LAS SERPIENTES VENENOSAS DE CENTROAMERICA Y EL PROBLEMA DEL OFIDISMO*

SEGUNDA PARTE
RECURSOS TERAPEUTICOS Y TRATAMIENTO

*Róger Bolaños***

Key Word Index: Central American poisonous snakes, antivenom availability and specificity, treatment, emergency treatment, supplementary treatment.

Resumen

En esta segunda parte se discuten los sueros antiofídicos que se producen en Centroamérica y su especificidad. El tratamiento del ofidismo se presenta en tres diferentes niveles: el tratamiento de emergencia, el específico y el suplementario. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1983;4(1):17—26)

Antivenenos útiles para Centroamérica

Considerando el número y severidad de accidentes por serpiente en Centroamérica, se puede concluir que la especie más importante es *B. asper.* Le siguen en importancia la cascabela, *Crotalus d. durissus* y la cascabela muda, *Lachesis muta,* no por la frecuencia de sus accidentes, sino por la capacidad letal, debido a la cantidad de veneno que son capaces de inyectar.

Otro grupo importante está formado por las corales, e] cual comprende más de 50 especies y subespecies en el Continente Americano (12). Existe muy escasa literatura sobre el problema de las corales; sin embargo, con base en las pocas referencias accesibles, creemos que]a situación sobre la importancia de las diferentes especies en las distintas regiones es aquella que se presenta en la Fig. 1.

Tomando en consideración los comentarios anteriores, el Instituto "Clodomiro Picado", de la Universidad de Costa Rica, produce los siguientes antivenenos para su uso en América Central y en otros países de América del Sur:

1. Suero Polivalente, anti-*Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*.
   Es preparado mediante]a inmunización de caballos con una mezcla de los venenos de *B. Asper, C. d. durissus y L. m. stenophrys.* Este antiveneno muestra una buena actividad contra todas las especies costarricenses de la subfamilia Crotalinae, como se muestra en el Cuadro 1. La experiencia de campo ha confirmado los beneficios clínicos de este antídoto, excepto por los tres casos de envenenamiento por *Lachesis* que se relataron anteriormente.

?? Traducción del artículo del mismo autor sometido como contribución al libro de Visser y Chapman sobre Serpientes Venenosas del Mundo.

?? Departamento de Microbiología e Inmunología y Centro de Investigaciones y Diagnóstico en Parasitología, Universidad de Costa Rica.

