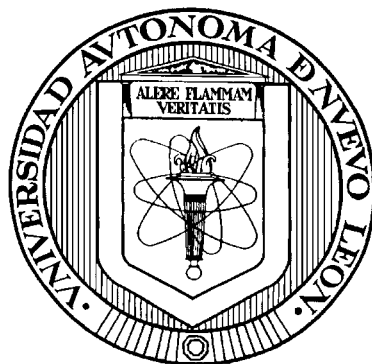


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTIVENENO PRODUCIDO
CON LA FRACCIÓN Fab2 EN EL MANEJO DE LAS MORDEDURAS POR
SERPIENTES DEL GENERO *Crotalus***

Por

RODOLFO MARQUEZ MARTÍN

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

JUNIO, 2008

**ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTIVENENO PRODUCIDO
CON LA FRACCIÓN Fab2 EN EL MANEJO DE LAS MORDEDURAS POR
SERPIENTES DEL GENERO *Crotalus***

Aprobación de la Tesis:

Dr. en C. Mario César Salinas Carmona
Director de la Tesis

Dr. med. Oscar Torres Alanís
Codirector de la Tesis

Dr. med. Santos Guzmán López
Miembro de la Comisión

Dr. med. Sandra Nora González Díaz
Miembro de la Comisión

Dr. med. Eloy Cárdenas Estrada
Miembro de la Comisión

Dr. Dionisio Galarza Delgado
Subdirector de Estudios de Postgrado

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al M.C. Dr. Mario César Salinas Carmona Asesor de mi Tesis y al Dr. med. Oscar Torres Alanís CoAsesor de mi tesis; por su ejemplo, apoyo y orientación, haciéndome sentir en todo momento que podía contar con ellos

A los miembros de mi comisión doctoral Dr. med Santos Guzmán López, Dr. med. Sandra González Díaz y al Dr. med. Eloy Cárdenas Estrada, por sus valiosas sugerencias e interés, en la revisión del presente trabajo.

A las Subdirecciones de Investigación y de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina en la figura de los Doctores Gerardo González González y Dionisio Galarza Delgado por su invaluable apoyo e incentivo para buscar mi superación personal que culminaron con el grado de Doctor en Medicina.

A los Laboratorios Bioclón S.A., por haberme apoyado con el medicamento utilizado en el estudio.

A mi familia, quien merece un muy especial agradecimiento porque siempre he tenido y sentido su apoyo incondicional para realizar éste y todos los proyectos que me he trazado.

A mis compañeros, amigos y todas las personas que contribuyeron de una u otra forma en la realización de este trabajo, todo el apoyo moral y las muestras de aliento que me han brindado.

Finalmente mi mayor agradecimiento es para los pacientes que a diario tratamos en la consulta y en las distintas salas de hospitalización, porque ellos fueron con sus diversos problemas de salud quienes me motivaron a iniciarme en el camino de la investigación, dándome su confianza para poder tratarlos y dándome la oportunidad de buscar nuevas alternativas para su atención.

DEDICATORIA

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCION	1
1.1 Generalidades	1
1.2 Antecedentes.	7
1.3 Importancia	28
1.4 Originalidad	29
1.5 Justificación	30
2. HIPOTESIS.	31
3. OBJETIVOS	32
3.1 Objetivo General	32
3.2 Objetivos Específicos	32
4. MATERIAL Y METODOS	34
4.1 Tipo de Estudio	34
4.2 Población	34
4.2.1 Criterios de Inclusión	35
4.2.1 Criterios de exclusión	36
4.3 Protocolo de Manejo	37
4.3.1 Evaluación Basal	37
4.3.2 Evaluaciones Subsecuentes	39
4.3.3 Protocolo de Manejo Complementario	40
4.3.4 Análisis de las pruebas especiales de laboratorio	42
4.4 Análisis Estadístico	42
5. RESULTADOS	44
6. DISCUSION Y CONCLUSIONES	63

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Clasificación Clínica de McCullough & Gennaro	19
2.	Clasificación Clínica de Christopher y Rodning	20
3.	Severity Snakebite Score	21
4.	Causas de Exclusión del Estudio	45
5.	Signos y Síntomas de los Pacientes al Ingreso	49
6.	Comparación Entre las Clasificaciones de las Mordeduras por Serpientes Venenosas Comúnmente Utilizadas	50
7.	Alteración de los Exámenes de Laboratorio al Ingreso	51
8.	Valores de p Medidos Mediante la Prueba de Chi Cuadrada para las Diferencias Entre las Determinaciones en Suero de las Pruebas de Laboratorio 1, 2 y 3.	54
9.	Niveles Séricos de Veneno y Antiveneno	56
10.	Número de Ampolletas de Antivipmyn® Utilizadas de Acuerdo a la Clasificación Clínica del Paciente a su Ingreso al Ingreso .	59

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Fotografía de una Serpiente de Cascabel (<i>Crotalus atrox</i>)	4
2. Fotografía de una Serpiente de Mocasín de Agua	4
3. Fotografía de una Serpiente Nauyaca	5
4. Fotografía de una Serpiente de Coral	5
5. Fotografía de un Monstruo de Gila	6
6. Fotografía de un Lagarto Enchaquirado	6
7. Fotografía del Códice Florentino que Muestra un Chaman Atendiendo a un Paciente Mordido por Serpiente	8
8. Fotografía de Francesco Redi	8
9. Fotografías de León Charles A.Calmette y Vital Brazil Mineiro	10
10. Esquema que Muestra la Formación de las Fracciones Fab	12
11. Esquema que Muestra la Formación de las Fracciones Fab2	14
12. Paciente Mordido Mostrando Huellas de colmillos y Equímosis	16
13. Fotografía de Paciente Mordido Mostrando Edema	17
14. Fotografía de Paciente Mordido Mostrando Exudado Hemorrágico	17
15. Fotografía de Paciente Mordido Mostrando Edema, Petequias y Equímosis	18
16. Fotografía de Paciente Mordido mostrando Edema, Cambios en la Coloración y Flictenas.	18

Figura	Página
17. Tiempo de Evolución al Ingreso	45
18. Distribución por Sexo	46
19. Distribución de los Casos por Meses del Año	46
20. Distribución Anatómica de las Lesiones	47
21. Procedencia Geográfica de las Lesiones	48
22. Clasificación Clínica de los Pacientes al Ingreso	49
23. Niveles Séricos de Veneno al Ingreso	54
24. Niveles Séricos de Veneno 1Hora Post Infusión Antiveneno	55
25. Comparación de los Niveles Basales de Veneno y 1 hora post Infusión del Antiveneno	55
26. Niveles Séricos de Antiveneno 1 Hora Post Infusión	57

NOMENCLATURA

AINES	Analgesicos Antinflamatorios No Esteroideos
BCG	Bacilo Calmette-Guerin
BD	Base de Datos
BHC	Biometría Hemática Completa
cms.	Centímetros
cc	Centímetros Cúbicos
cols.	Colaboradores
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
EKG	Electrocardiogramas
ES	Electrolitos séricos
EGO	Examen General de Orina
Rh	Factor Rh
FRC	Formato de Reporte de Casos
Fc	Fracción Constante de las Inmunoglobulinas
Fab	Fracción Variable de las Inmunoglobulinas
Glu	Glucosa
°C	Grados Centígrados o Grados Celcius
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito

IgG	Inmunoglobulina G
IV	Intravenosa
Hrs	Horas
Kg	Kilogramo
➤	Mayor que
<	Menor Que
µg	Microgramos
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm ³	Milímetros cúbicos
mmHg	Milímetros de mercurio
ng	Nanogramos
NUS	Nitrógeno de la Urea Sérico
NSV	Niveles Séricos de Veneno
NSA	Niveles Séricos de Antiveneno
#	Número
OMS	Organización Mundial de la Salud
%	Porcentaje
PRN	Por Razón Necesaria
PCR	Proteína C reactiva
PFH	Pruebas de Funcionamiento Hepático
SS	Secretaría de Salud
seg.	Segundos
SSS	Severity Snakebite Score

TP	Tiempo de Protrombina
TTP	Tiempo de Tromboplastina Parcial
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UNAM	Universidad Autónoma de México
UI	Unidades Internacionales
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

El envenenamiento causado por las mordeduras de serpiente constituye un importante problema de salud pública, debido al impacto social y económico que ésta entidad ocasiona, principalmente en África, Asia, Oceanía y América Latina.

De acuerdo a los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que ocurren alrededor de 300,000 mordeduras por serpientes venenosas al año en todo el planeta, con una mortalidad de entre 30,000 y 40,000 personas ocurriendo cerca de la mitad de los casos en la India.¹³

En México, el Sistema Nacional de Salud, reportó en el año 2005 que se presentaron un total de 3,882 casos de mordeduras de serpiente⁹⁸, sin embargo, y dado que la gran mayoría de los eventos ocurren en el medio rural,

y que muchos accidentes con envenenamientos leves no se reportan a la Secretaría de Salud (SS), este subregistro no muestra exactamente la realidad, principalmente en los estados del sur del país, que son los que tienen la mayor incidencia de accidentes y de mortalidad⁶.

En el Departamento de Emergencias del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) se han presentado 250 casos en los últimos 5 años, con una morbilidad general de un 38 %, y no se han tenido defunciones, de hecho en los últimos 20 años únicamente se ha tenido un fallecimiento, secundario a mordeduras por serpientes.

En el mundo existen cerca de 3,500 especies de serpientes, de las cuales únicamente el 15% son consideradas venenosas para el hombre⁵.

México debido a su amplia diversidad climática y geográfica alberga alrededor de 700 familias y subfamilias de serpientes, México es además el país del mundo que tiene el mayor número de especies, el 54% de estas especies son exclusivas de nuestro territorio nacional, pero únicamente 20% son consideradas venenosas para el hombre⁹⁵.

Las serpientes que tenemos en el país pertenecen a tres familias: *Viperidae*, *Elapidae* y *Colubridae*, las dos primeras familias, son las que revisten una mayor importancia desde el punto de vista de su potencial tóxico.

