



Ofidismo

Envenenamiento por Mordedura de Serpiente

Dr. Alfonso Zavaleta

Médico Cirujano, Doctor en Farmacología

Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia

Académico de Número, Academia Nacional de Medicina

Ex. Director General Centro Nacional de Control de Calidad, INS Minsa Perú

Clasificación de las serpientes

Familias

Crotalidae



Agkistrodon



Sistrurus



Crotalus



Bothrops

Elapidae



Coral

Cobra



Colubridae

Dispholidus typus



Hydrophiidae

Serpientes marinas



Serpientes venenosas más importantes del Perú



Bothrops atrox



Crotalus durissus terrificus
“cascabel sudamericana”



Lachesis muta muta
“shushupe”

Enfermedades sujetas a vigilancia epidemiológica, Perú 2018

Tabla 1. Enfermedades/eventos sujetos a vigilancia epidemiológica, Perú SE 01- 49- 2017* - 2018*

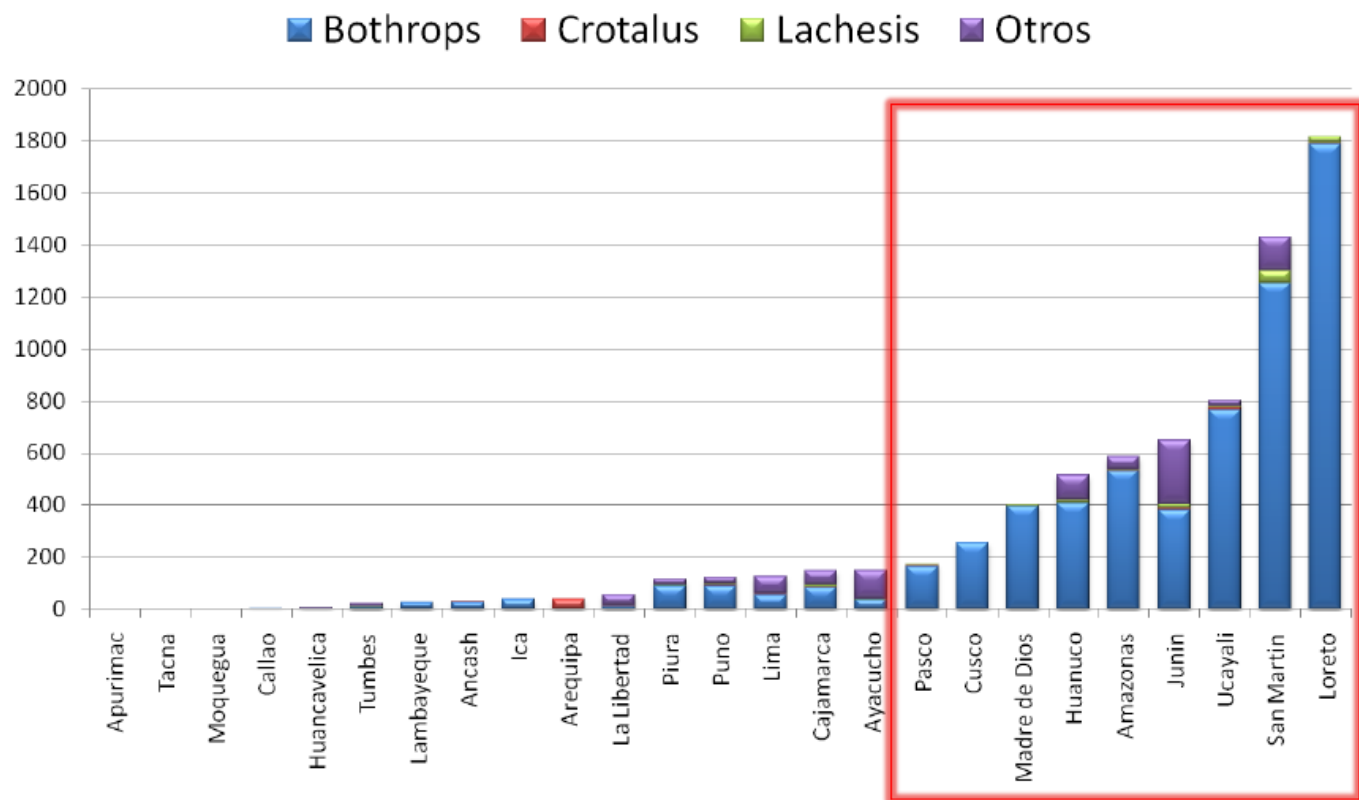
Enfermedades	2017					2018						
	Semana 49		Acumulado		Defunción I.A. (*)	Semana 49		Acumulado		Defunción I.A. (*)		
	Confirmados	Probables	Confirmados	Probables		Confirmados	Probables	Confirmados	Probables			
Ántrax (carbunco)	0	0	2	8	0	0.03	0	0	0	0	0	0.00
Dengue con signos de alarma	34	1	7232	317	11	23.72	0	4	860	286	3	3.58
Dengue grave	2	0	215	7	72	0.70	0	0	53	4	13	0.18
Dengue sin signos de alarma	106	79	51390	8494	0	188.16	5	71	1931	3265	0	16.23
Enfermedad de Carrión aguda	1	0	238	4	7	0.76	0	1	45	58	2	0.32
Enfermedad de Carrión eruptiva	0	0	119	6	0	0.39	0	0	24	14	0	0.12
Enfermedad de Chagas	0	0	27	3	0	0.09	0	2	19	23	0	0.13
Fiebre amarilla selvática	0	0	8	1	3	0.03	0	1	10	7	6	0.05
Hepatitis B	13	1	1083	48	6	3.55	1	6	1216	566	7	5.57
Leishmaniasis cutánea	37	0	5788	146	0	18.65	3	1	4589	261	1	15.15
Leishmaniasis mucocutánea	5	0	497	39	0	1.68	0	0	355	31	0	1.21
Leptospirosis (**)	21	18	1992	1223	13	6.26	1	25	700	1968	8	2.19
Loxocelismo	30	0	1652	3	4		30	0	1378	17	4	
Malaria p. falciparum	172		12679		5	39.84	13		8960		3	27.99
Malaria por p. vivax	673		40346		4	126.77	72		33928		1	105.97
Muerte materna directa	7				244		2				194	
Muerte materna incidental	1				30		0				22	
Muerte materna indirecta	1				112		1				138	
Muerte perinatal - fetal	62				3297		41				3116	
Muerte perinatal - neonatal	56				3034		29				2986	
Ofidismo	23	0	2021	0	6	6.35	20	0	2028	0	11	6.33

(*) Incidencia acumulada por 100 000 Hab.

Epidemiología del Ofidismo en el Perú (2018)



Accidentes ofídicos en el Perú



Accidentes ofídicos por regiones - géneros responsables.

Fuente: DGSP – periodo 2004-2006/MINSA. Elaboración: INS

Nombres comunes de serpientes Crotalidae y Elapidae

Géneros	Nombres comunes
Crotalus	Cascabel.
Bothrops	Jergón, Macanche, jergón de la costa, Cuatro narices, Terciopelo, Barba amarilla.
Lachesis	Shushupe.
Micrurus	Naca naca.



