

SÍNDROME SEROTONÍNICO PEDIÁTRICO. REPORTE DE UN CASO

Buthaina Elkadi Chiriti (1), Angélica C. Torres Sarmiento (1),
Manuel S. Ramírez Sánchez (2)

Recibido: 18-10-10
Aceptado: 03-12-10

RESUMEN

El síndrome serotoninico es un cuadro neurológico agudo debido a hiperactividad serotoninérgica, por la interacción de drogas que refuerzan o mimetizan la acción del neurotransmisor. La incidencia del síndrome de serotonina es ascendente por la disponibilidad creciente de fármacos serotoninérgicos como los antidepresivos. Por ello es importante que los médicos reconozcan y manejen adecuadamente el síndrome serotoninico.

Este reporte de caso se refiere a una intoxicación accidental por el neuroléptico atípico olanzapina en un niño de 2 años, quien desarrolló manifestaciones clínicas como agitación, sudoración, mioclonías, clonus espontáneo e hipertermia, considerados como criterios diagnóstico del cuadro. La terapia consistió en descontaminación interna con lavado gástrico, carbón activado y sulfato de sodio, ciproheptadina, propranolol y furosemida. Su evolución fue satisfactoria.

En nuestro país hay disponibilidad de la mayoría de los fármacos causales y tienen amplio uso, por lo que es probable el subregistro del síndrome. De allí la importancia de este reporte de caso.

Palabras clave: síndrome serotoninico, olanzapina, intoxicación accidental, niños, ciproheptadina.

SUMMARY

Serotonin syndrome is an acute neurologic picture due to serotonergic hyperactivity, due to the interaction of drugs that enhance or mimic the action of the serotonin. The incidence of serotonin syndrome is rising because of the growing availability of serotonergic drugs such as antidepressants. It is therefore important that clinicians recognize and manage appropriately this syndrome.

This case report refers to an accidental poisoning by the atypical neuroleptic olanzapine in a 2 year old boy who developed clinical manifestations such as agitation, sweating, myoclonus, spontaneous clonus and hyperthermia, considered as diagnostic criteria for the syndrome. Therapy consisted of internal decontamination with gastric lavage, activated charcoal and sodium sulfate, cyproheptadine, propranolol and furosemide. The clinical outcome was satisfactory.

In our country the majority of the causal drugs are easily available and widely employed, for which reason it is probable that this syndrome is under registered. Hence the importance of this case report.

Key words: serotonin syndrome, olanzapine, accidental poisoning, children, cyproheptadine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome serotoninico (SS) descrito desde 1960, es un desorden inducido por fármacos serotoninérgicos, que se caracteriza por alteración de la vigilia, de la actividad neuromuscular y del sistema nervioso autónomo (1)

La fisiopatología del SS se relaciona con la sobre-estimulación de los receptores 5HT1A de serotonina, en el núcleo gris central y en el bulbo, por incremento en la síntesis o liberación del neurotransmisor, por inhibición en su recaptación

o metabolismo, o por estimulación directa del receptor por agonistas de la serotonina o indirecta por disminuir el umbral de estimulación de dicho receptor (2)

Uno de los grupos farmacológicos más comúnmente involucrados, son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; el uso creciente de éstos ha ocasionado un incremento de los casos de este síndrome; así para el año 2002, la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones, reportó 46.244 casos de intoxicaciones por estos fármacos con 93 muertes, mientras que en el 2003 hubo 55.977 casos y 106 muertes (3); en 2004 el resultado de una revisión registró 469 pacientes admitidos posterior a una sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de los cuales 14% desarrolló el SS (4).

En la literatura médica de Venezuela no se han reportado casos, aun cuando diversos fármacos serotoninérgicos, están disponibles en el mercado farmacéutico nacional, por lo que no se descarta el subdiagnóstico del SS.

En el Cuadro 1 se señalan los agentes causales del cuadro (5-7), los cuales pueden reforzar o mimetizar la acción de la serotonina.

En el caso específico de la olanzapina, un neuroléptico atípico

(1) Médico Residente de Pediatría. Postgrado Universitario de Puericultura y Pediatría. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Hospital Universitario de Pediatría Dr Agustín Zubillaga. Barquisimeto. Venezuela.

