

CASOS CLÍNICOS

Reacción paradójica secundaria a ingesta accidental de benzodiazepinas. Serie de casos.

Paradoxical reaction secondary to accidental ingestion of benzodiazepines. Case series.

Dozoretz, Daniel*; Ledezma, Fernando; Roblá Vila, Nuria; Popity, Agostina; Campos, Verónica; Aguirre Celis, Adriana I.

Servicio de toxicología, Hospital Interzonal Especializado en Pediatría Superiora Sor María Ludovica.

Calle 66 y 14, La Plata, Provincia de Buenos Aires. Teléfono (0221) 451-5555.

*dozoretz@gmail.com

Recibido: 6 de febrero de 2022

Aceptado: 8 de noviembre de 2022.

Editor: Ricardo Antonio Fernández

Resumen. Globalmente, los fármacos son el tipo de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas y las Benzodiazepinas el grupo farmacológico más frecuente. La reacción paradójica, secundaria a la exposición a Benzodiazepinas se caracteriza por la presencia de signos sintomatología contraria a los efectos sedativos hipnóticos esperados, pudiendo presentarse con inquietud, ansiedad, hostilidad y alteraciones de la conducta, entre otros. La mayoría de los trabajos hallados acerca de este síndrome en pediatría lo describen secundario a Midazolam endovenoso, en contexto de sedación consciente para la realización de diferentes procedimientos. Las causas por las cuales se puede generar este fenómeno de desinhibición no han sido clarificadas, postulándose tres hipótesis: la desregulación colinérgica central, el aumento del tono gabaérgico en el sistema límbico, tálamo e hipotálamo y el desbalance de serotonina. Se expone una serie de 15 pacientes de entre 1 año y 5 años, expuestos accidentalmente a Benzodiazepinas, principalmente Clonazepam y Lorazepam, a fin de describir las características de esta reacción. En esta serie se observó con latencia breve y duración variable, de hasta 11 horas, la presencia en orden de frecuencia, de: ansiedad, irritabilidad, gritos, hostilidad y conductas agresivas, llanto inconsolable, incapacidad de contención por familiares, conductas irracionales, excitación psicomotriz, desinhibición emocional, alucinaciones y aumento de locuacidad, asociado frecuentemente a ataxia.

Palabras claves: Reacción Paradójica; Síndrome Paradójico; Ingesta no Intencional; Clonazepam; Lorazepam.

Abstract. Globally, medicines are the most frequently toxins involved in pediatric poisonings, and Benzodiazepines are the most frequent pharmacological group in those poisonings. The paradoxical reaction, secondary to Benzodiazepines exposure, is characterized by the presence of contrary expected sedative-hypnotic effects, and may present with restlessness, increased anxiety, hostility, and behavioral alterations, among others. The studies we found about this syndrome in pediatric patients describe it most frequently secondary to endovenous Midazolam, in the context of the conscious sedation to perform different procedures. The reasons why this reaction is generated have not been clarified, three hypotheses are postulated: the central cholinergic dysregulation, the increased Gabaergic tone in the limbic system, thalamus and hypothalamus and the serotonin imbalance. A series of 15 patients, between 1 year and 5 years old, accidentally exposed to Benzodiazepines, mainly Clonazepam and Lorazepam, to describe the characteristics of the paradoxical reaction secondary to Benzodiazepines exposure. In this case series, we observed with short latency and variable duration, up to 11 hours, the presence in order of frequency of: anxiety, irritability, screams, hostility and aggressive behaviors, inconsolable crying, inability to contain by their family members, irrational behaviors and psychomotor excitement, emotional disinhibition, hallucinations and increased talkativeness, frequently associated with ataxia.

Keywords: Paradoxical Reaction; Children; Unintentional Intake; Clonazepam; Lorazepam.

INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones infantiles son eventos frecuentes, predominando la exposición a fármacos y dentro de éstas, prima la causa accidental, seguida por errores en la medicación y en último lugar las ingestas intencionales (Mintegi Raso *et al.* 2012). La curiosidad y el hábito de investigar de los niños, principalmente entre el año y los 5 años de edad, sumado a la ausencia de percepción de riesgo, los hace más proclives a investigar y probar todo lo que esté a su alcance.

En estos casos suele estar implicado solo un producto del entorno doméstico, incluyendo fármacos disponibles en el hogar u hogares de familiares o allegados, donde el paciente haya estado. Generalmente, en las intoxicaciones accidentales en niños menores de 5 años, se conoce el agente y la dosis ingerida, así como el momento exacto en que ocurrió, por lo que suelen consultar al centro asistencial rápidamente, estando al momento de la consulta asintomáticos (Mintegi Raso *et al.* 2012).

Globalmente, los fármacos son la clase de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas, llegando en algunas series al 50% del total de las consultas toxicológicas, siendo las Benzodiazepinas el grupo farmacológico más frecuente, seguido por el grupo conformado por los productos del hogar (Mintegi Raso *et al.* 2012). Se presenta una serie de 15 pacientes pediátricos asistidos de forma presencial en el Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" de la ciudad de La Plata (HSML) a fin de exponer las características y formas de presentación de la reacción paradójica secundaria a la exposición accidental a Clonazepam y Lorazepam en la población analizada.

Los objetivos del trabajo son: 1. Describir las características de la reacción paradójica, secundario a la ingesta accidental de Benzodiazepinas, principalmente Clonazepam y Lorazepam en un grupo de pacientes de entre 1 año y 5 años de edad inclusive, 2. Identificar los signos presentes, 3. Describir su evolución clínica y 4. Exponer una breve revisión de la bibliografía acerca de este cuadro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional, retrospectivo de corte transversal, a partir de la información de las historias clínicas de pacientes asistidos en forma presencial por el servicio de toxicología del HSML, en el período comprendido entre septiembre de 2020 y agosto de 2021. Las detecciones de metabolitos de benzodiazepinas en orina fueron realizadas por método de inmunoensayo, KIMS, por interacción de micropartículas.

Se incluyeron historias clínicas de pacientes de ambos

sexos, entre 1 y 5 años de edad inclusive, asistidos por el servicio de Toxicología, de forma presencial, en el sector de guardia y salas de internación del HSML, entre el 1 septiembre de 2020 y el 31 de agosto de 2021, con ingesta accidental de Benzodiazepinas previo a la consulta, a partir del antecedente de ingesta, referido por familiares, o por detección de sus metabolitos en orina y la presencia de signos compatibles con desinhibición, irritabilidad y excitación psicomotriz.

RESULTADOS

Se evaluaron los datos de un total de 15 historias clínicas de pacientes (Tabla 1), con una edad promedio de 31 meses (rango: 16 a 61 meses), con 87% menores de 48 meses (Figura 1). Todos los pacientes estaban en percentilos de la Sociedad Argentina de Pediatría de peso para edad y sexo, entre 10 y 97.

En 7 pacientes (47%) existía el antecedente concreto de la ingesta de Clonazepam y en 6 pacientes (40%) no existía el antecedente concreto de la ingesta, pero se identificó la presencia de metabolitos de benzodiazepinas en screening de sustancias psicoactivas en orina. Dentro de estos últimos, en 1 paciente (7%) se registró, con posterioridad, la ausencia de un comprimido de Clonazepam, sin datos sobre la dosis, en 3 (21%) pacientes existía el antecedente de la ausencia de la medicación en cercanías a los mismos (ausencia de comprimidos en el blister y fragmentos de medicación), no pudiendo precisarse el momento en que fueron ingeridos, pero si estimar la dosis en dos de ellos y en 2 (14%) pacientes no se pudo establecer la fuente de la intoxicación. En 2 pacientes (14%) se identificó el antecedente de ingesta de Lorazepam.