Serpientes venenosas y no venenosas



VENOMOUS SNAKE

NONVENOMOUS SNAKE



Triangle-shaped head



Rounded head

Elliptical pupil



Pit

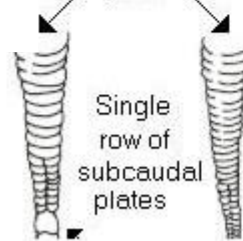
Fangs

Round pupil



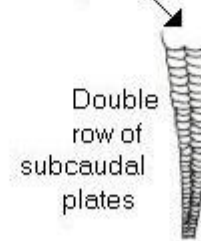
No fangs

Anal plate



Single row of subcaudal plates

Anal plate



Double row of subcaudal plates



© W. Wüster



© W. Wüster



© W. Wüster

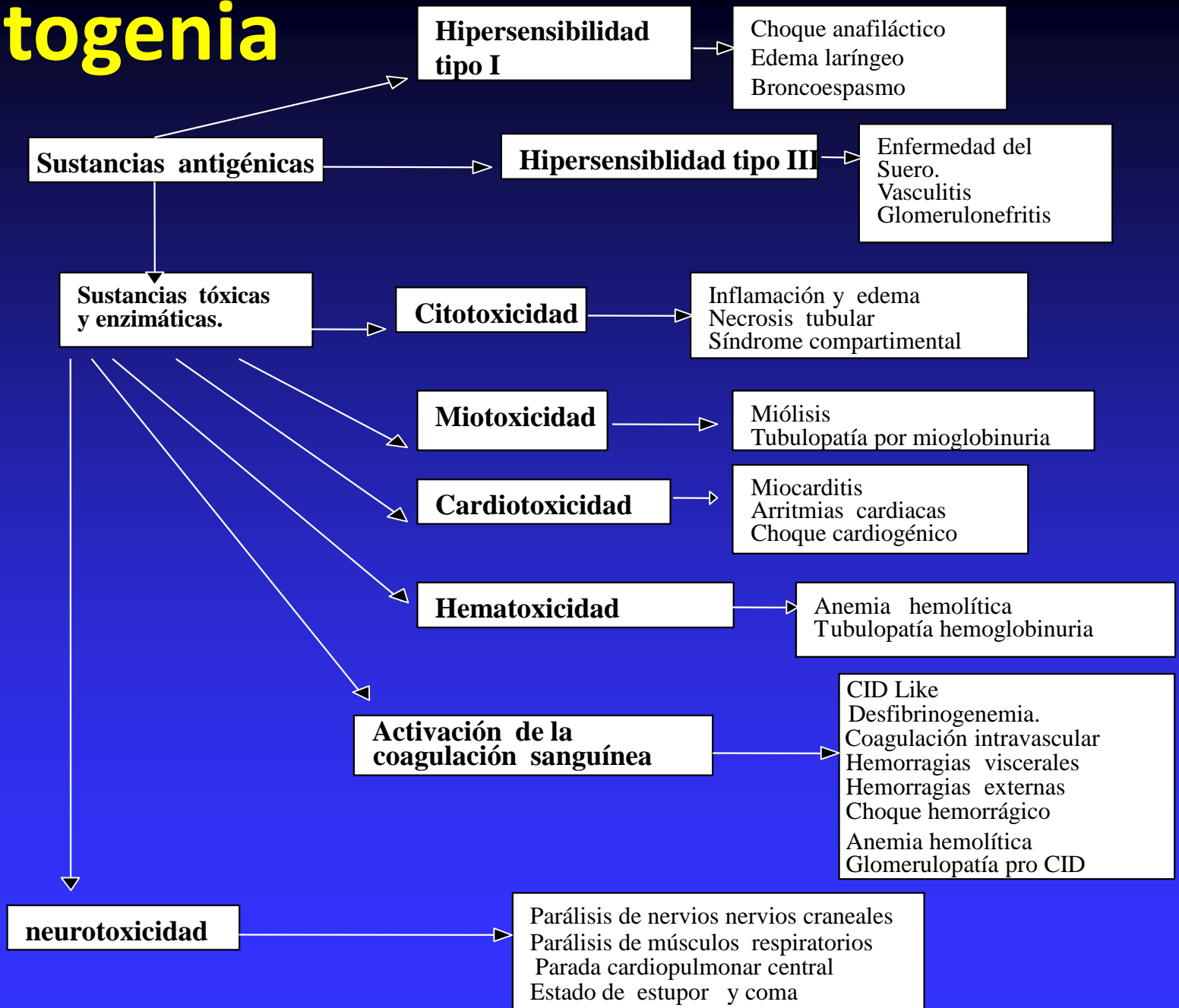


Bothrops atrox

Botropismo



Patogenia



Componentes del veneno



Proteicos (90%-95%)	Ejemplos
Enzimas	Enzimas proteolíticas, Colagenasa, Fosfolipasa A, Nucleotidasa, Hialuronidasa, Acetilcolinesterasa, aminoácido oxidasa
Polipéptidos	Crotoxina, Cardiotoxina, Crotamina

Compuestos identificados en el veneno de serpientes

Brown JH: Toxicology and pharmacology of venoms from poisonous snakes, Springfield, Ill, 1973, Charles C Thomas; Minton SA: Snake venoms and envenomation, New York, 1971, Marcel Dekker; Russell FE: Snake venom poisoning, Philadelphia, 1980, JB Lippincott; Tu A: Venoms: chemistry and molecular biology, New York, 1977, John Wiley & Sons.

Componentes del veneno



No proteicos (5%-10%)	Ejemplos
Metales	Cobre, Zinc, Sodio, Magnesio
Aminoácidos libres	Glicina, Valina, Isoleucina
Péptidos	Piroglutamilpeptido
Nucleósidos	Adenosina, Guanocina, Inosina
Carbohidratos	Azúcar neutra, Acido siálico
Lípidos	Fosfolípidos, Colesterol
Aminas biogénicas	Espermina, Histamina, Serotonina

Compuestos identificados en el veneno de serpientes
Brown JH: Toxicology and pharmacology of venoms from poisonous snakes, Springfield, Ill, 1973, Charles C Thomas; Minton SA: Snake venoms and envenomation, New York, 1971, Marcel Dekker; Russell FE: Snake venom poisoning, Philadelphia, 1980, JB Lippincott; and Tu A: Venoms: chemistry and molecular biology, New York, 1977, John Wiley & Sons.

