

EFFECTO PROTECTOR DE LA DEXAMETASONA EN LA HIPOTENSION PRODUCIDA POR EL ENVENENAMIENTO BOTROPICO

Drs: Orlando Morales¹ y Jorge Barrientos²

Se hicieron mediciones de presión arterial media en gatos anestesiados con pentobarbital sódico, luego de la administración de 2 y 4 mg/kg. de veneno liofilizado de *Bothrops atrox*. La disminución de presión con estas dosis se comparó con grupos que además del veneno recibieron dexametasona, a razón de 2 mg/kg. El veneno se inyectó intraperitonealmente y el corticoide por vía intravenosa 10 min. después, obteniéndose un registro continuo de presión por 90 minutos. Los valores promedio del descenso de presión fueron mucho menores cuando se administró conjuntamente el corticoide, y difieren significativamente de los grupos que sólo reciben veneno. A los 90 min. la presión disminuyó 54% de los valores iniciales para el grupo de 2 mg/kg. de veneno y sólo 29% cuando se aplicó dexametasona; para el grupo de 4 mg/kg de veneno, la caída de presión fue 66% comparado con 41% cuando se inyectó el corticoide. Los resultados sugieren que la dexametasona tiene un efecto protector en el shock circulatorio producido por envenenamiento botrópico.

Los venenos son fuertes agentes de "stress" y cuando se inyectan en animales de experimentación, a menudo provocan la típica reacción de alarma. Hemorragia frecuente y necrosis adrenocortical se ha encontrado en animales a los cuales se les ha inoculado veneno de serpiente, como resultado de la sobrestimulación y agotamiento de la corteza adrenal.¹

Como es sabido, el organismo reacciona ante las condiciones de "stress" con la liberación de corticoides, lo que hace suponer que tengan un efecto protector el cual podría aumentarse con su administración exógena, en el tratamiento de la intoxicación por veneno de serpientes. Se ha descrito además la utilidad de los corticoides en el tratamiento de diversos tipos de "shock", sobre todo en el hemorrágico^{2,3,4}, y hay evidencias de que el veneno de serpientes produce además del cuadro local, alteraciones hemodinámicas similares a las observadas en el shock circulatorio^{5,6,7}.

En el envenenamiento ofídico se ha observado que las condiciones generales de los pacientes mejoran mucho con la administración de corticoides, además de que no se presentan reacciones alérgicas y la mortalidad disminuye^{8,9,10}.

El efecto protector de los corticoides se ha probado en el envenenamiento por diversas toxinas animales y en varias especies con resultados a menudo contradictorios. Así por ejemplo, con dexametasona se ha demostrado que una adecuada dosis ejerce una acción protectora contra la acción del veneno de *Trimeresurus flavoviridis* en ratas adrenalectomizadas: pero este mismo efecto de prolongar el tiempo de supervivencia no se observó con acetato de desoxicorticosterona¹¹. Resultados similares se han obtenido con el mismo tipo de veneno inyectado en ratas, pues la dexametasona ejerce un fuerte efecto protector que tiende a contrarrestar la acción hipotensiva del veneno, pero el acetato de desoxicorticosterona fue completamente inefectivo¹².

Por los comentarios precedentes, hemos creído justificado probar el efecto de la dexametasona en la intoxicación por veneno de *Bothrops atrox* (terciopelo, fer-de-lance), utilizando en este caso el gato como animal experimental.

MATERIAL Y METODOS:

Se seleccionaron gatos cuyos pesos oscilaban entre 2.0 y 3.0 kg., los cuales fueron anestesiados con pentobarbital sódico al 35% por vía intraperitoneal (i.p.), usando una dosis de 1cc/kg. de peso corporal. Aproximadamente quince minutos luego de la anestesia, se inició la preparación del animal. La carótida se disecó y mediante la inserción de una cánula metálica, la cual comunicaba a un manómetro de mercurio, se realizó el registro de la presión arterial media en un quimógrafo doble, con

1) Profesor Instr. Dpto. Fisiología, Esc. de Medicina, San José Costa Rica.

2) Laboratorios Pfizer, San José, Costa Rica.

aparato inscriptor de tinta y un marcador de tiempo acoplado. Una vena femoral se aisló y cateterizó para usarse como vía de administración del corticoide. El sistema carótida-manómetro contenía solución salina heparinizada, para evitar la coagulación y la interrupción del registro de la presión arterial.

