

VENENOS Y SERPIENTES VENENOSAS Y OFIDISMO EN GUATEMALA

A. M. Valdés de García, S. Chuy, O. Lara, P. Torres, C. Escobedo y G. Ibarra.
Escuela de Química Biológica, Departamento de Bioquímica.

I. SUMARIO

El accidente ofídico en Guatemala es causado principalmente por especies de la familia Viperidae. Los venenos de las serpientes pertenecientes a esta familia se caracterizan por provocar un pronunciado efecto letal constituido por dolor, edema, equimosis, flictenas hemorrágicas y necrosis tisular, lo cual con frecuencia provoca secuelas como pérdida de tejido o amputación de la extremidad afectada. La patogenia se ha atribuido al efecto miotóxico, acción hemorrágica, isquemia local resultante de la compresión y actividad proteolítica.

Al igual en otras regiones del mundo, el accidente ofídico está prácticamente restringido a los trabajadores agrícolas y eventualmente cazadores y manipuladores de ofidios. La incidencia de mordeduras a través del año es variable y está relacionada con el tipo de actividad agrícola de cada región, siendo por lo general mayor durante la preparación de terrenos, recolección de cosechas y en la época lluviosa.

La investigación consistió en las etapas siguientes:

- 1.1 Caracterización toxicológica de los venenos de las especies *Bothrops asper* (barba amarilla), *Bothrops nummifer* (mano de piedra) y *Crotalus durissus durissus* (cascabel).
- 1.2 Epidemiología de los accidentes ofídicos: Se realizó un estudio retrospectivo de 851 pacientes, en el período de 1988 a 1993 en seis departamentos de la república, encontrándose que el 32.66% son causados por *B. asper*, el 3.52% por *Crotalus durissus durissus*, 4.7 % por *B. godmani* (cantil) y en el 58% no se identificó el agente causal.
- 1.3 Determinación del grado de conocimiento sobre el accidente ofídico por el personal médico. Se determinó que sólo el 24.8 por ciento posee un nivel aceptable (Promedio de 14 sobre 30 puntos). Se elaboraron guías para identificación de especie causal y tratamiento de la mordedura de ofidio.

2. INTRODUCCION

Guatemala está ubicada en el extremo de la zona tropical, presentando condiciones ecológicas que han permitido el desarrollo de una gran diversidad de flora y fauna. Las serpientes son un grupo importante, encontrándose representadas en Guatemala 9 familias, de las cuales 3 (*Hydrophiidae*, *Elapidae* y *Viperidae*) representan un peligro potencial para la población, sobre todo para la campesina. Dentro de la familia *Viperidae* se encuentran las serpientes más importantes desde el punto de vista médico que habitan en la región, siendo responsables de más del 85% de todos los accidentes. Cuatro géneros se encuentran en Centro América: *Agkistrodon*, *Crotalus* y *Lachesis* cada uno con sólo una especie y *Bothrops* con 12 (1).

Por una serie de factores, en nuestro medio no se ha prestado mayor importancia a este problema, lo cual ha originado escasez de recursos terapéuticos y falta de conocimiento del tema.

Díaz (2) demostró que el efecto hemorrágico de las especies de *B. asper* de Guatemala y Costa Rica es similar, mientras que el efecto *B. nummifer* de Guatemala se requiere 12 veces más microgramos de veneno para provocar el área hemorrágica.

Overall (1987) estudió la toxicidad de los venenos de estas dos especies, comparándolas con las costarricenses obteniendo la dosis letal media (DL50) resultando que el veneno de *B. asper* de Guatemala es más tóxico que el de Costa Rica.

La única forma de atacar el accidente ofídico y contrarrestar sus efectos, es conocer los distintos venenos y sus mecanismos de acción. De allí que en Guatemala es necesario caracterizar los venenos de las diversas serpientes, para formular sueros antiofídicos específicos y organizar campañas de divulgación y adiestramiento a diversos niveles para el manejo correcto de los accidentes ofídicos.

3. METODOLOGIA

MUESTRA.

