



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

VARIACIÓN AL ALGORITMO VACA-DELAASSALAS PARA IDENTIFICAR
POSIBLES FACTORES DE LA FALLA TERAPÉUTICA EN ANTIVENENOS
PARA EL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURAS DE SERPIENTE

TRABAJO ESCRITO VÍA AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DEL
CONOCIMIENTO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARIA FERNANDA ORTEGÓN LOZANO

ASESOR DEL TEMA

QFB. NAYELI VELÁZQUEZ ÁNGELES



CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: FUENTES NORIEGA INÉS
VOCAL: Profesora: VARGAS NERI JESSICA LILIANA
SECRETARIO: Profesora: VELÁZQUEZ ÁNGELES NAYELI
1er. SUPLENTE: Profesora: ÁLVAREZ ALCÁNTARA HAIDÉE
2° SUPLENTE: Profesora: SOSA ZAVALA ELVIA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA,
DIPLOMADO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNOVIGILANCIA**

ASESOR DEL TEMA

QFB. NAYELI VELÁZQUEZ ÁNGELES

SUSTENTANTE:

MARIA FERNANDA ORTEGÓN LOZANO

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	5
2.	JUSTIFICACIÓN.....	6
3.	OBJETIVOS.....	7
4.	ABREVIATURAS.....	7
5.	DEFINICIONES.....	8
6.	MARCO TEÓRICO.....	13
6.1	MORDEDURA DE SERPIENTE.....	13
6.1.1	EPIDEMIOLOGÍA.....	13
6.1.1.1	EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL.....	13
6.1.1.2	EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL.....	14
6.1.2	VENENO OFÍDICO.....	17
6.1.3	SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA MORDEDURA DE SERPIENTE.....	18
6.1.4	MANEJO PREHOSPITALARIO.....	20
6.1.5	TRATAMIENTO.....	20
6.1.5.1	EXÁMENES DE LABORATORIO.....	24
6.2	ANTIVENENOS.....	24
6.2.1	FARMACODINAMIA DE LOS ANTIVENENOS.....	25
6.2.2	FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIVENENOS.....	26
6.2.2.1	ABSORCIÓN.....	26
6.2.2.2	DISTRIBUCIÓN.....	27
6.2.2.3	METABOLISMO, ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN.....	27
6.2.3	REACCIONES ADVERSAS.....	28
6.2.3.1	INMUNOGENICIDAD.....	30
6.2.3.2	ENFERMEDAD DEL SUERO.....	31
6.3	RESPUESTA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) ANTE EL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE...31	31
6.4	FARMACOVIGILANCIA.....	34
6.4.1	ANTECEDENTES.....	34
6.4.2	CONCEPTOS DE FARMACOVIGILANCIA.....	36
6.4.3	NOTIFICACIÓN.....	37
6.4.4	CRITERIOS PARA DETERMINAR LA GRAVEDAD DE UN CASO.....	39
6.4.5	TIEMPOS DE NOTIFICACIÓN.....	39
6.4.6	FARMACOVIGILANCIA DE LOS ANTIVENENOS.....	40
6.5	FALLO TERAPÉUTICO.....	41
7.	ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE LOS ANTIVENENOS, LOS FACTORES DE LA FALLA TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA	47
8.	PROPUESTA DE LA VARIACIÓN AL ALGORITMO VACA- DELLASSALAS PARA IDENTIFICAR POSIBLES FACTORES DE FALLO	

	TERAPÉUTICO EN ANTIVENENOS PARA ENVENAMAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE.....	52
9.	CONCLUSIONES	61
10.	REFERENCIAS.....	62
11.	ANEXO 1: LISTA DE FIGURAS Y LISTA DE TABLAS.....	65
	LISTA DE FIGURAS	65
	LISTA DE TABLAS.....	65
12.	ANEXO 2: ACCIDENTE OFÍDICO POR SERPIENTE CASCABEL: A PROPÓSITO DE UN CASO.....	66

1. INTRODUCCIÓN

El envenenamiento por mordedura de serpiente, ofidismo o accidente ofídico es una enfermedad tropical desatendida; la cual, representa un problema sanitario al que es necesario prestar especial atención por causa de las características clínicas y epidemiológicas en que se presenta dicho evento. A nivel mundial cada año se producen unos 5.4 millones de mordeduras de serpiente, que causan entre 1.8 y 2.7 millones de casos de envenenamiento, entre 81,410 y 137,880 muertes, y aproximadamente 400,000 de los sobrevivientes quedan con secuelas importantes que impiden que las personas desarrollen sus actividades cotidianas.^[1]

El antiveneno es el tratamiento indicado para el envenenamiento por mordedura de serpiente, sin embargo, diversos factores directos e indirectos influyen en el desarrollo de la terapia, existiendo el riesgo de un fallo terapéutico que desencadenaría consecuencias fatales. Para tener un mejor manejo de los riesgos relacionados con los antivenenos es necesario la implementación de la farmacovigilancia, la cual ayuda a la detección, evaluación, comprensión y prevención de sospechas de reacciones adversas, falta de eficacia y otros problemas relacionados a la medicación con la finalidad de asegurar la calidad, efectividad y seguridad del tratamiento.

La herramienta que resulta útil para evaluar la causalidad del fallo terapéutico es el algoritmo de VACA-DELAASSALAS, ya que contempla los diferentes factores causantes de dicho evento, sin embargo, este algoritmo se ve limitado respecto al panorama del accidente ofídico, por lo que se propone una variación al algoritmo original en el cual se contemplen los factores directos e indirectos que afectan a un paciente que ha sido mordido por una serpiente venenosa. Al conocer el origen causal de la falla terapéutica en antivenenos, es posible tomar medidas para evitar que esto suceda, optimizando el tratamiento para los pacientes que presenten envenenamiento por mordedura de serpiente.

2. JUSTIFICACIÓN

El envenenamiento por mordedura de serpiente representa un problema de importancia clínica, el cual carece de difusión en la información necesaria para el manejo adecuado de la herida, así como para el tratamiento oportuno, tanto a nivel sector salud como a nivel población.

Además, el tratamiento con antivenenos resulta complejo ya que son medicamentos biológicos de uso específico los cuales no cuentan con información suficiente sobre su uso racional, ni sobre el riesgo de fallo terapéutico, que de presentarse podría desencadenar consecuencias graves e incluso, la muerte. Por ello, es relevante establecer la causalidad del fallo terapéutico para lo cual se debe realizar una evaluación del caso. Identificar los posibles factores que causen esta falla terapéutica hace posible evitarlos y tomar las acciones necesarias para que el tratamiento funcione correctamente.

Vaca-González *et. al.* crearon un algoritmo para la evaluación de reportes de fallo terapéutico, en el cual toman en cuenta factores causales que son frecuentes en un contexto real, sin embargo, en el caso del tratamiento con antivenenos, el algoritmo resulta inadecuado en algunos aspectos, por lo que se propone una variación al algoritmo VACA-DELLASSALAS para identificar posibles factores específicos en el fallo terapéutico de antivenenos para el envenenamiento por mordedura de serpiente.

3. OBJETIVOS

General:

- ✚ Proponer una variación al algoritmo VACA-DELAASSALAS para identificar los posibles factores de fallo terapéutico en antivenenos para el envenenamiento por mordedura de serpiente.

Específicos:

- ✚ Identificar los factores directos e indirectos en la atención médica por envenenamiento por mordedura de serpiente.
- ✚ Describir las actividades de farmacovigilancia para el análisis de fallo terapéutico en antivenenos.

4. ABREVIATURAS

- ✚ **AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos
- ✚ **CEMAR:** Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos
- ✚ **CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia
- ✚ **COFEPRIS:** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
- ✚ **DGE:** Dirección General de Epidemiología
- ✚ **EA:** Evento adverso
- ✚ **ESAVI:** Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización
- ✚ **ETD:** Enfermedades Tropicales Desatendidas
- ✚ **Fc:** Fracción cristalizable
- ✚ **FT:** Falla terapéutica
- ✚ **FV:** Farmacovigilancia
- ✚ **IgG:** Inmunoglobulinas G
- ✚ **IM:** Intramuscular
- ✚ **INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía
- ✚ **IPPA:** Información para prescribir amplia

- ✚ **IRA:** Insuficiencia renal aguda
- ✚ **MAbs:** Anticuerpos monoclonales
- ✚ **IV:** Intravenosa
- ✚ **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ✚ **PLA2:** Fosfolipasa A2
- ✚ **RAM** reacción adversa a un medicamento
- ✚ **SRAM:** sospecha de reacción adversa a medicamento
- ✚ **SOC:** (System Organ Class) / (Clasificación por órganos y sistemas)
- ✚ **UFVH:** Unidad de farmacovigilancia hospitalaria
- ✚ **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- ✚ **Vd:** Volumen de distribución

5. DEFINICIONES

Acidosis:

Cualquiera de los trastornos del equilibrio ácido-básico caracterizados por una tendencia al descenso del pH de los líquidos corporales debida a una acumulación de ácidos o a una pérdida excesiva de bicarbonato.

Adenocarcinoma:

Tumor epitelial maligno que microscópicamente está constituido por glándulas con diferentes grados de diferenciación.

Adenopatías regionales:

Aumento del volumen de un ganglio linfático que puede deberse, entre otras causas, a infecciones, neoplasias del tejido linfático, metástasis tumorales o trastornos inmunitarios.

Adinamia:

Disminución extrema de la actividad muscular, que impide los movimientos del enfermo

Anafilaxia:

Manifestación de la hipersensibilidad inmediata que ocurre segundos después de la inyección de un antígeno (picadura de abeja, medicamento, etc.) a un sujeto susceptible que tiene anticuerpos IgE específicos.

Anuria:

Anulación de la diuresis.

Artralgias:

Dolor en una articulación.

Astenia:

Sensación intensa de falta generalizada de fuerza

Broncoespasmo:

Contracción de las fibras musculares lisas de la vía aérea, especialmente de los bronquiólos terminales y de los bronquios de pequeño y de mediano calibre, que determina un estrechamiento difuso de la luz del tracto respiratorio.

Coagulación intravascular diseminada:

Síndrome ocasionado por la activación de la coagulación, con consumo de factores V, VII, VIII, IX, X, XI, protrombina, plaquetas y depósito de fibrina; como consecuencia de ello, se producen hemorragias acompañadas de microtrombos en vasos de pequeño calibre.

Compartimentos fasciales:

Vaina de tejido conjuntivo fibroso que recubre una víscera, un músculo esquelético o un grupo muscular

Diplopía:

Visión doble de los objetos al mirar con ambos ojos.

Efectividad:

Definida como la respuesta en la práctica diaria, la cual usualmente es más baja que la del ECC debido a diferentes variables que son difíciles de controlar.

Eficacia:

Definida como la probabilidad de mejoría clínica observada en los pacientes expuestos al medicamento de estudio en comparación con los que reciben placebo o la mejor terapia alternativa en un ensayo clínico controlado (ECC).

Fibrosis:

Proceso que consiste en una producción excesiva de colágeno por los fibroblastos ante diversos estímulos. La fibrosis es a veces un proceso defensivo y otras un proceso que, por un estímulo excesivo o uno inapropiado, se da también en una enfermedad. Establecida la fibrosis, la integridad anatómica no puede restablecerse en muchos casos.

Hematemesis:

Vómito que contiene sangre que puede proceder de una hemorragia gástrica o duodenal, o también haber sido deglutida desde tramos superiores.

Hemólisis:

Destrucción anormal (intravascular o extravascular) de los eritrocitos, que acorta su vida media.

Hipovolemia:

Disminución anormal del volumen total de sangre contenida en el aparato circulatorio. Puede obedecer a muy diversas causas, entre las que destacan las hemorragias y la deshidratación.

Hipoxia:

Disminución de la concentración de oxígeno en los tejidos, con el daño celular consiguiente por el descenso de la respiración aeróbica.

Inmunocomplejo:

Complejo macromolecular formado por un antígeno y un anticuerpo unidos entre sí de forma específica.

Letargia:

Disminución prolongada de la vigilancia o estado de hipersomnolia patológica debido a disfunciones cerebrales difusas o del sistema reticular activador.

Linfangitis:

Inflamación de uno o varios vasos linfáticos, superficiales o profundos, en general como consecuencia de la extensión de una infección bacteriana a la pared de dicho vaso. En las formas superficiales, produce una línea subcutánea, roja y dolorosa, que sigue la trayectoria del vaso.

Mionecrosis:

Infección muscular necrosante, por lo general de evolución rápidamente progresiva.

Oftalmoplejía:

Parálisis de uno o más músculos oculares.

Oliguria:

Disminución de la diuresis por debajo del umbral necesario para mantener la homeostasis.

Parestesia:

Sensación cutánea anormal no claramente dolorosa, pero de carácter desagradable, como picazón, hormigueo, adormecimiento, quemazón o calambre, que se percibe espontáneamente o tras un estímulo sobre la piel.

Ptosis palpebral:

Caída, prolapso o descenso del párpado

Rabdomiólisis:

Síndrome clínico que se debe a la destrucción del músculo esquelético por causas tan diversas como el consumo de alcohol, el ejercicio agotador, el uso de ciertos medicamentos, traumatismos, infecciones, compresiones, crisis convulsivas y otras. Cursa con debilidad muscular, tumefacción y mialgias y, en casos avanzados, insuficiencia renal e incluso muerte.

Sialorrea:

Hipersalivación

Taquifilaxia:

Fenómeno por el cual la administración repetida de un fármaco produce una disminución importante de su efecto.

Definiciones consultadas en: Real Academia Nacional de Medicina de España, Recuperado el 12 de febrero 2021, de <http://dtme.ranm.es/index.aspx>.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 MORDEDURA DE SERPIENTE

El envenenamiento por mordedura de serpiente u ofidismo representa un problema sanitario al que es necesario prestar especial atención por causa de las características clínicas y epidemiológicas en que se presenta dicho evento.