Dentro de la Familia *Viperidae*, se tienen dos subfamilias

- I. Subfamilia *Crotalus* con 27 especies diferentes de víboras de cascabel (*Crotalus spp* y *Sistrurus sp* [Figura 1]).

- II. Subfamilia *Crotalinae*, que incluye el a los mocasines, zolcuates o cantiles (*Agkistrodon bilineatus* [Figura 2]). y las nauyacac, cuatro narices o terciopelo (*Bothrops spp*, *Porthidium sp*, *Arthropoides sp*. [Figura 3]).

Dentro de la Familia *Elapidae* existen más de 12 especies distintas de Coralillo (*Micrurus spp* y *Micruroides spp.*), que son serpientes se encuentran emparentadas con la cobra asiática y africana (Figura 4).

En nuestro México habitan también las únicas 2 especies de lagartos venenosos del mundo, el Monstruo de Gila (*Heloderma suspectum* [Figura 5]) y el Lagarto enchaquirado (*Heloderma horridum* [Figura 6]).

Aunque existen en México otras especies de serpientes venenosas como es el caso de la serpiente marina (*Pelamis platurus*); en la región noreste del país la gran mayoría de los casos son secundarios a mordeduras por la Serpiente de Cascabel *Crotalus atrox* (Figura 1).



Figura 1. Serpiente de Cascabel (*Crotalus atrox*). La Fotografía muestra a la serpiente en posición de defensa – ataque, se pueden apreciar claramente un par de cascabeles, que son apéndices córneos que se producen cada vez que el reptil cambia de piel (2 a 3 veces por año), y que se pueden perder con el tiempo, de tal manera que el número de cascabeles no refleja la edad de la serpiente



Figura 2. Mocasín o cantil de agua (*Agkistrodon bilineatus*). La fotografía muestra las fauces de color blanco características de esta serpiente, por lo que también se le conoce como serpiente boca de algodón, tiene un hábitat de predominio acuático.



Figura 3. Nauyaca, Cuatro narices o Terciopelo (*Bothrops asper*). Esta serpiente es muy agresiva, su distribución geográfica en México es predominantemente en las regiones subtropicales y costeras. El nombre nauyaca proviene del Náhuatl, nahui que significa cuatro y yacatl, nariz. Realmente no tienen 4 narices, pero sí 4 orificios en el rostro. El primer par son las narinas que conducen el aire de la boca a los pulmones, El segundo par, que se localiza entre las narinas y los ojos, alberga órganos termosensibles con los que los vipéridos captan las minúsculas diferencias de temperatura que emana el cuerpo de sus presas.



Figura 4. Fotografía de la Serpiente de Coral o Coralillo (*Micrurus tener*). Hermosa serpiente tiene comportamiento en general muy dócil y tímido, difícilmente tiene contacto con el hombre sin embargo su veneno neurotóxico es muy peligroso. Se distingue de la falsa coralillo por la disposición de sus anillos, cuando la cabeza es negra y el color rojo toca al amarillo es una serpiente venenosa.



Figura 5. Monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). Es saurio venenoso de color negro con manchas entre rosas y rojas, que al morder escurre entre su saliva el veneno.



Figura 6. Lagarto enchaquirado (*Heloderma horridum*). Es un reptil de tamaño considerable, que puede ser confundido con una iguana. Llega a medir hasta 80 cm y su coloración es una mezcla de tonos negros y amarillos. El cuerpo está cubierto de escamas muy grandes, como chaquiras por lo que se le conoce como lagarto enchaquirado. Son bastante inofensivos y sólo atacan cuando se les trata de atrapar. Son diurnos y nocturnos. Se alimentan de pequeños vertebrados, como ratones, culebras y aves. Son animales muy codiciados entre los coleccionistas. Habita las selvas secas de la Cuenca del Balsas y del Pacífico, desde Sonora hasta Guatemala. Se les considera en peligro de extinción.

1.2 Antecedentes

El manejo de los pacientes con mordeduras por serpientes venenosas a través de la historia siempre ha causado controversia, ya que algunas de las medidas terapéuticas que aún hoy día se utilizan, se han basado más en creencias y experiencias personales, que en un conocimiento científico.¹⁻²

En la antigüedad en Egipto se pensaba que al morder, las serpientes transmitían a través de su mordedura "espíritus malignos", y que eran ellos los que causaban las manifestaciones clínicas del envenenamiento, de tal manera que el tratamiento consistía en realizar grandes incisiones a lo largo de las extremidades a fin de liberar los espíritus malignos.

En México, todas las culturas precolombinas pero especialmente los aztecas y los olmecas, en cuyos territorios existían abundantes serpientes de cascabel, y por consecuencia una gran cantidad de accidentes ofídicos, les llevó a que adquirieran una amplia "experiencia" en el manejo de las mordeduras por serpientes venenosas, utilizando la herbolaria y la auto inoculación de veneno a través de pequeñas punciones con los colmillos de las serpientes, este tipo de práctica se puede considerar como el inicio de la inmunoterapia (Figura 7).

Las tribus indígenas norteamericanas realizaban su tratamiento mediante la succión bucal de las heridas, herbolaria y colocación de torniquetes.



Figura 7. Esquema del Códice Florentino en el que se muestra el manejo que hacían los culebreros (chamanes de una persona que ha sido mordido por una serpiente venenosa).

En el año de 1664 Francesco Redi (Figura 8) establece la presencia de glándulas en las fauces de las serpientes que contienen veneno, el cual es inyectado durante el ataque del reptil.³⁻⁴



Figura 8. Francesco Redi (1626-1697), Nacido en Pisa, Italia, Médico, Biólogo y Poeta. Realizó un gran número de investigaciones sobre el veneno de las serpientes, del cual surgió su obra científica "Osservazioni intorno alle vipere" (*Observaciones sobre las víboras*).

A lo largo de los siglos XVIII y XIX se popularizaron diversos tratamientos, como fueron el uso de diversas plantas, el uso del alcohol y tabaco, posteriormente se utilizó con frecuencia la cauterización, inicialmente con metales incandescentes y posteriormente con cera; así como también la congelación o colocación de hielo alrededor del sitio de la mordedura, posteriormente hay reportes del uso de sustancias como el Anís, el Amonio y el Ácido Carbónico⁹⁹.

En 1894, León Charles Albert Calmette (Figura 9), médico francés, bacteriólogo, e inmunólogo del Instituto Pasteur de Francia quien es mejor conocido por el descubrimiento del Bacilo Calmette-Guerin, una forma atenuada del *Mycobacterium* usado en la vacuna BCG contra la Tuberculosis, también desarrolló el primer antiveneno para contrarrestar el veneno de serpiente, el denominado suero de Calmette, posteriormente trabajó junto con el Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (Figura 9) médico, científico e inmunólogo brasileño quien adquirió renombre por el desarrollo del primer suero antiofídico polivalente utilizado para tratar mordeduras de serpientes venenosas de los géneros *Crotalus*, *Bothrops* y *Ellempidae*.

El Dr. Vital Brazil también desarrolló los primeros sueros anti veneno de alacrán y anti veneno de araña, y fue el fundador del Instituto Butantan, centro localizado en San Pablo, Brasil, que se considera el primer centro de investigación dedicado exclusivamente a la toxicología de los animales venenosos¹⁰⁰.

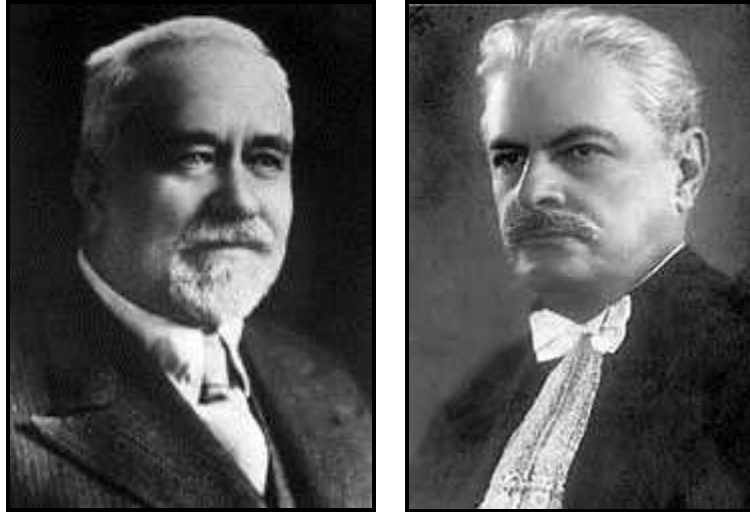


Figura 9. A la izquierda León Charles Albert Calmette (863-1933) y a la derecha el Dr. Vital Brazil Mineiro da Campanha (1865-1950), 2 de los grandes iniciadores del manejo de las mordeduras por serpientes venenosas mediante antivenenos.

Desde su introducción a finales del siglo XIX hasta nuestros días, los antivenenos han sido la piedra angular de tratamiento para el envenenamiento por serpientes. Inicialmente eran preparados a partir del plasma obtenido de caballos previamente inmunizados con pequeñas dosis de veneno de serpientes, estas preparaciones que se les denominaban sueros contenían inmunoglobulinas completas, albúmina y otras proteínas.

La 2ª generación de antivenenos aparece alrededor de 1940 en México y 1954 en Estados Unidos en la que el antiveneno se produce a partir de la extracción de proteínas del suero de caballos, estas preparaciones que también se denominan sueros aún contienen inmunoglobulinas completas, pero se les retiró parte de la albúmina y otras proteínas del plasma del caballo; estas preparaciones fueron polivalentes para las principales especies regionales o

bien ser específicas para los venenos de ciertas serpientes.