(2) Médico Toxicólogo. Centro Toxicológico Regional Centroccidental Dra EL Bermúdez. Hospital Universitario de Pediatría Dr Agustín Zubillaga Barquisimeto. Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

Autor corresponsal

Dr Manuel Ramírez S. manuelramirez@ucla.edu.ve.
Sección de Farmacología. Departamento de Ciencias Funcionales.
Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Avenida Libertador con Avenida Las Palmas. Barquisimeto 3001. Venezuela.

pico, su efecto proserotoninérgico se explica como consecuencia de su efecto antagonista en los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₃, por la activación del receptor 5-HT_{1A}, el cual juega un papel importante en el desarrollo del SS (8-10). En definitiva, según la información disponible, a pesar de ser un neuroléptico, puede comportarse como un fármaco serotoninérgico.

De acuerdo con los criterios de Sternbach modificados por Radosmsky y colaboradores, los síntomas mayores del síndrome incluyen: confusión, excesiva activación anímica, coma, fiebre, hiperhidrosis, mioclonías, temblores, rigidez y escalofríos; los síntomas menores son: agitación, nerviosismo, insomnio, taquicardia, taquipnea, disnea, diarrea, hipertensión o hipotensión, midriasis, acatisia y alteración en la coordinación; el diagnóstico se confirma por la presencia de: cuatro síntomas mayores o tres síntomas menores más dos mayores (7).

Los criterios de Hunter contribuyen a delinear el espectro del SS y permiten diagnosticar confiablemente la toxicidad por serotonina, en presencia de un agente serotoninérgico, si está presente clonus espontáneo; si existe clonus inducible con agitación o diaforesis; si hay clonus ocular con agitación o diaforesis; si ocurre temblor e hiperreflexia; si está presente hipertensión, hipertermia superior a 38° C, clonus inducible o clonus ocular (11).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome neuroléptico maligno, otro cuadro severo que también puede ser causado por olanzapina (12-13); sin embargo, esta diferenciación puede no ser sencilla, puesto que hay un solapamiento entre las manifestaciones clínicas de ambos síndromes, por una probable similitud en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (14).

Son características clínicas del síndrome neuroléptico, su inicio lento y la presencia de bradicinesia o acinesia con rigidez, nivel de conciencia disminuido, mutismo e inestabilidad autonómica, piel pálida y sudorosa, sialorrea, pupilas y ruidos gastrointestinales normales, hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea e hipertermia. Se diferencia del SS porque éste presenta hipercinesia de comienzo súbito y lenguaje incoherente (7,15-16).

De la hipertermia maligna se distingue, porque ésta es de inicio rápido, luego de la exposición a agentes anestésicos inhalatorios y relajantes musculares despolarizantes, y cursa con hipertonicidad marcada, hiporreflexia y acidosis metabólica; piel moteada con áreas cianóticas y zonas rojizas. Hipertensión arterial, taqui-

cardia, taquipnea e hipertermia. La rigidez extrema y la hiporreflexia la distinguen del SS (15,17).

En nuestro medio, para el diagnóstico diferencial debe considerarse también la intoxicación anticolinérgica o atropínica; las diferencias se muestran en el Cuadro 2 (5-7, 16).

En las medidas terapéuticas, es importante la suspensión del o los fármacos sospechosos, porque muchos casos son autolimitados. La mortalidad en casos severos oscila entre 2 y 12%. El tratamiento depende de la severidad del síndrome e incluye terapia de soporte con fluidos intravenosos; benzodiazepinas en caso de agitación, mioclonos e hipertermia; enfriamiento externo e hidratación para el manejo de la hipertermia. Pacientes con temperatura superior a 41°C deben ser intubados. La ciproheptadina, un antagonista de los receptores de serotonina debe ser considerada en casos moderados y severos (16). En una revisión de casos publicados en la literatura médica, la ciproheptadina fue el tratamiento farmacológico eficaz más frecuentemente reportado (18). La dosis recomendada en niños es de 0.25 mg/kg/día hasta completar 12 mg en 24 horas; otro antiserotoninico es el antagonista beta-adrenérgico propranolol, efectivo para el manejo de la hiperactividad simpática y para bloquear la acción de la serotonina (5).

Cuadro 1
MEDICAMENTOS ASOCIADOS AL SÍNDROME
SEROTONÍNICO

Inhibidores de recaptura de serotonina:	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram, Mirtazapina.
Antidepresivos:	Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, imipramina.
Inhibidores de monoamino oxidasa:	Fenelcina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida, amitriptilina, nortriptilina, trancilpromina.
Antipsicóticos:	Risperidona, olanzapina.
Anticonvulsivantes:	Valproato.
Analgésicos:	Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina, oxicodona, hidrocodona.
Agentes antieméticos:	Ondansetrón, granisetron, metoclopramida.
Antimigrañosos:	Sumatriptán.
Antiparkinsonianos:	Selegilina, L-dopa.
Medicaciones bariátricas:	Sibutramina, fenfluramina.
Antibióticos y antivirales:	Linezolid, eritromicina, ritonavir, saquinavir, efavirenz, claritromicina.
Antitusígenos:	Dextrometorfano.
Drogas ilícitas:	Etilenedioximetanfetamina (éxtasis), dietilamida del ácidolisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropilriptamina, cocaína, anfetaminas. Ayahuasca.
Suplementos dietéticos y productos herbales:	Triptofano, ginseng, hierba de San Juan.
Otros:	Litio, tandospirona, reserpina, nitroglicerina, carisoprodo.