El accidente ofídico se define como una lesión cutánea provocada por la mordedura de serpiente, seguida de la inoculación de sustancias tóxicas (veneno) que lesionan los tejidos y condicionan las alteraciones fisiopatológicas de gravedad variable ^[1].

En el año 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció por primera vez a las mordeduras por serpientes venenosas como Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) ^[1], sin embargo, la OMS decidió eliminarla sin dar más detalles de los fundamentos de esta decisión. En 2017, la OMS añadió definitivamente este padecimiento a la lista de ETD con dos objetivos: el primero enfocado en visualizar las complejidades asociadas con el manejo de las mordeduras y el segundo relacionado con la formulación de una estrategia global que contemple la participación de gobiernos locales, organizaciones internacionales y el sector privado. ^[2]

6.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

6.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

A nivel mundial cada año se producen unos 5.4 millones de mordeduras de serpiente, que causan entre 1.8 y 2.7 millones de casos de envenenamiento, entre 81,410 y 137,880 muertes, y aproximadamente 400,000 de los sobrevivientes quedan con secuelas importantes que impiden que las personas desarrollen sus actividades cotidianas. ^[1]

La mayoría de los casos se producen en África, Asia y Latinoamérica. En esta última región, Brasil, México, Venezuela, Perú, Ecuador, Costa Rica y Colombia son los países

más afectados. En Asia hay hasta 2 millones de personas envenenadas anualmente por mordeduras de serpiente, en África se calcula que cada año hay 435 000 a 580 000 mordeduras que necesitan tratamiento, mientras que en Latinoamérica se han cuantificado cerca de cuatro mil muertes cada año por esta causa. Estos casos suelen producirse en mujeres, niños y trabajadores rurales de comunidades pobres de los países de ingresos bajos y medianos, la mayoría de ellos en países que disponen de sistemas de salud débiles y escasos recursos médicos. [2][3][4]

6.1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL

En México, se han registrado 439 especies de serpientes, de las cuales alrededor del 20% son de importancia clínica siendo el país con mayor número de serpientes venenosas en el continente americano y considerado el segundo lugar a nivel mundial después de Australia. [1]

Las serpientes venenosas de México están agrupadas en dos familias: Elapidae y Viperidae; la primera de ellas incluye a las serpientes marinas (*Pelamis*) y coralillos (*Micruroides* y *Micrurus*), mientras que la familia Viperidae está integrada por las serpientes de cascabel (*Crotalus*), las nauyacac (*Bothrops*, *Botriechis*, *Porthidium*, etcétera) y los cantiles (*Agkistrodon*). Existe una tercera familia, Colubridae, que contiene algunas especies denominadas semivenenosas, pero éstas, con raras excepciones, no son consideradas de importancia médica. El género *Micrurus* está presente en prácticamente todo el territorio, con excepción de la península de Baja California y algunas regiones del Norte del país. [1][5]

La Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud reportó en 2017 alrededor de 3, 712 nuevos casos; en 2018 cerca de 3, 882 y 4, 095 nuevos casos en 2019; con incidencia de 3.005 en 2017, 3.112 para el 2018, 3.235 casos por cada 100,000 habitantes en 2019. [2]

De acuerdo con la información de la DGE, se presenta en la Tabla 1 las entidades federativas con más y menos casos del año 2017-2019 y en la Tabla 2 la incidencia por mordedura de serpiente en México por grupo de edad en el año 2019.

Tabla 1 Entidades federativas con más y menos casos del año 2017-2019

Año	Entidades federativas (número de casos)	
	Con más casos	Con menos casos
2017	<ul style="list-style-type: none"> • Veracruz (411) • Oaxaca (363) • Puebla (318) • San Luis Potosí (241) • Hidalgo (234) 	<ul style="list-style-type: none"> • Colima (21) • Baja California Sur (17) • Baja California (15) • Morelos (13) • Aguascalientes (11)
2018	<ul style="list-style-type: none"> • Veracruz (460) • Puebla (375) • San Luis Potosí (309) • Oaxaca (265) • Hidalgo (242) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja California Sur (25) • Querétaro (22) • Colima (15) • Morelos (14) • Aguascalientes (9)
2019	<ul style="list-style-type: none"> • Oaxaca (417) • Veracruz (401) • Puebla (379) • San Luis Potosí (367) • Guerrero (289) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja California (23) • Colima (16) • Morelos (16) • Baja California Sur (15) • Aguascalientes (10)

Fuente. Soria, R. & Velázquez, N. (2021) Evaluación global del panorama epidemiológico de las mordeduras de serpiente en México. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*, 3, 23 - 36.

Tomando en cuenta la clasificación regional del país del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), es posible afirmar que la mayoría de los casos de mordedura de serpiente tiene lugar en la Región Centro.

Tabla 2 *Incidencia por mordedura de serpiente en México por grupo de edad en 2019*

Grupo de edad	Incidencia*
< 1	0.46
1 – 4	1.18
5 – 9	1.78
10 – 14	2.55
15 – 19	3.99
20 – 24	2.80
25 – 44	3.44
45 – 49	4.07
50 – 59	4.02
60 - 64	4.64
65 y +	4.94

**Tasa por 100 000 habitantes*

Fuente. Soria, R. & Velázquez, N. (2021) Evaluación global del panorama epidemiológico de las mordeduras de serpiente en México. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*, 3, 23 - 36.

En los agregados anuales, en 2017, cerca del 67% de los casos se registraron en hombres, en comparación con el 33% de casos registrados en mujeres. Para 2018, esta cifra se mantuvo y para 2019 los casos en hombres aumentaron 1% para colocarse en 68% y los casos de mujeres en 32%. No hay estudios que expliquen esta alta incidencia en hombres, sin embargo, se puede estar relacionado a que los hombres realizan principalmente actividades agrícolas, ganaderas y otras que implican presencia constante en zonas de campo. Respecto a la época del año en que ocurren estos accidentes, se ha observado que existe una mayor cantidad de casos en los meses de julio, agosto y octubre en la zona centro y norte del país y en los meses de agosto, septiembre y octubre en la zona norte. ^{[1][2][6]}

6.1.2 VENENO OFÍDICO

Los venenos de las serpientes están compuestos principalmente de proteínas entre las cuales destacan las siguientes: ^{[1][5]}

- Fosfolipasa A2 (PLA2). Ésta representa el componente más importante de los venenos de serpientes responsable del efecto catalítico, de la mionecrosis, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, hemólisis y del efecto anticoagulante e inhibidor de la agregación plaquetaria.
- Hemorraginas. Responsables de la lesión de la pared y endotelio capilar, de la digestión enzimática de las proteínas de la matriz extracelular y lámina basal. Éstas generan el daño de la célula endotelial, hemorragia local y/o sistémica, así como la formación de ampollas en la piel y necrosis hemorrágica; esta última conlleva a fibrosis y es la responsable de las secuelas por pérdida de segmentos de la extremidad.
- Neurotoxinas. Afectan la unión neuromuscular y producen una parálisis flácida. Los síntomas producidos por el efecto neurotóxico son: ptosis palpebral, oftalmoplejía, diplopía, visión borrosa, sialorrea, parálisis de la deglución y de los músculos respiratorios.

- Miotoxinas. Afectan las fibras musculares y como consecuencia puede encontrarse dolor y debilidad muscular.
- Aminas biógenas y sustancias proinflamatorias.
- Nefrotoxinas. Pueden producir daño primario directo al tejido renal, manifestado por glomerulonefritis hemorrágica o proliferativa, necrosis tubular aguda o necrosis cortical, como un daño secundario (condiciones como hipovolemia, hipotensión o rabdomiólisis que lleven a producir insuficiencia renal aguda [IRA]).

Esta complejidad de mecanismos pone en evidencia la importancia del conocimiento de las características tóxicas y enzimáticas de los venenos para poder evaluar las capacidades neutralizantes de los antivenenos utilizados en el tratamiento de los pacientes. ^{[1][2][6]}

6.1.3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA MORDEDURA DE SERPIENTE

Las manifestaciones de la mordedura, y sobre todo de la acción tóxica sobre ella, son variables como respuesta biológica a la diversidad de los componentes del veneno en cada una de las especies. Habitualmente, en el lugar de la mordedura se aprecian 2 orificios de entrada separados entre sí por más de 6 mm; son las marcas de los colmillos. Puede verse solo uno, porque no haya alcanzado a morder con los 2, o bien por carecer de él. A medida que se produce inflamación en la zona se incrementa esta distancia y la separación puede llegar a ser de 1 cm. Tras una primera reacción de dolor intenso aparece un hematoma acompañado de edema local y celulitis. Inmediatamente aparecen síntomas de parestesia y hormigueo con movimientos involuntarios de la zona afectada, así como astenia, adinamia, sialorrea abundante y parálisis de músculos faciales, lengua y laringe con los correspondientes trastornos de lenguaje y respiración para el paciente. ^{[1][8]}

Un agravamiento del cuadro manifiesta una alteración de la percepción sensorial, visión borrosa, intenso dolor de cabeza, dolor abdominal, vómitos, oliguria/anuria, hematuria,

hematemesis, gingivorragia, dolor torácico, ptosis, diplopía, hipotensión, dificultad respiratoria, arritmias y colapso circulatorio. ^{[1][8]}

Hay diferentes escalas para valorar la gravedad del cuadro tóxico que tienen interés pronóstico e implicaciones terapéuticas. En la Tabla 3, se presenta una descripción general independientemente del tipo de serpiente venenosa que se trate.

Tabla 3 Escalas de gravedad por mordedura de serpiente

Grado de envenenamiento	Signos y síntomas
Grado 0	No existe envenenamiento (“mordedura seca”), tan sólo existe la marca de los colmillos. Una probable mordedura de una culebra o de una víbora que no haya inoculado veneno.
Grado I. Envenenamiento leve.	Se encuentra un edema local moderado, a veces con equimosis alrededor del punto de inoculación y sin sintomatología sistémica.
Grado II. Envenenamiento moderado.	Existe edema local marcado, con equimosis, linfangitis, adenopatías regionales, dolor intenso a la movilización y, en ocasiones, manifestaciones sistémicas leves, como náusea, vómitos, mareo o diarrea.
Grado III. Envenenamiento grave.	El edema regional puede llegar a sobrepasar la extremidad, el dolor es muy intenso y hay sintomatología sistémica o repercusiones biológicas graves (coagulación intravascular diseminada, hemólisis, rabdiomiólisis, fracaso renal agudo, insuficiencia respiratoria, shock, trastornos neurológicos, etcétera).

Fuente. Caro, J. & Zúñiga, I. (2013) Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. *Evid Med Invest Salud*, 6 (4), 125-136.

6.1.4 MANEJO PREHOSPITALARIO

Las medidas a considerar en caso de una mordedura de serpiente son las siguientes:

[1][10]

- Valorar el estado de consciencia y tranquilizar al paciente.
- Retirar cualquier clase de anillo o pulsera, así como cualquier prenda ajustada que pueda interrumpir la circulación sanguínea debido a la inflamación que más tarde se presenta y que puede en los casos más severos inducir a la amputación espontánea del miembro afectado (dedos, brazos, piernas).
- Acudir inmediatamente con un Médico, Unidad Médica o Centro de Salud más cercano.
- No realizar incisiones en el sitio de la mordedura y no succionar el veneno.
- No aplicar hielo en el sitio de la mordedura.
- No dar de beber bebidas fermentadas, alcohol, ni estimulantes.
- No usar torniquetes.
- No intentar atrapar a la serpiente.
- Mantener en reposo la extremidad afectada de ser el caso.

6.1.5 TRATAMIENTO

Antes de empezar el tratamiento, el diagnóstico diferencial se debe basar en la examinación física y en la historia clínica. Debido a diferentes circunstancias no siempre va a ser posible identificar la especie venenosa. El criterio para empezar el tratamiento se va a basar en los signos y síntomas que presenta el paciente. En general el 20-25% de los pacientes sufren una mordedura seca en el cual el veneno no es soltado en el sitio dañado, pero si los pacientes desarrollan, aunque sea una mínima evidencia de envenenamiento se debe empezar con el tratamiento. [1][8]

Hasta la fecha el único tratamiento específico para la mordedura de serpiente son los antivenenos. Los antivenenos mexicanos son de origen equino y su composición se basa

en fragmentos de anticuerpos F(ab')₂. Antivenenos que en la actualidad son muy seguros y eficaces para neutralizar la actividad letal del veneno de la mayoría de las especies de serpientes. [5]

Se debe tener en consideración el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento con el suero antiofídico, este último tiene efectividad aproximada de 44% a las 6 horas, y menos de 25% en más de 24 horas. [20]

Una de las moléculas que los antivenenos no neutralizan es la crotamina así que venenos con porcentajes altos de ésta serán mal neutralizados, tal es el caso de serpientes de *C. molossus nigrescens* y *C. totonacus*, y posiblemente otras cascabeles que la contengan. [5]

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 “Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas en el humano” el tratamiento se lleva a cabo de la siguiente manera:

La vía de administración para ambos esquemas será intravenosa, preferentemente por venoclisis disolviendo o diluyendo la dosis en solución salina isotónica al 0.9% a razón de 500 ml en el adulto y 250 ml en el niño. Cuando no sea posible se reconstituirá el antiveneno y se administrará lentamente por vía intravenosa directa o, de no ser posible, por vía IM, aunque se reduce la efectividad del antiveneno. En la Tabla 1 y Tabla 5 se muestra el esquema de tratamiento con antiveneno dependiendo de la especie de serpiente involucrada en el incidente.

- Se utilizará el antiveneno polivalente antiviperino para la intoxicación por mordedura de serpientes del género *Crotalus sp* (cascabel), *Bothrops sp* (nauyaca), *Agkistrodon* (cantil) y *Sistrurus* (cascabel de nueve placas).

Tabla 4 Tratamiento con antiveneno polivalente antiviperino para la intoxicación por mordedura de serpientes del género *Crotalus sp*, *Bothrops sp*, *Agkistrodon* y *Sistrurus*.

