

# VENENOS DE SERPIENTES DE AMERICA: SUS EFECTOS EN EL ORGANISMO

José María Gutiérrez\*

## RESUMEN

*En el presente trabajo se efectúa una revisión de la literatura relacionada con los efectos provocados por los venenos de serpiente en el continente americano. Dichos venenos se pueden ubicar en tres grupos principales: a) los de las serpientes de coral (familia Elapidae) caracterizados por sus efectos neurotóxico, miotóxico, hemolítico y de alteraciones cardiovasculares; b) el veneno de la cascabel sudamericana *Crotalus durissus terrificus*, el cual provoca alteraciones neurotóxicas, hemolíticas y nefrotóxicas; y c) los venenos de la gran mayoría de las serpientes de la subfamilia *Crotalinae*, los cuales inducen un severo cuadro de alteraciones locales que incluyen necrosis de los tejidos muscular y conectivo, hemorragia y edema, además de provocar efectos sistémicos, destacándose la hemorragia, el choque cardiovascular, la nefrotoxicidad, la hemólisis intravascular y las alteraciones en la coa-*

*gulación sanguínea. En la presente revisión se discuten los mecanismos de acción de estos venenos, así como algunas consideraciones relativas al tratamiento del accidente ofídico.*

## INTRODUCCION

Los efectos que provoca el veneno de serpiente en el organismo son muy variados y complejos. En un artículo anterior revisamos los principales aspectos relacionados con el efecto local del envenenamiento ofídico, o sea, los fenómenos mionecrótico y hemorrágico que se desencadenan en el sitio de la mordedura (28). Sin embargo, desde el punto de vista de mortalidad, las actividades fisiopatológicas más importantes son las de tipo sistémico, tales como neurotoxi-

\* Instituto Clodomiro Picado. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica.

cidad, alteraciones cardiovasculares, nefrotoxicidad, alteraciones de la coagulación, hemorragias y hemólisis intravascular, entre otras (64, 40).

Conforme se ha avanzado en el estudio de estos efectos provocados por los venenos se van haciendo cada vez más difusos los límites entre uno y otro tipos. No obstante, hemos dividido los venenos de serpientes del continente americano en tres grandes grupos: 1) venenos de corales, los cuales provocan efectos neurotóxicos, cardiovasculares y miotóxicos; 2) el veneno de la cascabel sudamericana *Crotalus durissus terrificus*, el cual es neurotóxico, hemolítico y nefrotóxico; y 3) los venenos de la gran mayoría de las especies de cascabel (*Crotalus* spp, *Sistrurus* spp), los venenos botrópicos (*Bothrops* spp) y los de serpientes de los géneros *Agkistrodon* y *Lachesis*, todos los cuales originan un complejo cuadro de efectos en el sitio de la mordedura, así como alteraciones renales, cardiovasculares, de la coagulación, hemolíticas y hemorrágicas, provocando algunos de ellos, además, alteraciones neurológicas. El veneno de la serpiente marina, *Pelamis platurus*, cuyo efecto es principalmente neurotóxico, no ha sido considerado en esta revisión por lo esporádico de sus accidentes en animales domésticos y en humanos.

#### LOS VENENOS DE LAS SERPIENTES DE CORAL

Existen más de cincuenta especies de corales, distribuidas en todo el continente americano, las cuales se ubican en los géneros *Micrurus*, *Leptomicrurus* y *Micruroides* (34, 66). Clásicamente estos venenos han sido considerados como neurotóxicos (39, 64); sin embargo, en la última década se ha demostrado que también originan alteraciones cardiovasculares (16, 61, 74) y miotoxicidad (30, 74).

Pese a que se ha propuesto que el veneno actúa en el sistema nervioso central (64), una se-

rie de estudios farmacológicos han demostrado que su acción fundamental ocurre a nivel periférico. Snyder, et. al. (69), aislaron una fracción neurotóxica del veneno de la coral norteamericana *Micrurus fulvius* cuya acción es similar a la de las neurotoxinas de cobras, mambas y serpientes marinas, esto es, una acción sobre la unión neuromuscular con bloqueo postsináptico de los receptores colinérgicos de la placa motora; por lo tanto, es un efecto no despolarizante que origina parálisis flácida. Resultados muy similares fueron reportados para el veneno de la coral sudamericana *Micrurus frontalis*, aunque en este caso se describieron dos variedades geográficas de veneno, de acuerdo con la reversibilidad del bloqueo neuromuscular (16). En un estudio reciente, Moussatché y Meléndez (52), analizando la especificidad de la acción bloqueadora sobre el receptor colinérgico del diafragma denervado de cobayo, concluyeron que los venenos de las serpientes costarricenses *Micrurus nigrocinctus*, *M. alleni* y *M. mipartitus* tienen una acción específica sobre los receptores de acetilcolina.

Brazil, et. al. (16), observaron que la neostigmina es un antagonista de la variedad reversible del veneno de *M. frontalis* en monos, perros y palomas; lo anterior puede llevar a implicaciones terapéuticas importantes por cuanto en otros países como la India, la administración de neostigmina se ha convertido en un componente muy útil del tratamiento para las mordeduras de cobra, complementando la acción del antiveneno (5). Por otra parte, Bolaños, et. al. (10) demostraron la resistencia natural que presentan los bovinos al veneno de coral, tanto mediante inoculaciones experimentales como mediante mordeduras naturales de *Micrurus nigrocinctus*.