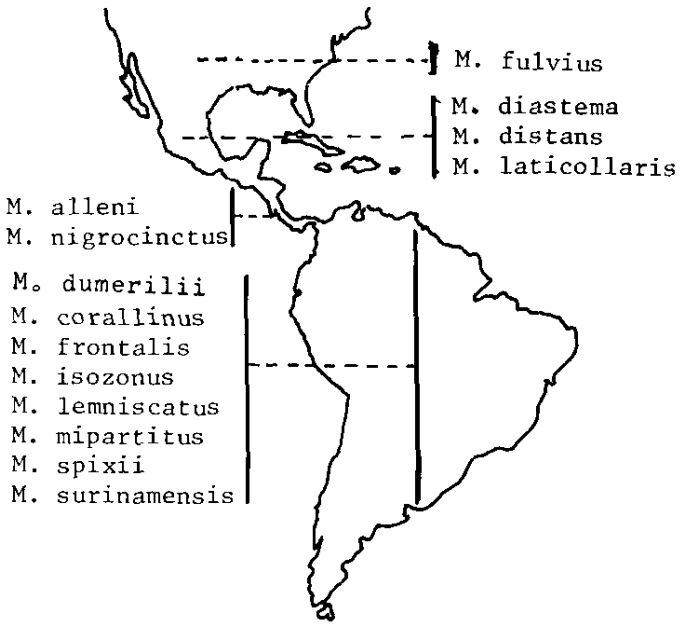

Figura No. 1. Especies más importantes de Micrurus *en las Américas.*

CUADRO 1

ACTIVIDAD DEL SUERO POLIVALENTE* CONTRA EL VENENO DE LAS PRINCIPALES SERPIENTES VENENOSAS DE CENTROAMERICA

Especies	Neutralización (mg de veneno/ ml de antiveneno	Promedio de veneno en un ordeño de la serpiente (mg) (5)	Cantidad antiveneno (teórica) para un accidente promedio (ml)
Agkistrodon bilineatus	1,5	25	17
Bothrops asper	3,0	187	62
B. godmani	1,5	15	10
B. lateralis	1,5	12	8
B. nasutus	2,0	17	9
B. nigroviridis	1,0	15	15
B. nummifer	1,5	48	32
B. ophryomegas	1,8	13	7
B. picadoi	1,8	60	33
B. schlegeli	1,5	12	8
Crotalus durissus	1,5	77	50
Lachesis muta	2,5	64	26

* Lote I.C.P. No. 6.

2. Anti-*Micrurus* (serpientes de coral) para Centroamérica.
   En este grupo, nuestra más importante especies es *M. nigrocinctus*. El Instituto fabrica un antiveneno equino mediante la inmunización de los animales con una mezcla, en partes iguales, del veneno de las dos subespecies más comunes en Costa Rica, *M. n nigrocinctus y M. n. mosquitensis.* Se ha demostrado, mediante pruebas de neutralización en ratones, que es eficaz tanto frente al veneno homólogo como también hacia otros tales como el de *M. fulvius* de los Estados Unidos de América y el de *M. dumerilii (M. carinicaudus)* de Colombia, pero no actúa contra venenos de otras especies como *M. mipartitus y M. alleni* (8).
   Este antiveneno neutraliza, al menos, 5 mg del veneno homólogo por cada dosis de 10 ml; por lo tanto, 20 ml serían suficientes para tratar un accidente promedio, al menos en teoría.
3. Anti-*Micrurus mipartitus.*
   Un antiveneno monovalente se prepara contra el veneno de *M. mipartitus.* Se obtiene únicamente por solicitud expresa y neutraliza 4,5 mg del veneno por cada dosis de 10 ml (6). Considerando la cantidad de veneno que esta coral es capaz de producir, una dosis de 20 a 40 ml sería suficiente para combatir un accidente severo. Este antídoto ha sido muy útil en Colombia, país en el que esta especie es tal vez la más comúnmente relacionada con accidentes en seres humanos.
4. Suero anti-*Micrurus* polivalente.
   Con base en los experimentos realizados utilizando sueros monovalentes, los *Micrurus* del Continente Americano fueron tentativamente clasificados en cuatro grupos serológicos, como se muestra en el Cuadro 2. Utilizando un veneno representativo de cada uno de los tres primeros grupos

CUADRO 2

GRUPOS SEROLOGICOS DE LOS VENENOS DEL GENERO *MICRURUS*

Grupo de Veneno	Especie de *Micrurus*	Localización más frecuente
1	*M. fulvius*	Norteamérica
	M. nigrocinctus	Centroamérica
	M. dumerilii	Sudamérica
2	*M. corallinus*	Sudamérica
	M. frontalis	Sudamérica
	M. spixii	Sudamérica
3	*M. alleni*	Centroamérica
	M. mipartitus	Sudamérica
4	*M. surinamensis*	Sudamérica

(M. nigrocinctus, M. mipartitus y M. frontalis) fue fabricado un antiveneno en caballos. No fue posible incluir veneno de la especie representativa del grupo 4 a causa de su escasez. El antisuero neutraliza la gran mayoría de los venenos que hemos logrado ensayar, excepto el de *M. surinamensis* (5).

5. Antiveneno monovalente Anti-*Lachesis.*

Este antídoto fue producido con fines experimentales (7), pero puede ser útil en América del Sur en donde el reptil es común y en donde, en muchos países, no hay un suero polivalente adecuado. Por lo menos en ratón, neutraliza los venenos de diferentes subespecies y poblaciones de *Lachesis,* ya sea de Centro o Sudamérica, siendo tan bueno, o mejor, que el polivalente.

