

Estudio clínico-epidemiológico de alteraciones hemorrágicas y necróticas causadas por el veneno de la serpiente de cascabel (*Crotalus durissus cumanensis*) en pacientes venezolanos

Clinical and epidemiological study of hemorrhagic and necrotic alterations caused by the rattlesnake (Crotalus durissus cumanensis) venom in Venezuelan patients

EMILSE Y GUERRERO¹, ALEXIS RODRÍGUEZ-ACOSTA^{2, 3*}

RESUMEN

Se describieron los efectos hemorrágicos, necróticos y edematosos de 135 pacientes provenientes de los estados Miranda, Aragua, Vargas y Distrito Capital, Venezuela, ocasionados por la mordedura de la serpiente cascabel común venezolana (*Crotalus durissus cumanensis*), durante los años 1998-2008.

Los trastornos hemorrágicos, que tradicionalmente eran casi imperceptibles en los *Crotalus* venezolanos, hemos encontrado que hay evidencias francas de manifestaciones clínicas como: afibrinogenemia, alargamiento del tiempo de coagulación manual (TCM), tiempo parcial de tromboplastina (TTP) y tiempo de protrombina (TP), lo cual indica la presencia de estas fracciones hemorrágicas en el veneno de cascabeles nacionales. Se apreciaron diferencias entre ambos sexos, siendo predominante en el sexo masculino (82%). Sin embargo ha habido un aumento de incidencia significativa en el sexo femenino (17%). Por grupo etario, se observó predominancia entre 11 a 30 años de edad, en ambos sexos. El sitio de mordedura mayormente afectado fue el miembro superior (58,5%), con un porcentaje no menos significativo de miembros inferiores (40,7%). Estos hallazgos, permiten sugerir que el veneno de algunas serpientes cascabeles comunes en Venezuela, poseen un efecto sistémico sobre el músculo esquelético, y también efectos sobre capilares que generan edema, fenómenos hemorrágicos y necrosis, que habían pasado desapercibidos.

Palabras clave: Afibrinogenemia, cascabel, *Crotalus durissus cumanensis*, serpientes, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, trastornos hemorrágicos, veneno.

ABSTRACT

The bleeding, necrotic and edematous Snake bite effects from 135 patients of Miranda, Aragua, Vargas States and Capital District (Venezuela), caused by the Venezuelan common rattlesnake (*Crotalus durissus cumanensis*) from 1998 to 2008 were described. In bleeding disorders, which traditionally were almost imperceptible in Venezuelan *Crotalus*, we have found reliable evidence of clinical manifestations such as: afibrinogenemia, lengthening of the manual time of coagulation (MTC), and Partial Time of Thromboplastin (PTT) and Prothrombin time (PT), which indicates the presence of hemorrhagic fractions in the Venezuelan rattlesnake's venoms. There were differences between the sexes, still predominant in male (82%). However, there has been an increase of significant impact on female (17%). By age, there was prevalence between 11 and 30 years old, both male and female. The mostly affected bite site was upper limb (58,5%), with a no less significant percentage of lower limbs (40,7%). These findings, allowed us to suggest that some rattlesnake venoms have a systemic effect on skeletal muscle, and also effects on capillaries that generate swelling, hemorrhagic phenomena and necrosis.

Key words: Afibrinogenemia, *Crotalus durissus cumanensis*, rattlesnake, thromboplastin time, prothrombin time, bleeding disorders, venom.

¹ Servicio de Toxicología Médica, Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero". Caracas.

² Sección de Ultraestructura Toxicológica, Instituto Anatómico, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

² Sección de Inmunoquímica, Instituto de Medicina Tropical Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

* Correspondencia: Alexis Rodríguez-Acosta MD PhD. Email: rodriguezacosta1946@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

En Venezuela el accidente ofídico ha aumentado su incidencia en el último decenio, siendo el más frecuente el causado por serpientes del género *Bothrops* (80%), siguiendo el envenenamiento crotálico, con una incidencia del 15% (1), cuyas características, a pesar de ser predominantemente neurotóxicas, se ha venido describiendo cada vez más, como un accidente hemorrágico parecido al *Bothropic*.

