

ALGUNOS ASPECTOS DE FISIOPATOLOGIA EN LA INTOXICACION BARBITURICA¹

GILBERTO MOLINA-BALLESTEROS,^{2, 3} DANIEL VALTIERRA-GUERRA³
ALFREDO PIÑEYRO-LÓPEZ³

Durante el proceso de intoxicación barbitúrica la acumulación de CO₂ conduce a una acidosis de tipo respiratorio. Asimismo, se produce disminución en la concentración de oxígeno. A pesar de que todos estos factores son estimulantes del centro respiratorio, éste no responde a ninguno de ellos. Esto quizás explique en parte, la poca efectividad de los medicamentos llamados analépticos. La respiración artificial mejora el equilibrio gaseoso y ácido básico del paciente. (GAC. MÉD. MÉX. 100: 547, 1970.

LOS BARBITÚRICOS ocupan un lugar prominente entre los medios suicidas empleados en algunos países tales como Canadá, Estados Unidos y Alemania.¹⁻³

El mecanismo de acción de los barbitúricos no ha sido completamente elucidado. Su acción sedante se ha atribuido a una depresión del sistema reticular activador del tronco cerebral. En dosis elevadas su efecto hipnótico se ha comparado con una anestesia profunda. Bajo estas circunstancias se ha observado una depresión en los fenómenos de óxido-reducción.⁴⁻⁵

La absorción, metabolismo y excreción de los barbitúricos varía de acuerdo con los radicales substituidos en su estructura química básica y su constante de disociación. Esta última es de primordial importancia en su eliminación renal.⁶⁻⁸

La literatura concerniente al tratamiento de la intoxicación barbitúrica es amplia y variable. Diuresis forzada utilizando urea o manitol acompañados de soluciones alcalinas y el efecto de diálisis peritoneal o extracorpórea han sido medidas eficaces en la disminución del coma barbitúrico.⁹⁻¹³ En cuanto al uso de analépticos en el tratamiento de la intoxicación barbitúrica, las observaciones comunicadas han sido objeto de cierto grado de controversia.¹⁴⁻¹⁹ Raevskaya²⁰ ha informado sobre resultados

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 10. de octubre de 1969.

² Académico correspondiente.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Nuevo León.

positivos utilizando *bemigríde*; sin embargo, Daly y col.¹⁹ no han obtenido resultados semejantes. Klem²¹ opina que el pentileno tetrazol es el más efectivo de los analépticos. En general, la búsqueda del analéptico más eficaz y con mayor margen de seguridad en el tratamiento de la intoxicación barbitúrica aún continúa.

En el laboratorio de los autores²²⁻²⁴ se han estudiado algunos aspectos de la fisiopatología de la intoxicación barbitúrica y su tratamiento en perros utilizando pentobarbital. Una de las observaciones preliminares indicó que bastaba la operación de una traqueotomía para incrementar la DL_{50} . Esta observación encaminó a llevar al cabo un estudio comparativo de la eficacia de los analépticos en relación al uso de la respiración artificial en el tratamiento del coma barbitúrico. Los resultados de esta investigación demostraron que la respiración artificial era una medida más efectiva que el uso de analépticos.

Estas observaciones confirmaron informes preliminares de otros laboratorios.²⁵ El aumento del CO_2 sanguíneo y del pH urinario obtenido hizo especular sobre la posibilidad de que la muerte producida por una sobredosis de barbitúricos podría ser consecuencia de un estado de acidosis respiratoria motivada por el aumento en la concentración del CO_2 sanguíneo, ocasionado a su vez por depresión en la ventilación pulmonar. En el presente trabajo se han observado con mayor detenimiento los cambios en pH sanguíneo y urinario así como las variaciones en CO_2 y O_2 arteriales en condiciones semejantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se llevaron a cabo en 22 perros de sexo femenino de raza indeterminada y de aproximadamente 10 a 20 kg de peso. Los animales se dividieron en dos lotes de 11 perros cada uno. Ambos grupos fueron intoxicados por vía oral con una dosis inicial de 65 mg/kg de peso de pentobarbital sódico. Dosis subsecuentes fueron administradas por vía endovenosa a razón de 2 mg/kg de peso cada 10 minutos. El grupo uno se dejó evolucionar espontáneamente y al grupo dos se le administró respiración artificial utilizando una bomba Palmer.