Todos los sueros mencionados son preparados en caballos, refinados por precipitación con sulfato de amonio, concentrados y desecados al vacío cuando se pretenden para zonas rurales, o mantenidos en forma líquida para su uso en hospitales. Las pruebas de control que se practican incluyen: una prueba de neutralización en ratones, una prueba de pirogenicidad en conejos, una prueba de seguridad en cobayos y ratones, la prueba de esterilidad conforme la Farmacopea Norteamericana, una determinación de la concentración de proteínas totales y de fenol y una inspección visual por materiales en suspensión (4).

Recientemente se han llevado a cabo experimentos con el antiveneno polivalente ten-dientes a demostrar su efecto neutralizante sobre efectos farmacológicos específicos (10). Los resultados se resumen en la Fig. 2, en la cual se demuestra que la hemorragia y la letalidad son muy bien neutralizadas, no así la mionecrosis y el edema. Los datos sugieren que el antiveneno debe ser mejorado, tal vez mediante la modificación de la fórmula para inmunizar los animales y así incrementar los anticuerpos neutralizantes hacia las toxinas responsables por la mionecrosis y el edema; sugiere además que la evaluación del tratamiento no debe basarse únicamente en los criterios convencionales como son sangrado y pruebas de coagulación sanguínea, sino que debe también hacerse una cuidadosa valoración del edema y del progreso de la necrosis muscular uti-lizando, en este último caso, algún criterio cuantitativo, como podría ser la medición de la concentración sanguínea de la enzima creatina fosfoquinasa (CPK) (9).

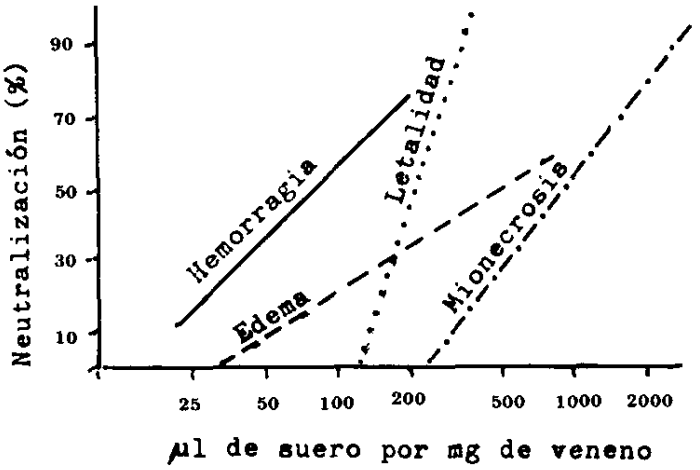

Figura No. 2
Neutralización de algunos efectos específicos del veneno de Bothrops asper *por el antiveneno polivalente del Instituto Clodomiro Picado.*

Otros antivenenos, producidos comercialmente, también se pueden obtener en Centroamérica, pero ninguno de ellos tiene especificidad anti-*Lachesis.* Así, el suero brasileño "Butantán" y los alemanes de la casa Behring, son fabricados con venenos de *Bothrops* sudamericanos y de la cascabela del mismo origen. El suero "Myn", de México, se prepara con venenos de diferentes especies de cascabelas mexicanas y con el de *B. asper.* Es claro que la relación de estos antivenenos con las serpientes centroamericanas es únicamente parcial y que sólo podemos esperar una neutralización incompleta de sus venenos. Una comparación clínica entre antivenenos importados y los producidos localmente (2) mostró que la amputación y muerte ocurría en el 12 por ciento de los pacientes tratados con los importados, reduciéndose al 4 por ciento con los producidos localmente ($P<0,005$).

