

## ESTUDIO DEL VENENO DE SERPIENTES: TIPOS Y TRATAMIENTOS

### SNAKES VENOMS: KINDS AND TREATMENTS

M. Pérez Nogués; C. Rojo Solís; M<sup>a</sup> L. de Vicente Ruiz<sup>†</sup> y M<sup>a</sup> T. Encinas Cerezo

Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid

#### Resumen

Los venenos de las serpientes constituyen una mezcla de más de 20 polipéptidos distintos, donde se incluyen enzimas, toxinas y pequeños péptidos. Su inoculación mediante mordedura puede producir diversos tipos de intoxicación, cuyos síntomas se resumen en dos cuadros patológicos: neurotóxico y hemotóxico. La gravedad del proceso depende de factores propios del veneno, de la propia mordedura y de la presa y las lesiones, en algunos casos, pueden ser permanentes. El protocolo de actuación en caso de envenenamiento se basa en tres puntos: actuaciones de primeros auxilios (extracción del veneno, corte del riego linfático), tratamiento etiológico (administración de sueros antiofídicos) y tratamiento sintomático (farmacológico o quirúrgico).

**Palabras clave:** Serpientes venenosas; veneno neurotóxico; veneno hemotóxico; suero antiofídico.

#### Summary

Snake venoms are mixtures of more than 20 different polypeptides where enzymes, toxins and small peptides are included. Snakes inoculate their venom during the bite and then different envenomations can occur. The symptoms are described by two pathological processes: neurotoxic and haemotoxic. The gravity of the intoxication depends on some venom, bite and catch factors and sometimes the injuries can be everlasting. When a human being is bitten by a venomous snake, three steps must be taken: first aid (venom extraction and lymphatic circulation cut) and etiological (specific anti-venom serum administration) and symptomatic (pharmacological or surgical) treatment.

**Key words:** Venomous snakes; neurotoxic venom; haemotoxic venom; anti-venom serum.

#### Introducción

La distribución de las poblaciones de las distintas especies de serpientes varía en las distintas regiones y latitudes del planeta. Algunos de los individuos de esta *Clase* se conocen como venenosos, ya que son capaces de producir una intoxicación en otros animales debido a

la inoculación mediante mordedura del veneno de sus glándulas salivales. El hombre ha aprendido a convivir con la fauna autóctona de su entorno y así, la población de las distintas regiones conoce cómo actuar para prevenir y tratar las mordeduras de serpientes. Sin embargo, cada vez es más frecuente encontrar serpientes como mascotas, lejos de su hábitat natural y, aunque la gran mayoría son inofensivas, la comercialización de serpientes venenosas está aumentando. En algunos casos, los propietarios no conocen la peligrosidad ni las consecuencias de estos animales y tampoco suelen estar preparados para reaccionar en caso de mordedura. Por todo ello, en este trabajo se presenta un análisis crítico de la documentación encontrada sobre los tipos de venenos, sus mecanismos de su acción, los cuadros patológicos que causan y los tratamientos basados en la administración de antídotos.

### **Desarrollo**

En la actualidad se conocen más de 2000 especies de serpientes, de las cuales sólo unas 300 son venenosas. Estas serpientes utilizan sus venenos para atacar e inmovilizar a sus presas y facilitar así su ingestión y digestión; pertenecen a las familias Colubridae (“boomslang”, serpiente del vino), Elapidae (cobra, mamba, coral), Hydrophiidae (serpientes marinas), Viperidae (serpientes del viejo mundo: víboras, “puff adder”) y Crotalidae (boca de algodón, cascabel).

El 95% del contenido seco del veneno de serpiente está formado por polipéptidos que incluyen enzimas, toxinas y pequeños péptidos capaces de modificar la fisiología de los animales envenenados. Se han identificado más de 20 enzimas distintas, de las cuales, 12 se encuentran en la mayoría de los venenos y una de ellas (la hialuronidasa) es común a todos ellos; la función de esta enzima es facilitar la distribución del veneno por los distintos tejidos de la presa (Karalliedde, 1995). Los distintos componentes de los venenos de las serpientes ejercen sus efectos tóxicos sobre diversas dianas toxicológicas y, por otra parte, una misma estructura biológica puede ser diana común a varias toxinas, pertenecientes a distintas familias de proteínas y presentes en los venenos de diversas especies de serpientes.

A pesar de las diferencias en composición y desarrollo de actividad de los venenos de las serpientes, éstos se clasifican, en función de los cuadros patológicos que desarrollan, en dos grandes grupos: neurotóxico y hemotóxico. Ambos cuadros cursan con debilidad generalizada, dolor e inflamación local, mediada principalmente por metaloproteasas (Pereira et al., 2005). El cuadro hemotóxico es producido por el veneno de casi todas las familias de serpientes, excepto Hydrophiidae. Su mecanismo de acción está mediado por la fosfolipasa A<sub>2</sub>, metaloproteasas, lectinas y desintegrinas y afecta tanto a las células sanguíneas,

principalmente plaquetas y linfocitos (Du et al., 2006), como a los factores sanguíneos de la coagulación, produciendo graves alteraciones en la hemostasia. El estudio de las proteínas anticoagulantes de estos venenos ha contribuido al entendimiento de los mecanismos moleculares de la coagulación sanguínea y ha aportado datos para desarrollar fármacos utilizados en el tratamiento de la diátesis trombótica (Kini, 2006). El cuadro neurotóxico es producido por el veneno de las serpientes de las familias Elapidae e Hydrophidae, mediante dos mecanismos de acción diferentes. El mecanismo presináptico es producido por  $\alpha$ -neurotoxinas, que producen bloqueo de los canales de  $K^+$  del botón terminal, o por  $\beta$ -neurotoxinas, que provocan el vaciado de las vesículas de acetilcolina; ambas provocan una estimulación inicial, previa a una parálisis flácida de tipo irreversible. El mecanismo postsináptico se produce por el bloqueo irreversible del receptor nicotínico por las  $\alpha$ - y  $\kappa$ -neurotoxinas, lo que produce una parálisis flácida de rápida aparición que suele provocar la muerte del individuo. A diferencia del anterior, responde bien a la administración de antivenenos (Tsetlin y Hucho, 2004), ya que actúan a nivel extracelular.

