

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÈXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÌA

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

Asociación entre los niveles séricos de toxina de alacrán y el comportamiento clínico y para-clínico de la intoxicación por picadura de alacrán en niños mexicanos.

Tesis que presenta para obtener el título de Maestría en Ciencias Médicas.

Neydi Osnaya Romero

Director de Tesis: Dr. en C. Ismael Lares Asseff
Cotutor: Dra. Emma Calderón Aranda.

México, D.F. 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
I	
Planteamiento del problema	10
Justificación.....	10
Objetivos	11
Hipótesis.....	11
Diseño del estudio.....	11
Material y métodos.....	11
Población a estudiar.....	11
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión	12
Criterios de eliminación.....	12
Logística de trabajo.....	12
Determinaciones Bioquímicas.....	14
Calculo del tamaño muestral.....	15
Factibilidad del estudio.....	15
Recursos materiales	16
Recursos humanos.....	16
Recursos financieros.....	16
Consideraciones éticas.....	16

Análisis estadístico.....	17
Resultados	17
Discusión	26
Conclusiones	27
Bibliografía.....	28
Anexos:.....	24

Resumen

Justificación: La intoxicación por picadura de alacrán representa un problema de salud pública en diversos estados de la Republica Mexicana. No existe una evidencia en nuestro país de la probable asociación entre los niveles séricos de la toxina del alacrán y el comportamiento clínico, de laboratorio y gabinete de niños mexicanos intoxicados por picadura de alacrán.

Objetivos: 1) Correlacionar los niveles séricos de toxina de alacrán con la presencia de síntomas de intoxicación por picadura de alacrán, alteraciones electrolíticas y alteraciones electrocardiográficas, 2) Describir el comportamiento clínico y de las concentraciones de la toxina posterior a la administración del faboterapico.

Material y métodos: Estudio observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal realizado en niños de ≤ 16 años que acudieron a urgencias del Hospital del Niño Morelense (HNM) de abril del 2004 a octubre del 2004, con antecedente de picadura de alacrán y/o cuadro clínico compatible con ≤ 24 h de evolución, que no hayan recibido manejo previo y que sus padres o tutores firmen la carta de consentimiento informado. Se excluyeron del estudio niños con antecedente de cardiopatía, neuropatía, patologías renales. Al ingreso del paciente al servicio de urgencias se procedió a dar soporte vital y mantener una vía permeable. Después de la revisión inicial, ante la presencia de datos de intoxicación por picadura de alacrán se inició la aplicación de faboterapico por vía intravenosa. De acuerdo a la severidad del cuadro se clasificaron en manifestaciones locales y sistémicas. Se efectuaron determinación de los niveles de toxina de alacrán (por el método de ELISA), trazo electrocardiográfico así como determinación de sodio, potasio, al ingreso, y a los 30, minutos.

Resultados.

Se incluyeron 44 pacientes los cuales se clasificaron en pacientes asintomático(38.3%) y sintomáticos(61.7%); la edad presento una mediana de 72(6-18)meses; el peso la edad de los niños presento una mediana de 20.55(8-61.5Kg); observamos un tiempo mayor entre el accidente y la primera atención de los pacientes en el grupo de pacientes sintomáticos comparado con los pacientes asintomático; la mediana de frascos utilizados de faboterápico fue de 2(0-6)frascos; el 30% de los pacientes sintomáticos presentaron hipernatremia, el 51.7%, presento hipokalemia; hubo correlación estadísticamente significativa con una $P < .05$ entre la presencia de síntomas y la hipokalemia; el 47% presentó un intervalo QT alargado y hubo una correlación significativa entre la presencia de hipokalemia con un intervalo Qt prolongado con una $P < 0.05$; la mediana de la concentración de toxina en suero fue de 1.20ng/ml(0-87.4ng/mL) al ingreso; a los 30 minutos la mediana de los niveles de toxina fue de 0ng/mL(0-4.74ng/mL)

Discusión.

La presencia de alteraciones en los electrolitos sèricos (Na^+ y K^+) y el alargamiento del intervalo QT se presentó con mayor frecuencia en los pacientes sintomáticos como parte de las alteraciones del cuadro clínico de la intoxicación por picadura de alacrán; el uso del faboterapico mejoró la sintomatología clínica, las alteraciones de los electrólitos y disminuye la concentración de toxina de alacrán en el suero de los pacientes.

I.-ANTECEDENTES

Impacto epidemiológico de la picadura de alacrán

Entre los animales ponzoñosos el alacrán ocupa una de los principales lugares por su toxicidad hacia el hombre. Se calcula que existen aproximadamente 1500 especies de alacranes en el mundo y de estas 221 especies habitan en México (1) El *Centruroides limpidus limpidus* es una de las especies de alacranes más tóxicas para el hombre, distribuyéndose predominantemente en los estados de Morelos, Guerrero, sureste del Estado de México, sureste, centro y norte de Michoacán, sureste de Puebla, norte y sur de Aguascalientes (2,3).

En el periodo de enero a diciembre del 2002 el estado de Morelos ocupó el segundo lugar en incidencia de envenenamiento por picadura de alacrán a nivel nacional con 32810 casos (Datos de epidemiología SSA) y en el Hospital del Niño Morelense (HNM) las estadísticas en el 2001 reportan en los últimos 3 años un promedio de 500 casos por año y de estos el 39% presentan sintomatología leve 41% sintomatología moderada y el 20% sintomatología severa (Depto. de Informática del HNM).

Toxina del veneno de alacrán

El veneno es producido por un par de glándulas ovoides dentro de la ampolla o vesícula del telson, la secreción líquida es emitida a la luz de las glándulas y es expulsada violentamente por el orificio del aguijón. (4)

El veneno que puede obtenerse de las glándulas del alacrán es de 100 a 600mcg.

Se ha demostrado una rápida distribución del veneno en los tejidos.

En estudios realizados mediante inmunoanálisis en conejos se reporta una vida media de 4,2 a 13.4hrs.

La eliminación se hace por vía renal. (5,6)

El veneno de alacrán es soluble en agua y esta compuesto de varias sustancias

como mucopolisacáridos, hialuronidasa, fosfolipasa, serotonina, histamina, inhibidores de la proteasa y toxinas.

