

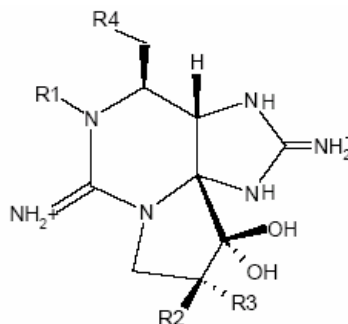
Características Generales de las Biotoxinas Marinas

Entiéndase por biotoxinas marinas a los compuestos venenosos producidos por microorganismos marinos (algas) y que son acumulados por los moluscos bivalvos, destacándose los siguientes síndromes:

1) Toxina Paralizante de los Molusco (Paralytic Shellfish Poisoning) = VPM ó PSP (Saxitoxina)

Las toxinas PSP son un grupo de 21 tetrahidropurinas, todas ellas son análogas a la Saxitoxina (STX), la primera tipificada y la más estudiada, divididos en cuatro subgrupos: i) carbamato (STX, neoSTX y las gonyautoxinas (GNTX1-4); ii) N-sulfo-carbamoil (GNTX5-6, C1-4); iii) decarbamoil (dc-) (dcSTX, dcneoSTX, dcGNTX1-4); y iv) compuestos de desoxidecarbamoil (do-) (doSTX, doneoSTX y doGNTX1). Las toxinas PSP son termoestables en pH ácido (salvo los componentes del N-sulfo-carbamoil), pero inestables en condiciones alcalinas, oxidándose fácilmente.

Estructuras químicas de las toxinas PSP



R_1	R_2	R_3	$R_4 = \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	$R_4 = \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ // \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \\ \text{SO}_3^- \end{array}$	$R_4 = \text{OH}$	$R_4 = \text{H}$
			carbamate toxins	N-sulfo-carbamoyl toxins	decarbamoyl toxins	deoxy-decarbamoyl toxins
H	H	H	STX	GNTX5(B1)	dcSTX	doSTX
H	H	OSO_3^-	GNTX2	C1	dcGNTX2	
H	OSO_3^-	H	GNTX3	C2	dcGNTX3	
OH	H	H	neoSTX	GNTX6(B2)	dcneoSTX	doneoSTX
OH	H	OSO_3^-	GNTX1	C3	dcGNTX1	doGNTX1
OH	OSO_3^-	H	GNTX4	C4	dcGNTX4	

Fuente: Mons *et al.*, 1998; Quilliam *et al.*, 2001

El bioensayo en ratón es el método tradicionalmente utilizado para determinar la presencia de toxinas PSP en moluscos.

Agente causal

Los dinoflagelados del género *Alexandrium* (conocido como *Gonyaulax* o *Protogonyaulax*) son los principales responsables de la producción de estas toxinas en zonas de clima tropical o templado. En las costas del Pacífico Mexicano han ocurrido eventos tóxicos por PSP, donde se ha identificado como responsable a las especies *Gymnodinium catenatum* y *Pyrodinium bahamense var compressum*.

Toxicidad en seres humanos

La concentración causante de las intoxicaciones por PSP en los seres humanos varía considerablemente. Esto se debe principalmente a diferencias de sensibilidad individuales y a oscilaciones del método de determinación.

Síntomas tóxicos

En casos leves, los síntomas clínicos de intoxicación con PSP incluyen una sensación de hormigueo o entumecimiento alrededor de los labios que generalmente aparece dentro de los 30 minutos. Sin duda, esto se debe a la absorción local de las toxinas PSP por las mucosas bucales. Luego el hormigueo o entumecimiento se extiende progresivamente por el rostro y el cuello. Con frecuencia, el paciente experimenta una sensación de picazón en las puntas de los dedos de las manos y de los pies, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos y diarrea y, ocasionalmente, también ceguera temporal. La

mayoría de los síntomas aparecen rápidamente (en cuestión de horas), pueden durar varios días y son prácticamente invariables en todos los casos de intoxicación paralítica por mariscos. Estos síntomas preceden una debilidad muscular característica ya que los nervios sensoriales son más finos y tienen internodos más cortos que los nervios motores y son los primeros afectados por cualquier agente de bloqueo axonal.