	ADULTOS		NIÑOS	
Grado de intoxicación	Dosis inicial (viales)	Dosis sostén (viales)	Dosis inicial (viales)	Dosis sostén (viales)
	Observación administración IV			
Grado cero o sospecha de Grado 1 leve	3-5	5	6-10	5
Grado 2 moderado	6-10	5	15	5
Grado 3 grave	11-15	6-8	20-30	10-15
Grado 4 muy grave*	16 o más	8 o más	31	16 o más

*Intoxicación muy grave o grado 4: manifestaciones graves más acentuadas y se acompañan de choque, disfunción orgánica múltiple y coma.

Fuente. Secretaría de Salud. (2012). Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas en el humano (NOM-036-SSA2-2012) <https://www.gob.mx/salud/documentos/nom-036-ssa2-2012-prevencion-y-control-de-enfermedades-aplicacion-de-vacunas-toxoides-faboterapicos-e-inmunoglobulinas-en-el-humano>

- Se utilizará antiveneno polivalente anticoralillo para la intoxicación por mordedura de víboras *Micrurus sp* (coral, coralillo, coralillo de sonora, coral anillado).

Tabla 5 Tratamiento con antiveneno polivalente anticoralillo para la intoxicación por mordedura de serpientes del género *Micrurus sp*.^[11]

Grado de intoxicación	ADULTOS		NIÑOS	
	Dosis inicial (viales)	Dosis sostén (viales)	Dosis inicial (viales)	Dosis sostén (viales)
Observación administración IV				
Grado cero o sospecha de Grado 1 leve	2	2 o más	2-3	3 o más
Grado 2 moderado	5	5 o más	5-6	6 o más
Grado 3 grave	8	8 o más	8-9	9 o más

Fuente. Secretaría de Salud. (2012). Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas en el humano (NOM-036-SSA2-2012) <https://www.gob.mx/salud/documentos/nom-036-ssa2-2012-prevencion-y-control-de-enfermedades-aplicacion-de-vacunas-toxoides-faboterapicos-e-inmunoglobulinas-en-el-humano>

Las contraindicaciones en ambos casos son: casos conocidos de alergia a los antivenenos.

No está contraindicado en la mujer embarazada que ha sufrido una mordedura de serpiente coralillo. Durante la lactancia debe suspenderse la misma hasta que el paciente sea dado de alta. Evitar la administración simultánea de medicamentos que depriman el centro respiratorio porque acentúan los efectos depresores sobre la respiración que causa el veneno.

Las reacciones secundarias para ambos esquemas son: pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad tipo I y III. También puede llegar a presentarse una reacción por complejos inmunes caracterizada por urticaria y artralgias después de cinco a diez días de administrar el producto. En pacientes asmáticos se debe estar vigilante para evitar complicaciones con un ataque de asma. En el caso de que el paciente tenga una patología agregada como hipertensión, diabetes o cualquier otra, se debe vigilar y controlar de acuerdo con la intensidad y gravedad del cuadro que se presente. [11]

6.1.5.1 EXÁMENES DE LABORATORIO

- Análisis básicos: Cuadro hemático, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil renal, examen de orina.
- Tiempo de protrombina/cociente internacional normalizado
- Fibrinógeno
- Dímero D
- Cuenta de plaquetas
- Gases en sangre arterial
- Creatinina fosfocinasa
- Análisis urinario
- Enzimas cardíacas.

La evidencia de infección local requiere de un cultivo estándar microbiológico y un análisis de sensibilidad para empezar una adecuada terapia antimicrobiana. [9]

6.2 ANTIVENENOS

Los antivenenos son un producto biológico obtenido a través de la inducción de inmunidad en un animal hospedero, usualmente un caballo, para extraer el suero hiperinmunizado purificado y utilizarlo como antídoto en el paciente intoxicado con veneno de serpiente. A través de la historia de los antivenenos y la comercialización de

estos, se han conocido cuatro generaciones de antivenenos de acuerdo con su proceso de fabricación, representados en la Tabla 6. [12]

Tabla 6 Generaciones de antivenenos

Generación	Composición	Peso molecular	Nombre comercial
Primera generación	Inmunoglobulinas G (IgG) completas. Incluye fracciones de proteínas (ej. Albúmina)	150.000 Da	Suero antiofídico
Segunda generación	IgG purificadas sin proteínas séricas. Puede contener entre un 1% y un 5% de proteínas de mediano y alto peso molecular	100.000-150.000 Da	Suero antiofídico
Tercera generación	Fracciones ab unidas: F(ab') ₂	100.000 Da	Faboterápico*
Cuarta generación	Fragmentos ab monovalentes: Fab	50.000 Da	Faboterápico*

*Faboterápico es el nombre técnico de los antivenenos de tercera y cuarta generación.

Fuente. Sarmiento, K., Rodríguez, A., Quevedo-Butirrago, W., Torres, I., Ríos, C., Ruiz, L., Salazar, J. & Hidalgo-Martínez, P. (2020) Comparación de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los antivenenos antiofídicos: revisión de literatura. Univ. Med., 61 (1).

6.2.1 FARMACODINAMIA DE LOS ANTIVENENOS

La farmacodinamia es similar a los anticuerpos monoclonales (MAbs), es decir, tienen actividad neutralizante en contra de antígenos específicos. Aun así, muchos antivenenos son policlonales, por lo que la selectividad y especificidad es menor que los MAbs. Esto

puede ser necesario porque la composición proteica del veneno es heterogénea y los antígenos no serían únicos por especie. [9]

Los antivenenos neutralizan las toxinas de los venenos a través de cuatro mecanismos: [12]

- a) Reconocimiento del determinante antigénico de la toxina por parte del sitio de unión específico de los anticuerpos
- b) Neutralización mediante impedimento estérico cuando el determinante antigénico está localizado rodeando la toxina
- c) Reducción de la capacidad de la toxina para interactuar con su objetivo mediante la unión del anticuerpo a un determinante antigénico y,
- d) Formación de inmunocomplejos con toxinas de veneno que limitan la interacción de las toxinas con su objetivo y propician su eliminación por el sistema mononuclear de fagocitos, únicamente para los antivenenos IgG y F(ab')₂.

La efectividad de los antivenenos depende de su mecanismo de acción, el cual mejora con la afinidad para neutralizar los determinantes antigénicos de los venenos. Entre más afinidad exista entre el antígeno y el anticuerpo, más efectivos son los antivenenos, independiente del peso de la inmunoglobulina. [12]

Al igual que los MAbs, los antivenenos tienen una estructura basada en inmunoglobulinas, pero no pueden inducir una inmunidad activa o una memoria inmunológica mediada por células B en contra del veneno, es decir, los antivenenos no son vacunas.

6.2.2 FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIVENENOS

6.2.2.1 ABSORCIÓN

Predominantemente, los antivenenos se administran intravenosamente con una velocidad de infusión recomendada por el fabricante del producto, por lo que

teóricamente la biodisponibilidad debe alcanzar el 100%. Por otro lado, el mecanismo de la absorción después de la administración subcutánea o intramuscular no se entiende completamente y existe evidencia que sugiere un efecto terapéutico contradictorio por esta última ruta, esto se puede deber a diferencias en la biodisponibilidad. [9]

6.2.2.2 DISTRIBUCIÓN

Los antivenenos no se unen a proteínas plasmáticas y dependen estrictamente en su capacidad limitada para difundir a través de las membranas celulares por el alto peso molecular de IgG. Por ello, el volumen de distribución (Vd) se espera que sea relativamente pequeño o aproximadamente igual al volumen plasmático, independientemente de la dosis usada. [9]

Además, la porción Fc de la IgG juega un papel crucial tanto en el tiempo de vida media como en el cruce a la barrera placentaria ya que todas las subclases de IgG son transportadas a través de la placenta por el receptor neonatal FcRn, por lo que podrían encontrarse rastros de antiveneno en el feto. [9]

Por otro lado, los antivenenos constituidos por fragmentos $F(ab')_2$ y Fab tienen menos peso molecular que los antivenenos compuestos por IgG completas. Teóricamente los fragmentos de IgG tendrían una mejor penetración en el tejido dañado y el antiveneno no cruzaría hacia el feto. Sin embargo, no ha sido probado en modelos preclínicos comprensibles. [9]

6.2.2.3 METABOLISMO, ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN

Los antivenenos son mezclas de proteínas neutralizantes con un tiempo de vida media largo y que no se metabolizan por la vía clásica del citocromo P450 (fase I) o por conjugación (fase II). El metabolismo de los antivenenos es activado principalmente por proteasas catabólicas inespecíficas. Esto resulta en un mayor tiempo de vida media con las inmunoglobulinas G que los fragmentos Fab y $F(ab')_2$. [9]

Cuando los antivenenos están formados por IgG, se espera una velocidad de filtración glomerular mínima, por eso solo detectan pequeñas cantidades en orina. Algunos fragmentos Fab o F(ab')₂ se filtran y excretan por el riñón, con una velocidad de eliminación aproximadamente igual a la velocidad de filtración glomerular. Sin embargo, la eliminación de IgG a menudo es un proceso saturable y lento, por lo que el aclaramiento de los antivenenos disminuye con la dosis, así el aclaramiento de los fragmentos Fab y F(ab')₂ será mayor que las IgG. [9]

6.2.3 REACCIONES ADVERSAS

Más del 50% de las reacciones adversas se han reportado durante el protocolo de infusión, especialmente en los primeros 20 minutos, 2 h, 4 h, 8h y 24 h después de la administración. El síndrome de liberación de citocinas y reacciones de hipersensibilidad son raras (<5%) e incluyen síntomas como sarpullido, broncoespasmo, náusea, vómitos, dolor de cabeza, fiebre o bien, síntomas severos como anafilaxia, hipotensión y niveles de conciencia alterados entre otros. Sin embargo, los signos y síntomas a menudo se malinterpretan con aquellos relacionados a la historia natural del envenenamiento porque no hay una herramienta complementaria o suficiente percepción clínica para distinguirlos. Se espera que un cese temporal en la administración del antiveneno resuelva algunas reacciones. [9]

VigiAccess es una base de datos gratuita de la OMS en la cual se pueden consultar las reacciones adversas relacionadas a un medicamento a nivel mundial, los datos de dicha base relacionados con los antivenenos se muestran en la Tabla 7, de manera general de acuerdo con la clasificación SOC (System Organ Class), y en la Tabla 8 de acuerdo con su distribución geográfica.

Tabla 7 *Reacciones adversas de antivenenos reportadas en VigiAccess*

SOC	Número de reportes
Desórdenes del tejido subcutáneo y piel	347
Desórdenes del sistema inmune	143
Desórdenes generales y del sitio de administración	139
Desórdenes vasculares	48
Desórdenes del sistema nervioso	33
Desórdenes cardiacos	27
Desórdenes oculares	13
Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético	8
Daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	5
Investigaciones	5
Desórdenes psiquiátricos	5
Desórdenes renales y urinarios	3
Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo	2
Infecciones e infestaciones	2
Desórdenes en oído	1

Fuente. Uppsala Monitoring Centre, Recuperado el 11 de febrero de 2021 de <http://www.vigiaccess.org/>

Tabla 8 *Reacciones adversas al antiveneno de acuerdo con su distribución geográfica reportada en VigiAccess*

Continente	Número de casos reportados	Porcentaje
Asia	468	75 %
África	96	15 %
Oceanía	23	4 %
Europa	20	3 %
América	14	2 %

Fuente. Uppsala Monitoring Centre, Recuperado el 11 de febrero de 2021 de <http://www.vigiaccess.org/>

6.2.3.1 INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad es la capacidad de una sustancia de inducir una respuesta específica del sistema inmunitario. Debido a su naturaleza proteica, los medicamentos biológicos, como lo es el antiveneno, pueden actuar como antígenos y, por tanto, inducir la formación de anticuerpos antifármaco los cuales pueden ser neutralizantes (se unen a la zona donde el medicamento se liga a su sitio de unión) o no neutralizantes (se unen a otra zona del medicamento distinta a la zona donde actúa). La producción de inmunogenicidad se puede ver influenciada por distintos factores como la naturaleza exógena del fármaco, la vía de administración, la glicosilación de las proteínas o la duración del tratamiento. ^{[19][22]}

La principal consecuencia de la inmunogenicidad causada por los antivenenos es la pérdida de eficacia del tratamiento por la aparición de anticuerpos contra este, ya sea por bloqueo directo de su actividad biológica, o mediante la alteración de la farmacocinética del fármaco. Otro mecanismo que fomenta la pérdida de eficacia es la formación de inmunocomplejos, lo cual ocurre cuando los anticuerpos antifármaco se unen al biológico; estos inmunocomplejos tienen una vida media de minutos, favoreciendo la aclaración del fármaco disminuyendo sus niveles séricos, lo que se traduce en una menor respuesta clínica e indicador como falla terapéutica. ^{[9][22]}

6.2.3.2 ENFERMEDAD DEL SUERO

Es rara (<5% de los casos) y es resultado de un exceso de antígenos foráneos que forman complejos inmunes circulantes con diferente peso molecular durante un cierto período de tiempo (hasta 20 días) después de la administración de antiveneno de suero heterólogo.

El sistema inmune no puede reconocerlos e induce una producción retardada de otros anticuerpos humanos (anti-inmunocomplejo) que se depositan en órganos como el riñón y otros tejidos creando un daño a largo plazo.

Los signos y síntomas de la enfermedad del suero pueden ser: letargia, dolor de cabeza, dolor muscular o de articulaciones, fiebre o similares a la alergia e infecciones durante el daño tisular.

