

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INDUCIDA POR MORDEDURA DE SERPIENTE BOTHROPS: REPORTE DE UN CASO

ACUTE RENAL FAILURE INDUCED BOTHROPS SNAKE BITE: A CASE REPORT

Arturo Guzmán Freja¹, Gustavo Aroca²

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 58 años de edad, procedente de área urbana de un municipio de menos de 20.000 habitantes (Tubará, Atlántico), quien sufrió mordedura de serpiente tipo Bothrops; luego de seis días la paciente fue hospitalizada por disminución del volumen urinario, dolor y datos de infección del área del trauma. No tenía antecedentes patológicos conocidos de importancia. Durante la evolución se documentó Insuficiencia Renal Aguda. En este reporte se detallan aspectos del diagnóstico, manejo clínico y los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican la insuficiencia renal. El compromiso renal por veneno de serpiente Bothrops es una entidad poco frecuente, que puede ser letal. Este caso reportado, evidencia síntomas severos de Insuficiencia renal aguda (IRA) de insidiosa instauración, por lo cual es primordial vigilar y monitorizar a víctimas de este tipo de accidentes; más aún si coexisten factores predisponentes como atopia o alergias como reacciones cruzadas.

Palabras Clave: Veneno, Serpiente Bothrops, Insuficiencia Renal Aguda, Nefrotoxicidad.

ABSTRACT

The case of a woman aged 58 is presented from urban area of a municipality of less than 20 thousand inhabitants, Tubará, Atlántico who suffered Bothrops bite snake-six days after he is hospitalized. The patient has no known medical history of importance. During evolution Acute Renal documented. In this report, aspects of diagnosis, clinical management and possible pathophysiological mechanisms underlying renal insufficiency are described. Renal involvement by Bothrops snake venom is a rare entity, which may be lethal. This case report, evidence severe symptoms of acute renal failure (ARF) of insidious onset, so it is essential to monitor and monitor victims of such accidents, even if the patient had predisposing factors such as atopy or allergy cross reactions.

Keywords: Poison, Bothrops snake, Acute Renal Failure, nephrotoxicity.

Recibido: Noviembre 6 de 2013

Aceptado: Febrero 5 de 2014

1. MD Residente de Medicina Interna Universidad Libre, Barranquilla, arguzfre@hotmail.com

2. Nefrólogo, Medicina Interna, Clínica De la Costa, Barranquilla

INTRODUCCIÓN

En Colombia, cerca del 90% de las mordeduras son producidas por serpientes del género *Bothrops*, especialmente la especie *B. atrox* (mapaná, cuatro narices, jergón), seguida por la mordedura de *Lachesis muta* (verrugosa, surucucú), *Micrurus* (corales) y *Crotalus durissus terrificus* (cascabel). Alrededor de 7% de las mordeduras de serpiente son producidas por las especies no venenosas de la familia Colubridae, conocidas de manera popular como cazadoras. Las diferentes especies del género *Bothrops* se encuentran dispersas en todo el territorio colombiano, desde el nivel del mar hasta los 2.500 m de altitud. A pesar de tener sustanciales diferencias fenotípicas entre ellas, pueden identificarse por la posición curva hacia atrás de los colmillos inoculadores cuando la serpiente se encuentra en reposo, la presencia de una pequeña cavidad situada a cada lado de la cabeza entre los ojos y las aperturas nasales, llamada fosita loreal o lagrimal, que les sirve como receptor térmico, así como por la forma característica de la cabeza en forma de candado con nueve escamas en la parte dorsal (1).

El cuadro clínico de la intoxicación por veneno de serpiente es reflejo de la acción de éste sobre diferentes sistemas proteicos y no proteicos que comandan funciones tan importantes como la cascada de la coagulación y la transmisión neuromuscular. Los accidentes ofídicos ocasionados por *Bothrops atrox* (Mapaná), al igual que los producidos por todas las especies de *Bothrops*, se caracterizan por alteraciones locales como edema, hemorragia, necrosis muscular, y sistémicas como los trastornos de la coagulación (2). Estos daños son producidos por la acción de sustancias farmacológicamente activas que interactúan, y producen la sintomatología propia de estos accidentes. En los casos más graves la insuficiencia renal aguda se presenta como una complicación que puede llevar a la muerte del paciente. Dentro de las causas relacionadas con la fisiopatología de la falla renal se pueden considerar la

presencia de agentes nefrotóxicos directos, coagulación vascular diseminada, o enzimas proteolíticas y sustancias vasoactivas que actuarían sobre el riñón.

