

COMUNICACIÓN BREVE

Efectos adversos en niños tras la exposición involuntaria a buprenorfina

Ann-Jeannette Geib, MD^a, Kavita Babu, MD^b, Michele Burns Ewald, MD^a, y Edward W. Boyer, MD, PhD^{a,b}

Recientemente en el mercado norteamericano se ha introducido la buprenorfina en formulación sublingual para el tratamiento de la dependencia de opioides. Describimos una serie de 5 niños pequeños con depresión respiratoria y del estado mental tras la exposición involuntaria a este fármaco. A pesar de la actividad agonista parcial de la buprenorfina y del efecto techo sobre la depresión respiratoria, todos los niños requirieron tratamiento con un antagonista opioide o ventilación mecánica y el ingreso hospitalario. El cribado sistemático toxicológico en orina en busca de opioides fue negativo en todos los casos. Para un niño se remitió una prueba de confirmación que se devolvió con un resultado positivo. En Estados Unidos el uso cada vez mayor de este fármaco como tratamiento domiciliario de la adicción a los opioides suscita preocupaciones de salud pública para la población pediátrica.

INTRODUCCIÓN

Sola o en combinación con naloxona, en Estados Unidos se ha aprobado la buprenorfina para el tratamiento de la adicción a opioides. A diferencia del tratamiento tradicional de mantenimiento con metadona, la buprenorfina se prescribe para administración ambulatoria bajo supervisión de un médico y su administración no es de observación directa. La pauta de dosificación tres veces a la semana aumenta el cumplimiento y en Estados Unidos su uso ha aumentado incesantemente desde su aprobación por parte de la Food and Drug Administration en 2002.

^aProgram in Medical Toxicology, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts;
^bDivision of Medical Toxicology, University of Massachusetts Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Correspondencia: Ann-Jeannette Geib, MD, Pinnacle Health Toxicology Center, Harrisburg Hospital, PO Box 8700, Harrisburg, PA 17105-8700, Estados Unidos.

Correo electrónico: ajeib@hotmail.com

Los autores no han revelado conflictos de interés relacionados con el presente artículo.

El tratamiento con buprenorfina ha demostrado una disminución del número de muertes relacionadas con los opioides y su eficacia es comparable a la de metadona¹.

A pesar de que se asocia con depresión respiratoria cuando los adultos abusan de la droga por vía parenteral, su absorción sublingual puede dar lugar a toxicidad en niños pequeños que simplemente se introducen la medicación en la boca²⁻⁷. Describimos 5 casos de toxicidad por el fármaco en niños pequeños que requirieron tratamiento con naloxona o ventilación mecánica.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Paciente 1

Se encontró a un varón de 16 meses de edad y 12,5 kg de peso con un comprimido en la boca de 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona (Suboxone[®]), prescrito a su padre. Al cabo de 3 horas, el cuidador observó que el niño no respondía a los estímulos y, 2 horas más tarde, advirtió que echaba espuma por la boca. A la llegada del servicio médico de urgencia casi 5 horas después de la ingestión, el niño "boqueaba" con una frecuencia respiratoria de 2 respiración/min y una presión arterial de 60 mm Hg, sistólica, por lo que se le intubó de inmediato. Al llegar al departamento de urgencias, su presión arterial era de 124/44 mm Hg, frecuencia cardíaca de 144/min, y frecuencia respiratoria de 24/min, ventilado mecánicamente. La exploración física fue significativa para unas pupilas puntiformes. En la tabla 1 se presentan los datos clínicos pertinentes. El paciente permaneció intubado toda la noche. Su estado mental mejoró por lo que se le extubó en el segundo día hospitalario. El resto de la hospitalización transcurrió sin incidentes y fue dado de alta el tercer día.

