Madrid: Grupo difusión; 2011. 167p.
2. Gibert-Rahola J, Álvarez E, Baca E, Bobes J, Casais I, et als. Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar, 4 ed. Madrid: Aula médica; 2011. 66p.
3. Escobar-Román R, Jiménez-López E, Alonso-Cáceres B, Martínez-Montalbán CM, García-Silveiro DM, et als. Intoxicación aguda por ingesta intencional de fenobarbital sódica [Internet]. Rev Toxicol. 2012 [citado 26 febrero 2018]; 29:132-34. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/919/91931401010.pdf>
4. Ruiz-Cuesta M, Caballero-Martínez L, Berberan-Morana C. Toxicología de los barbitúricos. Rev Fac Cien Salud [Internet]. 2013 [citado 28 febrero 2018]; 10. Disponible en: http://www.aux.es/publicaciones/archivo/CCSREV13_001.pdf
5. Afandijev I, Aziziv V. Poisoning by psychopharmacological drugs in Azerbaijan: the results of 8-year prospective observation [internet]. Georgian Med News 2017 [citado 2 mayo 2018]; 272: 138-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29227273>
6. González Valiente ML, Pérez Echemendia JO, González Delgado CA, Capote Marrero B. mortalidad por intoxicaciones agudas producidas por medicamentos. Cuba, 1995-1996 .Rev Cubana Farm. 2000 [citado 2 mayo 2018]; 34(1): 25-33.
7. Castillero-Mimenza O. Barbitúricos: efectos, mecanismos de acción y toxicidad [Internet]. Psicología y mente: Psicofarmacología; 2018 [citado 28 febrero 2018]. Disponible en: <http://psicologiymente.net/psicofarmacologia>
8. Rand HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Pharmacology 8 ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2016. 546p.
9. Jhon-Mihic S, Adron-Harris S. Hipnóticos y sedantes.

- En: Goodman G, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12 ed. México: McGraw Hill Interamericana editores; 2012. 457p.
10. Hurlle MA, Montí J, Florez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En: Florez J. Farmacología humana, 6 ed. Madrid: Elsevier Masson; 2014. 447p.
11. Varona J, Escribano E, Martín-Calderón JL. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el laboratorio. *Rev Diagn Biol.* 2001; 50(1)
12. Gallego-Fernández A, de Sande-García MA, Martín-Fernández AM, González-Galán MJ. Aspectos fundamentales del citocromo P 450. Madrid: Además; 2011. 93p.
13. Mínariková M, Fojtiková V, Vyzkocilová E, Sedáček J, Sikuct M et al. The capacity and effectiveness of diosmectite and charcoal in trapping the compounds causing the most frequent intoxications in acute medicines: a comparative study [Internet]. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017 [citado 3 mayo 2018]; 52: 214-20. Doi:10.1016/j.etap.2017.04.011. Epub2017Apr17
14. Los barbitúricos (depresores) y sedantes [Internet]. Banco atlas; 2003 [citado 28 febrero 2018]. Disponible en: <http://www.bancoatlas.py/>
15. Merino-Rubio C. Intoxicaciones por fármacos [Internet]. Servicios Navarros de salud [citado 1 marzo 2018]. Recuperado de: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/16.Toxicologia%20Clinica/Intoxicaciones%20por%20farmacos.pdf>
16. Mandal A. Riesgos del Barbitúrico [Internet]. *News Medical*; 2018 [citado 2 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Barbiturate-Risks-%28Spanish%29.aspx>
17. La intoxicación por barbitúricos: síntomas, efectos, primeros auxilios [Internet]. *Medsaludin.es*; 2018 [citado 2 marzo 2018]. Disponible en: <http://www.medsaludin.es>
18. Peña LM, Zuluaga AF. Protocolos de manejo del paciente intoxicado 1 ed. Colombia: Universidad de Antioquia; 2012. 106p.
19. Roa-Bernal JA, Uribe-Granja C, Pardo-Herrera J, Delgado-Rodríguez O. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Intoxicaciones por medicamentos. Bogotá: Seguro social salud. 31p.
20. Mintegi-Raaso M. Intoxicaciones medicamentosas. Protocolos diagnóstico-terapéutico de urgencias pediátricas [internet]. Vizcaya: AEP [citado 2 marzo 2018]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/intoxicaciones_medicamentosas.pdf
21. Ruhe M, Grautof F, Kahler J, Pohler T. Suicide attempt by means of phenobarbital overdose. Effective treatment with continuous veno-venous hemodialysis [Internet]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016 [citado 3 mayo 2018]; 111(2):141-4. doi: 10.1007/s00063-015-0046-7