



Los venenos y el síndrome de envenenamiento ofídico

Alexis Rodríguez-Acosta¹.

¹Médico Tropicalista rodriguf@camelot.rect.ucv.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

En Venezuela existe una herpetofauna abundante, distribuida en todos los ambientes del país, con un alto número de serpientes venenosas, que causan alrededor de 4000 casos de envenenamientos por año. Siendo un problema de Salud Pública, algunos centros de investigación se han interesado en el estudio de los múltiples aspectos de estas serpientes, incluyendo su biología, características de su veneno, aspectos epidemiológicos del accidente y la clínica y tratamiento moderno. El comportamiento de las distintas fracciones del veneno, de acuerdo a la especie estudiada, varía de género a género, e incluso involucra especies. Los venenos en general están constituidos por un conjunto de enzimas, como las fosfolipasas, enzimas coagulantes, proteolíticas, péptidos con acción farmacológica y toxinas no enzimáticas, así como compuestos aniónicos y catiónicos. Aquí se revisan algunos aspectos fisiopatológicos del síndrome de envenenamiento, conceptos acerca de los mecanismos neurotóxicos y hemorrágicos de estos venenos sobre los distintos órganos y sistemas y las actividades hasta ahora descritas, del grupo de venenos de serpientes tropicales. La severidad de este envenenamiento ha provocado en los últimos años, un acentuado interés de investigar este síndrome y los efectos de los venenos de serpientes

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento ofídico es un evento común en los países subdesarrollados y en vías de desarrollo del área tropical y subtropical. Las consecuencias del síndrome de envenenamiento ofídico en estos países ha sido subestimada, nunca verdaderamente registrada en estadísticas de salud y mayormente tratada con metodología pasada de moda y con procedimientos inefectivos.



Con la excepción de estudios esporádicos llevados a cabo por investigadores en el área, el problema de este síndrome ha sufrido de un abandono casi internacional. Es probable que debido al aislamiento de algunas toxinas del veneno de serpientes que actúan selectivamente sobre ciertos canales iónicos o sobre el sistema hemostático (Markland, 1998), este tema ha atraído recientemente la atención y preocupación del mundo científico. Sin embargo, el impacto de esos descubrimientos recientes sólo ha servido para desarrollar herramientas que reconocen canales iónicos o sirven para mapear ciertos receptores. La utilización de esos hallazgos para desarrollar protocolos de tratamiento del envenenamiento ofídico o para explicar los efectos fisiopatológicos del veneno de serpientes, ha sido muy escasa (Rodriguez-Acosta et al., 1995).

Las pocas revisiones publicadas hasta hace algunos años se ocuparon solamente de aspectos particulares de estos venenos. Por ejemplo, efectos hematológicos (Markland, 1998), toxicidad muscular (Ownby et al., 1990), toxicidad renal (Sitprija & Boonpucknavig, 1979; Soe-Soe et al., 1990), acción cardiovascular (Russel et al., 1997), estructura de las toxinas (Kini & Evans, 1987), mecanismos de acción e identificación y características diagnósticas de los ofidios envueltos en los accidentes (Pifano & Rodriguez-Acosta, 1989). Sin embargo, los autores raramente han correlacionado el mecanismo molecular de la acción del veneno ofídico al conocimiento de los efectos toxicológicos del envenenamiento o a la posible acción modulante de las drogas y antiveninas utilizadas para el tratamiento del síndrome de envenenamiento ofídico.

En la siguiente discusión se revisan algunos aspectos fisiopatológicos de este síndrome, conceptos acerca de los mecanismos neurotóxicos y hemorrágicos de estos venenos sobre los distintos órganos y sistemas y las actividades hasta ahora descritas, del grupo de venenos de serpientes tropicales.



La severidad de este envenenamiento y la mortalidad no despreciable entre las víctimas, que no sólo son del Tercer Mundo, sino que incluye a países industrializados, como Estados Unidos y Australia, ha provocado en los últimos años, un acentuado interés de investigar este síndrome y los efectos de los venenos ofídicos.

Los primeros estudios clínicos hechos de manera sistemática datan del siglo XIX (Poey, 1871) y consistieron en reportes de casos y observaciones sobre serpientes venenosas y semi-venenosas. El interés en la fisiopatología del síndrome fue estimulado por los hallazgos que los signos y síntomas de las mordeduras eran bastante similares, a pesar de las diferencias zoológicas entre las serpientes causantes, sugiriendo mecanismos de acción comunes de estas toxinas. En las épocas iniciales, el desarrollo experimental fue

Don Felipe Poey

realizado con investigaciones ligeras y de poca profundidad. Probablemente, los estudios hechos con profundidad científica, acerca de los mecanismos de acción de estos venenos, ocurren en la década de los 70 del siglo XX. Estudios clínicos más detallados y mejores estudios experimentales rápidamente siguieron a estos desde EEUU, Australia, Inglaterra, Costa Rica, India, Tailandia, China, Japón y Venezuela.

