

Infarto cerebral y accidente ofídico

Jorge Alberto Angarita Díaz, Luis Felipe Cárdenas Losada

RESUMEN

Se discute un caso de un niño de 11 años de edad quien fue mordido por una serpiente del género *Bothrops* y presentó hemorragia gingival, lesión inflamatoria en pierna izquierda y prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina tisular. El paciente desarrolla focalización neurológica durante su hospitalización, encontrándose en la resonancia magnética cerebral imágenes de isquemia con mayor compromiso en territorio de la arteria cerebral media derecha. La presencia de isquemia cerebral después de un accidente ofídico es un hallazgo raro. Los posibles mecanismos fisiopatológicos involucran coagulopatía intravascular, hipotensión y vasculitis tóxica, pero aún no se ha podido descubrir cuál es el mecanismo de daño. (*Acta Neurol Colomb 2003; 19: 75-79*).

Palabras clave: infarto cerebral, accidente ofídico, ECV.

SUMMARY

The case of an eleven-year-old boy who was bitten by a *Bothrops* snake is discussed. He suffers from a gingival haemorrhage, an inflammatory lesion in the left leg and prolongation with the times of prothrombin and thromboplastin. The patient develops neurological focalization during his hospitalization. A brain MRI shows ischaemia compromising the territory of the mid right cerebral artery. The presence of brain ischaemia after a snakebite is a very unusual finding. The possible physiological mechanisms in-

volve intravascular coagulopathy, hypotension and toxic vasculitis, but the injury mechanism has not been found yet. (*Acta Neurol Colomb 2003; 19: 75-79*).

Key words: stroke, cerebrovascular disease, snakebite.

INTRODUCCIÓN

Hay cerca de 3.500 especies de serpientes y aproximadamente 400 son consideradas peligrosas para el hombre; en Colombia se han descrito 230, 47 de las cuales son venenosas y pertenecen a tres familias: *Viperidae*, con la subfamilia *Crotalinae*, que a su vez tiene tres géneros (*Bothrops* 15 especies, *Crotalus* una especie y *Lachesis* una especie); la *Elapidae* con dos géneros (*Micrurus* 28 especies y *Leptomicrurus* una especie); y la *Hydrophiidae* con un género (*Pelamis* una especie) (1). La verdadera incidencia de los accidentes ofídicos se desconoce en el país, se considera que la tasa anual de accidentalidad es de 30/100.000 habitantes. La letalidad mundial de los accidentes ofídicos oscila entre 0,1% en Suiza y 8% en India; en Colombia, los estudios de diferentes regiones han mostrado una fluctuación entre 2 y 7,6% (2). De 90-95% de los accidentes son ocasionados por serpientes del género *Bothrops*, principalmente por *B. atrox* (mapaná, equis). En el Huila el 40% de la población habita en zonas rurales y según datos de la Secretaría de Salud Departamen-

tal la accidentabilidad con serpientes venenosas entre los años 2000 y 2002 muestra un aumento con una tasa real de incidencia de 13.5 por 100.000 habitantes para el 2000, 16.2 por 100.000 habitantes para el 2001 y de 20 por 100.000 habitantes para el 2002; los datos anteriores indican un impacto socio-económico importante debido a la morbilidad, la mortalidad y las secuelas que produce el accidente ofídico en la población rural, agravado por la falta de una adecuada red de suministros de sueros antiofídicos por parte del Ministerio de Salud y de la subvaloración de la enseñanza del tema en las universidades, pues la mayoría de pacientes son atendidos por los médicos en el año social obligatorio los cuales tienen escaso entrenamiento en el tema (3).

La acción del veneno de las serpientes no debe ser simplificada a nombres como "neurotóxica", "cardiotóxica", "hemotóxica", "miotóxica" y otros sinónimos, el médico no debe minimizar los demás síntomas producidos por la acción del veneno porque simplificar su efecto a un solo órgano puede colocar en peligro al paciente. La complicación más seria, en el sistema nervioso central, que puede ocurrir después de una mordedura por serpiente es una hemorragia intracerebral. A continuación se presenta un caso de mordedura de serpiente que presentó infarto isquémico cerebral con el fin de discutir los posibles mecanismos fisiopatológicos.