FUENTE: Referencias 5-7

Cuadro 2
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE SÍNDROME
SEROTONÍNICO Y SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO

Cuadro	Fármaco	Desarrollo cuadro	Signos vitales	Esfinter pupilar	Mucosa oral	Piel	Peristalsis	Tono muscular
SS	Serotoninérgico	< 12 hs	HTA, ↑ FC ↑ FR. Temp 41.5°C	Midriasis	Sialorrea	Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado
SAC	Anticolinérgico	< 12 hs	HTA ↑ FC ↑ FR. Temp 38.5°C	Midriasis	Seca	Roja caliente y seca	Disminuida o ausente	Normal

Claves: SS = Síndrome Serotoninico SAC = Síndrome Anticolinérgico < = Menor HTA = Hipertensión arterial ↑ = Aumento
 FC =Frecuencia Cardíaca FR = Frecuencia Respiratoria Temp = Temperatura OT= Osteotendinosos.

FUENTE: Referencias 5-7,16

CASO CLÍNICO

Preescolar masculino de 2 años de edad, previamente sano y sin antecedentes patológicos, quien ingresa el 26 de mayo de 2010, tras la ingestión accidental de 45 mg de olanzapina (7 tabletas 5mg y 1 tableta 10 mg) con posterior aparición de somnolencia, irritabilidad y rash cutáneo. Antecedentes familiares: Padre portador de trastorno bipolar tratado con olanzapina (Zyprexa®) y oxcarbazepina (Oxicodal®).

Examen físico de ingreso: Peso: 13,400 Kg. Frecuencia cardíaca: 160 lpm. Frecuencia respiratoria: 44 rpm. Temperatura: 38.5°C. Tensión arterial 123 / 70 mm Hg con una media de 88 mm Hg. (Hipertensión arterial con valores en el percentil 99 para su edad). En regulares condiciones generales, agitado, irritable, responde al llamado y a estímulos externos, pupilas mióticas, poco reactivas a la luz, fuerza muscular y sensibilidad conservadas, clonus espontáneo y mioclonías en miembros inferiores; piel caliente, sudoración profusa y rubor facial y en extremidades inferiores; mucosa oral húmeda, sialorrea con saliva filante. Cardiopulmonar: ruidos cardíacos normofonéticos, taquicárdicos, sin soplos, con tiraje intercostal y taquipnea; abdomen: ruidos intestinales aumentados. Diagnóstico de ingreso: síndrome serotoninico por olanzapina.

El tratamiento inicial consiste en lavado gástrico, con evidencias de tabletas blanquecinas en el líquido de lavado. Carbón activado a la dosis de 250 mg por kg de peso cada 4 horas, diluido en agua corriente vía sonda nasogástrica, seguido a la hora por sulfato de sodio a 250 mg por kg de peso diluido en agua corriente, cada 4 horas por la sonda. Ciproheptadina a la dosis de 0,25 mg / kg de peso cada 8 horas por 2 dosis, distanciada del carbón; furosemida intravenosa a 1 mg / Kg peso por 3 dosis en 24 horas; propranolol a la dosis de 1 mg / kg de peso vía oral por 3 dosis cada 6 horas y luego cada 8 horas por 6 días.

En su evolución inmediata, presenta mejoría neurológica a las 16 horas de inicio de la ciproheptadina. La presión arterial se normaliza 36 horas después de la administración de

propranolol, con persistencia de la taquicardia. Permanece hospitalizado durante siete días con propranolol oral hasta la regularización de la frecuencia cardíaca, cuando se decide el egreso con control ambulatorio por cardiología.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de SS ocurre en adultos, como resultado de una interacción entre dos o más fármacos proserotoninérgicos. La ingestión accidental es lo más frecuente en niños sanos, pero en aquellos pacientes pediátricos que reciben por ejemplo, metoclopramida, dextrometorfano, eritromicina, claritromicina o ácido valproico, no se descarta el síndrome como consecuencia de una reacción adversa medicamentosa.

