

EL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE EN CENTROAMÉRICA

Instituto Clodomiro Picado
Facultad de Microbiología
Universidad de Costa Rica



INSTITUTO
CLODOMIRO
PICADO

2016

Contenido

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| SERPIENTES VENENOSAS DE CENTROAMÉRICA | 4 |
| EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVENENAMIENTO OFÍDICO EN CENTROAMÉRICA | 10 |
| FISIOPATOLOGÍA DEL ENVENENAMIENTO OFÍDICO EN CENTROAMERICA | 12 |
| PRODUCCIÓN DE SUEROS ANTIOFIDÍCOS EN CENTROAMÉRICA | 19 |
| TRATAMIENTO DEL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE | 23 |
| TRATAMIENTO HOSPITALARIO | 26 |
| AGRADECIMIENTOS | 31 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 32 |

Introducción

El envenenamiento por mordedura de serpiente constituye un importante problema de salud pública en Centroamérica. Esta enfermedad tropical causa morbilidad y mortalidad en nuestros países y es responsable de diversas secuelas físicas y psicológicas en las personas que sufren estos accidentes. El Instituto Clodomiro Picado, de la Universidad de Costa Rica, conjuntamente con los Ministerios de Salud y otras instituciones del sector salud de la región, han trabajado durante varias décadas en el estudio de este problema y en la búsqueda de soluciones al mismo, con el objetivo de reducir su impacto en nuestros países.

La presente publicación pone al alcance de los profesionales y demás trabajadores del sector salud, así como de los estudiantes universitarios de carreras del área de la salud, una perspectiva actualizada de los diversos aspectos médicos del envenenamiento ofídico en Centroamérica, incluyendo las serpientes que causan los accidentes, la epidemiología y la fisiopatología de estos envenenamientos, la producción de los sueros antiofídicos o antivenenos, y las normas básicas del manejo de los pacientes que sufren envenenamiento por mordedura de serpiente. Esta publicación es fruto de muchas actividades de discusión y reflexión sobre este tema en centros hospitalarios y universidades de la región, así como del estudio de diversas fuentes bibliográficas sobre el tópico. Se pretende que esta publicación refleje una posición de consenso en la región centroamericana con respecto a las características de estos envenenamientos y, sobretudo, con relación a la terapia del accidente ofídico. Esperamos que este texto contribuya a un mejor conocimiento del tema y a un cada vez más adecuado manejo de los pacientes que sufren envenenamientos por mordeduras de serpientes en nuestros países.



Instituto Clodomiro Picado
Facultad de Microbiología
Universidad de Costa Rica

Serpientes venenosas de Centroamérica

Por sus características ecológicas y biogeográficas, Centroamérica posee una rica fauna de reptiles, entre los que se dan más de 150 especies de serpientes. De éstas, y tomando como base las clasificaciones más recientes, 41 especies se consideran venenosas. Las especies de serpientes venenosas centroamericanas se pueden clasificar en dos familias: Elapidae y Viperidae.

FAMILIA ELAPIDAE:

Las serpientes de esta familia en la región centroamericana se subdividen en dos subfamilias: (a) Hydrophiinae, que incluye únicamente a la serpiente marina *Pelamis platura*, y (b) Elapinae, que incluye a las serpientes de coral, clasificadas en el género *Micrurus*, de las cuales se han descrito 17 especies en Centroamérica. Los envenenamientos causados por serpientes marinas son casi inexistentes, en tanto las serpientes coral producen cerca del 1% del total de casos por mordeduras de serpiente en la región.

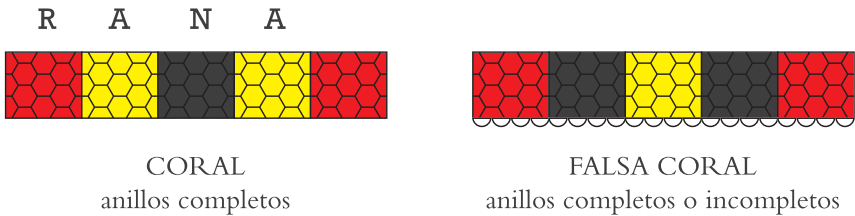
En América existe únicamente una especie de serpiente marina, *Pelamis platura*, la cual habita exclusivamente en el Océano Pacífico. Normalmente se le encuentra a 1-3 Km de la costa, pero por efecto de las mareas puede llegar a las playas, es decir cerca de los bañistas. Hasta el día de hoy se conocen únicamente dos casos de personas mordidas por serpientes de mar en Costa Rica, aunque en ninguno de estos casos ocurrió envenenamiento evidente. Las razones de la escasa incidencia de estos accidentes se relacionan con el hecho de que estas serpientes rehuyen el contacto y, además, su capacidad de apertura bucal es escasa y sus colmillos son fijos y muy pequeños. Por esta razón, una persona sería mordida quizá sólo si sujeta el animal y lo acerca a sus manos. La serpiente de mar alcanza tamaños de hasta un metro; su coloración típica es: una banda de color negro en el dorso, una banda de color amarillo a cada lado y una banda de color gris en el vientre; en Golfo Dulce, al sur de Costa Rica, existe una población cuya coloración es completamente amarilla. Al final su cuerpo está aplanado como una cola de pez. Su veneno induce un efecto neurotóxico y es la única especie centroamericana para la que no hay un suero antiofídico (o antiveneno) específico; no obstante, un eventual envenenamiento puede ser manejado mediante medidas sintomáticas (ver más adelante).

Las serpientes conocidas popularmente como ‘corales’ se clasifican en el

género *Micrurus* y son abundantes en todos los países del área. En Centroamérica hay 17 especies de corales que se dividen en tres subgrupos, de acuerdo al patrón de sus anillos:

A) Corales del grupo monadal (Rojo-Amarillo-Negro-Amarillo): Dentro de este subgrupo existen especies como *Micrurus nigrocinctus*, *M. mosquitensis*, *M. alleni*, *M. diastema* y *M. browni*. A este patrón de coloración se le conoce como ‘patrón monadal’, por tener solamente un anillo negro entre los anillos amarillos o blancos. Son conocidas popularmente como “coral macho” o “coralillo”. Estas son las especies más abundantes dentro de las corales en la región y las que ocasionan la mayoría de accidentes por este tipo de serpientes. Su veneno es neurotóxico y estos envenenamientos son tratados con el SUERO ANTIOFÍDICO ANTICORAL (ANTIVENENO ANTICORAL).

Existen serpientes no venenosas que, por un fenómeno de mimetismo, presentan un patrón de anillos semejante al de las corales venenosas. Para diferenciar una coral venenosa de tres anillos de una “falsa coral” (no venenosa) se puede utilizar el siguiente esquema:

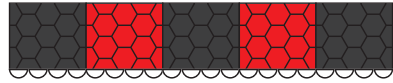


B) Coral de dos colores (Rojo-Negro): Dentro de este subgrupo en Centroamérica existen las especies *Micrurus multifasciatus* y *M. mipartitus*. Se les conoce como “corales gargantilla”. Se diferencian de las otras especies de *Micrurus* en que su cuerpo presenta anillos en dos colores, generalmente rojo y negro, o bien blanco y negro. *M. multifasciatus* se distribuye en Nicaragua, Costa Rica y Panamá en tanto *M. mipartitus* se ubica en Panamá y en países de Sudamérica. Sus venenos tienen un efecto neurotóxico y no se cuenta con un antiveneno específico para el tratamiento de estos envenenamientos, ya que el suero antiofídico anticoral no lo neutraliza.