Recibido: 13/02/2003. Recibido en versión revisada: 17/05/2003. Aceptado: 27/05/2003

Dr. Jorge Alberto Angarita Díaz: Neurólogo Clínico; Dr. Luis Felipe Cárdenas Losada: Residente II Medicina Interna. Hospital Universitario de Neiva "Hernando Moncaleano Perdomo". Neiva, Huila.

Correspondencia: Dr. Jorge Alberto Angarita Díaz. Calle 8 No. 7-47 Neiva-Huila. E-mail: jorgeangarita@hotmail.com.

INFORME DEL CASO

Paciente masculino de 11 años mordido por serpiente del género *Bothrops* en la cara lateral de la pierna izquierda con edema y flictenas en el área de la mordedura que progresaron a toda la pierna. Consultó al centro de salud de primer nivel dos horas después y se evidenció gingivorragia, hipotensión, tiempo de protrombina y tromboplastina mayores a dos minutos. En dicha institución se le administraron 300 mg de suero polivalente PROBIOL y se remitió al Hospital Universitario de Neiva (HUN) cuatro horas después.

Al servicio de urgencias del HUN llegó el paciente en malas condiciones: hipotenso y somnoliento, con mucosas secas, ruidos cardíacos rítmicos, taquicárdico y con abdomen normal. En la extremidad inferior izquierda presentaba edema y mala perfusión. Los valores de laboratorio se muestran en las tablas 1 y 2.

El paciente fue trasladado el mismo día a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica donde se le administraron 600 mg de suero antiofídico polivalente, soporte inotrópico con dopamina 7 microgramos/kg/min. Fue valorado por el servicio de neurología encontrando al paciente alerta, disártrico, con mirada primaria desviada hacia la derecha, paresia facial central izquierda, hemiparesia izquierda de predominio braquial y respuesta plantar extensora bilateral. Se le realizó una tomografía axial computarizada (TAC) simple de cerebro a las 24 y 36 horas después del evento, las cuales fueron normales. Se realizó una resonancia nuclear magnética la cual mostró edema citotóxico y vasogénico en el territorio de la arteria cerebral media derecha

e imagen de edema citotóxico de predominio frontal superior izquierdo y parietal izquierdo, alteración del *globus pallidus* derecho por la intensidad de señal (Figuras 1 y 2).

El paciente fue dado de alta a los 16 días de hospitalización después de un manejo conservador en el piso de pediatría presentando como secuela una hemiparesia izquierda.

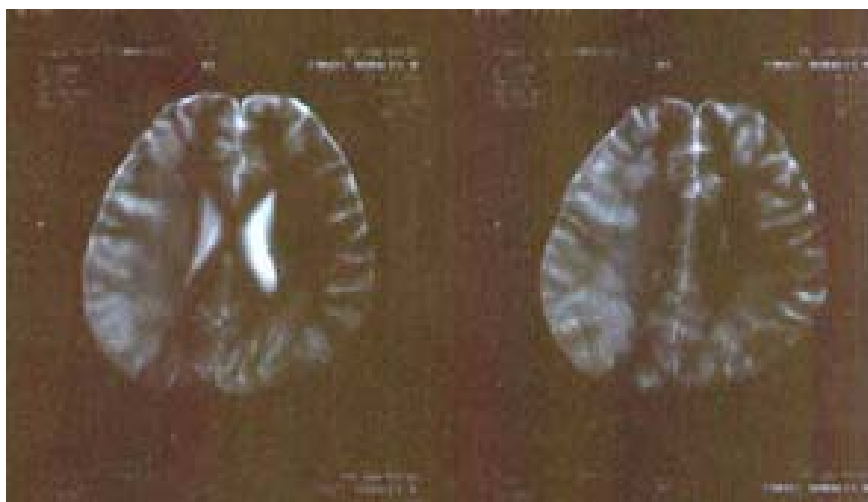


Figura 1. Edema citotóxico y vasogénico de arteria cerebral media derecha en paciente masculino de 11 años con mordedura por serpiente del género *Bothrops*.

