

Farmacocinética de barbitúricos

F. PAREDES SALIDO*, A. DOMÍNGUEZ MÁRQUEZ** y J. DE VICENTE Y CABALLERO**

*Doctor en Farmacia y Química Orgánica. Capitán del Cuerpo de Sanidad de la Armada
**Licenciados en Farmacia.

Laboratorio de Toxicología del Hospital Naval de San Carlos. San Fernando (Cádiz)

El artículo recoge un estudio sobre la farmacocinética de los barbitúricos. Comprende la absorción, según las vías de administración; la distribución, ya sea en sangre o en tejidos; la biotransformación que sufren en el metabolismo, la eliminación y la cinética de los barbitúricos, ya sean de acción rápida, intermedia o prolongada.

En la farmacocinética de barbitúricos se distinguen:

- absorción (vías de absorción);
- distribución: barbitúricos en sangre, barbitúricos en tejidos;
- metabolismo (biotransformación);
- eliminación;
- cinética.

Absorción

Vía oral. Cuando se administran por vía oral, la absorción se inicia en el estómago y se completa en el intestino delgado. Se absorben por difusión pasiva cuando está en forma de ácido libre o débil (pka 7.1-7.8), siendo, como en todos los fármacos, la porción no ionizada la más liposoluble. La liposolubilidad varía según el tipo de barbitúrico. A mayor liposolubilidad mayor absorción.

Vía rectal. La absorción es irregular.

Vía intramuscular y/o subcutánea. Es rápida, pero no es efectiva porque las sales sódicas solubles de los barbitúricos son irritantes.

Vía intravenosa. Es la vía que se emplea en situaciones de urgencia. A la media hora se pueden alcanzar importantes niveles, que a partir de las dos o tres horas alcanzan su máximo valor para comenzar a descender desde ese momento. El paso a la sangre depende del estado de ionización del barbitúrico y de su liposolubilidad.

Desde la sangre se difunde a todos los tejidos (incluido el SNC) dependiendo de su liposolubilidad, ya que tienen que

atravesar la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, el tiopental (muy liposoluble) se distribuye a los tejidos más irrigados llegando a los órganos vitales. Los barbitúricos atraviesan la barrera placentaria.

Distribución

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 la fijación es menor.

Biotransformación y metabolismo

El órgano principal del metabolismo es el hígado, aunque algunos tiobarbitúricos se transforman en el riñón y el cerebro. El grado de biotransformación he-