Sintomas, órganos afectados en el ofidismo según género

CUADRO 6

GENERO	SISTEMA U ORGANO AFECTADO	HALLAZGOS
Bothrops, Bothriopsis, Porthidium, Lachesis	Piel	Liponecrosis, citólisis capilar, edema intersticial (14)
	Músculo esquelético	Mionecrosis (14, 19)
	Diversos órganos	Hemorragias viscerales (14)
Crótalus	Músculo esquelético	Mionecrosis (14)
	Corazón	Infarto de miocardio (36), vacuolas sarcoplasmáticas y masas acidófilas en fibras miocárdicas (37)
	Riñón	Necrosis cortical (31), necrosis tubular aguda (41)
	Hígado	Degeneración hidrópica e injuria mitocondrial (26), Necrosis hepática (35)

Botropismo: Estadios y severidad, hallazgos clínicos y de laboratorio

CUADRO 7

Estadio Clínico	Severidad	Cantidad aprox. de veneno inoculado (mg)	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio
I	Leve	100	Dolor, edema, eritema localizado a la zona de la mordedura	TC normal PT normal FIB normal
II	Moderada	200	Dolor y edema extendido más de la zona de mordedura, acompañado de flictenas o ampollas con contenido seroso o serohemático	TC aumentado (> 30 minutos) PT disminuida FIB entre 100 a 200 mg%
III	Severa	300	Dolor, edema, vesículas o ampollas de contenido seroso o serohemático, necrosis localizada o extendida, hematemesis, melenas, hemorragias intraviscerales, Shock	Incoagulabilidad sanguínea Consumo total de PT FIB < 100 mg%

TC: Tiempo de Coagulación

PT: Protrombina total

FIB: Fibrinógeno Plasmático

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de los accidentes por ofidios.

Tipos de manifestaciones		Signos y síntomas	%
Locales	95%	- Edema	88
		- Dolor	97
		- Eritema	38
Sistémicas	44%	- Fiebre	53
		- Cefalea	30
		- Mareos, náuseas	20
Hemorrágicas	54%	- Gingivorragias	48
		- Equimosis	34
		- Anemia	57
		- Tiempo de coagulación prolongado	12,5
		- Leucocitosis	13

Lévano J, Fernández R. Perú. Instituto Nacional de Salud. Centro nacional de Producción de Biológicos. Diagnóstico y tratamiento de los accidentes por animales ponzoñosos. Lima: Imprenta de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2004. 78 p.

Botropismo: (Maynas Loreto)

Centro de Salud Tamshiyacu (1996-1998)

Zona corporal mordida

- Mano: 7.3%
- Pie: 31.7 %
- Pierna: 4.9%
- Muslo: 17.1%
- Cabeza: <1%

Poblacion afectada:

- Agricultor: 61.0%
- Estudiante: 26.8%
- Preescolar: 9.8%

Loja D, Avilés R, Necochea Y, Vilca M, Castro J. Ofidismo por Bothrops atrox: Estudio clínico-epidemiológico. Diagnostico, 2000, 38 (5)

Botropismo: (Maynas Loreto)

Centro de Salud Tamshiyacu (1996-1998)

Características

- 78% ocurrieron trabajando o caminando en el campo
- 61% en la tarde
- 64% en meses lluviosos del año
- El 82.9% acudió al Centro de Salud dentro de las primeras 6 horas post mordedura
- Tratamiento:
 - ◆ 90.2% recibió suero antibotrópico
 - ◆ 31.7% usó la piedra negra, todos con buena evolución

Cuadro clínico local y sistémico

- El cuadro clínico local incluyó: edema (100%) dolor (97.6%), eritema (95.1%), mialgias (87.8%), equimosis (78.1%) y necrosis (4.9%).
- Las manifestaciones sistémicas fueron: dolor abdominal (31.7%), sangrado (29.3%) y oliguria (2.4%).

Local and systemic haemorrhage are common manifestations in viperid snake envenomings



Haemorrhage is induced by zinc-dependent metalloproteinases

Cases from Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan

Bothropismo: Síndrome compartamental



Botropismo en Lima (1990-1998): *Bothrops pictus*

- 69.9% mordidos en verano y otoño
- 61% en Cono norte de Lima
- 47.8% agricultores
- 34,8% acudió al Hospital periférico dentro de las 6 primeras horas post-mordedura
- 1 paciente que fue transferido de Salas (Lambayeque) a Lima, por presentar compromiso renal (IRA, azoemia, hiponatremia, hematuria, leucocituria, leucocitosis con desviación izquierda) y TTP incrementado
- No se reportaron muertes en esta serie
- Tratamiento: 69% suero antiofídico INS, 60% antibióticos (Clindamicina)

SIGNOS	FRECUENCIA	%
FLOGOSIS	22	95.7%
ERITEMA	20	87%
EQUIMOSIS	11	47.8%
IMPOTENCIA	10	43.5%
FUNCIONAL		
FLICTENA	5	21.7%
NECROSIS	3	13%
LEVE		
CID	2	8.7%
SECRECION	2	8.7%
LINFOADENOMEGALIA	2	8.7%
IRA	1	4.3%
CIANOSIS DISTAL	1	4.3%

Maguiña C, Henríquez C, Ilquimiche L, Mostorino R, Gotuzzo E, Legua P, Echevarría J, Seas C. Ofidismo por *Bothrops pictus* en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: Estudio prospectivo de 23 casos. *Folia Dermatológica Peruana* 1998,9 (1-2).

Botropismo en Lima (1990-1998): Bothrops pictus

TABLA 1

BOTROPISMO EN LIMA CIRCUNSTANCIAS DEL ACCIDENTE

CIRCUNSTANCIAS	FRECUENCIA	%
Agrícola	7	30.4%
Manipulando serpientes	3	13%
Caminando campo	2	8.7%
Domicilio	2	8.7%
Accidente trabajo (INS)	2	8.7%
Bajando Cerro	1	4.3%
Descanso Arenal	1	4.3%
Excavando	1	4.3%
Durmiendo casa	1	4.3%
Trabajando campo	1	4.3%
Cocinando campo	1	4.3%
No Precisa	1	4.3%
TOTAL	23	100 %

TABLA 2 - REGION MORDIDA BOTROPISMO

	Frecuencia	%
Miembro superior afectado		
Mano derecha	11	47.7%
Mano izquierdo	4	17.2%
Antebrazo derecha	1	4.3%
TOTAL	15	65.2%
Miembro inferior afectado	3	12.9%
Pie izquierdo	1	4.3%
Pie derecho	1	4.3%
rodilla derecha	1	4.3%
Tobillo izquierdo	1	4.3%
Tobillo derecho	1	4.3%
	1	4.3%
TOTAL	8	34.8%

Maguiña C, Henríquez C, Ilquimiche L, Mostorino R, Gotuzzo E, Legua P, Echevarría J, Seas C. Ofidismo por *Bothrops pictus* en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: Estudio prospectivo de 23 casos. *Folia Dermatológica Peruana* 1998,9 (1-2).

Botropismo en Lima (1990-1998): Bothrops pictus



Foto 1.

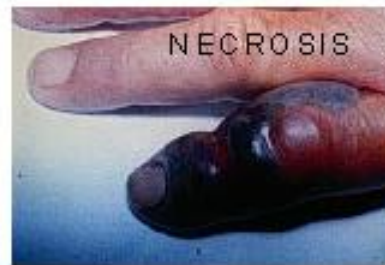


Foto 2.