Este producto biológico, al ser producido a partir de proteínas heterólogas, tiene la capacidad de producir reacciones adversas, primordialmente de hipersensibilidad inmediata (reacción anafiláctica en un 15-75% de los casos), y también reacciones de aparición tardía (enfermedad del suero, generalmente entre el séptimo y vigésimo primer día post aplicación del antiveneno)^{2,34}, las reacciones que en algunos casos fueron incluso tan peligrosas como el veneno mismo, por ello su administración rutinaria fue cuestionada por diversos autores, señalando que la decisión de su utilización se base en un juicio clínico cuidadoso, comparando el riesgo de las reacciones adversas del antiveneno contra su beneficio, aunque la mayoría estuvieron de acuerdo en que se debería de emplear a pesar de sus complicaciones.^{11-14,18,31-38}

El antiveneno neutraliza la acción del veneno que se encuentra en circulación, no revierte los daños locales ya establecidos como la necrosis muscular, por lo tanto se recomendó usarlo solo si el paciente tiene datos sistémicos de envenenamiento, es decir aquellos paciente con grados de envenenamiento II-IV, a excepción de los niños en quienes debido a su mayor sensibilidad y menor masa corporal se recomienda usarlos siempre, con adecuada y constante evaluación.^{13,14}

La dosificación del antiveneno se realiza generalmente de acuerdo a la gravedad del envenenamiento.^{17,18,24,34,39}

A principios de los años noventas aparecieron múltiples reportes en la literatura acerca de un nuevo tipo de antiveneno polivalente anticrotálico producido a partir de sensibilización de ovinos (CroFab®)^{77,80,81,82,85,87,89,95,96}, este antiveneno de 3er generación, tienen la particularidad de ser mas puro, ya que prácticamente no contiene ni albúmina ni otras proteínas, las inmunoglobulinas son tratadas químicamente con papaína, lo que fracciona la inmunoglobulina a nivel de la cadena pesada por arriba de la unión disulfuro, formándose 2 fragmentos Fab por cada inmunoglobulina, constituidas por una sección de la cadena pesada y la cadena ligera, posteriormente mediante un proceso de filtrado se le retira casi por completo la fracción Fc de las inmunoglobulinas, y se deja únicamente la fracción Fab, la cual es antígeno específica, mientras que la fracción Fc formada exclusivamente por cadenas pesadas, es la parte antigénica; a estas preparaciones se les conoce como faboterápicos (Figura 10).

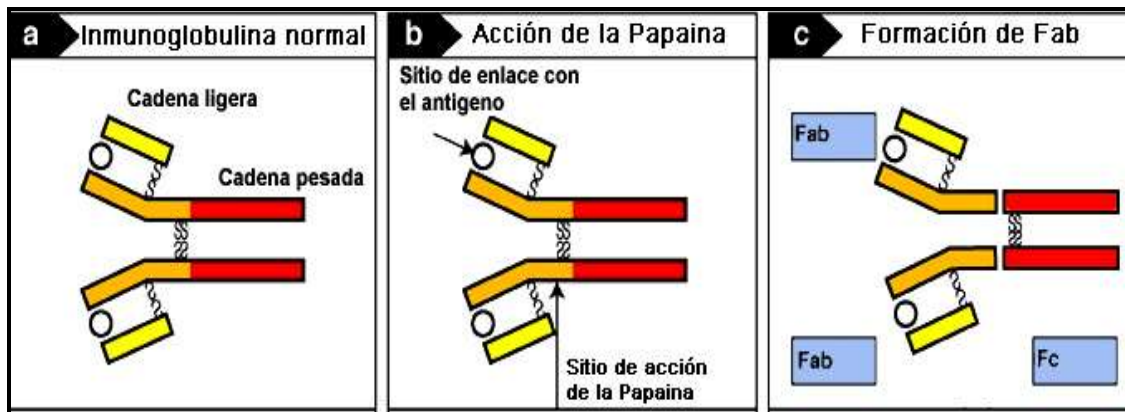


Figura 10. Esquema que muestra el proceso de producción de las fracciones Fab2, a partir de la IgG normal (a), se trata la misma con papaína, la que actúa a nivel de las cadenas pesadas

en su porción distal a su unión con los enlaces disulfuro que las mantienen unidas fraccionándolas (b), para posteriormente formarse un porción Fab2 y dos Fc (c). El tratamiento con faboterápicos ha reportado un excelente resultado en diversos estudios^{71,72,77,79,81,83,85}, ya que es de 3-12 veces mas potente que el antiveneno de 2ª generación producido a partir del suero de caballo con IgG completas (Antivenin Polivalent Crotalidae® de Wyeth Laboratories Inc. en Estados Unidos y los sueros anticrotálicos polivalentes de la Secretaría de Salud y de los laboratorios MYN en México), sin embargo el CroFab® tiene una vida media menor (su vida media efectiva es de menos de 12 horas comparada con la vida media del suero polivalente que es de 61 a 194 horas^{65,71}), debido a su tamaño (50,000 a 70,000 daltons), la fracción Fab se elimina mas rápidamente por la orina que las inmunoglobulinas completas que son aproximadamente 3 veces mas grandes, lo que ha tenido como consecuencia que los pacientes desarrollen signos y síntomas de “re envenenamiento” posterior a haber tenido una mejoría inicial, la explicación a este fenómeno es que una vez que se han eliminado las fracciones Fab por la orina, pueden permanecer complejos de veneno no neutralizados que se liberan a la circulación a partir del sitio de la mordedura inicial.

Recientemente se desarrolló una cuarta generación de antivenenos, que también son faboterápicos, pero su proceso de preparación es ligeramente distinto, en este caso la inmunoglobulina es tratada con pepsina, ésta fracciona también a la inmunoglobulina a nivel de las cadenas pesadas pero lo hace distalmente a la unión disulfuro, por lo que se mantienen unidas las cadenas pesadas, y se forma entonces una fracción Fab2 y dos fracciones Fc (Figura

11).

De ésta forma al ser las fracciones Fab2 de mayor tamaño, se pretende resolver el fenómeno de re envenenamiento ya mencionado.

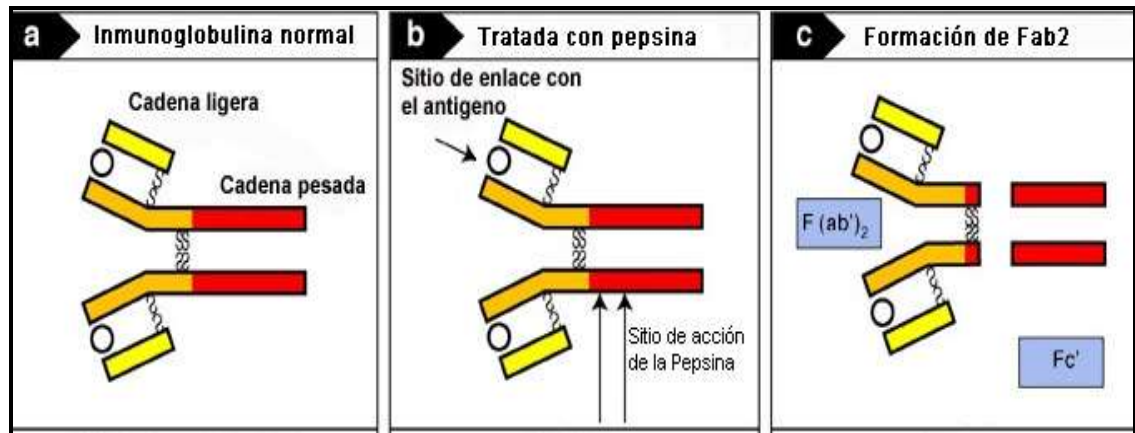


Figura 11. Esquema que muestra el proceso de producción de las fracciones Fab2, a partir de la IgG normal (a), se trata la misma con pepsina, esta actúa a nivel de las cadenas pesadas en su porción distal a su unión con los enlaces disulfuro que las mantienen unidas fraccionándolas (b), para posteriormente formarse un porción Fab2 y dos Fc'.

Hay estudios con los Fab2 acerca de la farmacocinética en individuos sanos, y existen estudios clínicos retrospectivos, pero no existen estudios acerca de la farmacocinética en pacientes intoxicados, tampoco se ha definido adecuadamente la dosificación, por lo que esta tesis se basa en resolver éstas y otras preguntas^{101, 102, 103}.

Las mordeduras por serpiente constituyen una emergencia médica que puede ser muy sencilla o compleja, ya que puede presentarse solo con efectos locales en el sitio de la mordedura, y/o con sintomatología de afectación sistémica, que puede evolucionar incluso a una falla multiorgánica.

El envenenamiento viperino se caracteriza por un ***síndrome inflamatorio*** (dolor, edema que según la gravedad puede complicarse y llegar a una necrosis o gangrena); y un ***síndrome hemorrágico*** (con alteraciones en la hemostasia determinado por los tiempos de la coagulación y por alteración en los elementos sanguíneos como las plaquetas y el fibrinógeno).

Aunque una serpiente venenosa muerda a una persona, no siempre se manifiestan datos de envenenamiento (llamadas mordidas secas, con una incidencia de un 25 a un 40% ⁶⁷), cuando si se inocula veneno, la gravedad del cuadro está relacionado a múltiples factores, como son: la especie de serpiente, edad y tamaño del reptil, la época del año, el sitio, la profundidad y el número de mordeduras, además de otros como la capacidad inmune de la víctima, etc.. Éstos factores están fuera del control humano, y por lo tanto, no son medibles ni predecibles ^{1,2,7,13,14,15} .

El veneno es una compleja mezcla de enzimas y toxinas, se han identificado alrededor de 300, las cuales varían entre las diferentes especies, entre las principales sustancias que componen esta mezcla se encuentran peptidasas, adenosindifosfatasa, pirofosfatasa, 5-nucleotidasas, nucleasas, lecitinasas, colinesterasas, colagenasas, monoamino oxidasas, etc. ^{3,11,14,17,18,19}

Localmente son capaces de causar una intensa destrucción tisular y

cambios en la permeabilidad de los vasos principalmente los linfáticos, lo que conduce a una mayor absorción del veneno y secundariamente a una liberación de sustancias vasoactivas como la hialuronidasa, algunas especies afectan específicamente a los neurotransmisores; a todo esto le siguen alteraciones a nivel hematológico, incluso se han detectado en algunas especies la producción específica de cardiotoxinas y neurotoxinas.^{5,6,20}

Los datos cardinales para establecer si un ataque ha producido envenenamiento son: las huellas de los colmillos, dolor e hinchazón rápida (Figuras 12 y 13), y que haya datos secundarios como: trasudado hemorrágico, petequias, flictenas, pareasias, cianosis y necrosis⁴ (Figuras 14, 15 y 16).