En intoxicaciones moderadamente graves, la parestesia se extiende a los brazos y las piernas, que presentan también debilidad motriz. El paciente padece también vahídos y articulación incoherente. Con frecuencia se observan manifestaciones del cerebelo, como por ejemplo ataxia, falta de coordinación motora y dismetría. Las primeras dificultades respiratorias se manifiestan con una sensación de ahogo alrededor de la garganta. En casos de intoxicación grave, la parálisis muscular se extiende y se agrava. Generalmente, el pulso no presenta anormalidades alarmantes. En algunos casos, entre dos y 24 horas luego de la ingestión el paciente presenta dificultades respiratorias graves y muere por parálisis respiratoria (Mons et al., 1998).

Tratamiento

El tratamiento clínico de las víctimas es integral. Si no hubo vómitos espontáneos, se procede con emesis inducida o con lavado gástrico para eliminar las fuentes de toxinas aún no absorbidas. En un medio ácido como el gástrico, las toxinas PSP tienen mucha carga y el carbón activado las absorbe eficazmente.

Estos pasos son de suma importancia en el tratamiento de niños intoxicados ya que la gravedad de la intoxicación es directamente proporcional a la concentración de toxinas en el cuerpo.

En casos moderadamente graves, el objetivo primordial es mantener respirando al paciente. En casos de intoxicación por PSP sin complicaciones, las vías respiratorias no se obstruyen con excreciones excesivas. La insuficiencia respiratoria se debe a distintos grados de parálisis de los nervios y músculos respiratorios por lo que se recomienda someter al paciente a respiración artificial con presión positiva, si corresponde. La acidosis que pudiera presentar el paciente se corrige con terapia de fluidos, que además facilita la excreción renal de toxinas.

Resulta eficaz el manejo integral, conservador y tradicional del paciente. Si el sobrevive 18 horas, la prognosis es buena y la recuperación total rápida. Algunos autores sostienen que en nueve horas se logra la disminución fisiológica de la concentración de toxinas hasta grados relativamente inofensivos, salvo en casos con concentraciones iniciales de toxinas muy elevadas o en víctimas con disfunción renal. Del punto de vista médico, las únicas medidas aceptables en casos de intoxicación con

STX son la respiración artificial y el lavado gástrico. En casos de intoxicación grave, la respiración artificial no siempre es recomendable (Mons et al., 1998).

2) Toxina Diarreica de los Molusco (Diarrhetic Shellfish Poisoning) = VDM ó DSP (Ac. Okadaico)

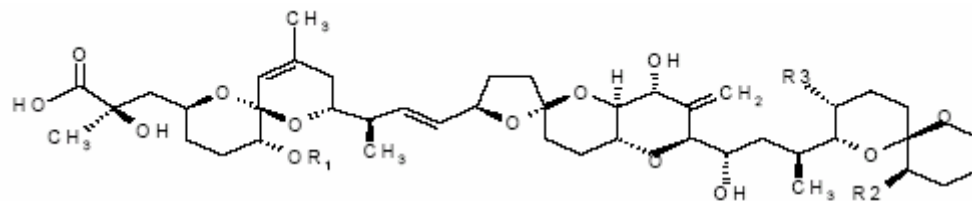
Las toxinas diarreicas (DSP) son compuestos liposolubles que se acumulan en los tejidos adiposos de los bivalvos, como mejillones, ostras y almejas.

Las toxinas DSP se clasifican según su estructura química. El primer grupo incluye las toxinas ácidas e incluye el ácido okadaico (AO) y sus derivados, las dinofisistoxinas (toxinas DTX); el segundo grupo las toxinas neutras y compuestos tipo poliéter lactona del grupo de las pectenotoxinas (toxinas PTX); y el tercero los poliéteres sulfatados y sus derivados, las yesotoxinas (toxinas YTX).

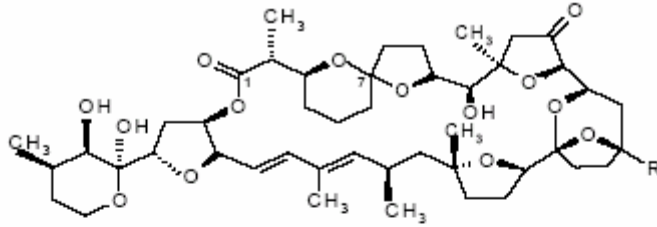
Estructura Química

Todas las toxinas DSP son poliéteres termoestables lipófilos.