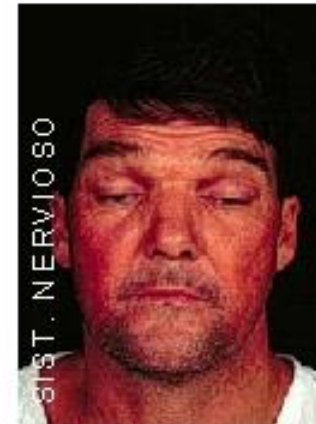
Maguiña C, Henriquez C, Ilquimiche L, Mostorino R, Gotuzzo E, Legua P, Echevarria J, Seas C. Ofidismo por *Bothrops pictus* en el Hospital Nacional Cayetano Heredia: Estudio prospectivo de 23 casos. *Folia Dermatológica Peruana* 1998,9 (1-2).

Síntomas y Signos de envenenamiento

Bothrópico:



Crotálico:



Cascabel sudamericana

Crotalus durissus terrificus



Provoca accidentes neurotóxicos en Sandia (Puno), peru

Accidente crotalico: *Crotalus durisus terrificus*

CUADRO 8

Estadio Clínico	Severidad	Cantidad aprox. de veneno inoculado (mg)	Hallazgos clínicos	Hallazgos de laboratorio (TC: Tiempo de coagulación)
I	Leve	100	Fascies miasténica ausente mialgias discretas orina normal	TC normal
I	Moderada	200	Fascies miasténica leve Mialgias ocasionales Orina de aspecto normal o discretamente colúrica Volumen urinario conservado	TC normal
II	Severa	300	Fascies miasténica evidente Mialgias intensas Orina colúrica Oliguria o anuria	TC aumentado

Terapia del ofidismo: Situación en el Perú

OMS

Seroterapia

Antivenenos

B. atrox, B. pictus, B. barnetti, B. brazili y B. hyoprora y

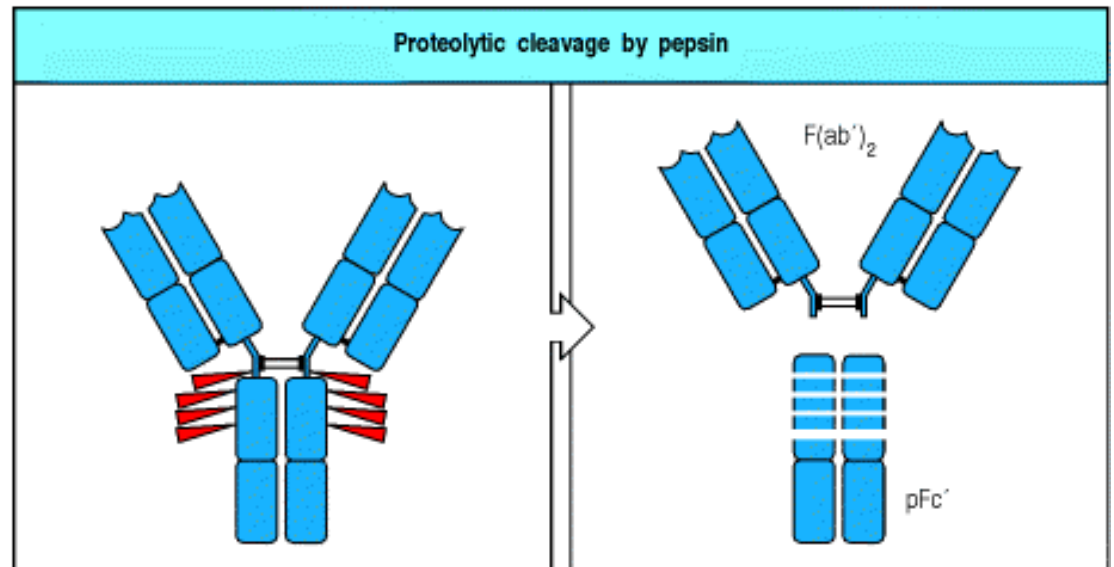
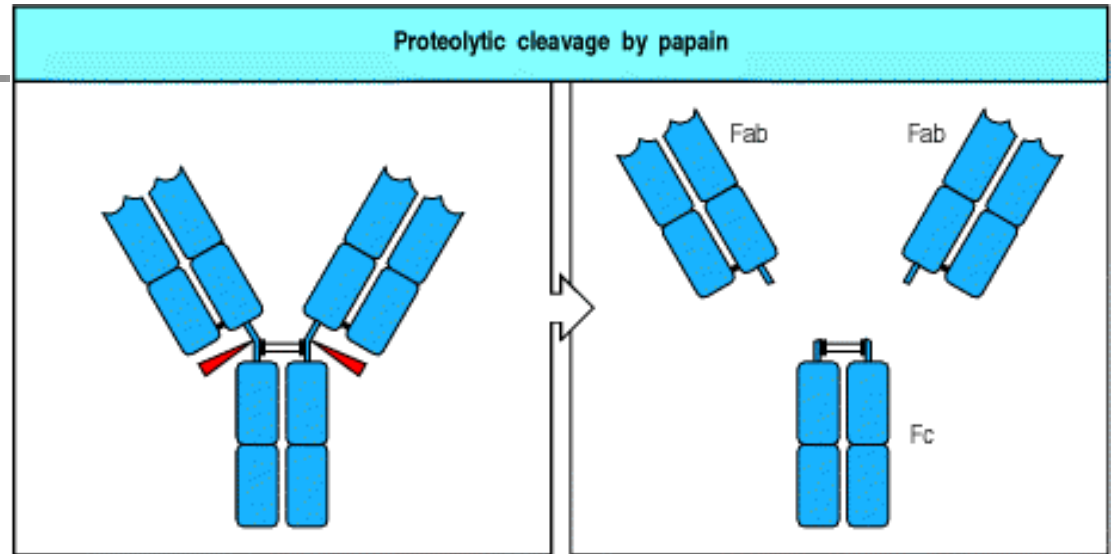


Antivenenos producidos por el INS



ANTIVENENOS - Tipos

- Ig G.
- Fab
(digestión con papaína)
- Fab₂ o F(ab')₂
(digestión con pepsina)





ANTIVENENOS – Mecanismo de Acción.

- Se fundamenta en la interacción de un antígeno (veneno) con un anticuerpo o inmunoglobulina adecuada.
- Cambio estructural que modifica el normal funcionamiento de la molécula nativa, en este caso el veneno o la toxina completa.



Los factores que influyen en la neutralización del veneno son:

- a) La dosis y farmacocinética del veneno,
- b) El intervalo entre la penetración de la toxina y la administración del anticuerpo,
- c) La dosis, ruta y potencia neutralizante del anticuerpo administrado; y
- d) La farmacocinética del antiveneno.

La neutralización del veneno por un antiveneno requiere de dos condiciones: reconocimiento y que el epítipo reconocido esté relacionado con el sitio activo del veneno.



Faboterápico

- Un faboterápico es una molécula de origen animal, sintético o recombinante que neutraliza específicamente toxinas bacterianas y/o los componentes tóxicos del veneno de una o más especies de animales ponzoñosos.
- Los fragmentos F(ab)₂ se obtienen por precipitación fraccionada de las inmunoglobulinas de suero o plasma equino, anteriormente inmunizado con el antígeno o antígenos de que se trate (alacrán, araña, serpiente) y la posterior digestión enzimática con pepsina.