Solo en 8 pacientes (53%) se pudo estimar la dosis de Clonazepam ingerida con valores entre 0,05 mg/kg y 0,2 mg/kg sin diferencias respecto al sexo (Figura 2). En los expuestos a Lorazepam, ambas de sexo femenino, se estimó una dosis de 0,2mg/kg. Respecto a los laboratorios productores de los fármacos, solo en 5 historias (33%) constaba el dato, no pudiendo establecerse dentro de este grupo prevalencia respecto al laboratorio productor.

De los 7 pacientes (47% del total) que presentaron al ingreso, antecedente claro de la ingesta de Clonazepam, en 5 pacientes (33%) la latencia entre la ingesta y el arribo al hospital fue de aproximadamente 1 hora y en 2 pacientes (14%) fue de aproximadamente 2 horas. En 5 de estos pacientes el inicio de los síntomas se presentó a los 40 minutos de la ingesta y en los otros 2 pacientes entre 1,5 y 2 horas de la ingesta. Las dos pacientes (14%) que ingirieron Lorazepam, también ingresaron con una latencia entre la ingesta y la consulta de aproximadamente 1 hora.

En 3 pacientes que no presentaron al momento del ingreso, el antecedente claro de ingesta, la latencia entre la identificación del inicio del cuadro y el arribo al centro asistencial fue de entre 2 y 4 horas.

Motivó la consulta en 6 pacientes (40%) la presencia de irritabilidad, tendencia al sueño o ataxia, asociado en 3 pacientes (20%) pacientes a traumatismo craneo encefálico leve. El antecedente de ingesta medicamentosa motivó la consulta en 9 pacientes (60%). La ataxia fue el signo más frecuentemente identificado por los cuidadores, previo a su ingreso, referido en 14 pacientes (93%), seguido por irritabilidad en 4 pacientes (27%), inquietud en 3 pacientes (20%) y tendencia al sueño en 2 pacientes (13%).

Todos los pacientes ingresaron con sintomatología presente, motivo por el cual no se les realizó medidas de descontaminación. Se observó un tiempo promedio requerido para el cese del cuadro, desde su inicio,

de 7 horas (entre 2 y 11 horas) (Figura 3).

Todos los pacientes fueron observados durante al menos 12 horas. Dentro de los signos hallados durante la observación se destaca la ataxia en 14 pacientes (93%), seguido por ansiedad e irritabilidad en 13 pacientes (86%), gritos en 12 pacientes (80%), presencia de conductas hostiles y agresivas en 11 pacientes (73%), episodios de llanto inconsolable en 10 pacientes (67%), imposibilidad de ser conformados por sus familiares o cuidadores en 9 pacientes (60%), episodios de excitación psicomotriz en 6 pacientes (40%), conductas irracionales en 5 pacientes (33%), movimientos excesivos en 4 pacientes (27%), desinhibición emocional y alucinaciones en 3 pacientes (20%) y aumento de locuacidad en 1 paciente (7%) (Figura 4).

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes patológicos de relevancia, antecedentes de reacciones paradójicas previas, ni diagnóstico de enfermedad psiquiá-

Figura 3

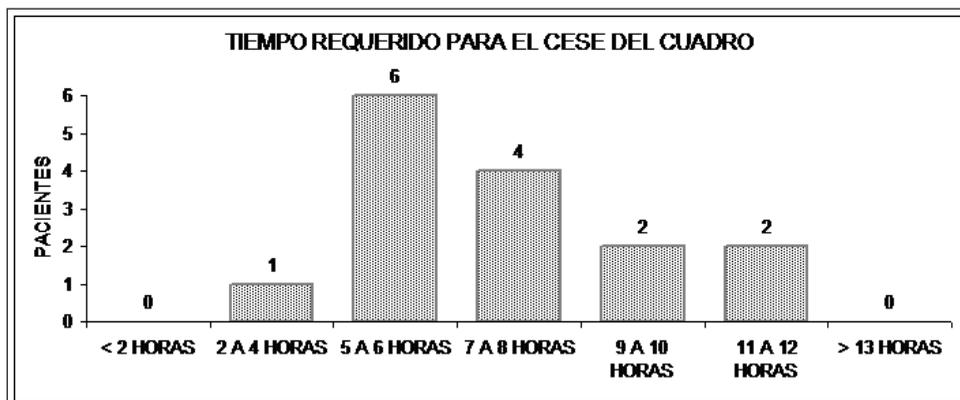


Figura 3. Tiempo requerido para el cese del cuadro clínico.

