

Rabdomiólisis inducida por envenenamiento masivo por abejas en un adolescente

David P. Betten, MD^{a,b}, William H. Richardson, MD^c, Tri C. Tong, MD^b y Richard F. Clark, MD^{a,b}

Los envenenamientos masivos por abejas son capaces de causar una disfunción multiorgánica como resultado de los efectos tóxicos directos de la gran cantidad de veneno recibido. Aunque todas las variedades de abejas pueden producir estos ataques, la abeja africanizada (*Apis mellifera scutellata*) es la subespecie más habitualmente implicada. En Estados Unidos, la cepa africanizada se encuentra principalmente en los estados del sudoeste y se conoce por su conducta altamente defensiva si se la molesta. Presentamos un caso de un varón de 13 años de edad que fue picado aproximadamente por 700 abejas y que presentó una tumefacción progresiva del hemicuerpo superior y manifestaciones sistémicas de envenenamiento masivo, entre las que se incluyen la rabdomiólisis, la insuficiencia renal y una elevación transitoria de las transaminasas.

INTRODUCCIÓN

Se conocen desde hace mucho tiempo los peligros de los himenópteros (avispa, abejas, avispones, abejorros) como un riesgo ambiental. Se estima que se producen 40 muertes cada año en Estados Unidos, casi todos como resultado de reacciones anafilácticas de tipo I mediadas por IgE por picaduras aisladas¹. Por el contrario, los envenenamientos masivos (> 50 picaduras) por abejas han empezado a preocupar enormemente de forma reciente en Estados Unidos por la migración hacia el norte de la abeja africanizada defensiva a los Estados del sudoeste en los últimos 15 años. En la prensa general abundan las descripciones de estos ataques masivos por abejas a humanos y animales domésticos; sin embargo, la bibliografía científica referente a los efectos específicos sobre la salud y el mecanismo de toxicidad después de envenenamientos masivos sigue siendo relativamente escasa. Describimos un caso de envenenamiento masivo por abejas en un varón joven que dio lugar a una importante toxicidad sistémica.

CASO CLÍNICO

Un varón de 13 años de edad y 55 kg de peso fue atacado por un gran número de abejas mientras caminaba por un terreno relativamente boscoso en el sur de California en junio de 2004. Dos compañeros, uno de los cuales recibió aproximadamente 50 picaduras, describieron la cara y la parte superior del torso del niño como apenas visibles debido al gran número de abejas que le atacaron. Mientras le seguían picando, él corrió varios centenares de metros hasta una casa cercana donde el dueño le roció con agua de una manguera del jardín consiguiendo que las abejas se dispersaran. Los servicios médicos de urgencia llegaron algunos minutos más tarde y encontraron que el niño tenía un pulso de 126 lat/min, una frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, una presión arterial de 96 mmHg por palpación y una pulsioximetría del 85% a aire ambiente. Se le colocó una mascarilla sin reservorio y se le administró inmediatamente oxígeno. Recibió tratamiento nebulizado con salbutamol e ipratropio, 50 mg de difenhidramina oral y 0,3 mg de adrenalina (1:1.000) subcutánea de camino hacia el servicio de urgencias (SU). Se avisó a un exterminador local y destruyó la colmena sospechosa a las pocas horas del ataque inicial y ninguna abeja sobrevivió ni fue recogida para la identificación de la subespecie.

Después de llegar al SU, se estimó que había 700 picaduras, principalmente en la cabeza, los brazos y la parte superior del torso del niño. Poco después de la llegada se retiraron los agujones que había clavados. Durante esta evaluación en el SU no se apreció evidencia de urticaria, prurito, dificultad respiratoria, compromiso de la vía aérea o hipotensión. Se le administraron 0,5 mg de alprazolam por vía oral para la agitación y el malestar. Además de la irritación localizada en los puntos de las múltiples picaduras, no se apreciaron otras anomalías en la exploración física. Dado su aspecto benigno, las constantes vitales normales y la mejoría del estado general, fue dado de alta a su casa con sus padres después de 4 h de observación con la instrucción de que siguiera con difenhidramina oral como tratamiento sintomático.