Indicaciones Fab

1. Daño local progresivo, particularmente primeras 12 horas.
2. Coagulopatía en cualquier etapa del envenenamiento.
3. Con Fab AV está en su favor el beneficio sobre el riesgo, de un tratamiento inicial, más agresivo para daño local aislado o coagulopatía temprana mínima.



Indicaciones Fab

4. Coagulopatía prolongada o recurrente puede ocurrir después del envenenamiento.
5. Pacientes tratados con Fab puede beneficiarse con una dosis adicional.
6. Pacientes con coagulopatía debe vigilarse durante las dos primeras semanas después del envenenamiento

Fab ($\mu\text{g/mL}$)

10,000

1,000

100

10

1

● Fab, unbound (free)

▲ Venom, unbound (free)

Venom ($\mu\text{g/L}$)

1

5

9

13

17

21

25

29

33

37

41

45

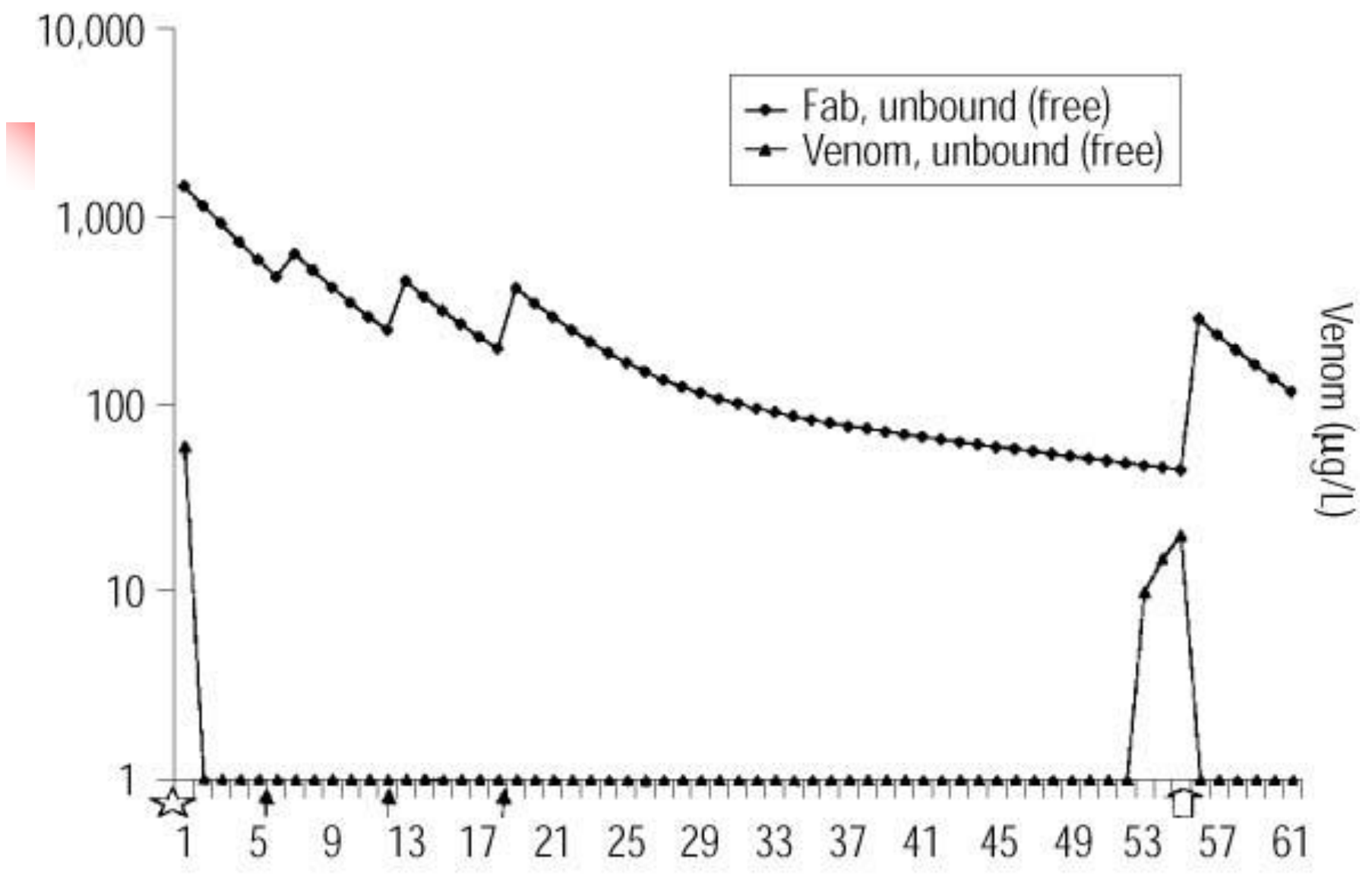
49

53

57

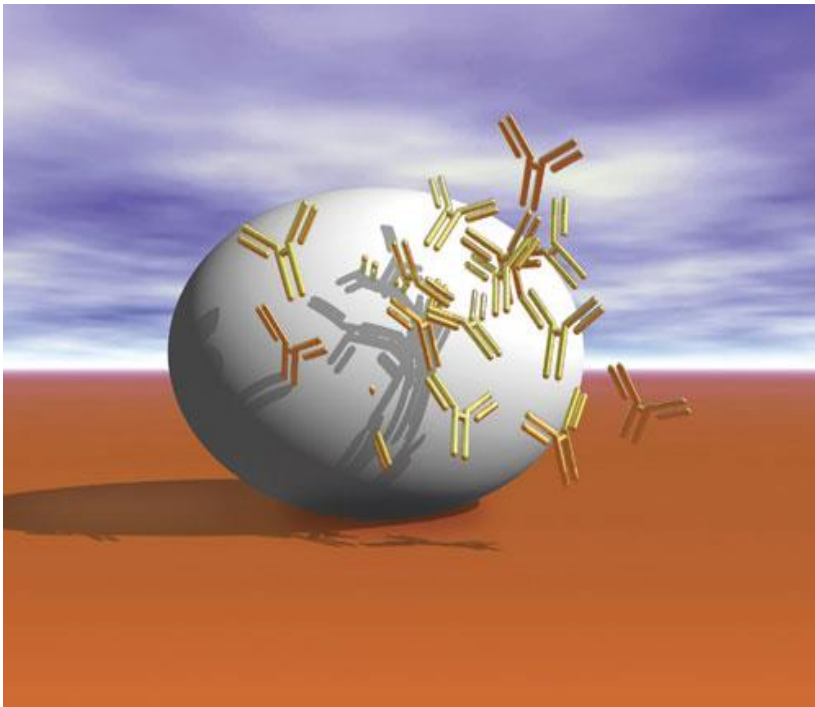
61

Hours



Tecnología IgY

Dr. C. Staak, 1995

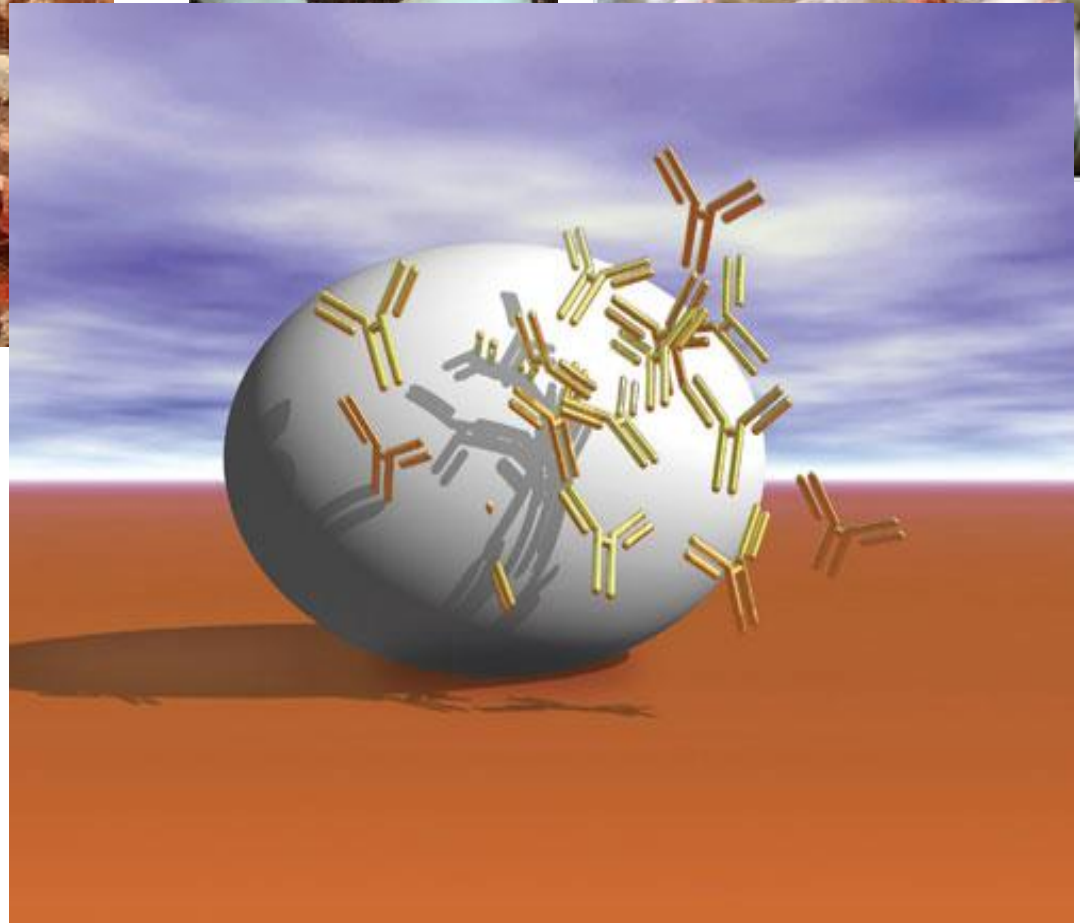


Ventajas

1. Bienestar del animal de experimentación.
2. Alta producción de anticuerpos.
3. Cantidades mínimas de antígeno.
4. Un nuevo repertorio de anticuerpos.
5. No activan el complemento
6. Estabilidad
7. Menor costo para el mantenimiento.



TECNOLOGÍA IgY





EFECTOS ADVERSOS DEL ANTIVENENO

