

SISTEMA Y FLUJO LINFÁTICO: UN ESPACIO PROTECTOR PARA LA DISTRIBUCIÓN DE TOXINAS DE VENENO EN OFITOXEMIA

Alexis Rodríguez Acosta ¹

RESUMEN: *Los accidentes por mordedura de serpiente producen una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por un desequilibrio en la respuesta del cuerpo al envenenamiento, y la lesión aguda de la estructura relacionada con las actividades de la toxina es un hallazgo habitual. La rápida morbilidad y la alta mortalidad relacionadas con la mordedura de serpiente es un problema clínico sustancial al que se enfrenta la medicina de urgencia. Las disfunciones de inflamación, neurotoxicidad y hemostasia juegan un papel protagonista crítico en la incidencia de estos envenenamientos. Sorprendentemente, el organismo libera diferentes factores antiinflamatorios o inhibidores de la proteólisis para combatir las toxinas del veneno, tales como la α 1-antitripsina, el inhibidor de la peptidasa de la serpina, el orosomucoide (glicoproteína ácida α 1, AGP). Sin embargo, las actividades extremas de las toxinas pueden dañar varios tejidos y órganos cuando no se logran inactivar a tiempo. Además, siempre hemos observado que los vasos linfáticos pueden transferir con éxito muchas toxinas desde la circulación sanguínea hacia el sistema linfático, como se observa en el edema y la formación de flictenas (ampollas) en las extremidades mordidas, promoviendo así la extracción de elementos venenosos y de esta manera disminuyendo el daño tisular. En consecuencia, cualquier disfunción y/o destrucción del sistema linfático puede terminar en una concentración severa de toxinas en órganos y vasos sanguíneos seguida de daños intensos y muerte. El análisis actual espera revisar y enfocar la responsabilidad de los vasos linfáticos en los tejidos y órganos corporales, a los cuales se encuentran estrechamente asociados, durante el envenenamiento por mordedura de serpiente.*

PALABRAS CLAVE: *lesión aguda de órganos, envenenamiento, flujo linfático, mordedura de serpiente, veneno.*

ABSTRACT: *Snake venom accidents produce life-threatening organ dysfunction causing an imbalance in the body's response to envenomation, and the acute structure's injury related to toxin activities is a usual finding. The fast morbidity and high mortality related with snakebite is a substantial clinical problem fronting significant care medicine. Inflammation,*

neurotoxicity and haemostasis dysfunctions plays a critical starring role in the incidence of these envenomation. Remarkably, the organism delivers different anti-inflammatory factors or inhibitors of proteolysis to fight the venom toxins such as α 1-antitrypsin, serpin peptidase inhibitor, orosomuroid (α 1-acid glycoprotein, AGP). Nevertheless, extreme toxin activities can harm several tissues and organs when it be unsuccessful to work out in time. Furthermore, we have always dismissed as the lymphatic vessels could successfully transfer many toxins away from tissues and blood circulation, by this manner decreasing damage, such as it is observed in the oedema and phlyctena (blisters) formation at the limbs bitten, thus promoting the extraction of venom elements. Consequently, any dysfunction and/or destruction of the lymphatic system may finish in severe concentration of toxins in organs and blood vessels followed by intense damages and death. This actual analysis expects to review and focus the responsibility of lymphatic vessels associated with body tissues and organs, during snake bite envenomation.

KEY WORDS: *acute organ injury, envenomation, lymphatic flow, snakebite, venom.*

INTRODUCCIÓN

Los vasos linfáticos son conductos activos para el transporte de líquidos y proteínas, que están poderosamente organizados y directamente relacionados con el microambiente contiguo. El sistema está ampliamente

ubicado en las membranas mucosas de los órganos más importantes, incluido el tracto respiratorio, el corazón, los riñones, los intestinos y los pulmones. Pero, cubriendo principalmente toda la dermis de la piel¹. También existen vasos linfáticos en las meninges².