Ocho horas después del episodio inicial de las picaduras, empezó a presentar dolor difuso, tumefacción facial, náuseas y múltiples episodios de vómitos. En el vómito se visualizaron varias abejas muertas. Volvió al SU aproximadamente 4 h más tarde. Las constantes vitales a su regreso incluyeron una temperatura rectal de 38 °C, un pulso de 101 lat/min, 20 respiraciones por minuto, presión arterial de 106/64 mmHg y pulsioximetría del 98% a aire ambiente. Fue valorado por el servicio de toxicología médica en este momento y se observó que tenía una cara claramente edematosa con centenares de puntos de picadura eritematosos, costrosos y no purulentos en las orejas, la nariz, los labios, el cuero cabelludo y el cuello (fig. 1). Una tumefacción periorbitaria de los tejidos blandos masiva impedía la visualización corneal. En la orofaringe se apreció una tumefacción difusa de la lengua y el paladar blando con múltiples picaduras. No había babeo ni estridor. La piel del tórax, el abdomen y las extremidades superiores mostraba la presencia de centenares de puntos de picadura similares (fig. 2). La exploración pulmonar puso

^aDivision of Medical Toxicology and ^bDepartment of Emergency Medicine. University of California, San Diego Medical Center. San Diego, CA. ^cDepartment of Emergency Medicine. Palmetto Health Richland Hospital, Five Richland Medical Park, Columbia, SC, Estados Unidos.



Fig. 1. Se aprecian múltiples picaduras en la cara, el cuello y el cuero cabelludo, con tumefacción difusa 24 h después del envenenamiento.



Fig. 2. Tórax y parte superior del brazo derecho 24 h después del envenenamiento con tumefacción localizada en las múltiples picaduras (158 118 mm) (72 72 DPI).

de manifiesto la ausencia de estertores, sibilancias o roncus. La exploración cardíaca y abdominal resultó normal. Se encontraron relativamente pocas picaduras en las extremidades inferiores. Respondía a las preguntas de forma apropiada con una habla sorda e indistinta y no mostraba evidencia de ninguna deficiencia neurológica.

Los resultados de las pruebas de laboratorio en el momento de su vuelta al SU fueron: sodio, 135 mEq/l; potasio, 4,0 mEq/l; cloro, 99 mEq/l; bicarbonato, 20 mEq/l; nitrógeno ureico, 38 mg/dl; creatinina, 3,1 mg/dl; creatinina (CK), 32.520 ng/ml; leucocitos, 24.000/ml; hemoglobina, 13,6 g/dl; plaquetas, 245.000/ml. Otras pruebas realizadas el día del ingreso fueron: troponina-I 1,7 ng/ml (normal < 0,3 mg/ml), GOT 132 U/l, albúmina 3,9 g/dl y sedimento de orina con 3+ de proteínas, 3+ de sangre y 7 hematíes por campo, y cilindros granulares. El ECG y la radiografía de tórax no mostraron anomalías. Fue ingresado en el hospital y fue tratado inicialmente con metilprednisolona 125 mg i.v., ranitidina 300 mg i.v., difenhidramina 25 mg i.v., además de cefazolina 1 g i.v. por la posibilidad de una sobreinfección cutánea. Se administraron morfina y lorazepam para el dolor. Se le pasó una carga i.v. de volumen con 2 l de suero fisiológico, siguiendo después con una infusión continua a 200 ml/h.

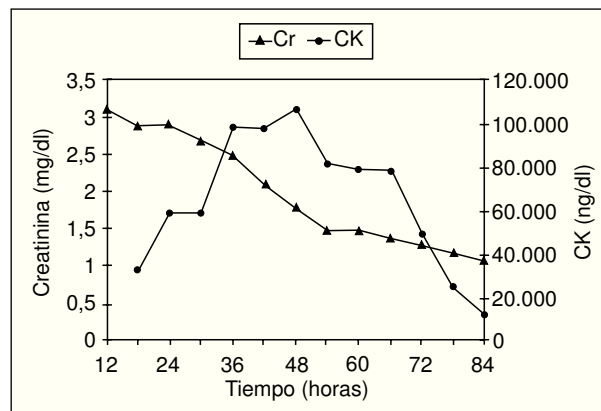


Fig. 3. Valores en plasma de CK y de creatinina determinados a diferentes tiempos después del envenenamiento.