Paciente 2

Una niña de 22 meses de edad y 11 kg de peso se presentó en el departamento de urgencias después de la ingestión de un comprimido de 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona (Suboxone[®]) que pertenecía a un familiar. Su familia la trasladó al departamento de urgencias después de haberle resultado difícil despertarla y de observar que sus ojos "daban vueltas". En el momento de la presentación, sus signos vitales eran una temperatura corporal de 36,7 °C, frecuencia cardíaca de 124/min, fre-

TABLA 1. Características clínicas

Caso	Edad	Sexo	Dosis estimada	Presentación	Signos vitales iniciales registrados	Intervención	Cribado toxicológico de opioides en orina	Duración estancia hospitalaria
1	16 meses	Varón	8 mg de buprenorfina/ 2 mg de naloxona (un comprimido)	"Boqueadas"; insensible, cianosis perioral saturación	FR: 2; PA: 60 mm Hg (sistólica); de O ₂ : 70% en aire ambiente	Intubación; ventilación mecánica	Negativo	3 días
2	22 meses	Mujer	8 mg de buprenorfina/ 2 mg de naloxona (un comprimido)	Letárgica	FR: 20; FC: 124; PA: 101/69 mm Hg; saturación de O ₂ : 98% en aire ambiente; temperatura corporal: 36,7 °C	Bolo de naloxona: 0,4 mg IV (0,072 mg/kg); infusión de naloxona: 0,5 mg/h titulada durante 17 hora	Negativo	2 días
3	20 meses	Varón	10 mg de buprenorfina/ (uno o más comprimidos)	Letárgico; cianótico; insuficiencia respiratoria	FR: 20; FC: 115; PA: 100/89 mm Hg; saturación de O ₂ : 97% en aire ambiente; temperatura corporal: 36,7 °C	Bolo de naloxona: 0,8 mg IV (0,16 mg/kg)	Negativo	1 día
4	15 meses	Varón	8 mg de buprenorfina/ 2 mg de naloxona (un comprimido)	Somnoliento	FC: 112; PA: 146/86 mm Hg	Bolo de naloxona: 0,2 mg IV (0,016 mg/kg/dosis)	Negativo	1 día
5	16 meses	Varón	4 mg de buprenorfina/ 1 mg de naloxona (2 comprimidos)	Somnoliento	FR: 36; FC: 133; saturación de O ₂ : 98% en aire ambiente; temperatura corporal: 36,7 °C	Bolo de naloxona: 1 mg IV (0,1 mg/kg/dosis)	Negativo; GC/MS/ MS en orina positiva para buprenorfina y su metabolito	2 días

FR: frecuencia respiratoria; GC/MS/MS: cromatografía por gases/espectroscopia de masas en tándem; PA: presión arterial.

cuencia respiratoria documentada de 20/min, saturación de oxígeno del 98% en aire ambiente y presión arterial de 101/69 mm Hg. La exploración física fue anodina excepto la somnolencia y unas pupilas mióticas. La administración de naloxona intravenosa en dosis de 0,8 mg (0,072 mg/kg) produjo una mejora de su nivel de conciencia. Después de aproximadamente 30 minutos, la paciente volvió a manifestar letargo. Más tarde, se inició una infusión continua de 0,5 mg/hora de naloxona y se la trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos para un tratamiento adicional. Durante el curso de su estancia en la unidad de cuidados intensivos, con la infusión de naloxona siguió siendo fácil despertar a la paciente. La infusión se suspendió 25 horas después de la exposición. Fue dada de alta el segundo día hospitalario.

