

Oftalmoplejía asociada a neurotoxicidad por veneno de serpiente: presentación de un caso y revisión de la literatura

Ophthalmoplegia associated with snake venom neurotoxicity: case report and literature review

Guillermo González Manrique (1), Orfa Motta (2), Cristhian Ramírez (3), Luis Peña (4)

RESUMEN

El accidente ofídico es la lesión resultante de la mordedura de una serpiente, en el caso de ofidios venenosos se puede producir inoculación del veneno, constituyéndose además en ofidiotoxicosis. Esta entidad ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad tropical olvidada. En el caso de Colombia constituye un problema aún vigente con una incidencia nacional de 9.7 casos por 100.000 habitantes, según datos reportados en el 2012. Las manifestaciones clínicas y la evolución de los pacientes se encuentran en relación directa con la composición del veneno de la serpiente, el cual es una especie específica. El propósito del presente artículo es describir, por medio de un caso clínico las características semiológicas y fisiopatológicas de un caso de ofidiotoxicosis con complicaciones neurológicas, haciendo una revisión de la literatura actual. Presentamos el caso de un paciente masculino, de 54 años de edad, que sufrió accidente ofídico grave, se discute con detalle las situaciones que pudieron haber contribuido al desenlace del paciente.

PALABRAS CLAVE: neurotoxicidad, ofidiotoxicosis, oftalmoplejia, serpiente, envenenamiento (DeCS).

SUMMARY

The ophidian accident is the injury resulting from the bite of a snake, in the case of venomous snakes venom inoculation may occur, constituting itself in ophidiotoxicosis. This entity has been declared by the world health organization as a forgotten tropical disease. In the case of Colombia, this is still a problem, with a national incidence of 9.7 cases per 100,000 inhabitants, according to data reported in 2012. The clinical manifestations and evolution of the patients are directly related to the composition of the venom of the Snake which is specific species. The purpose of the present article is to describe, through a clinical case, the semiological and pathophysiological characteristics of a case of ophiotoxicosis with neurological complications, making a review of the current literature. We present the case of a 54-year-old male patient who presented a severe ophidian accident, discussing in detail the situations that might have contributed to the outcome of the patient.

KEY WORDS: neurotoxicity, ophidism, ophthalmoplegia, snake, poisoning (MeSH).

- (1) Neurólogo Clínico, Universidad Nacional de Colombia. Médico Internista, universidad Surcolombiana. Jefe del departamento de neurofisiología Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Docente de medicina interna pregrado, Universidad Surcolombiana. Docente de Postgrado de medicina interna – área neurología, Universidad Surcolombiana.
- (2) Medica Internista universidad Surcolombiana, Docente de medicina Interna y semiología Universidad Surcolombiana. Neiva Huila
- (3) Médico residente de medicina interna universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva Huila
- (4) Médico interno, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva Huila

INTRODUCCIÓN

La ofidiotoxicosis es el envenenamiento por la picadura de las serpientes venenosas. Esta patología ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad tropical olvidada. La mayoría de los casos se presenta en personas de escasos recursos en países en desarrollo del trópico y subtropical, donde se reúnen todas las condiciones geográficas, climáticas y socioculturales con un impacto importante en la carga global de salud, en especial en la población rural y de oficios agrícolas, lo que ha generado un verdadero problema de salud pública global¹.

En el mundo anualmente se producen alrededor de 5 millones de accidentes ofídicos o picaduras por serpientes; dos millones de casos presentan envenenamiento entre 20.000 a 125.000 muertes². Para Latinoamérica se estiman 150.000 eventos con alrededor de 5000 víctimas mortales relacionadas³. En Colombia, según datos reportados en el 2012 a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública, 4.526 casos se confirmaron clínicamente, con una incidencia nacional de 9.7 casos por 100.000 habitantes.

Dependiendo del tipo de serpiente involucrada se pueden tener diversos cuadros clínicos; por un lado, están los que predominan los síntomas locales como edema y necrosis de los tejidos blandos; hay otros en los cuales se presentan síntomas sistémicos y por último los que se asocian a síntomas neurológicos. Las complicaciones neurológicas serias incluyen parálisis muscular y eventos cerebrovasculares. Sin embargo, los síntomas relacionados a disfunción de la unidad de la placa neuromuscular se presentan a pocas horas luego de la inoculación del veneno¹.

