Desenlace fatal por loxoscelismo cutáneo visceral

Alcides Zambrano F¹, Jorge González C^{2a},
Guillermo Callejas G³.

Severe loxoscelism with lethal outcome. Report of one case

Loxoscelism, is caused by the bite of Loxosceles laeta spiders. It has two clinical forms: cutaneous loxoscelism (CL) and viscerocutaneous loxoscelism (VCL). VCL is characterized by hematuria, hemoglobinuria, jaundice, fever and sensorial involvement. In severes cases there is massive hemolysis and renal failure, with high letality. We report a 71 year-old man, brought to the hospital five days after suffering a spider bite. The patient was admitted with a severe kidney failure, hemolysis, metabolic acidosis and clotting disorder. The patient was managed with adrenal steroids and dialysis but died five weeks after hospital admission. This particular patient consulted late and had multiple factors of poor prognosis. (Rev Méd Chile 2005; 133: 219-23).

(Key-words: Arachnidism; Kidney failure, acute; Loxosceles venom)

Recibido el 1 de julio, 2004. Aceptado en versión corregida el 19 de octubre, 2004.

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Antofagasta. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Antofagasta. ³Servicio de Medicina, Hospital Regional de Antofagasta.

^aTecnólogo Médico. Doctor en Ciencias.

El loxoscelismo es un cuadro tóxico producido por el veneno de las arañas del género *Loxosceles*. En Chile, este cuadro, descrito en la primera mitad del siglo pasado, es producido por la mordedura de *Loxosceles laeta*, comúnmente denominada araña de los rincones^{1,2}.

L. laeta tiene hábitat intradomiciliario y hábitos nocturnos, por lo que el accidente o inoculación del veneno ocurre preferentemente durante el sueño nocturno o en las primeras horas de la mañana. El veneno de *L. laeta* presenta un efecto dermonecrótico, hemolítico, vasculítico y coagu-

lante³. Estudios experimentales con veneno de *Loxosceles intermedia* han demostrado la presencia de esfingomielinasas, que serían las responsables de la necrosis dérmica y la hemólisis, que es complemento dependiente⁴⁻⁷.

Tras la mordedura, el cuadro de intoxicación puede presentarse bajo dos formas clínicas: loxoscelismo cutáneo (LC) o loxoscelismo cutáneo-visceral (LCV)^{8,9}.

Escasos estudios se han publicados sobre la clínica y la epidemiología del loxoscelismo en el norte de Chile. Un estudio realizado en Antofagasta, que analizó quince casos de loxoscelismo en niños, mostró que diez casos presentaron LC (66,7%), mientras que cinco (33,3%) presentaron

Correspondencia a: Dr. Alcides Zambrano F. Casilla 271
Correo Antofagasta. E-mail: alcidedu@yahoo.es

LCV. Solamente un niño (6,7%) falleció¹⁰. De igual manera, un estudio epidemiológico realizado en esta misma ciudad, comunicó que de un total de 207 hogares investigados, 102 (49,2%), mostraron la presencia de *L. laeta*. Es, quizá, por esta razón que en Antofagasta la mordedura por araña de los rincones no es un motivo inusual de consulta. Efectivamente, considerando solamente el Servicio de Medicina del Hospital Regional, entre el 1° de julio y 31 de diciembre de 2003 se registraron 70 ingresos por cuadros de loxoscelismo. En nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ingresaron en el mismo período dos pacientes con LCV grave e insuficiencia renal aguda (IRA).

Comunicamos el caso de un paciente adulto mayor con LCV grave, que evolucionó con IRA, requiriendo de hemodiálisis y manejo en UCI, falleciendo después de una hospitalización prolongada.

CASO CLÍNICO

Varón de 71 años, sin antecedentes mórbidos, traído por familiares al Servicio de Urgencia del Hospital «Dr. Leonardo Guzmán» de Antofagasta. Los familiares describieron un cuadro de cinco días de compromiso progresivo de su estado general y una lesión dolorosa en dorso, que apareció luego de la mordedura de una araña de los rincones. Tres días antes del ingreso presentó compromiso de conciencia, vómitos, polipnea, palidez, ictericia, orina de escaso volumen y de color café oscuro. Al examen físico de ingreso, se observó una lesión cutánea de 10 cm, dolorosa, de color violáceo y centro necrótico, localizada en la región interescapular. El paciente estaba soporoso, agitado, 13 puntos de la escala de Glasgow, con leve deshidratación. Signos vitales: presión arterial de 127/87 mmHg, Fc 150 x', temperatura axilar de 38,5°C, F. resp 30 x' y saturación de 95% al aire ambiental. Los exámenes cardíaco y pulmonar fueron normales. Al examen neurológico no se observó déficit focal y no presentaba signos meníngeos.