Estos vasos están formados por estructuras tubulares, que presentan un recubrimiento específico de células endoteliales linfáticas formadas en orientación estriada (“oak-leaf-formed”) (LYEC) y algunos conjuntos celulares parietales adyacentes³. Los capilares linfáticos se componen de

¹ Profesor Titular. Médico Cirujano. Diplomado en Medicina Tropical, Magíster Scieniarum en Biología, Magíster en Phylosophy, Doctor in Phylosophy (PhD). Laboratorio de Inmunoquímica y Ultraestructura. Instituto Anatómico “Dr. José Izquierdo”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. ORCID: 0000-0003-1234-7522

Recibido: 15/03/2021

Aceptado: 03/06/2021

una sola capa de LYEC que falta en las células y tejidos de los pilares sólidos, junto con los pericitos y las células del músculo liso. Esta ausencia de células y tejidos pilares los hace posteriormente vulnerables a daños físicos que causan disfunción en los linfáticos y con frecuencia resultan en linfedema ⁴.

Una de las funciones más importantes de los capilares linfáticos situados en la superficie es absorber el líquido intersticial exudado de la sangre. No obstante, todos los vasos linfáticos se unen desde los capilares linfáticos aferentes hasta el ganglio linfático y, en consecuencia, llevan el líquido intersticial a los vasos linfáticos que se acumulan sobre los linfáticos eferentes ⁵. Los venenos inyectados en una mordedura de serpiente que se distribuyen a nivel muscular y dérmico, finalmente fluyen hacia la circulación sanguínea por la vena linfática. Como tal, los vasos linfáticos juegan un papel fundamental en la distribución del veneno con la posterior presencia de edema y formación de flictenas (ampollas) en las extremidades mordidas, estimulando así la extracción de elementos del veneno.

La absorción es posible debido a las células del músculo liso y los pericitos establecidos cerca de los vasos linfáticos ⁶.

Esta evaluación intenta resaltar la parte de los vasos linfáticos en los tejidos y órganos corporales estrechamente relacionados durante el envenenamiento por mordedura de serpiente.

DESARROLLO

En la mayoría de los animales vertebrados, incluidos los humanos, la función principal de los vasos linfáticos es recoger el líquido extra rico en proteínas que se secreta de los vasos sanguíneos y transferirlo de nuevo al torrente circulatorio ⁷. La permanencia en el líquido linfático, con su bajo caudal, hace que las toxinas del veneno, inyectadas por la serpiente, permanezca en contacto por más tiempo con los inhibidores naturales de las actividades proteolíticas (α 1-antitripsina, inhibidor de la peptidasa de la serpina, orosomucoide, α 1 - glicoproteína ácida, AGP, etc.) presente en la linfa.

Además, los vasos linfáticos podrían transferir eficazmente células

y factores inflamatorios lejos de tejidos y de la circulación sanguínea, reduciendo así el daño, y retardar la acción de las toxinas en sus órganos blanco, además de la resolución de la inflamación.

Estudios experimentales en mesenterio de la rata sugiere que toxinas de veneno de serpientes (L-AAOS)⁸ modulan la estimulación de neutrófilos y activación de los macrófagos⁹ en el vaso linfático, por lo tanto, alteración de la función linfática. Se ha descrito también, un componente de veneno de la serpiente escamosa (*Echis carinatus*) que puede conducir a un deterioro de la entrada directa de la toxina en la vasculatura, al causar la formación de trampas extracelulares de neutrófilos¹⁰. Consiguientemente, está claro que la inflamación está estrechamente relacionada con la función del sistema linfático.

Nunca se han aclarado sin ambigüedades, las vías para la absorción de las toxinas del veneno de serpientes, en la circulación después de su mordedura. La opinión general es que entran en la circulación vía linfática¹¹. Un estudio que involucró

inyección subcutánea en ovejas del veneno de una coral norteamericana (*Micrurus f. fulvius*), presentó evidencia de entrada directa del veneno, tanto vascular como linfática, pero no se determinó si los componentes diferenciados de la toxina accedían por ambas vías¹².

Es factible que las rutas del envenenamiento por serpientes de la familia Viperidae utilicen tanto la vascular directa, favorecida por las metaloproteasas (MPVS) del veneno de serpiente que provocan inflamación, edema, hemorragia, hipovolemia, hipotensión y necrosis¹³, como la linfática. No obstante, la funcionalidad de esta última vía, puede verse afectada rápidamente. Se ha demostrado que las miotoxinas (fosfolipasas -PLA₂), con su actividad enzimática dañan los tejidos, inhibiendo rápidamente la función linfática¹⁴.

