

## [Manejo de la sobredosis de analgésicos opioides](#)

Edward W. Boyer

N Engl J Med. 2012 12 de julio; 367 (2): 146-155.

### Datos asociados

### [Materiales complementarios](#)

La sobredosis de analgésicos opioides es una afección prevenible y potencialmente letal que resulta de las prácticas de prescripción, una comprensión inadecuada por parte del paciente de los riesgos del uso indebido de medicamentos, errores en la administración de fármacos y abuso farmacéutico.<sup>1,2</sup> Tres características son clave para comprender la toxicidad de los analgésicos opioides. En primer lugar, la sobredosis de analgésicos opioides puede tener efectos tóxicos que amenazan la vida en sistemas de múltiples órganos. En segundo lugar, las propiedades farmacocinéticas normales a menudo se interrumpen durante una sobredosis y pueden prolongar drásticamente la intoxicación.<sup>En</sup> tercer lugar, la duración de la acción varía entre las formulaciones de opioides, y el no reconocer tales variaciones puede llevar a decisiones de tratamiento inapropiadas, a veces con resultados letales.<sup>2,4</sup>

### [Epidemiología de la sobredosis](#)

---

El número de sobredosis de analgésicos opioides es proporcional al número de prescripciones de opioides y la dosis prescrita.<sup>5</sup> Entre 1997 y 2007, las recetas de analgésicos opioides en los Estados Unidos aumentaron en un 700%; la cantidad de gramos de metadona prescrita en el mismo período aumentó en más del 1200%.<sup>6</sup> En 2010, el Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamientos, que recibe descripciones de casos de oficinas, hospitales y departamentos de emergencia, reportó más de 107,000 exposiciones a analgésicos opioides, lo que llevó a más de 27,500 admisiones a centros de atención médica.<sup>7</sup> Existe una considerable superposición entre la enfermedad psiquiátrica y los síndromes de dolor crónico; los pacientes con trastornos depresivos o de ansiedad tienen un mayor riesgo de sobredosis, en comparación con los pacientes sin estas afecciones, porque tienen más probabilidades de recibir dosis más altas de opioides.<sup>8</sup> Estos pacientes también tienen más probabilidades de recibir agentes hipnóticos sedantes (p. Ej., Benzodiazepinas) que se han asociado fuertemente con la muerte por sobredosis de opioides.<sup>9</sup> Además, los datos indican que la prescripción frecuente de analgésicos opioides contribuye a la mortalidad por sobredosis entre los niños, que pueden encontrar e ingerir en el hogar agentes destinados a adultos.<sup>10, 11</sup>

### [Fisiopatología de los analgésicos opioides](#)

---

Los opioides aumentan la actividad en una o más moléculas transmembrana acopladas a la proteína G, conocidas como los receptores opioides mu, delta y kappa, que desarrollan una diversidad operacional a partir de variantes de empalme, modificación postraduccional y andamiaje de productos génicos, y la formación de receptores. Heterodímeros y homodímeros.<sup>12</sup> Los receptores opioides son activados por péptidos endógenos y ligandos exógenos; La morfina es el compuesto prototípico de este último.<sup>13</sup> Los receptores están ampliamente distribuidos en todo el cuerpo humano; los del tálamo anterior y ventrolateral, la amígdala y los ganglios de la raíz dorsal median la nocicepción.<sup>14</sup> Con las contribuciones de las neuronas dopaminérgicas, los receptores opioides del tallo cerebral modulan las respuestas respiratorias a la hipercarbía y la hipoxemia, y los receptores en el núcleo de Edinger-Westphal de la constricción pupilar del control del nervio oculomotor.<sup>15</sup> Los agonistas opioides se unen a los receptores en el tracto gastrointestinal para disminuir la motilidad intestinal.

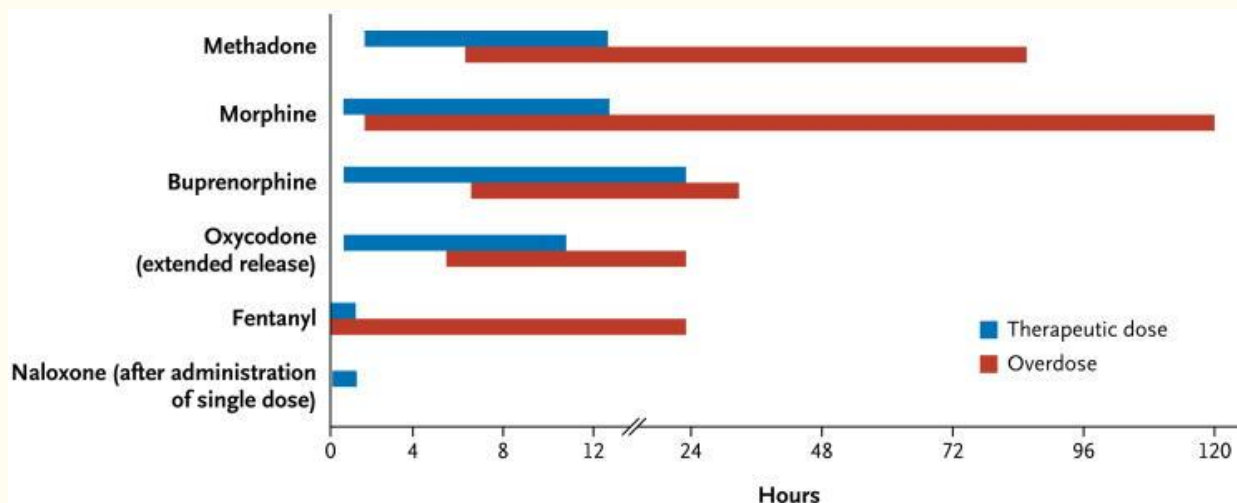
El receptor opioide mu es responsable de la preponderancia de los efectos clínicos causados por los opioides. Los estudios en ratones knockout confirman que el agonismo de estos receptores media la analgesia y la dependencia de los opioides.<sup>16</sup> Además, el desarrollo de tolerancia, en el que las dosis de fármacos deben aumentarse para lograr un efecto clínico deseado, implica la incapacidad progresiva de los receptores opioides mu para propagar una señal después de la unión del opioide. La desensibilización del receptor, un evento crítico en el desarrollo de la tolerancia, es un proceso altamente conservado que implica el desacoplamiento de los receptores de la proteína G y su posterior entrada en un compartimento intracelular durante la endocitosis. Los receptores pueden luego devolverse a la membrana en un proceso que resensibiliza la célula a la unión de opioides.<sup>17</sup> Este proceso dinámico de endocitosis y reciclaje se postula para limitar la tolerancia de los receptores opioides mu para los ligandos opioides endógenos, ya que se someten a la secreción fásica y al rápido aclaramiento.<sup>17</sup> Por el contrario, los analgésicos opioides, que se administran de manera repetitiva en formulaciones de acción prolongada, persisten en la matriz extracelular y la señal a través de los receptores opioides mu durante períodos

prolongados.<sup>17</sup> Mientras que los ligandos nativos endógenos fomentan el ciclo dinámico del receptor, los analgésicos opioides facilitan la tolerancia al unir y desensibilizar los receptores de forma persistente a medida que mitigan el reciclaje del receptor.<sup>17</sup>