Después de que la preparación animal y el montaje estuvieron preparados, se dejó un período de estabilización de 15 minutos, luego del cual se hicieron tres observaciones de control a intervalos de cinco minutos. Inmediatamente después se procede a la administración del veneno, de *B. atrox*, tomado de un "pool" liofilizado, con una DL₅₀ de 3.65 mg/kg. i.p. para ratón blanco de 16-18 g.

El veneno siempre se usó fresco, recién preparado en solución salina isotónica y sólo en unos pocos casos se utilizó veneno ya diluido, que se había mantenido en congelación por no más de tres días. Aunque el registro de presión arterial fue continuo, se seleccionaron para estudio las variaciones de presión cada 10 minutos durante un período de 90 minutos, excepto las primeras dos observaciones que fueron a intervalos de cinco minutos.

Cada uno de los grupos experimentales constaba de cinco animales, los cuales recibieron los siguientes tratamientos:

- 1.- Testigo, solución salina 0.9% i. p.
- 2.- Dosis baja de veneno: 2 mg/kg. i.p.
- 3.- Dosis baja de veneno i. p. y dexametasona 2 mg/kg. i. v.
- 4.- Dosis alta de veneno: 4 mg/kg. i.p.
- 5.- Dosis alta de veneno i.p. y dexametasona 2 mg/kg. i.v.

El análisis estadístico de los datos se hizo mediante prueba "t"¹³.

RESULTADOS

En todos los grupos experimentales, la administración del veneno en cualesquiera de las dos dosis usadas, produjo una considerable caída de presión. Al cabo de los 90 minutos, el grupo que recibió la dosis baja (2 mg/kg), tuvo un descenso promedio de 84.4 mmHg (54.02%), la caída de presión fue de 103.4 mmHg (66.18%), respecto a los valores control obtenidos en la primera parte de cada experimento. El grupo testigo sólo mostró un descenso de 25.0 mmHg (17.92%), al final de los 90 minutos de observación (cuadro 1).

En el mismo cuadro se ve el efecto protector de la dexametasona, pues cuando se aplica conjuntamente con el veneno, los descensos en presión arterial media fueron mucho menores siendo 41.0 mmHg para la dosis baja

y de 53.0 mmHg para la dosis alta, que representan tan sólo la mitad aproximada, si se compara con los animales que no recibieron el corticoide.

CUADRO No. 1

Descenso promedio (absoluto y relativo) de la presión arterial media (mmHg), en cinco grupos experimentales a los 90 min. de la administración de veneno de *B. atrox*

Tratamientos	Descenso de la Presión arterial Absoluta	Relativa(%)	Número animales
1. 2 mg/kg de veneno	84.4	52.02	5
2. 2 mg/kg de veneno y 2 mg/kg de dexametasona	41.0	29.11	5
3. 4 mg/kg de veneno	103.4	66.18	5
4. 4 mg/kg de veneno y 2 mg/kg de dexametasona	53.0	41.34	5
5. Testigo, NaCl 0.9%	28.0	17.92	5

El cuadro 2 compara las variaciones en presión de los grupos: testigo, dosis baja de veneno y dexametasona con veneno a bajas dosis. Se notan diferencias evidentes entre los tres grupos, las cuales resultan significativas con la prueba "t" ($P < 0.05$), a los 90 minutos.

Como los animales de cada grupo mostraban diferencias grandes en la presión arterial inicial, se redujo a porcentajes para facilitar las comparaciones en los cuadros y figuras. Se observa que la presión arterial media del grupo testigo cae lentamente, en tanto que se muestra una caída rápida en el grupo con veneno. El grupo testigo sufre una caída de aproximadamente 10%, pero el grupo con veneno alcanza a descender cerca del 50% y con dexametasona tan sólo el 27% con base a observaciones al cabo de una hora.

El efecto protector de la dexametasona con dosis mayores del veneno, se observa en el cuadro 3 y aunque el descenso inicial de presión es parecido al que muestra el grupo que recibe dexametasona y el grupo de sólo veneno, a partir del minuto 30 empiezan a diferir entre sí. Estadísticamente las diferencias son significativas ($P < 0.05$) con base a los datos de caída de presión a los 90 minutos.