Además, los venenos de coral originan evidentes alteraciones cardiovasculares. Ramsey, et. al. (61), al inocular veneno de *Micrurus fulvius*

en perros, apreciaron un descenso de la presión aórtica y una reducción del gasto cardíaco muy rápidamente después de la inoculación, postulando que lo anterior ocurre como consecuencia del secuestro del retorno venoso en el lecho hepatoesplácnico. Luego de esta acción inmediata sobrevino un efecto sobre el corazón, afectando su contracción. Brazil, et. al. (16), describieron el mismo efecto de disminución dramática de la presión arterial luego de inoculaciones intravenosas de veneno de *M. frontalis*; sin embargo, las inoculaciones intramusculares provocaron una acción mucho más leve.

Weis y McIsaac (74) describieron una disminución de la contracción de los músculos cardíaco y esquelético de rata, luego de la administración de veneno de *M. fulvius*. Estos autores propusieron una acción del veneno sobre la membrana celular de las fibras musculares e histológicamente observaron una degeneración hialina en fibras de músculo esquelético. Recientemente, en nuestro laboratorio quedó claramente demostrada la actividad miotóxica del veneno de *M. nigrocinctus*, al originar en ratón una necrosis miolítica del músculo esquelético y al provocar una evidente elevación de los niveles séricos de la enzima creatinafosfoquinasa (CPK) (30).

Por otra parte, es conocido el efecto hemolítico directo del veneno de coral sobre diversos tipos de glóbulos rojos *in vitro* (25); en nuestro laboratorio, observaciones por varios años nos han demostrado que en ratones este efecto ocurre también *in vivo*, provocando hemoglobi-nemia y hemoglobinuria identificadas electroforéticamente mediante reacción de bencidina. Machado y Rosenfeld (43) reportaron el caso de un individuo que murió a consecuencia de envenenamiento por *M. frontalis* y observaron un cuadro de nefrosis hemoglobinúrica en riñón. No obstante, no existen estudios que aclaren el papel que desempeña la hemólisis en estos envenenamientos.

*El complejo inmunológico de los venenos de coral:* El tratamiento seroterápico para mordeduras de coral se hace difícil por varias razones, siendo las más importantes: la dificultad para producir antivenenos por la escasa cantidad de veneno que se obtiene en las extracciones (9, 20) y las divergencias inmunológicas entre los venenos de diversas especies que hacen que un antiveneno específico contra una de ellas no sea efectivo contra otras (11, 19).

En un amplio estudio inmunológico, Bolaños, et. al. (11), ubicaron los venenos de coral más importantes del continente en tres grandes grupos desde el punto de vista inmunológico y, utilizando una mezcla antigénica constituida por venenos de *M. frontalis*, *M. nigrocinctus* y *M. mipartitus*, produjeron un antiveneno polivalente que resultó eficaz contra una gran cantidad de venenos de coral. Dichos autores recomendaron un programa cooperativo de diferentes países para producir este antiveneno en gran escala.

#### EL VENENO DE LA CASCABEL SUDAMERICANA: *CROTALUS DURISSUS TERRIFICUS*

Desde los puntos de vista bioquímico, farmacológico, clínico y patológico, el veneno de esta serpiente se diferencia claramente de otros venenos de serpientes ubicadas en la misma subfamilia e incluso en el mismo género ya que no provoca un efecto local significativo, sino que origina alteraciones sistémicas de tipo neurológico, hemolítico y nefrotóxico (64).

Este veneno actúa a nivel de sistema nervioso periférico, en la unión neuromuscular, provocando un bloqueo no despolarizante que culmina en parálisis flácida. Los estudios bioquímicos y farmacológicos han demostrado que este veneno tiene varias neurotoxinas; una de ellas, la más estudiada, es la crotoxina, la cual consiste

en un complejo de dos polipéptidos (una fosfolipasa A muy básica y un polipéptido ácido llamado crotapotina), los cuales constituyen un caso muy interesante de cooperación farmacológica (31). Además de su efecto neurotóxico, la crotovina presenta actividades de fosfolipasa A y hialuronidasa, origina hemólisis indirecta, estimula el músculo liso, es nefrotóxica (32) y miotóxica (26).

Otra de las toxinas aisladas de este veneno es la crotamina, polipéptido con un peso molecular de 4.700 daltons, responsable de despolarización de membranas celulares y muy similar bioquímica y funcionalmente a la miotoxina a del veneno de la cascabel norteamericana *Crotalus viridis viridis*, provocando ambas mionecrosis del músculo esquelético (17). Otras cascabeles sudamericanas, como *Crotalus durissus curmanensis* y *Crotalus vegrandis*, presentan en sus venenos crotovina y crotamina (67), en tanto que la búsqueda de toxinas similares en el veneno de la cascabel centroamericana *Crotalus durissus durissus* es tarea aún pendiente.

Otras neurotoxinas que han sido aisladas del veneno de *C. d. terrificus* son la convulsina y la giroxina. La primera fue aislada por Prado-Franceschi y Brazil (59) y se caracteriza por provocar convulsiones en ratones cuando se administraran altas dosis de la toxina, en tanto que la giroxina ha sido aislada y caracterizada por Barrabin et al. (6).

En los envenenamientos por *C. d. terrificus* se produce una intensa y severa hemólisis intravascular con hemoglobinuria (64), coadyuvando este fenómeno en el desarrollo de las alteraciones renales que caracterizan a estos envenenamientos. En riñón, este veneno provoca lo que se ha denominado una nefrosis de nefrona intermedia, siendo éste un cuadro observado tanto en humanos como en animales de laboratorio (2). De a-

cuerdo con Amorim (2), el cuadro es el resultado de la acción sinérgica de toxinas hemolíticas y nefrotóxicas presentes en el veneno, actuando estas últimas a nivel de los segmentos intermedios de los túbulos renales. Muchos casos de muerte son consecuencia de este síndrome renal, siendo frecuentes los casos de anuria (64).