Sin embargo, la tolerancia de los efectos analgésicos y respiratorios depresivos de los opioides no está relacionada únicamente con la desensibilización de los receptores opioides. La tolerancia condicionada se desarrolla cuando los pacientes aprenden a asociar el efecto de refuerzo de los opioides con señales ambientales que predicen de manera confiable la administración de medicamentos.<sup>18</sup> El uso de opioides en presencia de estas señales tiene efectos atenuados; a la inversa, el uso de opioides en ausencia de estos estímulos o en nuevos entornos produce efectos intensificados.<sup>18</sup> La tolerancia de la depresión respiratoria parece desarrollarse a un ritmo más lento que la tolerancia analgésica; con el tiempo, esta tolerancia retardada reduce la ventana terapéutica, colocando paradójicamente a los pacientes con una larga historia de uso de opioides en mayor riesgo de depresión respiratoria.<sup>19-21</sup>

### Toxicocinética de los analgésicos opioides

La farmacocinética de los agentes analgésicos opioides particulares (su absorción, el inicio de la acción, el aclaramiento y la vida media biológica) a menudo es irrelevante en una sobredosis. Por ejemplo, los bezoares formados después de grandes ingestas de píldoras pueden producir tasas erráticas de absorción del fármaco, y el retraso del vaciamiento gástrico y la disminución de la motilidad gastrointestinal causada por los opioides pueden prolongar la absorción del fármaco.<sup>22</sup> A la inversa, los comportamientos asociados con el uso indebido de drogas (p. Ej., Insuflar o inyectar comprimidos analgésicos opioides molidos, calentar parches de fentanilo o aplicar uno o más parches a la piel) a menudo aumentan la velocidad de absorción, aunque de manera impredecible. Después de la absorción, la mayoría de los medicamentos, incluidos los analgésicos opioides, se someten a una farmacocinética de eliminación de primer orden, en la que una fracción constante del fármaco se convierte por procesos enzimáticos por unidad de tiempo.<sup>3</sup> Sin embargo, en el caso de una sobredosis, las altas concentraciones del medicamento pueden anular la capacidad de una enzima para manejar un sustrato, un proceso conocido como saturación.<sup>3</sup> Los procesos biológicos saturados se caracterizan por una transición de las cinéticas de eliminación de primer orden a de orden cero.<sup>3</sup> Dos fenómenos ocurren en la eliminación de orden cero. Primero, los pequeños aumentos en la dosis del fármaco pueden llevar a aumentos desproporcionados en las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, a la intoxicación.<sup>23</sup> Segundo, se elimina una cantidad constante (en oposición a una proporción constante) de droga por unidad de tiempo.<sup>23</sup> En conjunto, estos efectos toxicocinéticos convergen para producir una toxicidad de los opioides que puede ser severa, de inicio tardío y prolongada en comparación con las acciones terapéuticas esperadas ( Fig. 1 ).<sup>24-31</sup>



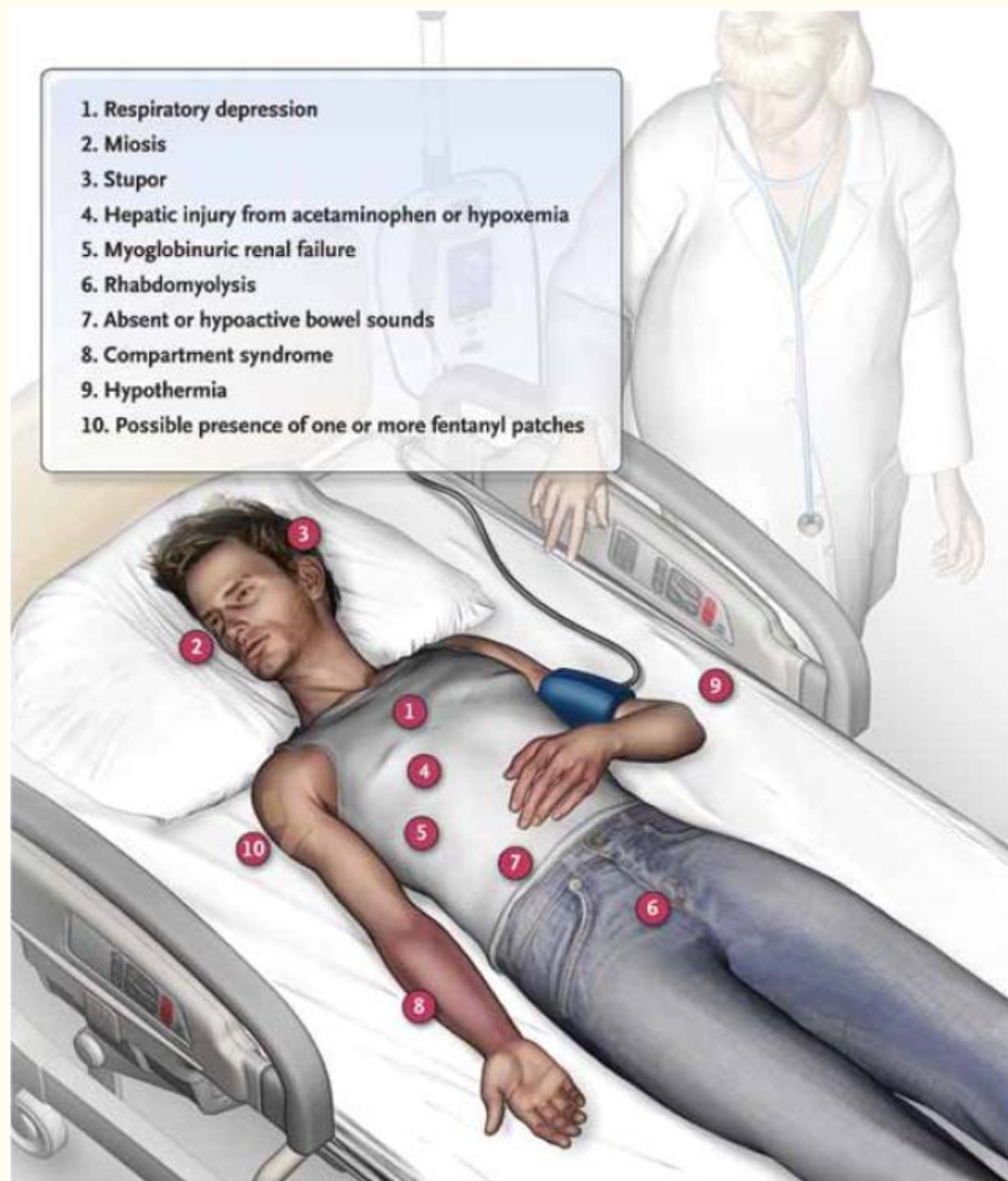
**Figura 1. Inicio y duración de la acción en dosis terapéuticas y sobredosis de agentes analgésicos opioides seleccionados**

Information about the toxic effects of opioid analgesic overdose often must be synthesized from case reports, the clinical observations of medical toxicologists, and forensic data.<sup>24-31</sup> The difference between the clinical effects of therapeutic use and poisoning for these selected agents arises from the toxicokinetics of overdose, patterns of abuse, and the variation in drug effects in special populations.