Mientras la investigación de serpientes venenosas en los últimos 10 años ha sido intensiva, la investigación de las toxinas de serpientes en Venezuela se encuentra aún en la infancia. Sólo pocas toxinas han sido identificadas.

ASPECTOS BIOLÓGICOS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS SERPIENTES

Las serpientes venenosas de Latinoamérica pertenecen a varios géneros: *Bothrops*, *Bothriechis*, *Bothriopsis*, *Porthidium*, *Crotalus*, *Lachesis* y *Micrurus*. Los seis primeros corresponden a la familia *Viperidae*; y el género *Micrurus* pertenece a la familia *Elapidae*.

La familia *Viperidae* está representada por serpientes de colores opacos que poseen como característica común un órgano termoreceptor o foseta loreal que corresponde a un orificio situado entre las narinas y el ojo de la serpiente, popularmente es conocida con el nombre de "cuatro narices"; siendo proteroglifas, presentan un par de colmillos retráctiles inoculadores de veneno, hacia la parte anterior del maxilar.



Los accidentes bothropicos representan en la región, alrededor del 70% de los envenamientos por mordeduras de serpiente, seguido por los accidentes crótalicos y otros (Pifano et al., 1989).

La distribución geográfica de las serpientes se encuentra relacionada con su comportamiento bioecológico. Así las *Bothrops* y *Lachesis* se ubican en regiones húmedas del piso tropical y subtropical, piedemonte, márgenes de ríos y quebradas. Son serpientes agresivas y provocan accidentes graves (Lancini, 1979); mientras que las *Crotalus* y *Micrurus* se encuentran preferiblemente en las sabanas, piedemontes y regiones xerófilas (Rodríguez-Acosta et al., 1995).



Bothrops venezuelensis

Dentro de los objetivos generales de un proyecto de estudio de ofidios venenosos está la purificación, caracterización y el estudio de las actividades de componentes neurotóxicos, hemorrágicos, proteolíticos presentes en los venenos de Viperidae suramericanos. Campo profundamente escaso en información y que requiere de un análisis sistemático, para descripción de innumerables actividades en estos venenos. El estudio requeriría ser multidisciplinario, donde se pudieran analizar aspectos bioquímicos del veneno, actividad sobre distintas estructuras del organismo, incluyendo Sistema Nervioso Central (SNC), medidas por diferentes técnicas de evaluación conductual estrechamente relacionadas con alteraciones estructurales y ultraestructurales de dicho Sistema.

Refiriéndonos a la composición del veneno, estos son secreciones viscosas blanco- amarillentas de gran complejidad química que pueden poseer de 10 a 15 enzimas, 3 a 12 proteínas no enzimáticas y varios polipéptidos así como otras sustancias. Las proteínas y péptidos representan cerca del 90 a 95 % del peso seco del veneno, otros componentes del veneno son los cationes metálicos, carbohidratos, nucleósidos, aminas biogénicas y bajos niveles de aminoácidos y lípidos libres. El sodio es el mayor catión en el veneno pero su acción es desconocida. El zinc y el calcio están presentes en muchas metaloproteínas encontradas en estos venenos. Los carbohidratos están presentes principalmente en la forma de glicoproteínas (Markland, 1998). El veneno de las diferentes especies y aún de la misma especie varía según la edad de la serpiente, la localidad geográfica, la época del año y otros factores (Toro et al., 1983).