El tratamiento de las mordeduras por serpiente en Centroamérica

Aunque el autor de esta revisión no es la persona más calificada para escribir una sección sobre el tratamiento de la mordedura por serpiente, la realidad es que muy pocos de nuestros médicos saben qué hacer cuando un caso se presenta en el hospital. Algunos de ellos tienen una ignorancia total del problema; otros emplean medidas obsoletas o algunas terapéuticas importadas de otras latitudes, que no mejoran la situación del paciente y, a veces, la empeoran. En vista de nuestra experiencia en la farmacología y bioquímica del veneno, y en su neutralización por los antivenenos, creemos estar en la posición de criticar, al menos, lo que hemos visto al revisar cientos de expedientes hospitalarios, después de leer la gran mayoría de los artículos que han sido escritos al respecto, y luego conversar exhaustivamente con el personal responsable por el manejo de este tipo de accidente.

Es importante recalcar que el único tratamiento para la mordedura por serpiente, conocido en la actualidad, es el suero antiofídico, el cual es producido mediante la inmunización de animales con los venenos de las serpientes. Los antivenenos presentan una gran especificidad y aquellos que actúan contra un determinado tipo de serpiente no necesariamente neutralizan el veneno de otras, o lo hacen solamente en forma parcial. Existe el consenso que entre más específico sea el antídoto, mejores son los resultados de su empleo en el tratamiento.

En un sentido amplio, el tratamiento del accidente ofídico debe ser enfocado en tres diferentes etapas: medidas de emergencia, tratamiento específico y tratamiento suplementario.

Medidas de emergencia:

La literatura pseudomédica ha propagado la idea, entre nuestra población, que después de una mordedura por serpiente venenosa debe hacerse un corte sobre las marcas de los colmillos con el fin de eliminar al menos parte del veneno mediante la aplicación de succión o presión. La medida puede ser útil si el corte se hace correctamente sobre el depósito del veneno y si se lleva a cabo pocos minutos después de ocurrido el accidente; cuando ha pasado algún tiempo es imposible remover una cantidad apreciable. De cualquier manera, nosotros nos oponemos decididamente a tal procedimiento, al menos para Centroamérica, debido al hecho de que la mayoría de los venenos de nuestras serpientes son

capaces de inducir un estado de anticoagulación por consumo de fibrinógeno, condición que se manifiesta rápidamente después de una mordedura de carácter grave, y que exacerba el sangrado por cualquier lesión vascular; esta podría adquirir un caracter más serio que el mismo envenenamiento. La posibilidad de una infección severa es otro riesgo para considerar. En consecuencia, nuestra recomendación es que se trate de extraer la mayor cantidad posible del veneno inoculado pero únicamente a través de las heridas ocasionadas por los mismos colmillos.

Otra medida popular de emergencia es la aplicación de un torniquete en una posición superior al sitio de la mordedura. Se pretende con esto evitar el arrastre masivo del veneno por la circulación. Existe en la literatura una gran controversia sobre el tipo de torniquete y, también, sobre su eficacia; la realidad es que, en la gran mayoría de los casos, el paciente llega al hospital con un torniquete que él o sus acompañantes le aplicaron, de tal suerte que una divulgación sobre la forma correcta de aplicarlo y de las complicaciones que puede ocasionar resulta relevante. El torniquete es totalmente innecesario, y a veces contraproducente, en mordeduras por serpientes no venenosas, por venenosas en donde no hubo envenenamiento o, inclusive, en accidentes con envenenamiento leve. Hemos visto la necesidad de amputar un dedo en un paciente mordido por una serpiente no venenosa, pero con un torniquete mal aplicado. Es inútil si un tiempo considerable ha transcurrido después de la mordedura (por ejemplo treinta minutos), ya que para entonces una cantidad apreciable del veneno se ha difundido. Debe tenerse muy presente que nuestras serpientes, con excepción de las corales, inducen un edema severo y progresivo, ya presente pocos minutos después del accidente, y que apretará cada vez más el torniquete hasta impedir por completo la circulación sanguínea, tanto venosa como arterial, y la linfática. Creemos que el sistema más seguro y menos problemático que podría ser recomendado entre la población de alto riesgo, consiste en aplicarlo dentro de los primeros minutos después del accidente, por debajo de la articulación superior más próxima, apretando al punto que permita pasar, ajustadamente, un dedo entre él y la piel; cada 10 a 15 minutos debe ser removido, permitir la libre circulación por unos dos minutos, y ajustarlo nuevamente con el mismo criterio apuntado. Idealmente, el torniquete debe ser una banda ancha, de unos cinco a diez centímetros, que haga presión sobre una zona amplia. Debe tenerse presente que una vez aplicado el suero antiofídico el torniquete es innecesario y debe ser removido. La remoción, principalmente si ha estado en el sitio por mucho tiempo, es una operación de cuidado por el hecho de que pueden ponerse a circular abruptamente una serie de productos de degradación, que pueden inducir a problemas sistémicos serios; con la ayuda de un esfingomanómetro puede llevarse a cabo una des-compresión lenta para evitar el riesgo.