### Manifestaciones clínicas de la sobredosis

La sobredosis de analgésicos opioides abarca una serie de hallazgos clínicos ( fig. 2 ). Aunque el clásico toxidrome de la apnea, el estupor y la miosis sugiere el diagnóstico de toxicidad por opioides, no todos los hallazgos están presentes de manera constante.<sup>32</sup> El sine qua non de la intoxicación por opioides es la depresión respiratoria. La administración de dosis terapéuticas

de opioides en personas sin tolerancia a los opioides causa una disminución perceptible en todas las fases de la actividad respiratoria, y el grado de disminución depende de la dosis administrada.<sup>33</sup> Sin embargo, al lado de la cama, la anomalía más fácilmente reconocible en casos de sobredosis de opioides es una disminución de la frecuencia respiratoria que culmina en la apnea. Una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto o menos en un paciente que no está en un sueño fisiológico sugiere una intoxicación aguda por opioides, particularmente cuando se acompaña de miosis o estupor.<sup>34</sup> La miosis sola no es suficiente para inferir el diagnóstico de intoxicación por opioides. Las ingestiones de sustancias múltiples pueden producir pupilas normalmente reactivas o midriáticas, al igual que la intoxicación por meperidina, propoxifeno o tramadol.<sup>35, 36</sup> A la inversa, la sobredosis de fármacos antipsicóticos, agentes anticonvulsivos, etanol y otros agentes hipnóticos sedantes puede causar miosis y coma, pero la depresión respiratoria que define la toxicidad de los opioides suele estar ausente.<sup>37, 38</sup>



**Figura 2. Hallazgos clínicos en la intoxicación analgésica opioide**

El sine qua non de la intoxicación por opioides es la depresión respiratoria, pero a menudo se observa miosis y estupor en pacientes envenenados. La hipoxemia o la ingestión de medicamentos coformulados con paracetamol puede causar lesiones hepáticas; la insuficiencia renal aguda puede deberse a la hipoxemia o precipitación de mioglobina debido a la rhabdomiólisis. Los analgésicos opioides disminuyen la peristalsis intestinal al unirse a los receptores opioides en el intestino. Los pacientes con estupor que están inmóviles a menudo tienen grupos musculares delimitados por la fascia, que culminan en el síndrome compartimental; también pueden tener hipotermia como resultado de la exposición ambiental o intentos equivocados de revertir la intoxicación. Dado que el fentanilo puede ser una fuente de sobredosis, los pacientes deben ser examinados para detectar la presencia de parches de fentanilo.

El fracaso de la oxigenación, definido como una saturación de oxígeno inferior al 90% mientras el paciente respira aire ambiente y con ventilación adecuada para alcanzar la tensión arterial normal del dióxido de carbono (presión parcial del dióxido de carbono), suele ser causado por un edema pulmonar que se manifiesta posteriormente. En el curso clínico.<sup>39, 40</sup> Hay varias causas potenciales de edema pulmonar. Una causa probable es que el intento de inspiración contra una glotis cerrada conduce a una disminución de la presión intratorácica, lo que provoca la extravasación de líquidos. Alternativamente, la lesión pulmonar aguda puede surgir de un mecanismo similar al postulado para el edema pulmonar neurogénico.<sup>41</sup> En este escenario, las respuestas vasoactivas simpáticas al estrés en un paciente que ha vuelto a despertar después de la reversión de la intoxicación culminan en una fuga de capilares pulmonares.

La hipotermia puede surgir de un estado persistentemente de falta de respuesta en un ambiente fresco o de intentos equivocados por parte de otras personas para revertir la intoxicación por opioides sumergiendo a un paciente en agua fría.<sup>42</sup> Además, las personas que han estado acostadas inmóviles en un estupor inducido por opioides pueden estar sujetos a rabdomiólisis, insuficiencia renal mioglobinúrica y el síndrome compartimental. Otras anomalías de laboratorio incluyen concentraciones elevadas de aminotransferasa en suero en asociación con lesión hepática causada por paracetamol o hipoxemia. Las convulsiones se han asociado con sobredosis de tramadol, propoxifeno y meperidina.<sup>43, 44</sup>

### Diagnóstico de sobredosis

---

La presencia de hipopnea o apnea, miosis y estupor debe llevar al médico a considerar el diagnóstico de una sobredosis de analgésicos opioides, que puede inferirse a partir de los signos vitales, el historial y el examen físico del paciente. En pacientes con depresión respiratoria grave, la restauración de la ventilación y la oxigenación tiene prioridad sobre la obtención de los antecedentes de la enfermedad actual o la realización de un examen físico o una prueba de diagnóstico.

Una vez que la condición del paciente se haya estabilizado, el médico debe consultar el uso de todos los analgésicos opioides, el paracetamol (incluidos los productos formulados conjuntamente con paracetamol) y las sustancias ilícitas y determinar si el paciente ha tenido contacto con alguien que reciba tratamiento farmacológico para el dolor crónico o dependencia de los opioides.<sup>27, 45</sup> Al realizar el examen físico, el médico debe evaluar el tamaño y la reactividad de las pupilas y el grado de esfuerzo respiratorio y buscar hallazgos de auscultación que sugieran un edema pulmonar. El paciente debe estar completamente desvestido para permitir una búsqueda exhaustiva de los parches de fentanilo. Además, el clínico debe palpar los grupos musculares; la firmeza, la hinchazón y la sensibilidad que caracterizan el síndrome compartimental (que se produce cuando los pacientes comatosos permanecen en un compartimento muscular durante mucho tiempo) justifican la medición directa de las presiones compartimentales. Finalmente, la concentración de paracetamol debe medirse en todos los pacientes debido a la prevalencia de desviación y uso indebido de los opioides que contienen paracetamol. Los médicos a menudo pasan por alto la hepatotoxicidad del paracetamol.<sup>46</sup>

Los análisis cualitativos de la orina para detectar drogas de abuso (exámenes de toxicología) rara vez afectan las decisiones sobre el cuidado del paciente y tienen poco papel en la evaluación y el manejo inmediatos de la intoxicación por opioides, por varias razones.<sup>47</sup> Primero, nunca se debe retener la naloxona de un paciente con apnea porque los resultados de las pruebas cualitativas no están disponibles. En segundo lugar, la gestión de la sobredosis de opioides, independientemente del agente causal, varía poco. Finalmente, las pantallas tóxicas estándar, que detectan metadona, fentanilo, hidromorfona y otros compuestos con poca frecuencia, proporcionan poca información clínica útil.<sup>48</sup> Las nuevas pantallas cualitativas que detectan una gama más amplia de analgésicos opioides pueden permitir a los médicos especializados en el tratamiento del dolor, la salud mental u otras áreas de la medicina identificar a los pacientes que se han apartado de los regímenes de tratamiento prescritos; Sin embargo, una mayor precisión analítica no cambia el manejo de la sobredosis aguda. Las medidas cuantitativas de las concentraciones de fármacos son inútiles en casos de sobredosis porque los pacientes a los que se les ha recetado dosis elevadas de analgésicos opioides pueden tener concentraciones séricas terapéuticas que superan ampliamente los rangos de referencia de laboratorio.