Este análisis clínico-epidemiológico se ha realizado investigando el archivo de historial médico del Hospital Doctor Leopoldo Manrique Terrero, ubicado en la localidad de Coche Región Capital (Venezuela). Este enfoca la incidencia, en la casuística del Hospital, durante un período de once años (1998-2008), de la frecuencia de envenenamiento por serpiente del género *Crotalus*, con manifestaciones hemorrágicas predominantes.

No se habían realizado trabajos de investigación, referentes a este hallazgo clínico, presentado por un alto porcentaje de pacientes, que acuden asistencialmente a este centro de referencia de toxicología. También se hace referencia en esta investigación, a la aplicación de factores coadyuvantes y a la presencia de complicaciones locales, por parte de la mayoría de los pacientes que sufren este tipo de accidente y que fueron provenientes de áreas agrícolas, boscosas, rurales y/o urbanas de la región capital y estados limítrofes.

La información clínica es acompañada con un análisis epidemiológico exhaustivo con los datos obtenidos de las historias clínicas, incluyendo entre otros: la ubicación de la residencia, sexo, aspectos del accidente, los aspectos bio-ecológicos, el tratamiento, la evolución de los casos y el uso de torniquete y otras variables.

Muchos cambios han sido detectados en el cuadro clínico por envenenamiento de serpiente *Crotalus*, desde hace algunos años, hemos observado, que las manifestaciones predominantes en estos pacientes, son además de los signos neurotóxicos, las alteraciones hemorrágicas y los signos locales, que deberían ser escasos o menores comparados a las del género *Bothrops*, estas alteraciones hemorrágicas justificaron la realización de este trabajo, ya que hasta el presente, el veneno del *Crotalus* no era considerado hemorrágico. Sin embargo, Vargas et al. (1988) (2) en un Congreso, llamó la atención acerca de actividad hemorrágica que presentaban

algunos *Crotalus durissus cumanensis*, de determinadas regiones del país, corroborado por Yoshida-Kanashiro et al. (2003) (3) y Aguilar et al. (2007) (4).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Este es un estudio retrospectivo descriptivo, con datos obtenidos de Historias Médicas del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero", Coche, durante el período 1998-2008.

Procedimiento

1. Evaluación clínica y de laboratorio. Pacientes que acudieron a este centro asistencial en período de tiempo estudiado Factores coadyuvantes: aplicación de torniquete, de chimó, kerosén, heridas, extractores (succiones con boca), etc., localmente en sitio de impronta. Ingesta previa de bebidas alcohólicas y/o drogas de abuso. Estado clínico precedente del paciente y/o patologías anteriores.

2. Evaluaciones de laboratorio indicadas en este estudio:

- Pantalla de coagulación: tiempo de coagulación manual (TCM), Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TTP) y fibrinógeno (FIB).
- Prueba de sulfato de amonio. (Anexo 2)
- Creatina fosfoquinasa (EC 2.7.3.2) (CK) (Valores normales: 60-400 U/L), deshidrogenasa láctica (EC 1.1.1.27) (LDH) (Valores normales: 45-90 U/L), Glicemia.

Población

El total de pacientes evaluados desde enero 1998, hasta diciembre 2008, fue de un total de 135 pacientes, de los cuales 112 (82,96%) fueron masculinos y 23 (17,03%) fueron femeninas.

Instrumentos de recolección de datos

A través de recopilación de datos, contenidos en las Historias Médicas, del Departamento de Archivo del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas. Período 1998-2008. A través de solicitud escrita al Jefe del Departamento de Archivo de Historias Médicas, de este centro asistencial, para su respectiva revisión.

Técnica de validación de instrumentos

En esta investigación vinculada al diseño del análisis clínico-epidemiológico de envenenamiento crotálico con o sin manifestaciones hemorrágicas, se aplicó el análisis estadístico, para establecer la relación de los datos recolectados, atendiendo a las variables en estudio, que representa la incidencia de pacientes que presentan o no manifestaciones hemorrágicas, tratados y resumidos a través del uso de porcentajes; procesados a partir de las convenciones admitidas universalmente.

Descripción de los procedimientos

En este proceso de investigación luego de clasificar, codificar y tabular los datos, fueron analizados, atendiendo al conjunto de aspectos o variables definidas que configuran al problema en estudio: manifestaciones hemorrágicas o no en envenenamiento crotálico, con el fin de enlazar el conjunto de datos cuantitativos con características más significativas de los mismos, por ejemplo: procedencia y predominio de alteraciones locales, predominio de sexo masculino sobre sexo femenino y complicaciones posteriores a envenenamiento ofídico.