El estudio se dividió en dos fases principales: a) Estudio epidemiológico: consultando personal médico y paramédico y accidentados por ofidios en Hospitales Nacionales y Centros de Salud. b) Estudio toxicológico: Se determinó la Dosis Letal Media (DL 50) empleando veneno de *C. durissus durissus* el cual se diluyó a varias concentraciones. La DL 50 se determinó por el método de Spearman y Karber (4), en ratones blancos de 16 a 18 gramos, sin sexar, usando 5 ratones para cada dilución y 5 ratones como control. La Dosis Mínima Hemorrágica (DMH) se efectuó inyectando 0.1 ml de las diluciones seriadas (1.25, 2.5, 5.0, y 10.0 ug/ml) a 16 ratas (4 repeticiones de la prueba en grupos de 4 ratones por dilución. Se les sacrificó a las 2 horas determinando el área de hemorragia, y se calculó el diámetro hemorrágico por el método de Kondo (5)

Para determinar el efecto proteolítico se utilizó como sustrato caseína (BDH chemicals) según el método de Friedrich y Tu (1971). (6,7,8). La actividad proteolítica se expresó en unidades mg. El efecto mionecrótico se realizó a través de un análisis histológico, después de inyectar 0.1 ml de soluciones de 10, 25, 50 y 100 ug de veneno a grupos de ratones, 5 y 24 horas antes.

4. RESULTADOS

Se obtuvo una dosis letal media de 10.72 microgramos de veneno de cascabel centroamericana (*Crotalus durissus durissus*) por ratón. La dosis mínima hemorrágica (cantidad de veneno que induce un área hemorrágica de 10 mm de diámetro) del veneno de cascabel es de 2.01 ug. La actividad proteolítica del veneno de cascabel sobre la caseína, fue de: 296 U/mg.

El análisis histológico del efecto mionecrótico se observaron fragmentos de médula ósea hiperplástica con abundantes megacariocitos (células gigantes). En otras, se apreciaron ganglios linfáticos con reacción inflamatoria.

Las secciones observadas presentaron menor o mayor grado de severidad en los cambios tisulares descritos, dependiendo de la concentración de veneno de *C. durissus durissus* inoculada y del tiempo de exposición al mismo.

5. DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 DOSIS LETAL MEDIA

El veneno de cascabel guatemalteco es relativamente más letal que el de la cascabel costarricense (13.6 vs. 10.7 ug/ml de DL 50). Las diferencias entre ambos venenos puede darse por biodisponibilidad, transporte de membrana, acumulación local, absorción, metabolismo y excreción del veneno, la edad de la serpiente, el tiempo de cautiverio y la procedencia de la serpiente. (7,8,9,10)

5.2 DOSIS MINIMA HEMORRAGICA (DMH)

Las investigaciones de Gutiérrez *et. al.* (9), realizados en el Instituto Clodomiro Picado reportan 2 valores distintos para la dosis mínima hemorrágica del veneno de *Crotalus durissus durissus* de Costa Rica, los cuales son: 8.7 ug/0.1 ml y 2.2 ug/0.1 ml (11).

El valor que se obtuvo en esta investigación (2.01 ug/0.1 ml), no concuerda con el valor de DMH reportado en Costa Rica para el veneno de *C. durissus durissus* de Guatemala. Esto muestra que los valores no son constantes sino variables, lo cual tiene una gran repercusión a nivel médico; de tal forma que en la actualidad el tratamiento de mordeduras de serpiente está encaminado a atender cada caso en forma individual, pues se conoce la acción farmacológica del veneno pero no la dosis exacta.

5.3 EFECTO PROTEOLITICO

A partir de los resultados obtenidos en esta investigación se calculó que la actividad proteolítica de una mezcla del veneno de 3 cascabeles guatemaltecos fue de 296 U/mg de veneno. El método empleado fue el descrito por Lamonte y Gutiérrez (6).

El efecto proteolítico de las cascabeles guatemaltecas estudiadas, es aún mayor que la actividad proteolítica de las serpientes botrópicas costarricenses, cuyo valor más alto fue para la especie *Bothrops nummifer* (del Pacífico), el cual es de 217 +/- 8 U/mg de veneno. Esto puede ser explicado por el estudio de Lamonte y Gutiérrez (1983) en el cual indican que existen variaciones cuantitativas en la actividad proteolítica no sólo entre especies, sino que también se observan diferencias si se comparan los venenos de ejemplares de una misma especie procedentes de distintas zonas geográficas (6).

5.4 EFECTO MIONECROTICO

El examen histopatológico demostró que el cuadro mionecrótico provocado por el veneno de la cascabel guatemalteca, se caracteriza por necrosis de tipo coagulativo así como de un proceso inflamatorio caracterizado por un exudado fibrinoso rico en leucocitos siendo este resultado similar a los obtenidos en Costa Rica (10).