Por otro lado, investigaciones recientes de veneno de serpiente^{15,16} han demostrado que los mastocitos, que se encuentran en las barreras que definen órganos de los ganglios linfáticos, pueden reducir significativamente los eventos

SISTEMA Y FLUJO LINFÁTICO: UN ESPACIO PROTECTOR PARA LA DISTRIBUCIÓN DE TOXINAS DE VENENO EN OFITOXEMIA

patológicos inducidos por el veneno de serpiente en roedores, aparentemente debido a la liberación de carboxipeptidasa A y posiblemente otras proteasas, que podrían degradar componentes del veneno. Los descubrimientos anteriores no demuestran que los mastocitos humanos constituyan un sistema anti-veneno *per se*, sin embargo, sí indican que toman parte en la respuesta inactivante de los venenos animales e identifican un nuevo papel biológico de los mastocitos en la mejora de la resistencia innata a la morbilidad y la mortalidad, inducidas por estos venenos; siendo células mieloides residentes en tejidos que pueblan, en alta densidad, tejidos que recubren la interfaz con el medio ambiente, como la piel, los pulmones y el epitelio intestinal, y también se encuentran en un número menor de células en las barreras que definen órganos de los ganglios linfáticos, bazo, riñón, médula ósea y cerebro³. Debido a su posición estratégica, los mastocitos contribuyen de manera crítica a la primera línea de defensa del huésped contra las toxinas y/o los patógenos invasores¹⁷⁻²⁰.

En los últimos tiempos, algunos médicos que tratan los accidentes ofídicos han comenzado a utilizar cremas anti-edema para reducir éste en las extremidades afectadas por la mordedura de serpiente. Con base a lo expresado en esta consideración, este tratamiento solo debe darse cuando las actividades del veneno hayan sido neutralizadas con el antídoto, ya que, si disminuimos el edema linfático, estamos favoreciendo la entrada al sistema circulatorio arterio-venoso, de una mayor cantidad de toxinas, las cuales, en vez de ubicarse en el espacio intersticial, donde no produce daño intenso; al pasar a la sangre, ahora podrán llegar a sus órganos diana agravando las lesiones.

Además, los vasos linfáticos tienen funciones críticas de promoción inmunitaria, ya que transportan varios antígenos y células presentadoras de antígenos activadas a los ganglios linfáticos y emiten células efectoras inmunes, así como factores inmunes humorales al flujo sanguíneo¹⁶, esto permite incentivar los procesos de inmunización que aumentan la resistencia a estos venenos en

pacientes que han sufrido un accidente ofídico^{21, 22}.

En la actualidad, algunos investigadores han descrito el papel de los vasos linfáticos en patologías cerebrales¹⁸, tras el descubrimiento de estos vasos en las meninges. La presencia de ellos, allí, puede explicar las pocas lesiones que ocurren a nivel cerebral en pacientes envenenados por serpientes del género *Bothrops*¹⁹, ya que la mayoría de las toxinas con masas moleculares medias y las altas no pueden atravesar la barrera hemato-encefálica, ni salir de su sistema linfático.

Karpanen y Alitalo (2008)²⁰ demostraron que los vasos linfáticos desempeñan un papel vital en el control de la resolución de la inflamación, lo que lleva a intensificar la investigación sobre la inflamación crónica. Por ejemplo, en modelos de ratón, la super-expresión de los factores pro-linfangiogénicos puede terminar en el rápido crecimiento de los vasos linfáticos²³. Actualmente, existe un intenso meollo en la relación entre flujo linfático e inflamación, a partir del cual se podría favorecer la investigación fisiopatológica de la

acción de las toxinas de los venenos de serpientes sobre los diferentes tejidos irrigados o en las proximidades de los vasos linfáticos, ya que se sabe que la inflamación está estrechamente relacionada con la función del sistema linfático. Interesantemente, la morfología de los vasos linfáticos se modifica a lo largo de este proceso inflamatorio. Los vasos linfáticos generalmente tienen forma de botón después del nacimiento, mientras que tienen una morfología similar a una cremallera para el período de la etapa embrionaria. Sin embargo, a través de la inflamación, vuelven a la forma de cremallera²⁴. Es una ventaja afirmar que los vasos linfáticos en forma de botón drenan hacia el sistema linfático más rápidamente que los que tienen forma de cremallera²⁵.