En el caso de las variables: manifestaciones hemorrágicas que se presentaron en los pacientes procedentes del estado Miranda, con respecto a los provenientes del Distrito Capital u otras regiones de referencia (variable 1), se incorpora el nivel de medición de escala ordinal, por cuanto interesa establecer distinción y comparación en función de equivalencia, una clase de jerarquización considerando las categorías: asintomático, moderada o grave.

Para la variable diagnóstico de ingreso relacionadas con edad y sexo (variable 2), se aplicó el nivel de medición de la escala intervalar, donde no sólo se establece el orden de las edades con respecto al sexo, sino que se mide también la edad de los pacientes más expuestos de las diferentes regiones geográficas tomadas en cuenta, en este estudio. De tal manera que a este nivel de medición se puede establecer frecuencia de edad y sexo predominante con diagnóstico de ingreso. Distribución de los casos en tiempo, lugar, sexo, edad, ocupación, lugar de la mordedura, el mes que ocurrió, tiempo tomado para llegar al hospital y la especie de serpiente *Crotalus*, sobre la base de la información epidemiológica accesibles en los registros del hospital fueron revisa-

dos. El diagnóstico se hizo con base en la identificación de la serpiente, cuando esta fue traída por el paciente, y/o por las manifestaciones clínicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las serpientes cascabeles (género *Crotalus*) son ofidios encontrados frecuentemente en zonas geográficas con bajo índice pluviométrico: regiones xerófilas del piso tropical, sabanas, piedemontes de áreas secas; con temperaturas medias anuales de 28 °C o más y baja humedad atmosférica (1, 5).

Son animales poco agresivos, que al ser sorprendidas, por un caminante desprevenido, advierten su presencia con un sonido característico, emitido por un apéndice corneo, localizado en la punta de la cola (cascabel) (6).

Aguilar et al. (2001) (7), describen por primera vez los efectos hemorrágicos del veneno en un *Crotalus* Suramericano (*C. vegrandis*). Yoshida-Kanashiro et al. (2003) (3) publican la primera descripción de un caso clínico, de un paciente envenenado por *C.d. cumanensis* (Fig.1), que presentó una profusa actividad hemostática. A partir de allí, Aguilar et al. (2007)(4) y Salazar et al. (2008) (8), realizando estudios acerca de las actividades hemorrágicas y sobre la coagulación, en ejemplares de la misma especie, capturados en distintos estados del país, aportan una valiosa información, sobre los componentes de estos venenos que actúan sobre la hemostasia, presentes en estos ofidios de algunas localidades geográficas de Venezuela.

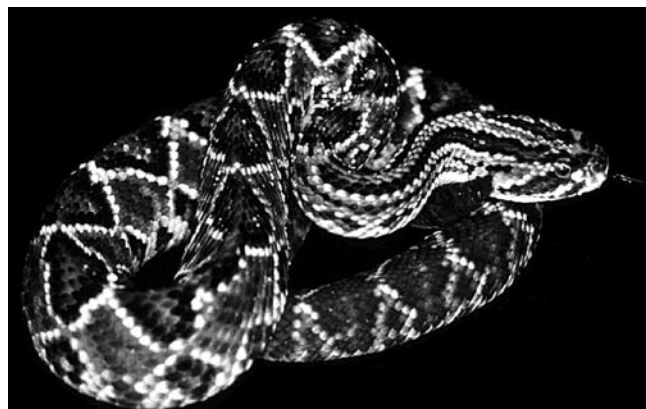


Fig.1. Ejemplar de cascabel común (*Crotalus durissus cumanensis*).