Una buena medida de emergencia consiste en la inmobilización del miembro afectado, el que puede entablillarse en la posición natural, Las bebidas alcohólicas deben evitarse pues aceleran la circulación sanguínea ayudando a la diseminación del veneno; bebidas acuosas o café sí son convenientes. Una actitud muy importante, principalmente en zonas rurales, es la de iniciar de inmediato la consecución de un medio de transporte, para trasladar el paciente al hospital más cercano; debe tenerse presente que el tiempo es un factor crucial en el éxito del tratamiento específico del ofidismo.

En algunas áreas rurales de Centroamérica, por ejemplo en Costa Rica, hay sueros antiofídicos disponibles para el tratamiento de emergencia. Cuando se usan en el campo debe hacerse una prueba de hipersensibilidad a las proteínas equinas, utilizando la técnica que se describe en las instrucciones que lo acompañan; la más práctica, en esas condiciones, es la conjuntival. Fuera del hospital, el antiveneno solamente debe ser inyectado por

las vías intramusculares (de preferencia) o subscutánea; nunca por la endovenosa, por la posibilidad de un choque anafiláctico severo; un masaje prolongado y vigoroso debe aplicar-se al sitio de la inyección con el objeto de garantizar la adecuada absorción del antiveneno. En Costa Rica, con base en la cantidad de veneno que es capaz de inocular una de nuestras serpientes, recomendamos como tratamiento de emergencia el uso de dos viales de 10 ml en los casos leves, pero sintomáticos, 4 en los moderados y 6 ó más en los severos, repitiendo la dosis a las dos horas si la sintomatología progresa.

Tratamiento específico en el hospital:

Muchos de nuestros médicos tratan, con muy buena intención, de identificar el ofidio agresor con base en la descripción por parte del paciente o de algunos de sus acompañantes. Consideramos esta práctica un error, por el hecho que se ha administrado tratamiento anti-*Micrurus a* personas mordidas por crotalineos, o viceversa, por confiar en la descripción. Si la identificación del ofidio agresor no puede ser hecha sin lugar a dudas se debe clasificar el accidente en base a su sintomatología, la cual es totalmente diferente dentro de las dos familias (Elapidae y Viperidae), como quedó demostrado anteriormente (3)

La cantidad de antiveneno que debe ser empleada varía con la cantidad de veneno inoculado y el tiempo transcurrido después de la mordedura. Condenamos la práctica, común en muchos hospitales, de utilizar una cantidad fija de antiveneno en todas las ocasiones, independientemente del tipo de serpiente y la severidad de los síntomas. Rutinariamente, en muchos hospitales se emplea una dosis de diez viales de 10 ml por paciente; esta dosis puede ser excesiva en casos de accidentes leves o muy pequeña en los severos. En el caso de accidentes por crotalineos la mejor práctica es la de clasificar el paciente por sus síntomas y hallazgos de laboratorio en: 1) sin envenenamiento, en los cuales no se debe administrar ningún tratamiento específico; 2) leves, que pueden ser tratados si los síntomas muestran algún progreso, o pueden evolucionar espontáneamente; si se decide por el tratamiento, de dos a cuatro viales de antiveneno son suficientes; 3) envenenamientos moderados, en los cuales algunas alteraciones importantes pueden ser demostradas, tales como edema considerable, sangrado, alteraciones de la coagulación sanguínea y otras, cuatro a seis viales son adecuados, repitiendo la dosis si después de dos horas la condición del paciente tiende a agravarse; 4) severos, en los cuales una dosis de diez o más frascos debe intentarse de inmediato.