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones renales, tanto en humanos como en animales experimentales, son las siguientes: a) se aprecian cilindros de hemoglobina en la porción ascendente del asa de Henle y en los túbulos contorneados distales, así como en los túbulos colectores; b) no hay daños evidentes en los glomerulos ni en los túbulos contorneados proximales, aunque las lesiones son severas en la porción ascendente del asa de Henle y en los túbulos contorneados distales, observándose vacuolización y degeneración de las células, así como núcleos picnóticos y cariolíticos y necrosis de grandes segmentos de esta porción del nefrón; y c) la zona más afectada y que presenta más lesiones es la yuxtamedular, así como la zona de transición entre los túbulos contorneados y la médula renal, con presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y de células plasmáticas. En todo el cuadro, la ausencia de hemorragias renales es notoria.

LOS VENENOS DE LA MAYORIA DE LAS ESPECIES AMERICANAS DE LA SUBFAMILIA CROTALINAE; GENEROS: AGKISTRODON, BOTHROPS, CROTALUS, LACHESIS Y SISTRURUS

Estos venenos coinciden en el sentido de que provocan un cuadro local muy severo, además de alteraciones sistémicas entre las que destacan las hemorragias, la hemólisis intravascular, las alteraciones de la coagulación sanguínea, los trastornos cardiovasculares y los daños renales. Sin embargo, existen diferencias en cuanto a la importancia relativa de estos efectos, presentándose variaciones de una especie a otra. Así,

por ejemplo, la cascabel *Crotalus scutulatus* no presenta actividad hemorrágica (71), en tanto que muchas otras especies del género *Crotalus*, así como *Lachesis muta*, originan evidentes síntomas neurotóxicos que acompañan a las alteraciones arriba mencionadas (40, 41). También existen diferencias en las actividades de los venenos de acuerdo con la edad de los especímenes en *Crotalus horridus atricaudatus*, *Aghistrodon contortrix mokeson* (50), *Crotalus viridis viridis* (23), *Crotalus atrox* (63) y *Bothrops asper* (29).

*Los efectos locales:* Los venenos pertenecientes a estas serpientes de la subfamilia Crotalinae producen un cuadro de efectos locales muy severo que puede traer secuelas como pérdida de tejido y amputación de la extremidad afectada (28, 64). Dicho efecto local se compone de varios fenómenos patológicos simultáneos, siendo los más importantes la necrosis de los tejidos muscular y conectivo, la hemorragia y un proceso inflamatorio agudo caracterizado por edema e infiltración de leucocitos en la zona afectada (36). Por otra parte, se ha demostrado que los antivenenos, aun siendo administrados inmediatamente después de la mordedura, sólo neutralizan parcialmente este cuadro local (47, 49). La patogenia del efecto mionecrótico inducido por el veneno de la cascabel *Crotalus viridis viridis* en ratón ha sido estudiada mediante microscopía electrónica (70). Además, de este veneno se ha aislado la miotoxina a, un polipéptido de bajo peso molecular que origina alteraciones a nivel de retículo sarcoplásmico (55). También se ha estudiado la patogenia del efecto mionecrótico provocado por el veneno de la terciopelo, *Bothrops asper*, mediante microscopía de luz y determinación de los niveles séricos de la enzima creatinafosfoquinasa (CPK) (27), proponiendo estos autores que la cuantificación de esta enzima es un índice cuantitativo de la magnitud de la destrucción del músculo.

*El efecto hemorrágico:* La actividad hemorrágica a nivel sistémico constituye una consecuencia de envenenamientos de cierta magnitud por mordeduras de este tipo de serpientes, con la excepción mencionada de *Crotalus scutulatus*. La experiencia clínica y patológica ha concluido que esta actividad es mayor en los riñones, pulmones, cerebro y corazón (48, 73), aunque Tu y Homma (72), efectuando inoculaciones de venenos botrópicos costarricenses en ratón, también reconocieron hemorragias en el intestino delgado.

Se ha aislado y caracterizado una serie de toxinas hemorrágicas de venenos de serpientes americanas, destacándose las 5 hemorraginas obtenidas del veneno de *Crotalus atrox* (8) y la del veneno de *Bothrops jararaca* (45). La patogenia del efecto hemorrágico del veneno de *C. atrox* se ha estudiado con la ayuda del microscopio electrónico, tanto con veneno crudo (54) como con las toxinas purificadas (57), concluyendo estos autores que ocurre una alteración de las células endoteliales que forman el capilar, originándose así la extravasación. Es importante destacar que la incoagulabilidad de la sangre resultante de estos envenenamientos no es la que origina la hemorragia, aunque puede coadyuvar en el cuadro de sangrado que han iniciado las hemorragias. El efecto neutralizante de varios agentes químicos sobre la actividad hemorrágica ha sido analizado por Ownby y Tu (56).

*El efecto hemolítico:* Estos venenos contienen fosfolipasa A en su composición; esta enzima ha sido denominada "hemolisina indirecta" ya que es capaz de producir hemólisis sólo en presencia de fosfolípidos como la lecitina. Se han efectuado muchas investigaciones sobre este efecto *in vitro* (24, 65). Sin embargo, la actividad hemolítica en el tubo de ensayo no reproduce los resultados obtenidos *in vivo* ya que la hemólisis intravascular que ocurre en los animales

mordidos no sólo es consecuencia de la actividad fosfolipasa, sino que en su compleja patogenia intervienen otros factores entre los que destaca la defibrinación que se produce por la acción de las toxinas que actúan sobre el fibrinógeno, traumatizando los eritrocitos en el torrente sanguíneo y provocando la hemólisis. Lo anterior explica el hecho de que venenos muy poco hemolíticos *in vitro*, pero de fuerte acción defibrinante, originan una intensa hemólisis *in vivo* (62).