Figura 12. Fotografía de un paciente mordido por una serpiente de cascabel a nivel del talón del pie derecho por su cara interna, se aprecian las huellas de los colmillos además de la formación de una equimosis alrededor del sitio de la mordedura y discreto edema.



Figura 13. Fotografía de una paciente femenina de 33 años de edad mordida por una serpiente de cascabel a nivel del dorso del pie derecho, se aprecia importante edema, cambios en la coloración de la piel y equimosis.



Figura 14. Fotografía de una paciente femenina de 42 años de edad mordida por una serpiente de cascabel a nivel del tercio proximal de la pierna derecha, se aprecia importante edema,

equímosis pero principalmente a nivel del sitio de la mordedura un exudado hemorrágico y formación de flictenas hemorrágicas.



Figura 15. Fotografía de un paciente masculino de 28 años de edad mordida por una serpiente de cascabel a nivel del tercio medio del brazo izquierdo, se aprecian las huellas de la mordedura, edemas, petequias y hematoma.



Figura 16. Fotografía de un paciente masculino de 38 años de edad mordida por una serpiente de cascabel a nivel de la cara anterior del dedo pulgar derecho, se aprecia importante edema,

cambios en la coloración y formación una bulas.

Cuando existe compromiso sistémico se presentan náuseas, vómitos, debilidad, cambios en el pulso, presión arterial, temperatura, visión borrosa, sangrados, convulsiones, etc..

Para determinar el grado de envenenamiento, existen varias clasificaciones, entre las mas conocidas y utilizadas se encuentran la clasificación de Wood y cols.⁹, modificada primero por Parrish¹⁰ y posteriormente por McCullough y Gennaro¹¹ (tabla 1), existe una clasificación mas sencilla propuesta por Christopher y Rodning que establece envenenamientos leve, moderado y severo (tabla 2).¹⁷

TABLA 1

CLASIFICACIÓN DE MCCULLOUGH Y GENNARO

Grado	Intensidad	Exploración clínica y manifestaciones
0	Sin envenenamiento	Huellas de los colmillos, dolor, mínimo edema menor de 2.5 cms.
I	Mínimo	Huellas de los colmillos edema y eritema de 2.5 al 12.5 cms. en las primeras 12 horas.
II	Moderado	Huellas de los colmillos edema y eritema de 15 a 30 cms. en las 12 primeras horas. a veces síntomas generales.
III	Grave	Huellas de los colmillos dolor, edema y eritema de mas de 30 cms. en 24 horas, existen manifestaciones generales incluso trastornos de la coagulación.
IV	Muy grave	Edema rápido eritema equimosis ipsilaterales ampollas trastornos de la coagulación.

Adaptada de: Parrish HM, Hayes R: Hospital management of Pit viper venomations. Clin Toxicol 3:305, 1970.

TABLA 2

CLASIFICACIÓN DE CHRISTOPHER Y RODNING

Grado	Intensidad	Manifestaciones
I	Leve	Pocos o ningún síntoma sistémico, si a los 30 o 60 minutos el edema esta confinado al área de la mordedura (sin sangrado), laboratorio normal no se toma en cuenta a su inicio la taquicardia ni taquipnea por el stress.
II	Moderado	Si el edema es progresivo, si hay leve cianosis distal, equimosis del área o sangrado a través de los orificios de los colmillos, nauseas, vómitos, debilidad parestesias de los dedos o de la cabeza, otros síntomas sistémicos, anormalidades de laboratorio
III	Severo	Si persiste el edema a pesar del tratamiento o avanza mas, si hay cianosis periférica o central, si hay necrosis a nivel del sitio de la mordedura, si hay signos y síntomas alarmantes como son: shock, hipotensión, debilidad, ptosis palpebral, fasciculaciones, sangrado, visión borrosa, neuropatía, hemorragia retiniana.

Modificada de Christopher D., Rodning C. Crotalidae Envenomation. Sothern Medical Journal. Vol.79, No. 2, 159-162, 1986.

Dart y cols. publicaron en 1996 una clasificación en la que se evalúan otros parámetros no tomados en cuenta por las otras clasificaciones como los resultados de los exámenes de sangre y la afección específica de órganos y sistemas, esta clasificación es conocida como Snakebite Severity Score (SSS)⁴⁸, el cual es una adecuada guía para determinar tanto el grado de envenenamiento como su evolución (tabla 3).

Cuando ingresa un paciente a los servicios hospitalarios de emergencias por haber sido atacado por una serpiente venenosa, se debe considerar que es un paciente grave, por lo que se realiza una evaluación completa, tanto por datos clínicos, como por los hallazgos de laboratorio para determinar la gravedad de la situación al ingreso, y se tiene siempre en mente que esta entidad es una

situación dinámica, en la que frecuentemente un paciente que inicialmente se cataloga como no envenenado o con un grado de envenenamiento leve, puede, en cuestión de minutos tornarse muy grave por absorción masiva del veneno, especialmente los niños.

TABLA 3

SEVERITY SNAKEBITE SCORE

Sistema	Criterio	Puntos
Respiratorio	• No síntomas/signos	0
	• Disnea, dificultad para respirar, disconfort vago o mínimo, respiraciones de 20-25/min.	1
	• Distress respiratorio moderado, taquipnea de 26 a 40/min., uso de músculos accesorios.	2
	• Cianosis, sed de aire, taquipnea extrema o insuficiencia respiratoria/falla	3
Cardiovascular	• No síntomas /signos	0
	• Taquicardia (100-125 por min.), palpitaciones, debilidad generalizada, disrritmia benigna o hipertensión.	1
	• Taquicardia (126-175X'), hipotensión, con presión sistólica sanguínea > 100 mmHg.	2
	• Taquicardia extrema (>175 x'), hipotensión con presión sistólica sanguínea <100 mmHg, disrritmia maligna, paro cardíaco	3
Herida	• No síntomas/signos.	0
	• Dolor, edema, equimosis dentro 5-7.5 cm. del sitio de la mordedura.	1
	• Dolor, edema o equimosis involucra menos de la mitad de la extremidad (7.5 a 50 cm.) del sitio de la mordedura.	2
	• Dolor, edema, equimosis involucra de la mitad a toda la extremidad 50-100 cm. del sitio de la mordedura	3
Gastrointestinal	• No síntomas/signos	0
	• Dolor, náuseas, tenesmo	1
	• Vómito, diarrea	2
	• Vómito incoercible, diarrea, hematemesis, hematoquesia	3
Hematológico	• No síntomas/signos.	0
	• Parámetros mínimos anormales de coagulación: TP <20 s; TTP <50s; plaquetas 100,000 – 150,000/ ml., fibrinógeno, 100-150 mg/ml.	1
	• Parámetros anormales de coagulación: TP 50-00s; TTP <75-100s; plaquetas 20,000 – 50,000/ml., fibrinógeno, <50 mg/mL.	2
	• Parámetros anormales de coagulación marcadamente anormales: TP y TTP muy prolongados; plaquetas <20,000/ml, fibrinógeno no detectable, otras anomalidades severas en el laboratorio de ésta misma categoría	3
Sistema nervioso central	• No síntomas/signos.	0
	• Aprehensión mínima cefalea, debilidad, mareo, piquetes, parestesias.	1
	• Aprehensión moderada, cefalea, debilidad, mareo, piquetes, parestesias, confusión, fasciculaciones en el sitio de la mordedura.	2
	• Confusión severa, letargia, convulsiones, coma, psicosis,	3

El paciente además del antiveneno requiere de un manejo integral, que incluye manejo preventivo de la lesión local contra la infección u otras complicaciones, así como el manejo de situaciones propias de cada paciente.

El Committee on Trauma del American College of Surgeons recomienda además de la adecuada historia clínica y examen físico, que la evaluación se complemente con los siguientes exámenes de laboratorio:

I. Exámenes obligados al ingreso

- Biometría Hemática Completa (BHC).
- Pruebas cruzadas para grupo sanguíneo y Rh.
- Tiempos de coagulación (Tiempo de Protrombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP)).
- Examen General de Orina (EGO).
- Glucosa (Glu).
- Nitrógeno de la Urea Sérico (NUS) y creatinina.
- Electrolitos Séricos (ES).

II. Exámenes adicionales según gravedad

- Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).
- Fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno.
- Fragilidad de los eritrocitos.
- Tiempo de coagulación.

- Tiempo de retracción del coágulo.
- Pruebas de Funcionamiento Hepático (PFH).
- Electrocardiogramas (EKG).

El tratamiento hospitalario de los pacientes se puede dividir en 3 fases:

1. Evaluación y manejo inicial, que es el ABC de todo paciente crítico (incluye medidas de reanimación aguda como el manejo de la vía aérea, oxigenoterapia, y tratamiento del estado hemodinámico).
2. Manejo local de la herida en el sitio de la mordedura y de las complicaciones como el síndrome compartamental.
3. Manejo de las manifestaciones sistémicas y de las alteraciones de los exámenes de laboratorio.

El tratamiento integral incluye las siguientes medidas terapéuticas:

- **Antibióticos**

Goldstein y col.²¹ cultivaron el veneno de 15 serpientes de cascabel y entre los principales microorganismos recuperados se encuentran *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Staphiloccoccus coagulasa* negativos y algunas especies de Clostridios; por ello el uso de antibióticos de amplio espectro esta correctamente indicado^{13,19,22,23}. Los cultivos de las heridas de pacientes mordidos por crótalos han resultado positivos en 10-20 % de los casos, y en ellos los organismos aislados han sido sensibles a la Penicilina G sódica, Cefalosporinas y Quinolonas, que son actualmente los medicamentos de

elección agregando Metronidazol o Clindamicina cuando hay necrosis.