Las toxinas de los alacranes están compuestas de péptidos, cada especie contiene por lo menos entre 50 a 80 péptidos diferentes en su veneno, lo que arroja un número grande de moléculas bioactivas.

Existen 3 grupos de péptidos en el veneno del Centruroides una es una cadena larga de péptidos (60-70 aminoácidos) que afectan los canales de sodio; una cadena corta de péptidos (37 a 39 aminoácidos) que actúa a nivel de los canales bloqueadores de potasio; otra cadena peptídica (de 37 aminoácidos) específica para canales de cloro y también proteínas de bajo peso molecular de estructura desconocida que afecta los canales de calcio y el retículo endoplasmico(7)

Por la sintomatología que desarrollan en la intoxicación se sugiere un efecto adrenergico y colinergico y una acción directa sobre las membranas celulares, se ha descrito que tiene un efecto directo sobre los canales de sodio causando cambios de sodio y calcio dentro de la célula(8)

El efecto toxico del veneno depende de los siguientes factores: grado del poder toxico del veneno, distinto en las diferentes especies; cantidad efectiva que se inyecta en cada piquete que a su vez dependerá del volumen de la glándula estado fisiológico de la misma al momento de la picadura, peso, edad de la victima y sensibilidad específica (9)

Manifestaciones clínicas en la picadura de alacrán

La sintomatología del envenenamiento por picadura de alacrán se divide en síntomas locales y sistémicos. Los signos y síntomas a nivel local incluyen dolor, hiperemia local, parestesias y prurito en la extremidad afectada el sitio de picadura. La sintomatología sistémica incluye ansiedad, nistagmus, sensación de cuerpo extraño en la garganta, prurito nasal, sialorrea, odinofagia, estridor laríngeo, hipersecreción bronquial, disnea, tos, dificultad respiratoria, náusea, calambres abdominales, distensión abdominal, aumento de los reflejos osteotendinosos, datos de edema cerebral somnolencia, nistagmus, coma, elevación de la presión arterial, taquicardia bloqueo de rama, alargamiento del QT,

falla cardiaca por falla del ventrículo izquierdo y edema agudo pulmonar) (9,10 26,27).

En relación con las alteraciones cardiacas asociadas a la picadura de alacrán, Margulis publicó los resultados de modelo experimental de intoxicación por picadura de alacrán realizado en perros en donde encuentra daño en el ventrículo izquierdo y sugiere que este se debe a hipoperfusión coronaria. (16) Adicionalmente se ha señalado en niños la presencia de miocarditis por picadura de alacrán hasta en el 50% de los casos (21), cambios electrocardiográficos e incremento en los niveles de creatinin fosfokinasa fracción MB en un 6% (19, 20,21)

En un estudio previo realizado en el servicio de urgencias del HNM se observó en 25 de un total de 81 pacientes con intoxicación por picadura de alacrán a su ingreso bloqueo incompleto de rama derecha y alargamiento del QT el cual desapareció al egresarse el paciente después de haberse manejado con suero antialacrán (Osnaya).

El tratamiento para la intoxicación por picadura de alacrán es a base de suero antialacrán el cual esta compuesto por toxinas del genero *centruroides* el cual es producido en nuestro país por la secretaria de Salud y de manera comercial por los laboratorios Silanes.

La obtención del suero se realiza al inmunizar caballos con el veneno de las 4 especies del genero *centruroides*, se obtiene el suero, del que se aíslan las inmunoglobulinas, y a través de una pepsina se obtienen los fragmentos F (ab)2, finalmente se realizan pruebas de potencia, se envasa y liofiliza la cantidad necesaria para neutralizar por lo menos 150DL, durante el proceso de producción se filtra el producto con la finalidad de eliminar virus, DNA, RNA con y sin envoltura.

El suero antialacrán tiene en su composición 85% F (ab)2, menos del 2% FAB, menos del 13% de proteínas de bajo peso molecular y no contiene albúmina, esta composición es lo que hace que el producto sea seguro y la posibilidad de presentar una reacción secundaria sean prácticamente nulas. El Dr.Chavez

reporta en un periodo de 12 años (1990-2002) 67730 dosis aplicadas sin la presencia de algún efecto secundario (4-5)

Niveles de toxina en la picadura de alacrán

Se han mencionado algunos factores que pueden tener relación con la presentación de las manifestaciones clínicas como son la edad, el peso, estado de salud del paciente y la cantidad de toxina que se inyecta al paciente en el momento de la picadura (12, 13,14).

En algunos países con problema de alacranismo se han realizado estudios para determinar la cantidad de toxina en los pacientes a través del método de ELISA el cual se reporta con una especificidad del 97% y sensibilidad de 94.7%(15, 22, 23)

En el HNM realizamos un estudio en conjunto con el centro de Investigaciones avanzadas del Instituto Politécnico Nacional evaluando 71 pacientes en el que se obtuvo una correlación positiva entre los niveles de toxina de alacrán en el suero de los pacientes (determinado por el método de ELISA), con la severidad del cuadro clínico con $r=0.37$; en este trabajo observamos que después de 120 minutos de haber ocurrido el accidente no se detectó por el método de ELISA la toxina independientemente de la sintomatología que presenta el paciente (Osnaya y col., manuscrito en preparación).

Alteraciones electrolíticas en la picadura de alacrán

Se ha descrito que los niños con picadura de alacrán cursan con alteraciones electrolíticas hasta en un 76% (18) en pacientes con intoxicación grave, las alteraciones descritas son hiperkalemia e hiponatremia datos que contrastan con lo encontrado en un estudio realizado recientemente en el HNM en niños con picadura de alacrán; nosotros observamos la presencia de hipernatremia e hipokalemia, estas alteraciones en algún momento podrían explicar en el caso de la hipernatremia la irritabilidad, hiperreflexia osteotendinosa tono muscular aumentado, convulsiones; en el caso de la hipokalemia los pacientes pueden

presentar, distensión gástrica, íleo, retención urinaria, parestesias, alteraciones del estado de conciencia como letargo, confusión, a nivel cardiaco puede haber contracciones prematuras auriculares y ventriculares, taquicardia supraventricular, bradicardia y bloqueo auriculoventricular, esto de alguna manera podría explicar la sintomatología que presentan los pacientes con intoxicación por picadura de alacrán (16,17,18,28 Osnaya y cols, manuscrito en preparación).