Durante las primeras 24 h, la diuresis fue escasa (aproximadamente de 300 ml), pero respondió a la hiperhidratación y la furosemida i.v. con una diuresis mayor el segundo día de la hospitalización. La tumefacción generalizada facial y torácica mejoró gradualmente durante los días siguientes y el paciente fue capaz de abrir los ojos sin ayuda el tercer día del ingreso. Se produjo una disminución leve de la hemoglobina hasta 10,8 g/dl, con una ligera hiperbilirrubinemia con una cifra de bilirrubina total de 1,5 mg/dl y una bilirrubina indirecta de 0,2 mg/dl. El dolor se controló inicialmente con morfina y lorazepam i.v., que se pudieron pasar a analgésicos opioides orales. La insuficiencia renal por la rabdomiólisis mejoró rápidamente después de alcanzar una cifra de CK máxima de 106.720 ng/ml a las 48 h de las picaduras (fig. 3). Se observó una elevación transitoria de las transaminasas hepáticas con una cifra máxima de GOT de 242 U/l el tercer día del ingreso antes de volver gradualmente a la normalidad. Además, presentó una hipoalbuminemia que fue persistente hasta el alta con una cifra mínima de 2,5 g/dl el tercer día de la hospitalización. El paciente siguió en tratamiento con corticoides orales, difenhidramina, cimetidina y antibióticos durante el ingreso.

Fue dado de alta el sexto día con un dolor mínimo y una notable disminución de la tumefacción facial y del hemicuerpo superior. No se produjo evidencia de reacción de hipersensibilidad retardada, como urticaria, broncospasmo, tumefacción articular o artralgias. La tumefacción facial y del cuero cabelludo se resolvieron gradualmente y su padre explicó que recuperó su aspecto normal sin evidencia de cicatrización ni edema 2 meses después de la hospitalización. No se llevaron a cabo pruebas de laboratorio de seguimiento después del alta del hospital.

DISCUSIÓN

Al contrario que la reacción anafiláctica mediada por un mecanismo inmune, la toxicidad por el envenenamiento masivo por abejas se produce por los efectos tóxicos directos de la gran cantidad de veneno inyectado. El veneno de las abejas es una mezcla compleja de más de 20 enzimas, péptidos y aminos activas identificadas. La melitina, el principal compuesto que induce dolor, supone aproximadamente el 50% del peso total del veneno. Actúa con la fosfolipasa A₂ como un agente citolítico que da lugar a una lesión tisular directa, como hemólisis y rabdomiólisis^{2,3}. El papel de otros componentes mayores (p. ej., hialuronidasa ácida, fosfatasa, lipofosfolipasa, bradicinina, dopamina y apamina) está peor caracterizado. El veneno de abeja contiene pequeñas cantidades de histamina (0,7-1,6%), además de péptidos que degranulan los mastocitos y causan una libera-

ción posterior de histamina endógena que contribuye a la inflamación localizada y una mejor absorción del veneno².