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino, que presentó accidente ofídico tipo crotálico por picadura de la serpiente “cascabel”, inicialmente presentó compromiso hematológico, renal y respiratorio grave, con documentación ulterior del compromiso neurológico de tipo oftalmoplejía y ptosis palpebral.

Presentación del caso

Paciente de 54 años de edad de sexo masculino procedente del municipio de Paicol, Huila, de ocupación ganadero. Consultó al hospital de primer nivel de atención del municipio en mención por presentar cuadro clínico de 12 horas de evolución, caracterizado por mordedura de serpiente “cascabel” en el dorso de su mano derecha con posterior dolor intenso y edema progresivo de la extremidad afectada, por lo que consulta a dicho centro. En su atención inicial recibió manejo sintomático y fue remitido a segundo nivel de complejidad para manejo específico. Es allí donde suministran 6 ampollas de suero antiofídico polivalente; sin embargo, durante la estancia presentó deterioro respiratorio progresivo con criterios de falla ventilatoria lo que obligó a

inicio de soporte ventilatorio mecánico invasiva y referencia a nuestra institución para manejo en unidad de cuidado intensivo. Al examen físico de ingreso se encontraba en estado de sedación por intubación con los siguientes hallazgos notados como positivos o anormales: las pupilas eran isocóricas e hiporeactivas, en su extremidad superior derecha presentaba lesiones puntiformes de predominio en el dorso de la mano con edema moderado; no había presencia de necrosis, flictenas u otras lesiones de consideración. Además, en su catéter vesical se documentó orina hematuria. Sus paraclínicos de ingreso mostraron compromiso miopático severo, con elevación marcada de creatin quinasa total y elevación de azoados. Sus gases arteriales de revelaron acidosis metabólica e hiperlactatemia. Durante el seguimiento presentó evolución tórpida, aunado a aumento progresivo de azoados y oligo-anuria, que obligó a inicio de terapia de reemplazo renal. En la tabla 1 se muestra la evolución paraclínica del paciente.

Fue trasladado a la unidad de cuidado intensivo para continuar manejo y vigilancia estricta. Permanece en dicha unidad por periodo de 8 días donde se logra retiro de la ventilación mecánica invasiva; sin embargo, luego de retirar la sedo-analgésia, se notó que el paciente presentaba imposibilidad para realizar la apertura ocular, con ptosis bilateral y además compromiso de los movimientos oculares, con una parálisis completa dado el compromiso pupilar (figura 1). Su fuerza muscular estaba conservada, además sin alteración de la sensibilidad, pero con arreflexia. El resto del examen neurológico no presentaba alteraciones. Su tomografía de cráneo simple (figura 2) no reveló alteraciones tipo sangrados o áreas de isquemia, tampoco lesiones ocupantes de espacio.

Fue egresado de la unidad de cuidado intensivo a sala de hospitalización general. Se decidió iniciar manejo terapéutico con piridostigmina para evaluar la respuesta.. Su evolución neurológica no tuvo cambios significativos respecto a lo mencionado con dicho manejo. Además, persistió con compromiso renal importante y necesidad de terapia renal extracorpórea. El paciente fue egresado para su hogar de residencia con indicación de diálisis interdiaria y manejo de rehabilitación; aproximadamente 1 mes luego del egreso hospitalario, acudió a control por consulta externa, encontrando una función de los músculos extraoculares normales, pero con persistencia de compromiso a nivel pupilar y logrando retiro del soporte dialítico.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente que presentó de forma tardía compromiso neurológico de la unión neuromuscular, con síntomas sistémicos iniciales severos a nivel hematológico, respiratorio y renal.

Tabla 1. Resumen de los paraclínicos tomados durante la hospitalización del paciente