Los accidentes ofídicos por las serpientes *Bothrops atrox* (mapaná) se caracterizan por producir daño tisular local en humanos, tales como hemorragia, mionecrosis e inflamación, además de la acción sobre la coagulación de la sangre. Hasta el momento poco se sabe sobre sus efectos sobre el tejido renal, a diferencia de lo que sucede con *Crotalus durissus terrificus*, donde además de los efectos de neurotoxicidad, el daño renal es tenido en cuenta desde el momento en que se realiza el diagnóstico y se instaura el tratamiento. Trabajos publicados sobre accidentes ofídicos en Brasil mencionan que en los casos de accidentes ofídicos letales producidos por *Bothrops*, las complicaciones más frecuentes están relacionadas con la insuficiencia renal aguda (IRA) (2); este proceso puede tener lugar aún después de haber realizado el tratamiento específico con los sueros antiofídicos. La patogenia del daño renal aún no es muy bien entendida, algunas evidencias sugieren coagulación vascular diseminada, la acción de sustancias proteolíticas y vasoactivas que podrían promover y potenciar los procesos de coagulación en los túbulos y glomérulos renales. Otros investigadores proponen una posible acción nefrotóxica directa (3 - 4). Las toxinas componentes de los venenos son proteínas de peso molecular, generalmente de menos de 30 Kilo-daltons (Kd), que tienen receptores específicos que actúan sobre las membranas celulares. La especificidad de las toxinas dependerá de la distribución anatómica de los receptores conocidos y, sus efectos farmacológicos serán proporcionales a la cantidad de toxina inoculada y a la cantidad de receptores disponibles (5).

Si bien se puede considerar que estructuralmente cada nefrona está compuesta por glomérulo, túbulo contorneado proximal y distal y asa de Henle, cuando se trata de su relación con las sustancias tóxicas que llegan al órgano se comporta como una sola unidad. Esto se

debe al tipo de circulación renal que origina dos lechos capilares distintos: el lecho glomerular y el peritubular. Esta disposición de la circulación renal hace que no solo las toxinas alcancen una concentración mayor en este órgano que las alcanzadas en plasma, sino que otros productos de deshecho orgánico como la hemoglobina o la mioglobina hagan lo mismo (Brigs et al., 1999). Dentro de los hallazgos clínicos de esta intoxicación se encuentran los cambios de color de la orina con una tonalidad rojizo durante las primeras 24 horas (6). Esto se puede relacionar con la presencia de cilindros pigmentarios liberados en los músculos dañados (mioglobinuria) o relacionados con la hemoglobinuria (6). Por otra parte, el carácter disperso de la necrosis tubular y el mantenimiento de la integridad de la membrana basal en muchos segmentos tubulares facilitan la reparación de los focos necróticos y la recuperación funcional cuando la causa precipitante desaparece o es eliminada. Esta recuperación dependerá de que las células afectadas por lesiones reversibles conserven suficiente capacidad para proliferar y diferenciarse.

En todo caso, la actividad coagulante del veneno de Bothrops y Lachesis promueve la formación de fibrina a partir de fibrinógeno, por medio de la proteína coagulante batroxobina; simultáneamente, otra proteína, la trombocitina, activa las plaquetas y el factor XII, mientras que los factores moleculares V y VI, presentes en el veneno, activan directamente el factor X. La acción conjunta de estas proteínas desencadena un estado de hipercoagulabilidad. En la medida en que se transforma más fibrinógeno en fibrina, ésta se vuelve más lábil y susceptible de lisis por el sistema fibrinolítico natural, a la vez que se consume el fibrinógeno en grandes cantidades, lo que finalmente se manifiesta como incapacidad de la sangre para coagular; que finaliza en una coagulación intravascular diseminada.

