



# BIOCIENCIAS

Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud

Vol. 10- año 2013

SEPARATA



## TOXICOLOGIA DE LOS BARBITURICOS

**Ruiz Cuesta, M.; Caballero Martínez, L.; Berberana Morán, C.**

**Universidad Alfonso X el Sabio**

Facultad de Ciencias de la Salud

Villanueva de la Cañada

© Del texto: Ruiz Cuesta, M.; Caballero Martínez, L.; Berberana Morán, C.  
octubre, 2013.

[http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSREV13\\_001.pdf](http://www.uax.es/publicaciones/archivos/CCSREV13_001.pdf)

© De la edición: CIENSALUD. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Alfonso X el Sabio.

28691, Villanueva de la Cañada (Madrid).

ISSN: 1696-8077

Editor: Gregorio Muñoz Gómez [biociencias@uax.es](mailto:biociencias@uax.es)

No está permitida la reproducción total o parcial de este artículo, ni su almacenamiento o transmisión por cualquier procedimiento, sin permiso previo por escrito de la revista BIOCENCIAS.

# TOXICOLOGIA DE LOS BARBITURICOS

**Ruiz Cuesta, Miguel**

Licenciado en farmacia por la Universidad Alfonso X el Sabio

**Lucia Caballero Martínez**

Estudiante de la Facultad de Farmacia de la Universidad Alfonso X el Sabio. (5º curso)  
y Diplomada en Fisioterapia por la Universidad Alfonso X el Sabio

**Carlos Berberana Morán**

Diplomado en Nutrición humana y dietética. Licenciado en Farmacia  
Profesor de toxicología en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad  
Alfonso X el Sabio

Dirección de correspondencia : Carlos Berberana Morán: [cmornber@uax.es](mailto:cmornber@uax.es)

## RESUMEN:

Los barbitúricos tienen una larga historia en la medicina, por sus efectos hipnóticos, sedantes, antiepilépticos y anestésicos. En este estudio nos planteamos si todavía está justificado su uso a pesar del estrecho margen terapéutico y la potencial toxicidad que presentan.

En comparación con otros fármacos con indicaciones similares, los barbitúricos no tienen unas cualidades terapéuticas significativamente mejores que los sitúen como fármacos de primera elección en la mayoría de los casos. Si bien hay contadas situaciones en las que los barbitúricos suponen la mejor opción como anticonvulsionantes neonatales, antiepilépticos o como fármacos preanestésicos.

En este estudio revisamos los posibles mecanismos de toxicidad tanto a nivel celular como a nivel orgánico, revelando así las razones por las que estos fármacos han sido relegados a un segundo plano en la mayor parte de sus indicaciones.

A nivel celular la causa principal de toxicidad observada se debe a la entrada masiva de calcio por apertura de los canales asociados al receptor de NMDA. Sin embargo a nivel orgánico los efectos adversos son una extensión de su efecto farmacológico.

De estos efectos tóxicos, prima el orgánico ya que los niveles tóxicos celulares se encuentran muy por encima de la dosis habitual tóxica.

**PALABRAS CLAVE:** Barbitúricos, toxicidad, NMDAr, benzodíacepinas.

## **ABSTRACT:**

Barbiturates have a long history in modern medicine, due to their hypnotic, sedative, and anesthetic anticonvulsant effects. In this study we evaluate whether it is justified their use despite the narrow therapeutic window and the potential toxicity presented.

Compared to other drugs with similar indications, barbiturates do not present significantly better therapeutic qualities which could place them as first choice drugs in most cases. Nevertheless there are few situations in which the barbiturates have special interest as neonatal anticonvulsant, antiepileptic or preanesthetic drugs.

In this study we reviewed the possible mechanisms of toxicity both in the cellular and organ level, revealing the reasons why these drugs have been relegated to the background in most of their indications.

At the cellular level the major cause of toxicity observed is due to the increase of intracellular calcium associated with the opening of the NMDA receptor. On the other hand the adverse effects at an organ level could be considered as an extension of its pharmacological effect.

