

Las lesiones renales en el ofidismo

DRES. SAEED T. MEKBEL Y RODOLFO CÉSPEDES*

Las muertes por mordedura de serpientes continúan siendo un problema de importancia en el medio rural costarricense. En el año 1960, se registraron 32 muertes por esta causa, representando el 0.30 por ciento del total de muertes en el país (1). Aún cuando es práctica corriente mantener existencia de suero antiofídico en muchas fincas, estos accidentes continúan teniendo elevada mortalidad. En general los pacientes mueren con un cuadro tóxico muy severo; en la mayoría de los casos hay períodos variables de incoagulabilidad de la sangre y hemorragias en diferentes territorios. Es frecuente además la gangrena del miembro afectado. Uno de los hechos que había llamado la atención desde hacía tiempo, era la aparición de lesiones renales en muchos de estos pacientes, con producción de insuficiencia renal aguda. El presente trabajo tiene por objeto realizar un estudio de las lesiones renales en los casos autopsiados, establecer su naturaleza y sentar las bases para ulterior investigación sobre los mecanismos de producción de las mismas.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron 7.000 protocolos de autopsias practicadas en el Hospital San Juan de Dios en el curso de los últimos doce años. La edad, sexo, lugar de procedencia, evolución clínica y tratamiento de los pacientes fueron analizados, así como la especie de serpientes responsable. Se revisaron todos los cortes histológicos en todos los casos en que existían; en todos ellos se practicaron de rutina coloraciones con hematoxilina-eosina y con ácido periódico-Schiff. En algunos se practicaron otras tinciones, tales como tricrómico de Masson y Van Gieson. He aquí la historia de un caso típico: A-15.106. Hombre de 37 años que fue mordido por una serpiente "tiznada" (*Bothrops atrox*) en el pie derecho a las 6 y 30 de la mañana. Dos horas después recibió una ampolla de suero Butantan intramuscular. Ingresó al Hospital 30 horas después con dolor en el miembro afectado y antecedente de saliva sanguinolenta. El examen físico mostró paciente bien constituido, con presión arterial de 130/70 y pulso de 100 por minuto. El pie derecho estaba edematoso y caliente, con huellas de colmillos. El tiempo de protrombina al ingreso fue de menos de 5%; en la orina había mucha albúmina, muchos eritrocitos y pocos leucocitos. Se le administraron dos am-

* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios.

pollas de 20 cc. de suero antiofídico polivalente por vía endovenosa y se continuó con una ampolla intramuscular cada 2 horas durante 24 horas; luego, una ampolla intramuscular cada 4 horas durante dos días. Durante el primer día en el Hospital la diuresis fue de 500 cc. en 24 horas y fue disminuyendo progresivamente hasta menos de 200 cc. en 24 horas hacia el décimo día de hospitalización, siempre mostrando mucha albúmina y abundantes eritrocitos. El nitrógeno ureico subió a 81 mg. por ciento y la creatinina a 17 mg. falleciendo 13 días después de su internamiento.

RESULTADOS:

Se encontraron 27 casos de pacientes víctimas de ofidismo que habían sido autopsiados, de los cuales 22 eran hombres y 5 mujeres. El mayor número de pacientes (12) correspondió a la década de los 21 a los 30 años, con edades extremas de 5 y 60 años y un promedio de 32.8 años. En la tabla 1 se anotan las causas de la muerte. En los 14 casos en que se determinó, el contenido de protrombina del plasma al ingreso era bajo: en un caso era de 40 por ciento, en otro 24 por ciento y en los doce restantes de menos de 5 por ciento.

Debemos hacer notar que en los 17 casos en que se identificó la serpiente ésta pertenecía al género *Bothrops*, siendo la serpiente de terciopelo (*B. atrox*) la responsable en 13 casos y la *B. schlegeli* en 4 casos. En otros dos casos el ofidio fue designado como "víbora" y "víbora blanca", respectivamente, que corresponden posiblemente al género *Bothrops* también. Esta distribución por especies no es diferente de la observada en general en el país, en el que las serpientes pertenecientes a dicho género constituyen la gran mayoría (2, 3). En 22 casos había cortes histológicos disponibles.

Las lesiones renales fueron agrupadas en las siguientes categorías:

- 1) Necrosis cortical renal bilateral, en los casos en que había necrosis difusa o en grandes áreas de la corteza renal, 7 casos.
- 2) Trombos glomerulares, cuando los capilares glomerulares aparecían ocupados por material eosinófilo PAS-positivo, en asas aisladas y no en todos los glomérulos, 6 casos.
- 3) Degeneración tubular focal, cuando los tubos presentaban lesiones segmentarias, predominantemente del tipo de la degeneración en gotas híalinas, 4 casos.
- 4) Necrosis tubular aguda, cuando había daño tubular muy extenso que llegaba a la necrosis, un caso.
- 5) Ausencia de lesiones importantes, 4 casos.