### Manejo de sobredosis

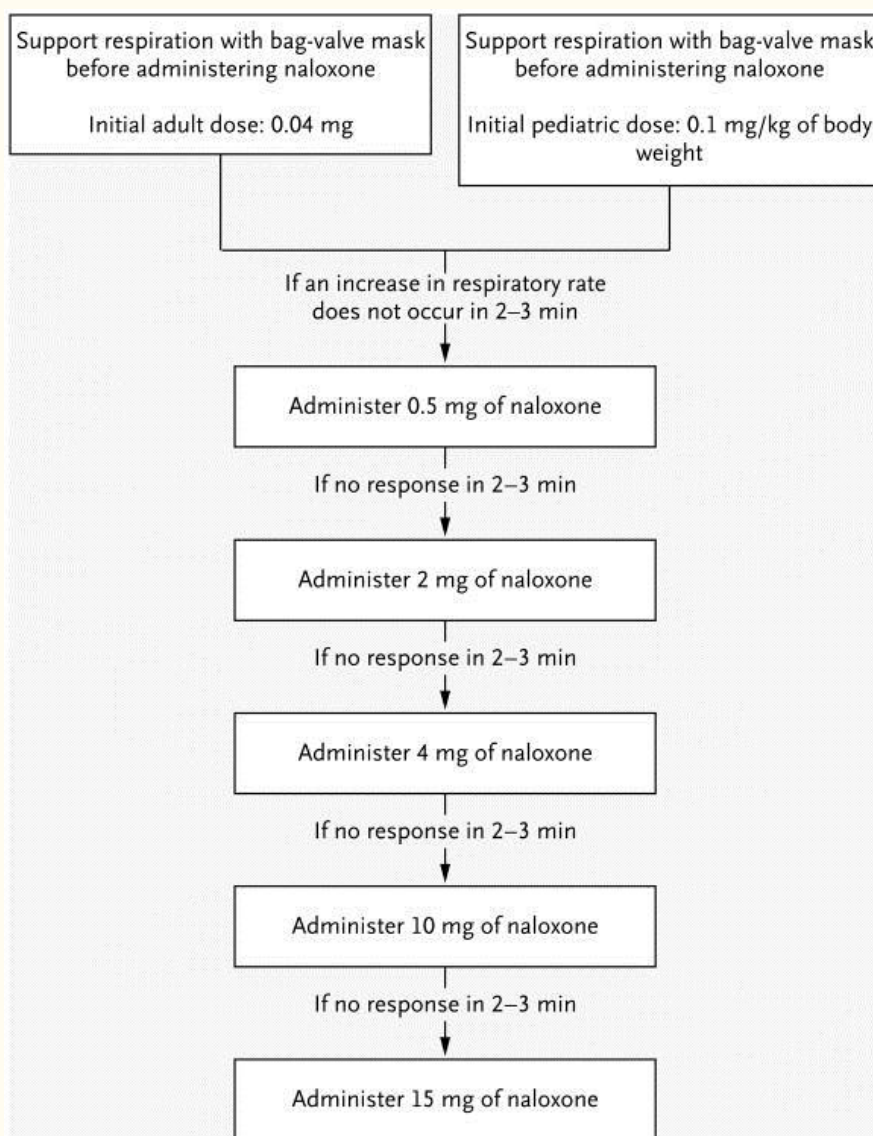
---

Los pacientes con apnea necesitan un estímulo farmacológico o mecánico para respirar. Para los pacientes con estupor que tienen una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto o menos, se debe proporcionar ventilación con una máscara de bolsa-válvula; Se deben realizar maniobras de levantamiento de la barbilla y de mandíbula para asegurar que la posición anatómica ayude a disminuir la hipercarbica. Aunque la relación entre la presión parcial del dióxido de carbono y la lesión pulmonar aguda no está clara, proporcionar una ventilación adecuada es una respuesta simple que ofrece ciertos beneficios de restablecer la oxigenación y prevenir el aumento simpático postulado que desencadena el edema pulmonar después de la reversión de la apnea, con un mínimo riesgo.

La naloxona, el antídoto para la sobredosis de opioides, es un antagonista competitivo de los receptores opioides mu que revierte todos los signos de intoxicación por opioides. Es activo cuando se usa la vía de administración parenteral, intranasal o pulmonar, pero tiene una biodisponibilidad despreciable después de la administración oral debido al extenso metabolismo de

primer paso.<sup>49</sup> En pacientes con dependencia de opioides, los niveles plasmáticos de naloxona son inicialmente más bajos, el volumen de distribución es mayor y la vida media de eliminación es más larga que en los pacientes sin dependencia.<sup>50</sup> El inicio de la acción es inferior a 2 minutos cuando se administra por vía intravenosa naloxona para adultos, y su duración aparente de acción es de 20 a 90 minutos, un período mucho más corto que el de muchos opioides ( [Fig. 1](#) ).<sup>51, 52</sup>

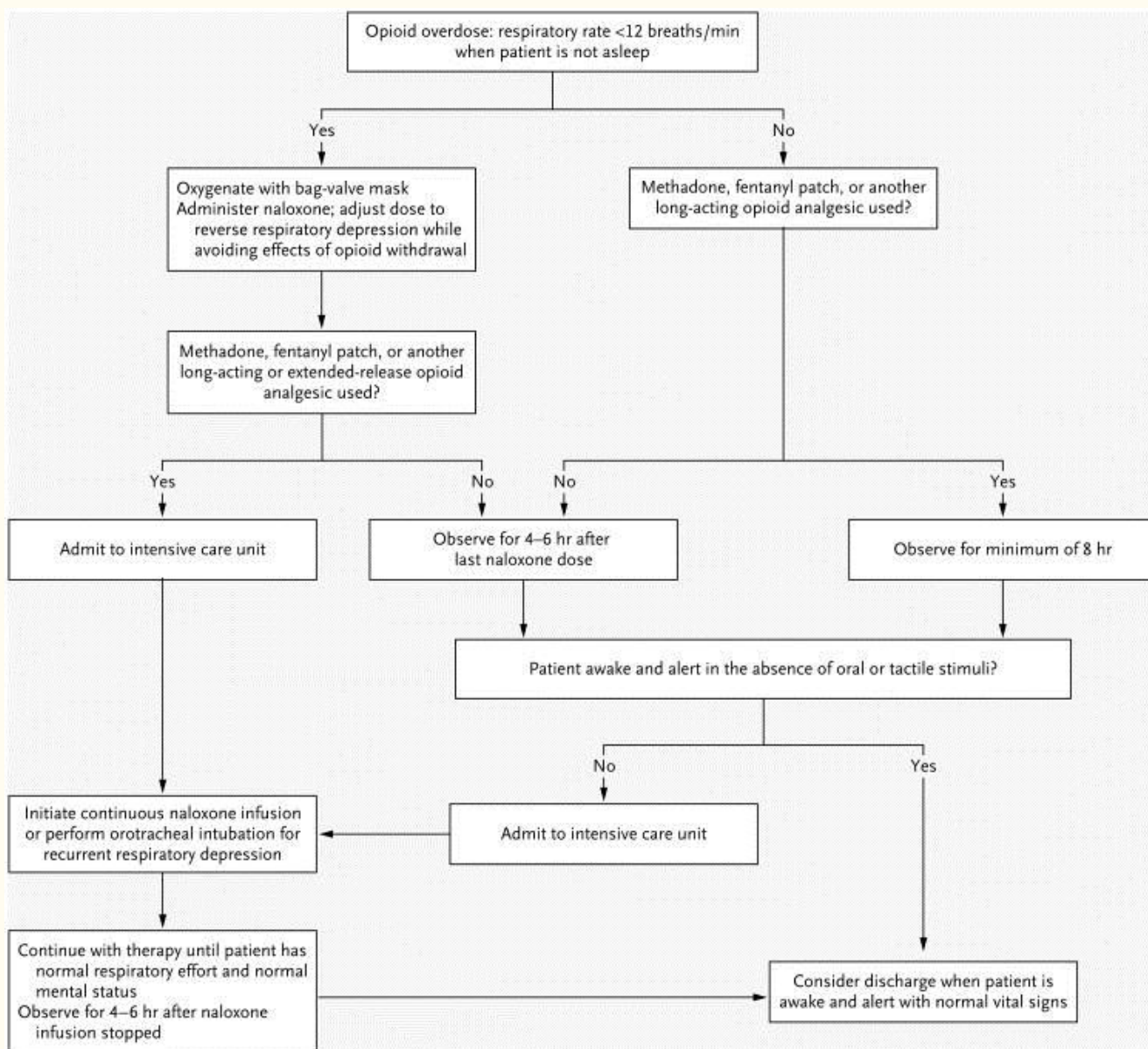
La dosificación de naloxona es empírica. La dosis efectiva depende de la cantidad de analgésico opioide que el paciente haya tomado o recibido, la afinidad relativa de la naloxona por el receptor opioide mu y el opioide a desplazar, el peso del paciente y el grado de penetrancia del analgésico opioide en el centro sistema nervioso.<sup>25, 52</sup> Debido a que la mayor parte de esta información será desconocida, los médicos deben confiar en los resultados de los ensayos terapéuticos para determinar la dosis efectiva de antídoto.<sup>25</sup> La dosis inicial de naloxona para adultos es de 0.04 mg; Si no hay respuesta, la dosis debe aumentarse cada 2 minutos de acuerdo con el programa que se muestra en la [Figura 3](#), hasta un máximo de 15 mg. Si no hay reducción en la depresión respiratoria después de la administración de 15 mg de naloxona, es poco probable que la causa de la depresión sea una sobredosis de opioides.<sup>30, 31</sup> La reversión de la toxicidad analgésica de los opioides después de la administración de dosis únicas de naloxona a menudo es transitoria; la depresión respiratoria recurrente es una indicación de una infusión continua (consulte el [Apéndice complementario](#), disponible con el texto completo de este artículo en NEJM .org) o para la intubación orotraqueal.<sup>53</sup>