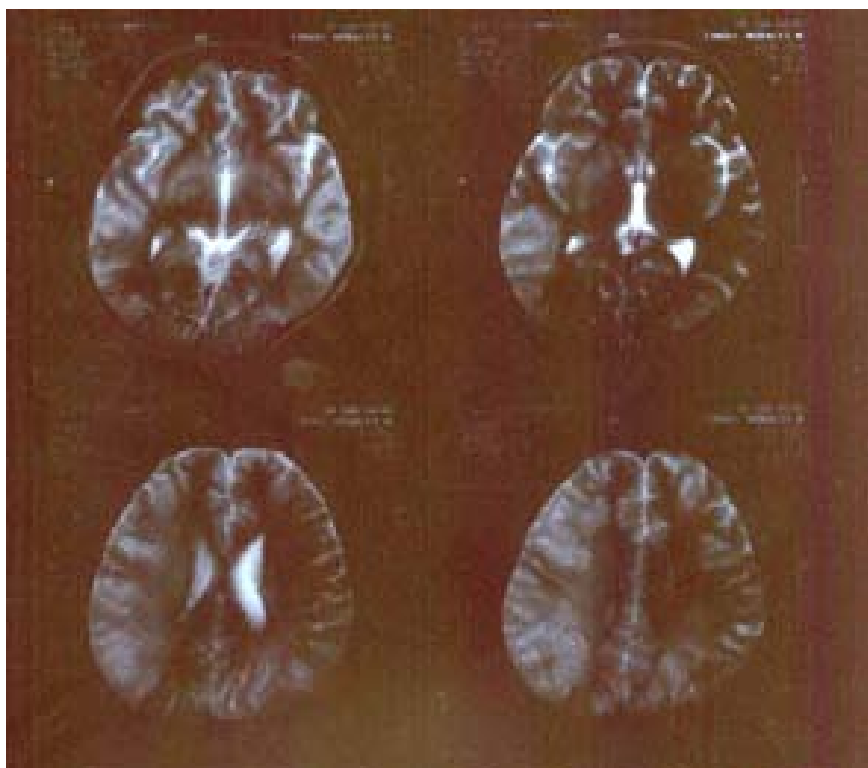


Figura 2. Edema citotóxico de predominio frontal superior izquierdo y parietal izquierdo además de alteración del *globus pallidus* derecho en paciente masculino de 11 años con mordedura de serpiente del género *Bothrops*.

Tabla 1. Valores de laboratorio hematológico

Variabes	Ingreso	Segundo día	Tercer día	Quinto día
Leucocitos	19100	15900	13800	9000
Diferencial (%)				
Neutrófilos	93	85	89	72
Linfocitos	5.6	10	8.7	17
Hemoglobina g/dL	10.4	11	10	8.5
Hematocrito %	29	33	29	24
Plaquetas (mm ³)	23500	43000	56000	141000
TPT	> 2 min	40 seg	41 seg	
TP	> 2 min	17 seg	14 seg	

DISCUSIÓN

Un infarto isquémico cerebral después de un accidente ofídico es un hallazgo raro. 12.8% de los pacientes que presentaron envenenamiento por mordedura de *Bothrops*, en un estudio de 39 casos hecho en Colombia, tuvieron hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) pero no se reportaron infartos isquémicos cerebrales (4). Los estudios hechos en Martinica de envenenamiento por serpientes del género *Bothrops* son los más recientes y han mostrado efectos procoagulantes en el SNC, con datos que muestran hasta un 22% de los pacientes con complicaciones trombóticas serias que

abarcan desde tromboembolismo pulmonar, infarto del miocárdio, hasta infarto cerebral, con una incidencia de infarto cerebral de un 12% del total de pacientes estudiados (5-7). Los casos reportados en la literatura muestran infartos en la circulación anterior y en el tallo cerebral. En nuestro caso se observa compromiso en mayor grado en el territorio de la cerebral media derecha, con menor compromiso del lado izquierdo en las regiones frontal superior y parietal izquierdo, también se observa compromiso del aspecto superior de ambos lóbulos temporales. Los posibles mecanismos fisiopatológicos involucran coagulopatía intravascular, hipotensión y vasculitis tóxica, pero

Tabla 2. Valores de química sanguínea y gases arteriales.