La hemólisis intravascular se refleja en hemoglobinemia y hemoglobinuria (64) y puede contribuir en el efecto nefrotóxico de estos venenos, originando además alteraciones cardíacas producto de la elevación de los niveles séricos de potasio subsecuentes a la destrucción de los eritrocitos (38).

*Efectos cardiovasculares:* Una de las consecuencias más comunes de estos envenenamientos es la aparición de una profunda depresión cardiovascular. La patogenia de este trastorno es aún confusa. Carlson, et. al. (18), al inocular veneno de *Crotalus viridis helleri* en ratas, observaron una reducción de los volúmenes sanguíneo y plasmático, así como de la masa de eritrocitos y un aumento del hematocrito. Estos autores atribuyeron estos cambios al aumento de la permeabilidad vascular y a la hemorragia. Por otra parte, Abel, et. al. (1), estudiaron, a nivel ultraestructural, el daño que produce en el miocardio una toxina básica del veneno de *Crotalus adamanteus*, concluyendo que produce isquemia, aunque su papel en el choque cardiovascular originado por este veneno no es claro aún.

Recientes estudios bioquímicos y farmacológicos han culminado con el aislamiento y caracterización parcial de una serie de polipéptidos presentes en los venenos de algunas cascabeles norteamericanas y que provocan alteraciones cardiovasculares. Bonilla y Rammel (14) aisla-

ron, del veneno de *Crotalus atrox*, una proteína que denominaron "proteína depresora del miocardio" (MDP), la cual origina depresión de la actividad cardíaca cuando se inocula intravenosamente en animales de experimentación. Mediante pruebas inmunológicas demostraron que dicho polipéptido está presente en muchas especies norteamericanas de la subfamilia Crotalinae.

Por otra parte, Bonilla (13) aisló otro componente del mismo veneno que provoca hipotensión arterial, se trata de un pequeño polipéptido, cuyo peso molecular es de alrededor de 2.000, que ha sido denominado hipotensina. Bieber, et. al. (7), aislaron una cardiotoxina del veneno de *Crotalus scutulatus*, denominada "toxina mojave" (debido a que el nombre común de esta cascabel en inglés es "mojave rattlesnake"). Se trata de una proteína ácida cuyo peso molecular es de cerca de 22.000 daltons y que inoculada intravenosamente en animales experimentales produce disminución de la presión arterial, alteraciones del electrocardiograma y colapso cardiovascular.

Al describir el efecto del veneno de *Bothrops asper* sobre corazones de anfibios, Morales, et. al. (51), observaron disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza del latido ventricular, así como alteración en la conducción de impulsos cardíacos, sugiriendo estos autores la presencia de cardiotoxinas en este veneno. Histológicamente, nosotros (27) hemos observado algunos focos necróticos y hemorrágicos en corazones de ratones inoculados con veneno de *B. asper* por la vía intramuscular.

En conclusión, en la patogenia del choque cardiovascular a consecuencia del envenenamiento botrópico y crotálico participan varios elementos, entre los que destacan: a) alteración directa del veneno sobre la red capilar provocando hemorragia y edema, con subsecuente reducción de

los volúmenes sanguíneo y plasmático; b) mecanismos autofarmacológicos, desencadenados por el veneno, que originan aumento de la permeabilidad capilar. Entre ellos se destaca la liberación de histamina y serotonina, así como la formación de bradikinina a partir de su precursor plasmático (21); y c) acción directa de algunas toxinas sobre el corazón, afectando la fuerza de latido y la frecuencia, siendo la toxina mojave y la proteína depresora del miocardio (MDP) dos ejemplos.

*Los efectos renales:* Las alteraciones renales que sobrevienen como consecuencia de envenenamientos por mordeduras de serpientes de la subfamilia *Crotalinae* han sido relativamente poco estudiadas, pese a tener mucha importancia. En una revisión de 26 autopsias de humanos mordidos de serpiente en Costa Rica, Vargas (73) observó que el 68% de ellos presentaban alteraciones evidentes en los riñones. Los estudios patológicos efectuados con material humano en Costa Rica (48, 73) señalaron los siguientes hallazgos como sobresalientes: a) necrosis cortical; b) necrosis tubular; c) nefrosis de nefrona distal (nefrosis hemoglobínúrica); d) microangiopatía trombótica; y e) degeneración tubular focal. En 1966, Raab y Kaiser (60) describieron elevaciones de los niveles urinarios de las enzimas fosfatasa alcalina y leucinaminopeptidasa en animales envenenados con *Agkistrodon piscivorus*, constituyendo lo anterior una clara evidencia bioquímica de destrucción renal.

Recientemente, Eggertsen, et. al. (22), en un estudio de patología experimental, inocularon veneno de *Trimeresurus flavoviridis* en ratones. Esta serpiente es filogenéticamente muy relacionada con las víboras americanas, aunque su distribución geográfica se restringe al continente asiático. Observaron lesiones iniciales glomerulares consistentes en dilataciones aneurismáticas de los lóbulos capilares del glomérulo con ruptu-

ras y extravasaciones dentro del espacio capsular. Luego, las lesiones fueron adquiriendo el carácter de alteración mesangial con aumento de la sustancia y celularidad de la región mesangial, concluyendo estos autores que el cuadro es similar a la glomerulonefritis proliferativa mesangial, trastorno que aparece en enfermedades por inmunocomplejos.

Por otra parte, el envenenamiento experimental por *Crotalus atrox* fue estudiado a nivel ultraestructural por Schmidt, et. al. (68); estos autores describieron alteraciones en túbulos y glomérulos. Los cambios apreciados en las células epiteliales incluyeron edema intracelular, vesiculaciones y dilatación del retículo endoplásmico y de mitocondrias; además, observaron mesangiólisis.