Between both toxic effects, the cellular toxicity levels are much higher than the organ ones, leaving the first one to a secondary position.

**KEY-WORDS:** Barbiturates, toxicity, NMDAr, benzodiazepine.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Los barbitúricos han sido utilizados tradicionalmente como hipnóticos, sedantes, antiepilépticos y anestésicos[20]. En la actualidad su uso ha sido relegado únicamente a la anestesia y al tratamiento de la epilepsia [19]. Debido al estrecho margen terapéutico y la fácil intoxicación suicida, accidental o medicamentosa [17].

Según datos del año 2000 [17] 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 año. Así mismo existen dificultades en cuanto al diagnóstico de la intoxicación, debido 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.[17].

Habitualmente la intoxicación accidental provocada por barbitúricos 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 por tanto, una nueva ingesta que puede conducir a una sobredosis. Sin olvidar, entre las intoxicaciones accidentales de barbitúricos, la que acontece por el consumo accidental de estos fármacos por parte de los niños [17].

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. No obstante nunca se debe descartar los de acción corta y ultracorta en los pacientes vinculados al área médica y paramédica debido a sus conocimientos y accesibilidad a todo tipo de fármacos [17].

## **2. MECANISMO DE ACCIÓN Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA**

Los barbitúricos son un ejemplo de fármacos con múltiples acciones sobre su célula diana, la neurona. Por un lado se unen al receptor gamma-aminobutírico (GABA) produciendo la entrada del ión Cl<sup>-</sup> que hiperpolariza la neurona bloqueando el impulso nervioso (depresores inespecíficos del sistema nervioso central)[19]. Este efecto se produce tanto a nivel postsináptico como presináptico [23].

El lugar de unión de los barbitúricos al receptor GABA no se conoce con exactitud, si bien se sabe que es distinto al de las benzodiazepinas. El flumecenilo, antagonista competitivo de las benzodiazepinas, no presenta actividad antagónica frente a los barbitúricos hecho que demuestra un punto de unión alostérico distinto entre ambos.[24]. La unión a este receptor, si bien no se conoce el lugar de unión exacto, se ha demostrado que es distinta al de las benzodiazepinas. En otros estudios comparativos entre las benzodiazepinas y los barbitúricos el flumacenilo, no desplazaba a los barbitúricos revelando que el punto de unión con el receptor GABA es diferente [27].

Los estudios radiológicos en los que se administran conjuntamente GABA y benzodiazepinas marcadas con barbitúricos demuestran que estos últimos aumentan la unión al receptor GABA [25, 26]. Esto justifica el significativo aumento de la toxicidad cuando se combinan los barbitúricos con otras drogas.

Otra diana sobre la que actúan los barbitúricos son los receptores glutamatérgicos. Estos se dividen principalmente en AMPA, NMDA y receptores de kainato. El glutamato es un neurotransmisor con funciones excitatorias del sistema nervioso central, por lo que sus receptores constituyen una posible diana para los fármacos depresores. En el caso de los barbitúricos, estos actúan como antagonistas únicamente de los receptores AMPA y kainato, siendo selectivo para ellos[28, 29].

Los canales dependientes de voltaje de sodio contribuyen a la despolarización de la neurona para producir los impulsos eléctricos. Hay estudios que relacionan la actividad de los barbitúricos con estos canales. Sin embargo éstos demuestran que este efecto se produce a concentraciones muy por encima de las terapéuticas[30]. No obstante hay que tener en cuenta que existen múltiples tipos de canales de sodio y podría variar la sensibilidad de éstos ya que este efecto podría explicar la actividad anticonvulsivante de algunos barbitúricos como el fenobarbital [31].

Al contrario que los canales dependientes de voltaje de sodio, los de potasio influyen en la repolarización de la neurona entre otras cosas. Se ha visto que algunos barbitúricos inhiben estos canales normalmente a concentraciones muy altas lo que, paradójicamente, supone la repetida excitación de la neurona [33,34]. Este hecho explicaría el efecto altamente convulsionante de algunos barbitúricos como el metohexital [32].