Es imposible fijar reglas para determinar la cantidad exacta de antiveneno necesaria para cada caso; solamente la evaluación continua de la condición del paciente puede indicar si la cantidad inyectada de antiveneno fue suficiente o si es necesario incrementar la dosis. Esta evaluación debe considerar la condición de sangrado, progresión del edema, pruebas relacionadas con factures de coagulación, extensión de la necrosis, choque y demás parámetros. Todos los indicadores mencionados deben normalizarse después de algún tiempo, pero si cualquiera muestra tendencia a agravarse, demuestra la presencia de veneno sin neutralizar y que, por lo tanto, el tratamiento debe reforzarse.

En el hospital, el antiveneno debe administrarse solamente por la vía endovenosa; la práctica de inyectar la mitad intravenosa y la otra mitad intramuscular debe ser erradicada; hemos demostrado, al menos en forma experimental, la eficacia mínima de la ruta intramuscular (10).

Tratamiento suplementario:

Otro aspecto que debe discutirse es el uso de la heparina para controlar el síndrome de desfibrinación (a veces denominado coagulación intravascular). Como se discutió anteriormente, los venenos crotalínicos centroamericanos actúan directamente sobre el fibrinógeno, mediante una enzima tipo trombina. Esta reacción no es inhibida por la heparina y, por lo tanto, la droga resulta ineficaz. Sin embargo, investigaciones efectuadas en nuestro laboratorio (datos sin publicar) nos muestran que la heparina forma un precipitado con el veneno de *B. asper* y, además, tiene un efecto neutralizante sobre la mionecrosis; pero, la cantidad necesaria para neutralizar el efecto mionecrótico del veneno promedio que podría inocular una terciopelo es del orden de las 50.000 unidades o más, lo que pareciera ser impróctico para el tratamiento del accidente.

La antibioticoterapia es otro tema que merece discusión. Tradicionalmente en todos nuestros hospitales se emplea la penicilina colateralmente al antiveneno; esta es una medida muy conveniente puesto que los venenos transportan una gran cantidad de *Clostridium* spp. capaces de producir infecciones anaerobias. Sin embargo, hemos mostrado también que la flora de bacterias gramnegativas de los venenos es sumamente abundante, a veces tan alta como de varios millones de unidades formadoras de colonias por mililitro (1), lo que hace imperioso el empleo rutinario, conjuntamente con la penicilina, de un antibiótico de amplio espectro.

Durante los últimos años el uso de la cirugía en el tratamiento del ofidismo se ha visto incrementado. El autor adversa esa práctica pues está convencido de que en muchos casos es innecesaria. Cuando se presentan abscesos, necrosis profunda extensa o gangrena, la intervención quirúrgica pareciera estar indicada; pero, operar simplemente para remover veneno no absorbido, tejido superficial necrosado, para aliviar presión consecuencia del edema o para evitar la liberación de factores tromboplastínicos extrínsicos, parece ser una mala práctica. Es importante recordar que la piel intacta es la mejor barrera contra la infección, y que la incidencia de infecciones intrahospitalarias en mordidos por serpiente es más alta en pacientes intervenidos quirúrgicamente. Por otro lado, la fasciotomía ocasiona deformaciones permanentes del miembro intervenido y. a veces, es responsable por su disfunción también conduce a prolongados y onerosos tratamientos posoperatorios. Estamos convencidos de que esta práctica debe usarse cautelosamente en el manejo del paciente mordido por serpiente.