- **Esteroides**

Diversos estudios han demostrado escasa utilidad^{13,17,24,25,26}, siendo las excepciones los pacientes que se encuentran en estado de shock^{11,12} y los pacientes que desarrollan una reacción anafiláctica, y a largo plazo aquellos con síntomas de la enfermedad del suero, utilizándose en ese caso Prednisona oral a razón de 60 mg. al día por una semana.^{2,27}

- **Antihistamínicos**

En general se prefiere no utilizarlos de rutina junto con el antiveneno, sin embargo pueden ser de utilidad en los casos leves de hipersensibilidad inmediata o para el tratamiento de la enfermedad del suero.^{2,13,25}

- **Productos sanguíneos**

Está indicada la transfusión sanguínea solo si el paciente se encuentra en estado de shock y la víctima se encuentra anémica posterior a la mordedura.^{13,17} Algunos pacientes desarrollan trombocitopenia³⁷ a través de varios mecanismos de producción, generalmente se aprecia retorno a los niveles normales en un par de semanas, sin embargo la administración de plaquetas está indicada en casos severos de trombocitopenia acompañada de defectos en la coagulación, el mismo criterio se emplea para la administración de plasma fresco y factores específicos de la coagulación.³ El fibrinógeno no se usa de rutina porque éste se consume rápidamente por efecto del veneno no

neutralizado.

- **Analgésicos**

Son de gran utilidad para el manejo del dolor, el cual como lo demuestran las diferentes series es el principal síntoma posterior a las mordeduras de serpientes^{3,23}, sin embargo dado que el envenenamiento por serpientes ocasiona problemas hematológicos a nivel de las plaquetas, el fibrinógeno y los tiempos de coagulación, la utilización de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), está formalmente contraindicada, teniendo entonces como alternativa para el Ketorolaco, los narcóticos tipo Tramadol.

- **Profilaxis antitetánica**

Se ha reportado el desarrollo de tétanos posterior a una mordedura por crótalos², por ello en aquellos pacientes quienes no han sido previamente inmunizados contra el tétanos, deben recibir inmunoglobulina antitetánica y toxoide tetánico, y se debe utilizar únicamente el toxoide en aquellos que si han sido previamente inmunizados.^{12,13}

- **Heparina**

La mayoría de los autores piensan que actualmente no está indicada su utilización de rutina en pacientes con coagulopatía del tipo de la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), sin embargo, Sotelo Cruz y cols. si recomiendan su utilización en casos de envenenamiento en niños, a dosis de 2 mg/kg. por vía intravenosa cada 8 hrs.²⁶

- **Crioterapia**

Hace unos 35-40 años era muy popular el enfriar e incluso congelar la extremidad afecta, bajo el argumento de que las enzimas del veneno se inactivan y se retarda su absorción, sin embargo en la actualidad no está justificada su utilización, se produce isquemia de la extremidad afectada agregando aún mayor agresión, con el riesgo de perderla o bien de incrementar las posibilidades de ameritar una fasciotomía.^{14,27}

- **Torniquete**

En general su utilización no debe alentarse ya que si éste no se coloca adecuadamente y se ajusta demasiado producirá oclusión del flujo arterial y venoso propiciando edema e isquemia, sin embargo si se coloca justo por arriba de las huellas de los colmillos y se deja que pase un dedo por debajo y se suelta por espacio de unos 3-5 minutos por cada 15 minutos de su utilización puede ser de valor a nivel prehospitalario.

- **Incisión succión**

Este tipo de manejo ancestral se encuentra en la actualidad contraindicado, se fundamentó pensando que si rápidamente se puede retirar el veneno del sitio de la mordedura, las manifestaciones del mismo serán menores^{13,28}. Hace algunos años se desarrolló en Estados Unidos y en Europa un dispositivo que ha sido utilizado experimentalmente en laboratorios y en estudios de campo con

humanos teniendo buenos resultados, es conocido como Sawyer's Fist Aid Kit Extractor, el cual cuando es adecuadamente aplicado produce una presión negativa hacia la superficie de la piel, removiendo una cantidad importante del veneno⁵.

- **Fasciotomía**

El rol que tiene la fasciotomía ha cambiando con el tiempo, hubo estudios que la indicaba en fase temprana^{14,41} mientras que otras publicaciones mencionan que ésta nunca es necesaria e incluso puede ser nociva cuando el tratamiento con antiveneno es adecuado^{3,29,30,42,43}.

Actualmente el concepto predominante es evitar realizar fasciotomías a menos que el paciente desarrolle un síndrome compartamental, y que éste se pueda corroborar midiendo la presión dentro de los compartimentos musculares y no exclusivamente por la apreciación clínica.

Se indica realizar una fasciotomía cuando se mide una presión mayor a 30 cms. de agua, o bien cuando los estudios de imagen del tipo Ultrasonido Doppler demuestren ausencia de flujo venoso.

1.3 Importancia

El manejo de pacientes víctimas de mordeduras por serpientes venenosas en términos generales no había tenido cambios importantes en los últimos 50 años, hasta la aparición a finales de la década pasada en la que aparece una nueva generación de antivenenos denominados faboterápicos.

La literatura muestra que los estudios prospectivos, comparativos y controlados relacionados con el uso del los Fab2, son muy escasos.

Los parámetros utilizados para la evaluación de los signos y síntomas al ingreso y durante su evolución clínica, además de los parámetros utilizados para la dosificación del antiveneno han sido históricamente subjetivos, de tal manera que es muy importante establecer parámetros que muestren una correlación objetiva entre la evolución clínica del paciente y la dosificación del antiveneno, como pueden ser los estudios de laboratorio (reactantes de fase aguda, niveles séricos de veneno o niveles séricos de antiveneno).

Si la investigación nos demuestra una correlación entre estos parámetros, podremos tener una guía de manejo útil, segura y extrapolable a otros sitios en los que no se posee la infraestructura que una institución de tercer nivel ofrece. Por otro lado el costo del antiveneno es alto, y no siempre se encuentra disponible, por lo que la optimización de éste recurso adquiere gran relevancia.

1.4 Originalidad

Los antivenenos preparados con la fracción Fab ya han sido utilizados ampliamente desde hace aproximadamente 10 años y ya existen múltiples descripciones de su utilidad y seguridad; sin embargo con los antivenenos fabricados a partir de la fracción Fab2 cuya introducción han sido mas reciente.

No existen estudios clínicos que midan la seguridad y eficacia en humanos, por lo que obviamente no existe una dosificación objetiva del antiveneno en relación a los niveles del veneno en sangre, la dosificación se realiza en base a signos y síntomas, situación que es dinámica en un mismo paciente, tampoco se han realizado estudios que muestren la existencia de una relación entre los niveles séricos de veneno y las alteraciones en los parámetros de laboratorio.

1.5 Justificación

En el Hospital Universitario de la UANL se presenta anualmente un promedio de 20 casos de pacientes mordidos por serpientes venenosas. Al hacer una revisión de los expedientes de los pacientes que ingresaron a este hospital por este motivo en los últimos 20 años, se pudo apreciar que no existe un protocolo estandarizado del manejo de los pacientes, y que la incidencia de complicaciones inmunológicas difiere de la reportada en la literatura, la tasa de realización de procedimientos quirúrgicos como las fasciotomías es mucho mas alta que lo actualmente es aceptado por la mayoría de los autores, la disponibilidad de antivenenos de 2ª generación cada día es menor, y los faboterápicos como el Crofab® no se encuentran fácilmente en el mercado mexicano, y cuando se consiguen su costo es muy alto, por otro lado se han desarrollado faboterápicos en el mercado mexicano, pero no existen estudios clínicos prospectivos y controlados publicados que mencionen su eficacia y su seguridad.

El costo del antiveneno es alto, por lo que el administrar libremente el faboterápico sin una dosificación basada en parámetros objetivos no es justificable, hecho que hace imprescindible tener disponible una guía objetiva para dosificar la administración del antiveneno.

CAPITULO 2

HIPÓTESIS

El antiveneno desarrollado contra el veneno de las serpientes venenosas del género *Crotalus* fabricado con la fracción F(ab)₂ (Antivipmyn®), es útil y seguro en el manejo de pacientes con síntomas de intoxicación secundarios a la mordedura de serpientes venenosas.

CAPITULO 3

OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Demostrar la **eficacia y seguridad** del antiveneno producido con la fracción F(ab)₂ (Antivipmyn®) en el tratamiento de pacientes mordidos por serpientes del genero *Crotalus*.

3.2 Objetivos Particulares

3.2.1 Establecer la correlación entre los niveles séricos de veneno en el paciente y la presencia de coagulopatía y/o la progresión de lesión tisular local.

3.2.2 Establecer la correlación entre los niveles séricos de veneno en el paciente y el grado de envenenamiento mediante una clasificación del índice de severidad (SSS).

3.2.3 Establecer la utilidad de reactantes de fase aguda como auxiliares en la toma de decisiones, específicamente en la dosificación del antiveneno.

3.2.4 Establecer la incidencia de las complicaciones inmunológicas con éste tipo de antiveneno.

CAPITULO 4

MATERIAL Y METODOS:

4.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, controlado y abierto de los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León por haber sido mordidos por serpientes de cascabel del genero *Crotalus*, y que requirieron para su para su tratamiento del uso de antiveneno (pacientes grados II, III y IV de envenenamiento), es estudio fue ciego para el personal de laboratorio que cuantificó los niveles séricos de veneno y antiveneno.

El estudio se inició en Marzo del 2007 y se terminó en Noviembre del 2007.

4.2 Población

Pacientes que acudieron al departamento de emergencias del Hospital Universitario de la UANL solicitando atención por haber sido mordidos por

serpientes del genero *Crotalus* y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El grupo de estudio se formó con los pacientes que llenaron los criterios de inclusión.

El grupo control estuvo conformado por un histórico de los pacientes que han sido tratados durante los últimos 20 años con otros antivenenos, y que en esencia el manejo integral, las dosis de antiveneno y la clasificación de los pacientes fueron los mismos.

Cuando un paciente se calificó para participar en el estudio, se le asignó un número de participante, consecutivo y en orden cronológico, si por alguna razón el paciente no completó el estudio no se volvió a utilizar el número de participante.