La gravedad de los distintos cuadros tóxicos se clasifica en una escala del I al IV atendiendo a varios factores: severidad del dolor, inducción de coagulopatía, hipotensión o presencia de respiración débil. En la gravedad y el pronóstico del proceso también influyen el lugar de la mordedura, la especie de serpiente, la cantidad de veneno inoculado y otros factores del individuo afectado, como el peso, la edad, y el estado general de salud. Algunas de las lesiones y alteraciones consecuentes a la mordedura, como son la parálisis total o parcial, la amputación de miembros o los dolores recurrentes en el lugar de la mordedura, pueden perdurar durante toda la vida en el individuo agredido (Juckett y Hancox, 2002).

La actuación en caso de envenenamiento, en cualquier caso, ha de ser rápida ya que de la agilidad con que se realice el tratamiento depende en gran medida la evolución posterior del proceso. En primer lugar se ha de intentar tranquilizar a la persona agredida, inmovilizar la extremidad o zona afectada y se le aplicarán primeros auxilios orientados a evitar que el veneno inoculado se distribuya por el resto del organismo. Consisten en extraer el veneno del interior del organismo por la misma vía que fue inoculado con ayuda de una bomba de succión, sin realizar sangrado de la zona, y evitar el retorno linfático aplicando una ligera presión (aproximadamente 20 mm de Hg) en una zona proximal al lugar del mordisco, descartando la aplicación de torniquetes. Tampoco estarían indicados otros procedimientos, muy populares pero poco efectivos, como son la aplicación local de hielo o de descargas eléctricas. Tras esta primera actuación el enfermo debe ser trasladado a un hospital en el menor tiempo posible donde se continuará el tratamiento.

En segundo lugar, se procede a aplicar un tratamiento etiológico (administración de sueros antiofídicos) y sintomático (farmacológico o quirúrgico) en los casos en que sean necesarios, ya que se ha valorado que el 25% de los individuos mordidos por serpientes venenosas no llegan a presentar un cuadro de intoxicación (Gutiérrez et al., 2007). Actualmente se encuentran disponibles dos productos comerciales con este tipo de sueros: uno contiene inmunoglobulinas completas de caballo (ACP: Antivenin Crotalidae Polyvalent) y otro (todavía en fase de estudio clínico), con inmunoglobulina fraccionada de oveja (ovine Fab antivenin: CroFab®). El primero presenta mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad (urticaria y anafilaxis) y enfermedad del suero; y con el segundo se ha descrito la aparición de coagulopatías recurrentes. Es importante realizar una adecuada elección del suero, así como un seguimiento monitorizado del paciente apoyado en tratamiento coadyuvante: hidratación y premedicación con antihistamínicos. También es importante valorar el uso repetido de estos preparados ya que pueden desarrollar efectos secundarios que finalmente originan trombocitopenia y coagulopatías (Seifert y Boyer, 2001).

### **Conclusiones**

1. El estudio de los mecanismos de acción por el que actúan los venenos de serpiente constituye una valiosa información aplicada al tratamiento de la mordedura de estos animales y al descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas.
2. La inmunotociterapia es, en la actualidad, el único tratamiento etiológico y eficaz frente a la mordedura de serpientes venenosas. Sin embargo, a pesar de los últimos avances en este campo, todavía no se dispone de sueros específicos para muchos de los venenos conocidos de serpientes.

### **Bibliografía**

- Du,XY, Sim, DS; Lee, WH y Zhang, Y.** 2006. Blood cells as targets of snake toxins. *Blood Cell. Mol. Dis.*, 36: 414-421.
- Gutierrez, JM, Lomonte, B, Leon, G, Rucavado, A, Chaves, F y Angulo, Y.** 2007. Trends in snakebite envenomation therapy: scientific, technological and public health considerations. *Curr. Pharm. Design*, 13: 1935-1950.
- Juckett, G, y Hancos, JG.** 2002. Venomous snakesbites in the United States: management review and update. *Am. Family Physician*, 65, 1367-1374.
- Karalliedde, L.** 1995. Animal toxins. *British Journal of Anaesthesia*, 74: 319-327.
- Kini, RM.** 2006. Anticoagulant proteins from snake venoms: structure, function and mechanism. *Biochem. J.*, 397: 377-387.

**Pereira, CF, Fernandez, CM, Zuliani, JP y Zamuner, SF.** 2005. Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. Mem. I. Oswaldo Cruz, 100: 181-184.

**Seifer, SA y Boyer, LV.** 2001. Recurrente phenomena alter immunoglobulin therapy for snake envenomations: Part 1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immuno-globulin antivenoms and related antibodies. Ann. Emerg. Med., 37: 189-195.

**Tsetlin, VI y Hucho, F.** 2004. Snake and snail toxins actino on nicotinic actylcholine receptors: fundamental aspects and medical applications. FEBS Lett., 557: 9-13.