En este caso, el fármaco involucrado es olanzapina, un neuroléptico atípico con efectos serotoninérgicos. De este fármaco existen reportes disímiles, como por ejemplo, algunos autores dudan que pueda causar el SS (19), mientras otros consideran a la olanzapina como parte del tratamiento del síndrome serotoninico (3,16).

De acuerdo con los criterios de Hunter, en este niño están presentes, tras la ingestión de un fármaco neuroléptico con actividad serotoninérgica, clonus espontáneo, agitación, sudoración e hipertermia. Según Sternbach y Radomsky, el paciente presenta 4 síntomas mayores para el síndrome (somnolencia, hipertermia, sudoración y mioclonías) y 5 menores (agitación, taquicardia, taquipnea, disnea e hipertensión arterial) (Cuadro 3). Estos resultados permiten concluir en el diagnóstico de síndrome serotoninico.

En este niño se puede descartar el síndrome neuroléptico maligno, no obstante tratarse de una droga neuroléptica, por el rápido inicio de la clínica tras una dosis única, la presencia de agitación, clonus y mioclonías, la ausencia de rigidez muscular y la respuesta positiva a la ciproheptadina.

Tampoco se considera hipertermia maligna, porque la fiebre no es severa ni la rigidez extrema, además la droga involucrada no es un anestésico inhalatorio o un relajante muscular despolarizante.

Se excluye la intoxicación atropínica o síndrome anticolinérgico, porque el niño presenta miosis, sialorrea, sudoración, aumento del peristaltismo y la respuesta positiva a la ciproheptadina. El flushing presente en este caso no es un signo frecuente, pero está descrito en el SS (3,6). En relación con la miosis, no es un signo clásico del síndrome, pero sí de la intoxicación por olanzapina (20-21)

Cuadro 3
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CASO
SEGÚN CRITERIOS ESTABLECIDOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS CASO REPORTADO	CRITERIOS HUNTER	CRITERIOS STERNBACH / RADOMSKY
Somnolencia	NA	CM
Hipertermia	+	CM
Sudoración	+	CM
Clonus / Mioclonías	+	CM
Agitación	+	Cm
Taquicardia	NA	cm
Taquipnea	NA	cm
Disnea	NA	cm
Hipertensión arterial	NA	cm

Clave: NA = No aplica + = Presente CM= Criterio mayor
cm = Criterio menor.

FUENTE: Referencias 7 y 11

Dada la frecuencia de la intoxicación atropínica en nuestro medio, es necesario descartar el SS, en todo paciente que se aprecie “caliente como una liebre, rojo como un tomate, ciego como un murciélago, seco como un hueso y loco como una gallina agitada” (22).

Este síndrome tiene sus propias características clínicas como clonus, mioclonías, agitación, hipertonia, hipertermia, sudoración, entre otras, así como el antecedente de administración de un fármaco proserotoninérgico. En caso de ser sugestivo el diagnóstico, serán de utilidad las medidas de descontaminación interna y la ciproheptadina oral.

En vista de la creciente disponibilidad de fármacos proserotoninérgicos, el pediatra debe estar alerta por la posibilidad de este síndrome en los niños, por la ingestión accidental de alguno de dichos fármacos, presentes en el entorno familiar o porque reciba medicamentos como ácido valproico, metoclopramida, dextrometorfano o claritromicina.

Finalmente, todos los médicos debe tener en mente este cuadro, cuya frecuencia se incrementa en otros países, y en nuestro país probablemente haya un subdiagnóstico. Por ello, se considera que este reporte podría contribuir a realizar adecuadamente el diagnóstico y tratamiento del SS, así como a mejorar su registro.

REFERENCIAS

1.- Rodríguez S, Fernández S, Burger M. Síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos clínicos reportados al Centro