También entre las especies de serpientes no venenosas existen algunas que presentan un patrón de anillos de color semejantes al de la gargantilla. Para diferenciar una gargantilla de una “falsa gargantilla” se utiliza el siguiente esquema:



GARGANTILLA
anillos completos



FALSA GARGANTILLA
anillos incompletos

C) Corales del grupo triadal: Además de los dos patrones de coloración predominantes descritos anteriormente, en Centroamérica existen algunas especies que presentan un patrón denominado de ‘tríadas’, que se caracteriza por la presencia de tres anillos negros separados por dos anillos blancos o amarillos. Ejemplos son *Micrurus elegans* en Guatemala y *M. disoleucus* y *M. ancoralis* en Panamá.



PATRÓN TRIADA



Generalmente los accidentes por serpientes coral se dan cuando las personas tratan de manipular la serpiente. Y dado que la cabeza es pequeña y los colmillos son fijos y muy pequeños, las mordeduras ocurren en regiones anatómicas delgadas en los dedos de las manos o, con menor frecuencia, de los pies (cuando no se usa calzado).



Fotografía: Carlos Rivera - CARIVE

Micrurus mosquitensis

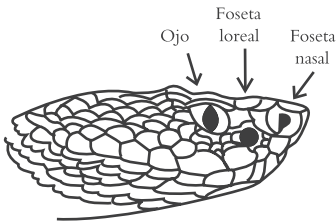


Micrurus multifasciatus

FAMILIA VIPERIDAE:

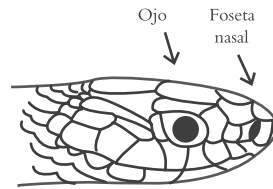
Estas serpientes son conocidas en la región como “tobobas venenosas” o “vipéridos”. En Centroamérica se han descrito 24 especies de vipéridos, clasificadas en los géneros *Agkistrodon*, *Atropoides*, *Bothriechis*, *Bothrops*, *Cerrophidion*, *Crotalus*, *Lachesis* y *Porthidium*. En este grupo se ubican las serpientes conocidas popularmente como cascabel, matabuey o verrugosa, mocasín, terciopelo, bocaracá, lora, mano de piedra o timbo y tamagá, entre otras. Desde el punto de vista estrictamente médico, y de diagnóstico y manejo de los casos de envenenamiento, no es necesario identificar la especie de serpiente que ocasiona un accidente; lo que sí es clave es poder diagnosticar que el envenenamiento ha sido producido por una especie de la familia Viperidae, para lo cual el cuadro clínico es fundamental (ver más adelante la sección de tratamiento). Para tratar envenenamientos producidos por cualquier especie de la familia Viperidae en Centroamérica se debe administrar el SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE (ANTIVENENO POLIVALENTE).

En la herpetofauna centroamericana hay muchas especies de serpientes no venenosas que pueden morder a un ser humano, aunque no generan un cuadro de envenenamiento. En caso de que el paciente, o algún acompañante, lleven al centro de salud la serpiente que causó una mordedura, es posible identificar si la serpiente pertenece a la familia Viperidae o si, por el contrario, se trata de una serpiente que no es venenosa. Para ello, se puede valorar las siguientes características físicas para distinguir una toboba venenosa de una “falsa toboba”:



TOBOBA VENENOSA:

- cabeza triangular
- pupila vertical
- 4 fosetas o “agujeros”



FALSA TOBOBA:

- cabeza no triangular o triangular.
- pupila esférica o vertical
- 2 fosetas

Dado que estos detalles permiten una identificación segura, no es recomendable utilizar otros criterios de diferenciación que resultan confusos y contraproducentes, tales como el largo de la cola, las marcas que dejan los colmillos en la piel, la forma de la pupila, etc. Estos criterios son imprecisos y pueden causar confusión a la hora del diagnóstico.



Fotografía: Carlos Rivera - CARIVE

Lachesis stenophrys



Bothriechis lateralis

Epidemiología del envenenamiento ofídico en Centroamérica

El accidente ofídico constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Se ha estimado que anualmente ocurren 2.682.500 envenenamientos por mordeduras de serpiente en el mundo, con un total estimado de 125.345 muertes (ver referencia de Chippaux, 1998). La información epidemiológica sobre el envenenamiento ofídico en la región es, lamentablemente, escasa e incompleta. Sin embargo, los datos recopilados principalmente en Costa Rica permiten obtener un panorama general del problema en la región. En las últimas décadas se ha descrito un promedio anual de envenenamientos por mordedura de serpiente en Costa Rica cercano a los 500 casos, con incidencias que oscilan entre 11 y 15 casos por 100.000 habitantes por año. Por otra parte, se estima que el número de mordidos por año en Panamá asciende a los 2000, en tanto en Nicaragua es del orden de los 700 y en Honduras y Guatemala es probable que el número de accidentes ofídicos anuales oscile entre 500 y 600. La incidencia en El Salvador y Belice es menor. En síntesis, el número total de envenenamientos ofídicos en Centroamérica podría oscilar entre 4500 y 5000 casos por año. Es importante hacer notar que en este rubro es probable que en algunos países exista subregistro, dado que un número no determinado de personas afectadas no acuden a los centros de salud después de una mordedura.

En cuanto a mortalidad, existen importantes diferencias regionales. En Costa Rica, donde ha existido un enfrentamiento integral del problema desde hace varias décadas, y donde el abastecimiento de suero antiofídico es adecuado, se ha logrado reducir de manera drástica la mortalidad a tasas anuales de 0.15 por 100.000 hab, con una tasa de letalidad inferior al 1%, que corresponde a un total de 3 a 6 defunciones anualmente en este país. Pese a lo fragmentario de la información de otros países centroamericanos, se estima que la mortalidad por envenenamiento ofídico en dichos países es mayor que en Costa Rica en algunos de ellos. Este importante descenso en la mortalidad por envenenamiento ofídico en Costa Rica se debe a varios factores: (a) abastecimiento de sueros antiofídicos, o antivenenos, en todo el sistema de salud; (b) amplia cobertura del sistema de salud a la población; (c) programas de capacitación permanente al personal del sector salud en lo referente al manejo del envenenamiento ofídico, incluyendo la elaboración de normas de tratamiento uniformes en todo el país; y (d) programas interinstitucionales de capacitación sobre prevención del problema del accidente ofídico a toda la población.

Los niños, adolescentes y adultos jóvenes son los más afectados por estos

envenenamientos, predominando los varones sobre las mujeres. La mordedura por serpiente ocurre fundamentalmente en áreas rurales de vocación agrícola, afectando principalmente a trabajadores agrícolas. Por lo tanto, es un accidente laboral. La incidencia de estos envenenamientos se incrementa en la temporada lluviosa, que abarca los meses de junio a noviembre, debido a que es en esa época cuando se efectúa la mayor cantidad de trabajo en áreas agrícolas. No obstante, ocurren accidentes en todos los meses del año. Se ha planteado la posibilidad de que las alteraciones climáticas en curso tengan un efecto sobre la incidencia de los envenenamientos ofídicos, un tema que debe ser investigado.

En cuanto al sitio anatómico de la mordedura, cerca del 50% de los casos ocurren en los pies, en tanto un 30% de los mismos se da en la extremidad superior. Un porcentaje mucho menor de accidentes ocurre en cabeza y tronco.

Casi siempre los accidentes de este tipo ocurren en el área de trabajo agrícola o en caminos y riberas de ríos próximos a las áreas de cultivo. No obstante, un número de accidentes ocurre en regiones peridomiciliarias en zonas rurales, especialmente cuando se trata de la especie *Bothrops asper*. La serpiente que causa la mayor cantidad de accidentes es *Bothrops asper* (terciopelo, barba amarilla, nauyaca o equis), la cual es muy abundante en todos los países de la región, excepto El Salvador, donde es predominante la cascabel (*Crotalus simus*). La especie *B. asper* se distribuye en regiones tropicales húmedas, tanto en bosque primario como en regiones alteradas de uso agrícola o ganadero. En Costa Rica se estima que alrededor del 60% de los accidentes ofídicos son causados por esta especie, y una situación similar se da en Panamá, Nicaragua, Honduras, Guatemala y Belice. Otras especies que causan mordeduras con relativa frecuencia son *Porthidium nasutum* (tamagá), *Crotalus simus* (cascabel) y las especies arborícolas del género *Bothriechis* (lora, bocaracá, chocoya). Los accidentes por serpientes coral (género *Micrurus*) son sumamente escasos, representando apenas el 1% del total de mordeduras. Finalmente, se han descrito muy pocos casos de mordeduras por serpiente de mar (*Pelamis platura*).