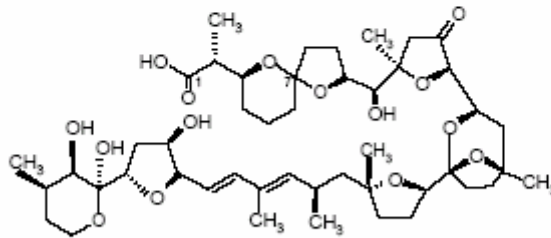
Estructuras químicas del ácido okadaico, de las dinofisistoxinas y de las pectenotoxinas.



	R1	R2	R3
okadaic acid (OA)	H	H	CH ₃
dinophysistoxin-1 (DTX1)	H	CH ₃	CH ₃
dinophysistoxin-2 (DTX2)	H	CH ₃	H
dinophysistoxin-3 (DTX3)	acyl	CH ₃	CH ₃



	<u>R</u>	<u>C-7</u>
pectenotoxin-1 (PTX1)	CH ₂ OH	R
pectenotoxin-2 (PTX2)	CH ₃	R
pectenotoxin-3 (PTX3)	CHO	R
pectenotoxin-4 (PTX4)	CH ₂ OH	S
pectenotoxin-6 (PTX6)	COOH	R
pectenotoxin-7 (PTX7)	COOH	S



	<u>C-7</u>
pectenotoxin-2 seco acid (PTX2SA)	R
7-epi-PTX2SA	S

Fuente: Yasunoto *et al.*, 2001

El bioensayo en ratón es el método usado comúnmente para su determinación.

Agente causal

Los productores de toxinas DSP son dinoflagelados de los géneros *Dinophysis* spp. y *Prorocentrum* spp. En condiciones ambientales favorables, estas algas pueden reproducirse rápidamente y causar floraciones.

Toxicidad en Humanos

La ingestión de estos mariscos contaminados por acumulación de toxinas causa, en el ser humano, la Intoxicación Diarreica por Mariscos (DSP). El mecanismo de acción de las toxinas DSP se debe a que el AO provoca una contracción de larga duración del músculo liso de las arterias humanas.

La causa de la diarrea en el ser humano es la hiperfosforilación de las proteínas que controlan la secreción de sodio de las células intestinales o un aumento de la fosforilación de las proteínas citoesqueléticas o de unión, responsables de regular la

permeabilidad a los solutos; lo que ocasiona una pérdida pasiva de fluidos (Van Egmond et al., 1993; Hallegraeff et al., 1995).

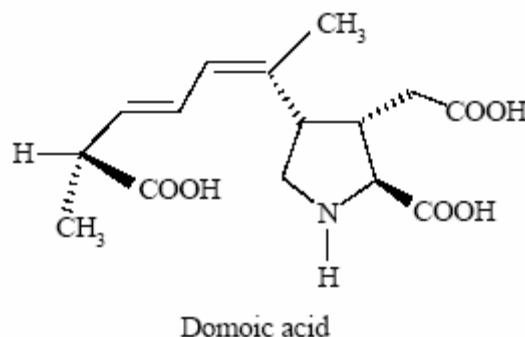
Síntomas Tóxicos y tratamiento

Los síntomas principales en el ser humano incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolores abdominales. Los síntomas, que nunca son letales, comienzan a aparecer entre 30 minutos y un par de horas luego de la ingestión de los mariscos contaminados, y se observa una recuperación completa en un lapso de tres días. La intensidad de los síntomas varía según la cantidad de toxinas ingerida y generalmente no es necesario hospitalizar al paciente.

3) Veneno Amnésico de los Molusco (Amnesic Shellfish Poisoning) = VAM ó ASP (Ac. Domoico)

La intoxicación amnésica por mariscos (ASP), conocida también como intoxicación por ácido domoico, ya que la amnesia no siempre se manifiesta. El ácido domoico (AD), un compuesto natural perteneciente a la categoría de los cainoides aislados de diversas fuentes marinas, incluidas las macro y microalgas (Wright y Quilliam, 1995). El AD es un amino ácido cristalino, soluble en agua. Puede purificarse por diversos métodos cromatográficos y su detección se facilita por espectroscopia UV por poseer un cromóforo fuerte. El AD es una potente neurotoxina estimulante de los neurotransmisores, que se unen a proteínas receptoras específicas en las neuronas, causando su despolarización continuada hasta la ruptura celular (Wright, 1995).