Paciente 3

Un varón de 20 meses de edad y 10 kg de peso corporal fue encontrado cianótico y somnoliento con respiraciones superficiales cerca de un envase vacío de HCl de buprenorfina 8 mg (Subutex®) que pertenecía a su padre. De acuerdo con la madre de este lactante, en el envase quedaban 1 o 2 comprimidos. El equipo de paramédicos llegó aproximadamente 45 minutos después de la ingestión y administró 0,8 mg (0,08 mg/kg) de naloxona al paciente con una mejora inmediata del estado mental, frecuencia respiratoria y cianosis. Al llegar al departamento de urgencias, los signos vitales eran frecuencia cardíaca de 115/min, presión arterial 100/89 mm Hg, frecuencia respiratoria 20/min, temperatura 36,7 °C y saturación de oxígeno del 97% en aire ambiente. En el campo y en el hospital al que fue remitido, el paciente experimentó diversos episodios de émesis. El paciente permaneció despierto y con ganas de jugar antes de su traslado a un hospital pediátrico de asistencia terciaria. Antes del traslado, se le administró una segunda dosis de naloxona para una disminución de la frecuencia cardíaca (0,8 mg IV); no se documentó depresión respiratoria adicional. Los exámenes seriados durante toda la noche no revelaron cambios adicionales de su estado clínico. Fue dado de alta al día siguiente.

Paciente 4

Un varón de 15 meses de edad y 12,7 kg de peso corporal se presentó en el departamento de urgencias con somnolencia. Fue encontrado con los restos de un comprimido naranja en la boca y manos. A un amigo de la familia que estaba de visita en su domicilio le había caído un comprimido de 8 mg de buprenorfina y 2 mg de naloxona (Suboxone®) unos 30 minutos antes. En el DU, el paciente presentaba pupilas puntiformes y somnolencia. Después de recibir un total de 0,4 mg de naloxona en dosis fraccionadas (0,016 mg/kg/dosis), se le pudo despertar con más facilidad y experimentó un episodio de émesis. Se le trasladó a un hospital pediátrico de asistencia terciaria y se le sometió a exámenes seriados. Durante la monitorización de toda la noche se observó que presentaba desaturaciones hasta un 91% durante el sueño, sin depresión de la frecuencia respiratoria. Al día siguiente, el lactante estaba despierto, manifestaba ganas de jugar, y sus signos vitales eran estables. Ese día fue dado de alta.

Paciente 5

El padre encontró a este varón de 16 meses de edad y 10 kg de peso corporal "poniendo caras cómicas". Se le encontró aproximadamente la mitad de un comprimido de 2 mg de buprenorfina y 0,5 mg de naloxona (Suboxone®) y se echó en falta otro comprimido. Los comprimidos pertenecían a la pareja de la madre del paciente que no había vigilado su dosis diaria. Después de que el padre se pusiera en contacto con el Centro de Control de Intoxicaciones, el niño fue trasladado al hospital local. Llegó alrededor de 45 minutos después de la exposición. Los signos vitales de presentación fueron: frecuencia cardíaca, 133/min, frecuencia respiratoria 36 latidos/min, temperatura de 36,7 °C y una saturación de oxígeno del 98% en aire ambiente. A su llegada el paciente estaba somnoliento y tenía las pupilas mióticas. Aproximadamente una hora después de la presentación en el departamento de urgencias, su frecuencia respiratoria disminuyó hasta 15/min y se hizo más difícil despertarle. Recibió 3 bolos de 0,1 mg/kg de naloxona intravenosa durante 105 minutos para una depresión respiratoria concurrente y se le trasladó a un hospital pediátrico terciario. En éste, inicialmente parecía encontrarse en buen estado pero desarrolló una depresión respiratoria recurrente (frecuencia respiratoria 10/min con saturaciones de oxígeno del 92%) a las 8 y 18 horas después de la exposición. En ambas ocasiones se le trató con naloxona en dosis de 0,1 mg/kg con una inversión completa. Se sometió a exámenes seriados adicionales que fueron anodinos y fue dado de alta 30 horas después de la exposición. Las concentraciones urinarias de buprenorfina y norbuprenorfina eran de 19 ng/ml y 200 ng/ml, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los datos del presente estudio sugieren que la exposición pediátrica a la buprenorfina produce los clásicos tóxicos de los opioides, caracterizados por apnea, depresión del estado mental y miosis en niños. Aunque publicaciones previas han sugerido la ausencia de toxicidad significativa en la población pediátrica, los hallazgos del presente estudio indican que, en niños pequeños, la exposición a este fármaco puede producir efectos adversos graves, incluida apnea^{8,9}. Estas observaciones coinciden con una publicación sobre depresión respiratoria en un niño de 2 años de edad expuesto a 4 mg de buprenorfina¹⁰ y respaldan el riesgo para la salud pública de la toxicidad de este fármaco en pacientes pediátricos. El diagnóstico diferencial de depresión respiratoria en niños es amplio. En ámbitos en los que niños pequeños se han expuesto a individuos en tratamiento para la dependencia de opioides, preparados como las diferentes formulaciones de buprenorfina, parches de clonidina, parches de fentanilo, metadona y L-alfa-acetil-metadol (LAAM) pueden inducir un cuadro clínico similar¹¹⁻¹⁶.