En ambos grupos se determinaron periódicamente las concentraciones de CO_2 y O_2 arterial por método volumétrico, utilizando un gasómetro Van Slyke. También se hicieron determinaciones del pH sanguíneo y urinario utilizando un radiómetro modelo PHM4.

RESULTADOS

1. Alteraciones en pH sanguíneo.

En el grupo sin tratamiento, el pH sanguíneo descendió paulatinamente y en forma significativa ($p < 0.001$) de los 120 minutos en adelante. El grupo tratado con respiración artificial se mantuvo en niveles normales durante todo el período que duró el experimento.

2. Alteraciones en las concentraciones plasmáticas de CO_2 .

Los niveles de CO_2 plasmáticos en el grupo sin tratamiento fueron aumentando en forma progresiva y significa-

tiva ($p < 0.001$) a partir de los primeros 60 minutos. En el grupo tratado, la concentración de CO_2 se mantuvo en niveles normales con ligeras variaciones.

3. *Alteraciones en las concentraciones plasmáticas de O_2 .*

Ocurrió un descenso significativo ($p < 0.01$) en los niveles plasmáticos de O_2 a partir de los 60 minutos de iniciada la intoxicación en el grupo sin tratamiento. En el grupo tratado los niveles de O_2 se mantuvieron dentro del margen normal.

4. *Alteraciones en el pH urinario.*

Durante el período de la intoxicación, el pH urinario aumentó considerablemente del valor inicial, en ambos grupos. Sin embargo, aun cuando el pH urinario del grupo sin tratamiento se mantuvo por debajo del grupo tratado, la diferencia fue significativa.

5. *Dosis y duración de la intoxicación.*

La dosis requerida para ocasionar la muerte en el grupo sin tratamiento fue de 86.98 ± 6.93 mg/kg de peso y la duración de la intoxicación fue de 111.72 ± 34.97 minutos. En grupo tratado con respiración artificial la dosis total para ocasionar la muerte fue de 154.12 ± 30.06 mg/kg de peso y la duración de la intoxicación fue de 391.80 ± 129.41 minutos. En ambas variables las diferencias entre los grupos fueron significativas.

DISCUSIÓN

Los resultados experimentales permiten obtener una visión general del proceso de intoxicación barbitúrica y al mismo tiempo, evaluar el efecto de la respiración artificial en este tipo de intoxicación. En los animales testigo se produce hipercapnea debido probablemente a la depresión respiratoria; este acúmulo de CO_2 produce casi seguramente un estado de acidosis. La depresión respiratoria causante de la hipercapnea ocasiona a su vez disminución en el oxígeno sanguíneo. De esta manera, los estímulos que normalmente excitan el centro respiratorio se encuentran presentes. Esto podría explicar en parte la pobreza de la respuesta a los llamados medicamentos analépticos.²⁵

Al parecer no son únicamente la depresión respiratoria, y sus consecuencias lo que causa la muerte de los animales experimentales, pues llega un momento en que a pesar de mantener una buena oxigenación, el animal sucumbe. Pero al menos en las primeras horas de la intoxicación barbitúrica el tener una buena ventilación pulmonar cambia notablemente el curso de la intoxicación.

El pH de la orina se eleva tanto en el grupo testigo y en el tratado. Ello lleva a suponer que puede existir una pérdida de bases a través del riñón. Strickeler y col.²⁶ mencionan que la alcalinización de la orina aumenta la excreción renal de algunos barbitúricos con valores relativamente bajos de pK; sin embargo, este factor no parece ser muy importante en el perro intoxicado, ya que la alcalinización ocurre en ambos casos. Tomando en cuenta estos fac-

tores, se puede pensar que en las fases finales de la intoxicación barbitúrica existe un estado de acidosis por pérdida de bases por el riñón, que pudiera ser compensada al administrar sustancias alcalinizantes durante el tratamiento. No es posible explicar por qué habiendo un estado de acidosis, o bien un pH normal en sangre, se incrementa el pH urinario en la intoxicación barbitúrica. Se ha supuesto que se debe a un fenómeno de anestesia celular en el riñón, y que este mecanismo trastorne los mecanismos normales de retención de bases.