En los años de estudio evaluados, se aprecian diferencias entre ambos sexos, siendo predominante en el sexo masculino (82%). Sin embargo hay una incidencia significativa en el sexo femenino (17%) (Tabla 1), hecho que pareciera corresponder a un contacto mayor con las serpientes, ocasionado por trabajo, generalmente campesinos con presencia en áreas rurales o semiselváticas. Con la incorporación de las mujeres a las labores agrícolas, esta incidencia en el futuro seguramente se incrementará. En cuanto a distribución por grupo etario, se observó predominancia entre 11 a 30 años de edad, de ambos sexos (Tabla 2), debido probablemente también, a que estas edades pertenecen predominantemente al grupo etario de trabajadores agrícolas (sin embargo, no está reportado en las Historias Médicas evaluadas la actividad laboral en la mayoría de los casos). Se corrobora

que el sitio de mordedura mayormente afectado, es el miembro superior (58,5%), con un porcentaje no menos significativo de miembros inferiores (40,7%) (Tabla 3). Se entiende, que las personas al sembrar o recoger las cosechas, utilizan las manos y acercando los miembros a serpientes no detectadas previamente, y por ello son mordidos en estas zonas anatómicas. En cuanto a pantalla de coagulación, comparada al ingreso del paciente y a las 6 horas de evolución, se pudo observar alteraciones en todos los parámetros: tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y el fibrinógeno, de este último se tomó en cuenta en este estudio, el valor inferior a 200 mg/dL es decir disminuido o no detectable al ingreso (es de hacer notar que en los primeros años de estudio (1998-2003), no hay reportes en las historias médicas completos, ni al ingreso ni a las 6 horas de cuantificación de fibrinógeno y tiempo de coagulación manual (TCM), si bien es cierto, este último no es un parámetro fidedigno, se toma como punto de referencia o guía para evaluar severidad al ingreso o si hay alteración de la hemostasia (Tabla 4). Si tomamos en cuenta la severidad del cuadro clínico con las alteraciones hemostáticas observadas (Tabla 13), se evidenció que al ingreso y a las 6 horas de evolución del paciente, estaban alteradas ambas vías (extrínseca e intrínseca) de la cascada de la coagulación, con alteración de todos los parámetros (se tomó en cuenta la incoagulabilidad o dos veces el valor normal respectivamente), así tenemos el TP al ingreso n=14, a las 6 horas n=9, TTP al ingreso n=31 y a las 6 horas n=26, TCM n=26 y fibrinógeno n=26 y en los casos graves y los poco sintomáticos que ameritaron reclasificación n=15, a moderado n=13 y a grave n=3, (Tabla 6), se realizó, con base en cambios hemostáticos sistémicos, semejantes a los cambios producidos por veneno con predominancia proteolítica y hemostática

Tabla 1
Distribución por sexo de la incidencia de envenenamiento *crotálico*. Período 1998-2008

Distribución pacientes por sexo						
	Paciente				Total	
	Masculino		Femenino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Total	112	82.96	23	17.04	135	100

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 2
Distribución de pacientes por grupo etario. Subdivididos en décadas (cada 10 años), por edad y sexo. Período 1998-2008

Distribución de pacientes por edad/sexo				
	M	F	Nº	%
0-10	17	1	18	13.33
11-20	24	8	32	23.70
21-30	25	3	28	20.74
31-40	19	4	23	17.03
41-50	17	4	21	15.55
51-60	1	1	2	1.48
+60	9	2	11	8.14
Total	112	23	135	100

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 3
Distribución de sitios anatómicos afectados

Sitio de mordedura	Nº	%
Miembro superior	79	58.51
Miembro inferior	55	40.74
Cara	1	0.74
Total	135	100

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

como lo presenta el veneno *Bothropico*, corroborado con la clínica presentada por la mayoría de pacientes, con predominancia local (dolor, edema, equimosis, etc.) n=122, con respecto a la neurológica (parestesias locales, en lengua y cara, etc., visión borrosa, cefalea, mareos) n= 59; ningún caso reportó ptosis palpebral y/o facies miasténica. Las complicaciones más frecuentes fueron: la celulitis secundaria n=21, que fueron tratados con antibióticos de amplio espectro. Un caso ameritó fasciotomía, (técnica mayormente utilizada para tratar el síndrome compartimental en envenenamientos del género *Bothrops*, que el veneno *Crotálico*, el cual es predominantemente neurotóxico) (Tabla 11).