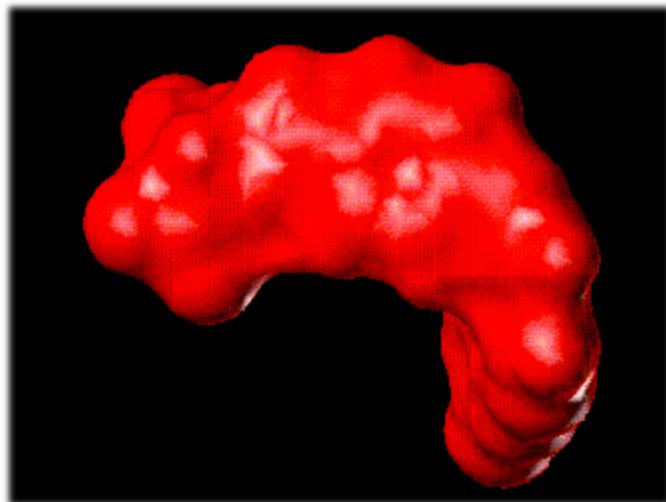
ACTIVIDADES NEUROTÓXICAS DEL VENENO

Con respecto al componente neurotóxico de los venenos de serpientes, mayormente descritos en crotálidos en el análisis de muchas de estas neurotoxinas, sabemos que en condiciones naturales no son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, sin embargo, bajo profundas alteraciones, ellas pueden alcanzar el SNC y originar cuadros patológicos, hasta ahora mal descritos (Monterrey, 2001). Es interesante también, la identificación de nuevas sustancias que, actuando sobre el sistema nervioso, pudieran tener potencial terapéutico, de uso en humanos.

Conocemos que las neurotoxinas son componentes clásicos de veneno, que afectan particularmente la unión neuromuscular y producen una parálisis fláccida. Sin embargo, no todas las neurotoxinas tienen el mismo sitio ni modo de acción o producen similares efectos clínicos.

La unión neuromuscular en músculo esquelético existe en todos los músculos voluntarios y respiratorios. En la unión, una señal transmitida a través del Sistema Nervioso Central, finalmente resulta en un potencial de acción en el axón terminal, con la activación de canales iónicos, liberando posteriormente el neurotransmisor acetilcolina. Esta es producida en el axón terminal y almacenada en vesículas sinápticas. Una vez liberadas, cruza el mínimo espacio extracelular para ir a unirse a receptores específicos en la superficie de la placa neuromotora.

Luego del potencial de acción muscular, la acetilcolina es metabolizada por colinesterasa en el espacio extracelular, estos metabolitos se van a reciclar en el axón terminal para reelaborar nueva acetilcolina.



Molécula de acetilcolina
<http://bilbo.edu.uy/cursos/130/chp1/chp-01-2.htm>

Las neurotoxinas presentes en los venenos de serpientes actúan sobre distintas estructuras, y de allí que originan distintos cuadros clínicos y patológicos. De acuerdo al sitio de acción pueden ser neurotoxinas presinápticas de la unión neuromuscular, que afectan el axón terminal, por un mecanismo no entendido totalmente. Producen ruptura de vesículas sinápticas, daño al axón terminal y cese de la descarga de acetilcolina, bloqueando completamente la transmisión neuromuscular. Esto causa parálisis fláccida de los músculos afectados. Sin embargo, el proceso no es instantáneo. La neurotoxina presináptica debe localizar la unión neuromotora, unirse a la membrana del axón terminal, y dañar esta membrana. Entonces, ejercer el efecto de la toxina que inicialmente causa una descarga de acetilcolina, con algunas contracciones musculares, raramente notadas clínicamente, antes de pasar a destruir vesículas y bloquear la extensa descarga de este neurotransmisor. Experimentalmente, este proceso toma aproximadamente una hora. Clínicamente, debido al tiempo extra tomado para que la neurotoxina sea absorbida y alcance la circulación, salga de nuevo al compartimiento extravascular y localice la unión neuromotora, el proceso puede tomar de media a varias horas. Es improbable la aparición de la parálisis presináptica en menos de 1-2 horas posteriores a la mordedura de la serpiente. Normalmente se ve primero los rasgos clínicos de parálisis temprana en los nervios craneales, con ptosis (caída de los párpados superiores) como primera señal. Debido a que las neurotoxinas presinápticas causan daño al axón terminal, ellas son pobremente sensibles a la terapia con el antiveneno. Así, una vez que la parálisis fláccida severa se establece con envolvimiento respiratorio, el antiveneno se muestra ineficaz para invertir la parálisis.

Estas neurotoxinas han sido descritas en serpientes americanas (*Crotalus* spp (crotoxina, crotamina), *Micrurus* spp (alpha y beta-neurotoxina), *Lachesis* spp). Además en serpientes de otras áreas geográficas como Australia (*Elapidae* (notexin, taipoxin, textilotoxin) y b-bungarotoxin. Todas ellas probablemente relacionadas a la familia de las fosfolipasas, aunque altamente evolucionadas y algunas veces con multicomponentes.



Las neurotoxinas postsinápticas de la placa neuromotora son más comunes que las toxinas presinápticas, son menos potentes, pero más rápidas en actividad, y potencialmente más letales. Se unen al receptor proteico de acetilcolina o a sus adyacencias en el extremo terminal de la placa del lado del músculo, bloqueando así la señal que llega al músculo, produciendo una parálisis fláccida. Debido a que ellas pueden actuar tan pronto como alcanzan la placa neuromotora, pueden causar parálisis más rápido que las presinápticas.