- La complicación más frecuente luego de la aplicación del suero antiofídico, es la **aparición de reacciones de hipersensibilidad**.
- Las inmediatas se presentan en las primeras seis horas después de administrado el suero y se caracterizan por la aparición de urticaria.
- Un cuadro **más severo y de aparición inmediata, es el shock anafiláctico**, colapso circulatorio, enfermedad del suero, palidez o cianosis marcadas, broncoespasmo y edema glótico.
- Para evitar estos efectos adversos en los pacientes es recomendable realizar una prueba de sensibilidad. Existen dos pruebas para esto: la prueba oftálmica y la prueba intradérmica.




UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

INS Symposium: venenos y
antivenenos de origen animal: Nuevas
tecnologías (2015)

Venómica, antivenómica, toxinas recombinantes y producción de inmunosueros

Dr. Alfonso Zavaleta y MSc. María Salas
Profesor Principal
Universidad Peruana Cayetano Heredia

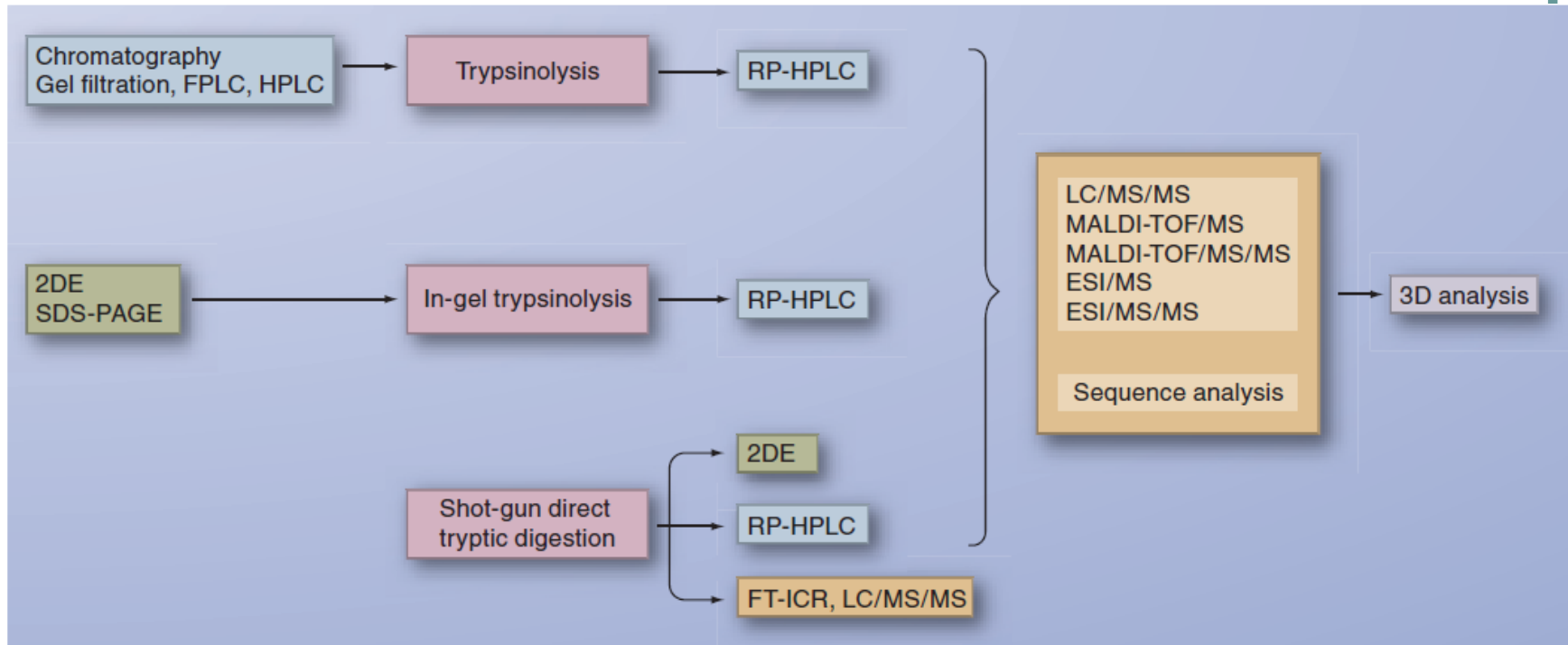
Venómica de venenos de serpientes



**Cromatografía
Líquida acoplada
a espectrometría
de masas**

Separación, identificación y cuantificación
de compuestos orgánicos, plaguicidas,
productos farmacéuticos, péptidos y proteínas.

