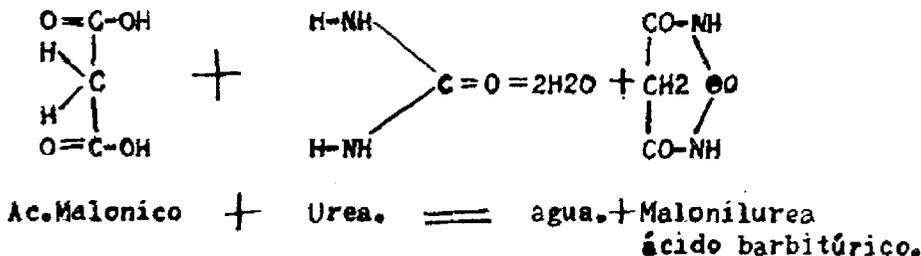


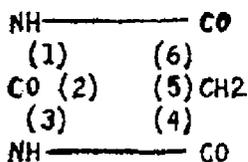
## Las causas de intoxicación por el uso de los derivados del ácido barbitúrico

POR EL DR. DEMETRIO LOPEZ

**E**L Veronal es el hipnótico número 1 en la muy dilatada serie de medicamentos derivados del ácido barbitúrico, y lo es tanto en su orden numérico como en la necesidad de presentarlo como tipo de estudio en cualquier trabajo que se emprenda con los medicamentos de esta serie, a pesar de que los recién descubiertos nos ofrecen modalidades tan diferentes que avanzando más en el curso de las investigaciones los vemos que pasan de la acción simplemente hipnótica a la de anestesia general, ya que ésta se produce por la introducción del medicamento por una vía totalmente diferente a la más generalmente empleada en los métodos generales de anestesia, y si esto suprime los peligros de los síncope en los primeros momentos de la anestesia, en cambio son susceptibles de determinar accidentes graves de intoxicación. Para evitar estos accidentes y limitar el uso inmoderado que se hace de los derivados malónicos nos proponemos determinar y fundar en la acción farmacodinámica de estas sustancias su aplicación más exacta, para lo cual me permito presentar a ustedes la siguiente clasificación basada en sus determinantes químicas, partiendo del núcleo ácido barbitúrico o malonilurea que es un ureido de cadena cerrada y que se presenta así:



Núcleo que se numera en la forma siguiente:



Los dos hidrógenos del C. número 5 por formar sistemas de Vorlender con los carbonilos números 4 y 6 son sustituibles por halógenos, alquilos, etc. Así es que en los derivados alquilados habrá que hacer notar el número en que están sustituidos o bien preceder el nombre de una N o una C mayúsculas, según que los sustituyentes estén en los nitrógenos 1 y 2 o en el carbón 5. La nomenclatura actual es la de los números; es anticuada pero algo usada la de las letras, en los nombres químicos de los derivados del ácido barbitúrico usaremos solo números.

NOMBRE QUIMICO:	NOMBRE COMERCIAL Y SINONIMIA
5-5 Dietil-malonil-urea.	{ Acido dietil-barbitúrico. { Veronal. { Barbitone. { Malonal. { Barbital,
5-5 Dietil-propil-malonil-urea.	{ Veronal sódico.
5-5 Di-propil-malonil-urea.	{ Proponal.
5-5 Fenil-etil-malonil-urea.	{ Ac. Fenil-etil-barbitúrico. { Fenil Barbital. { Gardenal. { Luminal.
5-5 Fenil-metil-malonil-urea.	{ Rutonal.
5-5 Ciclohexenil-Etil-malonil-urea.	{ Tetrahidro gardenal. { Tetrahidro luminal. { Fanodormo.
5-5 Butil-etil-malonil-urea.	{ Soneril. { Neonol.
5 5 Di-alil-malonil-urea.	{ Dial, Ciba. { Di-propenil-malonil-urea.



Cuando se agrega sulfato de amonio a una solución de veramón cristaliza el complejo 1-1 antes mencionado, quedando aislado el complejo y libre una molécula de piramidón.

Cuando se ha substituido una H de una de los NH del Veronal por un alkilo, el nuevo producto ya no puede formar estos complejos. Así N-Metil-Veronal y N-Fenil-Veronal ya no dan compuestos definidos con el Piramidón, la antipirina o la lactama de la sarcosina, como lo demuestra la falta completa de regularidad en las curvas de los puntos de fusión y de solidificación.

Los homólogos del Veronal y el Veronal mismo forman los complejos antes mencionados, siempre y cuando sus dos grupos NH no hayan sufrido ninguna substitución.