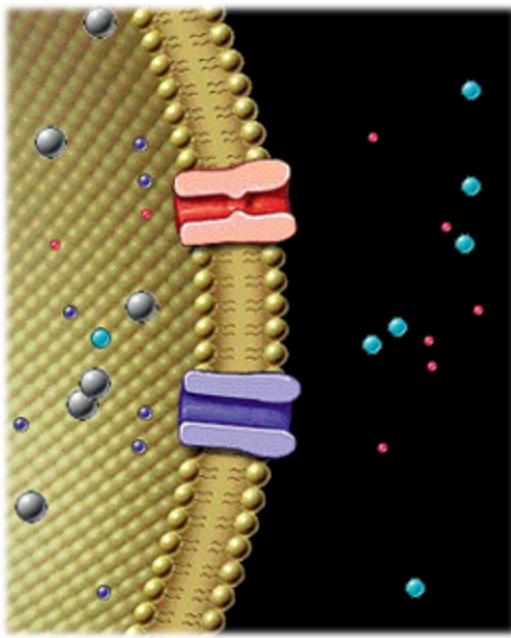
Como estas toxinas se hallan expuestas en la superficie celular, en el compartimiento extracelular, extravascular, ellas son accesibles a los antivenenos. Así, las parálisis postsinápticas pueden revertirse con el antiveneno.

Como una alternativa, si aumentamos la cantidad de acetilcolina liberada, ello puede sobreponer la actividad de la neurotoxina postsináptica. Esto sobreponer el bloqueo y restablece la transmisión en la placa.

Las neurotoxinas postsinápticas de placa motora son muy frecuentes en los venenos de serpiente, sobre todo en los venenos elapídicos; el componente clásico es la alfa-bungarotoxina. Estas toxinas son ligeramente uniformes en estructura y tamaño. Tienen una estructura compleja plegada con una configuración clásica de "tres dedos", estando el sitio activo en el "dedo" medio. Se subdividen en dos grupos principales, basados en el tamaño; las toxinas de cadena corta y las de cadena larga. Las toxinas de cadena corta contienen 60-62 residuos de aminoácidos, unidos por 4 puentes disulfuro. Las toxinas de cadena larga tienen 70-74 residuos de aminoácidos, unidos por 5 puentes disulfuro y una gran afinidad para el receptor de acetilcolina (ref).

Las dendrotoxinas, actúan sobre la placa neuromotora, son presinápticas (diferentes de las bungarotoxinas), bloquean canales de potasio en la membrana del axón terminal, causando una sobreliberación de acetilcolina, produciendo estimulación inicial y luego bloqueo, generando

una parálisis fláccida. Las dendrotoxinas son polipéptidos básicos de cadena simple con 57-60 residuos de aminoácidos, unidos por 3 puentes disulfuro.



www.skooltools.com/Health/adam.htm

Hay otro grupo de neurotoxinas presinápticas: la fasciculinas o "angusticeps-like". Son estructuralmente similares a las neurotoxinas postsinápticas, pero inmunológicamente distintas y con una acción bastante diferente. Son potentes inhibidores de colinesterasas, causando fasciculaciones musculares. Son sinérgicas con las dendrotoxinas. Las fasciculinas incrementan la liberación de la acetilcolina y las dendrotoxinas, inhiben su metabolismo.

Otros tipos de neurotoxinas, no sólo se confinan a la placa neuromotora, causando parálisis fláccida. En venenos de serpiente hay una clase extensa de neurotoxinas, las kappa-toxinas que afectan el sistema nervioso autónomo. Existe también una serie extensa de neurotoxinas que causan hiperestimulación de otras partes del sistema nervioso.

El sistema nervioso central (SNC) trata de conservar su homeostasis a través de estructuras que efectúan una permeabilidad selectiva y son conocidas como la barrera hemato-encefálica (BHE) ejercida por las células endoteliales capilares del SNC, la barrera hemato-fluido cerebroespinal ejercida por los plexos coroides y los vasos piales así como también la barrera de la interfase epéndimo- fluido cerebroespinal. El transporte a través de estas barreras se realiza por varios mecanismos, como son: los canales iónicos, transportes específicos, bombas dependientes de energía y endocitosis mediada por receptores (Neuwelt et al., 1999).