Aunque algunos autores han sugerido la existencia de nefrotoxinas (2), aún no se ha aislado ninguna toxina con acción selectiva sobre riñón. Es obvio, sin embargo, que las alteraciones renales mencionadas tienen una patogenia compleja en la cual participan una serie de toxinas como: a) nefrotoxinas; b) hemorraginas; c) toxinas que provocan coagulación intravascular; d) fosfolipasa A y toxinas responsables de fenómenos hemolíticos; e) toxinas que induzcan alteraciones cardiovasculares, ya sea directamente o mediante mecanismos autofarmacológicos; y f) mecanismos inmunológicos que se desencadenen a partir de la formación de complejos antígeno-anticuerpo y la eventual activación del complemento.

*Alteraciones de la coagulación sanguínea:* Las alteraciones a este nivel son muy variadas e incluyen efectos tanto sobre la fase plasmática de la coagulación como sobre las plaquetas. Muchas veces se sobresimplifica este fenómeno al dividirse los venenos en dos grandes grupos: coagulantes y anticoagulantes. La realidad del caso

es que la mayoría de los venenos tienen factores procoagulantes y anticoagulantes que actúan simultáneamente, dependiendo el efecto neto de las proporciones relativas de los componentes en el veneno y de la cantidad de veneno que se inyecta (65).

Se sabe que muchos de los venenos de serpientes americanas poseen una enzima tipo trombina, así denominada porque actúa directamente sobre el fibrinógeno, transformándolo en fibrina. Se ha aislado este tipo de enzima de los venenos de *Crotalus horridus horridus* (12), *Crotalus adamanteus* (46), *Agkistrodon contortrix* (33), *Lachesis muta* (44), *Bothrops atrox* (35) y *Bothrops asper* (3). Algunas de ellas, como la reptilasa y la asperasa, aisladas de los venenos de *B. atrox* y *B. asper*, respectivamente, han sido patentadas comercialmente utilizándose en terapias defibrinantes. Los venenos de *B. atrox* y *B. jararaca*, además de su efecto tipo trombina, son capaces de activar el factor X de la cascada de coagulación (53).

Por otra parte, estos venenos también tienen actividad anticoagulante al poseer enzimas que degradan la fibrina (fibrinolisinias) y el fibrinógeno (fibrinogenolisinas). Recientemente se ha aislado dos enzimas fibrinolíticas del veneno de *B. asper* (terciopelo) de Costa Rica (4). Además, los venenos de las víboras americanas actúan sobre las plaquetas, ya sea alterando su número, siendo éste el caso de la cascabel *Crotalus viridis helleri* (42), o inhibiendo la agregación plaquetaria.

El efecto que tienen estos venenos sobre la coagulación *in vivo* es consecuencia de su fuerte actividad defibrinante, originándose una gran cantidad de microtrombos con descenso en los niveles de fibrinógeno y activación del sistema fibrinolítico endógeno, todo lo cual produce un cuadro de coagulación intravascular diseminada. Experimentos efectuados con veneno de *B. atrox* en perros (37) demostraron que los tiempos de coagulación y de protrombina se tornan infinitos y que los niveles de fibrinógeno descienden

muchísimo. Se ha sugerido la utilización de la determinación del tiempo de protrombina como un índice de la magnitud del envenenamiento (58). Los venenos que son muy coagulantes *in vitro* (por su acción tipo trombina) provocan incoagulabilidad de la sangre *in vivo*, al originar un cuadro típico de coagulopatía de consumo.

Además, el efecto defibrinante provoca una serie de consecuencias secundarias, entre las que sobresalen la alteración de la membrana de los eritrocitos con subsecuente hemólisis y la formación de microtrombos a nivel capilar con la correspondiente hipoxia tisular. Como se mencionó anteriormente, los depósitos de fibrina en los capilares glomerulares constituyen un importante elemento en la patogenia del fallo renal característico de estos envenenamientos.

#### SUMMARY

*Venoms from American snakes can be classified, according to their mode of action, in three main groups: venoms from coral snakes (family Elapidae), characterized by their neurotoxic, myotoxic, hemolytic, and cardiovascular effects, venoms of the South American rattlesnake Crotalus durissus terrificus, which induce neurotoxic, hemolytic, and nephrotoxic alterations, and venoms from most of the crotaline snakes (genera Agkistrodon, Bothrops, Lachesis, Crotalus and Sistrurus); these venoms cause severe local tissue damage that includes necrosis of muscular and connective tissues, hemorrhage, and edema, and systemic effects such as hemorrhage, cardiovascular shock, nephrotoxicity, intravascular hemolysis and alterations of the blood clotting mechanisms. The mode of action of these venoms and some therapeutic considerations are reviewed.*

---

Se agradece a los Dres. Róger Bolaños, Luis F. Cerdas, Fernando Chaves, Olga Arroyo y Ermila Rojas su valiosa ayuda en el desarrollo de esta revisión.

El presente trabajo fue financiado por la Universidad de Costa Rica.