Fisiopatología del envenenamiento ofídico en Centroamérica

El accidente ofídico:

Centroamérica, como región tropical, posee una gran variedad y abundancia de serpientes venenosas que provocan morbilidad y mortalidad en nuestros países. En Costa Rica, por ejemplo ocurren aproximadamente 500 mordeduras y unas 5 muertes por año, en tanto en Panamá se reportan aproximadamente 2000 mordeduras cada año. El grupo laboral más afectado es el de los trabajadores agrícolas. Esto hace que el accidente ofídico sea en un importante problema de salud pública en la región. Las serpientes más importantes pertenecen al grupo de las “tobobas” (Familia Viperidae), donde sobresale la especie *Bothrops asper* (terciopelo o barba amarilla), responsable de la mayoría de los accidentes y de las muertes.

Los venenos de serpientes están constituidos por una serie de péptidos y proteínas tóxicas, las cuales se clasifican en varias familias proteicas. En el caso de venenos de especies de la familia Viperidae, los principales componentes son metaloproteinasas, fosfolipasas A2 y serina proteinasas, aunque también presentan, en menor proporción, proteínas tipo lectinas tipo C, disintegrinas, L-aminoácido oxidasas, proteínas ricas en cisteínas (CRISPs) y otras. En el caso de los venenos de corales (familia Elapidae), predominan neurotoxinas de acción post-sináptica y fosfolipasas A2, con presencia de otros componentes en menor proporción. Algunos de estos componentes tienen actividades tóxicas y son responsables de las manifestaciones clínicas de los envenenamientos.

Envenenamientos por serpientes corales (Familia Elapidae, subfamilia Elapinae):

Los envenenamientos por mordeduras de serpientes coral son relativamente escasos en Centroamérica, describiéndose un número aproximado de 40 casos al año. Generalmente estas serpientes muerden en los dedos, quedándose adheridas por unos segundos al morder.

Cuando la serpiente coral inyecta su veneno, éste generalmente es depositado a nivel subcutáneo. Localmente se produce un dolor de leve a moderado y un ligero edema, sin que se presenten efectos hemorrágicos ni necróticos evidentes y sin la presencia de un cuadro inflamatorio prominente; pueden presentarse parestesias. El veneno se distribuye vía linfática y hemática, llegando a las uniones neuromusculares, donde se produce un bloqueo sináptico responsable

del cuadro que caracteriza estos envenenamientos. Los venenos de *Micrurus* tienen neurotoxinas de bajo peso molecular (entre 6000 y 9000 daltons), de carácter no enzimático, que se unen fuertemente al receptor colinérgico de la placa motora de las células musculares; este tipo de toxinas es conocido como alfa-neurotoxinas. Más específicamente, estas neurotoxinas post-sinápticas se unen a la cadena alfa del receptor, en un sitio muy cercano al sitio de unión de la acetilcolina. Como consecuencia de esta interacción, se inhibe la unión del neurotransmisor a su receptor, originándose una parálisis flácida.

Además de esta acción de tipo post-sináptica, algunos venenos de *Micrurus* presentan una acción pre-sináptica, debida a la actividad farmacológica de fosfolipasas A2.. Estas neurotoxinas se unen a la membrana plasmática de la terminal presináptica y, mediante un mecanismo que depende de la hidrólisis de fosfolípidos, inhiben el proceso de liberación del neurotransmisor.

Como consecuencia de estas acciones a nivel sináptico, se desencadena una parálisis de diversos músculos, responsables de los signos y síntomas que caracterizan este tipo de envenenamientos (ver Cuadro 1). Este cuadro ha sido descrito como una parálisis neuromuscular descendiente. Uno de los primeros signos de neurotoxicidad es la ptosis palpebral; también se presenta oftalmoplegia, diplopia, disartria parálisis de músculos orofaríngeos y debilidad muscular generalizada, aunque la consecuencia principal de estos efectos es la parálisis de los músculos de la respiración, efecto que origina la muerte si no se trata el paciente oportunamente.

Es importante recalcar que los venenos de *Micrurus* no originan efectos locales importantes ni alteran la coagulación, por lo que la evaluación clínica de estos casos debe basarse en una adecuada vigilancia de la evolución del cuadro neurotóxico. En la mayoría de los casos los signos y síntomas se desencadenan al cabo de varias horas, sin que previamente haya evidencias que sugieran la presencia de un envenenamiento severo, lo cual implica que los pacientes deben dejarse en observación por un período de al menos 12 horas. En casos esporádicos la neurotoxicidad aparece rápidamente.

Envenenamientos por serpiente marina (Familia Elapidae, subfamilia Hydrophiinae):

Los escasos accidentes descritos por mordeduras de la serpiente *Pelamis platura* en Centroamérica no han cursado con envenenamiento. Sin embargo, los estudios farmacológicos sugieren que estos envenenamientos serían muy similares a los producidos por las serpientes coral, ya que el veneno de *Pelamis platura* posee neurotoxinas de acción post-sináptica.

Envenenamientos por vipéridos (Familia Viperidae):

Los venenos de estas serpientes tienen una composición química muy compleja, con presencia de diversas toxinas y enzimas que afectan múltiples procesos fisiológicos. Estos venenos originan un complejo cuadro fisiopatológico, caracterizado por efectos locales inmediatos y, en los casos moderados y severos, por alteraciones sistémicas diversas.

La severidad de estos envenenamientos es muy variable y su evaluación es un elemento fundamental en el diseño de un adecuado tratamiento. Esta severidad depende de varios factores, entre los que se destacan: (a) La cantidad de veneno inoculado; en este sentido *Bothrops asper* (terciopelo o barba amarilla) generalmente inyecta mayores volúmenes de veneno que las otras especies, provocando por lo tanto accidentes de mayor riesgo. (b) El sitio anatómico de la mordedura; accidentes en cabeza y tronco tienden a ser más severos que mordeduras en las extremidades. (c) Peso y talla, así como estado fisiológico general, de la persona mordida; por ejemplo, mordeduras en niños tienden a complicarse con frecuencia, en parte debido al reducido volumen de distribución que le permite al veneno actuar con mayor rapidez a nivel sistémico.

Efectos locales:

Los efectos locales se desencadenan en el sitio de la mordedura en cuestión de minutos. Estos se caracterizan por dolor, edema y hemorragia, los cuales se pueden acompañar de necrosis de tejido muscular y de formación de flictenas.

(a) Hemorragia: La hemorragia local se produce como consecuencia de la acción de las hemorraginas del veneno sobre la microvasculatura. Estas hemorraginas son metaloproteinasas dependientes de zinc, las cuales degradan los componentes de la lámina basal de los capilares y vénulas, originando que los capilares se colapsen y se produzca la extravasación. Como consecuencia de esta acción hay un profuso sangrado tanto local como sistémico. A nivel local, las alteraciones en la vasculatura contribuyen a la necrosis tisular, al afectar drásticamente la perfusión, originando isquemia.

(b) Edema: El edema es el efecto más común en envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae. Este fenómeno es de origen multifactorial y se produce como consecuencia de: (i) Los venenos afectan directamente el endotelio, originando la exudación de plasma. (ii) Los venenos liberan una serie de mediadores a partir de precursores endógenos. Los principales mediadores son histamina, kininas, eicosanoides y anafilatoxinas C3a y C5a. (iii) Los venenos afectan la integridad y funcionalidad de los vasos

linfáticos, lo cual perjudica la reabsorción de fluidos acumulados en el espacio intersticial. El aumento en el volumen de líquido intersticial que se produce en determinados compartimentos musculares origina a su vez un aumento en la presión intracompartimental, lo cual puede llevar a un síndrome compartimental cuando dicha presión supera los 30 mm Hg.