La exposición humana a sustancias neurotóxicas es por vía ocupacional, ambiental, terapéutica o en alimentos, y éstas llegan al SNC por lesión de las diferentes barreras mencionadas o bien, por los mecanismos de transportes permitidos por ellas. Existen numerosas sustancias que producen daños en estructuras celulares neuroepiteliales, como por ejemplo el cadmio que produce glicogenosomas en axones por inhibición de la a-glucosidasa (Hamada, 1981), el plomo orgánico induce daño neuronal con formación de cuerpos densos multivesiculares y vacuolización del retículo endoplásmico liso (REL), la elevación de niveles de fenitoína conduce a la proliferación del REL en pre-sinapsis de axones de células de Purkinje, en la intoxicación por Hg orgánico e inorgánico, se ha descrito daño de ribosomas y del retículo endoplásmico rugoso

con la consecuente disminución de síntesis de proteínas, la sobre dosis de drogas como la cloroquina interfiere en la degradación de lisosomas con la consecuente acumulación de complejos lipídicos lisosomales y drogas como la adriamicina, que produce alteraciones nucleares en neuronas por probables enlaces con el DNA nucleolar y la consecuente muerte celular tardía.



Lachesis muta muta

Existen sustancias que afectan la integridad de las células endoteliales de los capilares del SNC y en consecuencia a los elementos neuroepiteliales como ocurre con los arsenicales orgánicos, el cadmio, en la intoxicación aguda por plomo inorgánico, enzimas fibrinolíticas (Nagy et al., 1998) y otras. Además, se han descrito lesiones en los capilares y los cambios estructurales observados en varios tejidos u órganos, que han sido atribuidos a fenómenos de isquemia (Gutierrez et al., 1998). En el conocimiento de los diferentes componentes que conforman a estos venenos y el efecto de los mismos en diversos tejidos, nos ha llamado la atención la escasa literatura encontrada sobre el efecto de los mismos en el SNC y la hipófisis. En las autopsias de tres pacientes que murieron por mordedura de serpiente *Vipera russeli*, (Than et al., 1988) encontraron entre otras lesiones, edema y congestión cerebral marcados, así como hemorragia en la adenohipófisis. Sandbank et al., 1966; Sandbank et al., 1974 encontraron alteración de la BHE por estudio histoquímico y ultraestructural, sin evidencia de sangramiento cerebral.

ACTIVIDADES PROTEOLÍTICAS, HEMORRÁGICAS Y COAGULANTES DEL VENENO

Los venenos de *Viperidae* contienen diversas actividades enzimáticas como son las fosfolipasas, fosfodiesterasas, fosfomonoesterasas, alfa-aminoacidooxidasas, acetilcolinesterasas, enzimas proteolíticas de la serina-proteinasa y varias clases de metaloproteinasas, arginina-esterasa, 5'nucleotidasa, hialuronidasa y NAD nucleosidasas. No todas las enzimas están presentes en todos los venenos. Entre los péptidos encontrados están las neurotoxinas presinápticas y post-sinápticas. Los canales de potasio son importantes en la actividad de las neurotoxinas, citotoxinas, miotoxinas, cardiotoxinas y los inhibidores de agregación plaquetaria (desintegrinas) (Markland., 1998).

En lo que respecta a las actividades hemorrágicas y proteolíticas de serpientes suramericanas (Monterrey, 2000), ellas existen casi exclusivamente en los venenos botrópicos y lachésicos. Sin

embargo, en los últimos años, se han comenzado a describir estas actividades en algunas especies de crótalos venezolanos (Rodriguez-Acosta et al., 1998; Aguilar et al., 2001).

El volumen de veneno inyectado determina la severidad de la lesión, pero en todos los casos de accidente ofídico por *Bothrops* se produce necrosis de los tejidos blandos. En adición, la acción proteolítica produce aminas y péptidos vasoactivos, tales como: bradiquinina, histamina y serotonina que causan lesión capilar, lo cual se traduce por hemorragias petequiales, hematuria, hematemesis, epistaxis y hemorragias viscerales (Toro et al., 1983).



Complicaciones del accidente ofídico: necrosis masiva del miembro afectado

La actividad de los venenos bothrópicos tiene componentes citotóxicos y fibrinolíticos, los cuales producen necrosis y hemorragias en tejido nervioso y por supuesto en otros tejidos. Ellos en su mayoría, poseen una acción tipo trombina: se consume fibrinógeno, para formar un monómero de fibrina, poco estable e incapacitado para polimerizar y formar coágulos sanguíneos (Gutiérrez et al., 1980).

El colapso sistémico observado en algunos pacientes hace sospechar una actividad sobre las glándulas suprarrenales, la cual ha sido poco descrita desde el punto de vista ultraestructural. Su actividad sobre los tejidos musculares, sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) tampoco ha sido extensamente estudiado. En el sistema nervioso central existen pocos estudios morfológicos con microscopía de luz en otros géneros de serpientes con fuerte actividad hemorrágica de su veneno (Than et al., 1989). No se encontraron estudios ultraestructurales en una revisión bibliográfica de los últimos 20 años sobre el tema.