II.-Planteamiento del problema

La intoxicación por picadura de alacrán en México continua siendo un problema de salud; en el año 2009 México reporto 247000 casos en toda la Republica Mexicana y el estado de Morelos contribuyo con 30429 casos; y con complicaciones que en ocasiones pueden provocar la muerte como son edema cerebral, edema agudo pulmonar o insuficiencia cardiaca . En un trabajo previo se observó la presencia de hipokalemia en estos pacientes y esta pudiera ser la causa de los cambios a nivel cardiaco por lo que pretendemos ver la correlación que existe entre la hipokalemia con cambios en el electrocardiograma.

La determinación de toxinas del veneno de alacrán es un indicador tanto del efecto producido por el veneno, así como un parámetro indirecto de la eficacia del tratamiento con el faboterapico, sin embargo no existen reportes en la literatura que hayan evaluados estos aspectos.

III.-JUSTIFICACIÓN

En otros países se han realizado estudios en los que se han correlacionado los niveles de toxina con el cuadro clínico. A pesar de ello no existen datos en la literatura nacional sobre la posible correlación entre los niveles séricos de las toxinas de alacranes del género *Centruroides* con la severidad del cuadro clínico, las alteraciones electrocardiográficas y las alteraciones en los electrolitos séricos. Consideramos que el análisis de estas correlaciones permitirá comprender mejor el desarrollo de las complicaciones que se presentan en los pacientes y establecer alternativas terapéuticas oportunas.

IV.-OBJETIVOS

- 1) Correlacionar los niveles séricos de toxina de alacrán con la presencia de síntomas locales o sistémicos, alteraciones electrolíticas y alteraciones electrocardiográficas en niños intoxicados por picadura de alacrán
- 2) Describir el comportamiento clínico y de los niveles de toxina posterior a la administración del antiveneno

V.-HIPÓTESIS

1. Existe correlación clínica y estadísticamente significativa entre los niveles de toxina sérica circulante y la presencia de los síntomas locales y sistémicos del paciente, los niveles de electrolitos séricos y las alteraciones electrocardiográficas
2. La cantidad de toxina detectable en sangre posterior a la aplicación de suero antialacrán es menor a la inicial

VI.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, comparativo y longitudinal

VII.-MATERIAL Y METODOS

Población objetivo y población elegible

Se estudiaron 44 niños menores de 16 años quienes ingresaron al servicio de urgencias del HNM entre abril y septiembre del 2004 con antecedente de picadura de alacrán y/o cuadro clínico compatible con picadura de alacrán, en las últimas 24hrs y quienes reunieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

1. Edad menor de 16 años
2. Cualquier Género

3. Antecedente de picadura de alacrán o cuadro clínico compatible con la picadura en las últimas 24 horas
4. Pacientes que no hayan recibido suero antialacrán.
5. Firma de la carta de consentimiento informado

Criterios de exclusión

1. Antecedente de cardiopatía previa a la picadura de alacrán
2. Neuropatía previa
3. Antecedente de patología renal

Criterios de eliminación

Se eliminarán del estudio a todos aquellos niños que no se obtuviera muestra suficiente para la determinación de toxina y de electrolitos séricos durante el tiempo de observación.

Nota: Todos los pacientes eliminados del estudio, serán considerados con el tiempo que contribuyeron al mismo en el análisis estadístico en una intención a tratar.

Logística de trabajo

Se incluirán pacientes provenientes de la ciudad de Cuernavaca y los municipios de influencia (Yautepec, Jiutepec, Zapata, Temixco, Acatilpa, Jojutla y Xochitepec).

El estudio se realizó en las instalaciones del área de urgencias del HNM. Después de la revisión inicial, en caso de identificarse como caso de intoxicación por picadura de alacrán, se clasificaba como paciente asintomático o sintomático. El responsable de la paciente tenía que firmar la carta de consentimiento para poder realizar las mediciones de electrolitos séricos en sangre y la determinación de las concentraciones de toxina en sangre.

Clasificación del cuadro clínico de intoxicación por picadura de alacrán (15):

Los pacientes al momento de ingresarse se les clasifico según la sintomatología que presentaban: En pacientes asintomáticos o sintomáticos. Los criterios para la clasificación de la sintomatología incluyeron:

- **Paciente asintomático:** pacientes que presenten dolor, eritema y parestesias localizados al sitio de la picadura.
- **Paciente sintomático:** Pacientes que presenten, además de los síntomas leves, síntomas como: prurito nasal, sensación de cuerpo extraño en garganta, sialorrea, disfagia, irritabilidad, taquicardia, polipnea, dificultad respiratoria basada en la clasificación clínica de Silverman/Anderson mayor de 3, fiebre o hipotermia, nistagmus, saturación por oxímetro de pulso menor de 92%, cianosis, somnolencia, estupor, coma, crisis convulsiva focales o generalizadas, aumento del tono muscular, hipotensión o hipertensión arterial sistémica, arritmias, distensión abdominal, calambres abdominales, insuficiencia cardiaca y/o edema agudo pulmonar (Basta con la presencia de alguno de estos datos asociado a la sintomatología local para considerarse como sintomático).

En caso de manifestaciones sistémicas se inicio la aplicación de faboterapico por vía intravenosa. Se aplicaron 2 frascos de faboterapico al inicio del manejo independientemente del peso y la edad, valorando la aplicación de una nueva dosis cada 20 minutos. Los casos de pacientes asintomáticos se mantuvieron en observación por espacio de 2 horas. Si se presentaba dolor local se manejo con paracetamol a dosis de 15 mg/kg/dosis. Si el paciente no desarrolla sintomatología sistémica se egreso solo con medidas generales en caso de presentar sintomatología sistémica se trato de la manera antes mencionada.