Tabla 4

Alteraciones de coagulación representada por: tiempo de coagulación manual (TCM), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTP) y disminución del fibrinógeno por debajo del valor normal (200-400 mg%). Tomado solo por debajo del valor inferior (>200 mg%). Fibrinógeno disminuido (F. DISM)

Relación de alteraciones de la coagulación al ingreso y a las 6 horas						
	TCM	TP/ING	TP/6H	TTP/ING	TTP/6H	F/DISM.
Total pacientes	53	110	106	110	106	76
Total alterados	24	35	48	42	36	27
%	45,28	31,8	45,28	38,18	33,96	35,52

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 5

Alteraciones enzimáticas: Creatinfosfokinasa (CKP), deshidrogenasa láctica (LDH). Niveles de glicemia séricos n=125 (>110 mg/dL).

	CPK Ingreso	CPK 24 horas	LDH Ingreso	LDH 24 horas	Glicemia (>110mg/dl) VN: 70/110	
	Nº de pacientes	Nº de pacientes	Nº de pacientes	Nº de pacientes	Ingreso	24 horas
Total de pacientes	100	99	107	103	125	125
Alterados	44	64	20	19	33	22
%	44	64,6	18,69	18,44	26,4	17,6

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 6

Clasificación de acuerdo a la severidad del cuadro clínico por diagnóstico de ingreso y la reclasificación a las 6 horas posteriores al envenenamiento crotálico, dado por las alteraciones de la pantalla de coagulación y/o clínica presentada

Severidad	Nº	%
Asintomático (a)	42	31.11
Moderado (b)	87	64.44
Grave (c)	6	4.44
Total	135	100
Reclasificación a las 6 h, que evolucionan hacia moderado (b), grave (c).	15 (b): 12 (c): 3	11.11

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 7

La prueba de sulfato de amonio, reportada durante los años 1998 al 2005

	Mioglobina ingreso	Mioglobina a/ 24 h	Hemoglobina ingreso	Hemoglobina a/ 24 h
Total estudiados	46	60	46	60
Detectable	6	8	13	21
No detectable	40	52	33	39
% Detectable	13,04	13,33	28,26	35

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Se evidenció que el uso de torniquete, se relacionó con la severidad del cuadro clínico (Tabla 10). De un total de 57 casos, que usaron torniquete supralesional, independientemente del tiempo transcurrido de uso (desde 15 minutos hasta 3.30 horas), el mayor porcentaje presentó un diagnóstico de envenenamiento moderado (47%) y ameritaron reclasificación 4 casos, de los cuales, de asintomático a moderado n=3 y uno de moderado a grave. El uso de torniquete eleva el riesgo de necrosis y sólo se justificaría en envenenamiento por coral, un torniquete que sólo impida el retorno venoso y no comprometa la irrigación arterial. Sin embargo en nuestra población aún persiste el uso del torniquete, independientemente del tipo de serpiente involucrada.

Tabla 8

Datos climáticos históricos de Caracas/La Carlota, registrados durante los años 1998-2008. Los datos fueron reportados por la Estación Meteorológica 804160 (SVFM). Latitud 10°5'. Longitud -66°88. Altitud 835 metros sobre el nivel del mar (msnm). (NR: no hay reporte de datos). (PP) Pluviosidad total anual (mm) /por meses

Año	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1998	0	0	0	5.59	52.5	63	51.3	103	0	24.1	0	14.2
1999	0	0	0	0	0	0	0	0	1.02	144	22.1	0
2000	8.1	0	0	5.59	53.3	1.07	16.6	38.1	84.6	80.0	15.2	5.08
2001	0	0	8.9	0	0	34.0	8.9	70.3	21.8	97.2	39.1	18.8
2002	0	0	0.76	60.9	8.89	27.6	46.9	36.3	17.7	0	1.02	1.02
2003	0	0	0	51.0	9.14	0	5.08	8.64	1.53	11.1	90.1	13.7
2004	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2005	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.11	NR	NR	NR	NR	NR
2006	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR
2007	NR	NR	NR	NR	7.11	78.9	6.1	87.8	18.0	128	30.9	19.0
2008	1.0	0	3.05	1.02	7.11	26.9	12.9	87.1	9.9	26.1	69.3	8.13

Fuente: Estación Meteorológica de Caracas/La Carlota.