Los venenos con efecto hemolítico ejercen su acción mediante la conversión de lecitina en isolecitina que

alteran los fosfolípidos de la membrana del eritrocito; la hemólisis intensa producida por el veneno induce hemoglobinuria y metahemoglobinuria que puede llevar a la necrosis tubular aguda, lo que explica la causa de la falla renal. Uno de los objetivos de la presentación de este caso, es conocer y revisar el comportamiento clínico hospitalario y extra hospitalario de una paciente con afectación renal secundaria a necrosis tubular aguda por accidente ofídico.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 53 años de edad, sin antecedentes médicos conocidos, quien reside en un municipio de aproximadamente 20.000 habitantes, en zona rural del departamento del Atlántico; y que en el patio de su casa fue mordida por una serpiente en la zona pre-maleolar interna del miembro inferior izquierdo. Serpiente que por las características comentadas y por su presencia frecuente en la zona es del tipo Bothrops atrox (mapaná). El accidente ofídico ocurrió en la noche del 19 de Junio 2012 y fue manejado en casa de forma artesanal, con apósitos y vendas sobre la herida, y medicación analgésica tipo acetaminofén. Dos días después la paciente presentó disminución del volumen urinario, y otros síntomas clínicos como astenia, adinamia, coluria y disuria; estos síntomas evolucionaron hasta llegar a la anuria (4 días después del accidente ofídico), todo ello asociado a dolor en hipogastrio que se irradiaba a región lumbar, tipo cólico con intensidad 3/5 en la escala análoga del dolor. Todas estas razones sirvieron de argumento para que se buscara atención en un puesto de salud local, en donde ante la evidencia de los síntomas y el antecedente de contacto – mordedura con ofidio, decidieron remitir a un mayor nivel de complejidad. El mismo día llegó al servicio de urgencias, ya habían transcurrido unos cinco días del accidente ofídico. La paciente fue encontrada con astenia, adinamia, anuria, afebril y los signos vitales eran: Presión Arterial (PA), 110/70mmHg; Frecuencia Respiratoria (FR), 18/

min.; Frecuencia Cardíaca (FC) 89/min.; temperatura, 36,8°C, consciente, orientada y comentaba dolor en el hipogastrio, irradiado a la región lumbar, además de dolor en el pie izquierdo (sitio de la mordedura), dolor en la pierna y muslo izquierdos. Se encontró edema de miembros inferiores, edema facial, y se documentaron hematomas en el sitio de la mordedura, y en la cara interna del muslo izquierdo el cual midió 25 cms por 10 cms. A su ingreso se evidenciaba el severo deterioro de la función renal corroborada por elevación marcada de azoados e hiperkalemia; se diagnóstico de Síndrome Urémico por injuria renal aguda secundaria a mordedura de serpiente. A su ingreso se efectuó ecografía renal que reveló datos de nefropatía crónica, la cual no había sido previamente diagnosticada. Por tanto, se podría estar bajo el contexto de una paciente con datos de insuficiencia renal crónica (sin estadificar), agudizada por los acontecimientos comentados.

Se inició terapia dialítica como respuesta al deterioro renal agudo; al cuarto día de la hospitalización la creatinina descendió a niveles inferiores a 10mg/dl y al noveno día de hospitalización (después tres sesiones de hemodiálisis), la paciente sostenía una diuresis de 0,6 cc/Kg/día, la cual fue en aumento hasta el décimo sexto día de hospitalización en el cual se le otorgó el egreso hospitalario, con niveles séricos de creatinina en 9,65 mg/dl, y volumen urinario mayor que 1.300 cc/24h. En control ambulatorio 7 días después del egreso y 30 días posterior al accidente ofídico, la paciente reporta 6,1mg/dl creatinina y volumen urinario adecuado