A todos los pacientes se les tomo una muestra de sangre de 3cc al ingreso y a los 30 minutos antes de aplicar una siguiente dosis de suero antialacrán para la determinación de concentración de toxina de alacrán y electrolitos séricos; las muestras se centrifugaron en el laboratorio del hospital en donde se realizaron las mediciones de sodio, potasio en el equipo Bayer 644 y COVAS Miraplus DCL respectivamente, 1ml de suero se congelo hasta su traslado al CINVESTAV al

laboratorio de la Dra.. Emma S. Calderón-Aranda, de la Sección Externa de Toxicología, del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, en donde se determinaron en 44 pacientes las concentraciones séricas de las toxinas de alacrán de la especie *Centruroides limpidus .limpidus*.. En 44 pacientes mediante el método de ELISA descrito más adelante.

Se realizó un electrocardiograma (EKG) al ingreso del paciente. Estos EKG fueron revisados por un cardiólogo pediatra, cegado al cuadro clínico de cada paciente.

Determinaciones bioquímicas

Los valores normales de electrolitos séricos que se considerarán son los siguientes: potasio de 3.5 a 5.5 mEq/L; sodio 135- 145mEq/L. (manual de Pediatría Harriet Lane 1986, interamericana).

Las muestras para la cuantificación de para electrolitos se procesaron en el laboratorio del HNM.

Determinación de las concentraciones séricas de toxinas del veneno del alacrán Centruroides limpidus.limpidus (C.I.I) en el suero de pacientes picados por alacrán.

La evaluación cuantitativa de los componentes tóxicos del veneno presente en el suero de niños picados por alacranes de la especie *C.I.I.*, se determinó por el método de ELISA cuantitativo en un formato de captura de antígeno (Utilización de anticuerpos policlonales específicos para los componentes tóxicos del veneno del alacrán de la especie *C.I.I.* Para la evaluación de la presencia de toxinas de alacrán en los sueros obtenidos de los pacientes picados por alacrán, se necesitaron 100 microlitos del suero y al menos dos diluciones dobles seriadas. Se aplicaron por pozo en la placa de ELISA. En cada placa se realizó una curva con concentraciones conocidas de las fracciones tóxicas del veneno de *C.I.I.* Para cada ensayo se incluyeron sueros negativos y positivos como controles Todos los ensayos se realizaron por cuadruplicado de dos ensayos independientes. Como segundo anticuerpo se utilizaron, anticuerpos conjugados con peroxidasa de

rábano. Para el desarrollo de la reacción se utilizó un sustrato para la peroxidasa, cuyo producto colorido es soluble y se determinó espectrofotométricamente en un espectrofotómetro de microplacas (SpectroMax 250). El protocolo general del ELISA se realizó de acuerdo a lo descrito previamente (29). Los valores obtenidos se interpolaron en una curva estándar obtenida a partir de concentraciones conocidas de la fracción tóxica del veneno de alacrán de la especie *C.l.l.* y las concentraciones presentes en los sueros de los pacientes fueron calculados.

Las variables a estudiada son edad, peso, sexo, cantidad de toxina en suero, severidad del cuadro (asintomático y sintomático), niveles de sodio, potasio, QT corregido, tiempo transcurrido entre el accidente y la atención médica.

VIII.-Cálculo del tamaño muestral

Se realizó un estudio piloto ingresando aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión durante los meses de abril a septiembre de 2004.

IX.-FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

A todos los pacientes se les llenó un formato de concentración de datos en donde se incluyó la ficha de identificación del paciente, la hora e inicio de los síntomas, el sitio de la picadura, sintomatología al ingreso del paciente a urgencias y la evolución del mismo hasta la remisión del cuadro clínico, este formato fue llenado por los médicos participantes de este estudio (Ver anexo 1)

X.-FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Recursos materiales

Por cada paciente se requirió de un: Punzocat no. 19, reporte electrocardiográfico, aguja hipodérmica no. 23, reactivos de laboratorio para determinar sodio y potasio, oxímetro de pulso, faboterapico (alacramin®), tubos de 5 ml con tapa para extracción de muestras, una gradilla.

Recursos Humanos

Se contó con la participación de 3 médicos pediatras quienes fueron los encargados de recolectar los datos y la atención de los pacientes que ingresaron a este estudio. La determinación de las concentraciones séricas de toxinas de alacrán presentes en las muestras de los pacientes se realizó en el laboratorio de la Dra. Emma S. Calderón-Aranda (Sección de Toxicología del Cinvestav, IPN, en la ciudad de México, D.F.), por personal de su laboratorio y bajo su supervisión. (29) dejar solo la referencia

XI.-CONSIDERACIONES ETICAS

Los pacientes no se sometieron a riesgos en este estudio ya que solo se observó su evolución y el manejo es el que se encuentra ya establecido a base de faborapico y soporte vital, el volumen de sangre que se extrajo al paciente de ninguna manera puso en riesgo al paciente en su función hemodinámica. El paciente podía suspender su participación en el estudio en cualquier momento que así lo deseara sin que esto repercutiera en su tratamiento. No obstante a los familiares de cada paciente se les solicitó que firmaran una carta de consentimiento informado de participación (Ver Anexo 2).

XII.-ANÁLISIS ESTADISTICO

Se realizó la descripción de las variables de interés mediante el calculo del valor promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana, mediante la mediana y los valores mínimo y máximo.) Para variables numéricas sesgadas y mediante porcentajes para variables nominales o categóricas. Se efectuó análisis de correlación entre los niveles de toxina (variable numérica continua) con la severidad del cuadro clínico (Leve, moderado o grave) mediante coeficiente de correlación de rangos de Spearman, los valores de las variables electrocardiográficas (Variables numéricas continuas) y de los niveles de electrolitos séricos (Variables numéricas continuas) mediante análisis de correlación de productos-momento de Pearson, considerando como valor significativo de $p < 0.05$

XIII.-RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo de abril del 2004 a agosto del 2004, recolectando 44 pacientes, 18 correspondían a pacientes clasificados a su ingreso como asintomático (síntomas locales) y 26 pacientes como sintomáticos (síntomas sistémicos) ; los pacientes, no habían recibido atención médica alguna al momento de su ingreso; la distribución por genero se observa en el cuadro 1; se realizó una prueba de χ^2 entre el genero y la presencia o ausencia d síntomas sistémicos encontrándose una p de 0.263

En cuanto a la sintomatología el 38.3 % de los pacientes presentaron síntomas locales, y el 61.7% de los pacientes presentaron sintomatología sistémica.