Algunas serpientes *Viperidae* contienen enzimas, tales como: batroxobina de *Bothrops asper*, *marajoensis* y *moojeni*; la reptilasa de *B. atrox* y la mutasa de *Lachesis muta* (Kamiguti et al., 1991). Dentro de la misma familia, los venenos Bothrópicos son mezclas complejas que contienen diferentes enzimas, toxinas y sustancias, entre ellas: proteinasas, particularmente la enzima semejante a la trombina (Figura 1) responsable de la coagulación de fibrina en la fase de coagulación de la sangre (Zaganelli et al., 1996).

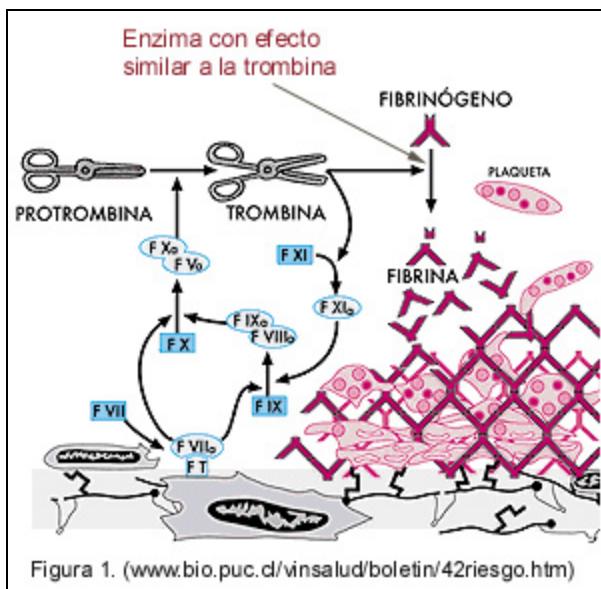


Figura 1. (www.bio.puc.cl/vinsalud/boletin/42riesgo.htm)

Otras enzimas descritas son las fosfolipasas A2. Bothropstoxina I (Bthtx-I) y II (BthtxII), que fueron purificadas y caracterizadas del veneno de *Bothrops jararacussu*. La fosfolipasa A2 miotóxica fue aislada de *Bothrops asper* (Gutierrez et al., 1990), y la miotoxina básica, del veneno de la *Bothrops nummifer*, (Gutierrez et al., 1980; Chaves et al., 1989). La miotoxina II purificada del veneno de *Bothrops asper* es una proteína básica, dimérica con un monómero de peso molecular de 13,3kDa, que de acuerdo con la composición del aminoácido contiene una alta cantidad de residuos de aspartato y lisina como los de los aminoácidos hidrofóbicos (Lomonte et al., 1989). Dos fosfolipasas A2 miotóxicas básicas fueron purificadas del homogenato del veneno de *Bothrops godmani* de Costa Rica, con pesos moleculares de 14,3 kDa (miotoxina I) y 13,4 kDa (miotoxina II), que se comportan como proteínas anfifilicas y tienen composición de aminoácidos similares (Díaz et al., 1992).

Del efecto y acciones del veneno, los bothrópicos muestran actividades diferentes sobre diversos substratos tisulares, provocando una variedad de lesiones, tales como: hemorragias, desórdenes neuromusculares y destrucción de diversos tejidos (Rodríguez-Acosta et al., 1995).

Las proteínas y los péptidos biológicamente activos de los venenos de serpientes interaccionan con componentes del sistema hemostático humano, afectando la coagulación sanguínea, las células endoteliales y a las plaquetas (Markland F., 1998).

La actividad coagulante del tipo trombina produce fibrina a partir de fibrinógeno o por activación del factor X en presencia del calcio. La formación de trombos es casi instantánea en la vecindad del área de inoculación y en cierta forma bloquea la difusión del veneno por vía hemática; existe sin embargo, difusión linfática y formación de microtrombos de fibrina, especialmente en capilares pulmonares. El consumo de fibrinógeno puede producir coagulación intravascular diseminada con la aparición de hemorragias difusas (Toro et al., 1983).