La farmacocinética de la buprenorfina se ha descrito con detalle. El fármaco se absorbe a través de la mucosa oral o gástrica; no obstante, un metabolismo significativo de primer paso limita su biodisponibilidad enteral hasta un 15%^{17,18}. La biodisponibilidad transbucal es del 27,8% y la sublingual es mayor, del 51%^{17,18}. Por lo tanto, para administración opioide, la buprenorfina se

dosifica típicamente como un comprimido de disolución sublingual. Este fármaco se une en su mayor parte a las proteínas, con un volumen de distribución de 97-187 l^{19,20}. Se metaboliza en el hígado por oxidación a través de la isoenzima CYP 3A4 a *N*-desalquilbuprenorfina^{17,21,22} (norbuprenorfina). Los conjugados de estas 2 moléculas se excretan principalmente por las heces¹⁷. Después de la administración sublingual la semivida de eliminación de la buprenorfina es de 37 horas; la semivida de eliminación de la norbuprenorfina es de 34 horas^{23,24}. Se ha formulado la teoría de que la recirculación enterohepática da lugar a una semivida terminal y una duración de acción prolongadas del fármaco^{17,18}.

La buprenorfina se caracteriza por una actividad agonista μ parcial y antagonista kappa. Las coformulaciones con naloxona están destinadas a prevenir al consumo recreativo mediante inyección. Sin embargo, debido a la escasa biodisponibilidad sublingual y enteral de la naloxona, los pacientes no experimentan antagonismo opioide cuando estas formulaciones se administran por vía sublingual²⁴⁻²⁶. Es probable que los niños pequeños chupen o mastiquen los comprimidos, una conducta exploradora que puede traducirse en la absorción bucal del fármaco. A pesar de la escasa biodisponibilidad de la buprenorfina, los niños que simplemente chupan un comprimido pueden recibir una dosis tóxica. Además, es predecible que los nunca expuestos a opioides tengan una sensibilidad del receptor μ relativamente mayor que un adulto con dependencia de opioides y la consiguiente desensibilización del receptor. Por lo tanto, un niño que se introduce en la boca un preparado que contiene buprenorfina puede absorber la cantidad suficiente para intoxicarse, mientras que otro que se trague de inmediato el comprimido no recibirá la dosis suficiente para manifestar los signos de toxicidad de los opioides.

Además, la buprenorfina puede producir un efecto exagerado sobre el estímulo respiratorio en niños. Un efecto farmacológico frecuente de los opioides es la disminución del volumen corriente que, con frecuencia, precede a la disminución de la frecuencia respiratoria asociada clásicamente con la toxicidad de los opioides¹¹. Los estudios clínicos que comparan las consecuencias respiratorias de la administración terapéutica de buprenorfina y morfina han identificado que la primera se caracteriza por un mayor efecto sobre la depresión respiratoria²⁷. La norbuprenorfina, el metabolito primario de la oxidación hepática de la buprenorfina, también produce depresión de la frecuencia respiratoria y puede contribuir a los efectos depresores de la ventilación observados clínicamente en niños^{28,29}. Un estudio efectuado en animales sugiere que este efecto podría estar mediado a través de los receptores μ en el pulmón al igual que en los receptores μ del SNC²².