---

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. ABEL, J.H., NELSON, A.W. y BONILLA, C.A. *Crotalus adamanteus* basic protein toxin: Electron microscopic evaluation of myocardial damage. *Toxicon* **11**: 59-63 (1973).
2. AMORIM, M. de F. Intermediate nephron nephrosis in human and experimental crotalic poisoning. En: *Venomous animals and their venoms*. Vol. II. *Venomous vertebrates*. Bücherl, W. y Buckley, E., Eds. Págs. 319-343. New York: Academic Press. (1971).
3. ARAGON-ORTIZ, F. y GUBENSEK, F. Isolation and some properties of blood clotting enzyme from the venom of *Bothrops asper*. *Bull. Inst. Pasteur* **74**: 145-148. (1976).
4. ARAGON, F., KOPITAR, H., BABNIK, J. y GUBENSEK, F. Some properties of two fibrinolytic enzymes from the venom of *Bothrops asper*. En: *Proceedings of the 2nd. Symposium of the European section of the International Society on Toxinology*. Págs. 91-96. (1978).
5. BANERJEE, R.N., SAHANI, A.L. y SIDDIQUI, Z.A. Advances in the treatment of snake venom poisoning. En: *Toxins. Animal, Plant and Microbial*. Rosenberg, P., Ed. Págs. 447-455. Oxford: Pergamon Press. (1978).
6. BARRABIN, H., MARTIARENA, J.L., VIDAL, J.C. y BARRIO, A. Isolation and characterization of gyroxin from *Crotalus durissus terrificus* venom. En: *Toxins. Animal, Plant and Microbial*, Rosenberg, P., Ed. Págs. 113-133. Oxford: Pergamon Press. (1978).
7. BIEBER, A.L., TU, T. y TU, A.T. Studies of an acidic cardiotoxin isolated from the venom of Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus*). *Biochim. Biophys. Acta* **400**: 178-184. (1975).
8. BJARNASON, J. y TU, A.T. Hemorrhagic toxins from Western Diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*) venom: Isolation and characterization of five toxins and the role of zinc in hemorrhagic toxin e. *Biochemistry* **17**: 3.395-3.404. (1978).
9. BOLAÑOS, R. Toxicity of Costa Rican snake venoms for the white mouse. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **21**: 360-363. (1972).
10. BOLAÑOS, R., PIVA, A., TAYLOR, R. y FLORES, A. Natural resistance of bovine animals to *Micrurus nigrocinctus* venom. *Toxicon* **13**: 369-370. (1975).
11. BOLAÑOS, R., CERDAS, L. y ABALOS, J.W. Venenos de las serpientes coral (*Micrurus* spp): Informe sobre un antiveneno polivalente para las Américas. *Bol. Of. San. Pan.* **84**: 128-133. (1978).
12. BONILLA, C.A. Defibrinating enzyme from timber rattlesnake (*Crotalus h. horridus*) venom: a potential agent for therapeutic defibrination. I. Purification and properties. *Thrombosis research* **6**: 151-169. (1975).
13. \_\_\_\_\_. Hypotensin: A hypotensive peptide isolated from the venom of *Crotalus atrox*; purification, aminoacid composition and termi-

- nal aminoacid residues. En: *Toxins, Animal, Plant and Microbial*. Rosenberg, P., Ed. Págs. 309-310. Oxford: Pergamon Press. (1978).
14. BONILLA, C.A. y RAMMEL, O.J. Comparative biochemistry and pharmacology of salivary gland secretions. III. Chromatographic isolation of a myocardial depressor protein (MDP) from the venom of *Crotalus atrox*. *J. Chrom.* **124**: 303. (1976).
  15. BRAZIL, O.V., PELLEGRINI, A. y DIAS FONTANA, M. Antagonism *Micrurus frontalis* venom-neostigmine. Treatment of experimental envenomation. En: *Program and Abstracts*, 5 th. International Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins. Pág. 68. (1976).
  16. ———. Pathophysiology of the envenomation produced by *Micrurus frontalis* venom. En: *Toxins, Animal, Plant and Microbial*. ROSENBERG, P., Ed. Pág. 437. (1978).
  17. CAMERON, D. y TU, A.T. Chemical and functional homology of myotoxin a from prairie rattlesnake venom and crotamine from South American rattlesnake venom. *Biochim. Biophys. Acta* **532**: 147-154. (1978).
  18. CARLSON, R.W., SCHAEFFER, R.C., WHIGHAM, H., MICHAELIS, S., RUSSELL, F.E. y WEIL, M.H. Rattlesnake venom shock in the rat: development of a method. *Am. J. Physiol.* **229**: 1.668-1674. (1975).
  19. COHEN, P., BERKELEY, W.H. y SELIGMAN, E. B. Coral snake venoms: *In vitro* relation of neutralizing and precipitating antibodies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **20**: 646-649. (1971).
  20. COHEN, P., DAWSON, J. H. y SELIGMAN, E. B. Cross neutralization of *Micrurus fulvius* (coral snake) venom by anti-*Micrurus carinicauda dumerillii* serum. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **17**: 308-310. (1968).
  21. DINIZ, C.R. Bradykinin formation by snake venoms. En: *Venomous Animals and their venoms*. Vol. I. *Venomous vertebrates*, Bücherl, W., Buckley, E. y Deulofeu, V., Eds. Págs. 217-227. New York: Academic Press. (1968).
  22. EGGERTSEN, G., FOHLMAN, J., SVALANDER, C. y SJÖQUIST, J. The effect of habu snake (*Trimeresurus flav oviridis*) venom on the kidneys in mice *Toxicon* **17** (Suplemento N° 1). Pág. 30. (1979).
  23. FIERO, K., SEIFERT, M.W., WEAVER, T. J. y BONILLA, C.A. Comparative study of juvenile and adult prairie rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*) venoms. *Toxicon* **10**: 81-82. (1972).
  24. GOMEZ-LEIVA, M.A. A comparative study of hemolysis by Viperid snake venoms on erythrocytes. En: *Program and Abstracts*. 5 th. International Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins. Pág. 30. (1976).
  25. ———. Comparative study of the hemolytic activity of venoms of *Micrurus nigrocinctus*, *Bungarus multicinctus* and *Naja naja*. En: *Program and Abstracts*. 5th. International Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins. Pág. 31. (1976).
  26. GOPALAKRISHNAKONE, P. y HAWGOOD, B.J. A light and electron microscopic study of the changes in mouse skeletal muscle fibres induced by the crotoxin complex from the venom of *Crotalus durissus terrificus*. En: *Proceedings on the third Symposium on Plant, Animal and Microbial Toxins*. Habermehl, G. y Mebs, D., Eds. Pág. 90. (1978). (1978).
  27. GUTIERREZ, J.M., ARROYO, O. y BOLAÑOS, R. Mionecrosis, hemorragia y edema inducidos por el veneno de *Bothrops asper* en ratón blanco. *Toxicon* (en prensa).