Figura 4

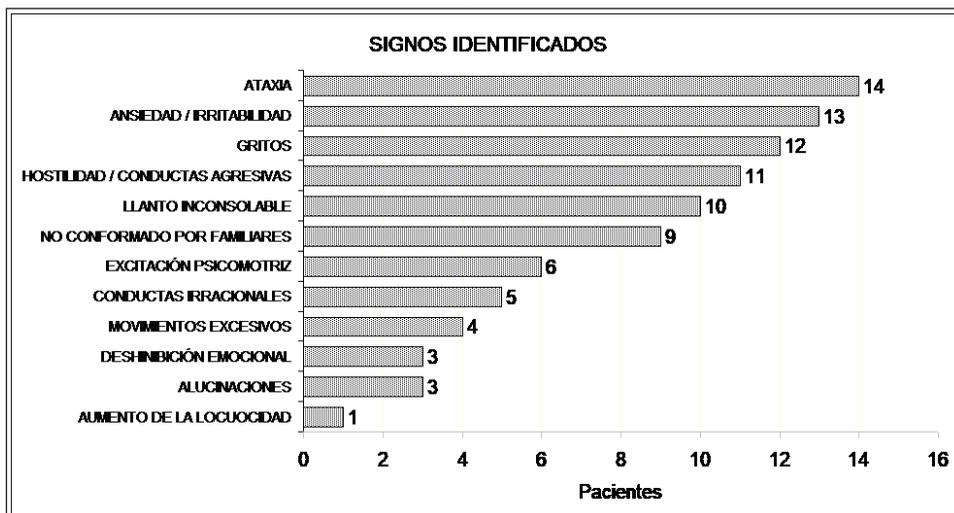


Figura 4. Signos identificados.

trica o trastorno dentro del espectro autista. Sólo un paciente había recibido medicación, difenhidramina, en dosis acorde a edad y peso, con una latencia mayor de 24 horas.

DISCUSIÓN

Según el Estudio de Consumo de Sustancias Psicoactivas realizado por la SEDRONAR en 2017, en nuestro país, entre 2016 y 2017 el 15% de la población de entre 12 y 65 años consumió psicofármacos con o sin prescripción médica (SEDRONAR 2017). Globalmente los fármacos son el tipo de agente más frecuentemente implicado en las intoxicaciones pediátricas, llegando en algunas series al 50% del total de las consultas toxicológicas. Dentro de éstas, las Benzodiazepinas son el grupo farmacológico más frecuente (Mintegi Raso *et al.* 2012). La importancia de la alta disponibilidad de Benzodiazepinas en la sociedad se ve reflejada, entre otros aspectos, en la frecuencia de las intoxicaciones por este grupo farmacológico.

Las Benzodiazepinas difunden rápida y pasivamente al sistema nervioso central, su órgano de acción. Se metabolizan en el hígado, por oxidación y conjugación, antes de su eliminación renal. Se dividen según su vida media, potencia, inicio de acción y persistencia de su efecto, siendo, el Midazolam de acción ultracorta (menor de 6 horas) y potencia elevada, el Lorazepam de vida media intermedia, acción corta (de 6 a 24 horas) y potencia elevada y el Clonazepam de acción prolongada (mayor de 24 horas) y potencia elevada, presentando los tres un inicio de acción rápido, dependiendo esto último también de la vía de ingreso (Mihic *et al.* 2019).