Estructura química del ácido domoico



El bioensayo en ratón para las toxinas PSP de la AOAC, también permite detectar AD en concentraciones de aproximadamente 40 µg/g tejido (AOAC, 1990). La señal típica

de la presencia de AD es un síndrome característico en el que los ratones se rascan con la pata trasera los hombros, seguido de convulsiones.

Para la detección de rutina de las toxinas ASP, el método de ensayo en ratón de la AOAC ha sido sustituido por métodos de Cromatografía Líquida con detector fluorométrico o diodo/UV, que resultan herramientas más sensibles y confiables (Fernandez y Cembella, 1995).

Agente causal

El origen del AD es la diatomea *Pseudonitzschia* ssp en sus diferentes variedades *pungens*, *multiseriata*, *Pseudonitzschia australis*, *Pseudo-nitzschia Pseudodelicatissima* y *Pseudo-nitzschia seriata*, aunque también se ha encontrado en la macroalga roja, *Chondria armata*.

Toxicidad en Humanos

El AD es un análogo de glutamato que se une con alta afinidad a receptores glutamato del tipo quisqualato. El glutamato y también la subclase NMDA abriendo los canales de membrana permeables al Na⁺, resultando en entrada de Na⁺ y despolarización de la membrana. Sólo el canal abierto por un receptor NMDA accesible al cainato, quisqualato y al AD, es además, altamente permeable al Ca²⁺ e induce la entrada del Ca²⁺ celular con efectos letales.

El DA es tóxico tanto para el sistema nervioso central como para el periférico. El AD es un emético que provoca arcadas y vómitos, posiblemente por su efecto sobre el centro del vómito en la zona postrema del cerebro. Produce un síndrome de neuropatía axonal sensoriomotora, amnesia, ataques, coma y muerte. Debido a su impacto sobre la memoria, entre otros efectos perjudiciales, la intoxicación ha sido llamada intoxicación amnésica por mariscos (ASP).

Síntomas Tóxicos

Los síntomas más comunes son náusea, vómitos, calambres abdominales, dolor de cabeza, diarrea y pérdida de memoria. La pérdida de memoria y la edad se correlacionan bien; aquellos con menos de 40 años son más susceptibles a diarreas y los mayores de 50 años a pérdida de memoria. La pérdida de memoria es fundamentalmente de corto plazo.

Los síntomas leves son principalmente gastrointestinales. Los casos más serios presentan déficit neurológico severo.

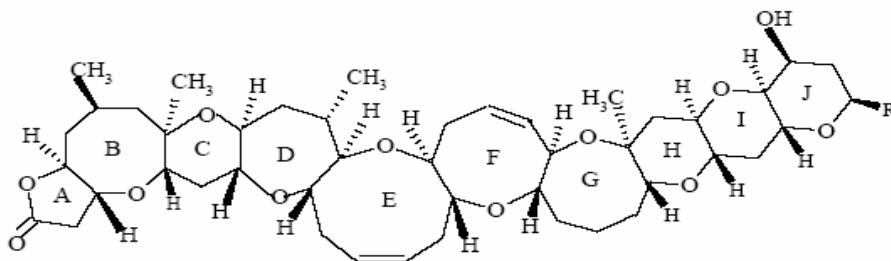
4) Veneno Neurotóxico de los Moluscos (Neurotoxic Shellfish Poisoning) = VNM ó NSP (Brevetoxinas)