Ocurre frecuentemente con los antivenenos formados por IgG, el riesgo de una formación de inmunocomplejo disminuye con los fragmentos Fab o F(ab')₂ ya que el tiempo dentro del cuerpo es menor y la porción Fc ha sido eliminada, la cual está asociada a sitios de unión secundarios y mecanismos proinflamatorios. [9]

6.3 RESPUESTA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) ANTE EL ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE

Para millones de hombres, mujeres y niños, principalmente habitantes de zonas rurales, el riesgo de una mordedura de serpiente es una preocupación constante al realizar sus actividades diarias (caminar hacia la escuela, cuidar los sembradíos, pastorear el ganado, buscar agua o simplemente ir al baño), en donde un paso mal dado, una momentánea pérdida de concentración, y/o estar en el lugar y momento incorrecto puede resultar fatal. Reducir el problema empieza mejorando la educación de la comunidad respecto al riesgo y el tratamiento.

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento adecuado en el manejo de envenenamiento por mordedura de serpiente es el antiveneno, tratamiento que debe cumplir con los requisitos regulatorios de cada país, como las buenas prácticas de fabricación y los ensayos preclínicos y clínicos previos a su registro, los cuales evidencian y garantizan la eficacia y seguridad del antiveneno al administrarse en el tiempo y la dosis adecuada. Lamentablemente, los antivenenos regulados no se encuentran disponibles o no son accesibles en muchas regiones del mundo, debido en parte al deficiente control regulatorio de los mismos, ejemplo de esto es que en muchos lugares las especificaciones mínimas para la potencia, eficacia, dosis o seguridad no existen, así como los sistemas de salud débiles y marcos regulatorios pobres que permiten que se encuentren antivenenos inseguros e ineficaces en el mercado.

Una consecuencia de estos sistemas frágiles es que los productos desregulados se han vuelto de fácil acceso, particularmente en el África subsahariana y en Asia, de modo que los competidores que están rígidamente regulados han tenido que abandonar producción. La debilidad del mercado también desalienta la inversión en investigación para mejorar tratamientos actuales y el desarrollo de una próxima generación de antivenenos a menor costo y con mayor seguridad y eficacia.

La OMS ha trabajado en una estrategia para la prevención y control del envenenamiento por mordedura de serpiente, el enfoque de la OMS se basa en la convicción de que las comunidades informadas pueden prevenir y controlar de manera correcta el envenenamiento por mordedura de serpiente con el apoyo de sistemas de salud en buen funcionamiento y con la garantía del acceso a medicinas seguras y efectivas.

La estrategia se basa en los recursos existentes, habilidades y experiencia mientras se buscan soluciones hacia la siguiente generación. Dicha estrategia tiene por objetivo reducir en un 50% la mortalidad y la discapacidad causadas por envenenamiento por mordeduras de serpiente de aquí al 2030, y se basa en cuatro pilares:

- **Empoderar e involucrar a las comunidades:** esto a través de la educación, comunicación, entrenamiento, además de dar a las comunidades las herramientas para tomar decisiones informadas para prevenir las mordeduras de serpientes. Se realizarán investigaciones para determinar las influencias socioculturales, económicas, políticas y geofísicas sobre las percepciones de las mordeduras de serpientes y la búsqueda de tratamiento por parte de las poblaciones en riesgo y los resultados utilizados para cambiar el comportamiento, las políticas y la práctica.
- **Asegurar un tratamiento seguro y efectivo para todas las personas que lo necesiten.** Construir un mercado estable y sostenible de antivenenos seguros y eficaces a un costo razonable y con acceso garantizado al tratamiento. La producción y la calidad de los tratamientos contra las mordeduras de serpiente deben cumplir con los estándares aceptados internacionalmente, mediante la cooperación entre la academia, la industria y las instituciones públicas y privadas para la innovación y la modernización. La OMS debe abordar la crisis actual en el suministro de antivenenos creando una reserva renovable de antivenenos que hayan demostrado su eficacia, de modo que puedan enviarse a donde se necesiten.
- **Sistemas de salud fortalecidos.** En conjunto con lo establecido con el marco legal, construir un sistema nacional de salud fuerte para asegurar que los recursos, información y personal de salud requeridos para el control de un envenenamiento por mordedura de serpientes estén disponibles y accesibles.
- **Aumentar el compañerismo, coordinación y recursos.** Se requerirá una fuerte colaboración para este exhaustivo plan de acción. Será necesaria la promoción para construir una coalición global para impulsar el cambio, generar inversiones, implementar proyectos y acelerar la investigación de nuevas terapias, diagnósticos e intervenciones médicas. La estrategia requerirá una inversión público-privada transformadora, con un compromiso a largo plazo por parte de socios y gobiernos. ^[15]

6.4 FARMACOVIGILANCIA

6.4.1 ANTECEDENTES

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la OMS y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan. ^[16]

Varios fueron los acontecimientos históricos que pusieron de manifiesto la incapacidad para detectar de manera oportuna reacciones adversas graves e incluso mortales asociadas al uso de un determinado medicamento, claro ejemplo de ello se tiene en los años treinta con el envenenamiento en niños posterior al uso de Sulfanilamidas que utilizaban como solvente el Dietilenglicol, la asociación del Dietilestilbestrol y el adenocarcinoma en los años sesenta, el Practolol y su relación con el Síndrome de Steven Johnson, y tal vez el episodio que marcó el nacimiento de la farmacovigilancia a nivel mundial fue el suceso de la de la Talidomida y su asociación a casos de focomelia. ^[16]

El suceso histórico de la Talidomida, dejó al descubierto la necesidad de contar con sistemas de vigilancia de los medicamentos una vez que estos dejaban el resguardo de los estudios clínicos y comenzaban su etapa de comercialización, hecho por el cual la comunidad europea estimuló el desarrollo de sistemas de vigilancia de los medicamentos, lo que originó en años posteriores, la creación del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos (año 1968) por parte de la Organización Mundial de la Salud (el cual se gestiona a través del Centro de Monitoreo de Uppsala). Hace más de 40 años este programa fue iniciado con 10 países; actualmente el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos de la OMS cuenta con más de 124 países miembros oficiales. ^[16]

En México, el programa de notificación voluntaria de reacciones adversas de medicamentos inició en el año de 1989 con la notificación de los laboratorios farmacéuticos productores de medicamentos. Posteriormente la Secretaría de Salud instituyó la Farmacovigilancia dentro de las Reformas de Sector Salud 1995-2000, y consecuentemente la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. [16]

México se integra al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos en el año de 1999. El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001 y tiene como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información. [16]

Los laboratorios productores o sus representantes legales tienen la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que comercializan en el país y la Autoridad Reguladora Nacional (COFEPRIS) debe verificar esta garantía, así como establecer políticas, y lineamientos en esta materia, en concordancia con la reglamentación internacional. [16]

En México la norma referente a la farmacovigilancia es la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, la cual es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que formen parte del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud, así como para los titulares de los registros sanitarios o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de medicamentos y vacunas. [14]

La farmacovigilancia en México se realiza a través de los siguientes participantes en las actividades de este tipo: ^[14]

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia.
- Los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia.
- La unidad de farmacovigilancia
- Titulares del Registro Sanitario o sus representantes legales.
- El Sistema Nacional de Salud: público, social o privado.
- Instituciones o establecimientos donde se realice investigación para la salud.
- Distribuidores/comercializadores de medicamentos.
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes o consumidores.

6.4.2 CONCEPTOS DE FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Un evento adverso (EA) se define como cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. A diferencia de la sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM) que

es cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Un error de medicación se define como cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización. ^[14]

6.4.3 NOTIFICACIÓN

El pilar para de la farmacovigilancia son las notificaciones al CNFV de todas las SRAM, EA, RAM, ESAVI y manifestaciones clínicas ocasionadas por otros problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos y vacunas, tanto esperadas como inesperadas, que se presenten por:

- Uso a dosis o indicaciones terapéuticas según la Información Para Prescribir Amplia (IPPA) o etiqueta del medicamento o vacuna.
- Sobredosis y abuso.
- Uso fuera de lo autorizado según la IPPA del medicamento o vacuna.
- Exposición ocupacional.
- Automedicación.
- El desarrollo de los estudios clínicos fases I, II, III y IV.
- Resultado de la revisión de literatura científica.
- Falta de eficacia (fallo o ineffectividad terapéuticos), con la mayor cantidad de datos clínicos posibles.
- Exposición a medicamentos y vacunas durante el embarazo y lactancia.

- Sospecha de falsificación.
- Errores de medicación.

La calidad de la información de una notificación se divide en grados dependiendo de los datos proporcionados:

- a) Grado 0, incluye un paciente identificado, al menos una RAM u otros problemas relacionados con el uso de medicamentos y vacunas, medicamento o vacuna sospechoso y datos del notificante
- b) Grado 1, idem + incluye la fecha de inicio de la RAM, fecha de inicio del tratamiento y fecha de fin del tratamiento (día, mes y año)
- c) Grado 2, idem + denominación genérica, distintiva, dosis, ruta de administración, razón de la prescripción, consecuencia del evento, datos importantes del expediente clínico, número de lote y nombre del fabricante
- d) Grado 3, idem + incluye el resultado de la readministración del medicamento o vacuna. ⁽¹⁴⁾

El grado mínimo de calidad de la información de la notificación, será Grado 0 y se deberá dar seguimiento obligatorio a dicha notificación hasta completar los grados de calidad subsecuentes o hasta el cierre del caso. Tratándose de los medicamentos biológicos/biotecnológicos y vacunas, además deberá incluir número de lote y nombre de laboratorio fabricante.

Entre más completa y objetiva sea la información del reporte, más concluyente podrá ser su análisis y cumplir con los objetivos de la farmacovigilancia: establecer el perfil de seguridad de los medicamentos y promover el uso adecuado de los mismos. ^[14]

6.4.4 CRITERIOS PARA DETERMINAR LA GRAVEDAD DE UN CASO

La gravedad de un caso se puede clasificar como: “grave” o “no grave”. Se considera un caso “serio” cuando las manifestaciones clínicas se presentan con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido, son considerados medicamentos importantes. A toda manifestación clínica que no cumpla con los criterios de gravedad anteriormente mencionados, se les considera como “no graves”. [14]

6.4.5 TIEMPOS DE NOTIFICACIÓN

Los tiempos de envío de las notificaciones en el territorio nacional al CNFV, se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 9 Tiempos de notificación de los EA, SRAM y RAM

Criterio	Notificación Espontánea/Estimulada			Notificación de estudios clínicos I, II, III, IV que no sean de Farmacovigilancia (incluye bioequivalencia y biocomparabilidad)	Notificación de estudio o Programa de Farmacovigilancia
	Sistema Nacional de Salud	CEFV, CIFV, CICF, UFV	Titulares de Registro Sanitario o sus representantes legales, Distribuidores/comercializadores (puntos de venta)		
Grave	7 días naturales máximo	7 días naturales máximo	7 días naturales máximo (fatales)	7 días naturales máximo (fatales)	7 días naturales máximo (fatales)
			15 días naturales máximo (no fatales)	15 días naturales máximo (no fatales) *	15 días naturales máximo (no fatales)
No Grave	90 días naturales máximo	90 días naturales máximo	90 días naturales máximo	Notificación al final del estudio	90 días naturales máximo
Dos casos graves o más, semejantes en el mismo lugar, con el mismo medicamento y del mismo lote	Inmediatamente, sin exceder 48 horas	Inmediatamente, sin exceder 48 horas	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**	Inmediatamente, sin exceder 48 horas**
Notificación de Literatura Científica	30 días naturales máximo				

Nota. Para todos los casos el tiempo comienza a partir del Día Cero, es decir es el día en que el responsable de notificar tiene conocimiento del caso.

* Para los estudios clínicos que cuenten con al menos un sitio o centro de investigación en México, los casos graves que sucedan en el extranjero solo deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio.

** Bajo el mecanismo que establezca el CNFV en la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM y ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas.

Fuente. Caro, J. & Zúñiga, I. (2013) Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. *Evid Med Invest Salud*, 6 (4), 125-136.

6.4.6 FARMACOVIGILANCIA DE LOS ANTIVENENOS

Los antivenenos son la terapia biológica indicada para el tratamiento de envenenamiento por mordedura o picadura de animales venenosos. Sin embargo, existen varios factores que afectan la efectividad y seguridad de los antivenenos, como son: el acceso, problemas de suministro, calidad de fabricación, asuntos socioculturales y asuntos regulatorios. Además, los estudios clínicos controlados para dicha terapia son escasos, por lo tanto, la falta de evidencia puede propiciar un abordaje inadecuado en urgencias o en las unidades de cuidados intensivos, lo cual implica un riesgo para el paciente involucrado. ^[9]

Para tener un mejor manejo de los riesgos relacionados con los antivenenos es necesario la implementación de la farmacovigilancia, la cual ayudará a la identificación y evaluación de sospechas de reacciones adversas, falta de eficacia y otros problemas relacionados a la medicación con la finalidad de asegurar la calidad, efectividad y seguridad del tratamiento.

Previo al inicio del tratamiento se debe realizar la preparación del antiveneno para su administración, para lo cual se deben establecer guías y lineamientos que describan esta actividad, con el propósito de asegurar la identidad, pureza, concentración, potencia y seguridad del producto. En México, se cuenta con la NOM-249-SSA1-2010 “Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación” y algunas guías de la farmacopea sobre buenas prácticas para la preparación de mezclas estériles y no estériles, entre ellas, el antiveneno.

Una vez que se tiene el antiveneno preparado, existe una etapa crítica en el tratamiento que es el periodo de infusión, especialmente durante las primeras 4 h de la administración en las cuales se han reportado reacciones adversas como el síndrome de liberación de citocinas y reacciones de hipersensibilidad, por lo que se debe realizar un monitoreo adecuado durante este periodo. [9]

Otra estrategia que puede ayudar a aumentar la detección de RAM y errores de medicación es el uso de resúmenes clínicos (emergencias → unidad de cuidado intensivo). Esta herramienta puede resultar útil en la farmacovigilancia de antivenenos durante y después del protocolo de infusión. [9]

Además de esas estrategias, la farmacovigilancia de los antivenenos debe tener en cuenta todos los factores involucrados en el accidente, como son:

- La manipulación previa de la herida
- El tiempo transcurrido entre el accidente ofídico y el inicio del tratamiento adecuado
- La dosis administrada al paciente
- La preparación del medicamento
- La vía de administración
- La calidad del antiveneno

Debido a la importancia y criticidad del tratamiento, la farmacovigilancia debe establecerse como una actividad de rutina con un proceso integral de la atención médica de envenenamiento para garantizar una medicación segura y accesible.