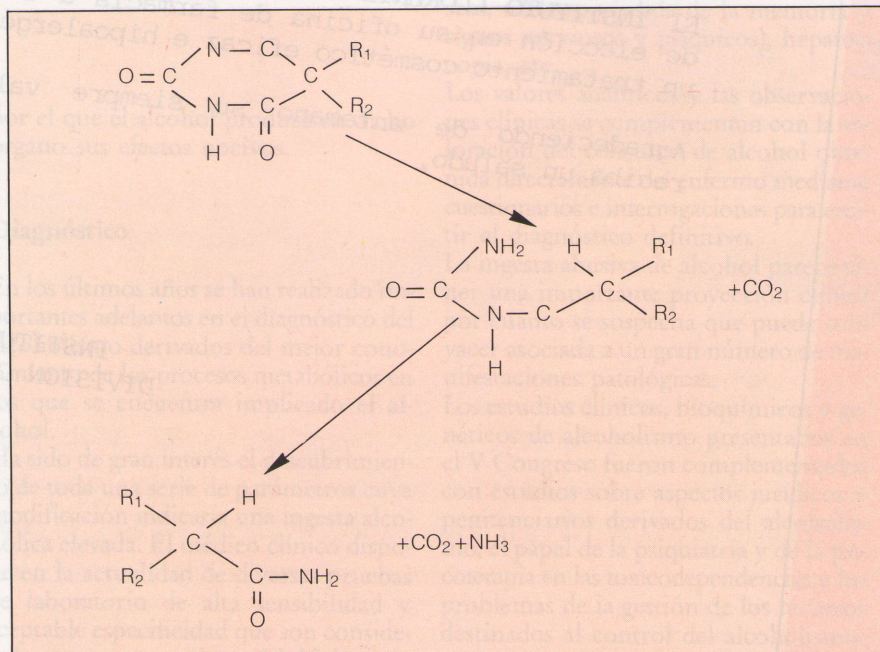


Figura 1. Apertura del anillo del ácido barbitúrico. Como se puede ver se trata de una desintoxicación seguida por el N-alkil-barbitúrico, que es de escasa significación para el resto de los barbitúricos. Este proceso fue llevado a cabo por Maynet & Van Dyke en 1949 y, posteriormente, Roth; demostrando que no aparece más del 0.1-0.3% de NH₃ y 0.4-0.5% de urea por este mecanismo.

pática depende del tipo de barbitúrico. Muy intenso para los de acción rápida, menos intenso para los de acción intermedia y poco acusado para los de acción prolongada.

El mecanismo de biotransformación es la oxidación de las cadenas laterales R1 y R2 en posición 5. El proceso de oxidación lleva a la formación de metabolitos polares (alcoholes, cetonas, ácidos carboxílicos y fenoles) que se eliminan fácilmente por vía renal.

Se produce una ruptura del anillo por hidrólisis, con inactivación de la droga (como se ve en la figura 2) aunque este proceso ocurre en poca proporción.

Por último se produce una conjugación con el ácido glucurónico (figura 3), dando compuestos más fácilmente eliminables por la orina.

El proceso de oxidación lleva a la formación de metabolitos polares que se eliminan por vía renal

Eliminación

Es realizada por el riñón. Como características en la eliminación podemos destacar:

- a) 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.
- b) Los barbitúricos de acción rápida se eliminan en poca proporción como tales.
- c) 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; se produce por difusión pasiva.