(c) Mionecrosis: En envenenamientos moderados y severos se produce necrosis de tejido muscular en las regiones donde se inocula el veneno. Este efecto es de aparición rápida y se complica con el tiempo. Las mionecrosis se debe a dos factores: (i) acción directa de miotoxinas sobre las células musculares. Estas miotoxinas son fosfolipasas A2 que lesionan directamente la membrana plasmática de las células musculares, originando una entrada masiva de calcio al citoplasma; el aumento intracelular de calcio es responsable de una gran cantidad de alteraciones que llevan eventualmente a las células a una lesión irreversible. (ii) Se desencadena isquemia en el tejido muscular, como consecuencia de la hemorragia y el edema. Esta isquemia contribuye a incrementar la extensión de la necrosis muscular.

(d) Dermonecrosis y formación de flictenas: Los venenos, debido principalmente a la acción de metaloproteinasas, afectan la interfase dermis-epidermis, ocasionando la separación de la epidermis y la formación de flictenas. Ello puede llevar a ulceración y dermonecrosis.

Además de los fenómenos mencionados, estos accidentes cursan frecuentemente con infecciones, debido a que los venenos están altamente contaminados con una gran cantidad de bacterias. Más aún, las lesiones cutáneas que se producen favorecen la entrada de microorganismos a los tejidos. Se ha demostrado experimentalmente que las lesiones tisulares inducidas por las toxinas de acción local de venenos de vipéridos favorecen la infección bacteriana local. Por ello, la presencia de abscesos es un hallazgo relativamente común en estos envenenamientos.

Efectos sistémicos:

En casos de envenenamientos moderados y severos, el veneno se distribuye a nivel sistémico, originando múltiples alteraciones como sangrado, coagulopatías, alteraciones renales y choque cardiovascular.

(a) Hemorragia: Al igual que en el caso de la hemorragia local, las hemorragias del veneno llegan a afectar los capilares en múltiples órganos, originando sangrado sistémico. Consecuencias de esta acción son la hemoptisis

y la gingivorragia comúnmente observadas, así como la hematuria. Además, en casos severos se ha descrito accidente vascular cerebral, que es una seria complicación en estos envenenamientos. El sangrado sistémico puede originar hipovolemia y choque cardiovascular.

(b) Coagulopatías: Los venenos de serpientes de la familia Viperidae afectan la coagulación de varias maneras. Casi todos estos venenos tienen una enzima ‘tipo trombina’, la cual actúa directamente sobre el fibrinógeno produciendo microtrombos de fibrina. El veneno de *B. asper*, y otros venenos de esta familia, poseen también metaloproteinasas activadoras de protrombina. Además, algunos venenos también activan el factor X de la cascada de la coagulación. Como consecuencia de estas acciones se produce una desfibrinogénesis, con disminución de los niveles de fibrinógeno y con prolongación de los tiempos de coagulación, de protrombina y de tromboplastina parcial. Por otra parte, como consecuencia de la acción de los venenos en la vasculatura, muchos envenenamientos se acompañan de un cuadro de coagulación intravascular diseminada, con trombocitopenia y elevación de los productos de degradación de la fibrina. Los venenos de vipéridos afectan el número y la funcionalidad de las plaquetas. Experimentalmente se ha demostrado que la reducción en el número de plaquetas circulantes, o trombocitopenia, se debe al efecto de diversas toxinas, entre las que destacan una proteína de la familia de las lectinas tipo C, la cual se une al factor de von Willebrand e induce agregación plaquetaria, con la consecuente reducción en el número de plaquetas circulantes; asimismo, la lesión microvascular inducida por las metaloproteinasas hemorrágicas contribuye a la trombocitopenia. Además, otros componentes de estos venenos, como las enzimas desfibrinantes, inducen hipoagregación plaquetaria. Todo este conjunto complejo de alteraciones en la homeostasia agrava el cuadro de sangrado sistémico que inician las toxinas hemorrágicas. Debe destacarse que no todos los venenos de serpientes de la familia Viperidae originan coagulopatía, ya que algunos de ellos como los de la lora (*Bothriechis lateralis*) y tamagá (*Porthidium nasutum*) no afectan los tiempos de coagulación.

(c) Choque cardiovascular: Los fenómenos de sangrado y exudación que se producen a niveles local y sistémico originan un cuadro hipovolémico que puede evolucionar hacia un choque cardiovascular hipovolémico. Se ha planteado la posibilidad de que la liberación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios, descrita tanto a nivel experimental como clínico, pueden contribuir en las alteraciones hemodinámicas observadas, aunque esta hipótesis no ha sido totalmente demostrada.

(d) Daño renal agudo: Como consecuencia de la insuficiente perfusión a nivel renal, así como posiblemente por la acción directa de toxinas en las

células de los túbulos renales, se desencadena un daño renal agudo en los envenenamientos severos. En estos casos se observa oliguria o anuria y se elevan las concentraciones séricas de urea y creatinina. Estudios patológicos han demostrado el desarrollo de nefrosis de nefrona distal, necrosis tubular aguda y necrosis cortical.

Los principales signos y síntomas de los envenenamientos por mordeduras de serpientes de la familia Viperidae se describen en el Cuadro 2. Tomando como base este perfil fisiopatológico, se deben efectuar las pruebas de laboratorio mencionadas en el Cuadro 3, las cuales complementan la evaluación clínica de cada caso. Debe destacarse que cada envenenamiento tiene características particulares y debe ser evaluado individualmente. Es importante la clasificación de los envenenamientos en leves, moderados y severos, de acuerdo con el cuadro clínico y a las pruebas de laboratorio. Los casos leves se caracterizan por presentar únicamente fenómenos locales como edema y dolor. En los casos moderados, además de que los efectos locales son más conspicuos, y el edema abarca varios segmentos en la extremidad afectada, se observan también algunas alteraciones sistémicas, principalmente coagulopatías e hipotensión leve, aunque no se presentan choque cardiovascular ni insuficiencia renal. Los envenenamientos severos, por su parte, cursan con un cuadro local importante, que incluye un edema extenso, necrosis y sangrado, acompañado de graves alteraciones sistémicas como coagulopatía, sangrado profuso, choque cardiovascular y alteraciones renales.

CUADRO 1

SIGNOS Y SINTOMAS EN ENVENENAMIENTO POR MORDEDURAS DE SERPIENTES CORAL (*Micrurus*)

- Dolor local
- Parestesias locales
- Dificultad de deglución
- Disnea
- Ptosis parpebral
- Disartria
- Salivación
- Diplopia
- Oftalmoplegia
- Fasciculaciones
- Parálisis respiratoria

CUADRO 2

SIGNOS Y SINTOMAS EN ENVENENAMIENTOS POR MORDEDURAS DE SERPIENTES DE LA FAMILIA VIPERIDAE

- Dolor severo
- Náuseas
- Vómitos
- Hipotensión
- Sudoración
- Fiebre
- Oliguria
- Edema
- Sangrado local
- Equimosis
- Bulas
- Sangrado sistémico
- Necrosis

CUADRO 3

PRUEBAS DE LABORATORIO EN ENVENENAMIENTO POR SERPIENTES DE LA FAMILIA VIPERIDAE

COAGULACION:

- Tiempo de protrombina (o tiempo de coagulación).
- Concentración de fibrinógeno.
- Productos de degradación de fibrina.

HEMATOLOGIA:

- Hemoglobina, hematocrito.
- Recuento de plaquetas.
- Leucograma.