6.5 FALLO TERAPÉUTICO

La NOM-220-SSA1-2016 define la falta de eficacia (fallo terapéutico, ineffectividad terapéutica) como la ausencia, disminución o cambios del efecto terapéutico que aparecen de manera inesperada con el uso para la indicación autorizada de medicamentos y vacunas. [14]

El fallo terapéutico es considerado como un problema relacionado con los medicamentos (PRM), el cual puede ser de origen multifactorial: ^[17]

- Posible uso inadecuado: Dosis incorrecta, duración incorrecta, indicación errónea, uso inadecuado por parte del paciente.
- Posible notificación inducida: Por competencia comercial, uso explícito de un medicamento genérico, notificaciones similares de un mismo medicamento y una misma institución.
- Posible problema biofarmacéutico: Análisis de calidad con inconformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, alerta de agencias regulatorias, deficiencias en los sistemas de almacenamiento, dudas sobre la falsificación o adulteración.
- Posible respuesta idiosincrática y otras razones no establecidas: Resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, taquifilaxia.
- Sin información suficiente.

Resulta importante establecer la causalidad del fallo terapéutico para lo cual debe realizarse una evaluación del caso. Dentro de la evaluación de un evento adverso, sospecha de reacción adversa, reacción adversa, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos se debe realizar una valoración de la causalidad, la cual se define como la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento o vacuna la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas. ^[14] Para dicho propósito Vaca-González *et al.* proponen el algoritmo que se muestra en la Tabla 10 para la evaluación de reportes de fallo terapéutico, validado a través del método Delphi con 12 expertos internacionales y tiene como objetivo responder varias preguntas que podrían estar asociadas con el fallo terapéutico antes de abordar un problema de calidad en la manufactura del producto. ^[17]

El principal aporte del algoritmo de Vaca-González *et al.* a la farmacovigilancia es tener en cuenta diferentes factores causales del fallo terapéutico que son frecuentes en un

contexto de uso real, sin embargo, al igual que otras herramientas empleadas en farmacovigilancia, depende de la calidad del reporte, siendo esta una limitante.

Tabla 10 *ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELAASSALAS*

Cada pregunta puede valorarse con una de las siguientes respuestas: “Sí”, “No” o “No se sabe (NS)”.

Evaluación Notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso					
FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
1. Fármaco-cinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? ¹				<p>1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es afirmativa.</p>
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? ²				
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada? ³				
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada? ⁴				
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? ⁵				
4. Interacciones	6. ¿Existen potenciales interacciones? ⁶				
5. Competencia Comercial	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica? ⁷				

Tabla 10 (cont.) ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELIASSALAS

FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
6. Calidad	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado? ⁸				3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad). Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento? ⁹				
7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos	10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT? ¹⁰				4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.
8. Información insuficiente					5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

1 Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

2 Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

3 Si el medicamento tuvo: una indicación adecuada, dosis adecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración adecuada y si se administró durante el tiempo indicado.

4 Si se usó adecuadamente en dosis e intervalos recomendados y si se administró de manera adecuada y durante el tiempo indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

5 Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

6 Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME - Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

7 Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

8 Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada preformulación (diseño y producción).

9 No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

10 Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicobacteriano, antiparasitario, antimalárico, antimicótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina).

Fuente. Ruíz-Garzón, J. & Calderón-Ospina, C., (2019), Considerations regarding the reporting and evaluation of therapeutic failure in pharmacovigilance. *Rev. Fac. Med.*, 67(3):287-92.

En una mordedura de serpiente, el tratamiento con antiveneno juega un papel crucial en la supervivencia del paciente, por lo que un fallo terapéutico puede resultar fatal. Identificar los posibles factores que causen esta falla terapéutica hace posible evitarlos y tomar las acciones necesarias para que el tratamiento funcione correctamente. La farmacovigilancia es una herramienta complementaria para el análisis de dichos factores y para ayudar a lograr que el tratamiento contra envenenamiento por mordedura de serpiente disponible sea seguro, efectivo y accesible, sobre todo en países en desarrollo como México.

7. ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE LOS ANTIVENENOS, LOS FACTORES DE LA FALLA TERAPÉUTICA Y FARMACOVIGILANCIA

Para el análisis se presenta un caso clínico en donde se va a comprender y analizar los posibles factores que influyen durante el tratamiento o transcurso del envenenamiento por mordedura de serpiente y que lleguen a dar origen a una falla terapéutica al tratamiento (antivenenos) utilizado para este padecimiento. A continuación, se presenta un resumen del caso “**Accidente ofídico por serpiente cascabel: a propósito de un caso**”, el artículo completo se puede revisar en el anexo 2.

Caso clínico ^[20]

Paciente femenina, de 16 años, natural de la provincia Mizque, Cochabamba; que fue mordida por una serpiente cascabel, en miembro inferior izquierdo, a nivel de la región posterior del maléolo externo.

- ➔ 0 h La paciente recibió tratamiento local por familiares que le aplicaron **medicamentos tradicionales y un torniquete** en el miembro afectado
- ➔ 5 h fue trasladada al Centro de salud de Vila Vila (centro de primer nivel), donde se le **administró 1000mL de solución fisiológica al 0,9%, gluconato de calcio, metamizol 1gr IM**
- ➔ > 24 h fue referida al servicio de emergencias del Hospital Clínico Viedma de la ciudad de Cochabamba, Bolivia (centro de tercer nivel). Ingresó presentando un **cuadro clínico de más de 24 horas de evolución**, caracterizado por presentar: dolor de tipo urente a nivel de la región posterior de maléolo externo, en miembro inferior izquierdo, con compromiso del estado general, astenia, adinamia, diaforesis y dolor abdominal leve y difuso.

Al examen físico se observó: hipotensión (90/60mmHg), taquicardia (139 lpm), taquipnea (42 rpm), pupilas midriáticas fotorreactivas. Se evidencia dos puntos de entrada sugerentes de colmillos por mordedura de serpiente en extremidad afectada, además de tono disminuido, edema, rubor y calor que comienzan a extenderse, predominando en todo momento los signos inflamatorios.

Se inicia tratamiento inmediato por vía intravenosa con antiveneno polivalente para la neutralización del veneno de serpiente; tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro; analgésicos (inicialmente AINE's), que luego se cambiaron a un derivado opioide (Tramadol), para luego pasar a analgesia continua con morfina endovenosa; fluido terapia de mantenimiento con cristaloides y apoyo con vasopresores (dopamina) para mantener los signos vitales y mejorar la perfusión renal. Durante su observación en emergencias, la paciente presenta signos de **dificultad respiratoria; además de compromiso hemodinámico**, por lo que es trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para apoyo ventilatorio con tubo orotraqueal y ventilación mecánica.

Durante las primeras horas de internación en UCI la paciente se encuentra en oligoanuria. En esta fase la paciente presenta **falla renal aguda** (con una filtración glomerular de 11ml/min), necrosis tubular aguda secundaria a rhabdomiolisis, ello sumado a los datos de laboratorio (hiperuricemia, hiperkalemia e hipercreatinemia), hacen optar al equipo médico por el empleo de apoyo hemodialítico de tres horas en forma diaria por 10 días en el servicio de nefrología, con lo que se logró recuperar la función renal.

→ 30 días después de la internación: **Evolución de la paciente favorable**, presentando una reserva funcional buena, quedando pendiente la electromiografía solicitada por neurología, para determinar el pronóstico de la lesión neurotóxica (parálisis presentada), lo que es rechazado por familiares, que por bajos recursos económicos, solicitan la conclusión del accionar médico sobre el paciente, así como el alta de este.

Análisis del caso

La atención de las víctimas de accidentes ofídicos es generalmente deficiente, por la ocurrencia que tienen los mismos en zonas alejadas de los centros urbanos, lo que genera las pocas posibilidades de acceso temprano a los sistemas de salud de mayor complejidad, lo cual sumado a la práctica de remedios tradicionales y al hábito de consultar en forma tardía empeoran el pronóstico de estos pacientes.

De acuerdo con la literatura se debe tener en consideración el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento con el suero antiofídico, el cual tiene efectividad aproximada de 44% a las 6 horas, y menos de 25% en más de 24 horas, de ahí la premura de una atención inmediata. [20] En el caso presentado anteriormente como consecuencia de la demora en la administración del suero antiofídico específico la paciente desarrolló una serie de complicaciones que la llevo a terapia intensiva, pues pasaron más de 24 horas entre el incidente y la administración del antiveneno, por lo que se puede sospechar que la dosis utilizada no fue la adecuada para el nivel de envenenamiento que presentaba, que si bien no terminó en un fallo terapéutico, se podría considerar como sospecha.

El análisis del caso nos lleva a concluir que la paciente estuvo en riesgo inminente de mortalidad por varios factores que para este trabajo se entenderá como:

- Factores indirectos: son los previos a la administración del antiveneno.
- Factores directos: son los que se presentan después de la administración de antiveneno.

Factores indirectos

- Aplicación de un tratamiento tradicional .
- Aplicación de un torniquete en el miembro afectado.
- La falta de conocimiento respecto al manejo ante un accidente ofídico en centros de primer nivel, puesto que el personal sanitario (de los distintos niveles hospitalarios) debe estar preparado para cualquier tipo de actuación y no solamente para aquellos casos que se den con mayor frecuencia.
- La falta de conocimiento por parte de la población en general para actuar ante un accidente ofídico.
- El tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento es de más de 24 horas.
- Ausencia de antiveneno en centros de salud donde existe la presencia de serpientes venenosas para el hombre.

Factores directos

- La falta de conocimiento respecto al manejo ante un accidente ofídico en todos los niveles de atención médica.
- Dosis del antiveneno.
- Falta de seguimiento para la detección de posible desarrollo de alguna SRAM tardía como enfermedad del suero.

Para visualizar el panorama completo de estos y otros factores que se pueden presentar en el envenenamiento por mordedura de serpiente, en la Figura 1 son representados en forma de línea del tiempo.

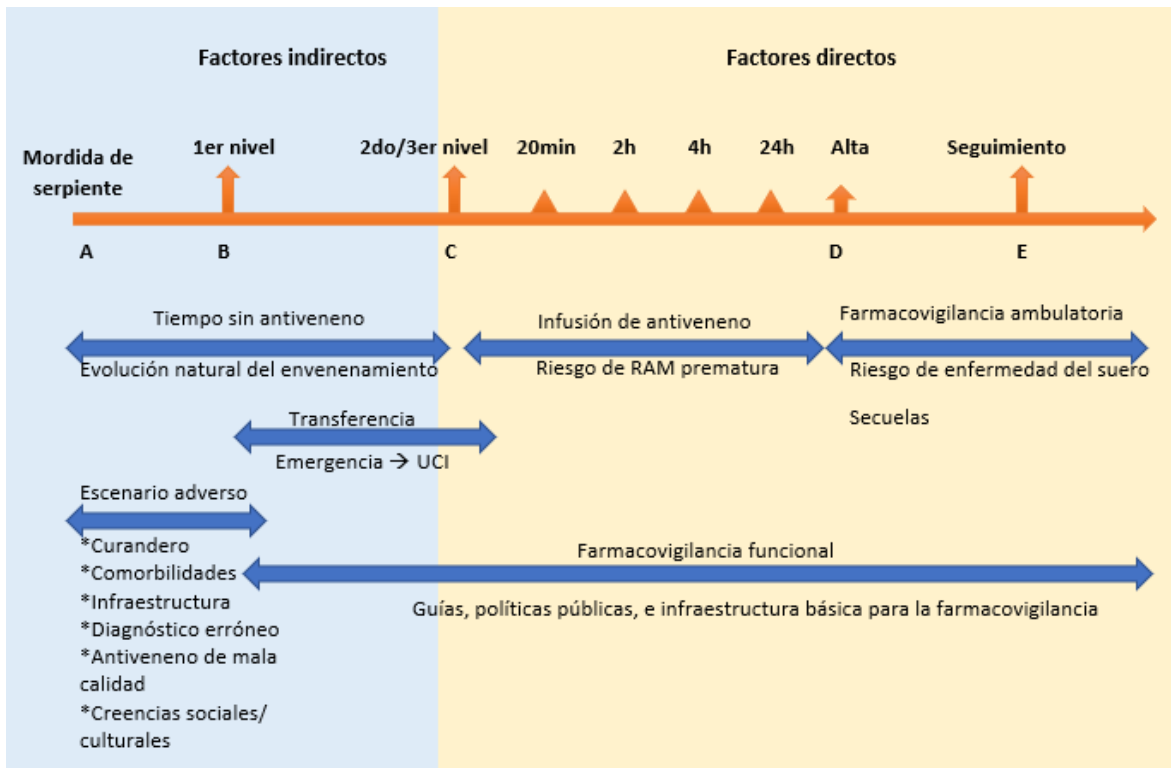


Figura 1 *Interrelación con los factores directos e indirectos en la atención médica por envenenamiento*

Fuente. Esquivel, A., Mendoza, G., Soria, R. & Velázquez, N. (2019) Pharmacovigilance of Antivenoms in Toxicological Emergencies, Lat Am J Clin Sci Med Technol, 1, 7-20.

Todos estos factores influyen en la eficacia del antiveneno, por lo tanto, el profesional de la salud debe considerarlos para evitar que se presente una falla terapéutica o que se malinterprete como tal.

En el caso del tratamiento con antivenenos de serpiente, es importante tener en cuenta la farmacovigilancia para poder detectar, evaluar y comprender, los otros problemas relacionados con los medicamentos, como es el fallo terapéutico en los pacientes tratados con antivenenos para proporcionar una adecuada atención al incidente en cuestión.