Los efectos inmediatos después de múltiples picaduras son el dolor localizado, la tumefacción y el eritema en los lugares de cada picadura. Las picaduras en los ojos pueden causar un edema y una ulceración corneal⁴. Cuando se tragan las abejas, puede producirse un edema faríngeo y la obstrucción respiratoria con riesgo vital⁵. Los síntomas sistémicos precoces después del envenenamiento con grandes cantidades de veneno son: fatiga, mareo, náuseas, vómitos y diarrea. En 24 h puede aparecer hemólisis, hemoglobinuria, rabdomiólisis y elevación de las transaminasas hepáticas. La lesión subendocárdica y la elevación de las enzimas cardíacas descritas en los casos humanos y en los estudios en animales pueden deberse a los efectos directos del veneno en ausencia de anafilaxia e hipotensión^{6,7}. La insuficiencia renal y las anomalías electrolíticas, como la hipocaliemia, pueden ser secundarias a la rabdomiólisis, la hemólisis y la necrosis tubular aguda^{4,8-11}. Las respuestas no anafilácticas a múltiples picaduras serán aparentes habitualmente en las primeras horas; sin embargo, los signos y síntomas tardíos pueden aparecer al cabo de 24 h o más¹². Esto parece ser lo que le ocurrió a nuestro paciente, que permaneció relativamente asintomático durante las primeras 6 h después del envenenamiento y empezó más tarde con vómitos y una tumefacción progresiva del hemicuerpo superior. Aunque la hipoxia precoz en este individuo y los hallazgos pulmonares sugieren la presencia de una respuesta mediada por histamina casi inmediata, la afección multiorgánica posterior en este paciente hemodinámicamente estable parece estar relacionada con los efectos por toxicidad directa del veneno.

La muerte por envenenamiento masivo es rara y se produce principalmente en individuos que reciben más de 500-1.000 picaduras, aunque tan sólo 150 picaduras fueron responsables de la muerte de un hombre anciano¹³. Se ha descrito la supervivencia de un individuo con un tratamiento de soporte intensivo tras sufrir más de 2.000 picaduras⁹. Se ha estimado que la toxicidad sistémica puede suceder con un mínimo de 50 picaduras en los adultos. En los niños, el número de picaduras que puede causar toxicidad sistémica está menos claramente definido. Los envenenamientos masivos son raros en los niños, a pesar de la posibilidad de un mayor riesgo por la incapacidad de los muy pequeños de escapar al ataque de las abejas, su menor relación masa corporal/veneno y la propensión de los jóvenes a provocar a una colmena activa¹¹. En la zona rural de África central se describió el caso de un niño de 4 años de edad que recibió más de 1.000 picaduras y presentó una insuficiencia renal que precisó una diálisis temporal y un injerto cutáneo por lesiones necróticas en el cuero cabelludo. Franca et al describieron el caso de dos niños brasileños, de 8 y 13 años de edad, que recibieron 400 y 800 picaduras, respectivamente. Ambos mostraron una notable elevación de las transaminasas y leucocitosis; el niño de 13 años de edad presentó rabdomiólisis e insuficiencia renal progresiva, que requirió diálisis, y finalmente falleció a causa de las complicaciones ocasionadas por el envenenamiento masivo¹⁰. Una revisión completa de la literatura popular y la bibliografía científica no reveló la

existencia de casos de envenenamientos masivos que acabaran con la muerte en la población pediátrica en Estados Unidos.

La rabdomiólisis inducida por veneno en este paciente y el inicio rápido de insuficiencia renal se pueden relacionar con la gran elevación de la cifra de CK, de 106.720 ng/ml, que representa el valor más alto encontrado después de un envenenamiento masivo por abejas. Las biopsias del tejido muscular esquelético después de envenenamientos similares han mostrado cambios acordes con la reacción inflamatoria importante esperada en la rabdomiólisis¹⁴. Se ha propuesto tanto una hemólisis como un componente nefrotóxico directo del veneno de abeja como mecanismos alternativos en la necrosis tubular aguda después del envenenamiento masivo^{4,8,15}. En los casos graves, en los que a menudo ha habido un retraso considerable en el tratamiento, pueden aparecer anuria y anomalías electrolíticas que requieran una hemodiálisis temporal seguida de una posible mejoría de la función renal¹⁶. La intervención precoz y la hiperhidratación durante las primeras 12 h evitaron probablemente que este paciente presentara un empeoramiento de la disfunción renal. Esta opción puede no estar fácilmente disponible en algunas zonas del mundo, como el África rural, en la que los envenenamientos importantes ocurren con mayor frecuencia. La presencia de hipoalbuminemia, proteinuria y edema observados en este paciente son sugestivos de un síndrome nefrótico, como se ha descrito previamente después de las picaduras de abejas¹⁷. No se llevó a cabo una determinación de proteínas en orina de 24 h en este caso, por lo que no queda claro si se produjo un síndrome nefrótico inducido por el envenenamiento masivo por abejas.