Las Características respecto a edad y peso se presentan en el cuadro 1; se realizó una Rho de Spearman obteniéndose una P de 0.994 y 0.664 para cada uno respectivamente no encontrando relación entre la edad y la presencia o ausencia de síntomas sistémicos.

El tiempo transcurrido entre el accidente y la primera atención médica se observa en el cuadro 1, aparentemente existe un mayor tiempo en los pacientes que presentaros síntomas sistémicos que los pacientes que solo presentaron síntomas locales , se realizo una prueba de T para muestras independientes obteniéndose una t de -2.22 con una p de .51.

El tiempo entre el accidente y el inicio de síntomas se observa en el cuadro 1; el tiempo de inicio de síntomas es muy parecido entre los 2 grupos de paciente y estadísticamente con una prueba de t para muestras independientes se obtiene una t de .211 con una P de 0.34.

El 97.9% de los accidentes sucedieron en el domicilio del paciente.

Los 5 sitios de picadura más frecuentes en ambos grupos se observa en el cuadro 3.

La mediana del número de frascos de faboterapico se describe en el cuadro 1.

En cuanto a los resultados de electrolitos, al ingreso y a los 30 minutos se pueden observar en el cuadro 4 y 5, en ellos se puede observar que hay una diferencia entre los valores de los electrolitos entre ambos grupos estadísticamente significativa al realizar una prueba de t para muestras independientes con una t de .824 (p.036) y una t de 2.10 (p.044) para sodio y potasio respectivamente. Al hacer la misma prueba para la determinación de sodio y potasio a los 30 minutos solo encontramos significancia en el potasio con una t de 0.627 con una p.035. En la grafica 1 y 2 se observan los porcentajes de pacientes que presentaron hipernatremia e hipokalemia al ingreso y a los 30 minutos...

Al correlacionar la presencia de síntomas con la presencia de hipokalemia, encontramos un valor estadísticamente significativo con una Chi cuadrada de Pearson de 10.2 con una p de 0.001.

Los niveles de toxina se detectaron al ingreso y a los 30 minutos después de la aplicación del faboterapico, después de este tiempo los niveles fueron de: 0

Grafica 3.

A los pacientes se les realizó un electrocardiograma al ingreso al hospital y se les midió el intervalo QT encontrándose prolongado en algunos pacientes, estos datos se observan en el cuadro 1.

Cuando se correlacionó la hipokalemia en ambos grupos con la presencia del espacio QT alargado, se encontró con una prueba de Chi-cuadrada de Pearson de 3.67 con una p= .055.

XIV.-Discusión.

No se ha documentado en la literatura que el género influya en la presencia de síntomas en los pacientes con intoxicación por picadura de alacrán, .En este pequeño grupo se observa que en los pacientes sintomáticos hay un predominio

del sexo femenino, sin ser estadísticamente significativo sin embargo la presente muestra es muy pequeña.

La presencia de alteraciones en los electrolitos se observó en mayor frecuencia en los pacientes sintomáticos que en los pacientes asintomáticos, encontrando una diferencia estadísticamente significativa y también podemos observar que en la segunda determinación de electrolitos a los 30 minutos, solo en los pacientes con sintomatología se observan algunas alteraciones en los electrolitos, y al buscar diferencias estadísticamente significativas se encontraron diferencias al ingreso en ambos grupos y también se pudo observar como después de la aplicación de la primera dosis del tratamiento hay una disminución de estas alteraciones siendo mas evidentes en los pacientes sintomáticos. Cabe mencionar que estas alteraciones de electrolitos se normalizan sin necesidad de dar manejo específico para cada una. Estadísticamente se puede observar que hay una correlación entre la presencia de hipokalemia con el alargamiento de intervalo QT, y este evento se encuentra ya descrito como consecuencia de hipokalemia, sin embargo la limitante de este estudio es que no se pudo llevar a cabo la segunda determinación de electrocardiograma y que estas alteraciones en la edad pediátrica también pueden considerarse como variantes normales, por lo que sería conveniente en un futuro hacer un seguimiento de estos pacientes para ver si la alteración persiste o solo es un cambio temporal por la intoxicación.

A pesar de tener alteraciones en los electrolitos séricos y en el electrocardiograma la función hemodinámica no se vio comprometida en estos pacientes; probablemente esto se deba a la aplicación en forma oportuna con el faboterapico.

Las cantidades de toxina detectadas en sangre son muy variadas, y se observa que los pacientes con sintomatología presentan las cantidades de toxina mayores; también se hace evidente que posterior a la administración del faboterapico, la cantidad de toxina detectada en suero prácticamente es de (grafica 1); a pesar de esto algunos pacientes necesitaron la aplicación de otra dosis de faboterapico, por lo que nos hace suponer que la toxina se fija a algunos tejidos y posteriormente se libera, haciendo que la sintomatología persista por algún

tiempo, lo que nos obliga a administrar una nueva dosis de faboterapico.

La muestra en estos pacientes es pequeña y solo en 5 pacientes se detecto aun toxina a pesar de haber sido administrado el faboterapico ya que en el resto de los pacientes la cantidad de toxina después de la administración del faboterapico fue de 0 y lo que pudimos observar en estos pacientes que tienen aparentemente una vida de eliminación mayor son lo que requirieron de aplicación de faboterapico sin embargo habría que destacar en este punto que la susceptibilidad de cada individuo para responder ala intoxicación juega un papel muy importante y que es un campo abierto a otros estudios .

Conclusiones

Lo que nosotros podemos concluir hasta este momento son:

El uso del faboterapico mejora el cuadro clínico de los pacientes,

La presencia de hipokalemia y de hipernatremia disminuye después de la administración del faboterapico.

Las alteraciones del intervalo QT que se presentaron en ambos grupos no tuvieron repercusión en la función hemodinámica de estos pacientes

La dosis de inició en estos pacientes que se recomienda es de 2 frascos

Los pacientes no presentaron efectos adversos inmediatos a la aplicación del faboterapico, sin embargo se deberá de dar seguimiento a estos pacientes con el fin de buscar algún dato de enfermedad del suero en los siguientes 14 días.