El laboratorio reveló alteración de la función renal, acidosis metabólica severa, alteraciones de la coagulación, hemólisis intensa y presencia de hemoglobinuria (Tabla 1). El paciente ingresó a la UCI con los diagnósticos de LCV grave, IRA

oligúrica y anemia hemolítica severa. El manejo incluyó hidratación parenteral con cristaloides, corrección del trastorno ácido-base mediante infusión de bicarbonato de sodio, administración de gluconato de calcio y transfusiones de derivados sanguíneos. Se iniciaron corticoides y antihistamínicos por vía parenteral. Evolucionó con persistencia del sopor, anuria y mayor retención nitrogenada, por lo cual se realizó una hemodiafiltración venovenosa continua por 24 h, siendo necesario repetir el procedimiento al tercer y sexto día. La evaluación neurológica del paciente concluyó que el compromiso de conciencia se derivó de sus trastornos metabólicos. La tomografía axial computada de encéfalo fue normal. Al noveno día de hospitalización se realizó la primera hemodiálisis convencional, siendo bien tolerada. El paciente se mantuvo estable, aunque con sopor superficial, lo que permitió su traslado a la Unidad de Tratamientos Intermedios (TIM). El paciente continuó anúrico, por lo cual se mantuvo en hemodiálisis trisemanal. Durante la segunda hemodiálisis, realizada en TIM, presentó una taquiarritmia completa por fibrilación auricular, por lo cual se interrumpió el procedimiento dialítico y se indicó amiodarona intravenosa, lográndose la conversión a ritmo sinusal. En las hemodiálisis posteriores no se comunicaron incidentes. El hematocrito se estabilizó, no requiriendo nuevas transfusiones. La lesión cutánea evolucionó hacia una escara necrótica de bordes eritematosos, la cual se trató localmente con curaciones. Después de diez días el paciente se mostraba estable, por lo cual se trasladó a sala de Medicina.

Al segundo día de permanencia en sala se hizo el diagnóstico clínico y radiológico de neumonía, que se interpretó como de causa aspirativa, por lo cual el paciente recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona y clindamicina, con buena respuesta.

Después de un mes de hospitalización, el paciente se encontraba enflaquecido y soporoso, con mala tolerancia a la alimentación oral, lo cual obligaba a alimentarlo a través de una sonda nasoyeyunal. Llamaba la atención la persistencia de la anuria. Durante la cuarta semana, el paciente cursó con inestabilidad hemodinámica en la última hora de diálisis (procedimientos de tres horas y media de duración), presentando paroxismos de

fibrilación auricular a pesar del tratamiento antiarrítmico indicado. Finalmente, después de una estadía de cinco semanas, el paciente falleció a consecuencia de un paro cardiorrespiratorio irreversible, en asistolía, luego de un episodio de fibrilación auricular rápida con hipotensión arterial.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del LCV son fiebre, malestar general, compromiso de conciencia, anemia hemolítica, ictericia, hemoglobinuria macroscópica u orina color caoba o «coca-

cola» y alteraciones renales^{9,11}. En el presente caso, estas manifestaciones estuvieron presentes ya al momento del ingreso del paciente, que consultó tardíamente, después de cinco días de ocurrido el accidente. De esta manera, el cuadro de LCV estaba instalado y el efecto multisistémico del veneno inoculado era apreciable.

En este caso, rápidamente se instaló un cuadro de IRA con las características descritas en la literatura⁶. Tradicionalmente, se ha considerado la IRA como resultante del depósito de hemoglobina en los túbulos renales, producto de la hemólisis intravascular. Normalmente, la hemoglobina por su peso molecular y su estrecha unión a haptoglobina, es escasamente filtrada a nivel glomerular.