Cuadro 1. Fijación de barbitúricos en diferentes órganos y tejidos

	Cantidad de derivado 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

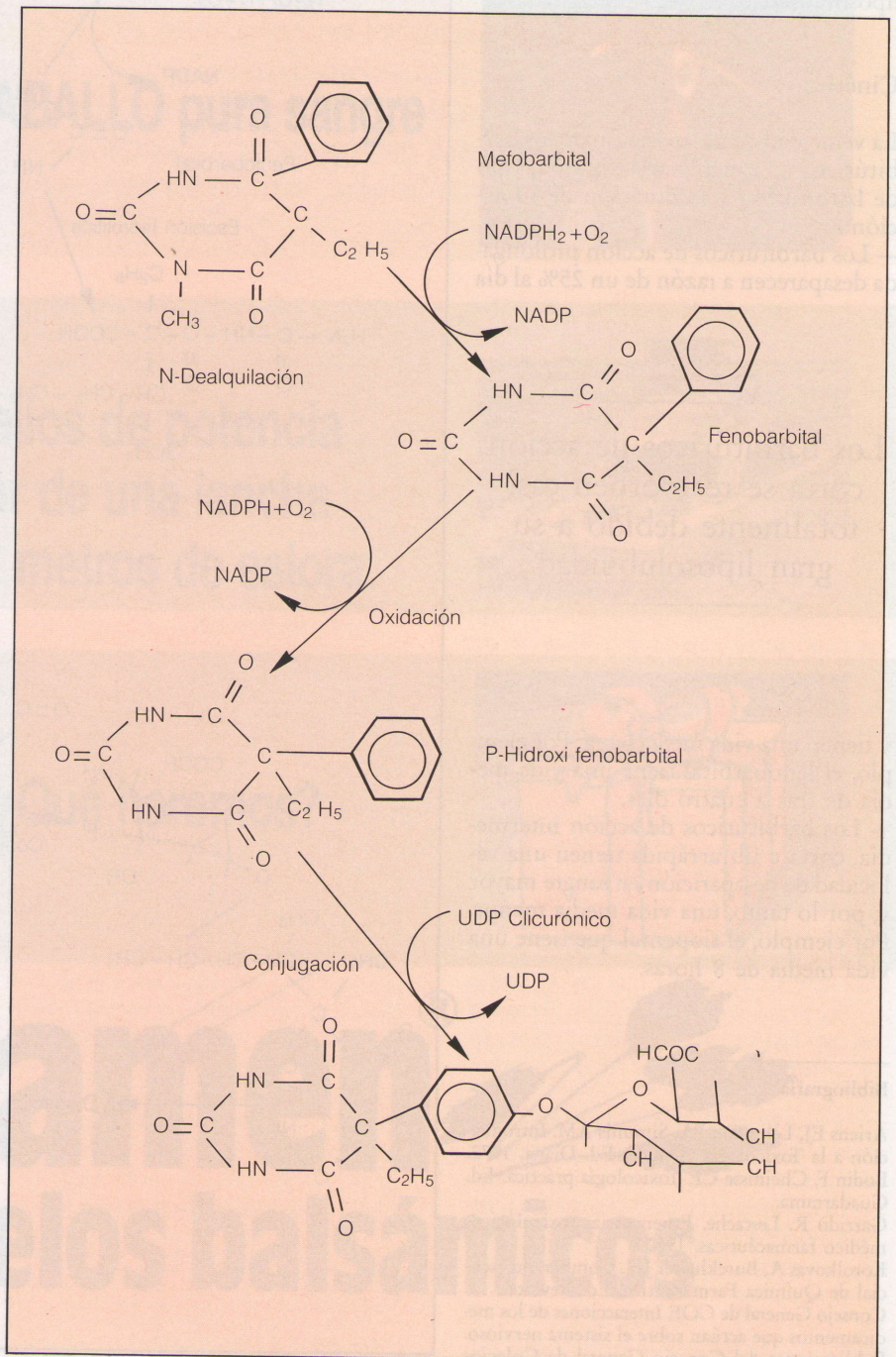


Figura 2. Biotransformación del mefobarbital.

La alcalinización de la orina disminuye la reabsorción tubular por aumentar la ionización (los barbitúricos son ácidos débiles) y disminuir la liposolubilidad. Por lo tanto, la alcalinización de la orina aumenta la eliminación renal del barbitúrico y se utiliza en el tratamiento de la intoxicación aguda por barbitúricos (administrando bicarbonato sódico). Los barbitúricos de acción corta se reabsorben casi totalmente debido a su gran liposolubilidad.

Cinética

La velocidad de desaparición de los barbitúricos en sangre varía según el tipo de barbitúrico y la duración de su acción:
 — Los barbitúricos de acción prolongada desaparecen a razón de un 25% al día

Los barbitúricos de acción corta se reabsorben casi totalmente debido a su gran liposolubilidad

y tienen una vida media larga. Por ejemplo, el fenobarbital tiene una vida media de tras a cuatro días.
 — Los barbitúricos de acción intermedia, corta u ultrarrápida tienen una velocidad de desaparición en sangre mayor y, por lo tanto, una vida media menor. Por ejemplo, el tiopental que tiene una vida media de 8 horas.

Bibliografía

Ariens EJ, Lehmann PA, Simunis AM. Introducción a la Toxicología General. Ed. Diana, 1972.
 Bodin F, Cheinisse CF. Toxicología práctica. Ed. Guadarrama.
 Garrido R. Lestache. Emergencias toxicológicas médico farmacéuticas. 1980
 Korolkovas A, Burckhalter JH. Compendio esencial de Química Farmacéutica. Ed. Reverte.
 Consejo General de COF. Interacciones de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1974.