4.2.1 Criterios de inclusión

- a) Pacientes mordidos por serpientes de cascabel que presentaron datos de envenenamiento local y/o sistémico y que requirieron para su tratamiento la utilización de antiveneno.
- b) Pacientes que ingresaron sin datos de envenenamiento, pero que los desarrollaron en las primeras 6 horas post mordedura.
- c) Pacientes mayores de 16 años.

- d) Haber aceptado por escrito participar en el estudio mediante una carta de consentimiento bajo información.

Se definió como envenenamiento al paciente que presentó datos de dolor, edema, y equimosis localizados al sitio de la mordedura, que se acompañaron de signos o síntomas sistémicos. Otros signos y síntomas que se tomaron en cuenta fueron: edema que progresivo (mediante mediciones seriadas), náuseas, vómitos, sabor metálico, parestias, parestesias, visión borrosa, alteración del estado de conciencia, flictenas, diaforesis, escalofríos, presión arterial sistólica <de 90 mmHg, taquicardia, exámenes de laboratorio alterados y sangrados espontáneos (Estadios clínicos II, III o IV, en la clasificación de McCullough & Gennero [tabla 1]).

4.2.2 Criterios de exclusión

- a) Pacientes mordidos, que se presentaron sin datos clínicos de envenenamiento y que no progresaron durante el período de observación.
- b) Pacientes recibieron tratamiento con cualquier tipo de antiveneno antes de su ingreso al hospital.
- c) Antecedentes personales de hipersensibilidad a proteínas o suero de caballo.
- d) Haber utilizado antihistamínicos, bloqueadores H₂, esteroides u otros medicamentos inmunosupresores dentro de las 24 horas previas a su ingreso.

- e) Mujeres embarazadas o lactando.
- f) Padecer cualquier enfermedad que altere importantemente la respuesta inmunológica del paciente.
- g) Haber presentado cualquier proceso que interfiera en su examen clínico.
- h) Negativa por parte del paciente a participar en el protocolo.

4.3 Protocolo de Estudio

4.3.1 Evaluación Basal

Una vez que cada paciente llenó los criterios de inclusión, se le invitó a participar en el estudio, al aceptar, se le solicitó llenar su autorización por escrito mediante el consentimiento bajo información para participar el estudio (Apéndice A), en este momento se le enroló en el estudio.

Posteriormente se le realizó tanto su historia clínica como su examen físico que se consignó en el expediente del hospital, y además se llenó por separado un Formato de Reporte de Casos (FRC) (Apéndice B).

Para realizar la evaluación basal de exámenes de laboratorio se canalizó un acceso venoso en las extremidades superiores, y al mismo tiempo se tomaron muestras sanguíneas en 2 tubos de 10 cc. cada uno. El primer tubo se utilizó para una determinación basal de exámenes de laboratorio clínico (BHC,

plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, QS, PCR, VSG, CPK y EGO), a esta muestra se le denominó muestra #1 de cada paciente.

El segundo tubo se utilizó para obtener muestras de suero para medir niveles basales de veneno (NSV1) y antiveneno (NSAV1), mediante centrifugación a razón de 3,500 RPM por 15 minutos. El suero obtenido del centrifugado se trasladó con pipetas a unos criotubos, los que posteriormente se almacenaron en refrigeración congelación a menos veinte grados centígrados (-20 °C) hasta ser procesados mediante una técnica de ELISA, para determinar los mencionados niveles séricos de veneno y antiveneno. En todos los casos se etiquetaron los tubos con los datos del paciente y con su número consecutivo de enrolamiento en el estudio.

Para evaluar la evolución de la lesión, se realizó un marcado con tinta indeleble a nivel del límite de formación de edema, y se anotó tanto en paciente como en el FRC la fecha y hora en la que se realizó esta medición, además del diámetro de la extremidad.

Si un paciente a su ingreso no presentó datos de envenenamiento, pero que los desarrolló durante sus primeras 6 horas de observación, se enroló en el estudio. Los criterios para determinar el desarrollo del envenenamiento fueron: alteración en las pruebas de coagulación (TP, TTP, plaquetas o fibrinógeno) o si el borde del edema avanzó más de 5 centímetros desde la evaluación basal, o si el paciente desarrolla datos sistémicos.

Una vez que se concluyó la evaluación basal tanto clínica como por laboratorio de los pacientes incluidos en el estudio, se procedió a la administración intravenosa del antiveneno (Antivipmyn®).

La dosis inicial en todos los pacientes fue la administración IV de 10 viales diluidos en 400 cc. de Solución salina al 0.09%, durante una hora. El antiveneno se tuvo previamente que reconstituir, el procedimiento de reconstitución está especificado en el Apéndice C.

Cuando el paciente presentó datos de reacción alérgica (comezón, rash, o angioedema), se suspendió temporalmente la administración del antiveneno, se manejo invariablemente con esteroides a dosis de 500 mg. IV PRN cada 8 horas, y posteriormente se reiniciaba la administración del antiveneno, se consignó el hecho en el expediente clínico y en la hoja de reporte de efectos adversos que forma parte del FRC.

El antiveneno fue proporcionado siempre por el investigador principal, quien lo mantuvo en custodia bajo llave. La información antiveneno Antivipmyn® se encuentra en el Apéndice D.

4.3.2 Evaluaciones subsecuentes

Cuando hubo pasado una hora de que se terminó la infusión del antiveneno se repite el procedimiento descrito para la toma de muestras sanguíneas # 1, y a esta segunda determinación se le llamó muestra # 2 de cada paciente.

Una vez que se tomó la muestra 2, los pacientes se mantuvieron en observación por cuando menos 6 horas en el departamento de emergencias, y posteriormente de acuerdo a la evolución del paciente se tomó la decisión de administrar dosis adicionales de antiveneno a razón de 5 a 10 viales dependiendo de permanencia o aumento en las manifestaciones clínicas, o bien de que si los exámenes de laboratorio mostraron alteraciones, específicamente los parámetros de coagulación y las plaquetas, este mismo criterio se mantuvo en las observaciones subsecuentes (a las 12, 24, 36, 48 y 72 horas posteriores a su ingreso), mismas que se consignaron en el FRC y además que se especificaron en el protocolo de tomas de muestras de laboratorio (Apéndice E),

4.3.3 Protocolo de manejo complementario

A los pacientes durante su periodo de observación o posteriormente en hospitalización se les proporcionó el manejo complementario tanto sintomático como de mantenimiento, el cual aunque fue individualizado para cada paciente, en general el protocolo de indicaciones médicas fue el siguiente:

- Dieta a tolerancia.
- Se dejó en ayuno si se presentaron datos de náuseas y vómitos, los cuales se manejaron con Bonadoxina 1 amp. IV PRN.
- Se estableció un plan de líquidos de acuerdo a las necesidades corporales del paciente con solución mixta de Dextrosa al 5% + solución de Hartmann, mientras el paciente permaneció en ayuno, dejándose sello venoso para administración de medicamentos.

- Antibióticos: Se administró una Cefalosporina de primera generación o una Quinolona a la dosis y horario adecuada para el paciente, verificando previamente la posibilidad de alergia. El protocolo contempló en caso de desarrollar necrosis franca de tejidos se agregar Metronidazol.
- Analgésico: Ketorolaco 30 mgs. intravenoso cada 6 horas, cuando no se lograba controlar el dolor a pesar de esta dosis se utilizó Tramadol, o Metamizol a las dosis adecuadas para el paciente.
- NO se utilizaron analgésicos del tipo de los AINE's como el ácido acetilsalicílico, indometacina, piroxicam, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, etc..
- Se actualizó esquema de profilaxis antitetánica.
- Se solicitaron exámenes de laboratorio a las 2, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 hrs. de acuerdo al formato anexo en el formato de reporte de casos (FRC) mientras el paciente permaneció internado.
- Se midió la progresión del edema en los mismos horarios que la toma de muestras y reportaron en el FRC.
- Cuando el paciente desarrolló datos sugestivos de un síndrome de aumento en la presión compartamental, se debe realizó ultrasonido doppler venoso.
- Cuando se demostró falta de circulación venosa, se dio la indicación quirúrgica de una fasciotomía.
- El criterio de alta del paciente fue tener cuando menos 6 horas sin ningún tipo de sintomatología y exámenes de laboratorio normales, dándosele una tarjeta para llamar al investigador en caso de cualquier eventualidad, y se le

citó de 7 a 10 días posteriores al alta para seguimiento por la consulta externa.

4.3.4 Análisis de las muestras especiales de laboratorio

Las muestras de suero especiales para la determinación de los niveles séricos de veneno y antiveneno, que se mantuvieron inicialmente congeladas en refrigeradores a una temperatura de -20 °C en el laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario, una vez finalizado el estudio se enviaron todas en conjunto Laboratorio del Instituto de Biotecnología de la UNAM para su análisis, mediante la metodología de ELISA que ya tiene establecida este instituto⁹⁴, siendo ciegos para el personal del laboratorio que procesó las muestras respecto a los datos del paciente, clasificación clínica y evolución del paciente, así como la cantidad de antiveneno utilizado. En todos los casos se tuvieron otras 2 muestras, como reserva en caso de incidentes en la transportación o en el procesado.

4.4 Análisis estadístico

Una vez terminada la fase de reclutamiento y tratamiento de los pacientes, se procedió a revisar que todos los FRC estuvieran completos, y posteriormente la información se capturó en una base de datos (BD) elaborada en Microsoft Access[®] para su procesamiento por tener una interfase muy amigable para su captura (Apéndice F), esta base de datos posteriormente se exportó al

programa computacional Microsoft Excel[®] para realizar su análisis de resultados.

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva para las medidas de tendencia central (promedio, moda y mediana) y también para las medidas de dispersión (desviación estándar, rango, etc.).

A través de algunas pruebas de estadística inferencial como la prueba de t de Student, y la prueba de Chi cuadrada, se analizaron aquellos casos en los cuales las varianzas o los grupos a analizar no fueron iguales, en algunos casos se emplearon tablas de contingencia, para registrar y analizar la relación entre dos o más variables, de naturaleza cualitativa (nominales u ordinales).