Generalidades

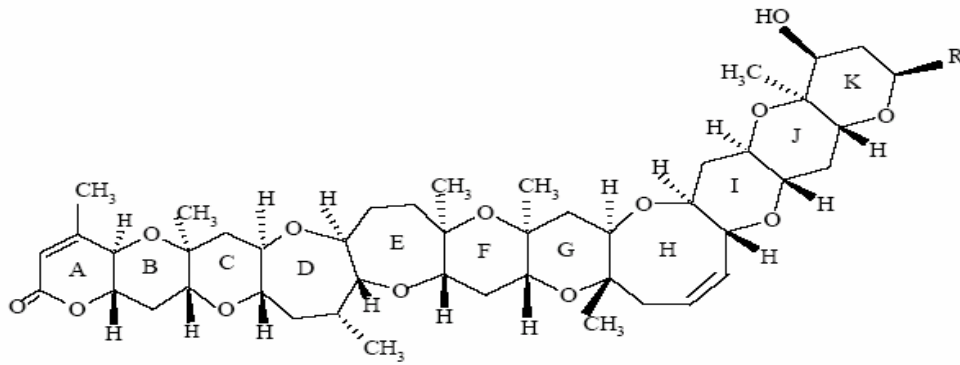
La intoxicación neurológica o neurotóxica por mariscos (NSP) es causada por brevetoxinas poliéteres producidas por un dinoflagelado desnudo, *Gymnodinium breve* (también llamado *Ptychodiscus breve*, y desde 2000 llamado *Karenia brevis*). Las brevetoxinas son tóxicas para peces, mamíferos marinos, aves y seres humanos, aunque no para los mariscos. La intoxicación neurológica por mariscos era considerada endémica en el Golfo de México y la costa este de la Florida, de donde se han informado "mareas rojas" desde 1844. Una característica poco común de la *Karenia brevis* es la formación por acción de las olas de aerosoles tóxicos que pueden resultar en síntomas similares al asma en los seres humanos.

Estructuras químicas de las brevetoxinas de tipo A y B (Hua et al., 1996)

Por medio del bioensayo en ratón se evalúa la toxicidad inyectando intraperitonealmente extracto lípido en bruto de mariscos en ratones. Los resultados se expresan en unidades ratón (UR), (Hokama, 1993). El método aceptado actualmente es el procedimiento de la American Public Health Association (APHA) de 1985 basado en la extracción del tejido de mariscos con éter dietílico.



Brevetoxinas Tipo I (A):	PbTx-1,	R = CH ₂ C(=CH ₂)CHO
	PbTx-7,	R = CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OH
	PbTx-10,	R = CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH



Brevetoxinas Tipo I (B):	PbTx-2	R = CH ₂ C(=CH ₂)CHO
	oxidada PbTx-2	R = CH ₂ C(=CH ₂)COOH
	PbTx-3	R = CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OH
	PbTx-8	R = CH ₂ COCH ₂ Cl
	PbTx-9	R = CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH
	PbTx-5	anillo-K acetato de PbTx-2
	PbTx-6	anillo-H epóxido de PbTx-2

Agente causal

Las toxinas NSP, denominadas brevetoxinas, son neurotoxinas poliéter cíclicas insípidas, incoloras, estables al calor y a los ácidos, solubles en lípidos y producidas por el dinoflagelado marino *Karenia brevis* (o *G. breve*).

Toxicidad en humanos

Exposición oral

Cuando las brevetoxinas (NSP) se acumulan en los mariscos, su consumo crudo o cocido, puede causar un síndrome tóxico algo similar a las intoxicaciones PSP y ciguatera, aunque menos severo. Los síntomas de NSP aparecen entre los 30 minutos y las tres horas, duran unos pocos días presentando náuseas, vómitos, diarrea, escalofrío, sudoraciones, cambios de temperatura, hipotensión, arritmias, entumecimientos, hormigueo, parestesia labial, de la cara y de las extremidades, calambres, broncoconstricción, parálisis, ataques y coma. No se han informado síntomas crónicos o mortalidad (Cembella et al., 1995; Fleming et al., 1995; Tibbets, 1998). El tratamiento es básicamente de apoyo (Fleming y Baden, 1999).

Exposición dérmica

Por su fragilidad relativa el organismo *K. brevis* se abre fácilmente por acción del mar liberando las toxinas (*G. breve* es un organismo "desnudo" desprovisto de caparazón externa de placas de polisacáridos como otros dinoflagelados). Si se nada en contacto directo con floraciones tóxicas, puede causar irritaciones de los ojos y membranas nasales (Cembella et al., 1995; Fleming y Baden, 1999; Tibbets, 1998). También puede ocurrir exposición por inhalación a las brevetoxinas resultante en dificultades respiratorias, así como irritación de las membranas nasal y de los ojos por la fragilidad relativa del organismo (Cembella et al., 1995; Fleming y Baden, 1999; Tibbets, 1998).