Estos resultados muestran que no existe relación directa entre las actividades hemorrágica y la actividad mionecrótica. Ya que, en la determinación de DMH, se observaron grandes áreas hemorrágicas en la piel de ratón, con concentraciones de veneno de 5 y 10 ug/0.1 ml; en el efecto mionecrótico se observó hemorragia hasta concentraciones mayores de 10 ug/0.1 ml.

6. CONCLUSIONES

- 6.1 La dosis letal media de dos especímenes del Pacífico de *Crotalus durissus durissus* es de 10.72 microgramos de veneno por ratón.
- 6.2 La dosis mínima hemorrágica (DMH) para el veneno de *C. durissus durissus* de Guatemala es de 2.01 ug/0.1 ml, por lo cual puede ser clasificado como un veneno fuertemente hemorrágico comparado con las serpientes de la misma especie de Costa Rica.
- 6.3 El estudio realizado para la determinación de DMH demuestra una relación directamente proporcional entre la concentración de veneno inoculado y el diámetro hemorrágico obtenido.
- 6.4 El veneno de *Crotalus durissus durissus* guatemalteca tiene un efecto medianamente mionecrótico al compare con las serpientes de la misma especie, de Costa Rica.
- 6.5 El efecto mionecrótico provocado por el veneno de *C. durissus durissus* de Guatemala se caracteriza por necrosis coagulativa con infiltrado inflamatorio y hemorragia.
- 6.6 La magnitud de la necrosis provocada por el veneno de *C. durissus durissus* depende de la concentración de veneno inoculada y el tiempo transcurrido después de la inoculación.
- 6.7 El DMH y la DL 50 se ven afectados por el tiempo de cautiverio de las serpientes.
- 6.8 La actividad proteolítica del veneno de *Crotalus durissus durissus* fue de 296 U/mg de veneno.
- 6.9 Sólo el 25.42% de todos los profesionales encuestados tienen conocimiento sobre el accidente ofídico de los cuales el 17.8% se localiza en la ciudad capital, el 2.54% en Izabal y Zacapa respectivamente, y el 0.84% en Escuintla, Chiquimula y Sacatepéquez respectivamente.

7. RECOMENDACIONES

- 7.1 Estudiar si existe alguna variación en las características de letalidad en cuanto a la zona geográfica de procedencia, edad y tiempo de cautiverio del ofidio.
- 7.2 Realizar estudios para la determinación de otros efectos que no se investigaron en este estudio, tales como: efecto, edematizante, actividad hemolítica, fibrinólisis y hialuronidasa.
- 7.3 Estandarizar el método para la determinación de Creatina Kinasa (CK) y Lactato de Deshidrogenasa (LDH) para minimizar la variación de los datos.
- 7.4 Realizar estudios para evaluar la capacidad neutralizante de sueros antiofídicos en Costa Rica y México.
- 7.5 Implementar un programa permanente para informar al personal médico, paramédico y EPS en hospitales y Centros de Salud acerca del tratamiento del accidente ofídico.

8. REFERENCIAS

- 8.1 Díaz EL. Efectos hemorrágicos y mionecróticos de los venenos de las serpientes guatemaltecas de las especies *B. asper garman* y *B. nummifer mexicanus*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. 100p. Tesis de Graduación. Facultad de C.C.Q.Q. y Farmacia)
- 8.2 Overall CP. Toxicidad de los venenos de *Botrops asper* y *Botrops nummifer* de Guatemala en ratón blanco. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. 37p. (Tesis de Graduación Facultad de C.C.Q.Q. y Farmacia)
- 8.3 Bolaños R. Nuevos recursos contra el ofidismo en Centro América. 2a. ed. Costa Rica: Ministerio de Salud Pública, Universidad de Costa Rica. 29 p.
- 8.4 World Health Organization. Progress in characterization of venoms and standarization of antivenoms. Geneva. WHO Offset Publication. No. 58, 1991. 44p
- 8.5 Kondo H. *et. al.* Jap. J. med. Sci. Biol. 1960, 13-43.
- 8.6 Lamonte B., Gutiérrez JM. Rev. Biol. Trop. 1982, 31-37
- 8.7 Friedrich C, Tu AT. Biochem Phaemacol 1971, 20:1549
- 8.8 Gutiérrez JM, *et. al.* Toxicon 1985, 23:887-893
- 8.9 Gutiérrez JM, Bolaños R, Chávez F. Rev. Biol. Trop. 1980, 28(2):341-351
- 8.10 Gutiérrez JM, Chavez F. Toxicon, Vol 18, pp 315-321
- 8.11 Rojas G. *et. al.* Rev. Trop. 35(1):59-67, 1987.