CAPITULO 5

RESULTADOS

El estudio se inició en Marzo y terminó en Noviembre del 2007, tiempo durante el cual se presentaron al Departamento de Emergencias del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, un total de 48 pacientes mordidos por serpientes venenosas del genero *Crotalus*, mejor conocida como Serpientes de Cascabel.

De los 48 pacientes que se presentaron, únicamente 23 (48%) se enrolaron en el estudio ya que los otros 25 pacientes (52 %) tuvieron cuando menos uno de los criterios de exclusión establecidos por el protocolo.

Las causas de exclusión fueron principalmente pertenecer al grupo pediátrico, haber recibido o sospecha de haber recibido tratamiento previo a su ingreso con antiveneno, o bien que a pesar de haber sido mordido por una serpiente venenosa, el paciente no presente datos clínicos de envenenamiento, ni que los hubiera desarrollado en el período de observación (Tabla 4).

TABLA 4

CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Causa de exclusión	# Pacientes	%
Pacientes pediátricos	9	36
Paciente con manejo previo con AV	8	32
Clasificación clínica 0-I	8	32
TOTAL	25	100

El tiempo de evolución al ingreso fluctuó entre 30 minutos hasta 24 horas con una media de 2.65 hrs. y una desviación estándar de 4.93 horas.

Se distribuyeron en 4 grupos: Grupo 1 hasta una hora (9 pacientes), Grupo 2 hasta 2 horas (10 pacientes), Grupo 3 hasta 3 horas (3 pacientes) y grupo 4 mas de 3 horas (1 paciente), esquematizándose en la Figura 17.

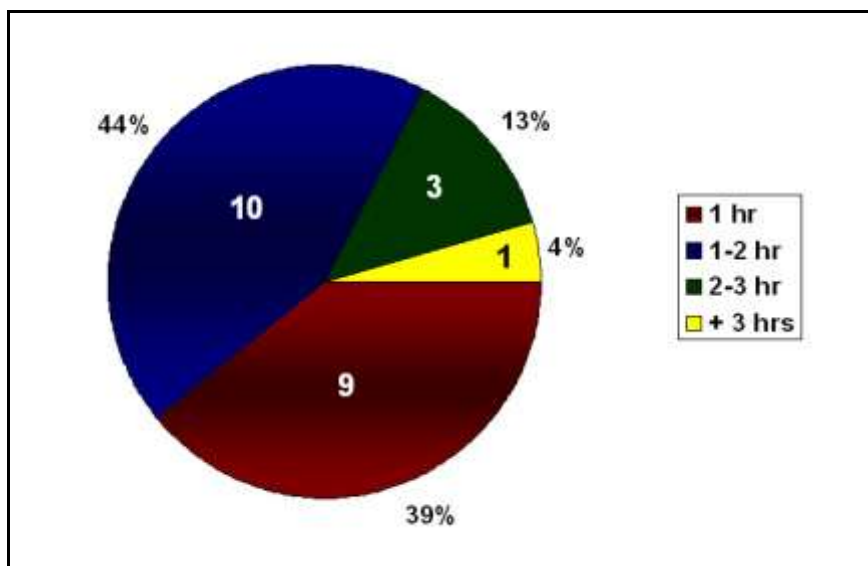


Figura 17. Tiempo de evolución al ingreso.

El 70 % de los pacientes atendidos correspondieron al sexo masculino, mientras el 30 % restante fueron del sexo femenino. El promedio de edad de fue de 35.5 años, con una rango de 22-78 años (Figura 18),

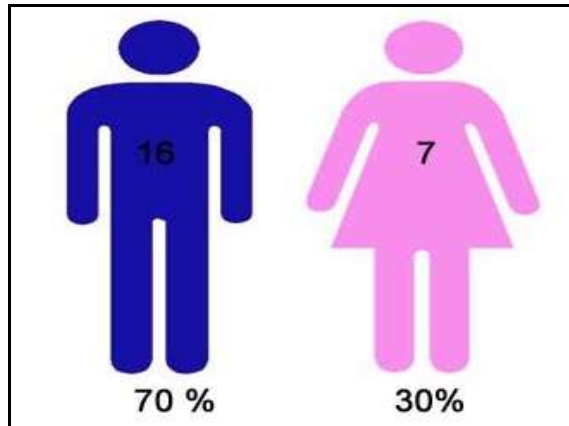


Figura 18 Distribución por sexo

En la figura 19, se aprecia la frecuencia con la que se presentaron los pacientes durante el año, no hubo casos en el mes de agosto en el grupo de estudio sin embargo si se presentaron en el grupo con criterios de exclusión.

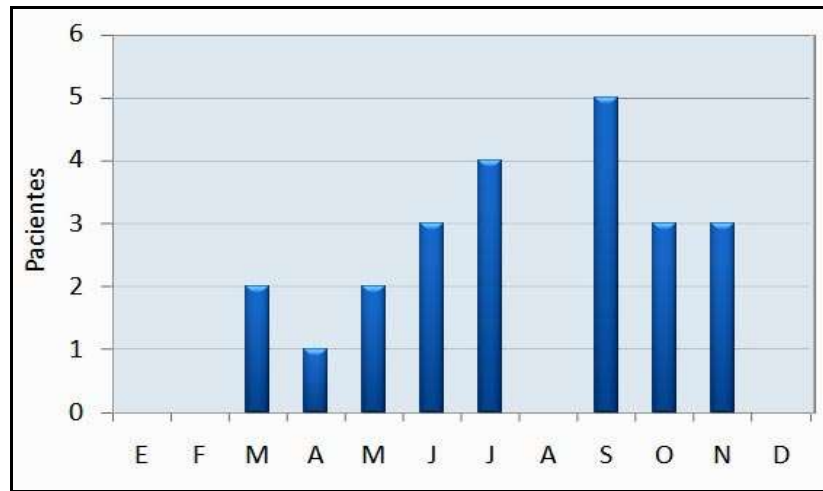


Figura 19. Distribución mensual de los casos durante el 2007

En esta serie todas las lesiones se localizaron en las extremidades, 11 en la extremidad superior, principalmente en los dedos de la mano, mientras que las otras 12 lesiones se localizaron en la en la extremidad inferior, 2 en el muslo, 6 mordeduras fueron en la pierna y 4 en el pié, 15 casos se localizaron del lado derecho (65.2 %), y 7 casos que representaron el 34.8 % se presentaron del lado izquierdo (Figura 20).

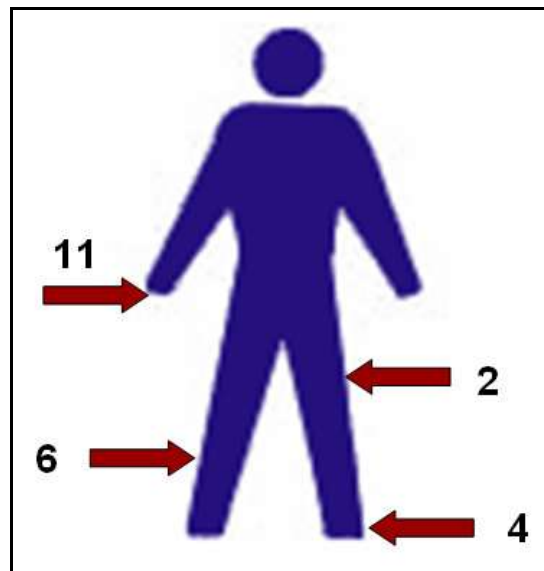


Figura 20. Esquema que muestra la distribución anatómica de las mordeduras.

Todos los pacientes en este estudio provinieron de municipios del estado de Nuevo León, la mayoría de ellos del área rural y suburbana, siendo del municipio de Cadereyta de donde provinieron el mayor número de pacientes con poco más del 30% de los casos con 7, seguido por Monterrey con cuatro casos que represento el 17.4% de los casos, y el resto provinieron de 9 municipios, la distribución geográfica se esquematiza en la figura 21.

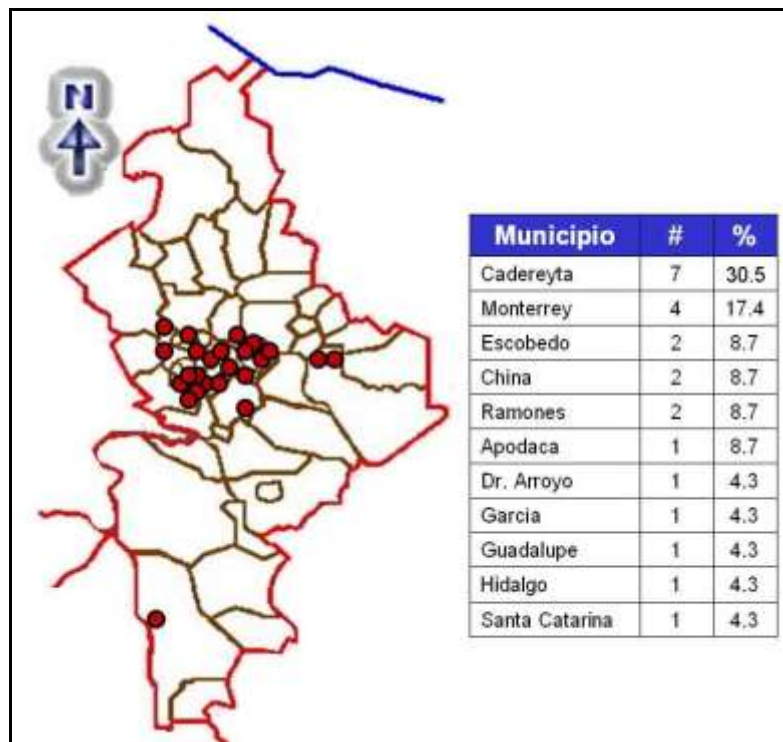


Figura 21. Procedencia geográfica de los pacientes.

La sintomatología con la que se presentaron los pacientes al ingresar al departamento de emergencias y su frecuencia se encuentran definidos en la tabla V, siendo los denominados síntomas cardinales del envenenamiento por serpientes venenosas los que se presentaron en prácticamente todos los casos (Dolor, Edema, Huellas de colmillos e hipersensibilidad), seguidos por equimosis, parestias y sangrados.