Este estudio nos permitió ver que existe una relación entre la presencia de síntomas con la hipokalemia y a su vez la hipokalemia tiene relación con la presencia de Qt alargado por lo que en estos pacientes estamos obligados a vigilar su función hemodinámica; y nos abre las puertas a nuevas líneas de investigación en esta área.

Referencias Bibliográficas

1. Peschard Fernández A. El alacrán en la historia de Durango. La salud en Durango 1(2) mayo-octubre 2000 .7-11
2. Calderón-Aranda, E.S, Dehesa-Dávila, M., Chávez-Haro, A. and Possani, L.D... Scorpion stings and their treatment in Mexico, In: Envenomings and their treatments, 1996. pp.311-320, Foundation Marcel Mérieux, Lyon, France
3. Díaz –Najera A. Listas y datos de distribución geográfica de los alacranes de México.Rev. Inv.Salud Pública(México) 35 1-36
4. Frías M.E, Biología del escorpión en Resúmenes de Actualización de envenenamiento por serpiente y alacrán. 1997 Bioclon S.A. de C.V. 6-7)
5. Dehesa, D.M. Alagón A, Posanni L.D. Clinical Toxicology of scorpion stings in Handbook of Clinical Toxicology of animal venoms and Poisons, Ed Jurg Meier 222-238
6. Ismail, M Abd ,E.A. Are the toxicological effects of scorpion envenomation related to venoms. 1.978 In arthropod venoms Bettini S Springer-Verlang Berlin pp317-369)
7. Becerril B, Corona M, Garcia C, Bolivar F, Posanni L. Cloning of genes encoding scorpion toxins: an interpretative review 1995 J.Toxicol.-Toxin reviews, 14 (3) 339-357.
8. Sofer S.Intensive care Med. 1995. Escorpión envenomation 21:626-628.
9. González R. S. Martínez L.Y. Carrillo C.A, et al Experiencia en el tratamiento de la picadura por alacrán en el Hospital General de Durango, SSA 1995-1998. La Salud en Durango 1:2 Mayo-Octubre 2000 13-24.
- 10.Clark, R.F.:. Abnormal eye movements encountered following severe envenomations by *centruroides sculptutatus*. Neurology. 1991.41 (4). 341-352
- 11.Gajanan G. Etal. Scorpion envenomation in children: should all stings be given antivenom. 1995.98-189.

12. Dehesa-Dávila M. Estado Actual del Manejo Farmacológico por picadura de alacrán . Salud Pública Méx. 1986. 28:83-91
13. Ismail, M Abd ,E.A. Are the toxicological effects of scorpion envenomation related to venoms. In arthropod venoms Bettini S Springer-Verlang Berlin 1978. pp317-369).
14. De Resende A.N. Borges D.M. etal Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigenens in patients stung by Titus serrulatus scorpions.. Am J. Trop. Med. Hyg 1995. 52 (3), pp277-280
15. Abroug F,et al al .Assessmrent of left ventricular Function in severe scorpion envenomation combined homodynamic and echo-Doppler study. Intensive care Med 1995:629-635
16. Bucarechi F, Bearcat E.C,et al A comparative study of severe scorpion envenomation in children caused by Tityus serrulatus. .Toxicon sep 32 (9): 19941015-8
17. Carvajal UJA, Pastrana HE Chávez RML Concentración de electrolitos en el suero de niños intoxicados por picadura de alacrán. Rev. Mex Pediatr 1999; 66(3): 97-101)
18. Foria-Santos, A.C; Alvesde-Resende,N.Fierre-Maia,L.. Acute pulmonary edema after Tityus Serrulatus Scorpions Sting in Children. AM of Cardiology. 199271. 42-244
19. Gueron M; Margulis G;Sofer S. Echocardiographic and radionuclide angiographic observations Following scorpion envenomation by Leiurus quinquestritus. Toxicon 1991 29 (3) 382-385
20. Das s. Et al .Cardiac involvement and scorpion envenomation in children.J.Pediatr 1995 Dec;41 (6):338-40

21. Nilton –Alves de R cols. Efficacy of antivenom Therapy For Neutralizing circulating venom antigens in patients stung by Tityus Serrulatus scorpions. Am J trop. Med. Hyg 1995,52(3). 277-280
22. Nilton –Alves de R. et al. Standardization of an enzyme linked immunosorbent assay (Elisa) for detecting circulating toxic venom antigens in patients stung by the scorpion Tityus serrulatus.. Rev. Ins. Med. Trop. Sao Paulo 37(1): 71-74.)
23. Osnaya-Romero N; Medina-Hernández TJ; Flores-Hernandez S. León-Rojas G. Clinical symptoms observed in Children envenomation by scorpion stings, at the children's Hospital from state of Morelos, México. Toxicon 2001.39 781-785.
24. Sofer,; Shanak, E; Slonim, A. Gueron, M.. Myocardial injury Without heart failure following envenomation by the scorpion Leiurus quinquestriatus in children. Pediatric Intensive care Unit. Toxicon 1991;29(3) 382-385.
25. Velásquez Jones L. Alteraciones hidroelectrolíticas en Pediatría. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Pp.87-89,74-75.
26. Calderon Aranda E.S. Giles Riviere, Vlerie Choumet, Lourival Posan Casian Bon . Pharmacokinetics of the toxic fraction of Centruroides limpidus limpidus venos in experimentally envenomed rabbits and effects of immunotherapy with specific F(ab) 2. 1999. Toxicon 37(5) 771- 782.

Anexo 1. Formato de recolección de datos

Relación entre los niveles séricos de toxina de alacrán, alteraciones de electrolitos y electrocardiograma, en niños con intoxicación por picadura de alacrán

No. De paciente.....

Nombre(iniciales).....

Edad (Meses).....

Genero (0:M, 1:F).....

Peso (Kg.).....

Talla (cm.).....

Valor Z (Peso/Talla):

Hora aparente de picadura (Hrs.).....

Hora de ingreso Institución (Hrs.).....