Las toxinas NSP estimulan fibras colinérgicas post-gangliónicas lo que puede resultar, por exposición a agua de mar en aerosol o a sus mareas rojas, en irritaciones respiratorias y conjuntivales, catarros con copiosos exudados, rinoreas, toses no productivas, y broncoconstricción. Algunas personas informan de otros síntomas como mareos, visión en túnel y sarpullidos de la piel. La irritación y la broncoconstricción en las poblaciones es rápidamente reversibles al abandonar las playas o al permanecer en zonas con aire acondicionado. Los asmáticos parecen ser, particularmente susceptibles. Además, hay informes de enfermedades pulmonares prolongadas, especialmente en poblaciones susceptibles como ancianos o personas con enfermedades pulmonares crónicas (Fleming y Baden, 1999; Watters, 1995).

Síntomas tóxicos

Las brevetoxinas son sustancias depolarizantes que accionan los canales de sodio de las paredes celulares sensibles al voltaje. De esta forma se alteran las propiedades de membrana de las células excitables favoreciendo el flujo hacia el interior de iones Na^+ . Por incorporación externa de tetrodotoxina puede bloquearse esta corriente (Fleming y Baden, 1999). Las brevetoxinas actúan sobre la posición 5 con una estequiometría 1:1 (Rein et al., 1994). La toxina parece que produce sus síntomas sensoriales al volver lentos los canales de sodio rápidos, resultando en una activación persistente y un gatillado repetitivo (Watters, 1995).

Tratamientos

Los problemas respiratorios asociados con la inhalación de brevetoxinas en aerosol son posiblemente debidos en parte a la apertura de los canales de sodio. En ovejas, los broncoespasmos pueden bloquearse con atropina. Además, parece que los mastocitos tienen su papel al poder bloquearse eficazmente el broncoespasmo en las ovejas con cromolina y clorfeniramina. Se informa que la brevetoxina puede combinarse con una posición separada del canal de sodio, provocando la liberación de

neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas autónomas. En particular, puede liberar acetilcolina, que provoca contracciones moderadas de la traquea (Fleming y Baden, 1999). Por ser además las brevetoxinas inhibidores enzimáticos de las proteinasas lisosomales conocidas como catepsinas, encontradas en células fagocíticas como los macrófagos y los linfocitos, es posible que puedan asociarse también efectos inmunológicos agudos y crónicos (incluida la liberación de intermediarios inflamatorios resultantes en un shock tóxico fatal) con la exposición a brevetoxinas en aerosol, especialmente crónicas y/o poblaciones susceptibles (Bossart et al., 1998), aunque Fleming y Baden (1999) dudan del mecanismo de las catepsina.

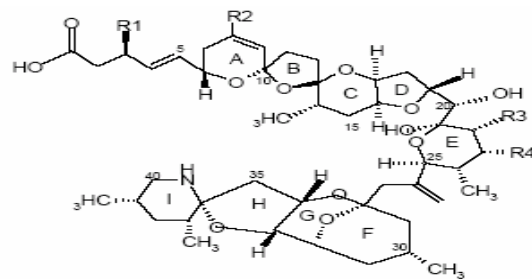
5) Veneno por Azaspirácidos (Azaspiracid Poisoning) = AZP

Generalidades

Esta toxina fue descubierta recientemente, después de una intoxicación ocurrida en Holanda en 1995, tras la ingestión de mejillones contaminados e importados de Irlanda. Los síntomas de dicha intoxicación fueron parecidos a los del síndrome DSP, aunque se había comprobado que los mejillones no contenían cantidades significativas de este tipo de toxinas. De la carne de estos mejillones se extrajo una nueva toxina denominada azasparacido AZP, por estar formada por anillos azaspiro de 5 y 6 miembros, uno de ellos conteniendo nitrógeno. Las azaspirácidas difieren de cualquier otra toxina nitrogenada previamente conocida en mariscos o dinoflagelados (por ej. prorocentrolida, pinnatoxina, gimnodimina y las espirolidas).

Además, se observó en el bioensayo en ratón usando los extractos de mejillones, una parálisis lenta y progresiva. Estos síntomas neurotóxicos eran muy diferentes de los provocados por las intoxicaciones típicas con DSP (Satake et al., 1998a).

Estructura Química



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
azaspiracid (AZA)	H	H	CH ₃	H
azaspiracid-2 (AZA2)	H	CH ₃	CH ₃	H
azaspiracid-3 (AZA3)	H	H	H	H
azaspiracid-4 (AZA4)	OH	H	H	H
azaspiracid-5 (AZA5)	H	H	H	OH

Agente causal

Informaciones recientes (Peperzak et al., 2002) sugieren que el *Protoceratum crassipes* es el dinoflagelado productor de la AZP. McMahon (2000) informó que como organismo fuente se ha sugerido un organismo del género *Protooperidinium*.