QUIMICA-CLINICA:

- Concentración de urea.
- Concentración de creatinina
- Sedimento urinario
- Actividad de enzimas séricas (creatina kinasasa (CK), deshidrogenasa láctica (DHL))

Producción de sueros antiofídicos o antivenenos en Centroamérica

Introducción:

El accidente ofídico constituye un importante problema de salud que debe ser tratado rápida y eficazmente. Se debe tener presente que la entrada masiva al organismo de agentes tóxicos como los venenos de serpientes, no le permiten al sistema inmune de un individuo desarrollar una respuesta rápida y protectora. De ahí que la administración de antivenenos (inmunización pasiva) se constituye en la única alternativa específica para el tratamiento eficaz de las mordeduras por serpientes venenosas.

En Centroamérica la lucha antiofídica data de los primeros años del siglo pasado, con los trabajos pioneros del Dr. Clodomiro Picado T. y en cuya memoria se bautizó el Instituto Clodomiro Picado (ICP) de la Universidad de Costa Rica, institución responsable, desde 1970, de producir los sueros antiofídicos y abastecer la demanda regional de este producto.

1) Los venenos:

El primer paso en la producción de los sueros antiofídicos es la obtención de los venenos. Para ello las serpientes son recolectadas en todo el país y transportadas al Serpentario del Instituto Clodomiro Picado, donde se mantienen en cautiverio. En el Serpentario se realizan extracciones de veneno a cada serpiente y se preparan pools de dichos venenos por cada especie. El veneno se congela, se liofiliza y se almacena a -20°C .

2) Inmunización de animales:

El veneno liofilizado es reconstituído en una solución salina estéril, mezclado con adyuvantes o potenciadores de la respuesta inmune e inyectado en caballos. Dependiendo del tipo de antiveneno que se desee producir, se utilizan diferentes venenos. Por ejemplo, si se va a producir suero antiofídico polivalente se utiliza una mezcla de tres venenos: *Bothrops asper* (terciopelo o barba amarilla), *Lachesis stenophrys* (mata buey) y *Crotalus simus* (cascabel); si es suero antiofídico anticoral, se inmuniza con veneno de *Micrurus nigrocinctus* (coral).

La especie de animal seleccionada para la inmunización es el caballo, por su facilidad de manejo y los grandes volúmenes de sangría que permite. Cada animal se somete a un esquema de inmunización que dura aproximadamente 3-4 meses; durante este tiempo se inyecta cada 10 días dosis crecientes del veneno, por la vía subcutánea. Las dosis de veneno que se emplean en estas inmunizaciones son tales que no generan efectos fisiopatológicos importantes en los caballos.

Al final del esquema de inmunización se realizan sangrías de prueba a cada animal con el fin de determinar si el título de anticuerpos neutralizantes es adecuado. Si el título es satisfactorio se realizan sangrías de producción en recipientes estériles y empleando un anticoagulante con citrato (ACD). Posteriormente, la sangre es transportada rápida y asépticamente al Laboratorio de Fraccionamiento, donde da inicio el proceso de purificación de las inmunoglobulinas, o anticuerpos, equinas. El primer paso es separar los glóbulos rojos del plasma; estos glóbulos se retornan al animal en una solución fisiológica, para evitarle estados de anemia. El plasma, que contiene los anticuerpos, se somete a diferentes procesos químicos para purificar las inmunoglobulinas que constituyen el suero antiofídico.

3) Purificación de las inmunoglobulinas o anticuerpos:

Son varios los métodos descritos en la literatura para purificar anticuerpos, entre los que destacan los procedimientos cromatográficos (afinidad e intercambio iónico) y los de precipitación salina (con sales de sulfato de sodio y sulfato de amonio, principalmente); o combinaciones de estos para obtener un mayor grado de pureza. El Instituto Clodomiro Picado implementó una metodología basada en la precipitación química con ácido caprílico, proceso que permite obtener un producto de una alta pureza y calidad. El antiveneno así obtenido es luego ajustado a una potencia neutralizante estándar de 3 mg de veneno neutralizados por ml de antiveneno, o sea, que cada ml de antiveneno es capaz de neutralizar 3 mg de veneno de *Bothrops asper*, para el suero antiofídico polivalente y de 0.4 mg de veneno de *Micrurus nigrocinctus* neutralizado por ml de antiveneno en el caso del suero antiofídico anticoral. Finalmente, el producto es esterilizado mediante filtración en membranas de nitrocelulosa de 0.22 micrómetros de poro y envasado asépticamente en frascos de vidrio de 10 ml. Los estudios clínico-terapéuticos efectuados en Costa Rica indican que con este producto se observa una baja incidencia (alrededor del 10-15%) de reacciones adversas tempranas en los pacientes. Además, estas reacciones, cuando se presentan, son leves y fácilmente manejables con antihistamínicos y esteroides (ver más adelante).

4) Control de calidad del suero antiofídico:

El control de calidad del suero antiofídico se realiza antes y después del envase final y está a cargo del Laboratorio de Control de Calidad. Los análisis que se efectúan a los antivenenos cumplen con las normas internacionales establecidas por la Pharmacopeia de los Estados Unidos de Norteamericana (USP) . Las pruebas se pueden dividir en 3 grupos:

- 1) **Pruebas biológicas.** Análisis de potencia, esterilidad, pirógenos y seguridad.
- 2) **Pruebas químicas.** Análisis de proteínas, albúmina, electroforesis, pH, cloruro de sodio, ácido caprílico y fenol, entre otras.
- 3) **Pruebas físicas.** Se observa la apariencia física del producto, el color y la presencia de partículas.

5) Presentación, almacenamiento y estabilidad del suero antiofídico:

El Instituto Clodomiro Picado ofrece básicamente sueros antiofídicos en dos presentaciones: el suero líquido (anticoral , polivalente y veterinario) y el suero liofilizado (anticoral y polivalente). La primera presentación debe ser almacenada a $5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y puede ser utilizada inmediatamente, en tanto la segunda puede ser almacenada a temperatura ambiente y debe reconstituirse con agua destilada de calidad inyectable antes de su uso. Pruebas efectuadas en los laboratorios de investigación del Instituto demuestran que el período de validez de los antivenenos es de 3 años para la presentación líquida y de 5 años para la liofilizada. Después de este tiempo los antivenenos empiezan a perder gradualmente su poder neutralizante. Es importante realizar una inspección visual del producto y verificar la ausencia de turbidez, antes de su utilización. En caso de observarse algún tipo de turbidez el producto debe descartarse.

6) Tipos de sueros antiofídicos o antivenenos producidos en el Instituto Clodomiro Picado:

El Instituto en la actualidad produce varios tipos de sueros antiofídicos; estos antivenenos se destinan tanto para Costa Rica como para otros países de Centro y Sudamérica.

Entre los más importantes, destacan:

A) Suero anticoral: Se puede adquirir en forma líquida y liofilizada. Este suero es específico para el veneno de las corales de 3 anillos, principalmente *Micrurus nigrocinctus*, *M. fulvius*, *M. mosquitensis* y *M. carinicaudus*.

B) Suero polivalente (anti-botrópico, anti-crotálico y anti-laquéstico): Se puede adquirir en forma líquida y liofilizada. Este antiveneno es específico para las mordeduras de serpientes de la familia Viperidae (tobobas: terciopelo, cascabel, cascabel muda, castellana, bocaracá, oropel, lora, tamagá, mano piedra, etc).

D) Suero polivalente de uso veterinario: Tiene las mismas especificaciones que el anterior pero es para uso veterinario.

E) Suero EchiTAB-plus-ICP: Este antiveneno se produce para el tratamiento de envenenamientos por serpientes en el Africa sub-Sahariana. Los caballos son inmunizados con venenos de serpientes africanas.