Lugar donde sucedió el accidente
1 domicilio 2 vía publica o sitio de recreo 3 escuela 5 otros

Sitio de picadura.....
1 cara 2 cuello 3 tórax 4 abdomen 5 pelvis 6 brazo 7 antebrazo
8 mano 9 muslo 10 pierna 11 pie

Antecedente de picadura.....
1 si 2 No

Fecha (día, mes, año).....

Hora aproximada de picadura(hrs.).....

Hora aproximada de inicio de síntomas.....

Derivado
1 Hospital General 2 Centro de salud 3 IMSS 4 ISSTE 5 particular

Silverman Anderson (Calificación total).....

Tiros Intercostales _____ Disociación toracoabdominal _____

Retracción Xifoidea _____ Retracción Supraesternal _____

Sodio.....

Potasio.....

Glucosa.....

Sintomatología al ingreso.....
1 locales 2 sistémico

EKG (ingreso)
Frecuencia.....

Ritmo_____

Bloqueos completo
1 si 2 no

Bloqueo incompleto
1 si 2 no

Crecimiento VI.....
.1 si 2 no

Crecimiento de VD
1 si 2 no

Otras disritmias_____

EKG (30 minutos)
Frecuencia.....

Ritmo_____

Bloqueos completo
1 si 2 no

Bloqueo incompleto
1 si 2 no

Crecimiento VI.....
.1 si 2 no

Crecimiento de VD
1 si 2 no

Otras disritmias_____

1 si 2 no

Tratamiento
Número de frascos de antiveneno.....

Otros medicamentos_____

Destino
1 domicilio 2 hospitalización 3UTIP 4 traslado 5defunción 6 alta voluntaria 7 otros

Observaciones_____

	Ingreso	30min	60min	90min	120min
FR					
DIF RESP*					
FC					
TA					
TEMP					
SATURACIÓN					
HIP LOC*					
DOLOR LOC*					
IRRITABILIDAD*					
GLASGOW					
NISTAGMUS*					
DISFAGIA*					
SIALORREA*					
ODINOFAGIA*					
PARESTESIAS*					
PRURITONASAL*					
VÓMITO*					
DISTENSIÓN ABDOMINAL**					
TONO MUSCULAR**					
REFLEJOS ANL*					
CC FOCALES*					
CC GRAL*					
CALAMBRES ABDOMINALES*					
PERISTALSIS**					
ALT. VISUALES*					
OTROS					

* 1 SI 2No ** 1 normal 2 anormal

Anexo 2. Carta de Consentimiento Informado

Asociación entre los niveles séricos de toxina de alacrán y el comportamiento clínico y para-clínico de la intoxicación por picadura de alacrán en niños mexicanos

La intoxicación por picadura de alacrán en niños causa diferente sintomatología y complicaciones que pueden llegar a provocar la muerte, en caso de no recibir tratamiento oportuno con suero antialacrán, dentro de estas complicaciones están alteraciones a nivel de electrolitos séricos como potasio sodio que pueden repercutir en la función intestinal y cardíaca y pueden ser detectadas al tomar una muestra de sangre, un electrocardiograma, también es importante la cantidad de toxina que le fue inoculada al paciente por el alacrán al momento de sufrir el accidente.

En este momento su hijo (a) presenta intoxicación por picadura de alacrán por lo que se le invita a participar en este estudio, que consiste en tomar una muestra de sangre, electrocardiograma y en caso necesario radiografía de tórax y/o de abdomen según se requiera.

Además a su hijo se le aplicara el suero antialacrán y los medicamentos que sean necesarios para su manejo.

Si usted decide no participar en este estudio su hijo recibirá de igual manera la atención que requiere debido a la intoxicación por la picadura de alacrán.

Para cualquier aclaración se puede dirigir con la Dra. Neydi Osnaya al 3117748 clave 252845, Dra. Teresita de J. Medina 3117748 clave 9960143.

Fecha (Día/Mes/Año): _____

Nombre y Firma del Padre o Tutor: _____

Nombre y Firma del Investigador: _____

Nombre y Firma del testigo No.1: _____

Nombre y Firma del testigo No.2: _____

VARIABLE	Todos los pacientes	Asintomáticos (síntomas locales)	Sintomáticos (síntomas sistémicos)	sig
Masculino	46.8%	61.1%	37.9%	NS
femenino	53.2%	38.9%	62.1%	NS
Edad(meses)	72 (6-182)	74.39(6-174)	72(16-182)	NS
Peso(Kg.)	20.55 (8-1.5)	22.5(10-61.5)	18(10-48)	NS
Tiempo transcurrido entre el accidente y la llegada al hospital (minutos)	49(10-150)	30(10-118)	60(10-150)	NS
Tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio de síntomas (minutos)	15(0-120)	10(0-120)	15(0-160)	T 0.211 p=.34
No.de frascos de fáboterapico utilizados	2(0-6)	1.2(0-2)	2.1(2-6)	
Qt prolongado	47%	44.45%	58.6%	X ² pearson3.67 P=.05

Cuadro 1

,

Síntoma y signos	Porcentaje
Dolor local	76.6
odinofagia	53.2
Disfagia	51.1
Sialorrea	51.1
Parestesias	44.7
Prurito nasal	44.7
Irritabilidad	59.6
Nistagmus	40.4
Aumento del tono muscular	36.2
Vomito	25.5

cuadro 2 Los síntomas y signos mas frecuentes en ambos grupos

Sitio de picadura	Porcentaje
Mano	19.1
Pelvis	12.8
Pie	10.6
Muslo	8.5
Cuello	6.4

Cuadro 3 Sitios de picadura mas frecuentes.