Estrategias para elucidar el Proteoma del veneno de serpientes



Georgieva D, Arni RK and Betzel, C. (2008)

EXPERT
REVIEWS

Proteome analysis of
snake venom toxins:
pharmacological insights

Expert Rev. Proteomics 5(6), 787–797 (2008)

Proteómica de veneno de *M. surinamensis*

Proteomics 2008, *8*, 0000–0000

DOI 10.1002/pmic.200700668

RESEARCH ARTICLE

Proteomic analysis of the venom from the fish eating coral snake *Micrurus surinamensis*: Novel toxins, their function and phylogeny

Timoteo Olamendi-Portugal^{1*}, *Cesar V. F. Batista*^{1*}, *Rita Restano-Cassulini*¹, *Victoria Pando*¹, *Oscar Villa-Hernandez*¹, *Alfonso Zavaleta-Martínez-Vargas*², *Maria C. Salas-Arruz*², *Ricardo C. Rodríguez de la Vega*¹, *Baltazar Becerril*¹ and *Lourival D. Possani*¹

¹ Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad Cuernavaca, Morelos, Mexico

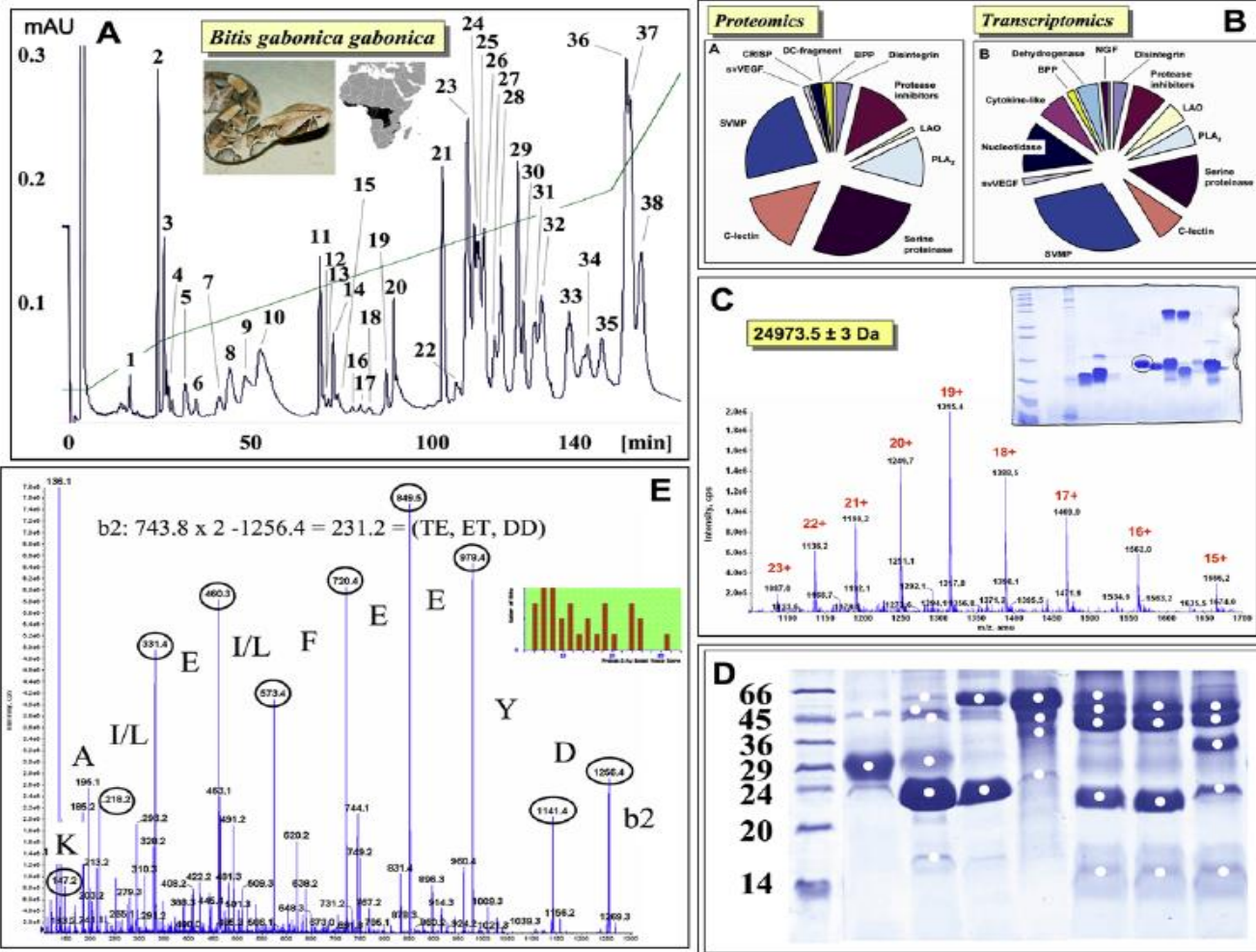
² Departamento Académico de Bioquímica, Biología Molecular y Farmacología, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

Micrurus surinamensis
(coral acuática)