La naloxona se ha usado para invertir la depresión respiratoria asociada a buprenorfina, a pesar de que se carece de experiencia pediátrica. De 11 adultos que presentaron depresión del SNC y respiratoria después de una sobredosis de buprenorfina, 10 respondieron espectacularmente a las dosis de naloxona que fluctuaron de 0,2 a 0,8 mg²². Los informes en pacientes adultos han sugerido que, para invertir la depresión respiratoria debida a buprenorfina, pueden requerirse dosis más altas de naloxona³⁰⁻³². La experiencia pediátrica con naloxona sugiere que pueden requerirse dosis de naloxona supe-

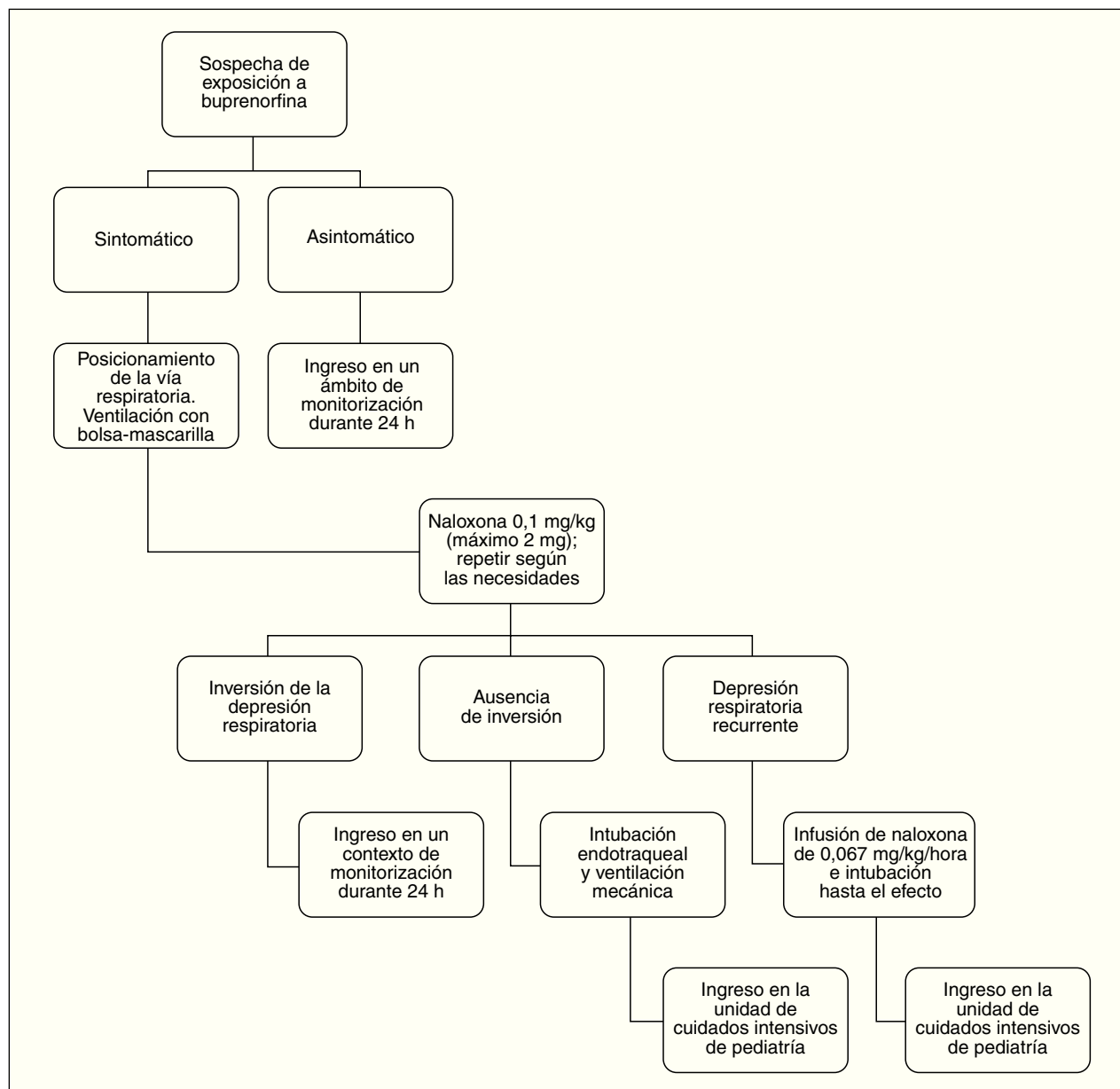


Fig. 1. Tratamiento de la intoxicación pediátrica por buprenorfina.

riores a la recomendada de 0,1 mg/kg, y que la inversión que produce de la depresión respiratoria inducida por buprenorfina puede retrasarse en comparación con lo observado con otros opioides^{30,33-35}. De los niños de la serie del presente informe que recibieron naloxona, todos experimentaron una inversión de la depresión respiratoria al cabo de minutos de recibir el antídoto. Los pacientes 2-4 recibieron el fármaco en el departamento de un hospital comunitario, donde los médicos responsables suelen usar dosis más bajas de naloxona en pacientes adultos dependientes de opioides. El paciente 5 se trató inicialmente en un hospital pediátrico terciario y recibió una dosis íntegra de 0,1 mg/kg.

En niños el tratamiento de la toxicidad de buprenorfina incluye la inversión de la depresión respiratoria, pro-

tección de las vías respiratorias y tratamiento de soporte. Se ha observado que los pacientes pediátricos requieren una mayor dosis de naloxona en una base de mg/kg que los adultos y en general dosis altas de naloxona son bien toleradas en niños pequeños³³⁻³⁵. Recomendamos la administración intravenosa de una dosis inicial de 0,1 mg/kg, repitiendo la dosis según las necesidades cada 