Como última diana cabría citar 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 de éstos contribuyendo a la depresión neuronal. En concreto la inhibición de los canales del subtipo L, presente en el músculo cardíaco, explica en parte la profunda inhibición cardíaca de alguno de estos fármacos[35].

Las acciones farmacológicas de los barbitúricos son; fármacos antiepilépticos gracias a sus acción anticonvulsiva que no parece ser reflejo de la depresión inespecífica del SNC; fármacos anestésicos, a pesar de que carecen de actividad analgésica, pero sí pueden ser usados como sedantes y ansiolíticos[19, p. 694] aunque para estos últimos usos actualmente son las benzodiacepinas los fármacos de primera elección por su mayor seguridad[20]. En concreto, el fenobarbital está indicado para cuadros agudos de convulsiones debido a epilepsia, cólera, eclampsia, meningitis, tétanos y reacciones tóxicas a anestésicos locales y estricnina [1, p. 1443] o también en neonatos para tratar apoplejías [22] y como anticonvulsionante[18]. Cabría destacar el fenobarbital como fármaco de primera elección entre los neonatólogos con fines anticonvulsivantes relegando a un segundo plano las benzodiacepinas como el midazolam [22].

Otro ejemplo es el tiopental que se emplea como agente anestésico gracias a su alta liposolubilidad que conlleva rápido efecto como depresor inespecífico del sistema nervioso central [19].

Pese a presentar una menor seguridad que otros fármacos sustitutos como las benzodiacepinas, el pentobarbital todavía es prescrito de forma ocasional en trastornos como el insomnio y la ansiedad [19].

### **3. TOXICIDAD**

#### ***3.1 Vías de exposición***

Los barbitúricos como ácidos o en forma de sal tienen muy buena absorción vía oral e intramuscular. También es habitual su administración por vía intravenosa y no tanto la rectal[2, 3]. En el caso de otras vías de administración, se han dado casos de intoxicación de trabajadores de la industria farmacéutica por vía cutánea e inhalada[16].

Dependiendo de las fuentes consultadas las concentraciones en leche materna son mucho menores que en plasma:[2] o concentraciones casi iguales a las del plasma materno[4]. Además son capaces de cruzar la barrera placentaria, en concentraciones similares pero menores que en la sangre materna [5].

### ***3.2 Dosis habituales tóxicas***

La dosis letal 50 varía en función de la duración de acción. Dependiendo de la fuente, esta dosis para los barbitúricos de acción corta es de 3 a 5 g., los de acción intermedia entre 5 y 10 g. y de larga acción entre 5 y 20 g.[19, 17, 6] Estos valores también dependen mucho del barbitúrico por ejemplo la dosis letal para el barbital es de 10 gramos mientras que del tiopental es de tan solo 1g[6].

En el butabarbital una dosis plasmática de 2-3 g/mL produce sedación, una de 25 g/mL induce el sueño en la mayoría de los pacientes y una concentración superior a los 30 g/mL puede producir coma. Por último la muerte se produce en dosis mayores que 50 g/mL[2] lo que deja patente el estrecho margen terapéutico de estos fármacos. Todos los barbitúricos consultados se clasifican según los nuevos métodos de la OCDE en clase II en función de sus DL50: secobarbital 125 mg/kg[7], amobarbital 250 mg/kg[8], fenobarbital 150mg/kg[14].

### ***3.3 Fármaco y toxicocinética***

Al ser altamente liposolubles, una vez absorbidos los barbitúricos se unen para su distribución a las proteínas plasmáticas y tisulares, compitiendo con otros fármacos como las sulfamidas pudiendo provocar interacciones en personas polimedicadas. Una vez transportados a todos los tejidos, se encuentran en mayor concentración en el hígado, cerebro y riñones [3]. También debido a su alta liposolubilidad pueden quedar acumulados en el tejido adiposo pudiendo ser fuente de toxicidad cuando estas reservas se movilizan [2].