Tabla 1. Cuadro resumen exámenes de laboratorio

	Día 0	Día 2	Día 5	Día 10	Día 20	Día 30
Glicemia (mg/dl)		659	203		152	126
Nitrógeno ureico (mg/dl)	114	83	126	113	60	45
Creatinina (mg/dl)	6,4	7,68	6,63	8,05	6,0	5,17
Calcemia (mg/dl)	4,7	4,1	8,7	7,1	7,5	8,1
Fosfemia (mg/dl)	10,5			5,7		4,0
Hematocrito (%)	12,4	22,5	24,3	26,4		25
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	23,8	25,7	26,7	26,3	8,3	4,3
Baciliformes (%)	17	1		3	1	
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	174	139	44	60	77	456
Natremia (mEq/L)	138	144	147	137	131	135
Kalemia (mEq/L)	4,8	2,9	3,9	3,9	3,2	3,6
Cloremia (mEq/L)	107	107	110	106	101	103
TTPK (segundos)	23,9		24,1			
Protrombina (%)	54	48	64	80		
Bilirrubina T (mg/dl)	5,0	4,36	1,82	1,05		
Bilirrubina D (mg/dl)			0,82			
Fosf. Alcalinas (U/L)	86	62	130	116		
GOT (U/L)	793	1240	1010	20		
GPT (U/L)	399	539	453	68		
Albuminemia (g/dl)		3,38		3,0	2,9	3,0
pH	7,09	7,32	7,43	7,46		7,45
pO ₂ (mmHg)	131,4		62,9	85,2		98,1
pCO ₂ (mmHg)	17,3	21,1	30,8	28,5		26,7
HCO ₃ (mmol/L)	13,4	10,7	19,2	19,9		18,2
BE (mEq/L)	-22,5	-12,8	-4,0	-2,4		-3,9
Sat O ₂ (%)	96,6	91,8	96,9			97,8
FiO ₂	0,30		0,26	0,21		0,26
VHS (mm/hr)					61	
PCR (mg/dl)	10,1			4,8		

Cuando patológicamente su filtración supera la capacidad absorbente de las células tubulares, aparece hemoglobinuria. A nivel renal la hemoglobina es tóxica, produciendo vasoconstricción intrarrenal por su acción depuradora del óxido nítrico. La hemoglobina precipita en forma de metahemoglobina en orina ácida, formando cilindros y ejerce, además, citotoxicidad directa, la cual es dependiente del hierro¹². Estudios experimentales han mostrado que el veneno de *L. intermedia* es directamente citotóxico para el riñón, observándose hialinización de los tubos distales y proximales, eritrocitos en el espacio de Bowman, colapso glomerular, edema intersticial, vacuolización de las células epiteliales del túbulo y presencia de eosinófilos en el lumen tubular¹³. Se ha reportado el depósito de componentes del veneno en glomérulos, células del epitelio tubular y membranas basales renales¹³. Se ha demostrado que una metaloproteasa actúa sobre estructuras de la membrana basal como la entactina, proteoglicanos y componentes de la matriz celular^{14,15}. Esto ha sugerido que la acción directa del veneno podría llevar a la pérdida de la integridad de vasos y glomérulos, resultando en hemorragia y alteraciones renales¹⁴.

En el manejo de la hemoglobinuria las medidas de prevención de IRA son: hidratación, alcalinización y uso de diuréticos como manitol. Estas medidas sirven sólo antes que se produzca la necrosis tubular aguda (NTA), pero una vez establecida ésta, no han demostrado utilidad. Esto permite explicar porqué en el caso reportado, a pesar de haberse aplicado el tratamiento correspondiente, la IRA no pudo ser corregida.

Considerando que la recuperación de la NTA, en la mayoría de los casos, varía entre 3-4 semanas, el hecho de que el paciente mantuviera una IRA anúrica hasta su muerte, sugiere la

severidad de sus lesiones renales. Lo anterior puede explicarse por la acción de componentes del veneno, que producen daño al asociarse directamente a estructuras del riñón¹³⁻¹⁵, dificultando la resolución de la IRA. Además, otros insultos pudieron haber contribuido a aumentar el daño renal, así como a la perpetuación de la NTA: la inestabilidad hemodinámica observada durante las diálisis y episodios de taquiarritmias, sepsis (por la neumonía aspirativa, que si bien fue tratada oportunamente, pudo haber favorecido en algún grado el daño renal).

En el caso expuesto, el paciente presentaba múltiples factores de mal pronóstico: consulta tardía, edad avanzada, compromiso de conciencia, hemólisis masiva e IRA. Por ello, a pesar del tratamiento recibido en la UCI, el paciente finalmente falleció en el Servicio de Medicina producto de condiciones derivadas de las complicaciones del LCV.