Similarmente, en un estudio farmacocinético en sangre y linfa, en trabajos con el veneno del cascabel Neo-tropical (*Crotalus simus*), algunos autores²⁶ demostraron que, aunque la crotoxina (su componente más letal) desaparecía muy rápidamente después de entrar a la circulación sanguínea, ella permanecía cuantificable en la linfa, por al menos

otras 12 horas, sugiriéndonos que su presencia en la linfa, puede permitir, como planteamos anteriormente, que parte de su actividad pueda ser neutralizada, durante este tiempo.

A lo largo de los años, nuestro grupo de investigación se ha dedicado a comprender la patogenia de estas toxinas. Como resultado, se ha demostrado que una de las causas fundamentales de la acción toxica es la incapacidad para resolver la inflamación. Al solventar esta, se promueve su resolución y de manera efectiva se reduce la mortalidad ²⁷. De esta manera, los vasos linfáticos podrían transferir eficazmente células y factores inflamatorios lejos de tejidos y en la circulación sanguínea, reduciendo así el daño, y promover la resolución de la inflamación ²⁸.

Hasta donde sabemos, revisando la literatura sobre el flujo linfático en la inflamación aguda producida por las toxinas de animales venenosos, nos hemos encontrado que este tema está actualmente muy desatendido.

CONCLUSIONES

Mantener un flujo linfático normal o promocionar la linfangiogénesis

durante un accidente ofídico puede ser una táctica terapéutica potencial. Corrientemente, la linfangiogénesis se puede estimular aumentando la expresión de factores críticos que regulan el desarrollo y maduración de los vasos linfáticos, tales como el Receptor 3 del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR3). Colby et al.²⁹ reportan que la Resolvin D3 activada por el ácido acetil salicílico (aspirina) puede excitar la linfangiogénesis. Así, la formación de vasos linfáticos facilita el flujo linfático, promoviendo la eliminación del edema. Es necesario hacer más estudios para establecer la eficacia terapéutica de los factores previamente mencionados, en la promoción de la reparación y generación de linfáticos, lo que eventualmente mejorara el mantenimiento del espacio linfático, como depósito temporal de las diferentes toxinas del veneno ofídico.

REFERENCIAS

1. Petrova TV, Koh GY. Organ-specific lymphatic vasculature: from development

- to pathophysiology. *J Exp Med*. 2018; 215:35-49.
2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523:337–341.
3. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol*. 2011;193(4):607–618.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801–810.
5. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198–210.
6. Petrova TV, Koh GY. Biological functions of lymphatic vessels. *Science*. 2020; 369: 4063.
7. Oliver G, Alitalo K. The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005; 21:457–483.
8. Weber FC, Nemeth T, Csepregi JZ, Dudeck A, Roers A, Ozsvári B, Oswald E, Puskás LG, Jakob T, Mócsai A, et al. Neutrophils are required for both the sensitization and elicitation phase of contact hypersensitivity. *J Exp Med*. 2015, 212: 15–22.
9. Pulido-Méndez MM, Azuaje E, Rodríguez-Acosta A. Immunotoxicological effects triggered by the rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*, mapanare (*Bothrops colombiensis*) venoms and its purified fractions on spleen and lymph nodes cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2020; 42: 484-492.
10. Katkar GD, Sundaram MS, NaveenKumar SK, Swethakumar B, Sharma RD, Paul M, Vishalakshi GJ, Devaraja S, Girish KS, Kemparaju K. NETosis and lack of DNase activity are key factors in *Echis carinatus* venom-induced tissue destruction. *Nat Commun*. 2016; 7:11361.
11. Barnes JM, Trueta J. Absorption of bacteria, toxins and snake venoms from the tissues. *Lancet*. 1941; 1:623–626.
12. Paniagua D, Jiménez L, Romero C, Vergara I, Calderón A, Benard M, Bernas MJ, Rilo H, de Roodt A, D'Suze G, et al. Lymphatic route of transport and pharmacokinetics of *Micrurus fulvius* (coral snake) venom in sheep. *Lymphology*. 2012; 45:144–153.
13. Escalante T, Shannon J, Moura-da-Silva AM, Gutierrez JM, Fox JW. Novel insights into capillary vessel basement