ACTIVIDADES ESTERÁSICAS Y FOSFOLIPÁSICAS (HEMOLÍTICAS Y MIOTÓXICAS) DEL VENENO

Las esterasas del veneno de serpiente no siempre inducen agregación plaquetaria y no activan ni destruyen los factores V y VIII por lo cual la heparina no es útil en estos casos. A ello se agrega

la acción vascular directa de las hemorraginas, polipéptidos no enzimáticos que causan separación de las uniones endoteliales. El edema local observado en las mordeduras de *Bothrops* se debe a la acción proteolítica del mismo. Esta es producida por varias enzimas que actúan en substratos diferentes y se manifiestan en el paciente por dolor, edema, eritema, equimosis y flictenas en el sitio de la mordedura (Toro et al., 1983).



Accidente Bothrópico: flictenas por efecto de la fracción necrosante del veneno.

Componentes como la fosfolipasa A2 (PLA2), cataliza la hidrólisis de la cadena de Sn-2 acil de los fosfolípidos de membrana resultando la pérdida de la integridad y eventual muerte celular (Bortoleto et al., 1996).

Desde el punto de vista histopatológico, los venenos de muchas especies de serpientes causan daño en el tejido en el sitio de la inyección o mordedura y consisten en hemorragias, necrosis muscular y edema. En varios casos de envenenamiento puede producir perdida del tejido, incapacidad o amputación (Rucavado et al., 1996). El veneno perteneciente al genero *Bothrops* es el responsable del 90% de las mordeduras que ocurren en el Brasil las cuales afectan al mecanismo hemostático (Zaganelli et al., 1998).

Investigaciones efectuadas en varios países con el veneno del genero *Bothrops* (Gutierrez et al., 1980; Rodríguez-Acosta et al., 1993) han demostrado que causa un efecto local caracterizado por dolor, edema, equimosis, flictenas hemorrágicas y necrosis del tejido muscular. Los daños mencionados son producidos por algunos componentes del veneno como son las miotoxinas, que afectan a las fibras musculares, las hemorraginas que alteran la microvasculatura local y sistémica, así como otras sustancias que provocan edema con incremento de la presión tisular local. Aparte los venenos estudiados se pueden dividir en 3 grupos: Muy edematizante (*B. Jararaca* y *B. jararacussu*), medianamente edematizantes (*B. Neuwiedi* y *B. alternatus*) y con escasa actividad (*Crotalus durissus terrificus*). El veneno que mostró mayor actividad hemorrágica fue el de *B. Neuwiedii* seguido de *B. Jararacussu*, *B. Alternatus* y *jararaca*, *Crotalus durissus terrificus* no produjo actividad hemorrágica.

El veneno de *B. jararacussu* provocó edema subcutáneo, necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos y áreas pequeñas de necrosis muscular. Con el veneno de *B. jararaca* se observó infiltrado inflamatorio, edema subcutáneo con micro-hemorrágias, dilatación de los vasos linfáticos y necrosis de los vasos sanguíneos.

El veneno de *B. Neuwiedii* produjo edema leve y no se detectaron lesiones en los vasos sanguíneos; los venenos de *B. alternatus* y *B. neuwiedii* causan edema y necrosis de las fibras musculares.

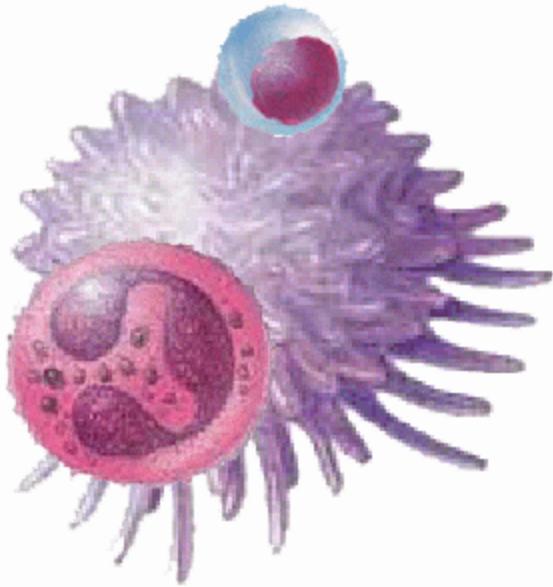
La trombocitina, una serina proteinasa aislada del veneno de *Bothrops atrox* causa agregación y secreción de las plaquetas. (Glusa, E et al 1991).

Orejuela et al 1991, encontraron edema local, hemorragias e hipotensión en casos humanos que sufrieron mordeduras por *B. pictus* y *B. barnetti*.

Estudios realizados en ratas con batroxobina del veneno mostró "in vitro" una actividad fibrinolítica y un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria. El desarrollo de la coagulopatía o hemorragia fue estudiado 2 horas después de la inyección con batroxobina y se encontró que la sangre era incoagulable con bajos niveles de fibrinógeno. La inyección de la hemorragina produjo daños severos al endotelio vascular, músculo esquelético y hemorragias en los riñones, pulmones e hígado (Kamiguti et al., 1991).