2 minutos para obtener una inversión, compatible con las directrices de reanimación PALS³⁶. Antes de la inversión debe establecerse una ventilación suficiente para prevenir la plétora adrenérgica de la administración de naloxona. Después de la administración de naloxona la depresión respiratoria recurrente puede requerir una infusión continua de este preparado a un ritmo horario de 2/3 de la dosis de inversión de naloxo-

na (es decir, 0,067 mg/kg/hora), titulada hasta la estimulación respiratoria³⁷. No es predecible que la infusión del fármaco reduzca el tiempo de restablecimiento porque este preparado no aumenta la eliminación ni induce el metabolismo de buprenorfina. Si la naloxona no invierte la depresión respiratoria y mental, debe acometerse una intubación orotraqueal para proteger la vía respiratoria y garantizar una ventilación y oxigenación suficientes. El uso agresivo, precoz de naloxona puede evitar la práctica de este procedimiento cruento.

Los niños pequeños con una exposición definitiva o sospechada a buprenorfina requieren una observación prolongada y exploraciones seriadas. Diversas publicaciones y la experiencia de nuestro grupo documentan la posibilidad de un inicio retardado de la depresión del SNC y respiratoria^{10,27,32,38,39}. Dada la prolongada duración de acción de la buprenorfina, recomendamos que cualquier niño pequeño en el que se sospeche la exposición a la droga se mantenga en observación durante un mínimo de 24 horas (fig. 1). Cualquier niño que manifieste síntomas de intoxicación por opioides o requiera tratamiento con naloxona debe ingresar en un ámbito monitorizado hasta que la depresión respiratoria y del estado mental se haya resuelto en ausencia de naloxona. Estas recomendaciones coinciden con las efectuadas para otros opioides (p. ej., difenoxilato) que en algunos casos no producen toxicidad hasta varias horas después de la ingestión^{21,33}.