Este alto grado de liposolubilidad es necesario para atravesar la barrera hematoencefálica y poder actuar a nivel del sistema nervioso central. Además como ya se ha mencionado en las vías de exposición, estos fármacos atraviesan la barrera placentaria, aunque por su carácter ácido estará siempre en igual o mayor concentración en el plasma sanguíneo materno [17]. Y es posible que aparezca en la leche materna, sobre todo después de altas dosis [5].

Se han observado casos de teratogenicidad en fármacos como el fenobarbital, muy usado como antiepiléptico, dando cuadros de hemorragias debidas a la falta de vitamina K inducida por estos fármacos. Para las embarazadas tratadas con fenobarbital como antiepiléptico no se aconseja eliminar su uso, por el riesgo al feto que podrían conllevar las convulsiones. Se deberá por tanto controlar la dosis y administrar vitamina K un mes antes del parto o un administrar por vía intramuscular al recién nacido en el momento del nacimiento. Sin embargo se ha observado una reducción de los cuadros de ictericia frecuentes en los neonatos de embarazadas tratadas con este fármaco, seguramente debido a la inducción enzimas hepáticas de conjugación neonatales [36].

Los barbitúricos de acción corta se metabolizan en el hígado, y los de acción prolongada se eliminan en su mayor parte inalterados vía renal [21]. En pequeña proporción el metabolismo hepático puede dar lugar a metabolitos activos [5].

### ***3.4. Mecanismo de toxicidad***

La mayor parte de la literatura científica consultada hace referencia a las complicaciones o efectos secundarios derivados de su mecanismo de acción farmacológico (por depresión del sistema nervioso central por unión al receptor del GABA[20]) como los citados en el apartado de Cuadro clínico además de manifestaciones psiquiátricas como irritabilidad y paranoia.

No obstante desde un punto de vista meramente toxicológico los barbitúricos producen neurotoxicidad debido a un aumento de la entrada de calcio en la neurona. Estudios previos sugieren que la mitocondria es una diana intracelular de los barbitúricos. Estos fármacos despolarizan la membrana mitocondrial a través de dos mecanismos; Por un lado se ha observado que el secobarbital, amobarbital y amytal inhiben el complejo 1 de la cadena transportadora de electrones [37]; por otro lado, tiobarbitales como el tiamylal y tiopental podrían tener un efecto de desacoplamiento sobre la fosforilación oxidativa [37, 38]. 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 la muerte neuronal [15].

Sin embargo se ha observado que con barbitúricos glicosilados (N-glucosil amobarbital) para disminuir su liposubilidad y, por lo tanto, su capacidad para atravesar la membrana celular, se produce el efecto contrario. Esto demuestra que los barbitúricos sí que tienen un efecto inhibitorio sobre el NMDA evitando la entrada de calcio responsable de la muerte celular. Este efecto se ha estudiado con fines protectores ante una situación de hipoxia, que conlleva la entrada masiva de calcio y, por tanto, daños neuronales como principal problema de la falta de oxígeno [15].

Finalmente 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 [15].

### ***3.5 Interacciones[39]***

Por un lado los barbitúricos son inductores enzimáticos, aumentando el metabolismo de fármacos como algunos antagonistas hormonales como gestrinona y toremifeno; antiarrítmicos como disopiramida y quinidina; antibióticos como cloranfenicol, doxiciclina y metronidazol; anticoagulantes cumarínicos; antidepresivos como mianserina y los tricíclicos; antipsicóticos como el haloperidol; inmunosupresores como la ciclosporina; corticoesteroides; estrógenos (con la posible supresión del efecto de la píldora anticonceptiva); glucósidos cardiotónicos como la digitoxina; hormonas tiroideas; progestágenos; teofilina; tibolona.