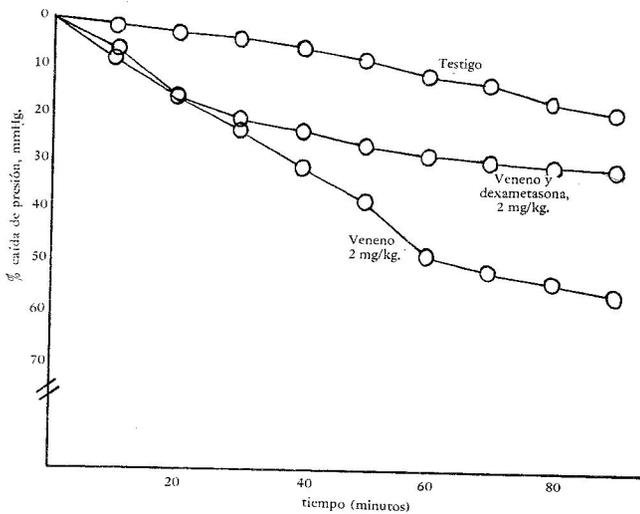
En las gráficas 1 y 2 se observan los cambios porcentuales de los grupos, y en los mismos se nota que la dexametasona reduce la caída de presión arterial media en los gatos.

CUADRO No. 2

DISMINUCION PROMEDIO (ABSOLUTA Y RELATIVA) DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA DE CINCO GATOS EN CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS: TESTIGO, DOSIS BAJA DE VENENO Y DEXAMETASONA, DURANTE NOVENTA MINUTOS

Tiempo (minutos)	Testigo (sol. salina)			Dosis baja veneno, 2 mg/kg			Veneno 2 mg/kg y dexametasona 2mg/kg		
	mmHg	E.E.	%	mmHg	E.E.	%	mmHg	E.E.	%
5	1.2	1.2	0.77	2.6	8.0	1.7	5.8	5.2	4.1
10	2.0	1.6	1.28	12.8	8.8	8.2	8.6	5.3	6.1
20	4.4	3.0	2.8	23.8	10.0	15.2	21.6	9.2	15.3
30	6.0	3.5	3.8	34.4	8.0	22.0	28.0	8.3	19.9
40	8.0	2.8	5.1	46.0	9.9	29.4	31.0	7.1	22.0
50	12.0	2.2	7.2	56.2	8.3	36.0	35.0	5.7	24.9
60	18.0	2.8	10.2	72.4	7.6	46.3	37.8	3.5	26.8
70	18.8	2.1	12.0	77.4	8.2	49.5	39.0	4.7	27.7
80	24.4	4.7	15.6	81.2	6.1	52.0	40.6	5.3	28.8
90	25.0	6.3	17.9	84.4	5.1	54.0	41.0	5.3	29.1

E.E. : Error Estandar



Gráfica 1.-

Porcentaje de disminución de la presión arterial media en los tratamientos: testigo, dosis baja de veneno de *B. atrox* y dexametasona, durante noventa minutos. El veneno se aplicó al tiempo cero y la dexametasona 10 minutos después.

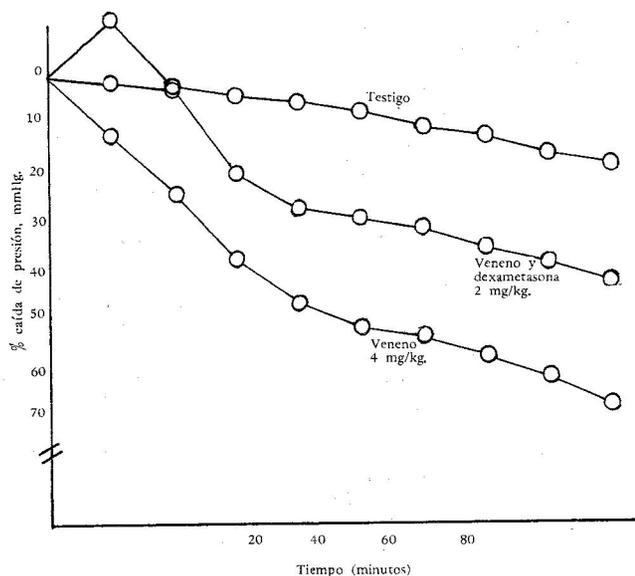
Excepcionalmente, los primeros minutos, luego de la inyección del veneno a dosis alta, se obtuvo un ligero aumento de presión previo a la caída final de la presión arterial.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Existen bastantes informes sobre el efecto hipotensor inmediato y profundo que se produce por el envenenamiento ofídico experimental (14, 15, 16), tal como nosotros lo observamos en estos experimentos por acción del veneno de *B. atrox* en el gato.