8. PROPUESTA DE LA VARIACIÓN AL ALGORITMO VACA-DELAASSALAS PARA IDENTIFICAR POSIBLES FACTORES DE FALLO TERAPÉUTICO EN ANTIVENENOS PARA ENVENENAMIENTO POR MORDEDURA DE SERPIENTE.

El algoritmo de Vaca *et al.* nos ayuda a saber cuáles son las posibles causas que contribuyeron al fallo terapéutico (FT) de un medicamento, sin embargo, en algunas preguntas no resulta útil para el caso específico de los antivenenos, por lo que se propone una variación de dicho algoritmo, presentado en la Tabla 11, tomando en cuenta los factores directos e indirectos en la atención médica por envenenamiento.

Tabla 11 *Propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DELAASSALAS*

Algoritmo original	Propuesta	Justificación
<p>Farmacocinética ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja?</p>	<p>Farmacocinética ¿El antiveneno fue administrado por vía intramuscular o subcutánea?</p>	<p>La farmacocinética de los antivenenos no resulta compleja. Al ser la administración por vía intravenosa, la biodisponibilidad teórica es del 100%, la distribución es por difusión y el metabolismo, eliminación y excreción es por proteasas catabólicas inespecíficas.</p> <p>Sin embargo, el mecanismo de la absorción después de la administración subcutánea o intramuscular no se entiende completamente y existe evidencia que sugiere un efecto terapéutico contradictorio por esta última ruta, esto se puede deber a diferencias en la biodisponibilidad. Por esto, se propone que la pregunta se enfoque en la vía de administración del tratamiento ya que si no es administrado vía intravenosa es probable que el efecto del antiveneno se vea disminuido.</p>

Tabla 11 (cont.) *Propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DELASSALAS*

Algoritmo original	Propuesta	Justificación
<p>Condiciones clínicas del paciente</p> <p>¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética?</p>	<p>Condiciones pre-hospitalarias</p> <p>¿El paciente presenta un manejo de la herida previo a la atención médica? (torniquete, curandero, incisiones)</p>	<p>Un manejo inadecuado previo a la atención médica podría empeorar la herida y/o los signos y síntomas por mordedura de serpiente con lo que la dosis administrada del antiveneno podría no ser la adecuada para el caso específico presentado.</p>
<p>Uso del medicamento</p> <p>¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada?</p>	<p>Uso del medicamento</p> <p>¿El antiveneno que se administró es idóneo de acuerdo con el tipo de serpiente involucrada?</p>	<p>Antes de empezar el tratamiento, el diagnóstico diferencial se debe basar en la examinación física y en la historia clínica. Es conveniente identificar el origen de una mordedura ya que el envenenamiento puede provenir de alguna araña, alacrán, etc., en el caso de provenir de una serpiente, es importante identificar la familia, especie y/o género de la serpiente que causó la mordedura para administrar el antiveneno adecuado, ya que existen antivenenos monovalentes (dirigidos al veneno de una sola especie) y polivalentes (dirigido al veneno de varias especies). De no ser identificada el tipo de animal y en este caso, la especie de la serpiente, existe el riesgo de que el antiveneno seleccionado para el tratamiento no sea el adecuado, causando el fallo terapéutico.</p>

Tabla 11 (cont.) *Propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DEASSALAS*

Algoritmo original	Propuesta	Justificación
¿El medicamento se usó de manera inadecuada?	¿La dosis del antiveneno administrada es la recomendada por el fabricante o por las políticas públicas de salud del país?	Debido a que en la primera pregunta se toca el punto de la vía de administración, esta pregunta busca ser más específica y se orienta exclusivamente a la dosis del antiveneno, ya que si no se administraron las dosis establecidas por el fabricante o las políticas de salud de cada país es posible que el antiveneno no tenga el efecto deseado.
¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento del paciente?	¿En el lugar donde fue tratado el incidente se cuenta con una capacitación para el manejo de mordedura de serpiente?	Como el antiveneno no es administrado por el paciente, la pregunta original no aporta valor. Al no ser un evento común en todas las regiones, puede que no se cuente con el entrenamiento adecuado para manejar un accidente ofídico por parte del personal de salud. La pregunta propuesta se enfoca en el profesional de salud encargado de administrar el tratamiento.
Interacciones ¿Existen potenciales interacciones?	Sin cambio	—
Competencia comercial ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?	Sin cambio	—

Tabla 11 (cont.) Propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DELAASSALAS

Algoritmo original	Propuesta	Justificación
<p>Calidad</p> <p>¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?</p>	<p>Calidad</p> <p>¿El antiveneno administrado cuenta con los requisitos regulatorios del país? (buenas prácticas de fabricación, registro sanitario, permisos de importación, etc.)</p>	<p>El objetivo de esta pregunta es conocer si el antiveneno administrado adquirido (ya sea por medio de licitaciones, compras directas, importación o donación) cuenta con la documentación regulatoria necesaria para garantizar la seguridad, calidad y eficacia del tratamiento.</p>
<p>¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?</p>	<p>Sin cambio</p>	<p>—</p>
<p>Factores idiosincráticos u otros no establecidos</p> <p>¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT?</p>	<p>Factores idiosincráticos u otros no establecidos</p> <p>Sin cambio</p>	<p>—</p>
<p>No se tiene</p>	<p>Adicionar siguiente pregunta:</p> <p>¿Transcurrieron más de 24 horas entre el incidente y el inicio del tratamiento?</p>	<p>Se debe tener en consideración el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento con el suero antiofídico, este último tiene efectividad aproximada de 44% a las 6 horas, y menos de 25% en más de 24 horas.</p>

Tabla 11 (cont.) *Propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DELAASSALAS*

Algoritmo original	Propuesta	Justificación
No se tiene	¿Existe sospecha de inmunogenicidad?	La principal consecuencia de la inmunogenicidad causada por los antivenenos es la pérdida de eficacia del tratamiento por la aparición de anticuerpos contra este, ya sea por bloqueo directo de su actividad biológica, o mediante la alteración de la farmacocinética del fármaco.
Información insuficiente	Sin cambio	—

Teniendo en cuenta los cambios anteriormente descritos, la variación del algoritmo de VACA-DELAASSALAS para fallo terapéutico por tratamiento con antiveneno para la mordedura de serpientes venenosas se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12 Variación del algoritmo de VACA-DELAASSALAS

Evaluación Notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso, en el uso de antivenenos contra envenenamiento por mordedura de serpiente venenosa					
FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
1. Farmacocinética	1. ¿El antiveneno fue administrado por vía intramuscular o subcutánea?				<p>1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2 y 4 es afirmativa y una o más respuestas del factor 3 es negativa</p>
2. Condiciones pre-hospitalarias	2. ¿El paciente presenta un manejo de la herida previo a la atención médica? (torniquete, curandero, incisiones)				
3. Uso del medicamento	3. ¿El antiveneno que se administró es idóneo de acuerdo con el tipo de serpiente involucrada?				
	4. ¿La dosis del antiveneno administrada es la recomendada por el fabricante o por las políticas públicas de salud del país?				
	5. ¿En el lugar donde fue tratado el incidente se cuenta con una capacitación para el manejo de mordedura de serpiente?				
4. Interacciones	6. ¿Existen potenciales interacciones?				

Tabla 12 (cont.) Variación del algoritmo de VACA-DEASSALAS

<p>5. Competencia Comercial</p>	<p>7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?</p>			<p>2. Notificación posiblemente inducida. Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y no pasa que una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2 y 4 es afirmativa y una o más respuestas del factor 3 es negativa</p>
<p>6. Calidad</p>	<p>8. ¿El antiveneno administrado cuenta de los requisitos regulatorios del país? (buenas prácticas de fabricación, registro sanitario, permisos de importación, etc.)</p>			<p>3. Posiblemente asociado a un problema regulatorio y/o calidad. Si habiendo descartado los factores 1, 2 ,3 y 4; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Y no pasa que: una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2 y 4 es afirmativa y una o más respuestas del factor 3 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.</p>
	<p>9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?</p>			
<p>7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos</p>	<p>10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT?</p>			<p>4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado los factores directos.</p>
	<p>11. ¿Transcurrieron más de 24 horas entre el incidente y el inicio del tratamiento?</p>			
	<p>12. ¿Existe sospecha de inmunogenicidad?</p>			
<p>8. Información insuficiente</p>				<p>5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.</p>

La propuesta anteriormente planteada busca ser de ayuda para el análisis de fallo terapéutico en el tratamiento por mordedura de serpiente, sin embargo, aún requiere ser validada para su uso en la farmacovigilancia. A continuación, se detalla la manera en cómo debería llevarse a cabo la validación de la variación al algoritmo VACA-DELASSALAS para identificar posibles factores de la falla terapéutica en antivenenos para el envenenamiento por mordeduras de serpiente.

Se deberían realizar dos fases consecutivas:

En la primera fase se necesitaría de al menos 10 participantes de diferentes estados o países entre los cuales se realizarían al menos dos rondas de discusión mediante el método Delphi hasta lograr un consenso en las categorías de causalidad propuestas y en las preguntas que fueron modificadas o añadidas respecto al algoritmo original.

Los participantes deberían cumplir los siguientes requisitos:

- Conocimiento en toxicología, manejo clínico y farmacológico de mordedura de serpiente, farmacoepidemiología, farmacología clínica, medicina, farmacia, epidemiología clínica y/o salud pública.
- Haber tenido o tener participación directa o indirecta en proyectos de farmacovigilancia, especialmente en procesos de detección y evaluación de reportes de sospecha de reacciones adversas.

Se diseñaría un mapa conceptual que ayude a definir los cambios del algoritmo original, con las preguntas modificadas y añadidas de la propuesta planteada y para el caso específico de mordeduras de serpientes. Serían los siguientes:

- Descartar problemas por la administración inadecuada del antiveneno, el manejo de la herida antes del tratamiento con el antiveneno y el uso del antiveneno.
- Asegurar que la dosis y tipo de antiveneno administrado sean los necesarios de acuerdo al evento.
- Descartar posibles interacciones con otros medicamentos.

- Descartar la posibilidad de que el reporte haya ocurrido como consecuencia de prácticas mercadotécnicas injustas o campañas de desacreditación de productos.
- Identificar otras causas que pudieran afectar a un paciente específico (tiempo transcurrido entre el incidente y la administración, inmunogenicidad)
- Identificar cualquier posible problema biofarmacéutico o calidad de fabricación.

En la segunda fase se deberá validar la aplicación del algoritmo en reportes reales de sospecha de FT de antivenenos contra la mordedura de serpientes. También se evaluará la reproducibilidad de los resultados entre los evaluadores.

Se deberán escoger reportes al azar de casos de FT para mordeduras de serpiente y se deberá evaluar la fiabilidad inter-evaluador e intra-evaluador realizando pruebas de confianza como pueden ser las pruebas de Landis, Koch y Fleiss.

El resultado de la primera fase debería confirmar la validez del contenido modificado del algoritmo.

En la segunda fase se debería evaluar su aplicabilidad, así como la fiabilidad inter e intra evaluador. ^[26]

Los resultados de ambas fases servirían para que la propuesta de la variación al algoritmo de VACA-DELAASSALAS pueda ser utilizado como una herramienta validada que guie a los evaluadores o al profesional de farmacovigilancia a definir la causa de FT en el uso de antivenenos para el envenenamiento por mordedura de serpiente.

9. CONCLUSIONES

El envenenamiento por mordedura de serpiente representa un problema de salud público, en el cual la terapia biológica indicada son los antivenenos, los cuales no siempre se encuentran disponibles en el primer centro de atención médica al que se acude. Además del acceso al tratamiento en zonas alejadas y por desabasto, existen otros factores que afectan en la atención y recuperación del paciente, como: la falta de conocimiento para el manejo adecuado en el envenenamiento tanto en centros de salud, como por parte del paciente o sus acompañantes; la existencia de antivenenos desregulados en el mercado; el prolongado tiempo que suele pasar entre el accidente y la administración del antiveneno. De presentarse estos y otros factores directos e indirectos involucrados en la atención médica, se puede presentar el fallo terapéutico, que conlleva consecuencias graves.

Dichos factores deben ser identificados para mejorar la atención del paciente y así optimizar el tratamiento para el accidente ofídico. Por esto, se genera una variación al algoritmo existente de fallo terapéutico, siendo específico para el tratamiento con antivenenos para el envenenamiento por mordedura de serpientes venenosas.

Como perspectiva a este trabajo, al igual para el uso de la propuesta de variación al algoritmo de VACA-DELLASSALAS se debe validar realizando rondas de discusión con expertos para llegar a un consenso en la estructura, las preguntas y las categorías, además de realizar una prueba piloto con casos reales de reporte de FT y tener una medida de fiabilidad intra e inter evaluador para poder hacer uso de la propuesta en un ámbito de farmacovigilancia. En un futuro esta variación se podría utilizar para el uso de antivenenos contra otros animales venenosos (alacranes, arañas, etc.), optimizando el tratamiento para beneficio del paciente involucrado.