Dada la conducta altamente defensiva y la evaluación entomológica reciente de las abejas en el sur de California, la probabilidad de que este ataque se debiera a abejas africanizadas parece plausible. La subespecie de abejas africanizadas entró en Estados Unidos en 1991, más de 30 años después de una liberación accidental de la cepa africanizada en 1957 a partir de un laboratorio brasileño y la consiguiente migración hacia el norte a través de Latinoamérica¹⁸. Desde entonces, estas especies africanizadas descendientes han llegado a partes de California, Nevada, Arizona, Nuevo Méjico, Texas, Oklahoma y Alabama. Aunque la abeja africanizada es morfológicamente similar y posee un veneno casi idéntico a las abejas "nativas" de Europa, en general, ésta posee un ataque más agresivo y se comporta picando cuando es amenazada¹⁸. Se han documentado casos de abejas africanizadas persiguiendo a individuos hasta 400 m¹⁹. La diferenciación de las subespecies de abejas requiere técnicas de recogida apropiadas y pruebas de ADN mitocondrial que no se realizaron antes de la extirpación de esta colmena¹⁷. Los envenenamientos masivos por abejas producidos por otras subespecies son menos frecuentes, aunque se han descrito en lugares como Inglaterra, India y Hawái, en que las abejas africanizadas no son endémicas²⁰⁻²².

El tratamiento adecuado de los envenenamientos masivos por abejas no alérgicos se basa en los adecuados cuidados de soporte, ya que no se dispone de un antídoto comercializado. La retirada de los agujones puede mejorar el aspecto cosmético y el bienestar del paciente, pero la salida casi completa del veneno del saco de ve-

nenos de la abeja se produce al cabo de 1 min de la picadura, lo que hace que la retirada inmediata del aguijón en el hospital sea menos urgente de lo que se pensaba antes²³. Los casos sugestivos de liberación masiva de histamina deben tratarse de forma similar a las reacciones anafilácticas tóxicas, con antihistamínicos, corticoides, adrenalina y soporte de la vía aérea si es necesario. Hay que garantizar el mantenimiento adecuado de la diuresis con una hiperhidratación para reducir la probabilidad de insuficiencia renal inducida por la rabdomiólisis. Aunque frecuentemente se administra un tratamiento prolongado con corticoides y antihistamínicos, como se hizo en este caso concreto, cabe esperar que suponga un escaso beneficio para el paciente, ya que los efectos del veneno no parecen estar mediados inmunológicamente. Sin embargo, la administración de corticoides puede ofrecer algún beneficio si hay evidencia de síndrome nefrótico inducido por la picadura de abejas¹⁵. Hay que administrar antibióticos en caso de sobreinfección de la piel, que se puede producir en los lugares de las múltiples picaduras.