FECHA	(13/07/16)	(16/07/16)	(18/07/16)	(24/07/16)
ELECTROLITOS				
SODIO (mEq/l)	139	137,1	139,3	138,7
POTASIO (mEq/l)	3,79	4,78	4,39	5,15
PRUEBAS DE FUNCION RENAL				
BUN (mg/dl)	23,89	47,08	86,67	60,35
CREATININA (mg/dl)	1,81	3,98	5,91	5,42
HEMOGRAMA				
WBC (10 ³ x mm ³)	8,3	20,9	19,8	15,4
Neutrofilos (%)	83,9	92,5	91,2	89,3
Linfocitos (%)	5,7	3,8	3,1	5,8
Monocitos (%)	8,4	3,1	4,6	3,5
RBC (10 ⁶ x mm ³)	6,09	4,59	4,38	4,62
Hb (g/dl)	6,09	13,7	13,3	13,8
Hto (%)	18,5	39,2	37,3	39
VCM (fl)	88,9	85,4	85,1	84,4
MCH (pg)	30,3	29,8	30,3	29,9
MCHC (%)	35,1	36,6	36,7	37
RDW (%)	13	13	12,9	13,4
Plaquetas (10 ³ x mm ³)	173	142	160	291
PRUEBAS DE COAGULACIÓN				
PT (segundos)	23,9	11,5	11	11,3
CONTROL PT (segundos)	10,9	10,9	10,9	10,9
INR	2,16	1,05	1,01	1,04
PTT (segundos)	27	21,6	22	24,9
CONTROL PTT (segundos)	29,1	29,1	29,1	29,1
CREATINFOSFOQUINASA (U/l)				
(13/07/16): 20710,23 - (15/07/16): >1000				
ANTIGENOS HIV, SEROLOGIA VDRL, HEPATITIS B Y C				
NO REACTIVOS				
PROTEINA C REACTIVA (mg/dl)				
(13/07/16): 5,86 - (20/07/16): 9,43				
FIBRINOGENO (mg/dl)				
(13/07/16): 323 - (15/07/16): 429				



Figura 1. Se demuestra en la fotografía la imposibilidad para realizar los movimientos oculares, con la presencia además de ptosis palpebral. La fotografía se reproduce con autorización del paciente.

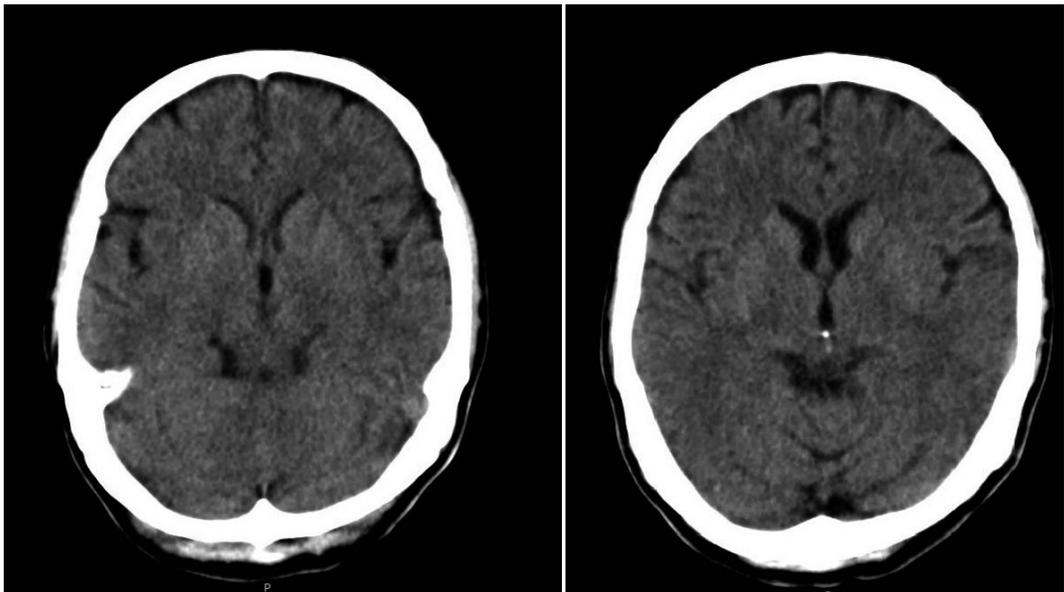


Figura 2. Tomografía de cráneo simple. Se aprecian cambios asociados a la edad del paciente. No hay evidencia de lesiones isquémicas, hemorrágicas u ocupantes de espacio.

El veneno de las serpientes usualmente es una mezcla de proteínas, carbohidratos y otras sustancias. Muchos de estos componentes están dirigidos a inmovilizar y matar la presa con propiedades diversas como citotoxicidad, hipotensores, neurotoxicidad y efectos pro/anticoagulantes. La composición del veneno es especie específico⁴. Las neurotoxinas son los mayores componentes del derivado de algunas serpientes, particularmente elapídicas. Estas toxinas no cruzan la barrera hematoencefálica, pero causan parálisis afectando la transmisión neuromuscular a nivel presináptico o postsináptico. Las neurotoxinas presinápticas son complejas con actividad de fosfolipasa A2 (llamadas β -Neurotoxinas) e inhiben la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica, acción por lo general irreversible⁵. Entre estas podemos encontrar: taipoxina, paradoxina, trimucrotoxina, viperotoxina, textilotoxina y comotoxina. Por otro lado, las toxinas de acción postsináptica o α -neurotoxinas son complejos proteínicos en dedos de zinc con un mecanismo de acción al curare, causando un bloqueo reversible de los receptores de acetilcolina⁴; la mejor caracterizada es la irditoxina. Algunos venenos contienen los dos tipos de tóxicos.