También reducen las concentraciones plasmáticas de otros fármacos como ansiolíticos como el clonazepam; antagonistas de 5HT<sub>3</sub> como el topisetron; los antagonistas de receptores de los leucotrienos como el montelukast; antibióticos como la telitromicina; antidepresivos como paroxetina; antiepilépticos como carbamacepina, lamotricina, tiagabina, etosuximida y la zonisamida; antifúngicos como el itraconazol y voriconazol; antipsicóticos como el aripiprazol; antivirales como el abacavir, amprenavil, lopinavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir; citotóxicos como el etopósido; de diuréticos como la eplerenona.

Por otro lado los barbitúricos ven mermado su efecto terapéutico por fármacos como hipérico (hierba de San Juan), la vigabatrina (antiepiléptico), los folatos al reducir su concentración plasmática; o también se ve reducida su acción al ser antagonizados por fármacos como los inhibidores de la monooxigenasa (IMAO ), antidepresivos tricíclicos, los fármacos inhibidores de la receptación de serotonina (ISRS) y ciertos antipsicóticos.

Por el contrario hay otras sustancias que aumentan los efectos de los barbitúricos y por tanto su toxicidad, como por el ejemplo el alcohol o fármacos como la oxcarbacepina y fenitoína (antiepilépticos). El valproato (antiepiléptico) y el metilfeniato (simpaticomimético) aumentan la concentración del fenobarbital.

#### **4. CUADRO CLÍNICO**

Dependiendo del tipo de barbitúrico los síntomas pueden oscilar entre una depresión a nivel de consciencia hasta un coma profundo, además de una depresión del sistema respiratorio, hipotensión, arritmia, hipotermia y manifestaciones cutáneas generalmente precoces [21].

La principal causa de muerte es neumonía por broncoaspiración además de fallo renal [5]. Pero también se puede dar un shock vasopléjico o cardiogénico, siendo la hipotermia un signo de gravedad.

Como consecuencia de la depresión cardio-respiratoria y la bajada de presión parcial de oxígeno, se producen una hipoxia cerebral y una acidosis respiratoria [5].

Las manifestaciones clínicas moderadas pueden confundirse con una intoxicación etílica ya que produce ataxia, letargia, vértigo, confusión y cefalea [21].

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 hiperreexia muy parecidos al síndrome de abstinencia debido a opiáceos [2]. Además hay indicios de teratogenicidad (evidencia D)[9]. Por otra parte, los folatos, suplementos habituales durante el embarazo, pueden reducir los niveles plasmáticos de fenobarbital [39], fármaco utilizado para tratar la epilepsia en mujeres embarazadas haciendo necesario un mayor control de las dosis[36].

En el caso de los adultos las mayores manifestaciones del síndrome de abstinencia son los delirios y convulsiones. El mayor problema que acarrea la tolerancia y dependencia es que mientras que la tolerancia aumenta notablemente el límite tóxico no aumenta tanto, aumentando por tanto su potencial toxicidad [9] y reduciendo el margen terapéutico.

En numerosas ocasiones el uso terapéutico de estos fármacos es para el tratamiento del insomnio, siendo éste en ocasiones un síntoma de una depresión que sufre el paciente. Si esta depresión además no es diagnosticada correctamente y tratada con un fármaco más adecuado como un antidepresivo, la administración de un hipnótico como un barbitúrico puede facilitarle los medios al paciente y aumentar la intencionalidad de suicidio [23].

Pese a esto, cabe mencionar un estudio sobre reacciones adversas en hipnóticos y sedantes de tres años de duración en un hospital universitario de 1000 camas, en el que no se registró ninguna reacción adversa a 546 dosis administradas de pentobarbital y tan solo una reacción de hipersensibilidad o rash cutáneo de 21.531 dosis de fenobarbital [40].

#### ***4.1 Diagnóstico***

Una vez observada la sintomatología, el diagnóstico debe confirmarse a través de los niveles plasmáticos del barbitúrico y sus metabolitos. Estos variarán en el tiempo dependiendo de si el barbitúrico es de acción corta, media o larga [21].