10. REFERENCIAS

- [1] Caro, J. & Zúñiga, I. (2013) Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. *Evid Med Invest Salud*, 6 (4), 125-136.
- [2] Soria, R. & Velázquez, N. (2021) Evaluación global del panorama epidemiológico de las mordeduras de serpiente en México. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*, 3, 23 - 36.
- [3] Organización Mundial de la Salud, (2019). Mordeduras de serpientes venenosas. Recuperado el 28 de febrero de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
- [4] Sarmiento, K., Rodríguez, A., Quevedo-Butirrago, W., Torres, I., Ríos, C., Ruiz, L., Salazar, J. & Hidalgo-Martínez, P. (2020). Comparación de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los antivenenos antiofídicos: revisión de literatura. *Univ. Med.*, 61 (1).
- [5] Neri-Castro, E., Bénard-Valle, M., Gil, G., Borja, M., López de León, J. & Alagón, A. (2020) Serpientes venenosas en México: una revisión al estudio de los venenos, los antivenenos y la epidemiología, *Revista Latinoamericana de Herpetología*, 03 (02).
- [6] Secretaría de Salud (2019) Dirección General de Epidemiología: Anuario de Morbilidad 1984 -2019. Recuperado el 3 de febrero de 2021, de <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- [7] Secretaría de Salud (2019) Incidencia de Mordedura por serpiente (X20) por grupos de edad Estados Unidos Mexicanos 2019. Recuperado el 4 de febrero de 2021 de https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2019/incidencia/enfermedad_grupo_edad_entidad_federativa/133.pdf
- [8] Díez, M., Alonso, D., García & P. López, A. (2014) Tratamiento de la mordedura por víbora en España, *SEMERGEN*, 42 (5), 320-326.
- [9] Esquivel, A., Mendoza, G., Soria, R. & Velázquez, N. (2019) Pharmacovigilance of Antivenoms in Toxicological Emergencies, *Lat Am J Clin Sci Med Technol*, 1, 7-20.
- [10] Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento por Mordedura de Serpientes Venenosas (SSA-298-10), http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/455_GPC_Mord

edura_serpiente/SSA-298-10-Mordeduras-de-Serpientes-Venenosas-GRR-xCorregidax.pdf

- [11] Secretaría de Salud. (2012). Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas en el humano (NOM-036-SSA2-2012) <https://www.gob.mx/salud/documentos/nom-036-ssa2-2012-prevencion-y-control-de-enfermedades-aplicacion-de-vacunas-toxoides-faboterapicos-e-inmunoglobulinas-en-el-humano>
- [12] Sarmiento, K., Rodríguez, A., Quevedo-Butirrago, W., Torres, I., Ríos, C., Ruiz, L., Salazar, J. & Hidalgo-Martínez, P. (2020) Comparación de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los antivenenos antiofídicos: revisión de literatura. Univ. Med., 61 (1).
- [13] Uppsala Monitoring Centre, Recuperado el 11 de febrero de 2021 de <http://www.vigiaccess.org/>
- [14] Secretaría de Salud. (2017). Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación (NOM-220-SSA1-2016). http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- [15] World Health Organization (2019) Snakebite envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: World Health Organization
- [16] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2017) Farmacovigilancia en México. Recuperado el 21 de febrero de 2021 de, <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
- [17] Ruíz-Garzón, J. & Calderón-Ospina, C., (2019), Considerations regarding the reporting and evaluation of therapeutic failure in pharmacovigilance. Rev. Fac. Med., 67(3):287-92.
- [18] https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/4BOLETIN_11.pdf/aed23e95-3899-5ce7-bfd1-e359793af5cb
- [19] Benavides, A. & Daza, S. (2019) INEFECTIVIDAD DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REPORTADA COMO REACCIÓN ADVERSA AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS, Recuperado el 28 de abril 2021

de, Inefectividad de medicamentos biológicos reportada como reacción adversa al Programa Mundial de Farmacovigilancia de la OMS (udca.edu.co)

- [20] Céspedes-Vargas J, Barco-Huayta NM, Arnez-Aguilar M., (2011), Accidente ofídico por serpiente cascabel: A propósito de un caso. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2(1):68-71.
- [21] Algoritmo de fallo terapéutico, Recuperado 28 de abril 2021 de, ALGORITMO DE FALLO TERAPEUTICO vaca-delassalas.pdf (unal.edu.co)
- [22] Rivera, R., Vanaclocha, F., Herranz, P. (2015), ¿Es útil el estudio de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos en psoriasis?. Med Cutan Iber Lat Am, 43(1):10-17
- [23] Juanena, C., Saldun, P. Zelada, B. Nefrin, A., Paciel, D., Carreira, S. (2018), Mordedura por víbora de coral (*Micrurus altirostris*): primer caso en Uruguay. Rev Méd Urug, 34 (4):9-13
- [24] Real Academia Nacional de Medicina de España, Recuperado el 12 de febrero 2021, de <http://dtme.ranm.es/index.aspx>.
- [25] Secretaría de Salud. (2020) MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana (NOM-220-SSA1-2016), Instalación y operación de la farmacovigilancia. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5601541&fecha=30/09/2020
- [26] Vaca, C., De las salas, R., López, J., Sánchez, R., Figueras, A. (2013) Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports-proposal and pilot analysis. Pharmacoepidemiology and drug safety. 22 (199-206).

11. ANEXO 1: LISTA DE FIGURAS Y LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Interrelación con los factores directos e indirectos en la atención médica por envenenamiento ^[9]	51
----------	--	----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Entidades federativas con más y menos casos del año 2017-2019.....	15
Tabla 2	Incidencia por mordedura de serpiente en México por grupo de edad en 2019	16
Tabla 3	Escalas de gravedad por mordedura de serpiente. ⁽¹⁾	19
Tabla 4	Tratamiento con antiveneno polivalente antiviperino para la intoxicación por mordedura de serpientes del género <i>Crotalus sp</i> , <i>Bothrops sp</i> , <i>Agkistrodon</i> y <i>Sistrurus</i>	22
Tabla 5	Tratamiento con antiveneno polivalente anticoralillo para la intoxicación por mordedura de serpientes del género <i>Micrurus sp</i>	23
Tabla 6	Generaciones de antivenenos.....	25
Tabla 7	Reacciones adversas de antivenenos reportadas en VigiAccess ⁽¹³⁾ ...	29
Tabla 8	Reacciones adversas al antiveneno de acuerdo con su distribución geográfica reportada en VigiAccess.....	30
Tabla 9	Tiempos de notificación de los EA, SRAM y RAM.....	39
Tabla 10	ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELAASSALAS.....	41

12. ANEXO 2: ACCIDENTE OFÍDICO POR SERPIENTE CASCABEL: A PROPÓSITO DE UN CASO

ISSN 2219-8032

MEDICINA TROPICAL
TROPICAL MEDICINE

ACCIDENTE OFÍDICO POR SERPIENTE CASCABEL: A PROPÓSITO DE UN CASO

OPHIDIC ACCIDENT CAUSED BY RATTLESNAKE: APROPOS OF A CASE

Céspedes-Vargas Juan¹, Barco-Huayta Noelia Marcela², Arnez-Aguilar Marlene²

El accidente ofídico es causado por la mordedura de serpientes que poseen e inoculan sustancias tóxicas, las cuales lesionan los tejidos y provocan alteraciones fisiopatológicas en la víctima. En América del Sur existen alrededor de 12 especies que pueden provocar un envenenamiento grave, dentro de estas se encuentra *Crotalus durissus*, conocida como serpiente cascabel, responsable de la mayor parte de las muertes por accidente ofídico en Sudamérica.

La historia clínica del paciente (identificación de la serpiente) y las manifestaciones clínicas nos permiten orientar el diagnóstico. Para el tratamiento se debe tener en cuenta el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento con el suero antiofídico, ya que el retraso de la misma conlleva a complicaciones médicas.

Ahora se presenta un caso por mordedura de serpiente cascabel en una comunidad rural de Cochabamba-Bolivia, en la que, debido aun retraso en la administración de antídoto, la paciente cursó con complicaciones de tipo proteolíticas, nefrotóxicas y neurotóxicas. Es importante el conocimiento de las medidas generales ante unamordedura de serpiente por constituirse en una urgencia médica envarias localidades de nuestro medio.

Palabras Clave: Accidente ofídico, Serpiente cascabel, Complicaciones.

The ophidian accident is caused by the bite of snakes that possess and inoculate toxic substances which injure tissues and cause pathophysiological changes in the victim. In South America there are about 12 species that can cause severe poisoning. Among these, *Crotalus durissus*, better known as rattlesnake, is responsible for the majority of deaths and snakebite accidents in South America. The patient's history, identification of the serpent, and clinical manifestations allow us to guide the diagnosis. For the treatment should be taken into account the time elapsed between the accident and the start of antivenom treatment, since the delay of this leads to medical complications.

Now it is reported a case of rattlesnake bite in a rural community in Cochabamba, Bolivia, in which due to delay in the administration of antidote, the patient had proteolytic, nephrotoxic and neurotoxic complications.

It is important to know the general measures facing a snake bite which is a medical emergency in several locations in our context.

Keywords: Snakebite accidents, Rattlesnake, Complications.

¹MD - Residente III año Medicina Interna, Hospital Clínico Viedma.

Cochabamba, Bolivia.

²Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina-Universidad Mayor de

San Simón. Cochabamba, Bolivia.

Correspondencia / correspondence: Noelia Marcela Barco-Huayta

e-mail: nela.marcy@hotmail.com

Recibido para publicación / Received for publication: 28/06/2011

Aceptado para publicación / Accepted for publication: 18/09/2011

Este artículo debe citarse como: Céspedes-Vargas J, Barco-Huayta NM, Arnez-Aguilar M. Accidente ofídico por serpiente cascabel: A propósito de un caso. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):68-71.

This article should be cited as: Céspedes-Vargas J, Barco-Huayta NM, Arnez-Aguilar M. Ophidic accident caused by rattlesnake: Apropos of a case. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):68-71.

En el mundo, la incidencia de ofidiotoxicosis, también llamada ofidismo, accidente ofídico o toxídrome ofídico, varía según la geografía de cada país.¹

Estimándose según la Organización mundial de la salud (OMS), que los accidentes ofídicos ocasionan una mortalidad de 30000 a 40000 defunciones por año a nivel mundial.² En América del Sur, existen 145 especies de serpientes que se consideran portadoras de un veneno peligroso para el hombre.³ Entre ellas tenemos a la familia viperidae, subfamilia crotalidae con más de 100 especies, dentro de las cuales se encuentra *Crotalus durissus*, conocida como serpiente cascabel, la cual posee un veneno letal y es el responsable de la mayoría de las muertes por accidente ofídico en Sudamérica.^{4,5}

La mayoría de estas ofidiotoxicosis, se producen en personas entre los 15 a 44 años, afectando principalmente las extremidades inferiores.⁶ Siendo el mecanismo de toxicidad del veneno sus potentes efectos sistémicos (neurotóxico su principal efecto, además de nefrotóxico y hemolítico), teniendo pocos efectos locales.⁷⁻⁹

La actividad neurotóxica del veneno crotálico, posee un complejo proteico no covalente (la crototoxina), que inhibe la liberación de acetilcolina por las fibras motoras y de algunas del sistema nervioso autónomo. Esta inhibición es irreversible y posiblemente se deba a alteraciones en la conducción de calcio y otros iones a través de la membrana.^{10,11}

El efecto hemolítico, ejerce su acción por actividad de las fosfolipasas que median la conversión de lectina en isolectina alterando los fosfolípidos de la membrana del eritrocito, la hemólisis intensa producida por el veneno induce hemoglobinuria y metahemoglobinuria que puede llevar a la necrosis tubular aguda (NTA).⁹

El cuadro clínico se manifiesta por dolor local, edema moderado, hemorragia local sin flictenas ni necrosis. Se presentan mialgias, mioglobinuria, anuria, alteraciones de los tiempos de coagulación, ptosis palpebral, visión borrosa, diplopía, oftalmoplejía, disartria y rápidamente evoluciona a parálisis con paro respiratorio.

El envenenamiento es leve cuando sólo hay manifestaciones locales, sin compromiso renal, hematológico o neurológico. Es moderado cuando hay manifestaciones locales, hematológicas con o sin ptosis palpebral y es grave cuando además de todo lo anterior hay falla renal, mio-globinuria o falla ventilatoria. Para fines prácticos todos los accidentes crotálicos deben ser tratados como moderados o graves.^{3,5}

El diagnóstico tiene sus fundamentos la historiaclinica del paciente (la identificación de la serpiente) y las manifestaciones clínicas que nos permiten orientar el diagnóstico, además de la presencia de mioglobinuria y el aumento de enzimas indicadoras de daño muscular (CPK).¹²⁻¹⁴

Dentro de los tratamientos, el suero

antiofídico específico (anticrotalico) es la terapia de elección en la actualidad, siendo la vía intravenosa la ideal, por su inmediata acción neutralizadora.^{10,15}

Tratamiento Inicial en Centros de menor complejidad:¹⁴

- Retirar anillos, pulseras, cadenas, tobilleras y zapatos que puedan comprometer la circulación sanguínea.
- Colocar un acceso venoso y asegurar las medidas generales de sostén.
- Realizar asepsia del área injuriada.
- Evaluar la necesidad de profilaxis antitetánica.
- Inmovilizar y elevar el miembro afectado.
- Evita la administración de inyecciones innecesarias ya que existe el riesgo de hemorragias por defecto de coagulación.
- Utilizar analgésicos si fuese necesario. Evitando la utilización de aspirina por favorecer las hemorragias

El tratamiento incluye administración de suero antiofídico, que es la terapia de elección en la actualidad, a dosis adecuadas, dependiendo el grado de envenenamiento, por ello es menester una valoración clínica precisa para ofrecer una terapéutica eficaz.¹⁶⁻¹⁹ (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Dosis de aplicación de suero antiofídico de acuerdo al grado de envenenamiento.¹⁹

	Clínica	Laboratorio	Dosis
ESTADIO I	Signos locales leves; Signos sistémicos ausentes; No déficit neurológico.	Tiempos de coagulación normales; Sedimento urinario normal.	2 a 4 ampollas
ESTADIO II	Edema > 4 cm; Flictenas; Hipotensión; Fascies neurotóxica.	TP y TPT prolongados; Fibrinógeno de 100-200 mg/dl; Hemoglobinuria.	5 a 9 ampollas
ESTADIO III	Edema > 4 cm; Flictenas y necrosis; Shock refractario; Insuficiencia ventilatoria; Insuficiencia renal aguda.	TP y TPT infinitos; Trombocitopenia; Fibrinógeno < 100 mg/dl; Aumento BUN y creatinina.	10 a 15 ampollas

Fuente: Asociación Colombiana de Medicina Interna. Manual de Urgencias en Medicina Interna. 2ª ed. Santafé de Bogotá: Ediciones Acta Médica Colombiana; 1992.