Tratamiento del envenenamiento por mordedura de serpiente

Consideraciones generales:

El tratamiento del accidente ofídico debe partir de una comprensión adecuada de la fisiopatología de estos envenenamientos. En primer lugar, el médico o médica debe identificar el grupo al que pertenece la serpiente que causó la mordedura, para lo cual debe basarse fundamentalmente en los signos y síntomas que presenta el mordido; en caso de que la serpiente agresora sea capturada, su identificación puede contribuir al diagnóstico, aunque la clínica del envenenamiento debe ser el criterio que predomine en las decisiones diagnósticas y terapéuticas que se tomen. Debe tenerse precaución con la descripción de la serpiente que dan los pacientes o sus familiares, ya que muchas veces las mismas no responden a la realidad y confunden el diagnóstico. En esta identificación inicial existen cuatro opciones fundamentales: (a) la serpiente que mordió no es venenosa; (b) la serpiente es venenosa pero no inoculó veneno; (c) la serpiente sí inoculó veneno y es una coral; y (d) la serpiente sí inoculó veneno y pertenece a la familia Viperidae. En los casos (a) y (b) no se debe administrar suero antiofídico y el paciente debe permanecer en observación durante 12 horas. En el caso (c) se debe administrar suero anticoral y en el caso (d) se debe emplear suero polivalente.

Una vez que se ha establecido que el paciente fue mordido por una serpiente venenosa y que la serpiente inoculó veneno, se debe evaluar la severidad del envenenamiento con el fin de determinar el volumen de suero antiofídico que recibirá el paciente. El envenenamiento se califica como leve, moderado o severo (ver más adelante). Posteriormente, una vez que se ha iniciado el tratamiento, es fundamental la vigilancia de la evolución del caso, en la que debe incluirse tanto la evaluación clínica como las pruebas de laboratorio. Esta vigilancia permite decidir si el paciente debe recibir dosis adicionales de suero antiofídico.

Primeros auxilios:

Estudios clínicos y de laboratorio han demostrado que muchas prácticas que en el pasado se recomendaban como primeros auxilios en el envenenamiento ofídico son contraproducentes y perjudiciales. Las recomendaciones básicas relativas a los primeros auxilios son las siguientes:

- NO utilizar torniquetes, ya que el tejido está siendo afectado por hemorragia, necrosis y edema. El torniquete complica aún más la perfusión sanguínea a zonas distales, aumentando la isquemia y la lesión tisular.
- NO efectuar ningún tipo de incisión, ya que se aumenta el riesgo de infección y se favorece el sangrado.
- NO efectuar succión con la boca, ya que se favorece la infección y, de todas maneras, es muy poco el veneno que se puede retirar con este procedimiento. En cuanto al uso de aparatos de succión, no se ha demostrado su utilidad, por lo que tampoco se recomiendan.
- NO aplicar compresas de hielo, ya que pueden empeorar las lesiones locales originadas por el veneno, causando más isquemia y necrosis.
- NO aplicar descargas eléctricas de ningún tipo, ya que esta modalidad de tratamiento ha sido repetidamente desautorizada en la literatura médica internacional.
- NO administrar sustancias químicas ni extractos de plantas o animales ni aplicar emplastos de ningún tipo. No existe ningún tipo de evidencia científica que apoye el uso de este tipo de productos en los envenenamientos por mordeduras de serpiente.

Todas estas medidas han sido fuertemente criticadas en la literatura médica nacional e internacional. Además, tienen el gran inconveniente de que las personas retardan su traslado a los centros hospitalarios mientras reciben estos primeros auxilios.

Los primeros auxilios en el envenenamiento ofídico se circunscriben a tranquilizar al paciente, inmovilizar hasta donde sea posible la extremidad mordida (para lo cual se puede recurrir al entablillamiento) y trasladar al paciente al hospital o centro de salud más cercano para que se le aplique el suero antiofídico por personal calificado. Es recomendable, además, tratar de formarse una idea lo más realista posible del tipo de serpiente que originó el accidente; debe enfatizarse, sin embargo, que si bien es importante identificar la serpiente agresora, de ninguna manera se debe perseguir o tratar de matar al animal ya que existe el riesgo de una segunda mordedura.

Uso del suero antiofídico o antiveneno fuera de centros de salud:

En general, no se recomienda la aplicación del suero antiofídico por la vía intramuscular, en el campo, por las siguientes razones: (a) Existe el riesgo de una reacción adversa luego de aplicado el suero, la cual puede llegar incluso a un choque anafiláctico. (b) Los anticuerpos equinos del suero antiofídico se absorben muy lentamente y de manera incompleta cuando se inoculan por la vía intramuscular; por ello, los anticuerpos del suero llegan a la circulación al cabo de varias horas de inoculado y únicamente un 40% de las inmunoglobulinas inyectadas por la vía intramuscular alcanzan la circulación. (c) Dado que en envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae se da una coagulopatía, las inyecciones intramusculares conllevan el riesgo de provocar hematomas. Por todas estas consideraciones, la administración intramuscular de antiveneno debe circunscribirse a situaciones en las que se tenga certeza de envenenamiento importante y donde el traslado al centro de salud más cercano demore más de cinco horas. En estos casos, antes de aplicar el suero por la vía intramuscular, se debe efectuar una prueba intradérmica inyectando 0.1 ml de una dilución 1:10 del suero antiofídico, efectuada en solución salina. Luego de 20 minutos, se observa si se ha desarrollado una zona de eritema en el sitio de inyección, en cuyo caso se trata de una reacción positiva y no se debe administrar el antiveneno. Si la prueba es negativa, se puede administrar no más de 4 frascos del suero antiofídico por la vía intramuscular (ver instructivo del producto). Sin embargo, debe quedar claro que, aunque se decida administrar el suero antiofídico por la vía intramuscular, lo más importante es trasladar a la persona mordida al hospital más cercano a la mayor brevedad posible para una atención médica adecuada e integral.

Tratamiento hospitalario

(1) El suero antiofídico:

El suero antiofídico, o antiveneno, constituye el principal elemento en la terapia del accidente ofídico. Este producto está compuesto por anticuerpos de origen equino capaces de neutralizar las toxinas presentes en los venenos. En Centroamérica se producen principalmente dos tipos de sueros antiofídicos: el polivalente, efectivo contra los venenos de todas las especies centroamericanas de la familia Viperidae, y el anticoral, efectivo contra los venenos de las principales serpientes corales del género *Micrurus* del área centroamericana.

Las indicaciones para el uso del suero antiofídico son las siguientes:

- (a) En condiciones hospitalarias, el suero antiofídico debe ser administrado, en su totalidad, por la vía intravenosa. La vía intramuscular es inconveniente ya que la absorción de los anticuerpos es muy lenta e incompleta, existiendo además el riesgo de hematomas.
- (b) Repetidamente se ha demostrado que las pruebas conjuntivales o intradérmicas para predecir la hipersensibilidad al suero no son confiables, por lo que no se efectúan en los hospitales y clínicas.
- (c) Se debe canalizar una vía venosa.
- (d) Con base en los signos y síntomas del paciente, se debe determinar si se trata de una mordedura por serpiente coral, por vipérido o por serpiente no venenosa. Además, se debe juzgar la severidad del envenenamiento de la siguiente manera:

Mordeduras por vipéridos: (i) Ausencia de envenenamiento: no se presentan signos y síntomas locales ni ningún tipo de alteración sistémica. (ii) Envenenamiento leve: edema local en uno o dos segmentos; dolor en el sitio de la mordedura; ausencia de alteraciones sistémicas. (iii) Envenenamiento moderado: Edema en tres segmentos (pie, pierna y muslo, por ejemplo), hemorragia en el sitio de la mordedura pero sin necrosis; alteraciones sistémicas como hipotensión leve, gingivorragia y alteraciones en las pruebas de coagulación. (iv) Envenenamiento severo: Edema extendido al tronco, hemorragia local y necrosis; hipotensión severa con hemorragia en varios

órganos y alteraciones en las pruebas de coagulación; en algunos casos se observa insuficiencia renal aguda.