El uso de los corticoides para contrarrestar la acción del veneno se ha ensayado en diversas especies animales y con diferentes venenos. La hidrocortisona se ha señalado como efectiva para dar protección contra el veneno de cobra (*Naja naja*) en perros, midiendo el tiempo de sobrevivencia luego de administrado el veneno¹⁷. También la hidrocortisona es efectiva contra el veneno de cascabel (*Crotalus adamanteus*) cuando se estudia el número de animales sobrevivientes luego de la intoxicación¹⁸.

La cortisona también se ha demostrado que es efectiva, en conejos envenenados con toxinas de *Vipera* sp.¹⁹ Tanto prednisolona como dexametasona aplicadas en ra-



Gráfica 2.-

Porcentaje de disminución de la presión arterial media en los tratamientos: testigo, dosis alta de veneno de B. atrox y dexametasona, durante noventa minutos. El veneno se aplicó a tiempo cero y la dexametasona 10 minutos después.

tas intoxicadas con veneno de Habu (*Trimeresurus flavoviridis*), resultan efectivas para prevenir la hipotensión producida por el veneno^{11,12}. Nosotros encontramos que con dexametasona en gatos hay una protección evidente de la marcada hipotensión producida por el veneno B. atrox.

Es de interés anotar que en el estudio no se incluyó un segundo testigo que recibiera sólo dexametasona, por lo que existe la posibilidad de que la caída más ligera de la presión en los grupos que reciben veneno conjuntamente con el corticoide, pueda deberse a antagonismo fisiológico.

En el tratamiento que recibe la dosis baja de veneno junto con la administración de corticoide, se obtiene una diferencia de presión de 43.4 mmHg, que es 25.91% más alta que en el grupo tratado con sólo veneno a los 90 min., según se deduce del cuadro 2.

Igual sucede con la dosis alta de veneno, ya que cuando se administra el corticoide, la presión se mantiene 50.5 mmHg(24.84%) más alta que en el grupo que recibió veneno solamente, Cuadro 3.

Esto significa que bajo nuestras condiciones experimentales, la dexametasona, a dosis de 2 mg/Kg. i.v. contrarresta, aproximadamente en un 25%, la caída de presión producida por el veneno de B. atrox, cuando se administra en dosis de 2 y 4 mg/kg i.p. en gatos de 2 a 3 kg. de peso.

CUADRO No. 3

DISMINUCIÓN PROMEDIO (ABSOLUTA Y RELATIVA) DE LA PRESION ARTERIAL MEDIA, DE CINCO GATOS EN CADA UNO DE LOS TRATAMIENTOS: TESTIGO, DOSIS ALTA DE VENENO Y DEXAMETASONA, DURANTE NOVENTA MINUTOS

Tiempo (minutos)	Testigo (sol. salina)			Dosis alta veneno, 4 mg/kg			Veneno 4 mg/kg y dexametasona		
	mmHg	E.E.	%	mmHg	E.E.	%	mmHg	E.E.	%
5	1.2	1.2	0.77	15.4	13.2	9.9	-20.8	5.8	-16.2
10	2.0	1.6	1.28	18.2	16.6	11.7	-14.8	6.9	-11.5
20	4.4	3.0	2.8	36.8	13.9	23.6	3.2	7.8	2.5
30	6.0	3.5	3.8	57.2	11.6	36.6	25.3	14.1	19.7
40	8.0	2.8	5.1	71.2	17.3	45.6	34.4	14.9	26.8
50	12.0	2.2	7.2	79.2	19.0	50.7	36.6	15.0	28.6
60	16.0	1.3	10.2	82.2	20.1	52.6	39.4	12.9	30.7
70	18.8	2.1	12.0	87.6	19.7	56.1	44.6	11.7	34.8
80	24.4	4.7	15.6	95.2	20.1	60.9	48.0	10.4	37.4
90	25.0	6.3	17.9	103.4	18.9	66.2	53.0	7.6	41.3

E.E.: Error Estandar

Aunque de nuestros resultados se concluye que dexametasona previene parcialmente la hipotensión arterial, también se ha reportado para otros corticoides (cortisona e hidrocortisona) la ausencia de efecto benéfico en ratones y conejillos de indias inyectados con veneno de *Bothrops jararaca* y *Crotalus terrificus*²⁰.