Población	Sodio (meq)	Potasio (meq)
Total (n=44)	144.06±2.42meq	3.79±.38meq
Asintomático (n=18)	144.78±1.85	3.84±0.28
Sintomático (n=26)	143.69±.26	3.74±.40

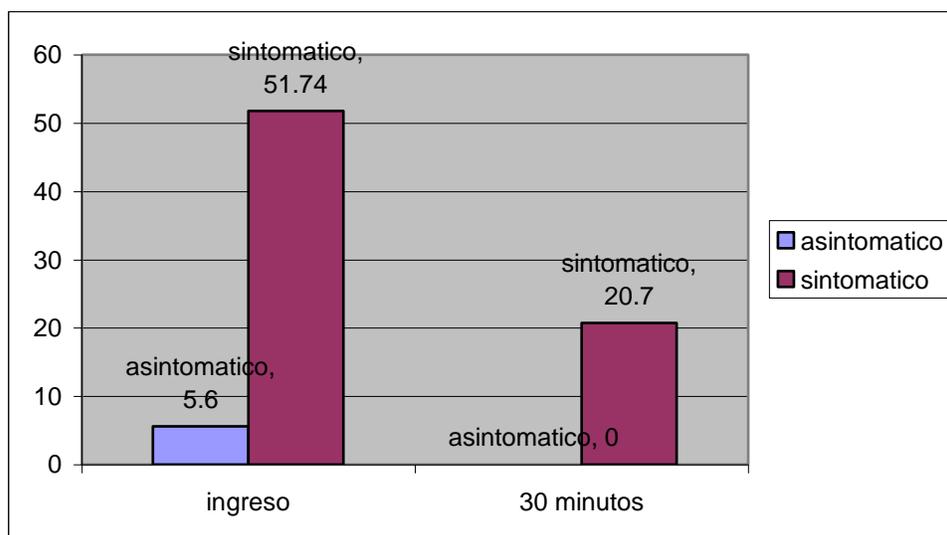
Cuadro 4 electrolitos sèricos al ingreso

Población	Sodio (meq)	Potasio (meq)
Total (n=44)	144.98 ±3.55	3.75±.36
Asintomático (n=18)	144.28 ±2.69	3.9±0.20
Sintomático (n=26)	144.62±5.32	3.58±.48

Cuadro 5 electrolitos sericos al egreso del paciente

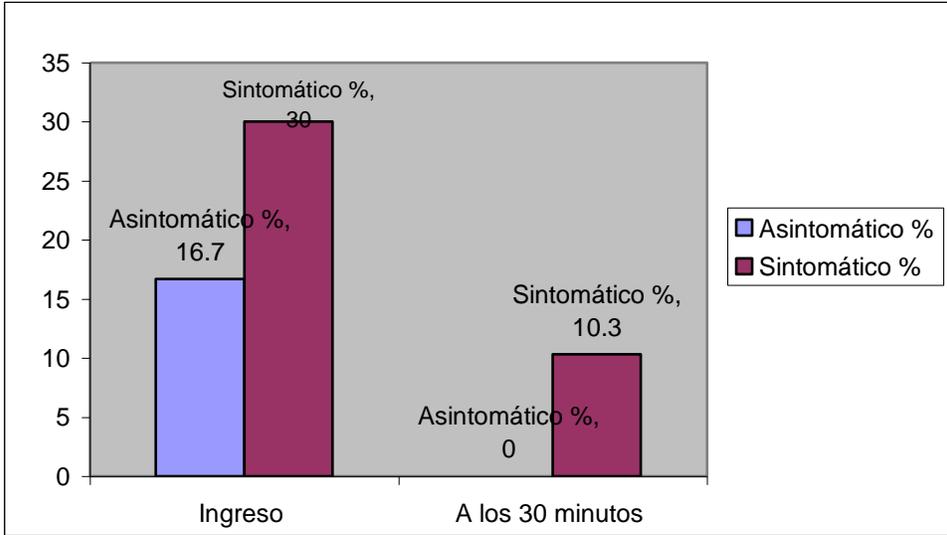
Población	Niveles de toxina al Ingreso (ng/mL)	Niveles de toxina a los 30 minutos (ng/mL)
Total (n=44)	1.20 (0-87.40)	0(0-4.74)
Asintomático(n=18)	0.57(0-2.03)	0(0-0)
Sintomático(n=26)	2.10(0-87.40)	0(0-2.37)

Cuadro 8. Concentración de toxina de alacrán en suero al ingreso y a los 30 minutos

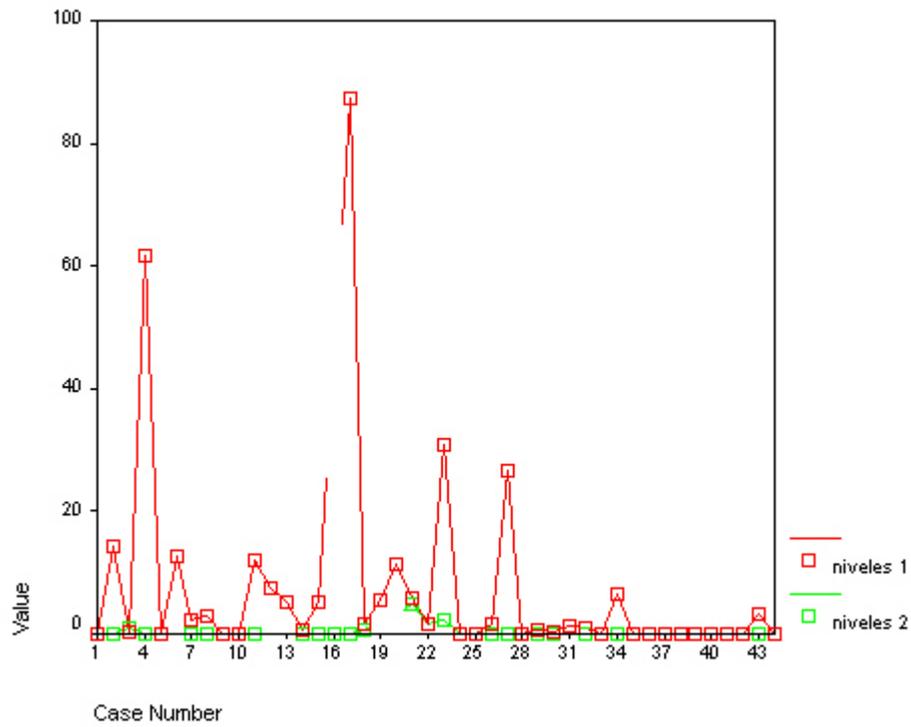


Grafica 1 porcentaje de pacientes que presentaron hipokalemia

*Chi cuadrada = 10.2: p=0.01



Grafica 2 porcentaje de pacientes que presentaron hipernatremia



Grafica 3 en rojo se observan los niveles de toxina y en verde los niveles de toxina después de la administración del faboterapico