Las Benzodiazepinas son capaces de incrementar la afinidad del receptor $GABA_A$ por el ácido aminobutírico- γ ($GABA$), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, generando un aumento del ingreso de Cloruros (Cl^-) a las neuronas produciendo de esta manera una hiperpolarización de su membrana (Mihic *et al.* 2007). Las Benzodiazepinas se unen de forma no selectiva a los receptores de Benzodiazepinas denominados ω_1 , presentes en la subunidad α_1 de los receptores inotrópicos $GABA_A$ con probable inferencia en la ansiedad, el sueño y la amnesia, y los receptores ω_2 predominantes en el hipocampo, el cuerpo estriado y la médula espinal, probablemente relacionados con la relajación muscular, la cognición y la memoria (Lee *et al.* 2011). Las muertes resultantes de la ingesta única de Benzodiazepinas son poco frecuentes y en su mayoría son secundarias a su combinación con otros fármacos sedativo-hipnóticos o al consumo asociado al alcohol (Lee *et al.* 2019). El tratamiento de la intoxicación se

basa en medidas de sostén. El Flumazenil es un análogo de Benzodiazepinas, actuando como antagonista competitivo en el receptor de las mismas, sin causar cambios funcionales, impidiendo que un agonista o agonista inverso acceda al receptor, por lo que se utiliza como antídoto, teniendo indicaciones terapéuticas puntuales (Lee *et al.* 2011).

La reacción paradójica o síndrome paradójico, secundario a la exposición a Benzodiazepinas se caracteriza por la presencia de signos y síntomas contrarios a los efectos sedativos hipnóticos esperados, como inquietud, aumento de la ansiedad, hostilidad y alteraciones de la conducta, entre otros. Este cuadro es más frecuente e intenso en ancianos, niños y pacientes con trastornos de impulsividad. Las Benzodiazepinas más frecuentemente descritas asociadas con la reacción paradójica son las Triazolobenzodiazepinas, como Alprazolam y Triazolam, que poseen alta liposolubilidad y fuerte adherencia al receptor (Gutierrez *et al.* 2001).

No se hallaron trabajos científicos respecto a características o prevalencia de este síndrome en contexto de ingestas accidentales de Clonazepam o Lorazepam en pacientes pediátricos, prevaleciendo los trabajos acerca de la exposición a Benzodiazepinas como Midazolam en contexto anestésico para procedimientos, por lo que se han incluido trabajos de este fármaco. El Midazolam presenta, respecto al Lorazepam y al Clonazepam, efectos cualitativamente semejantes, pero con diferencias cuantitativas en sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, lo que determina su potencia elevada e inicio de acción y finalización más breves.

En base a trabajos de pacientes expuestos a Midazolam para la realización de Video Endoscopías Digestivas Altas (VEDA), la prevalencia de la Reacción Paradójica ha sido reportada entre 1,4 a 2,3% (Voepel-Lewis *et al.* 2007). Se ha considerado un cuadro de baja incidencia e idiosincrático, en base a disparidad entre la dosis y la probabilidad de su aparición observada en series y reportes de casos (Gutiérrez *et al.* 2001). Si bien el síndrome se describe como un cuadro de desinhibición emocional, no hay unanimidad en los criterios diagnósticos. En niños se ha descrito irritabilidad, agitación, desorientación, llanto inconsolable, desconocimiento e imposibilidad de lograr confort con sus familiares, alucinaciones, movimientos excesivos y hostilidad, con tiempos de latencia, en contexto del uso de Midazolam en VEDA, de 17 minutos en promedio (entre 3 y 31 minutos) y una duración sin tratamiento de 4 horas, con presentación diferida de baja frecuencia (Massanari *et al.* 1997).

Se describen como factores de riesgo para presentar reacción paradójica con mayor prevalencia e intensidad: primera infancia, ancianos, pacientes con bajo

control de impulsos y pacientes con patologías dentro del espectro autista (Gutiérrez *et al.* 2001; Kendrick *et al.* 2018). Reportes en contexto de administración de Midazolam, indican aumento de la frecuencia con dosis elevadas (0,75 a 1mg/kg), respecto a los pacientes tratados con dosis menores (0,05-0,5 mg/kg) (Voepel-Lewis *et al.* 2007).