En humanos el veneno de la *B. Jararaca* causó síntomas locales, tales como: hinchamiento, equimosis y necrosis también desarrollaron manifestaciones sistémicas atribuibles a la actividad de la trombina, del factor X, de la protrombina activante de un componente de la agregación plaquetaria (Kamiguti et al., 1991).

Los efectos de una fosfolipasa A2 de *Bothrops asper* sobre las miofibrillas del músculo esquelético induce una necrosis después de la inyección intramuscular en el ratón. La secuencia de estos cambios fue hipercontracción con formación de masas densas alternadas con espacios desprovistos de miofilamentos en el citoplasma. Esta etapa inicial es el resultado de la entrada de calcio después que la toxina induce daño al sarcoplasma. Un segundo cambio ocurre entre las 3 y 6 horas, aparecen "cambios hialinos" y los filamentos relajados tienen una distribución uniforme en el espacio intracelular. Finalmente, entre las 24, 48 y 72 horas, la degradación generalizada de proteínas miofibrilares probablemente causada por proteasas provenientes de células inflamatorias, tales como: neutrófilos y macrófagos que aumentan en número durante este periodo (Gutiérrez et al., 1990).



La actividad hemorrágica es causada por metaloproteínasas de veneno que degradan proteínas de la membrana basal en la pared de los vasos sanguíneos. Esta acción conduce a la pérdida de la integridad de los capilares con resultados hemorrágicos del sitio. Las toxinas hemorrágicas son

metaloproteínasas, poseen un solo mol de zinc por molécula de proteínasa, son capaces de degradar proteínas de membrana basal incluyendo fibronectina, laminina y colágeno tipo IV degradando también gelatina y fibrinógeno. Bjarnason y Fox (1994) han dividido las metaloproteínasas hemorrágicas en tres clases basadas en el tamaño molecular de la proteínasa. En estudios de proteínas jararhagina C que se aisló y se caracterizó de veneno de *Bothrops jararaca*, contiene unos dominios semejantes a desintegrinas y rico en cisteína. Las jararhaginas C también inhiben agregación plaquetaria inducida por colágeno y ADP. Así, estas acciones de la jararhagina contribuye a estimular la vía fibrinolítica pueden también contribuir con el sistema hemorrágico observado en víctimas envenenadas con el veneno de *Bothrops jararaca*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markland, F. 1998. *Toxicon* 36:1749-1800.
2. Rodriguez-Acosta, A., Orihuela, R. Mondolfi, A. 1995. Venediciones, Caracas, Venezuela.
3. Pifano, F & Rodriguez-Acosta, A. 1989. Mimeo. Cátedra Medicina Tropical, UCV, Caracas, Venezuela.
4. Poey, F. 1873. *El Genio Científico de la Habana* 1: 94-98.
5. Lancini, AR. 1979. Ediciones Altamirano, Caracas, Venezuela.
6. Neuwelt, EA et al. 1999. *Neurosurgery* 44:604-609.
7. Nagy, Z et al. 1998. *Blood Coag Fibrinol* 9: 471-478.
8. Than, T et al. 1989. *Acta Tropica* 46: 23-38.
9. Sandbank, U et al. 1974. *Toxicon* 12: 267-271.
10. Monterrey, F. 2001. Trabajo de Grado. Facultad de Ciencias, UCV, Caracas, Venezuela.
11. Rodriguez-Acosta, A et al. 1998. *Natural Toxins*. 6:1-4.
12. Toro, G et al. 1983. *Printer Colombiana*, Bogotá, Colombia.
13. Zaganelli, G et al. 1996. *Toxicon* 34: 807-819.
14. Gutierrez, JM et al. 1990. *Exp Mol Pathol* 5: 25-36.
15. Gutierrez, JM et al. 1980. *Bol OPS* 89: 149-158.
16. Chaves, F et al. 1989. *Toxicon* 27: 1085-1093.
17. Diaz, C et al. 1992. *Arch Biochem Biophys* 298: 135-142.
18. Bortoleto, R et al. 1996. *Toxicon* 34: 614-617.
19. Ruvacado, A & Lomonte, B. 1996. *Toxicon* 34: 567-577.
20. Rodríguez-Acosta, A et al. 1993. *Rev. Cubana. Med. Trop.*, 45(1): 16-19.
21. Glusa, E et al. 1991. *Toxicon* 29: 725-732.
22. Aguilar et al. 2001. *Biochim.Bioph. Acta*. 1548 (1) : 57-65.