Además la orina contendrá mioglobina en pacientes con una severa intoxicación y se deberá monitorizar tanto cardíaca como respiratoriamente al paciente [10].

### **5. TRATAMIENTO**

Se recomienda proteger las vías aéreas del paciente proporcionándole ventilación asistida y perfusión. Se deberá monitorizar meticulosamente al paciente para mantener sus constantes vitales en límites aceptables[11, 9].

La absorción gastrointestinal puede ser reducida si se administra vía oral carbón activo que en muchos casos es más efectivo que provocar el vómito o un lavado gástrico. Se puede considerar administrar el carbón activo en adición al lavado gástrico. Hay que tener en cuenta que la reducción de la motilidad gastrointestinal debido a los efectos de los barbitúricos puede prolongar su estancia en el intestino siendo necesario este tratamiento durante las primeras 24 horas [21, 3].

Para el caso del fenobarbital la alcalinización de la orina junto con el aumento forzado de la diuresis son de utilidad [12]. Para los barbitúricos de acción prolongada e intermedia se deberá además, realizar una hemodiálisis [13].

## **6. CONCLUSIONES**

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

No obstante se siguen empleando en algunos casos concretos ya mencionados acompañados de una debida monitorización. A pesar de ello todavía están presentes en un uso más cotidiano y se producen numerosas muertes por sobredosis ya sea accidental o suicida. No encontramos buenas razones para retirar completamente estos fármacos pero sí para restringirlos a los usos terapéuticos concretos ya mencionados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] K.M. Novak, editor. Drug Facts and Comparisons .Wolters Kluwer Health. St. Louis, Missouri; 2008.
- [2] Gerald K. McEvoy, editor. AHFS Drug Information 2009. American Society of Health System Pharmacists; 2009.
- [3] Current Medication Information for BUTISOL SODIUM TABLETS (butabarbital sodium tablets). US Natl Inst Health. DailyMed; Julio 2009. [Consultado octubre 2012]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=10579>.
- [4] G.K. McEvoy, editor. American Hospital Formulary Service - Drug Information. MD: American Society of Hospital Pharmacists, Inc.; 1992.
- [5] A.G. Gilman, T.W. Rall. A.S. Nies, P. Taylor, editor. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: NY. Pergamon Press; 1990.
- [6] Toxicologia.net. [Consultado octubre 2012]. Disponible en: <http://wzar.unizar.es/stc/toxicologianet/pages/x/x14/x14a/05.htm>.
- [7] M.J. O'Neil, editor. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc.; 2006.
- [8] R.J. Lewis, editor. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken.
- [9] Current Medication Information for BUTALBITAL, ACETOMINOPHEN AND CAFFEINE tablet. US Natl Inst Health; DailyMed [Revista online] December 2009 [Consultado octubre 2012]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=15032>.
- [10] <http://escuela.med.puc.cl/publ/guiaintoxicaciones/Barbituricos.html>, [consultado en octubre 2012].
- [11] Seconal Sodium (secobarbital sodium) Capsule [Ranbaxy Pharmaceuticals Inc.]. [octubre 2012]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=5171>.
- [12] <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup1/suple5a.html> [consultado octubre 2012].
- [13] E.T. Zawada, J. Nappi, G. Done, D. Roliins. Advances in the hemodialysis management of Phenobarbital overdose. South Med J. 1983; 76: 6-8.
- [14] J.B Watkins C. D. Klaasen. Fundamentos de toxicologa. Mc Graw Hill; 2005.