Si bien los efectos por los cuales pueden generar fenómeno de desinhibición no han sido del todo clarificados, una hipótesis postula un mecanismo colinérgico central, en función de la reversión del cuadro tras la administración de fisostigmina. Otra hipótesis postula que las Benzodiazepinas ejercen su efecto por medio del aumento del tono Gabaérgico, el principal neurotransmisor en el sistema límbico, tálamo e hipotálamo y una tercera hipótesis, plantea un probable desbalance de serotonina (Gutiérrez *et al.* 2001; Voepel-Lewis *et al.* 2007).

Si bien el rol del Flumazenil no ha sido bien definido, reportes de casos en bibliografía endoscópica, anestésica y odontológica describen tratamientos exitosos, con este fármaco, para la reacción paradójica por Midazolam endovenoso, con reducción del tiempo requerido para el cese del cuadro (Tae *et al.* 2014; Jackson *et al.* 2015). No todas las reacciones paradójicas requieren tratamiento, la mayoría limita de forma espontánea. La reacción paradójica iatrogénica se describe con frecuencia, con requerimientos de intervenciones farmacológicas para su control (Jackson *et al.* 2015). El Flumazenil ha sido efectivo en series de pacientes con reacción paradójica secundario a Benzodiazepinas, en contexto de sedación para procedimientos endoscópicos altos, con el objetivo de revertir la agitación y la reacción paradójica en niños sin alterar la sedación, a una dosis de 0,005 a 0,01 mg/kg (Voepel-Lewis *et al.* 2007). Se describe el fracaso del uso de Midazolam endovenoso y la efectividad del uso de Ketamina a una dosis de 0,5 mg/kg para el tratamiento de la reacción paradójica por Midazolam endovenoso (Jackson *et al.* 2015).

Dentro de las consultas toxicológicas asistidas en forma presencial en el servicio de guardia del HSML, en el período septiembre 2020 - agosto 2021, identificamos, coincidiendo con la bibliografía, una alta prevalencia de consultas por ingesta de fármacos y dentro de éstos, predominio de Benzodiazepinas, llegando en nuestro hospital a representar un 36% y un 12%, respectivamente. Identificamos dentro de estos casos, como motivos de consulta más frecuentes, la ingesta del fármaco, seguido por la presencia de ataxia, traumatismo de cráneo leve, inquietud e irritabilidad. En este contexto las consultas por reacción paradójica presentaron un 31% de las consultas presenciales por Benzodiazepinas. El tiempo de latencia para la consulta observado, coincidiendo con la bibliografía fue

de aproximadamente una hora para la mayoría de los pacientes con antecedente claro de ingesta farmacológica y en 3 paciente que no presentaban el antecedente de ingesta a su ingreso, entre 2 y 4 horas desde el inicio del cuadro.

En esta serie todos los pacientes ingresaron con signosintomatología, con una latencia entre la ingesta y el inicio del cuadro de entre 40 minutos y una hora, por lo que no se realizaron medidas de descontaminación.

Los signos identificados durante la observación de los pacientes que presentaron reacción paradójica fueron con mayor frecuencia la ataxia, seguido por ansiedad, irritabilidad, gritos, hostilidad y conductas agresivas, llanto inconsolable, incapacidad de contención por familiares o cuidadores, conductas irracionales y excitación psicomotriz, siendo la desinhibición emocional, las alucinaciones y el aumento de locuacidad signos poco observados.

Respecto a la evolución, todos los pacientes resolvieron entre las 2 y las 11 horas de iniciado el cuadro. Todos presentaron dosis por kilo de peso por encima de las dosis terapéuticas sugeridas. Los pacientes con ingesta de Clonazepam presentaron dosis entre 0,05 a 0,2 mg/kg, con dosis de referencia de 0,01 a 0,03 mg/kg/dosis, mientras que aquellos con ingesta de Lorazepam presentaron dosis, tras ingesta única, de entre 0,2 y 0,25 mg/kg, con dosis de referencia de 0,05 mg/kg/dosis, con máximo diario de 0,2 mg/kg/día (Garrahan 2021). Ningún paciente de esta serie requirió medicación para la resolución del cuadro.