SUMMARY

Mean arterial blood pressure was measured on anesthetized cats after the administration of 2 and 4 mg/kg of lyophilized *Bothrops atrox* venom. The blood pressure fall with these doses was compared with groups that received venom plus dexametasona, 2 mg/kg. The venom was injected intraperitoneally and after 10 min. corticoid was administered intravenously; a continuous kymographic record was obtained for 90 min. The mean values of the blood pressure fall were much less and statistically significant in the group which received venom plus corticoid, as compared with the group that received venom only: At the end of the 90 min. period, blood pressure decreased 54% of the control values in the 2 mg/kg. group, but only 29% when dexametasona was applied; In the 4 mg/kg venom group, the blood pressure fall was 66%, as compared with 41% in the animals receiving corticoid. The results suggest that the dexametasona has a protective effect on the circulatory shock produced by *B. atrox* venom.

REFERENCIAS

1.- Tadokoro, S. y Kurihara N., Systemic symptoms produced by administration of habu-snake (*Trimeresurus flavoviridis*) venom. *Gunma J Med Sci*, 12: 227, 1963.

2.- Weil, M.H.; Whigham J.H. Corticosteroids for reserval of hemorrhagic shock in rats. *Amer J Physiol*, 209: 815, 1965.

3.- Lefer, A. M. y Martín J., Mechanism of the protective of corticosteroids ins hemorrhagic shock. *Amer J Physiol*, 216: 314, 1969.

4.- Chavez-Rivera, I., Conceptos actuales en el tratamiento del shock. *Arch Inst Cardiol Mex*, 34: 648, 1964.

5.- Withman, A.C. et al., Cardiovascular responses to rattlesnake venom. *Amer J Physiol*, 173: 535, 1953.

6.- Bhangnada, K. y Perry, Jr. J.F., Cardiovascular effects of cobra venom. *JAMA*, 183: 257, 1963.

7.- Halmagyi, D.F.J. et al., Mechanism and pharmacology of shock due to rattlesnake venom in sheep. *J Appl Physiol*, 20: 709, 1965.

8.- Ganatra, R.D. et al. *Indian J Med Sci*, 11: 493, 1957.

9.- Gupta, P-S. et al. *J Indian Med Ass*, 35: 387, 1960.

10.- Benyajati, D. et al. *J Trop Méd Hyg*, 64: 46, 1961.

11.- Ogawa, H., Studies on protective effects of corticosteroids against Habu-venom shock of rats. *Gunma J Med Sci*, 14: 60, 1965.

12.- Tadokoro, S. et al., Susceptibility to Habu-snake venom of adrenalectomized mice y rats and effects of corticosteroids. *Gunma J Med Sci*, 13: 233, 1964.

13.- Dixon, W.J. y Massey Jr. F.J., Introduction to statistical Analysis. McGraw-Hill Book Co., New York, 1957

14.- Essex, H. E., Certain animal venoms and their physiologic action. *Physiol Rev*, 25: 148, 1945.

15.- Jiménez-Porras, J.M., Pharmacology of peptides and proteins in snake venoms. *Ann Rev Pharmacol*, 8: 299, 1968.

16.- Cohen, et al. Cardiovascular and respiratory effects of cobra venom and a venom fraction. *Toxicon* 3: 291, 1966.

17.- Morales, F. et al. Protection against *Naja naja* venom in dogs by hydrocortisone. *Proc Soc Exp Biol Med*, 108: 522, 1961.

18.- Deichmann, J.E. et al. Toxicity of *Crotalus adamanteus* (rattlesnake) venom and the antidotal effects of hydrocortisone. *Fed Proc*, 16: 291, 1957.

19.- Grasset, E. y Schwartz D.E. *Bull Sahwiz Akad Med Wiss*, 11: 10, 1955. A través de *Biol Abs*, 30: 10522, 1956.

20.- Schottler, W.H.A. Antihistamines, ACTH, cortisone, hydrocortisone and anesthetics in snake bite. *Amer J Trop Med* 3: 1083, 1954.