Tabla 9

Relación entre precipitación mes/año, de acuerdo a Tabla 8 con casuística y/o incidencia de envenenamiento crotálico

Año/ mes	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	Total
													135
1998	2		1	1	1			2		2		1	10
1999		1	1	1	2	2	2	1	2			1	13
2000			2			2							4
2001			1	1	1		1	1	1		1		7
2002					1							3	4
2003				4	2	1	1	2	4	3			17
2004	1				2	1	3		5	2	1	2	17
2005	1	2		1			1		1	5	3	1	15
2006					1		2		1		1	1	6
2007	1					3	1	2	4	3		2	16
2008	3		3	2	1	2	2		5	3	1	4	26

Los resultados paraclínicos tomados en cuenta en este estudio fueron: las enzimas creatinfosfokinasa (CPK), deshidrogenasa láctica (LDH) y cifras de glicemia sérica al ingreso y a las 24 horas de evolución clínica, junto a las pruebas de sulfato de amonio. Se apreció

mayor alteración de la CPK a las 24 horas (64,6%) que al ingreso, respecto a LDH, que al ingreso incluyó 18,4% de los pacientes y no tuvo una diferencia significativa a las 24 horas, es decir, no se evidenció alteración de LDH en ninguno de los pacientes, que estuvieron

normales al ingreso. La elevación de CPK es indicativa de daño muscular causado por trauma, rhabdomiólisis, infarto de miocardio, miocarditis, etc.

En este accidente ofídico ocurre una rhabdomiólisis, la cual es un síndrome causado por afecciones que dañan al músculo esquelético. Los pacientes refieren dolor muscular, rigidez, calambres, malestar general, sensibilidad muscular, color de orina anormal (oscura, roja o café) y signos de deshidratación. También pueden presentarse otros síntomas como fatiga, fiebre, dolor articular, convulsiones, edema muscular, aumento de peso secundario en miembro afecto, dolor de espalda, náusea y vómito. La rhabdomiólisis de los pacientes ensayados en este estudio, tuvieron agravantes tales como: alcoholismo, lesiones por compresión, esfuerzo extremo, consumo o sobredosis de sustancias psicoactivas, especialmente cocaína, *Cannabis*, los cuales constituyeron los principales factores de riesgo de rhabdomiólisis.

El diagnóstico de rhabdomiólisis se efectuó mediante una exploración física y a través de exámenes que incluyeron pruebas sulfato de amonio en orina y/o pruebas de sangre. El tratamiento incluyó tomar grandes cantidades de líquidos o administrarlos por vía intravenosa, ya que la hidratación ayuda a eliminar rápidamente la mioglobina de los riñones, previniendo así complicaciones. La complicación más grave es el depósito de la mioglobina que puede bloquear las estructuras del riñón, causando daño, como necrosis tubular aguda que puede conllevar a insuficiencia renal. Los medicamentos indicados para tratarla abarcan diuréticos (para drenar los túbulos renales) y bicarbonato de sodio (para disminuir los efectos tóxicos de la mioglobina).

Las elevaciones de la glicemia, observada al ingreso (n= 33), y a las 24 horas de evolución, donde se encontraron 22 casos con niveles de glicemia elevados, cabría preguntarse ¿si existe algún factor en la composición del veneno crotálico, que estimule la producción o disminución de la utilización de glucosa? (Tabla 5).

La prueba de sulfato de amonio (Tabla 7), solo está reportada durante los años 1998-2005, de las historias médicas evaluadas, fue mayormente realizada a las 24 horas de evolución clínica, con un porcentaje de positividad de 28 y 35% para mioglobina y hemoglobina respectivamente, siendo esta prueba significativa para valorar la actividad miotóxica del veneno crotálico, evidenciado por la clínica de rhabdomiólisis.

Tabla 10

Referencia al uso de torniquete y severidad del envenenamiento crotálico de acuerdo a diagnóstico de ingreso y casos reclasificados: a/b de asintomático a moderado y b/c de moderado a grave

Nº Total pacientes	Crotálico asintomático (a)	Crotálico moderado (b)	Crotálico Grave (c)	Reclasificado a/b b/c
135	42	87	6	15
57 pacientes usaron torniquete	14	41	2	4 a/b-3 b/c-1
42,22%	33,33%	47,13%	33,33%	26,66%

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 11

Sintomatología clínica local y sistémica, presentada por los pacientes durante su evolución clínica y complicaciones secundarias posteriores

	Síntomas/Locales		Clínica sistémica		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo
Dolor	122	13	Parestesia	59	76
Edema	82	53	Visión borrosa	11	124
Equimosis	3	132	Mareos	19	116
			Cefalea	13	122
			Ptosis Palpebral	0	135
Complicaciones: Celulitis secundaria	21	114			
Fasciotomía	1	134			

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

No se observó diferencia en clínica y/o paraclínica presentada en los casos estudiados con respecto a la procedencia. Sin embargo se ha descrito un fenómeno de variación geográfica en el contenido de crotamina en veneno de poblaciones sudamericanas de *C. d. terrificus* (9).