Nos pareció de importancia tratar de correlacionar la instalación de estos procesos con el tiempo transcurrido entre la mordedura y la admisión al hospital y entre la mordedura y la muerte. De mayor importancia hubiera sido quizás

establecer el tiempo entre la mordedura y el inicio del tratamiento, pero en la mayoría de los casos estos datos eran poco precisos. En todo caso, es evidente que la sola presencia de trombos glomerulares ocurrió en pacientes muertos más precozmente que aquellos que desarrollaron necrosis cortical bilateral. También la degeneración tubular focal y la ausencia de lesiones renales se vieron en pacientes fallecidos precozmente.

COMENTARIO:

Es notoria la alta frecuencia de necrosis cortical renal bilateral en los pacientes fallecidos a causa de mordedura de serpiente, apareciendo ésta como la causa más frecuente de dicha lesión renal en nuestro material de autopsia. Igualmente es frecuente en otro número importante de casos, el hallazgo de trombos en los capilares glomerulares, sugiriendo un proceso similar, quizás sólo diferente en intensidad y tiempo de evolución.

Sobre la patogenia de la necrosis cortical renal en estos casos, uno se siente tentado a pensar en el fenómeno de Schwartzman generalizado. Esta reacción, producida clásicamente por la inyección intravenosa de dos dosis de endotoxina "(preparatoria" y "desencadenante"), separadas por un período de tiempo óptimo de 12 a 24 horas, se caracteriza por necrosis cortical renal bilateral, que es la lesión que la identifica, y a menudo necrosis y hemorragias en otros órganos tales como pulmón, corazón, hígado y bazo (4). Sin embargo, si simultáneamente con la inyección de endotoxina se hace la sangre incoagulable, no es necesaria la segunda inyección para producir la reacción (5). A este respecto, es importante anotar que en la mayoría de los pacientes víctimas de ofidismo hay un período variable de hipoprotrombinemia severa con fenómenos de sangrado en diversos territorios. En el grupo que hemos estudiado, todos los 14 pacientes en quienes se determinó el contenido de protrombina del plasma al ingreso tenían cifras bajas; estos incluyen 5 casos de necrosis cortical renal.

Igualmente puede producirse el fenómeno de Shwartzman generalizado con una sola inyección de endotoxina, tratando al animal con ciertas sustancias tales como thorotrast, azul tripano y cortisona (6).

Aunque el mecanismo íntimo del fenómeno de Shwartzman se desconoce, la mayoría de los autores se inclina a no considerarlo como una reacción antígeno-anticuerpo. Sin embargo, se ha sugerido que la sensibilidad de tipo retardado puede jugar papel en su producción (7). Además, se ha llegado a producirle con una sola inyección en ratas embarazadas sometidas a dieta especial (8). El depósito de material fibrinoide en los capilares glomerulares coincide con un descenso en el fibrinógeno circulante, particularmente la fracción precipitable por la heparina. Los venenos de especies de *Bothrops* hacen la sangre incoagulable, pudiendo reducir el fibrinógeno hasta en un 100%. Estos venenos pueden además ejercer acción curarizante sobre los músculos. Cuando se perfunden a través de un órgano aislado, liberan histamina y proteínas. Además causan hemólisis y poseen efecto lítico sobre otras células, particularmente endoteliales (9).

La actividad proteolítica de estos venenos puede tener importancia capital en el desarrollo de las lesiones en discusión. La acción de sustancias proteolíticas

ticas sobre las globulinas del plasma da origen a la liberación de bradikina y otros polipéptidos que pueden causarlas. Se ha comprobado que la adición de tales sustancias potencializa la acción de las endotoxinas en la producción del fenómeno de Shwartzman localizado (10). En dicho fenómeno, por lo demás, se supone que las endotoxinas liberan sustancias proteolíticas por mecanismo desconocido (11).

Se ha sugerido que el suero antiofídico administrado como terapéutico es el responsable de las lesiones en estos casos, por medio de una reacción antígeno-anticuerpo, pero esta hipótesis no ha sido probada y parece poco probable. Uno de nuestros pacientes había recibido el suero tardíamente, cuando ya se habían iniciado probablemente las lesiones renales.

En todo caso, esperamos que la reproducción experimental de estas lesiones arrojará algunos datos sobre su naturaleza y ayudará a encontrar manera de prevenirlas. Es sabido que el fenómeno de Shwartzman generalizado producido en diversas circunstancias, puede ser prevenido por la administración de mostaza nitrogenada (4), heparina (12), o antibióticos (13).

Los casos que presentaban trombos glomerulares fueron en general de evolución más corta (promedio 42,3 horas, tabla 2) y sugieren fundamentalmente una diferencia cuantitativa más que cualitativa con los anteriores. En los cortes con hematoxilina—eosina dichos trombos aparecen eosinofílicos y homogéneos. Con la coloración de ácido peryódico—Schiff son positivos. Estos casos clínicamente cursaron sin insuficiencia renal y los pacientes murieron en medio de un cuadro tóxico severo o con hemorragias en diversos territorios.

La degeneración tubular focal, consistente en la aparición de gotas hialinas, estaba presente en 4 casos y puede explicarse sobre bases tóxicas. La mayoría de los autores, aunque no todos, está de acuerdo en considerar las gotas hialinas como el resultado de permeabilidad anormal del glomérulo a las proteínas, con la consiguiente reabsorción tubular (14).