SISTEMA Y FLUJO LINFÁTICO: UN ESPACIO PROTECTOR PARA LA DISTRIBUCIÓN DE TOXINAS DE VENENO EN OFITOXEMIA

- membrane damage by snake venom hemorrhagic metalloproteinases: a biochemical and immune-histochemical study. *Arch Biochem Biophys.* 2006; 455: 144–153.
14. Mora J, Mora R, Lomonte B, Gutierrez JM. Effects of *Bothrops asper* snake venom on lymphatic vessels: insights into a hidden aspect of envenomation. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2:e318.
15. Mukai K, Tsai M, Starkl P, Marichal T, Galli SJ. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol.* 2016 Sep;38(5):581-603.
16. Huggenberger R, Siddiqui SS, Brander D, et al. An important role of lymphatic vessel activation in limiting acute inflammation. *Blood.* 2011; 117: 4667–4678.
17. Jeltsch M, Tammela T, Alitalo K, Wilting J. Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell Tissue Res.* 2003; 314:69–84.
18. Hu X, Deng Q, Ma L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res.* 2020; 30:229–243.24.
19. Rodriguez-Acosta, A, Monterrey, F, Céspedes, G, Finol, HJ. Alteraciones estructurales y ultraestructurales del encéfalo ocasionados por veneno de la serpiente mapanare (*Bothrops colombiensis*). *Rev. Toxicol (España).* 2003; 20(3): 199-203.
20. Karpanen T, Alitalo K. Molecular biology and pathology of lymphangiogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:367–397.
21. Theakston, R.D.G., 1986. Characterization of venoms and standardization of antivenoms. In: Harris, J.B. (Ed.), *Natural Toxins. Animal, Plant and Microbial.* Clarendon Press, Oxford, pp. 287-303.
22. Viravan C, Veeravat U, Warrell MJ, Viravan C, Veeravat U, Warrell MJ, Theakston RD, Warrell DA. ELISA confirmation of acute and past envenoming by the monocellate Thai cobra (*Naja kaouthia*). *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:173-181.
23. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med.* 2001; 7:192–198.
24. Chakraborty S, Zawieja SD, Wang W, Lee Y, Wang YJ, von der Weid PY, Zawieja DC, Muthuchamy M. Lipopolysaccharide modulates neutrophil recruitment and macrophage polarization on lymphatic vessels and impairs lymphatic function in rat

mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H2042–2057.

25. Kim KE, Koh YJ, Jeon BH, Jang C, Han J, Kataru RP, Schwendener RA, Kim JM, Koh GY. Role of CD11b+ macrophages in intraperitoneal lipopolysaccharide-induced aberrant lymphangiogenesis and lymphatic function in the diaphragm. *Am J Pathol.* 2009; 175:1733–1745.

26. Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Paniagua D, V Boyer L, D Possani L, López-Casillas F, Olvera A, Romero C, Zamudio F, Alagón A. Neotropical Rattlesnake (*Crotalus simus*) Venom Pharmacokinetics in Lymph and Blood Using an Ovine Model. *Toxins (Basel).* 2020 Jul 17;12(7):455.

27. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier.

Nat Rev Drug Discov. 2016; 15:551–567.35.

28. Proulx ST, Luciani P, Dieterich LC, Karaman S, Leroux JC, Detmar M. Expansion of the lymphatic vasculature in cancer and inflammation: new opportunities for in vivo imaging and drug delivery. *J Control Release.* 2013; 172:550–557.

29. Colby JK, Abdulnour RE, Sham HP, et al. Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are protective for injured epithelia. *Am J Pathol.* 2016; 186:1801–1813.

CORRESPONDENCIA

Alexis Rodríguez Acosta. Laboratorio de Inmunoquímica y Ultraestructura. Instituto Anatómico “Dr. José Izquierdo”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 58-212-4917243. Dirección de correo electrónico: rodriguezacosta1946@yahoo.es