**figura 3. Dosificación de naloxona**

Se necesitan ensayos empíricos para determinar la dosis efectiva de naloxona. Los pacientes que no tienen una respuesta a una dosis inicial de naloxona deben recibir dosis crecientes hasta que se restablezca el esfuerzo respiratorio. La naloxona, que se administra con frecuencia como una solución inyectable en dosis de 0,4 mg por mililitro y 1 mg por mililitro para adultos, casi no presenta efectos adversos. Los pacientes pediátricos se definen como niños de hasta 5 años de edad o con un peso corporal de hasta 20 kg. Los pacientes pediátricos con intoxicación por opioides con frecuencia requieren dosis más altas de naloxona para revertir los efectos de una sobredosis debido a la dosis ingerida relativamente más alta por kilogramo de peso corporal.

La naloxona se puede administrar sin complicaciones en cualquier paciente, incluidos los pacientes con dependencia de opioides. Las preocupaciones de que la naloxona dañará a los pacientes con dependencia de opioides son infundadas; todos los signos de abstinencia de opioides (p. ej., bostezos, lagrimeo, piloerección, diaforesis, mialgias, vómitos y diarrea) son desagradables pero no amenazan la vida.<sup>25</sup> Además, los pacientes con tolerancia a los opioides con frecuencia responden a dosis bajas de naloxona que son suficientes para restablecer la respiración sin provocar el retiro.<sup>54</sup> Una vez que la frecuencia respiratoria mejora después de la administración de naloxona, se debe observar al paciente durante 4 a 6 horas antes de considerar el alta ( Fig. 4 ).<sup>57, 58</sup>



**Figura 4. Árbol de decisiones para el manejo de la sobredosis de analgésicos opioides en adultos**

Debido a la larga duración de la acción de muchas formulaciones analgésicas de opioides, la breve efectividad de la naloxona y la letalidad potencial de una sobredosis de analgésicos con opioides, debe haber un umbral bajo para admitir a pacientes intoxicados en una unidad hospitalaria que proporcione una estrecha vigilancia, como Una unidad de cuidados intensivos.<sup>26, 53, 54</sup> Las directrices publicadas para el tratamiento de la intoxicación por opioides se desarrollaron sobre la base de datos de pacientes con sobredosis de heroína y no deben aplicarse a pacientes con sobredosis de analgésicos opioides.<sup>55, 56</sup>

Una alternativa a la administración de naloxona es la intubación orotraqueal, un procedimiento que garantiza la oxigenación y la ventilación de forma segura y brinda protección contra la aspiración.<sup>30</sup> La descontaminación gastrointestinal con carbón activado debe reservarse para los pacientes que se presenten dentro de 1 hora después de la ingestión; el carbón no ofrece ningún beneficio fuera de este plazo y complica la visualización de la anatomía de las vías respiratorias durante la intubación orotraqueal.<sup>59</sup> Los pacientes intoxicados por formulaciones opioides de acción prolongada o de liberación prolongada, tienen depresión respiratoria recurrente o requieren una infusión de naloxona o intubación orotraqueal deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos.<sup>26</sup>

Una vez que la condición del paciente es estable, el médico debe buscar parches de fentanilo en el paciente, incluso cuando no se sospeche abuso de fentanilo.<sup>45</sup> Los parches de fentanilo se han asociado con una toxicidad tardía después de un examen físico superficial.<sup>45</sup> Deben examinarse las axilas, el perineo, el escroto y la orofaringe, en particular; se debe quitar cualquier parche y descontaminar la piel con jabón y agua fría.<sup>60</sup> Un paciente que ha ingerido un parche de fentanilo puede beneficiarse de la irrigación de todo el intestino con polietilenglicol para acelerar la eliminación del parche.<sup>30</sup>

La hipoxemia persistente después de la administración de naloxona puede significar la presencia de edema pulmonar por presión negativa. Los casos leves se resuelven con atención de apoyo, pero los pacientes con hipoxemia grave a menudo se benefician de la intubación orotraqueal y la ventilación con presión positiva. La resolución de la lesión pulmonar, si no es complicada por la aspiración del contenido gástrico, normalmente ocurre dentro de las 24 horas. Debido a que la causa probable de la lesión pulmonar no es la sobrecarga de líquidos, es improbable que la reducción del volumen intravascular con diuréticos sea eficaz y pueda empeorar la insuficiencia renal mioglobínica, si existe. La naloxona se ha implicado erróneamente como causa de edema pulmonar. Sin embargo, el edema pulmonar está presente en casi todos los casos fatales de sobredosis de opioides, incluidos los que ocurrieron antes del desarrollo de la naloxona.<sup>39, 40, 61</sup> Además, los estudios han demostrado que no se desarrolla edema pulmonar en pacientes que reciben grandes dosis de naloxona por medio de infusión continua.<sup>62</sup> Finalmente, los signos auscultatorios de edema pulmonar, que a menudo son oscuros en pacientes con apnea, se hacen evidentes solo después de que la naloxona restaura la ventilación.