Tabla 12
Procedencia de pacientes según área geográfica, por año

Año	Procedencia			
	Distrito/ Capital	Miranda	Vargas	Aragua
1998	1	6	3	0
1999	6	7	0	0
2000	1	3	0	0
2001	1	6	0	0
2002	2	2	0	0
2003	12	4	1	0
2004	8	9	0	0
2005	3	11	1	0
2006	3	2	1	0
2007	11	5	0	0
2008	14	8	3	1
Total	62	63	9	1
%	45,9	46,6	6,6	0,74

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

Tabla 13
Severidad del cuadro clínico, con alteraciones hemostáticas, tomando en cuenta los casos reportados incoagulables y/o dos veces el valor normal del mismo, de tiempo de protrombina al ingreso (TPI) y a las 6 horas (TP6H), tiempo de tromboplastina parcial al ingreso (TTPI) y a las 6 horas (TTP6H), fibrinógeno (FIB) por debajo de 200 mg% al ingreso y el tiempo de coagulación (TC)

Severidad	TPI	TP6h	TTPI	TTP6h	FIB	TCM	Total/ casos
Moderado	14	9	31	26	26	26	87
Grave	6	6	6	6	6	6	6

Fuente: Departamento de Archivo de Historias Médicas, del Hospital "Doctor Leopoldo Manrique Terrero" de Coche, Caracas-Venezuela. Período 1998-2008.

También se realizó estudio comparativo entre la pluviosidad total anual de la zona capitalina, con la incidencia de envenenamiento crotálico por año y por mes con mayor precipitaciones, se puede apreciar que aumenta durante los meses de mayor pluviosidad, según la casuística de datos climáticos históricos de Caracas/La

Carlota, reportados por la Estación Meteorológica 804160 (SVFM). Latitud 10° 5' - Longitud 66° 68' y altitud 835 msnm.

La clínica, corrientemente establece las bases del diagnóstico, por la presentación de un conjunto de síntomas neurológicos preponderantemente. A nivel local, las alteraciones se reducen a dolor y edema más o menos localizado al sitio de la inoculación. A la postre, aparece un área de parestesia y efecto de adormecimiento en el mismo sitio. A nivel sistémico, los trastornos neurológicos, aparecen gradualmente, con la instalación de una caída de los párpados (ptosis palpebral), visión doble (diplopía), problemas para la acomodación visual, visión borrosa. En casos graves, se presenta la parálisis de los músculos respiratorios, iniciando por los intercostales y diafragma, que acontece en un cuadro de asfixia, muchas veces mortal. Los trastornos clínicos hemorrágicos son infrecuentes (6), no obstante en el estudio presente, pudimos señalar que un importante número de estos accidentes manifiestan alteraciones de la hemostasia. El tratamiento, se debe establecer con base en la clasificación inicial del caso (asintomático, moderado o grave) y a la evolución clínica. El tratamiento de primera elección consistió, en la administración de suero antiofídico polivalente, suficiente para neutralizar 150 mg de veneno, en casos moderados, 300 mg de veneno en casos graves. Si se observan signos de rhabdomiólisis, con dolores musculares generalizados, se indicó el uso de antiinflamatorios no esteroideos, tales como el diclofenac sódico, por vía parenteral, a dosis de 75 mg cada 12 horas. Al presentarse una disminución intensa en el flujo urinario, a pesar de una correcta hidratación, fue necesario indicar diuréticos osmóticos, para disminuir la reabsorción tubular de mioglobina y para forzar la diuresis.

Para impedir que la mioglobina se dissociara en compuestos más tóxicos, se administró bicarbonato de sodio, a dosis de 88-132 mEq, disueltos en 1000 mL de solución glucosada al 5%, con el objeto de mantener el pH de la orina, por encima de 6.5.