Mordeduras por serpientes coral: (i) Ausencia de envenenamiento: No se presentan signos y síntomas neurotóxicos de ningún tipo. (ii) Envenenamiento leve: se caracteriza por dolor local leve y parestesias, sin que se observen signos de neurotoxicidad. (iii) Envenenamientos moderado y severo: Además de dolor local leve y parestesias, estos envenenamientos se caracterizan por signos y síntomas de neurotoxicidad que incluyen diversas manifestaciones de parálisis muscular. En los casos severos se paralizan los músculos de la respiración. Dada la potencial severidad de los envenenamientos por serpientes coral, y dada la dificultad de revertir los signos de neurotoxicidad una vez que se han establecido, se recomienda que, de existir evidencia fuerte de que una persona ha sido mordida por una serpiente coral venenosa, se debe administrar el suero anticoral aún antes de que aparezcan signos y síntomas de envenenamiento, con el fin de neutralizar las neurotoxinas en la circulación antes de que las mismas lleguen a las uniones neuromusculares.

(e) Establecer la dosis inicial de suero antiofídico que se va a utilizar. En el caso del suero polivalente se recomienda 5 frascos para casos leves y 10 frascos para casos moderados y severos. En casos excepcionalmente críticos, así como en envenenamientos causados por la especie *Lachesis stenophrys* (cascabela muda, matabuey o verrugosa), se recomienda una dosis inicial de 15 frascos de suero polivalente. Es importante enfatizar que las mordeduras en niños son generalmente de mayor severidad, por lo que la dosis de suero antiofídico debe ser igual que en los adultos. En los envenenamientos por serpientes coral, se recomienda una dosis inicial de 10 frascos, dada la severidad potencial de estos casos.

El criterio clínico es esencial a la hora de determinar si se debe administrar suero antiofídico o no, ya que un cierto número de mordeduras no cursan con envenenamiento o conllevan un envenenamiento muy leve que no amerita la administración del suero. La observación meticulosa de la evolución de cada caso es el principal recurso para la toma de una decisión correcta.

(f) Administrar el suero antiofídico de la siguiente manera:

Una vez establecida la dosis inicial a administrar, agregar el suero antiofídico a 500 ml de solución salina estéril (200 ml en caso de niños para evitar sobrecarga de fluidos) e iniciar la infusión a goteo lento. Se debe observar con cuidado la aparición de reacciones adversas (urticaria, hipotensión, cefalea, náusea, broncoespasmo, escalofríos).

Si no hay reacciones adversas en 20 minutos, se incrementa el flujo para que todo el suero antiofídico pase en una hora. Por el contrario, si se produce una reacción adversa, se suspende inmediatamente la infusión del suero antiofídico y se administran un antihistamínico (e.g. clorfeniramina o difenhidramina) y un esteroide (e.g. hidrocortisona) por la vía intravenosa. En casos de reacciones adversas más fuertes, se debe considerar el uso de adrenalina 1:1000 por la vía intramuscular. Cuando el paciente mejora la reacción adversa, en el transcurso de unos 15–20 minutos, se reinicia el goteo del suero antiofídico y se termina de pasarlo en 1–2 horas. Se debe tener a mano equipo de resucitación cardiopulmonar ante la eventualidad de una reacción severa.

¿Cuándo se justifica una dosis adicional de suero antiofídico polivalente? La respuesta a esta pregunta debe basarse en un meticuloso seguimiento de la evolución de cada caso. Si la dosis inicial de antiveneno es adecuada, los principales signos y síntomas del envenenamiento deben estar debidamente controlados 12 horas después de aplicado el suero. Los indicadores clínicos objetivos de éxito terapéutico del antiveneno son, en el caso de venenos de vipéridos, el cese de la hemorragia en las primeras 6 horas y la corrección parcial o total de las pruebas de coagulación a las 12 horas; dichas pruebas deben estar totalmente normalizadas a las 24 horas. Por ello, si al cabo de 12 horas no se han corregido al menos parcialmente las pruebas de la coagulación, o persiste el sangrado local o sistémico, o el estado general del paciente se sigue deteriorando, se debe administrar una dosis adicional de 5 o 10 frascos de suero antiofídico, de acuerdo a la severidad del caso. Por otra parte, hay descripciones de casos en los que, una vez controlado el envenenamiento, reaparecen signos y síntomas al cabo de 24 horas o más tardíamente, posiblemente como consecuencia de la liberación tardía de veneno de sitios en los que se había acumulado en los tejidos. Este fenómeno se conoce como ‘recurrencia del envenenamiento’. En estos casos se recomienda administrar 5 frascos adicionales de suero polivalente.

En el anexo se presenta un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento con antivenenos en pacientes mordidos por serpientes en Centroamérica.

(2) Tratamiento complementario al suero antiofídico:

(a) Tratamiento de la infección y profilaxis del tétano:

Los venenos de serpientes son fluídos biológicos muy contaminados con enterobacterias, bacilos anaerobios del género *Clostridium* y cocos Gram positivos, las cuales pueden originar infección local e incluso sepsis. Por

lo tanto, se recomienda la antibioticoterapia en las fases tempranas del tratamiento hospitalario, especialmente en los casos moderados y severos que involucran un importante compromiso local. Se debe utilizar penicilina, o clindamicina, y un antibiótico de amplio espectro (un aminoglucósido, por ejemplo). Cuando se tenga sospecha de sepsis, se deben efectuar hemocultivos para evaluar la antibioticoterapia que se está empleando. Por otra parte, se debe administrar toxoide tetánico o antitoxina tetánica, de acuerdo al historial de vacunaciones del paciente; se recomienda esperar a que se corrijan las alteraciones de la coagulación para efectuar inyecciones intramusculares.

(b) Tratamiento del sangrado y las alteraciones cardiovasculares:

Los envenenamientos severos por serpientes de la familia Viperidae se caracterizan por el sangrado local y sistémico, lo que puede desembocar en un choque cardiovascular. Se debe mantener la volemia mediante infusión de solución salina, vigilando la recuperación de la presión arterial. Se recomienda la medición de la presión venosa central para evitar sobrecarga de líquidos. En casos de sangrado importante se debe considerar la necesidad de transfundir. Es importante enfatizar que estos tratamientos complementarios deben ser precedidos por el suero antiofídico, ya que es necesario neutralizar las toxinas circulantes como primera medida. En el tratamiento de la coagulopatía y las alteraciones cardiovasculares está contraindicado el uso de esteroides y de heparina.

(c) Tratamiento de las alteraciones renales:

Es muy importante mantener en el paciente una volemia adecuada para prevenir la aparición de alteraciones renales en accidentes por vipéridos. Se debe vigilar la diuresis y, mediante pruebas de laboratorio, efectuar urianálisis y determinación de los niveles séricos de urea y creatinina. Si la diuresis no se recupera con la infusión de solución salina, se debe administrar manitol o, alternativamente, furosemida. En caso de que estas medidas sean insuficientes, se debe considerar la necesidad de la diálisis.

(d) Tratamiento de las lesiones locales:

Es conveniente lavar el sitio de la mordedura con agua estéril y jabón. Por otra parte, en caso de que se formen ampollas, el contenido de las mismas debe aspirarse con una jeringa estéril. Los abscesos deben ser drenados y se debe desbridar el tejido necrótico. En casos severos se puede presentar un síndrome compartimental, el cual debe ser valorado rigurosamente mediante

la medición de la presión intracompartimental o el uso de doppler. En caso de comprobarse la existencia de síndrome compartimental se debe considerar la necesidad de efectuar una fasciotomía. Debe tenerse en cuenta que este procedimiento introduce muchos riesgos que pueden complicar el caso, por lo que la decisión de efectuarlo debe ser analizada cuidadosamente.

(e) Tratamiento del dolor:

Dado que el dolor en el sitio de la mordedura se presenta en la mayoría de los casos de los envenenamientos por vipéridos, es recomendable el uso rutinario de analgésicos.