La rabdomiólisis (definida como una concentración de creatina quinasa que es cinco veces más alta que el extremo superior del rango normal) debe tratarse con reanimación con líquidos para evitar la precipitación de mioglobina en los túbulos renales; la adición de bicarbonato no mejora los resultados y debe evitarse.<sup>65</sup> Los pacientes con el síndrome compartimental deben recibir una consulta quirúrgica de emergencia para una posible fasciotomía. Los pacientes con hipotermia pueden requerir un recalentamiento inmediato. Las concentraciones elevadas de aminotransferasa, la presencia de paracetamol en la sangre o ambos pueden indicar la necesidad de tratamiento con *N*-acetilcisteína.<sup>66</sup> El lavado del líquido cefalorraquídeo y la administración de naloxona pueden ser necesarios en casos raros en los que se produce una toxicidad profunda como resultado de bombas intratecales sobrecargadas o programadas incorrectamente, que pueden contener cientos de veces la dosis diaria de un analgésico opioide.<sup>67</sup> Finalmente, la determinación de la causa de la sobredosis identificará a los pacientes que requieren derivación a un tratamiento psiquiátrico o farmacológico.

### Consideraciones en poblaciones especiales

---

La sobredosis de opioides en niños a menudo se caracteriza por un inicio de toxicidad tardío, intoxicación inesperadamente grave y efectos tóxicos prolongados.<sup>24-26</sup> Estos efectos aparentemente paradójicos resultan de la farmacocinética relacionada con la ontogenia: los niños tienen tasas de absorción de fármacos, distribución en el sistema nervioso central y metabolismo que difieren de los adultos.<sup>68</sup> Los niños de 3 años de edad o menos que hayan estado expuestos a analgésicos opioides que no sean formulaciones de opioides de liberación inmediata (por ejemplo, parches de metadona, fentanilo y formulaciones de liberación prolongada) deben ser admitidos durante un período de observación de 24 horas, incluso si la ingestión de estos agentes no puede ser confirmada.<sup>28, 29</sup> De manera similar, todos los niños pequeños expuestos a formulaciones de buprenorfina, incluidos los productos de buprenorfina y naloxona, deben ser admitidos para una observación más cercana.<sup>27, 69</sup> El "efecto techo" reportado de buprenorfina, en el cual dosis crecientes no causan depresión respiratoria adicional, no se ha observado en niños.<sup>70</sup> Los niños que ingieren formulaciones de opioides a menudo ingieren una dosis más alta que los adultos por kilogramo de peso corporal y, por lo tanto, requieren dosis más altas de naloxona para revertir los efectos de una sobredosis ( [Fig. 3](#) ).

Los pacientes ancianos también tienen una mayor susceptibilidad a los efectos opioides y deben ser vigilados de cerca. Una afección coexistente (p. Ej., Insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apnea del sueño) puede exacerbar los efectos inhibitorios de los opioides en la respiración; Los cambios en la fisiología relacionados con la edad (p. ej., disminución del volumen sistólico, que conduce a un flujo sanguíneo hepático disminuido) y en la composición corporal (que conduce a una menor unión del fármaco a las proteínas plasmáticas) pueden causar intoxicación inesperada y persistente.<sup>71, 72</sup> Estos efectos farmacocinéticos se han relacionado con el fracaso de la naloxona para revertir con éxito los casos de intoxicación causada por los analgésicos opioides de acción corta.<sup>73</sup>

### Trampas de la gestión de sobredosis

---

La falta de conocimiento sobre varios aspectos de la toxicidad analgésica de los opioides puede complicar la atención del paciente. En primer lugar, incluso los médicos con experiencia en el tratamiento de la sobredosis de heroína pueden creer que la naloxona evitará la recurrencia de la toxicidad analgésica opioide.<sup>55</sup> La naloxona, con su duración transitoria de acción, no trunca la toxicidad de los opioides; En muchos pacientes con intoxicación por analgésicos opioides, el tratamiento con naloxona no impide la depresión respiratoria por recrudescimiento. En segundo lugar, los médicos pueden asumir incorrectamente que la dosis de naloxona necesaria para restaurar la respiración se correlaciona con la gravedad de la intoxicación. Debido a que los pacientes con dependencia de opiáceos con frecuencia requieren dosis iniciales bajas de antídoto, los médicos a menudo

brindan solo un breve período de observación del paciente, deciden no volver a administrar el antídoto o admiten pacientes en unidades que no pueden realizar un monitoreo intensivo. En tercer lugar, los médicos pueden asociar las concentraciones máximas de opioides en plasma con el mayor grado de depresión respiratoria.<sup>74</sup> La depresión respiratoria inducida por opioides no está relacionada con la concentración máxima, cuyo momento no se puede determinar de manera confiable en casos de sobredosis. En cuarto lugar, la toxicidad temprana del paracetamol puede pasar inadvertida en el momento en que la intervención es más efectiva.<sup>47, 66</sup> Por último, los médicos pueden creer que las respuestas farmacológicas en niños y pacientes de edad avanzada están de acuerdo con los hallazgos farmacocinéticos en adultos jóvenes sanos y, por lo tanto, pueden reducir inadecuadamente el período de observación.<sup>75</sup>

## Prevención de la sobredosis

---

Varias estrategias pueden limitar el daño de los analgésicos opioides, que se encuentran entre los medicamentos más efectivos utilizados para tratar el dolor. Los médicos que prescriben estos agentes deben comprender los conceptos básicos de la administración segura de opioides, evaluar la enfermedad mental en los posibles receptores de opioides, realizar pruebas de comportamiento y exámenes de orina para detectar el uso problemático de opioides y utilizar programas electrónicos de monitoreo de medicamentos recetados (consulte el [Apéndice Suplementario](#) ). para ayudar a identificar a los pacientes que pueden estar recibiendo opiáceos de forma inadecuada de varios prescriptores.<sup>8, 76, 77</sup> Los fabricantes de analgésicos opioides deben ser asiduamente honestos en la comercialización de sus productos, financiar el desarrollo independiente de información objetiva de prescripción y ayudar a prevenir la exposición a los opioides en los niños mediante la distribución de dispositivos de seguridad infantil y materiales educativos para prescriptores, pacientes y familias.<sup>2</sup> Finalmente, los pacientes deben entender que los analgésicos opioides no son efectivos para tratar todas las afecciones dolorosas, pueden generar un uso a largo plazo y son muy letales cuando se usan de manera inadecuada.<sup>78</sup>

## Resumen

---

La sobredosis de analgésicos opioides es una afección potencialmente mortal, y el antídoto naloxona puede tener una eficacia limitada en pacientes con intoxicación por agentes de acción prolongada. El curso clínico impredecible de intoxicación exige el manejo empírico de esta afección potencialmente letal.

## Material suplementario

---

Texty

[Haga clic aquí para ver.](#) <sup>(86K, pdf)</sup>

## Notas al pie

---

El Dr. Boyer informa haber revisado los documentos de negligencia médica para CRICO (Compañía de seguros de riesgo controlado) Vermont, MCIC Vermont y PMSLIC (Asociación de administración de grupos médicos de Pennsylvania). No se informó ningún otro conflicto de intereses potencial relacionado con este artículo.

Los formularios de divulgación proporcionados por el autor están disponibles con el texto completo de este artículo en [NEJM.org](http://NEJM.org).