Variabes	Ingreso	Segundo día	Tercer día
Creatinina mg/dL	0.7		0.8
Glicemia mg/dL	127		79
Urea mg/dL	20.3	20	18
Gases arteriales			
pH	7.27	7.38	7.32
PaO ₂	26	60	65
PaCO ₂	36	21	26
HCO ₃	16	12	13
SaO ₂	90	91	99
FIO ₂	28	28	50

aún no se ha podido descubrir cuál es el mecanismo de daño.

El veneno de las serpientes contiene cerca de 25 enzimas activas bioquímicamente, además de sustancias inorgánicas como sodio, calcio, potasio, magnesio, y metales pequeños como zinc, hierro, cobalto, manganeso y níquel.

En las serpientes de la familia *Bothrops*, como la causante del envenenamiento en nuestro paciente, se encuentran las siguientes enzimas con actividad procoagulante, una hidrolasa arginina éster, una enzima tipo trombina, una fosfolipasa A2 y una proteína tipo anticoagulante lúpico (8).

La hidrolasa arginina éster es un tipo de proteasa que actúa sobre el fibrinógeno y forma coágulos inestables que no son estabilizados por el factor XIII, estos coágulos se diseminan intravascularmente y producen oclusión trombótica arterial. La enzima tipo trombina forma coágulos de fibrinógeno aumentando los niveles de fibrinopéptido A o B además de producir activación de los factores V, VIII, XIII y aumento en el número y agregación de las plaquetas (8).

La enzima fosfolipasa A2 actúa mediante hidrólisis de fosfolípidos de membrana que conduce a la formación de ácido araquidónico que por vía de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, da lugar a la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Los leucotrienos realizan un papel importante en la ruptura de la barrera hematoencefálica y en la producción de edema. El tromboxano A2 tiene una hiperactividad vasoconstrictora y proagregante que produce daño en la microcirculación. La fosfolipasa A2 da lugar a la formación de lisofosfolípidos, entre ellos un precursor del factor activador de plaquetas

que induce agregación de plaquetas y leucocitos promoviendo su adhesión al endotelio vascular. Como consecuencia de la quimiotaxis se forman, en las arteriolas y en los capilares, agregados celulares que contribuyen a dificultar el flujo sanguíneo. Todo ello desencadena la liberación, fundamentalmente desde los fagocitos, de enzimas y radicales libres que aumentan la lesión celular (incluyendo el endotelio capilar) alteran la microcirculación y forman parte de la cascada lesional en la isquemia (9).

Las fosfolipasas neurotóxicas más conocidas incluyen la crotoxina de la *Crotalus durissus terrificus* (cascabel), la notoxina de la *Notechis scutatus scutatus* (serpiente tigre australiana), la taipoxina de la *Oxyuramus scutellatus scutellatus* (serpiente taipan australiana) y la Bungarotoxina del dragón de Formosa (*Bungarus multicinctus*). Se han purificado cuatro cadenas que componen la fosfolipasa del veneno de la taipan cuyo efecto neurotóxico se ha podido determinar a nivel presináptico mediante el bloqueo de los canales de K dependientes de voltaje; esto demuestra sitios específicos de unión neuronal para la acción de dichas toxinas; este mecanismo presináptico no se conocía con certeza (10).

La proteína tipo anticoagulante lúpico puede actuar mediante la inhibición de anticoagulantes endógenos dependientes de fosfolípidos como la antitrombina III, proteína C, trombomodulina o prostaciclina. Adicionalmente esta proteína aumenta la agregabilidad plaquetaria o activa el complemento.

El veneno de serpientes del género crotalidae al cual pertenece la familia de la *Bothrops* contiene un factor llamado hemorragina que produce daño endotelial directo (11). En nuestro paciente se

presentó hipotensión pero las imágenes son compatibles con una oclusión trombótica de la arteria cerebral media derecha y no creemos que dicha lesión fuera producida por la hipotensión.