Las anomalías de laboratorio y los signos de toxicidad progresiva pueden no ser aparentes en las primeras horas después del envenenamiento, lo que hace obligatoria una monitorización prolongada. Aunque este adolescente tuvo una recuperación completa, se ha producido una toxicidad tardía que ha dado lugar a la muerte en otros casos de envenenamiento por himenópteros en niños dados de alta de forma prematura y que no mostraban signos iniciales de toxicidad clara después de períodos de observación cortos²⁴. Dada la probabilidad de toxicidad tardía y la limitada experiencia con el envenenamiento masivo por abejas, creemos que más de 50 picaduras de abejas en un adulto o una picadura por kg de peso en un niño requieren una observación prolongada durante 24 h después del envenenamiento, con monitorización estricta de los valores séricos de bioquímica y de CK. Los individuos con síntomas progresivos o anomalías de laboratorio deben ser ingresados para permanecer en observación y establecer un tratamiento de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard JH. Studies on 400 *Hymenoptera* sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1973;52:259-64.
2. Vetter RS, Visscher PK, Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med*. 1999;170:223-7.
3. Fletcher JE, Michaux K, Jiang MS. Contribution of bee venom phospholipase A2 contamination in melittin fractions to presumed activation of tissue phospholipase A2. *Toxicol*. 1990;28:647-55.
4. Mejia G, Arbelaez M, Henao JE, Sus AA, Arango JL. Acute renal failure due to multiple stings by Africanized bees. *Ann Intern Med*. 1986;104:210-1.
5. Shah D, Tsang TK. Bee sting dysphagia [carta]. *Ann Intern Med*. 1998;129:253.
6. Ferreira DB, Costa RS, DeOliveira JA, Muccillo G. An infarctlike myocardial lesion experimentally induced in Wistar rats with Africanized bee venom. *J Pathol*. 1995;177:95-102.
7. Ceyhan C, Ercan E, Tekten T, Kirilmaz B, Onder R. Myocardial infarction following a bee sting. *Int J Cardiol*. 2001;80:251-3.
8. Humblet Y, Sonnet J, Van Ypersele de Strihou C. Bee stings and acute tubular necrosis. *Nephron*. 1982;31:187-8.
9. Díaz-Sánchez CL, Lifshitz-Guinberg A, Ignacio-Ibarra G, Halabe-Cherem J, Quinones-Galván A. Survival after massive (2000) Africanized honey bee stings. *Arch Intern Med*. 1998;158:925-7.
10. Muñoz-Arizpe R, Valencia-Espinoza L, Velasquez-Jones L, Abarca-Franco C, Gamboa-Marrufo J, Valencia-Mayoral P. Africanized bee stings and pathogenesis of acute renal failure. *Nephron*. 1992;61:478.
11. Franca FO, Benvenuti LA, Fan HW, et al. Severe and fatal mass attacks by "killer" bees (Africanized honey bees-*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J Med*. 1994;87:269-82.
12. Barss P. Renal failure and death after multiple stings in Papua New Guinea: ecology, prevention and management of attacks by vespine wasps. *Med J Aust*. 1989;151:659-63.
13. Kolecki P. Delayed toxic reaction following massive bee envenomation. *Ann Emerg Med*. 1999;33:114-6.
14. Hiran S, Pande TK, Pani S, Gupta R, Vishwanathan KA. Rhabdomyolysis due to multiple honey bee stings. *Postgrad Med J*. 1994;70:937.
15. Tumwinke JK, Nkrumah FK. Acute renal failure and dermal necrosis due to bee stings: report of a case in a child. *Cent Afr J Med*. 1990;36:202-4.
16. Beccari M. Dialysis or plasmapheresis for acute renal failure due to Africanized honey bee stings. *Arch Intern Med*. 1999;159:1255-6.
17. Olivero JJ, Ayus JC, Eknayan G. Nephrotic syndrome developing after bee stings. *South Med J*. 1981;74:82-3.
18. Schumacher MJ, Egen NB. Significance of Africanized bees for public health. *Arch Intern Med*. 1995;155:2038-43.
19. Michener CD. The Brazilian bee problem. *Annu Rev Entomol*. 1975;20:399-416.
20. Kini PG, Baliga M, Bhaskaranand N. Severe derangement of the coagulation profile following multiple bee stings in a 2-year-old boy. *Ann Trop Paediatr*. 1994;14:153-5.
21. Koszalka MF. Multiple bee stings with hemoglobinuria and recovery. *Bull US Army Med Dep*. 1949;9:212-7.
22. Irvine ROH. The twin-coil artificial kidney in the treatment of acute oliguric renal failure. *NZ Med J*. 1962;4:184-90.
23. Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB. Rate and quantity of delivery of venom from honey bee stings. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:831-5.
24. Hoh TK, Soong CL, Cheng CT. Fatal haemolysis from wasp and hornet stings. *Singapore Med J*. 1966;7:122-6.