Se han obtenido compuestos cristalizados formados por: 1-Luminal y 1-Piramidón; 2-Luminal y 1-Sarcosina (lactama), que tienen sus puntos de fusión a 132° y 127° respectivamente.

Por las curvas de los puntos de fusión se ha demostrado la existencia de los siguientes compuestos:

1.—Acido Barbitúrico y 1-Antipirina,

2.—Acido Barbitúrico y 1 Sarcosina (lactama)

pero no han podido ser cristalizados.

Otros numerosos derivados del ácido barbitúrico han sido estudiados formando ya una larga lista sin que por ahora se hayan comercializado.

Frank Underhiel y Oscar Jhonson estudiaron recientemente seis derivados etéreos que son:

1o.—Etil-benzyl-oximetil-malonilurea,

2o.—Etil-etoxymetil-malonilurea,

3o.—Etil N. butoxymetil-malonilurea,

4o.—Etil metoxymetil-malonilurea,

5o.—Etil propoxymetil-malonilurea,

6o.—Iso-butoxymetil-malonilurea,

que producen los siguientes efectos comparados con el tipo veronal administrado por vía subcutánea a la rata según dichos autores.

	mínimum de dosis letal	coeficiente de toxicidad	mínimum de efecto narcótico en rata	coeficiente de eficien- cia	margen de seguridad.
	mgm. por kgms.	Veronal	mg. por kgmos.		%
Veronal	0.400	1.00	0.200	1.0	50
1o.—	0.225	1.75	0.150	1.3	33
2o.—	0.450	0.80	no produce narcosis	0.0	0
3o.—	0.450	0.80	..	0	0
4o.—	0.350	1.14	narcosis y parálisis	1 0.20	40
5o.—	0.800	0.50	negativo	0	0
6o.—	0.350	1.14	0.211	1	43

por este resumen se ve que la droga No. 1 el etil-benzyl-oximetil-malonilurea es la que tiene mas semejanza con el barbital, siendo inferiores en eficiencia por lo que seguramente no han merecido la atención industrial.

Nielsen, Higgins y Spruth determinaron que la dosis mínima letal es para el gato ministrando la droga por vía oral así:

(Veronal)

Dietil malonilurea	0.400 mgs. por kilo
Di-butil malonilurea	0.13 „ „ „
Benzil-etil-malonilurea	0.4 „ „ „

Las experiencias de Carnot y Tiffeneau establecen que el N. butiletal malonilurea (Neonal o Sonoril) y el Iscamil etil malonilurea (Amytal) son tres veces tan eficientes como el veronal cuando se administra por vía oral al perro y el Neonal es tres veces tan tóxico como el veronal; su eficiencia es tres veces la del veronal, una vez y 1 y medio la del luminal, e igual al Dial cualquiera que sea su vía de introducción.

Pohl encontró experimentando en conejos que el Dial es más tóxico que el isopropil etil malonilurea (Alonal).

Shonle y Moment encontraron que 0.30 por kilo de la sal de sodio del Veronal por vía subcutánea en el conejo produce sueño efectivo; encontraron que el veronal, el neonal o soneril y el benzil etil malonilurea producen estornudo y náuseas en el gato, con los dos primeros sigue a las molestias anteriores un sueño tranquilo que duró de 2 a 3 días según la dosis; el benzil etil malonilurea produjo gran salivación y más náuseas que los otros dos y treinta minutos después de su administración determinó convulsiones semejantes a la del envenenamiento estrícnico que duraron cerca de media hora y en seguida sueño comparable al del veronal.

La dosis letal de esta substancia en gatos produce congestiones al cerebro, hígado e intestino siendo congestiones más intensas las producidas por el benzil etil malonilurea.

Nielsen, Higgins y Spruth encuentran que en los perros el Neonal es dos veces tan tóxico y tres veces tan eficiente como el veronal.

Carnot y Tiffeneau experimentando con perros, dicen que el Neonal o Sonoril es tres veces tan tóxico y tan eficiente que el veronal.

Shonle y Moment demuestran que el Soneril produce sueño profundo en una hora y media en dosis subletales a los perros y que el efecto desaparece más lentamente que con el veronal y el soneril.

Administrando a gatos por vía oral las drogas en estudio, se encontraron como mortales las siguientes; por kilo de peso.

(Di-etil)	Barbital... ..	280 miligramos
(Iso-amil-etil)	Amytal.....	100 ..
(Iso-propil-etil-Ca)	Ipral-etil) .....	140 ..
(Butil-etil)	Neonal.....	84 ..
(Ciclohexenil-etil)	Fanodormo ....	120 ..