Existe la posibilidad de reacciones anafilácticas en pacientes que sean alérgicos al suero antiofídico, por lo que se debe realizar una prueba de sensibilidad previa administración de esta.¹⁸

Ahora presentamos un caso por mordedura de serpiente cascabel, el cual presentó parálisis flácida y NTA, producto de la demora en la administración del suero antiofídico específico.



CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 16 años de edad, natural de la provincia Mizque, Cochabamba; que fue mordida por una serpiente cascabel, en miembro inferior izquierdo, a nivel de la región posterior del maléolo externo.

Inmediatamente a la mordedura, la paciente recibió tratamiento local por familiares que le aplicaron medicamentos tradicionales y un torniquete en el miembro afectado, luego de 5 horas fue trasladada al Centro de salud de Vila Vila (centro de primer nivel), donde se le administró 1000cc de solución fisiológica al 0,9%, gluconato de calcio, metamizol 1gr IM, pero al no haber mejoría fuereferida al servicio de emergencias del Hospital Clínico Viedma de la ciudad de Cochabamba, Bolivia (centro de tercer nivel). A donde ingresa presentando un cuadro clínico de más de 24 horas de evolución, caracterizado por presentar: dolor de tipo urente a nivel de la región posterior de maléolo externo, en miembro inferior izquierdo, con compromiso del estado general, astenia, adinamia, diaforesis y dolor abdominal leve y difuso. Al examen físico se observó: hipotensión (90/60mmHg), taquicardia (139 lpm), taquipnea (42 rpm), pupilas midriáticas fotorreactivas. Se evidencia dos puntos de entrada sugerentes de colmillos por mordedura de serpiente en extremidad afectada, además de tono disminuido, edema, rubor y calor que comienzan a extenderse, predominando en todo momento los signos inflamatorios.

Se inicia tratamiento inmediato por vía intravenosa con antídoto polivalente para la neutralización del veneno de serpiente; tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro; analgésicos (inicialmente AINE's), que luego se cambiaron a un derivado opioide (Tramadol), para luego pasar a analgesia continua con morfina endovenosa; fluido terapia de mantenimiento con cristaloides y apoyo con vasopresores (dopamina) para mantener los signos vitales y mejorar la perfusión renal. (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento farmacológico recibido.

TRATAMIENTO

Antiofídico polivalente (Botrópico y Crotálico):

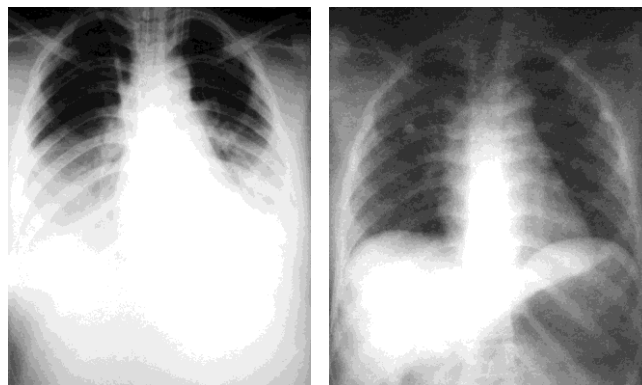
Vial x 10ml. Se administró 5 ampollas en infusión continua al ingreso por 5 horas en una solución de dextrosa al 5% de 500cc.

Antimicrobianos:

- Ceftriaxona 2 gr c/día VO.
- Levofloxacino 750 mgr/día EV. por 10 días.

Analgésicos:

- Ketorolaco 30 mg. VO, Tramadol 50 mg VO.
- Morfina a 5 gamas por hora en infusión continua los primeros 10 días luego a 3mg subcutáneo cada 8 horas.
- Dopamina a 6 gamas hora en infusión continúa por 3 días.



Figuras 1 y 2. Radiografías de Tórax PA: (1) de ingreso: donde se evidencia infiltrado bilateral con redistribución de trama vascular y derrame pleural. (2) Posterior al tratamiento realizado.

Tabla 2. Tabla comparativa, entre los valores que presentó la paciente durante su internación.

LABORATORIO		INGRESO	ANTES DE DIALISIS	EGRESO HOSPITALARIO
Hemograma	Hemoglobina	13,1 mg/dl	10,2mg/dl	9,9 mg/dl
	Hematocrito	36%	32%	29%
	Leucocitos	35000/mm ³	31400/mm ³	8100/mm ³
Química Sanguínea	Urea	65 mg/dl	252 mg/dl	53 mg/dl
	Creatinina	2,2mg/dl	5,4 mg/dl	1,6 mg/dl
	Sodio	140mEq/L	129mEq/L	134mEq/L
	Potasio	5,7mEq/L	7,6mEq/L	3,8mEq/L
	Fosforo		5,8mEq/L	4mEq/L
	Calcio	0,95mg/dl	0,75mg/dl	1,03mg/dl
	Bilirrubina total	2,2mg/dl		0,6mg/dl
	Bilirrubina Directa	0,5mg/dl		0,2mg/dl
	Bilirrubina Indirecta	1,7mg/dl		0,4mg/dl
	GOT	3248 U/L		10 U/L
	GPT	968 U/L		10 U/L
GGT	28 U/L		31U/L	
CPK total	420 UI/L			
Lactato Deshidrogenasa	1784mg/dl			
Gasometría Arterial	pH	7,35	7,33	7,44
	pCO ₂	34,1mmHg	41,8mmHg	26,3mmHg
	HCO ₃	19mEq/L	22,5mEq/L	18,2mEq/L
	PO ₂	118mmHg	74,6mmHg	115mmHg
	SO ₂ %	98,4%	93,7%	98,4%

Fuente: Datos extractados Historia Clínica.

Durante su observación en emergencias, la paciente presenta signos de dificultad respiratoria; además de compromiso hemodinámico, por lo que es trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para apoyo ventilatorio con tubo orotraqueal y ventilación mecánica.

Durante las primeras horas de internación en UCI la paciente se encuentra en oligoanuria. Se le realiza estudios complementarios; radiografía de tórax: con imagen sugerente de edema agudo de pulmón (Ver Figura 1), hematimetría: que constata leucocitosis reactiva, química sanguínea: que muestra urea y creatinina alterada, pruebas de función hepática: alterada, hiperkalemia, hiperfosfatemia, lactato deshidrogenasa, CPK total: elevada y gasometría arterial compensada. (Ver Tabla 2).

En esta fase la paciente presenta falla renal aguda (con una filtración glomerular de 11ml/min), necrosis tubular aguda secundaria a rhabdomiólisis, ello sumado a los datos de laboratorio (hiperuricemia, hiperkalemia e hipercreatininemia), hacen optar al equipo médico por el empleo de apoyo hemodialítico de tres horas en forma diaria por 10 días en el servicio de nefrología, con lo que se logró recuperar la función renal.

Durante su estancia presentó cuadriplejía asimétrica, flácida e hiporeflexia por lo que requirió tiempo prolongado de apoyo ventilatorio. Después de 30 días de internación, la evolución de la paciente fue favorable, presentando una reserva funcional buena, quedando pendiente la electromiografía solicitada por neurología, para determinar el pronóstico de la lesión neurotóxica (parálisis presentada), lo que es rechazado por familiares, que por bajos recursos económicos, solicitan la conclusión del accionar médico sobre el paciente, así como el alta del mismo.

DISCUSIÓN

La atención de las víctimas de accidentes ofídicos, es generalmente deficiente, por la ocurrencia que tienen los mismos en zonas alejadas de los centros urbanos, lo que genera las pocas posibilidades de acceso temprano a los sistemas de salud de mayor complejidad, lo cual sumado al hábito de consultar en forma tardía empeoran el pronóstico de estos pacientes.⁴ Algo que se pudo evidenciar en este caso, es el que podemos concluir que es necesaria la constante actualización en el manejo de este tipo de pacientes, al personal de salud de los centros de primer nivel, que son en último término los que recibirán primeramente a estos pacientes, además de que se debería contar con todo el equipamiento necesario (sueros antiofídicos), no solo en centros de tercer nivel, sino en todos los centros donde la incidencia de accidentes ofídicos sea alta endémica; de esta manera poder estabilizar al paciente y posteriormente decidir su traslado a centros de mayor complejidad.

La muerte puede ocurrir de 6 a 48 horas, posteriores a la mordedura, en pacientes que no recibieron un tratamiento oportuno. Los que sobreviven pueden desarrollar infecciones y en forma secundaria presentar coagulación intra-vascular diseminada y/o necrosis tubular aguda (NTA).¹² En este caso la paciente desarrolló parálisis flácida, NTA como consecuencia de la demora en la administración del suero antiofídico específico.

Se debe tener en consideración el tiempo transcurrido entre el accidente y el inicio del tratamiento con el suero antiofídico, este último tiene efectividad aproximada de 44% a las 6 horas, y menos de 25% en más de 24 horas,^{7,15} de ahí la premura de una atención inmediata, puesto que en este caso sumando las horas desde el accidente ofídico de la paciente hasta su traslado al hospital de tercer nivel, y el comienzo de la administración del suero antiofídico, pasaron más de 24 horas, por lo que la misma si bien presentó una evolución favorable para la vida, no lo era para la función (parálisis miembro inferior izquierdo)

El análisis del caso, nos lleva a concluir, que la paciente estuvo en riesgo inminente de mortalidad, por:

- La falta de promoción de salud (prevención y medidas básicas a los habitantes de zonas con incidencia de accidentes ofídicos), ya que la ausencia de conocimiento por parte de familiares, los llevó a realizar curaciones con medicina tradicional, antes de acudir al centro de primer nivel más cercano.
- La falta de conocimiento respecto al manejo ante ofidiotoxicosis, en centros de primer nivel, puesto que el personal sanitario de urgencias y emergencias (de los distintos niveles hospitalarios) debe estar preparado para cualquier tipo de actuación y no solamente para aquellos casos que se den con mayor frecuencia.
- Ausencia de suero antiofídico en centros de salud donde existe la presencia de serpientes venenosas para el hombre.

Esperemos que en futuro próximo, se pueda acceder más rápidamente a la atención médica y tratamiento oportuno y específico para poder evitar y/o disminuir las complicaciones en este tipo de pacientes en vista de que entre más tempranamente se establezca el tratamiento, las posibilidades de evolución desfavorable y de complicaciones serán menores, asimismo se tiene la esperanza de poder contar con una subvención para estos pacientes, al menos en zonas geográficas donde se suscitan este tipo de accidentes, y que al mismo tiempo son zonas marginales, en vista de que el paciente presentado, si bien tuvo una evolución favorable, no se pudieron realizar otras pruebas de control/evolución, ni continuar un seguimiento, por la negativa de los familiares, que lo atribuyeron a la falta de recursos económicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil-Alarcón G, Sánchez-Villegas MC, Reynoso VH. Tratamiento prehospitalario del accidente ofídico: revisión, actualización y problemática actual. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:195-208.
2. Salcedo P. Guías para manejo de urgencias: Accidente ofídico; 2005. p.1033-44
3. García S, Vela X. El manejo de las mordeduras de serpientes en Sudamérica. *Emergencias*. 2005;17:267-273.
4. Lévano J, Fernández R. Diagnóstico y tratamiento de los accidentes por animales ponzoñosos. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2004.
5. Bolaños R. Las serpientes venenosas de Centroamérica y el problema del ofidismo. *Rev Cost Cienc Méd*. 2002;3(2):165- 84.
6. Brazaitis P, Watanabe E. *Snakes of the World*. New York: Crescent Books; 2007. p. 174-76.
7. Peña L, Parra S, Rodríguez CA, Zuluaga AF. Guía para el manejo del paciente intoxicado: Accidente crotálico. 4ª ed. Medellín-Colombia: Dirección Seccional de Salud Antioquia; 2009. p. 208-209.
8. Bogarin G, Romero M, Rojas G, Lutsch Ch, Casadamont M, Lang J, et al. Neutralization by a mono specific *Crotalus*, of toxic activities induced by homologous and heterologous *Crotalus* venoms. *Toxicon*. 2000;37:551-557.
9. Gutiérrez JM, Rojas G, Aymerich R. El envenenamiento ofídico: Fisiología y tratamiento. Costa Rica: Publicaciones de la Universidad de Costa Rica, Instituto Clodomiro Picado; 2007. p. 245-396.
10. Carlson RW, Schaeffer RJ, Whigham H, Michaels S, Russell FE, Weil MH. Rattle snakes venom shock: development of a method. *Am J Physiol*. 2002;229(6):1668-1674.
11. Lancini V. *Serpientes de Venezuela*. 2ª ed. Venezuela: Editorial Armitano; 1986. p. 262-295.
12. Martínez M, Maldonado JL, Rodicio J, Heredia A. *Tratado de nefrología: nefropatías tropicales*. 2ª ed. Madrid: La chopería; 2003. p. 1280.
13. Pereda O, Peña GA, Ayala AP. Mordeduras de Serpientes. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2007;21(1):87-98.
14. Ministerio de Salud Argentina. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de los envenenamientos ofídicos. Argentina: Ministerio de Salud Argentina; 2007.
15. Sotelo-Cruz N. Envenenamiento por mordedura de serpiente de cascabel, daños a la salud y su tratamiento en edad pediátrica. *Gac Méd Méx*. 2003;139:317-324.
16. Dart C, Nally J. Efficacy, safety and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg med*. 2001;37:181-8.

17. Luna E. Bases para el tratamiento por intoxicación por venenode serpiente. Rev Fac Med UNAM. 2007;50(5):92-107.
18. Hall EL. Rol of surgical intervention in the managementof crotaline snakebite envenomation. Ann Emerg Med. 2001;37:175-80.
19. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Manual de Ur- gencias en Medicina Interna. 2ª ed. Santafé de Bogotá: Edicio-nes Acta Médica Colombiana; 1992.