Finalmente, el tratamiento suplementario para el alivio del dolor, para el manejo del choque, insuficiencia renal, pérdida de líquidos y de sangre, soporte cardio-respiratorio, y otra sintomatología es conducido en forma similar a los procedimientos recomendados para el manejo de accidentes por serpientes sudafricanas (14), sudamericanas (1!) o norteamericanas (13).

Agradecimientos

Deseo dejar constancia de mi gratitud al Prof. Francisco Fallas por sus muy atinadas observaciones y a los Drs. Juan Hernández Bolaños, Oscar Rojas y Carlos Eduardo Ulloa Flores por su ayuda en la obtención e interpretación de los expedientes de hospitales. Esta revisión fue financiada por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, proyecto No. 02-07-10-25.

ABSTRACT

A discussion on the antivenoms available in Central America, and their specificity is presented, together with an analysis of three different aspects on treatment: at emergency level, the specific treatment and supplementary measures. In general, if the antivenom is not available immediately after the accident, a prompt medical attention is recommended. Surgical proceedures, application of torniquets and other local measures are discussed.

Bibliografía

1. Arroyo, O.; Bolaños, R.; Muñoz, G. The bacterial flora of venoms and mounth cavities of Costa Rican snakes. **Bull Pan. Am. Health Organ**. 1980; 14:280—285.

2. Bolaños, R. Nuevos recursos contra e! ofidismo en Centroamérica, 2a ed., Editorial Universidad de Costa Rica, 1971.

3. Bolaños, R. Las serpientes venenosas de Centroamérica y el problema del ofidismo. Primera parte: aspectos zoológicos, epidemiológicos y biomédicos. **Rev. Cost. Cienc. Méd**. 1982:3(2): 165— 184.

4. Bolaños, R.; Cerdas, L. The production and control of anti-venoms sera. **In**: 15th I.A.B.S. Congress: **Vaccination in the developing countries**. La Guadalupe. **Develop. Biol. Standar**. 1978; 41: 109—116.

5. Bolaños, R.; Cerdas, L.; Abalos, G.W. Venoms of coral snakes *(Micrurus* spp.). Report on a multivalent antivenin for the Americas. **Bull. Pan. Am. Health Organ**. 1978; 21:23—27.

6. Bolaños, R.; Cerdas, L.; Taylor, R. The production and characteristics of a coral snake *(Micrurus mipartitus hertwigi)* antivenin, **Toxicon** 1975; 13:139—142.

7. Bolaños, R.; Muños, G.; Cerdas, L. Toxicidad, neutralización e inmunoelectroforesis de los venenos de *Lachesis muta* de Costa Rica. **Toxicon** 1978; 16:295—300.

8. Cerdas, L. **Estudios inmunológicos en venenos de serpientes de coral** (Elapidae: *Micrurus).* Tesis de maestria. Universidad de Costa Rica, 1973.

9. Gutiérrez, J.M.; Arroyo, O.; Bolaños, R. Mionecrosis, hemorrágica y edema inducidos por el veneno de *Bothrops asper* en ratón blanco. Toxicon 1980; 18:603—610.

10. Gutiérrez, J.M.; Chaves, F.; Bolaños, R.; Cerdas, L.; Rojas, E.: Arroyo, O.; Portilla, E. Neutralización de los efectos locales del veneno de *Bothrops asper* por un antiveneno polivalente. **Toxicon**. 1981; 19:493—500.

11. Rosefeld, G. Symptomatology, pathology, and treatment of snake bite in South America. **In**: Venomous animals and their venoms. Venomous vertebrates. **Academic Press, New York** 1971; 2:345—383.

12. Roze, J. A. *Micrurus* **In**: Catalogue of the neotropical squamata: Part I. Snakes. **Bull. U.S. Nat. Mus**. 1970; 297:1— 347.

13 Russell, F. E. **Snake venom poisoning**. J. B. Lippincott Co. Phil. 1980.

14. Visser, J; Chapman, D.S. **Snakes and snakebite**. **Venomous snakes and management of snakebite in Southern Africa**. Purnell & Sons, Cape Town 1978.