DISCUSIÓN

Cada vez son menos frecuentes los accidentes ofídicos como lo demuestran las estadísticas en Colombia debido a factores como la migración de poblaciones rurales a escenarios urbanos la preparación de tierras

para agricultura y el uso de pesticidas y fertilizantes que han disminuido las poblaciones ofídicas. Por otro lado, los individuos afectados acuden frecuentemente a los centros de salud en estos casos y no al tratamiento y manejo artesanal arraigado en la cultura de las poblaciones rurales. Por estas razones el tratamiento antiofídico debe ser más oportuno, para no llegar a situaciones catastróficas como la Insuficiencia renal aguda y otras como la muerte. Sin embargo, a pesar de lo anteriormente expuesto se aprecian escenarios donde se presenta la disfunción renal que sigue a la mordedura de serpiente Bothrops en nuestro medio. Por esto tiene gran importancia el conocer y revisar el comportamiento clínico hospitalario y extra hospitalario de una paciente con afectación renal secundaria a necrosis tubular aguda por accidente ofídico.

En este caso se presentó gran disminución del volumen urinario, no cuantificado, desde las 48 horas del accidente, y ausencia de diuresis a las 72 horas pero solo se logró evidenciar en el nosocomio cuando consultó a las 96 horas de la mordedura. Llama la atención que a su ingreso, por ultrasonografía se encontraron datos y cambios de nefropatía crónica por probable nefroesclerosis. La anuria, la hiperkalemia y la cifras de creatinina de 14,5mg/dl y urea de 258 mg/dl, a su ingreso, hicieron que se ordenara terapia dialítica, y se procurara remplazar la función renal perdida como consecuencia de mecanismos nefrotóxicos del ofidismo, entre ellos la hipovolemia, la mioglobulinuria, la rabdomilosis, la obstrucción de la microcirculación y la necrosis tubular subsecuente. Luego de la primera diálisis la paciente tuvo una micción espontánea, a la cual se le realizó un citoquímico y un cultivo, con aislamiento de E. Coli, por lo cual se indicó antibioterapia. La paciente recuperó progresivamente la diuresis; luego de tres sesiones de diálisis, la creatinina se ubicó por debajo de 10mg/dl y hasta el día noveno de su hospitalización (trece días del ofidismo), su diuresis alcanzó rangos superiores a 6cc/kg/día, y se sostuvo

una tendencia al aumento. En la hospitalización se realizaron 5 sesiones de terapia dialítica y la función renal a su egreso fue de 9,65mg/dl; 7 días después, de forma ambulatoria, conservó buena diuresis y se encontró creatinina en 6,1mg/dl y urea en 129mg/dl, justo a los 30 días de la mordedura de serpiente.

Al igual que otros venenos del género *Bothrops*, el accidente ofídico por *Bothrops atrox* produce lesiones renales (7). Con frecuencia, la insuficiencia renal generada se asocia a vasoconstricción e isquemia, lesiones vasculares, depósitos de fibrina y nefrotoxicidad directa; pero también, debería considerarse la actividad de las miotoxinas propias de estos venenos (8). En este caso, la liberación de mioglobina a partir del daño muscular se conoce con el nombre de rabdomiólisis, síndrome que también se ha asociado a otras situaciones clínicas como la hipertermia, isquemia muscular, exposición a toxinas y drogas.

Una vez que la mioglobina es liberada en gran cantidad a partir del músculo afectado, sobrepasa a las globulinas transportadoras del plasma y se filtra rápidamente por los glomérulos, fenómeno que se ve favorecido por su bajo peso molecular. De esta manera, pasan a integrar el filtrado glomerular y al igual que otras proteínas pueden ser reabsorbidas como un complejo con megalin y/o cubilin, receptores endocíticos multiligandos que residen en la membrana de las células epiteliales tubulares. Mientras que megalin es una glicoproteína de transmembrana de tipo I de 600-KDa, que pertenece a una familia de receptores LDL. Cubilin es una glicoproteína que carece del dominio clásico de transmembrana y no guarda semejanza con ningún otro receptor endocítico (9). Ambos receptores no sólo participan en la reabsorción de proteínas hemo, sino también de otras sustancias como el complejo de factor intrínseco de cobalamina, albúmina, cadenas livianas de IF, lipoproteínas A-I, HDL, etc.