Se remarca la importancia de la probabilidad de falsos negativos para Clonazepam en algunos screening de sustancias psicoactivas en orina por método de inmunoensayo. Esto depende de las características y especificaciones de cada método, en base a la necesidad de altas concentraciones en orina de su metabolito 7-Aminoclonazepam respecto a metabolitos de otras Benzodiazepinas, para poder ser detectado, por lo que un resultado negativo en orina no descarta la exposición a este fármaco (UNODC 2007).

CONCLUSIÓN

Se destaca la importancia del reconocimiento de la reacción paradójica a las Benzodiazepinas, particularmente fuera del contexto de sedación consciente para la realización procedimientos y principalmente asociada Clonazepam o Lorazepam en ingestas accidentales en población pediátrica, debido a la alta disponibilidad de estos fármacos. El reconocimiento de las características de este cuadro permite un adecuado abordaje y seguimiento del paciente, evitando la realización de estudios complementarios invasivos y la

aplicación de tratamientos farmacológicos innecesarios. Esperamos este trabajo sienta las bases para trabajos de mayor envergadura.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses o relaciones personales que hayan podido influenciar lo enunciado en este trabajo.

REFERENCIAS

- [Garrahan] Fundación Garrahan Comité de Drogas, Medicamentos y Farmacovigilancia. 2021. Formulario Farmacoterapéutico Garrahan.
- Gutierrez M, Roper J, Hahn P. 2001. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines, When to expect the unexpected. *Am J Nurs*. 101(7): 34-39.
- Jackson BF, Beck LA, Losek JD. 2015. Successful Flumazenil Reversal of Paradoxical Reaction To Midazolam In A Child. *The Journal of Emergency Medicine*. 48(3): e67-e72.
- Kendrick JG, Goldman RD, Carr RR. 2018. Pharmacologic Management of Agitation and Aggression in a Pediatric Emergency Department – A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 23(6): 455-459.
- Lee DC, Ferguson KL. 2011. Chapter 74. Sedative-Hypnotics. En *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. 1060-1071.
- Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. 2004. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy*. 24(9): 1177-1185.
- Massanari M, Novitsky J, Reinstein L. 1997. Paradoxical Reactions in Children Associated, with Midazolam Use During Endoscopy. *Clinical Pediatrics*. 36(12): 681-684.
- Mihic JS, Mayfield J, Harris RA. 2019. Capítulo 19 Hipnóticos y sedantes. En Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann, BC. *Goodman & Gilman, Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Decimotercera edición. Mcgraw-Hill Interamericana Editores.
- Mintegi Raso S, Azkunaga Santibáñez B, Bizkarra Azurmendi I, del Arco León L. 2012. Manejo general. Epidemiología de las intoxicaciones en Pediatría. En: *Manual de intoxicaciones en Pediatría*. 3ª edición. Ergon. España. 3-8.
- [SEDRONAR] Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas, Dirección Nacional del Observatorio Argentino de Drogas, Presidencia de la Nación. 2017. Estudio Nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, Informe de Resultados 1.
- Tae ChH, Kang KJ, Min BH, Ahn JH, Kim S, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. 2014. Paradoxical reaction to midazolam in patients undergoing endoscopy under sedation: Incidence, risk factors and the effect of flumazenil. *Dig Liver Dis*. 46(8): 710-715.
- [UNODC] Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito". 2007. Métodos Recomendados Para La Detección Y Ensayo De Barbitúricos Y Benzodiazepinas En Especímenes Biológicos. Viena. [Citado el 30 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended-methods-for-the-detection-and-assay-of-barbiturates-and-benzodiazepines-in-biological-specimens-SP.pdf>.
- Voepel-Lewis T, Mitchell A, Malviya S. 2007. Delayed Postoperative Agitation in a Child After Preoperative Midazolam. *Journal of Peri Anesthesia Nursing*. 22(5): 303-308.