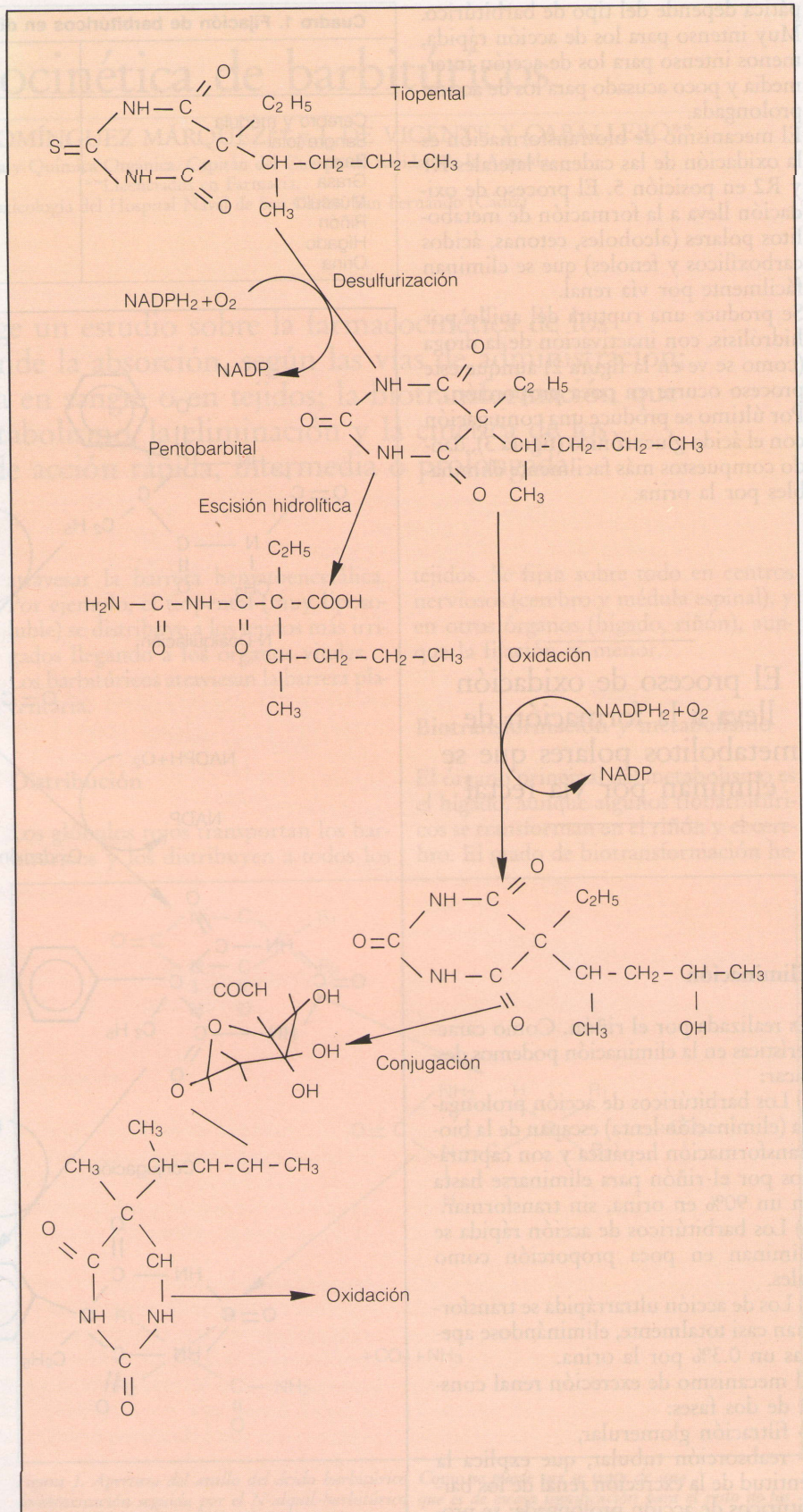


Figura 3. Biotransformación del pentotal sódico. Pasos intermedios hasta su definitiva oxidación.