La buprenorfina no producirá un resultado positivo en la parte de opioides del cribado urinario en busca de drogas de abuso²¹. La confirmación de la exposición a la droga es posible con un radioinmunoanálisis específico, cromatografía de gases/espectroscopia de masas en tándem o ELISA^{9,40}. La cuantificación de la buprenorfina, y las concentraciones de norbuprenorfina, su metabolismo, pueden efectuarse en laboratorios de referencia, pero es probable que los resultados no lleguen con el tiempo suficiente para afectar a las decisiones clínicas⁹. Por lo tanto, el tratamiento del paciente pediátrico que manifiesta signos clínicos compatibles con intoxicación por opioides no debe esperar a los resultados de las pruebas de laboratorio.

Puesto que se considera que las formulaciones buprenorfina-naloxona se asocian a una probabilidad mínima de abusos, están aprobadas para el tratamiento ambulatorio de la dependencia de opioides. Aunque la administración puede observarse directamente en el consultorio, con frecuencia los médicos prefieren prescribirlas como tratamiento domiciliario. Los aumentos recientes en la incidencia de dependencia de opioides, junto con la relajación de las restricciones del número de pacientes tratados por un médico individual, sugieren una mayor oportunidad del tratamiento de sustitución opioide basado en buprenorfina. El mayor uso de este fármaco aumenta el riesgo para los niños en los hogares donde se utiliza. Entre 2003 y 2004, se produjo un aumento de 7 veces en el número de comprimidos de buprenorfina distribuidos por farmacias norteamericanas, anticipándose un aumento de 1,8 veces en 2005 (N. Reuter, MPH, comunicación escrita, 2005). Las directrices anticipatorias para padres en los hogares donde se usa el fármaco deben incluir una advertencia de los riesgos de exposición pediátrica.

CONCLUSIÓN

Hemos descrito depresión respiratoria y del sistema nervioso central en niños pequeños expuestos a la buprenorfina. Puesto que este fármaco se prescribe de modo más difundido, los médicos deben permanecer alertas a las exposiciones ocultas que pueden provocar depresión respiratoria, persistente, retardada en niños pequeños. Es preciso que los niños con exposición conocida o sospechada al fármaco se sometan a una monitorización en un ámbito hospitalario durante como mínimo 24 horas; aquellos con depresión respiratoria deben recibir 0,1 mg/kg de naloxona intravenosa, como dosis de inversión mínima. Los pacientes tratados con buprenorfina de modo ambulatorio deben tomar medidas para garantizar que no es accesible a cualquier niño pequeño presente en su domicilio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook S, Indig D, Gray J, McGrath D. Opiate overdose and health treatment options for opiate users in New South Wales, 1999-2002. *N S W Public Health Bull.* 2004;15: 125-31.
2. Boyd J, Randell T, Luurila H, Kuisma M. Serious overdoses involving buprenorphine in Helsinki. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1031-3.
3. Gaulier JM, Marquet P, Lacassie E, Dupuy JL, Lachatre G. Fatal intoxication following self-administration of a massive dose of buprenorphine. *J Forensic Sci.* 2000;45:226-8.
4. Gueye PN, Megarbane B, Borron SW, et al. Trends in opiate and opioid poisonings in addicts in north-east Paris and suburbs, 1995-99. *Addiction.* 2002;97:1295-304.
5. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int.* 2001;121:65-9.
6. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem.* 2002;35:513-6.
7. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol.* 1998;22:430-4.
8. Doyon S, Klein-Schwartz W, Welsh C. Toxicity following buprenorphine ingestions. *Clin Toxicol.* 2005;43:640.
9. Gaulier JM, Charvier F, Monceaux F, Marquet P, Lachatre G. Ingestion of high-dose buprenorphine by a 4 year-old child. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:993-5.
10. Spadari M, Arditti J, Affaton MF, David JM, Valli M. Accidental narcotic and buprenorphine poisoning in children notified at the Marseille Poison Center between 1993 and 1999 [en francés; revisión en *Therapie.* 2001;56:73]. *Therapie.* 2000;55:705-8.
11. Brooks DE, Roberge RJ, Spear A. Clinical nuances of pediatric methadone intoxication. *Vet Hum Toxicol.* 1999;41: 388-90.
12. Schwab J, Caggiano AO. Pediatric methadone poisoning revisited. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40:119-20.
13. Hardwick WE Jr, King WD, Palmisano PA. Respiratory depression in a child unintentionally exposed to transdermal fentanyl patch. *South Med J.* 1997;90:962-3.
14. Hoffman RJ, Nelson LS, Hoffman RS. Life-threatening levo-acetylmethadol (LAAM) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:188-9.
15. Horowitz R, Mazor SS, Aks SE, Leikin JB. Accidental clonidine patch ingestion in a child. *Am J Ther.* 2005;12: 272-4.
16. Kraft ME. A 9-month-old with bradycardia and periodic apnea. *J Emerg Nurs.* 1998;24:457-9.
17. Chiang NC, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(suppl):S39-47.
18. Kuhlman JJ Jr, Lalani S, Maglulio J Jr, Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol.* 1996;20:369-78.

19. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1979;17:81-110.
20. Bullingham RE, McQuay HJ, Dwyer D, Allen MC, Moore RA. Sublingual buprenorphine used postoperatively: clinical observations and preliminary pharmacokinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12:117-22.
21. Sporer KA. Buprenorphine: a primer for emergency physicians. *Ann Emerg Med*. 2004;43:580-4.
22. Ohtani M, Kotaki H, Nishitaten K, Sawada Y, Iga T. Kinetics of respiratory depression in rats induced by buprenorphine and its metabolite, norbuprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281:428-33.
23. Suboxone (buprenorphine HCl/naloxone HCl dihydrate sublingual tablets)/Subutex (buprenorphine HCl sublingual tablets) [información de receta]. Richmond, VA: Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc; 2005.
24. Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J. Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*. 2000;61:85-94.
25. Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend*. 2003;70 (suppl):S29-37.
26. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70(2 suppl):S13-27.
27. Olkkola KT, Leijala MA, Maunuksela EL. Paediatric ventilatory effects of morphine and buprenorphine revisited. *Paediatr Anaesth*. 1995;5:303-5.
28. Megarbane B, Marie N, Pirnay S, et al. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;212: 256-67.
29. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003;(133):3-8; discussion 23-4.
30. Gal TJ. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45: 66-71.
31. Knappe JT. Early respiratory depression resistant to naloxone following epidural buprenorphine. *Anesthesiology*. 1986;64:382-4.
32. Thorn SE, Rawal N, Wennhager M. Prolonged respiratory depression caused by sublingual buprenorphine. *Lancet*. 1988;1(8578):179-80.
33. McCarron MM, Challoner KR, Thompson GA. Diphenoxylate-atropine (Lomotil) overdose in children: an update (report of eight cases and review of the literature). *Pediatrics*. 1991;87:694-700.
34. Lewis JM, Klein-Schwartz W, Benson BE, Oderda GM, Takai S. Continuous naloxone infusion in pediatric narcotic overdose. *Am J Dis Child*. 1984;138:944-6.
35. Gourlay GK, Coulthard K. The role of naloxone infusions in the treatment of overdoses of long half-life narcotic agonists: application to nor-methadone. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15:269-71.
36. Subcommittee on Pediatric Resuscitation. Toxicology. En: American Heart Association, editor. PALS Provider Manual. Dallas, TX: American Heart Association; 2002. p. 319-21.
37. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med*. 1986;15:566-70.
38. Jain PN, Shah SC. Respiratory depression following combination of epidural buprenorphine and intramuscular ketorolac. *Anaesthesia*. 1993;48:898-9.
39. McQuay HJ, Bullingham RE, Bennett MR, Moore RA. Delayed respiratory depression: a case report and a new hypothesis. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1979;30(suppl):245-7.
40. Simpson D, Braithwaite RA, Jarvie DR, et al. Screening for drugs of abuse (II): cannabinoids, lysergic acid diethylamide, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Ann Clin Biochem*. 1997;34: 460-510.