## Referencias

---

1. Okie S. Una inundación de opioides, una marea creciente de muertes. N Engl J Med. 2010; 363: 1981-5. Errata, N Engl J Med 2011; 364: 290. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
2. Evaluación de riesgos de analgésicos opioides y estrategias de mitigación (REMS): 22-23 de julio de 2010 Reunión conjunta del Comité Asesor de Anestesia y Medicamentos de Apoyo Vital y el Comité Asesor de Seguridad de Drogas y Gestión de Riesgos. Silver Spring, MD: Administración de Drogas y Alimentos; 2010. [ [Google Scholar](#) ]
3. Allen L, Kimura K, MacKichan J, Ritschel W. Comité para la Nomenclatura Farmacocinética del Colegio Americano de Farmacología Clínica. Manual de símbolos, ecuaciones y definiciones en farmacocinética. J Clin Pharmacol. mil novecientos ochenta y dos; 22 : 1S – 23S. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Insuficiencia hepática aguda inducida por paracetamol: resultados de un estudio prospectivo multicéntrico de los Estados Unidos. *Hepatology*. 2005; 42 : 1364–72. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Paulozzi LJ, Budnitz D, Xi Y. Aumento de muertes por analgésicos opioides en los Estados Unidos. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15 : 618–27. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Administración de Control de Drogas del Departamento de Justicia. Sistema de automatización de informes y pedidos consolidados (ARCOS)<http://www.deadiversion.usdoj.gov/arcos/index.html> .
7. Asociación Americana de Centros de Control de Venenos. Informe anual 2010 del Sistema Nacional de Datos sobre Envenenamientos. <http://www.aapcc.org> .
8. Paulozzi L, R Weisler, Patkar A. Una epidemia nacional de muertes por sobredosis de opioides con receta no intencional: cómo los médicos pueden ayudar a controlarla. *J Clin Psiquiatría*. 2011; 72 : 589–92. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Toblin RL, Paulozzi LJ, Logan JE, Hall AJ, Kaplan JA. Enfermedades mentales y uso de drogas psicotrópicas entre las muertes por sobredosis de medicamentos recetados: una revisión de la tabla del médico forense. *J Clin Psiquiatría*. 2010; 71 : 491–6. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Bailey JE, Campagna E, Dart RC. El número no reconocido de abuso de opioides recetados en niños pequeños. *Ann Emerg Med*. 2009; 53 : 419–24. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Bond GR, Woodward RW, Ho M. El creciente impacto del envenenamiento con productos farmacéuticos pediátricos. *J pediatr*. 2012; 160 : 265–70. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
12. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Receptores de opioides. *Annu Rev Biochem*. 2004; 73: 953–90. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
13. Lord JA, Campo de agua AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Péptidos opioides endógenos: agonistas y receptores múltiples. *Naturaleza*. 1977; 267 : 495–9. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. Stein C. El control del dolor en el tejido periférico por los opioides. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1685–90. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
15. Lalley PM. Modulación opioidérgica y dopaminérgica de la respiración. *Respirar Physiol Neurobiol*. 2008; 164 : 160–7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
16. Mattes HW, R Maldonado, Simonin F, et al. Pérdida de analgesia inducida por morfina, efecto de recompensa y síntomas de abstinencia en ratones que carecen del gen opioidreceptor mu. *Naturaleza*. 1996; 383 : 819–23. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
17. Whistler JL. Examinar el papel de la endocitosis del receptor opioide mu en los efectos beneficiosos y secundarios del uso prolongado de opioides: desde un simposio sobre nuevos conceptos en farmacología opioide mu. *Dependen de drogas y alcohol*. 2012; 121 : 189–204. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
18. Ehrman R, Ternes J, O'Brien CP, McLellan AT. Tolerancia condicionada en humanos adictos a los opiáceos. *Psicofarmacología (Berl)* 1992; 108 : 218–24. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
19. JM blanco, Irvine RJ. Mecanismos de sobredosis de opioides fatales. *Adiccion*. 1999; 94 : 961–72. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
20. Gal TJ, DiFazio CA, Moscicki J. Actividad analgésica y depresora respiratoria de nalbufina: una comparación con la morfina. *Anestesiología*. mil novecientos ochenta y dos; 57 : 367–74. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
21. Grabados RC. Depresión respiratoria asociada con la anestesia controlada por el paciente: una revisión de ocho casos. *Can J Anaesth*. 1994; 41 : 125–32. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. SW Smith, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Sobredosis de paracetamol con farmacocinética de paracetamol alterada y hepatotoxicidad asociada con el cese prematuro de la terapia intravenosa con N-acetilcisteína. *Ann Pharmacother*. 2008; 42 : 1333–9. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. Juurlink D, Sivilotti M. Principios de farmacología. En: Shannon M, Borron S, Burns M, editores. *Manejo clínico del envenenamiento y sobredosis de drogas*. 4to. Vol. 2007. Filadelfia: Elsevier; pp. 81-95. [ [Google Scholar](#) ]
24. Caso de la oficina del forense / médico forense de Jefferson County Alabama no 2007-0654. 2011 [ [Google Scholar](#) ]
25. Tenenbein M. Infusión continua de naloxona para la intoxicación por opiáceos en la infancia. *J pediatr*. 1984; 105 : 645–8. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
26. Nelsen J, Marraffa J, Jones L, Grant W. Las consideraciones de manejo siguen a las sobredosis de preparaciones de morfina de liberación modificada. *Mundo J Emerg Med*. 2010; 1 : 75–6. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