28. GUTIERREZ, J. M. y BOLAÑOS, R. El problema de los efectos mionecrótico y hemorrágico por mordedura de serpiente en las Américas. *Bol. Of. San. Pan.* (en prensa).
29. GUTIERREZ, J.M., CHAVES, F. y BOLAÑOS, R. Estudio comparativo de los venenos de ejemplares recién nacidos y adultos de *Bothrops asper*. *Rev. Biol. Trop.* (en prensa).
30. GUTIERREZ, J.M., CHAVES, F., ROJAS, E. y BOLAÑOS, R. Efectos locales inducidos por el veneno de la serpiente coral *Micrurus nigrocinctus* en el ratón blanco. *Toxicon* (en prensa).
31. HABERMANN, E. y BREITHAUPT, H. The crotoxin complex. An example of biochemical and pharmacological protein complementation. *Toxicon* **16**: 19-30. (1978).
32. HALDER, W.A. y BRAZIL, O.V. Pharmacology of crotoxin. IV. Nephrotoxicity. *Mem. Inst. Butantán* **33**: 1.001-1.004. (1966).
33. HERZIG, R.H., RATNOFF, O.D. y SHAINOFF, J.R. Studies on a procoagulant fraction of Southern Copperhead snake venom: the preferential release of fibrinopeptide B. *J. Lab. Clin. Med.* **76**: 451-465. (1970).
34. HOGE, A.R. y ROMANO, S.A. Neotropical pit vipers, sea snakes, and coral snakes. En: *Venomous Animals and Their Venoms*. Vol. II. *Venomous Vertebrates*, Bücherl, W. y Buckley, E., Eds. Págs. 211-293. New York: Academic Press. (1971).
35. HOLLEMAN, W.H. y WEISS, L.J. The trombin-like enzyme from *Bothrops atrox* snake venom: Properties of the enzyme purified by affinity chromatography of p-aminobenzamide substitute agarose. *J. Biol. Chem.* **251**: 1.663-1.669. (1976).
36. HOMMA, M. y TU, A.T. Morphology of local tissue damage in experimental snake envenomation. *Br. J. Pathol.* **52**: 538-542. (1971).
37. JIMENEZ-PORRAS, J.M. Action of *Bothrops atrox* (fer-de-lance) venom on blood clotting "in vivo". *Abstracts. Seventh International Congress in Biochemistry*. Pág. 253. (1967).
38. ———. Pharmacology of peptides and proteins in snake venoms. *Ann. Rev. Pharmac.* **8**: 229-318. (1968).
39. ———. Bioquímica, farmacología y fisiopatología de los venenos de serpientes. *Rev. Univ. Costa Rica* **28**: 43-55. (1970).
40. ———. Reptile Toxins. En: *Biology Data Book*. 2nd. Edition. Vol. II. Págs. 697-723. Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB). U.S.A. (1973).
41. KAISER, E. y MICHL, H. Chemistry and Pharmacology of the venoms of *Bothrops* and *Lachesis* En: *Venomous Animals and Their Venoms*. Vol. II. *Venomous Vertebrates*. Bücherl, W. y Buckley, E., Eds. Págs. 307-318. (New York: Academic Press. (1971).
42. LA GRANGE, R.G. y RUSSELL, F.E. Platelets studies in rabbits following *Crotalus* poisoning. En: *Toxins of Animal and Plant Origin*. Vol. 3. de Vries, A. y Kochva, E., Eds. New York: Gordon and Breach Science Publishers. Págs. 1.033-1.038. (1973).
43. MACHADO, J.C. y ROSENFELD, G. Achados Anátomo-Patológicos em necropsia de paciente falecido por envenenamiento elapídico. *Mem. Inst. Butantán* **35**: 41-53. (1971).
44. MAGALHAES, A. y DINIZ, C. Purification and partial characterization of the thrombin-like enzyme from the venom of *Lachesis muta noctivaga* *Toxicon* **17** (Suplemento No 1): 112. (1979).