REFERENCIAS

- Moeschlin, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart, Ed. Georg Thieme Verlag, 1964, p. 1.
- Richman, A. y Orlaw, R.: *Barbiturate mortality as an index of barbiturate use*. Canada 1959-1963. *Can. Med. Ass. J.* 93: 1336, 1965.
- Le Breton, R. y Carat, J.: *Suicides par les dérivés barbituriques associés alcool éthylique*. *Ann. Med. Leg.* 45: 78, 1965.
- Moeschlin, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart, Ed. Georg Thieme Verlag, 1964, p. 465.
- Litter, M.: *Farmacología*. Buenos Aires. Ed. Ateneo. 1964, p. 159.
- Goth, A.: *Farmacología Médica*. México, Ed. Interamericana 1969, p. 239.
- Stewart, C. P. y A. Stollman, A.: *Toxicology. Mechanisms and Analytical Methods*. New York. Academic Press, 1960. Vol. 1, p. 86.
- Shanker, L. S.: *Mechanism of drug absorption and distribution*. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1: 29, 1961.
- Kyle, L.; Jeghers, M.; Walsh, W.; Doolan, P.; Wichinsky, H. y Pallota, A.: *The application of hemodialysis to the treatment of acute barbiturate poisoning*. *J. Clin. Invest.* 32: 364, 1953.
- Schreiner, G. E.: *The role of hemodialysis in acute poisoning*. *Arch. Int. Med.* 102: 896, 1958.
- Lassen, N. A.: *Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalization of the urine*. *Lancet*, 2: 3, 1960.
- Myschetzky, A. y Lassen, N. A.: *Urea-induced, osmotic diuresis and alkalization of urine in acute barbiturate intoxication*. *J.A.M.A.* 185: 936, 1963.
- Lassen, N. A. y Myschetzky, A.: *Treatment for barbiturate intoxication*. *J. A.M.A.* 188: 87, 1964.
- Campion, D. S., y Nort, J. D.: *Effect of protein binding of barbiturates on the rate of removal during peritoneal dialysis*. *J. Lab. Clin. Med.* 66: 549, 1963.
- Hamburger, W. E.: *A study of the promiscuous use of the barbiturates*. *J.A.M.A.* 112: 340, 1939.
- Koppanyi, T. y Fazekas, J. E.: *Acute barbiturate poisoning. Analysis and evaluation of current therapy*. *J.A.M.A.* 220: 559, 1950.
- Reed, C. E.; Driggs, M. F., y Foote, C. C.: *Acute barbiturate intoxication*. *Ann. Int. Med.* 37: 290, 1952.
- Myschetsky, A.: *The significance of megrimide in the treatment of barbiturate poisoning*. *Danish Med. Bull.* 8: 33, 1961.
- Daly, M. J.; Lightowler, J. E., y Pickering, R. W.: *Taloximine, a new respirator stimulant with bronchodilator properties*. *Brit. J. Pharmacol.* 35: 283, 1969.
- Raevskaya, V. V.: *Sovremennos sostavnye lecheniyapri otravleniyakh Barbituratemi*. *Zh Otd Vypusk Farmakol-toksikol* 20: 54, 1965.
- Klemm, W. R.: *Physiologic responses to equivalent doses of doxapram and various analeptic combination in acute barbiturate narcosis in dogs*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8: 505, 1966.
- Salazar Vela, A.: *Intoxicación barbitúrica y tratamiento*. Tesis Recepcional, Fac. de Medicina. Universidad de Nuevo León, 1963.
- Molina, G.; Santoyo, C.; Piñeyro, A. y de la Garza, S. A.: *Estudio de la fisiología de la intoxicación barbitúrica en el perro*. VIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, México, 1965.
- Molina, G.; Santoyo, M. C. y Piñeyro, A.: *Barbiturate poisoning*. III Congreso Mundial de Farmacología, Sao Paulo, 1966.
- Pissanty, J.: *Reevaluación experimental de los métodos terapéuticos en la intoxicación barbitúrica*. *Medicina*, 42: 381, 1961.
- Strickeler, J. C.: *Forced diuresis in the management of barbiturate intoxication*. *Clin. Pharmacol. Therap.* 6: 693, 1965.