Venómica de los venenos de serpiente

J.J. Calvete et al. / FEBS Letters 583 (2009) 1736–1743



Venomica de veneno de *Micrurus tschudii*

Toxins 2016, 8, x

3 of 12

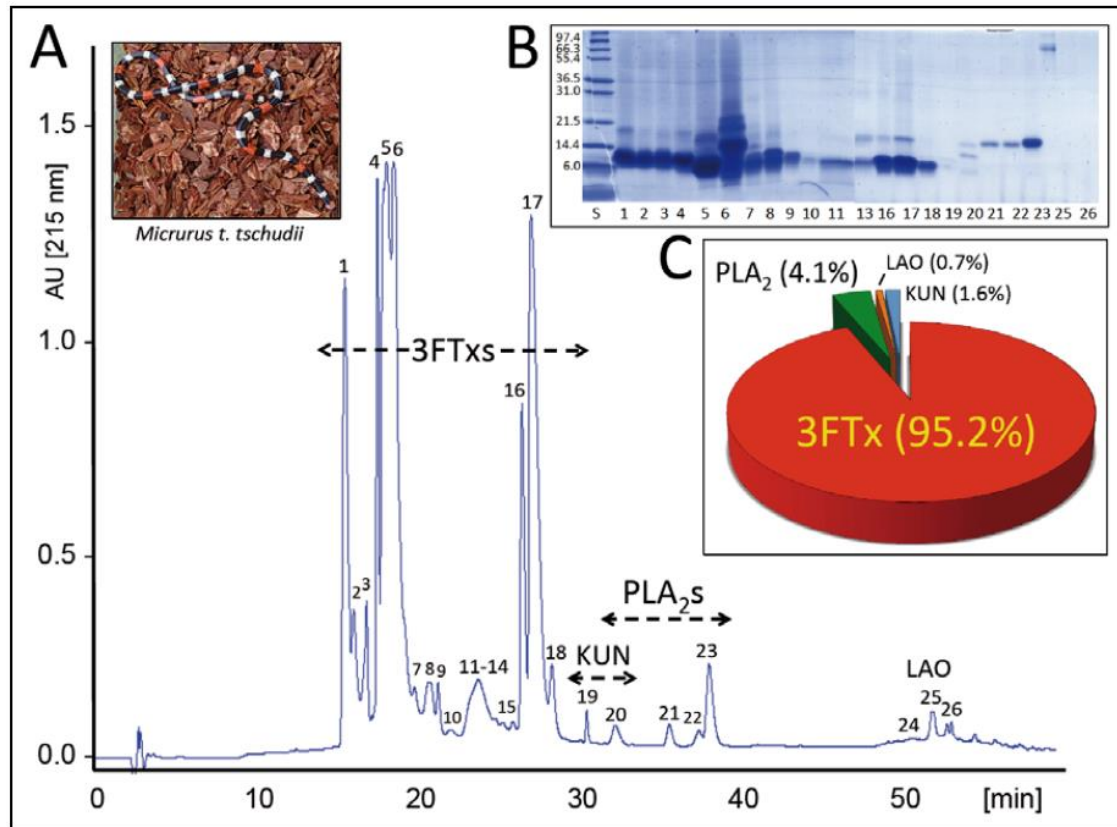


Figure 1. Panel (A) reverse-phase HPLC separation of the venom proteins from *M. t. tschudii*. Photo credit: Dr. Med. Vet. Gualberto Marcas Cáceres, Centro Nacional de Productos Biológicos, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, Perú; Panel (B) SDS-PAGE of the isolated chromatographic fractions run under reduced conditions; Panel (C) displays the relative abundance (in % of the total venom proteins) of the toxin families found in *M. t. tschudii* venom.

Antivenómica de dos venenos crotálicos frente al suero polivalente anticrotálico (Costa Rica)

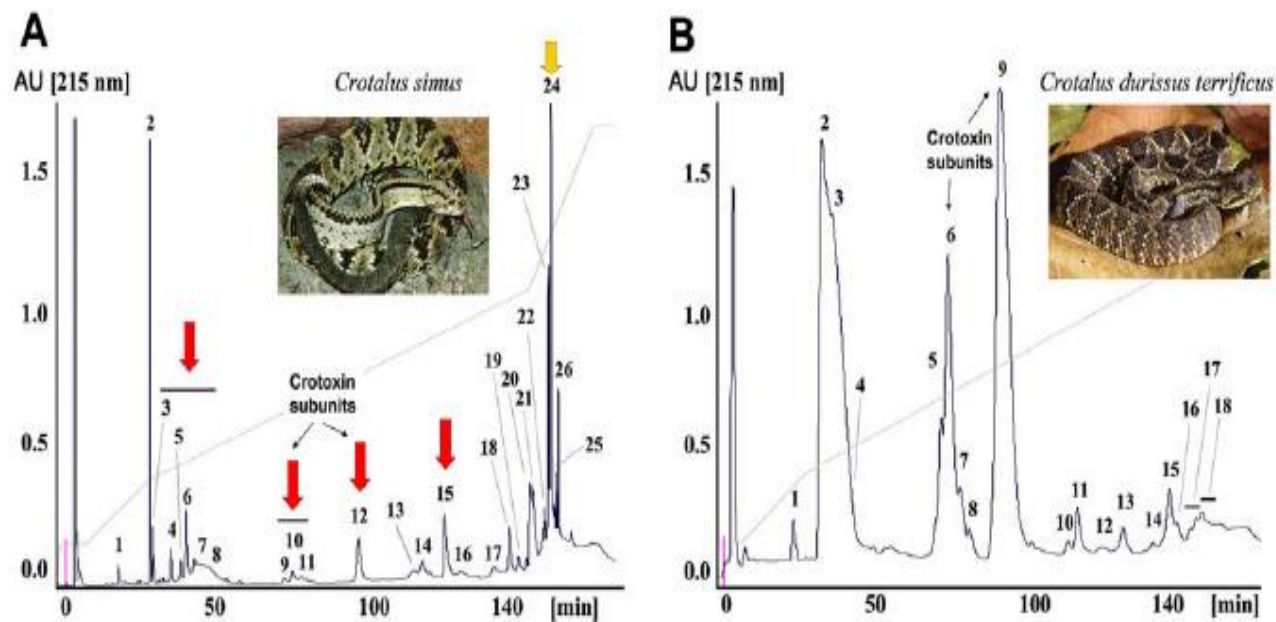


Fig. 2. Antivenomics. Panel A displays the reverse-phase HPLC separation of the venom proteins from *Crotalus simus* (from Costa Rica). Red arrows indicate venom proteins not immunodepleted by the Costa Rican polyvalent (*Crotalinae*) ICP antivenom. These N-toxins were identified as disintegrins (4–8), crotoxin subunits (9–12), and a PLA₂ molecule (15). The orange arrow points to the major snake venom metalloproteinase (SVMP), which was partly immunodepleted by the ICP antivenom. The antivenomics results fully explain the incapacity of the ICP antivenom to neutralize the neurotoxicity of the venom of South American *Crotalus durissus* subspecies, which is associated to a large content of the heterodimeric PLA₂ Crotoxin (Panel B). Similarly, antivenoms produced in South America against *C.d. terrificus* venom neutralize the lethality of Central American *Crotalus simus* but are ineffective at neutralizing the hemorrhagic activity of venom from genus *Crotalus*. Such neutralizing profile is also fully explained by the almost absence of hemorrhagic SVMPs (fractions 17–18 in reverse-phase chromatogram shown in B) in the *C.d. terrificus* venom used in the immunization protocol. The antivenomic findings suggest that an antivenom raised against a mixture of *C. simus* and *C.d. terrificus* may effectively neutralize both the hemorrhagic and the neurotoxic effects of Middle and South American *Crotalus* species.

Calvette JJ, Sanz L, Angulo Y, Lomonte B, Gutierrez JM. Venoms, venomics, antivenomics. *Febs letters* 583 (2009): 1736-1743.

Conclusiones:

- **El manejo oportuno y adecuado, reduce las complicaciones, tiempo de hospitalización y muertes asociadas.**
- **Obtener asesoría CIT.**
- **Protocolizar manejo en hospitales.**
- **Organización de la atención prehospitalaria, hospitalaria y al egreso del hospital deben ser incluidos en la atención de calidad.**

GRACIAS

LO CONOCES

¡CUIDADO!