- Nacional de Farmacovigilancia. Rev Med Uruguay 2005; 21: 78-82. (Consultado 2010 jun 10). Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2005v1/art11.pdf>
- 2.- Philippe Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003; 168(11): 1439-1442. (Consultado 2010 jun 08). Disponible en: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/168/11/1439>.
- 3.- González AR. El Síndrome Serotoninérgico. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. 2009; 3:3. (Consultado 2010 sept 19). Disponible en: <http://www.latindex.ucr.ac.cr/med-v3-n2-2009/medicas-v3-n2-2009-03.pdf>
- 4.- Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. [Abstract] J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42:277-285. (Consultado 2010 jun 12). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362595>
- 5.- Carrillo ER, Carrillo CL, Carrillo CR, Uribe RM, González AD. Síndrome serotoninérgico en la Unidad de Terapia Intensiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Trabajo de investigación. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008; 22(2):93-98. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2008/ti082g.pdf>
- 6.- Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Clinical update. MJA 2007; 187 (6): 361-365. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: http://www.mja.com.au/public/issues/187_06_170907/isb10375_fm.html#0_CHDFBJFC
- 7.- Conde MJ, Molina HA, Solís ZN, Martínez SN, Arévalo ED. Síndrome serotoninérgico. Artículo especial 2 de marzo de 2010. Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. Sta Fe. Argentina. (Consultado 2010 jul 17). Disponible en: <http://www.clinica-unr.org/Especiales/46/Especiales%20-%20Serotoninergico.pdf>
- 8.- Kohen I, Gordon ML, Manu P. Serotonin Syndrome in Elderly Patients Treated for Psychotic Depression with Atypical Antipsychotics and Antidepressants: Two Case Reports. CNS Spectr. 2007; 12(8):596-598. (Consultado 2010 sept21). Disponible en: <http://www.cnspectrums.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=1151>
- 9.- Bharadwaj R, Bharadwaj T. A Case of Neurotoxic Syndrome With the Use of Long-Acting Risperidone and Subsequent Olanzapine and Paroxetine. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010; 12(4): PCC.09100925. (Consultado 2010 sept20). Disponible en: <http://ukpmc.ac.uk/articles/PMC2983453/>
- 10.- Haslett CD, Kumar S. Can olanzapine be implicated in causing serotonin syndrome? Psychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 56:533-535. (Consultado 2010 sept 26). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1819.2002.01050.x/pdf>
- 11.- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. Original papers. QJ Med. International Journal of Medicine. 2003; 96:635-642. (Consultado 2010 sept 18). Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/96/9/635.full.pdf+html>
- 12.- Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. [Abstract] .Encephale. 2008; 34(6):618-624. Epub 2008 Apr 2. (Consultado 2010 ago 10). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19081460>
- 13.- Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome-a case review. [Abstract]. Hum

- Psychopharmacol. 2003; 18(4):301-309 . (Consultado 2010 sept 20). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766935>
- 14.- Kontaxakis VP, Havaki-kontaxaki BJ, Christodoulou NG, Paplos KG, Christodoulou GN. Olanzapine-associated neuroleptic malignant syndrome: Is there an overlap with the serotonin syndrome? Primary research. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2003; 2:10. (Consultado 2010 sept 17) Disponible en: <http://annals-general-psychiatry.com/content/2/1/10>
 - 15.- Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An. Med. Interna (Madrid)* [online]. 2008; 25 (3): 125-130. (Consultado 2010 ago 16). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-1992008000300006&script=sci_arttext
 - 16.- Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. Case Report. *Can Fam Physician* 2008; 54:988-992. (Consultado 2010 sept 18). Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/54/7/988.full.pdf+html>
 - 17.- Calderón CL. Hipertermia Maligna versus Hipertermia Severa. *Arch Venez Puer Pediatr* 2000; 63 Supl 1:15-19. (Consultado 2010 sept 21).
 - 18.- Looper K. Potential Medical and Surgical Complications of Serotonergic Antidepressant Medications. *Psychosomatics* 2007; 48:1-9. (Consultado 2010 sept 28). Disponible en: <http://www.psy.psychiatryonline.org/cgi/reprint/48/1/1>
 - 19.- Verre M, Bossio F, Mammone A, Piccirillo M, Tancioni F, Tortorella V et al. Serotonin syndrome caused by olanzapine and clomipramine. [Abstract] *Minerva Anesthesiol* 2008; 74 (1-2):41-45. (Consultado 2010 sept 11). Disponible en: <http://www.minervamedica.it/en/freedownload.php?cod=R02Y2008N01A0041>
 - 20.- Morgan M, Hackett LP, Isbister GK. Olanzapine overdose: a series of analytically confirmed cases. [Abstract]. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22(3):183-186. (Consultado 2010 sept 30). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414746>
 - 21.- Palenzona S, Meier PJ, Kupferschmidt H, Rauber-Luethy C. The clinical picture of olanzapine poisoning with special reference to fluctuating mental status. [Abstract]. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42(1):27-32. (Consultado 2010 sept 21). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083933>
 - 22.- Gómez PJ, Gutiérrez BM, Santoyo de la PM. Síndrome Anticolinérgico en Anestesia. *Rev. Mex. Anest.* 2003. 26 (4): 209-216. (Consultado 2010 ago 18). Disponible en : <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2003/cma034g.pdf>