Es un hallazgo no específico, ligado en la mayoría de los casos a acción tóxica. En cuanto al único caso de necrosis tubular aguda, el paciente había permanecido cuatro días en un hospital periférico, había sangrado abundantemente, y representa más bien un riñón de shock que una lesión específica.

R E S U M E N

Se presentan los hallazgos de autopsia en 27 casos de mordedura de serpiente. Las causas más frecuentes de muerte son hemorragia, toxemia e insuficiencia renal. En 7 de 22 casos estudiados microscópicamente se encontró necrosis cortical renal bilateral.

Se discute el mecanismo de producción de estas lesiones y su relación con el fenómeno de Shwartzman generalizado.

S U M M A R Y

Autopsy findings in 27 cases of ophidism are presented. The most frequent causes of death are hemorrhage, toxemia and renal failure. In 7 of the 22 microscopically reviewed cases, there was bilateral renal cortical necrosis. Its pathogenesis and relationship to the generalized Shwartzman phenomenon are discussed.

TABLA 1.—Causa de la muerte en 27 casos de Ofidismo Autopsiados.

Hemorragia intracraneana	10 casos
Hemorragias difusas	2 casos
Necrosis cortical renal bilateral	6 casos
Toxemia	4 casos
Shock	4 casos
Necrosis tubular renal	1 caso

TABLA 2.—Tiempo transcurrido entre mordedura y muerte en relación con las Lesiones Renales (22 casos).

	Promedio	Cifras extremas
Necrosis cortical bilateral (7 casos)	7.7 días	38 horas— 14 días
Trombos glomerulares (4 casos)	42.5 horas	25 horas— 72 horas
Degeneración Tubular focal ... (4 casos)	15.6 horas	9 horas— 31 horas
Necrosis tubular aguda (1 caso)	5.5 día	5.5 días
Sin lesiones (4 casos)	49.2 horas	20 horas—112 horas

B I B L I O G R A F I A

- 1.—Anuario Estadístico de Costa Rica 1960. Dirección General de Estadística y Censos. San José 1961.
- 2.—PICADO, C.
Serpientes venenosas de Costa Rica. Imprenta Alsina, San José, 1931.
- 3.—VÍQUEZ, C.
Nuestros animales venenosos. Imprenta Nacional, San José, 1940.
- 4.—GOOD, R. A. Y THOMAS, L.
Studies on the generalized Shwartzman phenomenon. I. General observations concerning this phenomenon. J. Exp. Med. 96:605, 1952.
- 5.—DUBOS, R. J.
Bacterial and Mycotic infections of man. Third edition. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. 1958.
- 6.—GOOD, R. A. Y THOMAS, L.
Studies on the generalized Shwartzman reaction. II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with Thorotrast or Trypan Blue. J. Exp. Med. 96:625, 1952.
- 7.—STETSON, C. A.
Studies on the mechanism of the Swartzman phenomenon. Similarities between reactions to endotoxins and certain reactions of bacterial allergy. J. Exp. Med. 101:421, 1955.
- 8.—Mc KAY, D. G. Y WONG T.
Studies of the generalized Shwartzman reaction produced by diet. I. Pathology. J. Exp. Med. 115:1117, 1962.

- 9.—THIENES, C. H., Y HALEY, T. J.
Clinical Toxicology. Third edition Le & Febiger, Philadelphia, 1955.
- 10.—ANTOPOL, W Y CHRISANTHOU, C.
Possible significance of bradykinin in the Shartzman and other phenomena. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104:346, 1963.
- 11.—ANTOPOL, W. FRIED, G. H. Y CHRISANTHOU, C.
In vitro potentiation of serum proteolytic activity by *Proteus vulgaris* lipopolysaccharide Fed. Proc. 20:261, 1961.
- 12.—GOOD, R. A. Y THOMAS, L.
Studies on the generalized Shwartzman reaction. IV. Prevention of the local and generalized Shwartzman reactions with heparin. J. Exp. Med. 97:871, 1953.
- 13.—MC KAY, D. G. Y WONG, T.
Studies of the generalized Shwartzman reaction produced by diet. III. Partial prevention by antibiotics. J. Exp. Med. 115:1137, 1962.
- 14.—ALLEN, A. C. THE KIDNEY.
Medical and Surgical Diseases, Second Edition. Grune & Stratton. New York. 1962.
- 14.—ALLEN, A. C.
The Kidney. Medical and Surgical Diseases, Second Edition. Grune & Stratton. New York. 1962.

Fig. 1.—Glómerulo renal mostrando trombos hialinos.
Hematoxilina - eosina 250 x.

Fig. 2.—Necrosis cortical bilateral. Nótese el aspecto moteado de la corteza. Caso fallecido cuatro días después de la mordedura.

Fig. 3.—Necrosis cortical bilateral. Obsérvese la necrosis que afecta glomérulos y túbulos por igual.
Hematoxilina - eosina. 100 x.

Fig. 4.—Necrosis cortical bilateral. Vasos sanguíneos necróticos. Hematoxilina - eosina. 100 x.