Síntomas tóxicos

Se ha observado que en humanos que consumieron mejillones contaminados con azpirácidos presentaron los siguientes síntomas; náusea, vómitos, diarrea grave y calambres de estómago.

6) Veneno Neurológico y gastrointestinal por Ciguatoxina.

Generalidades

La ciguatera es una enfermedad conocida en el Caribe desde la época de la conquista española. Se trata de una intoxicación debida a la ingestión de peces que han acumulado esta ficotoxina a través de la cadena alimenticia. Este tipo de intoxicación es típico de áreas tropicales y subtropicales con arrecifes coralinos, donde vive una variedad de dinoflagelados tóxicos que son consumidos por los peces herbívoros que bioacumulan las toxinas para luego transmitir las al ser humano directamente o a través de otros peces.

Estructura Química

Las ciguatoxinas son compuestos lipídicos poliéteres solubles formados por 13 a 14 anillos unidos por enlaces éter con una estructura muy rígida del tipo escalera. Son moléculas relativamente estables al calor que conservan su toxicidad luego de la cocción y de exponerse a condiciones ácidas o básicas suaves. Las ciguatoxinas resultan de la biotransformación en los peces de sus precursoras, las gambiertoxinas (Lehane y Lewis, 2000; Lehane, 2000).

Agente causal

El *Gambierdiscus toxicus* es la fuente de dos tipos de toxinas marinas, las maitotoxinas, solubles en agua (MTXs) y las ciguatoxinas, solubles en grasas.

Las ciguatoxinas son producidas solamente algunas cepas de *G. toxicus*, se encuentran en el hígado, músculos, piel y espinas de los peces carnívoros de gran tamaño, y son consideradas como la causa principal del envenenamiento por Ciguatera en los seres humanos (Chinain et al., 1999; Lehane y Lewis, 2000).

Toxicidad en humanos

En intoxicaciones severas, la aparición de los primeros síntomas puede ocurrir en menos de 30 minutos después de consumidos los pescados contaminados con ciguatoxina, demorando, para casos más benignos hasta 24 y ocasionalmente 48 horas. Los primeros síntomas pueden ser gastrointestinales como vómitos, diarrea, náusea y dolores abdominales que tienen habitualmente lugar en las primeras etapas de la enfermedad y a menudo, aunque no siempre, acompañan a las perturbaciones neurológicas. Estas invariablemente resultan en hormigueo en labios, manos y pies, trastornos inusuales de la percepción de la temperatura, los objetos fríos dan sensación de hielo seco y una picazón severa localizada de la piel. Estos síntomas, junto con una profunda sensación de fatiga, pueden darse durante la enfermedad. Se presentan en diverso grado dolores musculares, articulares y de dientes, en tanto que ocurren con menor frecuencia desordenes del comportamiento, como depresión y ansiedad. Los casos severos pueden incluir hipotensión con bradicardia, dificultades respiratorias y parálisis, aunque la muerte es poco común. Los síntomas de la ciguatera persisten habitualmente de varias semanas a varios meses. En un pequeño porcentaje de casos, algunos síntomas pueden persistir por varios años. Se han informado combinaciones de unas pocas a más de 30 perturbaciones gastrointestinales, y/o neurológicas generalizadas.

Tratamientos

No se conoce ninguna terapia de antídoto. Si el paciente presenta síntomas de intoxicación por ciguatera poco después de ingerir pescado, puede resultar útil un lavado gástrico seguido de un tratamiento con carbono activado. El mayor éxito en el tratamiento de la ciguatera fue con manitol que parece no influir sobre los síntomas cardiovasculares o gastrointestinales, pero reduce la gravedad y duración de los síntomas neurológicos. Idealmente, para ser efectivo, el manitol debiera administrarse en la fase aguda. La investigación clínica demuestra que no es efectivo si se administra pasadas 48 horas de la aparición de los síntomas (De Fouw et al., 2001).

Pueden requerirse infusiones cristaloides intravenosas y agentes vasoactivos, en el caso de deshidratación e hipotensión. Pueden salvar la vida el sulfato de atropina para la bradicardia y la infusión de dopamina para las hipotensiones severas. Puede ser necesaria una ventilación mecánica en casos de depresión respiratoria (De Fouw et al., 2001).