- [15] S. Vesce D. G. Nicholls W. H. Soine S. Duan et. al C. M. Anderson, B. A. Norquist. Barbiturates induce mitochondrial depolarization and potentiate excitotoxic neuronal death. *the journal of neuroscience*, november 2002; 22(21):9203-9209,.
- [16] NIOSH; NOES. National Occupational Exposure Survey conducted from 1981-1983. Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents by 2-digit standard industrial classification. [Consultado octubre 2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/noes/>.
- [17] D. Córdoba. Toxicología. Manual Moderno; 2000.
- [18] D.J. Evans D. Booth. Anticonvulsants for neonates with seizures. *cochrane database syst rev*. 2004; 4: 1469-493.
- [19] M.M. Dale H.P. Rang. Farmacología. Churchill Livingstone; 1995.
- [20] Á. Mediavilla J. Flórez, J. A. Armijo. Farmacología humana. Masson; 2004.
- [21] A. Dueñas Laita. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Masson; 2002.
- [22] M. Bartocci R. Wickström, B. Hallberg. Diering attitudes toward phenobarbital use in the neonatal period among neonatologists and child neurologists in sweden. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 12:1090-3798.
- [23] Psychopharmacology - 4th Generation of Progress Floyd E. Bloom, MD; David J. Kupfer, MD; editorial: Raven Press, New York, New York, 1995 sección: Barbiturates: Neil Harrison, Wallace Mendelson and Harriet de Wit
- [24] Polc P. (1988) Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands: multiple mechanisms and sites of action. *Prog. Neurobiol.*, 31, 349-423.
- [25] Asano T, Ogasawara N. Chloride-dependent stimulation of GABA and benzodiazepine receptor binding by barbiturates. *Brain Res* 1981;255:212-216.
- [26] Olsen R.W. and Snowman A.M. (1982) Chloride-dependent enhancement by barbiturates of g-aminobutyric acid receptor binding. *J. Neurosci.*, 2, 1812-1823.
- [27] Polc P. (1988) Electrophysiology of benzodiazepine receptor ligands: multiple mechanisms and sites of action. *Prog. Neurobiol.*, 31, 349-423.
- [28] Teichberg V.I., Tal N., Goldberg O. and Luini A. (1984) Barbiturates, alcohols and the CNS excitatory neurotransmission: specific effects on the kainate and quisqualate receptors. *Brain Res.*, 291, 285-292.
- [29] Harrison NL. Pentobarbitone as an excitatory amino acid antagonist in slices of rat cerebral cortex. *J Physiol* 1985;360:38P.

- [30] Macdonald RL, McLean MJ. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia* 1982;23(Suppl 1):S7-S18.
- [31] Frenkel C, Duch DS, Urban BW. Molecular actions of pentobarbital isomers on sodium channels from human brain cortex. *Anesthesiology* 1990;72:640-649.
- [32] Downes H, Perry RS, Ostlund RE, Karler R. A study of the excitatory effects of barbiturates. *J Pharmacol Exp Ther* 1970;175:692-699.
- [33] Natell S, Wang ZG, Matthews C. Direct electrophysiological effects of pentobarbital at concentrations achieved during general anesthesia. *Am J Physiol* 1990;259:1743-1751.
- [34] Pancrazio, J.J., Frazer M.J. and Lynch C. III (1993) Barbiturate anesthetics depress the resting K<sup>+</sup> conductance of myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 358-365.
- [35] Gross RA, Macdonald RL. Differential actions of pentobarbitone on calcium current components of mouse sensory neurones in culture. *J Physiol* 1988;405:187-203.
- [36] *Manual Merk.* 11<sup>a</sup> edición. España: ELSEVIER ESPAÑA; 2007.
- [37] Aldrich WN, Parker VH (1960) Barbiturates and oxidative phosphorylation. *Biochem J* 76:47-56
- [38] Chance B, Hollunger G (1963) Inhibition of electron and energy transfer in mitochondria. *J Biol Chem* 278:418-431.
- [39] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Guía de Prescripción Terapéutica. España: Pharma Editores S.L.; 2013 [18 de junio de 2008; 22 de marzo de 2013]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Home.php>.
- [40] Mendelson WB, Thompson C, Franko T. Adverse reactions to sedative/hypnotics: three years' experience. *Sleep* 1996;19:702-706.