Este caso nos enseña a pensar que cuando nos enfrentamos como neurólogos a un compromiso encefálico por accidente ofídico no basta pensar en una hemorragia cerebral, sino que por lo expuesto anteriormente, el paciente puede cursar con un infarto isquémico como acción directa del veneno en combinación con coagulopatía intravascular diseminada. Por lo tanto, es necesario en el estudio del paciente además de imágenes de resonancia magnética (si la TAC no muestra hemorragia o isquemia, como en nuestro paciente), la cuantificación de niveles de los factores V, VIII, X y XIII, anticuerpos anticardiolipinas, proteína C, proteína S y antitrombina III, dímero D y productos de degradación del fibrinógeno, además de los rutinarios tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina tisular. Se hace necesario realizar un estudio completo de nuestros pacientes con accidente ofídico e infarto isquémico cerebral, además de investigaciones directas sobre las enzimas del veneno de serpientes nativas colombianas para lograr un entendimiento más exacto de la patogenia del infarto isquémico cerebral asociado a accidente ofídico. También es importante resaltar el hecho de la necesidad de desarrollar antivenenos monovalentes específicos para los diferentes géneros de serpientes que podrían ser más efectivos en evitar complicaciones trombóticas que con el uso de anticoagulación preventiva (6).

El panorama se vuelve más crítico cada día con nuestro sistema de salud y las repercusiones socioeconómicas, en discapacidad, en secuelas y muertes producidas por el

accidente ofídico, las cuales no parecen de interés para el gobierno, a juzgar por la falta de un programa de atención eficiente en accidente ofídico y la falta de una red oportuna de suministros de antivenenos mono o polivalentes que solucionen el problema. Es necesario que las universidades y las Secretarías de Salud de los diferentes departamentos con alta incidencia de accidente ofídico establezcan alianzas estratégicas en la generación de programas de prevención, atención y de investigación, que tengan por objetivo común disminuir la morbilidad, la mortalidad y las secuelas del accidente ofídico en Colombia.

REFERENCIAS

1. **Otero R, Valderrama R, Osorio R, Posada L.** Programa de atención primaria del accidente ofídico. Una propuesta para Colombia. *Iatreia* 1992; 5: 96-102.
2. **Pineda D, Ghotme K, Aldeco M, Montoya P.** Accidentes ofídicos en Yopal y Leticia, Colombia, 1996-1997. *Biomédica* 2002; 22: 14-21.
3. **Gobernación del Huila.** Secretaría de Salud Departamental. División Desarrollo de la Salud. Accidentabilidad con Serpientes venenosas. SIS 12.
4. **Otero R, Gutiérrez J, Mesa M, Duque E, Rodríguez O, Arango J, Gómez F, Toro A, Cano F, Rodríguez L, Caro E, Martínez J, Cornejo W, Gómez L, Uribe F, Cárdenas S, Núñez V, Díaz A.** Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon* 2002; 40: 1107-1114.
5. **Estrade G, Garnier D, Bernasconi F, Donatien Y.** Pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation after being bitten by a *Bothrops lanceolatus* snake. Apropos of a case. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989; 82: 1903-1905.
6. **Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, Ketterle J, Rieux D, Smadja D, Garnier D, Plumelle Y.** Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus*

- envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. Research Group on Snake Bites in Martinique. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52**: 419-426.
7. **Numeric P, Moravie V, Didier M, Chatot-Henry D, Cirille S, Bucher B, Thomas L.** Multiple cerebral infarctions following a snakebite by *Bothrops caribbaeus*. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **67**: 287-288.
 8. **Russell FE.** Toxic effects of animal toxins. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. International edition. McGraw-Hill Companies; 1996: 803-809.
 9. **Adams RD, Victor M, Ropper A.** Principios de Neurología. México: McGraw-Hill; 1999: 679-681.
 10. **Lambeau G, Barhamin J, Schweitz H, Qar J, Lazdunski M.** Identification and Properties of Very High Affinity Brain Membrana-binding sites for Neurotoxic Phospholipase from the Taipan Venom. *J Biol Chem* **264**: 11503-11510.
 11. **Lee B, Hwang S, Bae J, Kwon S.** Brainstem infarction following Korean viper bite. *Neurology* 2001; **56**: 1244-1245.