El uso de suero adicional, se orientó a la neutralización de 150 mg de veneno y su indicación derivó de los valores de CPK y LDH (enzimas normalmente intracelulares) elevadas, al día siguiente del inicio de la terapia con suero antiofídico polivalente (10).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Rengifo-González C, Rodríguez-Acosta A. Serpientes, veneno y tratamiento médico en Venezuela. Fundación Fondo Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela. 2004.
- (2) Vargas, AM. Estudios comparativos de los efectos tóxicos y ciertas características bioquímicas del veneno de la sub-especie *Crotalus durissus cumanensis* de diversas regiones del país. XIII Congreso Panamericano de Farmacia y Bioquímica y XVI Centro Americano y del Caribe de Ciencias Farmacéuticas. Santo Domingo. República Dominicana. 1988.
- (3) Yoshida-Kanashiro E, Navarrete LF, Rodríguez-Acosta A. On the unusual haemorrhagic and necrotic activities caused by the rattlesnake (*Crotalus durissus cumanensis*) in Venezuelan patients. Rev. Cubana Med Trop. 2003; 55(1):38-40.
- (4) Aguilar I, Guerrero B, Salazar A, Girón ME, Pérez JC, Sánchez EE, Rodríguez-Acosta A. Individual venom variability in the South American rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*. Toxicón 2007; 50 (2): 214-224.
- (5) Campbell JA, Lamar WW. The venomous reptiles of Latin America, N.Y. Comstock Publ. Assoc, Cornell University Press. Ithaca; 1989.
- (6) Rodríguez-Acosta A, Mondolfi A, Orihuela R. ¿Qué hacer frente a un accidente ofídico? Caracas, Venediciones, CA; 1995.
- (7) Aguilar I, Girón ME, Rodríguez-Acosta A. Purification and characterization of a hemorrhagic fraction from the venom of the Uraoa rattlesnake *Crotalus vegrandis*. Biochim Biophys. Act. 2001; 1548(1): 57-65.
- (8) Salazar AM, Aguilar I, Guerrero B, Girón ME, Lucena S, Sánchez EE, Rodríguez-Acosta A. Intraspecies differences in hemostatic venom activities of the South American rattlesnake. *Crotalus durissus cumanensis*, as revealed by a range of protease inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008; 19 (6):525-30.
- (9) Jiménez-Porras JM. Biochemistry of snake venoms. Clin. Toxicol. 1970; 3(3):389-431.
- (10) Machado A, Rodríguez-Acosta A. Animales venenosos y ponzoñosos de Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela; 2005.

ADDENDUM

Prueba Sulfato de amonio (NH_4SO_4). Procedimiento

1. Sustancia problema 1mL.
2. Solución de Sulfato de amonio al 50% 1mL.
3. Mezclar bien. Dejar en reposo durante 10 min.
4. Observe si se forma un precipitado.
5. Centrifugar a 3.000 RPM. por 10 min.
6. Observar: la reacción positiva se manifiesta por la formación de un precipitado marrón o café, dependiendo directamente de la concentración de albúmina presente en la muestra.

El sulfato de amonio es una de las sales más utilizadas para la precipitación salina de proteínas. Es muy soluble (760 g de sulfato de amonio/1000 mL de agua a una temperatura de 20 °C, temperatura promedio del laboratorio) y el ión sulfato divalente permite alcanzar altas fuerzas iónicas. Fórmula química: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ Aspecto: Granulado blanco.

Fundamento

Aprovechando la diferencia de solubilidad de la hemoglobina y la mioglobina es posible diferenciar una de otra, cuando en un análisis en tira se tiene sangre positiva y el sedimento muestra escasa o ausencia de éstos. La mioglobina se disuelve en una solución 3,2 N (normal) de sulfato de amonio de modo que la orina sometida a esta prueba no cambia el color marrón, en caso de hematuria o hemoglobinuria se produce un precipitado coloreado y un líquido sobrenadante incoloro.

Método

1. Saturar la orina al 80% con sulfato de amonio (2.8 g + 5 mL de orina).
2. Mezclar hasta disolución total.
3. Filtrar o centrifugar para separar la hemoglobina que precipita, de la mioglobina que queda en solución.