(f) Tratamiento de parálisis respiratoria en envenenamientos por mordeduras de serpientes coral o de serpiente marina:

Cuando el paciente presente evidencias de alteraciones respiratorias, se recomienda la intubación endotraqueal con el fin de efectuar ventilación mecánica. Esta medida debe ser complementaria, pero no sustitutiva, del suero antiofídico anticoral. En el caso de un eventual envenenamiento por una serpiente marina (*Pelamis platura*), en caso de que se presenten signos de neurotoxicidad a nivel respiratorio, se recomienda el mismo procedimiento. Igualmente, si se está tratando un paciente mordido por coral quien ya presente dificultad respiratoria, además de la administración de antiveneno anticoral se debe suministrar soporte ventilatorio.

(g) Tratamiento de la enfermedad del suero:

Además de las reacciones adversas inmediatas a la aplicación del suero antiofídico, en un alto porcentaje de pacientes tratados con este producto se presenta la enfermedad del suero, la cual aparece entre 7 y 14 días posteriores a la administración del antiveneno y se caracteriza por urticaria, prurito, edema, linfadenopatía, artralgias y fiebre. Se debe advertir a los pacientes sobre esta posibilidad ya que generalmente esta reacción ocurre posteriormente al egreso hospitalario. Para el tratamiento de este trastorno se emplean esteroides y antihistamínicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Instituto Clodomiro Picado por sus valiosos aportes en la preparación de esta publicación, así como a todos los médicos y, en general, al personal de salud de los diversos países latinoamericanos, quienes en múltiples oportunidades han compartido con nosotros sus experiencias en el manejo de los envenenamientos ofídicos en la región.

Referencias bibliográficas

A continuación se presentan algunas referencias bibliográficas sobre los aspectos biológicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos del envenenamiento ofídico en Centroamérica. Esta lista de referencias no es exhaustiva, pero permite profundizar en los principales aspectos cubiertos en esta publicación. Para los lectores interesados en profundizar en algún aspecto específico de este tema, se recomienda contactar a los autores en el Instituto Clodomiro Picado (teléfonos 2511-7888), o a la dirección electrónica jose.gutierrez@ucr.ac.cr

- Arroyo, O., Rojas G. & Gutiérrez, J.M. (1999) Envenenamiento por mordedura de serpiente en Costa Rica en 1996: epidemiología y consideraciones clínicas. *Acta Médica Costarricense* 41 (4): 23-29.
- Avila-Agüero, M.L., París, M.M., Hu, S., Peterson, P.K., Gutiérrez, J.M., Lomonte, B., Faingezicht, I. & the snakebite study group (2001) Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatric Emergency Care* 17: 425-429.
- Bolaños, R. (1982) Las serpientes venenosas de Centroamérica y el problema del ofidismo. Primera parte. Aspectos zoológicos, epidemiológicos y biomédicos. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 3: 165-184.
- Bolaños, R., Marín, O., Mora, E. & Alfaro, E. (1981) El accidente ofídico por cascabela (*Crotalus durissus durissus*) en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense* 24: 211-
- Bolaños, R., Rojas, O. & Ulloa, C.E. (1982) Aspectos biomédicos de cuatro casos de mordeduras de serpiente por *Lachesis muta* (Ophidia: Viperidae) en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical* 30: 53-
- Bogarín, G., Segura, E., Durán, G., Lomonte, B., Rojas, G. & Gutiérrez, J.M. (1995) Evaluación de la capacidad de cuatro antivenenos comerciales para neutralizar el veneno de la serpiente *Bothrops asper* (terciopelo) de Costa Rica. *Toxicon* 33: 1242-1245.
- Campbell, J.A. & Lamar, W.W. (2004) *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Comstock, Ithaca.
- Chippaux, J.P. (1998) Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bulletin World Health Organization* 76: 515-524.

- Criales, J. & Arguedas, A. (1994) Infecciones bacterianas de tejidos blandos en niños mordidos por serpientes, en el Hospital Nacional de Niños, entre enero de 1988 y diciembre de 1992. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños (Costa Rica)* 29: 31-36.
- De Franco, D., Alvarez, I. & Mora, L.A. (1983) Mordedura de ofidios venenosos en niños en la región del Pacífico Sur. Análisis de ciento sesenta casos. *Acta Médica Costarricense* 26: 61-70.
- Escalante, T., Rucavado, A., Fox, J.W. & Gutiérrez, J.M. (2011) Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases. *J. Proteomics* 74: 1781-1794.
- Fernández, P. & Gutiérrez, J.M. (2008) Mortality due to snakebite envenomation in Costa Rica (1993-2006). *Toxicon* 52: 530-533.
- Gutiérrez, J.M. (1995) Clinical toxicology of snakebite in Central America. In: *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*, pp 645-665 (Meier, J. & White, J., Eds.). CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Gutiérrez, J.M. (2011) Envenenamientos por mordeduras de serpientes en América Latina y el Caribe: Una visión integral de carácter regional. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* LI: 1-16.
- Gutiérrez, J.M. (2014) Current challenges for confronting the public health problem of snakebite envenoming in Central America. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases* 20: 7.
- Gutiérrez, J.M. & Lomonte, B. (1989) Local tissue damage induced by Bothrops snake venoms. A review. *Memorias do Instituto Butantan* 51: 211-223.
- Gutiérrez, J.M. & Ownby, C.L. (2003) Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A2: insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. *Toxicon* 42: 915-931.
- Gutiérrez, J.M., Rucavado, A., Escalante, T. & Díaz, C. (2005) Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon* 45: 997-1011.

- Hansson, E., Sasa, M., Mattisson, K., Robles, A. & Gutiérrez, J.M. (2013) Using Geographical Information Systems to identify populations in need of improved accessibility to antivenom treatment for snakebite envenoming in Costa Rica. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 7: e2009.
- Lomonte, B., Lundgren, J., Johansson, B. & Bagge, U. (1994) The dynamics of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom and myotoxin II on the mouse cremaster muscle: an intravital and electron microscopic study. *Toxicon* 32: 41-55.
- Lomonte, B., Fernández, J., Sanz, L., Angulo, Y., Sasa, M., Gutiérrez, J.M. & Calvete, J.J. (2014) Venomous snakes of Costa Rica: Biological and medical implications of their venom proteomic profiles analyzed through the strategy of snake venomomics. *Journal of Proteomics* 105: 323-339.
- Mora, J., Mora, R., Lomonte, B. & Gutiérrez, J.M. (2008) Effects of *Bothrops asper* snake venom on lymphatic vessels: insights into a hidden aspect of envenomation. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2: e318.
- Moreira, L., Gutiérrez, J.M., Borkow, G. & Ovidia, M. (1992) Ultrastructural alterations in mouse capillary blood vessels after experimental injection of venom from the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Experimental and Molecular Pathology* 57: 124-133.
- Rojas, G., Jiménez, J.M. & Gutiérrez, J.M. (1994) Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: description of a simple procedure for antivenom production. *Toxicon* 32: 351-363.
- Rojas, G., Bogarín, G. & Gutiérrez, J.M. (1997) Snakebite mortality in Costa Rica. *Toxicon* 35: 1639-1643.
- Rucavado, A., Soto, M., Escalante, T., Loría, G.D., Arni, R. & Gutiérrez, J.M. (2005) Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by *Bothrops asper* snake venom: toxins involved and their contribution to metalloproteinase-induced pulmonary hemorrhage. *Thrombosis Haemostasis* (en prensa).
- Saborío, P., González, M. & Cambronero, M. (1998) Accidente ofídico en niños en Costa Rica: epidemiología y detección de factores de riesgo en el desarrollo de absceso y necrosis. *Toxicon* 36: 359-366.
- Sasa, M. & Vázquez, S. (2003) Snakebite envenomation in Costa Rica: a revision of incidente in the decade 1990-2000. *Toxicon* 41: 19-22.