Las manifestaciones neurológicas en el accidente ofídico se deben a los efectos tóxicos (actividad procoagulante/anticoagulante) o neurotoxicidad. Dichos efectos pueden combinarse causando un daño más severo. Las tasas de prevalencia de la debilidad muscular varían entre las series y con la especie de serpiente. Además, algunas diferencias metodológicas y la falta de uniformidad en la descripción son los factores de la base de esta falta de uniformidad. Los estudios epidemiológicos confiables realizados en África (donde el accidente ofídico elapídico es el más común, que a su vez es el que mayor número de casos de debilidad muscular produce) muestran que del 2-12% de las picaduras por serpientes en esta región cursan con debilidad muscular^{1,6}. La ptosis palpebral es reportada entre 70-93 % de los pacientes y la debilidad de los músculos extraoculares entre 68-82 %⁷. La debilidad de los músculos de la respiración es reportada entre el 27 y 87 %. Vale la pena destacar que muchos pacientes que presentan neurotoxicidad desarrollan ptosis y oftalmoplejía, sin embargo, solo una pequeña cantidad presenta compromiso de los músculos respiratorios, con factores aun no claros. No ha sido estudiada la posibilidad de distintos patrones de debilidad muscular en el accidente ofídico, como por ejemplo lo que se puede notar en los pacientes con miastenia gravis (unos tienen compromiso ocular y otros generalizados). Los músculos extraoculares difieren desde el punto de vista de desarrollo, metabólico, inmunológico, histológico de otros grupos musculares. Adicionalmente hay diferencias en cuanto a la cantidad y concentración de las isoformas de los receptores de acetilcolina a este nivel;

todo lo anterior quizá explique el compromiso preferente en esta patología⁸.

Otra de las manifestaciones que vale la pena mencionar es la posibilidad de que se presente enfermedad cerebrovascular tanto de origen isquémico como hemorrágico. No obstante, hay una enorme variabilidad con respecto a la metodología de estos estudios, la mayoría provenientes de reportes de casos y series pequeñas, incluso algunos estudios sin la posibilidad de realizar una tomografía cerebral. Por ejemplo, en un estudio realizado en Martinica, 7 pacientes con infartos cerebrales, se reportaron de 109 accidentes ofídicos (6.4 %) sin embargo, sin información clara de los estudios tomográficos⁹. Hay un estudio realizado en Ecuador más reciente que muestra una prevalencia del 2.6 % de complicaciones cerebrovasculares en 309 pacientes atendidos por picaduras de serpientes¹⁰. Contando estos, en total hay 25 casos bien documentados de infartos cerebrales y 12 de hemorragia intracraneal. En nuestro medio, Angarita y colaboradores en el año 2003 presentaron el caso de un paciente de 11 años de edad, que sufrió un accidente ofídico y dentro de las manifestaciones documentan síndrome piramidal con imágenes cerebrales sugestivas de evento isquémico (resonancia cerebral) en un paciente con un compromiso cardiovascular y hematológico importante¹¹. Al igual que su reporte, la causa de los mismos es muy controversial con varios planteamientos que incluyen hipercoagulabilidad, daño endotelial, vasculitis inmunomediadas e hipotensión sistémica. Al parecer todo está en relación a efectos protrombóticos y daño endotelial de las toxinas del veneno. La localización de las lesiones, la cantidad y los hallazgos de la angiografía (oclusión de arteria de tamaño mediano y grande) realizada en algunos pacientes no apoyan a la hipotensión o vasculitis como causas de los mismos¹.

Algunos otros cuadros reportados de manera muy ocasional incluyen: neuritis óptica, ataxia cerebral, encefalomielitis aguda diseminada y mioquimias¹²⁻¹⁴. Hay varios casos reportados de síndrome de Guillain – Barré, sin embargo, hay un solo estudio que ha demostrado reactividad cruzada de la respuesta inmune, el huésped a proteínas glicosiladas del veneno de las serpientes contra gangliósidos GM2¹⁵.