45. MALDELBAUM, F.R., REICHL, A.P. y ASSAKURA, M.T. Some physical and biochemical characteristics of HF<sub>2</sub>, one of the hemorrhagic factors in the venom of *Bothrops jararaca*. En: *Animal, Plant and Microbial Toxins*, Vol. I. *Biochemistry*, Ohsaka, A., Hayashi, K. y Sawai, Y., Eds. Págs. 111-121. New York: Plenum Press. (1976).
46. MARKLAND, F.S. y DAMUS, P.S. Purification and properties of a thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus adamanteus* (Eastern diamondback rattlesnake). *J. Biol. Chem.* **246**: 6.460-6.465. (1971).
47. MARTEN, E. The surgical treatment of snake bite. En: *Toxins. Animal, Plant and Microbial*, Rosenberg, P., Ed. Págs. 471-475. Oxford: Pergamon Press. (1978).
48. MEKBEL, S.T. y CESPEDES, R. Las lesiones renales en el ofidismo. *Acta Med. Costarricense* **6**: 111-118. (1963).
49. MINTON, S.A. Polyvalent antivenin in the treatment of experimental snake venom poisoning. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **3**: 1.077-1.082. (1954).
50. ———. Observations on toxicity and antigenic make up of venoms from juvenile snakes. En: *Animal Toxins*. Russell, F. y Saunders, P., Eds. Pág. 531. Oxford: Pergamon Press. (1967).
51. MORALES, O., SANDI, M. y CALDERON, M. Efectos cardiovasculares del veneno de *Bothrops asper* en corazón de anfibios. *Rev. Biol. Trop.* **24**: 69-84. (1976).
52. MOUSSATCHE, H. y MELENDEZ, T. Some pharmacological observations with Elapidae and Crotalidae snake venoms in the guinea pig denervated diaphragm. On the specificity of the cholinergic blockade by their venoms. *Rev. Brasil, Biol.* **39**: 605-610. (1979).
53. NAHAS, L., DENSON, W.E. y MACFARLANE, R.G. A study of the coagulant action of eight snake venoms. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica* **12**: 355-367. (1964).
54. OWNBY, C.L., KAINER, R.A. y TU, A.T. Pathogenesis of hemorrhage induced by rattlesnake venom. *Am. J. Pathol.* **76**: 401-414. (1974).
55. OWNBY, C.L., CAMERON, D. y TU, A.T. Isolation of myotoxic component from rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*) venom. Electron microscopic analysis of muscle damage. *Am. J. Pathol.* **85**: 149-166. (1976).
56. OWNBY, C. y TU, A.T. Chemical neutralization of snake venoms. En: *Venoms. Chemistry and Molecular Biology*, Tu, A.T., Págs. 435-456. New York: John Wiley & Sons. (1977).
57. OWNBY, C.L., BJARNASON, J. y TU, A.T. Hemorrhagic toxins from rattlesnake (*Crotalus atrox*) venom. Pathogenesis of hemorrhage induced by three purified toxins. *Am. J. Pathol.* **93**: 201-218. (1978).
58. PEÑA-CHAVARRIA, A., VILLAREJOS, V.M. y ZOMER, M. Clinical importance of prothrombin time determination in snake-venom poisoning. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **19**: 342-344. (1970).
9. PRADO-FRANCESCHI, J. y BRAZIL, O.V. Convulsina, una nova neurotoxina da peconha da *Crotalus durissus terrificus*. *Congr. Latamer. Cienc. Fisiol.* Abstract IX, Brasil, (1969).
60. RAAB, W., y KAISER, E. Enzymic activity of rat urine after snake venom induced renal damage. *Wien. Z. Inn. Med. Grenzgeb.* **47**: 327-333. (1966).
61. RAMSEY, H. W., TAYLOR, J.W., BORRICHOW, I.B. y SNYDER, G.K. Mechanism of shock produced by an elapid snake *Micrurus f.*

- fulvius*) venom in dogs. *Am. J. Physiol.* **222**: 782-786. (1972).
62. REID, H.A. Defibrination by *Agkistrodon rhodostoma* venom. En: *Animal Toxins*. Russell, F.E. y Saunders, P., Eds. Oxford: Pergamon Press. Págs. 323-335. (1967).
63. REID, H.A. y THEAKSTON, R.D. Changes in coagulation effects by venoms of *Crotalus atrox* as snakes age. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **27**: 1.053-1.057. (1978).
64. ROSENFELD, G. Symptomatology, Pathology, and Treatment of snake bites in South America. En: *Venomous Animals and Their Venoms*. Vol. II. *Venomous Vertebrates*. Bücherl, W. y Buckley, E. Eds., Págs. 345-384. New York: Academic Press. (1971).
65. ROSENFELD, G., NAHAS, L. y KELEN, E.M.A. Coagulant, Proteolytic, and Hemolytic Properties of Some Snake Venoms. En: *Venomous Animals and Their Venoms*. Vol. I. *Venomous Vertebrates*. Bücherl, W. y Buckley, E., Eds. Págs. 229-273. New York: Academic Press. (1968).
66. ROZE, J.A. *Micrurus*. En: *Catalogue of the Neotropical Squamata*: Part. 1. *Snakes*. Peters, J.A. y Orejas-Miranda, B., Eds. Washington: Smithsonian Institution Press. Págs. 196-220. (1970).
67. SCANONNE, H.R., Grillo, O. y Lancini, A.R. Enzymatic activities and other characteristics of *Crotalus vegrandis* snake venom. En: *Toxins. Animal, Plant and Microbial*. Rosenberg, P., Ed. Págs. 223-229. Oxford: Pergamon Press. (1978).
68. SCHMIDT, M.E., ABDELBAKI, Y. Z. y TU, A. T. Nephrotoxic action of rattlesnake and sea snake venoms: An electron microscopic study. *J. Pathol.* **118**: 75-90. (1976).
69. SNYDER, G.K., RAMSEY, H.W., TAYLOR, W.J. y CHIOU, C.Y. Neuromuscular blockade of chick biventer cervicis nerve-muscle preparations by a fraction from coral snake venom *Toxicon* **11**: 505-508. (1973).
70. STRINGER, J.M., KAINER, R.A. y TU, A.T. Myonecrosis induced by rattlesnake venom. An electron microscopic study. *Am. J. Pathol.* **67**: 127-140. (1972).
71. TU, A.T. *Venoms: Chemistry and Molecular Biology*. 560 págs. New York: John Wiley & Sons. (1977).
72. TU, A.T. y HOMMA, M. Toxicologic study of snake venoms from Costa Rica. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **16**: 73-78. (1970).
73. VARGAS, M. Renal lesions in snake bite in Costa Rica. En: *Toxins. Animal, Plant and Microbial*. Rosenberg, P., Ed. Pág. 497. Oxford: Pergamon Press. (1978).
74. WEIS, R. y MCISAAC, R.J. Cardiovascular and muscular effects of venom from coral snake, *Micrurus fulvius*. *Toxicon* **9**: 219-228. (1971).