Treinta gatos fueron divididos en cinco grupos de seis cada uno y se les administraron diversos tantos de las dosis letales de cada droga; se hicieron las siguientes observaciones: Postura. efecto hipnótico, frecuencia de movimientos cardíacos y respiratorios, analgesia. temperatura rectal, reflejo fotomotor, reflejo córneo, corrección de posiciones anormales, carrera normal, reflejo Patelar y tono de los músculos de los miembros traseros y condición general.

El Fanodormo es el más depresivo e hipnótico, produciendo sólo una moderada depresión en la respiración y el que menos rigidez muscular y temblor produjo. El Amytal le sigue, sólo que tiene mayor efecto sobre la respiración. El Ipral es el más peligroso pues a pesar de ser el menos depresor su efecto es el más duradero, tardando el sujeto en recobrar el conocimiento más tiempo que con los otros.

Para producir un estupor, que llegue a la categoría de anestesia es necesario dar cuando menos el 50% de la dosis letal.

No hubo más efectos dignos de tomarse en consideración, sobre la velocidad del corazón y el tamaño de la pupila.

Natham Edy, sobre la costumbre al veronal se encuentra lo siguiente:

1o.—Que ninguna tolerancia al barbital se desarrolla en los gatos después de una larga y continua administración a dosis hipnóticas.

2o.—Durante los primeros días de la administración de pequeñas dosis de barbital a gatos aparecieron efectos de acumulación, después, continuando las mismas dosis desaparecen estos efectos. Probablemente después de la absorción hay una descarga de barbital como sucede con los bromuros. Este ciclo se repitió varias veces cuando se aumentaron las dosis.

3o.—Excepto en un animal. ningún efecto de intolerancia o de acumulación se desarrolló en los gatos después de una larga y continua administración de la dosis hipnótica. En uno de los animales, que fué la excepción la droga tuvo acción depresora desde el principio.

El mismo autor (M. Edy) refiriéndose a la eliminación de la malonil-urea, llega a las conclusiones siguientes:

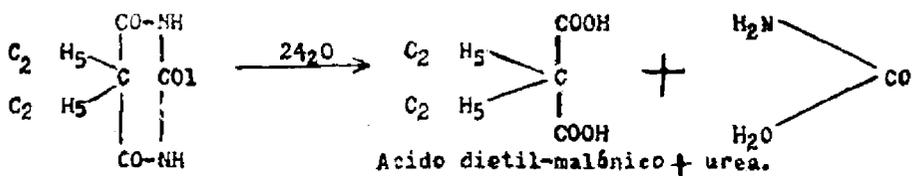
1o.—Cuando una dosis fija de veronal se administra diariamente a gatos por vía digestiva, su excreción por la orina es retardada durante la primera semana y aumentada durante la segunda.

2o.—La lentitud o retardo de la excreción se acompaña del efecto

acumulativo de la droga, pero esta acumulación desaparece después del aumento excretorio secundario.

3o.—Esta secuela en la excreción de la droga y sus efectos se repiten cuando la dosis es nuevamente aumentada.

Ahora bien, siendo el núcleo de la Malonil-urea hexatómico está en condiciones estereo-químicas muy favorables para su estabilidad, dado que viene a ser un caso de ciclo poliplanar en su forma cetónica y probablemente monoplanar en su forma enólica, núcleos ambos muy estables, sólo así se explica su invariabilidad frente a los procesos demolidores del organismo para transformar los productos ingeridos en formas fáciles de eliminar, por hidrólisis, el Barbital o Veronal, que viene a ser el más sencillo de los hipnóticos de esta serie, debería dar:



Pero como de acuerdo con los estudios mencionados el veronal se elimina sin sufrir transformaciones algunas, sobre un 70 a 80% de la droga ingerida y para el resto que transforma el organismo no hemos encontrado explicación alguna sobre el hecho y los autores dan estas transformaciones como completamente desconocidas.

Creemos, en apoyo de nuestra teoría, que si la parte retenida por el organismo sufre transformaciones, éste tendrá que eliminar el ácido malónico bisustituído que queda después de la hidrólisis y cuya excreción es tanta más difícil cuanto más complejos, son los restos bicarbonadas que están substituyendo a los hidrógenos 5-5 del núcleo de la malonilurea y que después de la hidrólisis será, como antes decimos, un ácido malónico bisustituído 2-2. Confirma esto el hecho de que las dosis mínimas letales van disminuyendo conforme se complica la molécula.

De esto se desprende que el núcleo malónico no es culpable de los accidentes de intoxicación y que debemos continuar la investigación buscando en los elementos de transformación tanto la causa de la hipnosis como la de la intoxicación.