El tratamiento en general se realiza con los antivenenos (suero antiofídico) para el manejo de las mencionadas complicaciones. Hay varios reportes de casos en donde se plantea el beneficio de los inhibidores de la acetilcolinesterasa apelando a la fisiopatología similar a la miastenia gravis a nivel postsináptico. Algunos utilizan el test de efedronio para predecir la respuesta a la neostigmina¹⁶. También hay reportes que demuestran no efectividad de dichos medicamentos¹⁷.

En nuestro caso podemos ver varios contrastes: primero, este accidente ofídico es poco frecuente en nuestro medio.

Segundo, la progresión de los síntomas es muy particular, posiblemente siendo la debilidad de los músculos respiratorios lo que generó la falla ventilatoria inicial sin conocer datos claros de compromiso de los músculos extraoculares antes de esta complicación; lo usual es en primer lugar el compromiso de músculos extraoculares seguido por los músculos de la respiración, que de igual forma no es tan frecuente encontrarlos juntos. Tercero, la falta de efectividad del inhibidor de la acetilcolinesterasa usado como manejo,

con datos contradictorios en este aspecto. Por último, cabe destacar la evolución favorable del paciente, con la recuperación notoria de los movimientos oculares, lo que concuerda con la mayoría de casos descritos en la literatura médica mundial.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Del Brutto OH, Del Brutto VJ. Neurological complications of venomous snake bites: a review. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(6):363-72.
2. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS medicine.* 2008;5(11):e218.
3. Guticigura Irrez JM, Williams D, Fan HW, Warrell DA. Snake-bite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon:official journal of the International Society on Toxinology.* 2010;56(7):1223-35.
4. Doley R, Kini RM. Protein complexes in snake venom. *Cellular and molecular life sciences: CMLS.* 2009;66(17):2851-71.
5. Tedesco E, Rigoni M, Caccin P, Grishin E, Rossetto O, Montecucco C. Calcium overload in nerve terminals of cultured neurons intoxicated by alpha-latrotoxin and snake PLA2 neurotoxins. *Toxicon:official journal of the International Society on Toxinology.* 2009;54(2):138-44.
6. Blaylock R. Epidemiology of snakebite in Eshowe, KwaZulu-Natal, South Africa. *Toxicon:official journal of the International Society on Toxinology.* 2004;43(2):159-66.
7. Seneviratne U, Dissanayake S. Neurological manifestations of snake bite in Sri Lanka. *J Postgrad Med.* 2002;48(4):275-8; discussion 8-9.
8. Yu Wai Man CY, Chinnery PF, Griffiths PG. Extraocular muscles have fundamentally distinct properties that make them selectively vulnerable to certain disorders. *Neuromuscul Disord:NMD.* 2005;15(1):17-23.
9. Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V, et al. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. Members of the Research Group on Snake Bite in Martinique. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92(5):542-5.
10. Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto OH. Stroke following *Bothrops* spp. snakebite. *Neurology.* 2003;60(10):1577-80.
11. Alberto AJ, Felipe CL. Infarto cerebral y accidente ofídico. *Acta Neurol Colomb.* 2003;1(19):75-9.
12. Davenport RC, Budden FH. Loss of sight following snake bite. *Br J Ophthalmol.* 1953;37(2):119-21.
13. Awasthi R, Narang S, Chowdhury PP. Cerebellar ataxia following snake bite. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2010;58:391-3.
14. Tripathy S, Routray PK, Mohapatra AK, Mohapatra M, Dash SC. Acute demyelinating encephalomyelitis after anti-venom therapy in Russell's viper bite. *Journal of medical toxicology: J Med Toxicol.* 2010;6(3):318-21.
15. Neil J, Choumet V, Le Coupance A, d'Alayer J, Demeret S, Musset L. Guillain-Barre syndrome: first description of a snake envenomation aetiology. *J Neuroimmunol.* 2012;242(1-2):72-7.
16. Watt G, Theakston RD, Hayes CG, Yambao ML, Sangalang R, Ranoa CP, et al. Positive response to edrophonium in patients with neurotoxic envenoming by cobras (*Naja naja philippinensis*). A placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 1986;315(23):1444-8.
17. Anil A, Singh S, Bhalla A, Sharma N, Agarwal R, Simpson ID. Role of neostigmine and polyvalent antivenom in Indian common krait (*Bungarus caeruleus*) bite. *J Infect Public Health.* 2010;3(2):83-7.