27. Geib AJ, Babu K, Ewald MB, Boyer EW. Efectos adversos en niños después de la exposición involuntaria a la buprenorfina. *Pediatría*. 2006; 118 : 1746–51. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
28. Boyer EW, McCance-Katz EF, Marcus S. Metadona y toxicidad por buprenorfina en niños. *Soy J Addict*. 2010; 19 : 89–95. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
29. Osterhoudt K. Medicina de emergencia pediátrica: informes legales. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24 : 700–4. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Prosser JM, Jones BE, Nelson L. Complicaciones de la exposición oral a los parches del sistema de administración transdérmica de fentanilo. *J Med Toxicol*. 2010; 6 : 443–7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
31. Schumann H, Erickson T, Thompson TM, Zautcke JL, Denton JS. Epidemia de fentanilo en Chicago, Illinois y los alrededores del Condado de Cook. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46 : 501–6. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
32. Hoffmann RS, Goldfrank LR. El paciente envenenado con conciencia alterada: controversias en el uso de un 'cóctel de coma' *JAMA*. 1995; 274 : 562–9. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
33. Gutstein H, Akil H. Analgésicos opioides. En: Hardman J, editor. *Goodman & Gilman es la base farmacológica de la terapéutica*. 11 º. Nueva York: McGraw-Hill; 2006. pp. 547-50. [ [Google Scholar](#) ]
34. Hoffmann JR, Schriger DL, Luo JS. El uso empírico de naloxona en pacientes con estado mental alterado: una reevaluación. *Ann Emerg Med*. 1991; 20 : 246–52. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
35. Clark RF, Wei EM, Anderson PO. Meperidina: uso terapéutico y toxicidad. *J Emerg Med*. 1995; 13 : 797–802. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
36. Zacny JP. Perfilando los efectos subjetivos, psicomotores y fisiológicos del tramadol en los usuarios de drogas recreativas. *Dependen de drogas y alcohol*. 2005; 80 : 273–8. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
37. Alberto G, Erickson T, Popiel R, Narayanan M, Hryhorczuk D. Manifestaciones del sistema nervioso central de una sobredosis de ácido valproico sensible a la naloxona. *Ann Emerg Med*. 1989; 18 : 889–91. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
38. O'Malley GF, Seifert S, Heard K, Daly F, Dart RC. Sobredosis de olanzepina que imita la intoxicación por opioides. *Ann Emerg Med*. 1999; 34 : 279–81. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
39. Sporer KA, Dorn E. Edema pulmonar no cardiogénico relacionado con heroína: una serie de casos. *Pecho*. 2001; 120 : 1628–32. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
40. Osler W. Edema de pulmón izquierdo-morfina envenenamiento. *Montreal Gen Hosp Rep*. 1880; 1 : 291–2. [ [Google Scholar](#) ]
41. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Edema pulmonar neurogénico. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 : 447–55. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Osterhoudt KC, Perrone J. Hipotermia inducida por sobredosis de drogas. *Acad Emerg Med*. 2002; 9 : 962. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. Talaie H, Panahandeh R, Fayaznouri M, Asadi Z, Abdollahi M. Dosis ocurrida independientemente de la incautación con tramadol. *J Med Toxicol*. 2009; 5 : 63–7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
44. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, et al. Efectos excitadores del sistema nervioso central de la meperidina en pacientes con cáncer. *Ann Neurol*. 1983; 13 : 180-5. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Luna JM, Chun BJ. Intoxicación por fentanilo causada por el abuso de fentanilo transdérmico. *J Emerg Med*. 2011; 40 : 37–40. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
46. Khandelwal N, James LP, Sanders C, Larson AM, Lee WM. Toxicidad no reconocida del paracetamol como causa de insuficiencia hepática aguda indeterminada. *Hepatología*. 2011; 53 : 567–76. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Boyer EW, Shannon MW. ¿Qué pruebas de drogas en emergencias médicas? *Clin Chem*. 2003; 49 : 353–4. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
48. Shaw L. *El laboratorio clínico toxicológico: práctica contemporánea de la evaluación de la intoxicación*. Washington, DC: AACC Press; 2001. [ [Google Scholar](#) ]
49. Pond SM, Tozer TN. Eliminación de primer paso: conceptos básicos y consecuencias clínicas. *Clin Pharmacokinet*. 1984; 9 : 1–25. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

50. Fishman J, Roffwarg H, Hellman L. Disposición de naloxona-7,8,3H en hombres normales y dependientes de narcóticos. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187 : 575–80. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
51. Evans JM, Hogg MI, Rosen M. Grado y duración de la reversión por naloxona de los efectos de la morfina en sujetos conscientes. *BMJ.* 1974; 2 : 589–91. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Berkowitz BA. La relación de la farmacocinética con la actividad farmacológica: morfina, metadona y naloxona. *Clin Pharmacokinet.* 1976; 1 : 219–30. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
53. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. Un nomograma de dosificación para la infusión continua de naloxona intravenosa. *Ann Emerg Med.* 1986; 15 : 566–70. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
54. Red Nacional Integral de Cáncer. Guías de práctica clínica en oncología: dolor del cáncer en adultos, versión 2. 2011 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) .
55. Sistema POISINDEX [base de datos de intranet], versión 5.1. Greenwood Village, CO: Thompson-Reuters (Cuidado de la salud); 2003. [ [Google Scholar](#) ]
56. Christenson J, Etherington J, Grafstein E, et al. Alta temprana de pacientes con presunta sobredosis de opioides: desarrollo de una regla de predicción clínica. *Acad Emerg Med.* 2000; 7 : 1110–8. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
57. Clarke SF, Dargan PI, Jones AL. Naloxona en la intoxicación por opioides: caminar sobre la cuerda floja. *Emerg Med J.* 2005; 22 : 612–6. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
58. Hendra TJ, Gerrish SP, Forrest AR. Sobredosis fatal de metadona. *BMJ.* 1996; 313 : 481–2. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
59. Chyka PA, Seger D. Enunciado de posición: carbón activado de dosis única. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 37 : 721–41. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
60. Nelson L, Schwaner R. Fentanilo transdérmico: farmacología y toxicología. *J Med Toxicol.* 2009; 5 : 230–41. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
61. Smialek JE, Monforte JR, Aronow R, Spitz WU. Muertes por metadona en niños: un problema continuo. *Jama* 1977; 238 : 2516–7. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
62. Peters WP, Johnson MW, Friedman PA, Mitch WE. Efecto presor de naloxona en shock séptico. *Lanceta.* 1981; 1 : 529–32. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
63. Groeger JS, Carlon GC, Howland WS. Naloxona en shock séptico. *Crit Care Med.* 1983; 11 : 650–4. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
64. Olinger CP, Adams HP, Jr, Brott TG, et al. Alta dosis de naloxona intravenosa para el tratamiento del ictus isquémico agudo. *Carrera.* 1990; 21 : 721-5. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
65. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. El espectro de la rabdomiolisis. *Medicina (Baltimore)*1982; 61 : 141–52. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
66. Escuchado KJ. Acetilcisteína para la intoxicación por paracetamol. *N Engl J Med.* 2008; 359 : 285–92. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Tsui BC, Malherbe S, Koller J, Aronyk K. Reversión de un anestésico espinal no intencionado por lavado cerebroespinal. *Anestes Analg.* 2004; 98 : 434–6. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Al-ander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Farmacología del desarrollo: eliminación de fármacos, acción y terapia en bebés y niños. *N Engl J Med.* 2003; 349 : 1157–67. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Pedapati EV, Bateman ST. Niños pequeños que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos luego de la exposición en el hogar a buprenorfina / naloxona. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12 (2): e102 – e107. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Olkkola KT, Leijala MA, Maunukela EL. Efectos ventilatorios pediátricos de la morfina y buprenorfina revisados. *Paediatr Anaesth.* 1995; 5 : 303–5. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Holdsworth MT, Forman WB, Killilea T, et al. Disposición de parches de fentanilo transdérmico en sujetos ancianos. *Gerontología.* 1994; 40 : 32–7. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
72. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Disposición de drogas en la vejez. *N Engl J Med.* mil novecientos ochenta y dos; 306 : 1081-8. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

73. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiáceos y ancianos: uso y efecto secundario. Clin Interv Envejecimiento. 2008; 3 : 273–8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Rigg JR. Efectos ventiladores y concentración plasmática de la morfina en el hombre. H. J Anaesth. 1978; 50 : 759–65. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S. Toxicidad de la sobredosis de buprenorfina en niños. Pediatría. 2008; 121 (4): e782 – e786. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Katz NP, Sherburne S, Beach M, et al. Monitoreo del comportamiento y pruebas de toxicología en orina en pacientes que reciben tratamiento con opioides a largo plazo. Anestes Analg. 2003; 97 : 1097-102. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
77. Katz N, Houle B, Fernández KC, et al. Actualización sobre el monitoreo de prescripciones en la práctica clínica: un estudio de encuesta de los administradores del programa de monitoreo de prescripciones. Dolor med. 2008; 9 : 587–94. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. Alan A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM. Uso analgésico a largo plazo después de la cirugía de bajo riesgo: un estudio de cohorte retrospectivo. Arch Intern Med. 2012; 172 : 425–30. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]