Cuando la cantidad de mioglobina es lo suficientemente elevada como para saturar a los receptores de membrana se generan dos situaciones; por un lado, queda mioglobina libre en el filtrado lo que forma cilindros pigmentados y, por el otro, la mioglobina captada en una concentración elevada por las células epiteliales tubulares satura la capacidad metabólica de las mismas. Se postula que el mecanismo molecular por el cual la mioglobina depositada en el riñón puede inducir a injuria oxidativa podría ser el resultado de la liberación de hierro a partir de la misma mioglobina. En este caso, el hierro podría hacer un ciclo redox con diferentes sitios de oxidación que promueve las reacciones de peroxidación lipídicas como una consecuencia de la habilidad que tiene para descomponer hidroperóxidos lipídicos a radicales peroxy y alkoxy (10).

Sumado a estos efectos oxidativos, la mioglobinuria se ha asociado a hipotensión renal local, que exacerba los efectos de la depleción de volumen. Este fenómeno favorece la formación de cilindros proteicos en el nefrón distal y la coloración de la orina. Este mecanismo hipotensor estaría mediado por la actividad del óxido nítrico (NO) desechado por las mismas células dañadas. El NO es un potente vasodilatador endógeno que afecta el control del flujo arteriolar glomerular (11).

Se debe considerar que la recuperación de la función renal cuantificable en los pacientes se da entre la cuarta y la quinta semana del accidente, pero teniendo en cuenta que se encontraron datos de cronicidad renal, no se podría esperar una recuperación mayor a 90ml/min de Depuración calculada de creatinina; así que se puede inferir de este análisis que la paciente del caso clínico retornará, al recuperarse de la alteración renal, a su estado basal previo al ofidismo, sin descartar tampoco que los procesos de toxicidad renal subsecuentes a este episodio pudiesen haber alterado en algún grado de severidad dicha función.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otero R, Tobón G. Accidente ofídico en Antioquia y Chocó. *Act Med Col.* 1992; 17:229 – 230.
2. Ribeiro LA, Albuquerque MJ, Pires de Camargo VA, Katz G, Takaoka NY, Lebrao ML, *et al.* bitos por serpentes peconhentas no Estado de Sao Paulo avaliacao de 43 casos, 1988/93. *Rev.Assoc.Med. Bras.* 1998; 44 (4): 312-318.
3. Sitprija V, Chaiyabutr N. Nephrotoxicity in snake envenomation. *Nat. Toxins.* 1999; 271-7.
4. Boer-Lima PA, Gontijo JA, Cruz-Höfflin MA. Histologic and functional renal alterations caused by Bothrops moojeni snake venom in rats. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; 61: 698-706.
5. Chippaux JP, Goffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon.* 1998; 36 :823-846.
6. Koscinczuk P, Maruñak S, Acosta de Pérez O, Mussart N, De Coppo Borda JT. Daño renal inducido por pigmentos en ratas intoxicadas por veneno de Bothrops neuwiedii diporus de Argentina. Congreso Asociación Toxicológica Argentina (ATA). 2001.
7. Koscinczuk P, Borda JT, Maruñak S, Acosta de Pérez OA, Mussart de Coppo N. Daño renal en ratas inducido por veneno de Bothrops neuwiedii diporus de Argentina. *Medicina (Buenos Aires).* 2004; 64: 320-324.
8. Gutiérrez JM, Lomonte B. Phospholipase A myotoxins from Bothrops snakes venoms. *Toxicon.* 1995; 33:1405-1424.
9. Gburek J, Birn H, Verroust PJ, Goj, B, Jacobsen C, Moestrup SK, *et al.* Renal uptake of myoglobin is mediated by the endocytic receptors megalin and cubilin. *Am J Renal Physiol.* 2003; 285: 451-458.
10. Moore KP, Holt SG, Patel RP, Svistunenko DA, Zackert W, Goodlert D, *et al.* A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the patogénesis and treatment of rhabdomyolysis induced renal failure. *The journal of biological chemistry.* 1998; 273: 31731-37.
11. Zager RA. Rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1996; 49: 314-326.