Un estudio sobre 250 casos de loxoscelismo ocurridos en Santiago entre los años 1955-2000, muestra que el LCV se presentó sólo en 47 pacientes (18,8%)¹¹. No obstante no ser el LCV la manifestación más frecuente, es sin duda la más grave, variando su letalidad entre 6,7%-19,1%^{10,11}. De acuerdo a esta experiencia, todos los pacientes que fallecieron presentaron ictericia intensa, hemólisis masiva, IRA y recibieron tratamiento después de las 24 h.

Cabe destacar que el paciente no falleció de manera fulminante en los primeros días que siguieron a la mordedura, sino que de una consecuencia tardía del cuadro, tras una hospitalización prolongada. Esto sugiere que en pacientes añosos, cuadros de envenenamiento severo con apreciable compromiso sistémico, podrían descompensar o desencadenar condiciones crónicas debilitantes que afectarían el pronóstico y sobrevida.

REFERENCIAS

1. ESCUDERO E. Un caso de aracnoidismo mortal en Chile. *Rev Hist Nat* 1936; 39: 339-44.
2. MACCHIAVELLO A. *Loxosceles laeta*, causa del aracnoidismo cutáneo o mancha gangrenosa de Chile. *Rev Chil Hist Nat* 1937; 41: 11-19.
3. ATIAS A. *Parasitología Médica* Ed. Mediterráneo 1ª edición Santiago de Chile 1999; 496-502.
4. PIZZI T. Estudio histopatológico del aracnoidismo necrótico por *Loxosceles laeta*. *Bol Chil Parasitol* 1975; 30: 34-6.
5. ZANETTI VC, DA SILVEIRA RB, DREYFUSS JL, HAOACH J, MANGILI OC, VEIGA SS ET AL. Morphological and biochemical evidence of blood vessel damage and fibrinogenolysis triggered by brown spider venom. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 135-48.

6. GONZALEZ C, SAFFIE A, FARDELLA C, CONTRERAS A. Insuficiencia renal aguda en loxoscelismo cutáneo-visceral. *Rev Méd Chile* 1986; 114: 1155-9.
7. TAMBOURGI DV, MAGNOLI FC, VAN DEN BERG CW, MORGAN BP, ARAUJO PS, ALVES EW ET AL. Sphingomyelinases in the venom of *Loxosceles intermedia* are responsible for both dermonecrosis and complement-dependent hemolysis. *Bioch Biophys Res Commun* 1998; 251: 366-73.
8. SCHENONE H, SUAREZ G. Venoms of Scytodidae. Genus *Loxosceles*. A. Distribution and biology of Venomous Species; Chemistry, Toxicity, Pharmacology, and Mode of Action of Venom. B. Epidemiology, Symptomatology, Pathology, Prognosis, Treatment, and Prevention of Envenomations. En: Bettini S. Ed. *Arthropod Venoms*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978; 247-75.
9. SCHENONE H, SAAVEDRA T, ROJAS A, VILLARROEL F. Loxoscelismo en Chile. Estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1989; 31: 403-15.
10. GUTIERREZ J, SAGUA H. Loxoscelismo en el niño. Análisis de 15 casos. *Rev Chil Pediatr* 1979; 50: 21-7.
11. SCHENONE H. Toxic pictures produced spiders bites in Chile: latrodectism and loxoscelism. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 437-44.
12. AHUADO F, GARCIA S. Fracaso renal agudo asociado con depósitos de pigmentos. En: *Fracaso renal agudo*. 2ª Ed. Masson. Madrid. 2000; 171-193.
13. LUCIANO MN, DA SILVA PH, CHAIM OM, DOS SANTOS VL, FRANCO CR, SOARES MF ET AL. Experimental evidence for a direct cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom in renal tissue. *J Histochem Cytochem*. 2004 52:455-67.
14. VEIGA SS, FEITOSA L, DOS SANTOS VL, DE SOUZA GA, RIBEIRO AS, MANGILI OC ET AL. Effect of brown spider venom on basement membrane structures. *Histochem J* 2000; 32: 397-408.
15. VEIGA SS, ZANETTI VC, BRAZ A, MANGILI OC, GREMSKI W. Extracellular matrix molecules as targets for brown spider venom toxins. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 843-50.