Para determinar el grado de envenenamiento con el que ingresaron los pacientes, se tomaron en cuenta los signos y síntomas que se refirieron en la tabla 5, y que correspondieron 11 pacientes estadio II (47.8%), otros 11 pacientes correspondieron al estadio III, y únicamente un paciente (4.35 %) se

consideró que formaba parte del estadio IV, de acuerdo a la Clasificación de Wood y Parrish, modificada por McCullough y Gennaro (Figura 22).

TABLA 5

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO

Sintomatología	# de pacientes	%
Dolor	23	100
Edema	23	100
Huellas de colmillos	23	100
Hipersensibilidad	21	91.3
Equimosis	15	65.2
Paresias	11	47.8
Nauseas	10	43.5
Sangrados de herida	9	39.1
Parestesias	8	34.8
Vómito	7	30.4
Diaforesis	4	17.4
Escalofríos	4	17.4
Flictenas	3	13.0
Sudoración	2	8.7
Visión Borrosa	2	8.7
Cefalea	2	8.7

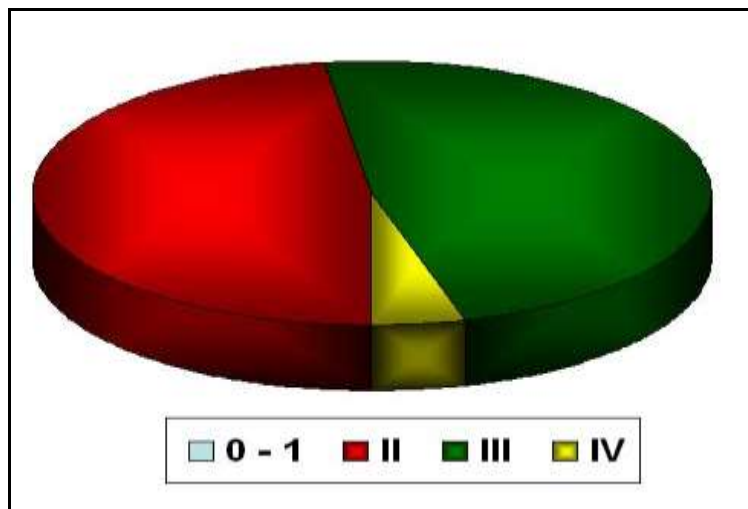


Figura 22. Clasificación clínica de los pacientes a su ingreso al Departamento de Emergencias del Hospital Universitario.

Se realizó además una clasificación de los pacientes tomando en cuenta las otras 2 escalas comúnmente utilizadas (Christopher & Rodning y el Severity Snakebite Score), con objeto de poder realizar una correlación entre las mismas y además poder comparar posteriormente los resultados con otras series que utilicen los otros esquemas de clasificación, los datos de cada uno de los pacientes y sus grados de envenenamiento en las 3 escalas se muestran en la tabla 6.

TABLA 6

COMPARACIÓN ENTRE LAS CLASIFICACIONES DE LAS MORDEDURAS POR SERPIENTES VENENOSAS COMÚNMENTE UTILIZADAS

Paciente	McCullough y Gennaro I-V	Christopher y Rodning LMS	Severity Snakebite Score
1	3	M	4
2	3	M	3
3	3	S	6
4	3	S	6
5	2	M	5
6	2	M	3
7	3	S	7
8	2	M	3
9	2	M	6
10	3	M	6
11	4	S	11
12	2	M	4
13	3	S	6
14	3	M	6
15	2	M	4
16	2	M	7
17	3	M	5
18	2	M	5
19	3	S	5
20	2	M	4
21	2	M	4
22	2	M	5
23	3	M	7

Los resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron diversas alteraciones principalmente en los parámetros de la coagulación.

Únicamente un paciente de los 23 mostró una alteración significativa en la hemoglobina, en 8 pacientes (34.8 %) se presentaron al ingreso alteraciones tanto en los leucocitosis, como en los tiempos de coagulación (TP y TTP), en 6 pacientes que correspondieron al 26.1 %, hubo alteraciones en el fibrinógeno, la VSG y la PCR estaban alteradas en 8 pacientes, en 7 pacientes se tuvieron alteraciones en la CPK, y (Tabla 7).

TABLA 7
ALTERACIONES EN LOS EXAMENES DE LABORATORIO AL INGRESO

Prueba	# Pacientes	%
Alteración en la Hb y Hto	1	4.35
Leucocitosis	8	34.8
Trombocitopenia	3	13.0
TP prolongados	8	34.8
TTP prolongados	8	34.8
Fibrinógeno Aumentado	6	26.1
VSG Aumentada	8	34.8
PCR Aumentada	3	13.0
CPK Aumentada	7	30.5

La siguiente determinación de parámetros de laboratorio que se le realizó a los pacientes se le denominó toma # 2; esta muestra se realizó una hora posterior a haber terminado la infusión del antiveneno es decir

aproximadamente 2 horas posteriores a su ingreso, mientras que la toma # 3 se realizó a las 8 horas posteriores al ingreso.

En 7 de los 8 pacientes quienes inicialmente había presentado leucocitos aumentados (promedio de 14,325 leucocitos/mm³), éstos se normalizaron a las 8 horas en la toma # 3, datos que se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrada, obteniéndose una $p = 0.0009$.

Con respecto a el análisis de los tiempos de coagulación el TP se encontró alterado en 8 pacientes al ingreso, durante la toma # 2 seguían alterados, y en la toma # 3 permanecían alterados en 4 pacientes, al someterse a análisis estadístico no se encontró una diferencia significativa; por otro lado el TTP también estaba alterado en 8 pacientes en la toma basal, y en 7 de los 8 pacientes la segunda toma ya mostró una normalización, por lo que la prueba de Chi cuadrada resultó con una $p = 0.019598$.

La determinación de las plaquetas al ingreso mostró una trombocitopenia con una disminución de los niveles de plaquetas por debajo de 50,000 milímetro cúbico en 3 pacientes, posteriormente en la siguiente toma (la # 2), la cuenta plaquetaria en 2 de los pacientes se normalizó; pero en 3 pacientes cuyas cuentas plaquetarias inicialmente se encontraban normales o limítrofes, en las siguientes muestras, los niveles de plaquetas disminuyeron, no teniéndose una correlación estadística por esta situación ($p =$).

El Fibrinógeno se encontró alterado en 7 pacientes en la determinación basal, y se mantuvo alterado en 4 pacientes durante las tomas # 2 y 3, con lo que esta mejoría desde el punto de vista estadístico con la prueba de Chi Cuadrada mostró una $p =$ ██████████

La determinación de los niveles de la PCR al ingreso mostró una alteración en 8 pacientes, y posteriormente tanto en la muestra # 2 como en la toma # 3 se incrementó hasta tener 16 pacientes con aumento, lo que estadísticamente arrojó una $p = 0.0046$.

La VSG al ingreso mostró que en 8 pacientes se encontraba aumentada, en la toma # 2, 4 pacientes mostraron alteraciones, y en la toma #3, los niveles aumentados de la VSG se encontró en 8 pacientes, sin embargo el análisis estadístico no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre las diferencias.

Como parámetro de la destrucción tisular se utilizó la CPK, la cual medida entre el ingreso y la toma # 2 mostró un variación promedio de 155 contra 205 UI/dL con lo que la variación estadística de ésta enzima medida a través de la prueba de Chi Cuadrada mostró un $p = 0.00001$.

La tabla 8 muestra el resumen de los valores de p encontrados para la variación de las pruebas de laboratorio tomados entre la toma # 1 y la toma sanguínea # 2.

TABLA 8

VALORES DE P MEDIDOS MEDIANTE LA PRUEBA DE CHI CUADRADA PARA LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS DETERMINACIONES EN SUERO DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO 1, 2 y 3

Prueba	Valor de p
Leucocitos	p = 0.009
TP	p =
TTP	p = 0.19598
Plaquetas	p =
Fibrinógeno	p =
PCR	p = 0.0046
VSG	p =
CPK	p = 0.00001

La determinación de los niveles séricos basales de veneno (NSV1) mostró que había ya había elevación en 20 de los 23 pacientes, con un rango de 21 a 7,375 nanogramos por mililitro, con un promedio de 611 ng/mL y una desviación estándar de 1,590 (Tabla 9 y Figuras 23 y 25).

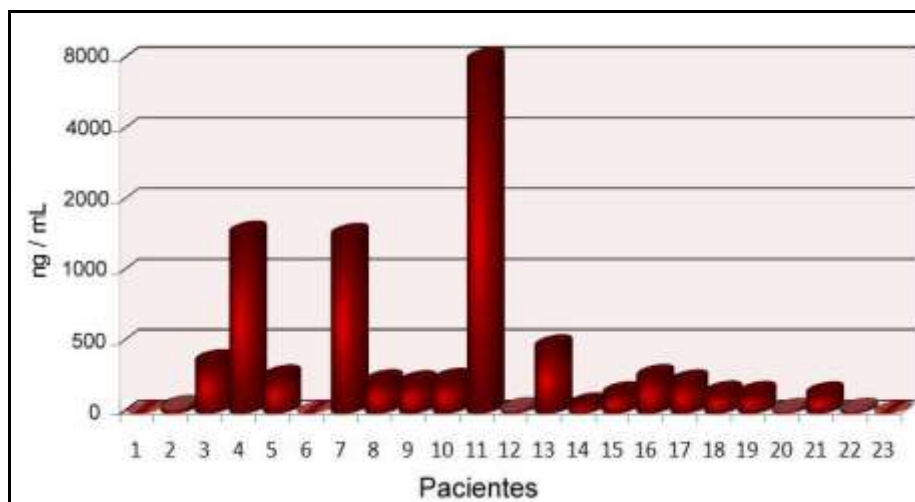


Figura 23. Niveles séricos de veneno al ingreso (NSV1).

Posteriormente, una vez que se realizó la infusión del antiveneno a una dosis estándar de 10 ampolletas (independientemente del grado de envenenamiento), se volvieron a tomar niveles séricos de veneno (NSV2), y los resultados demostraron que en 22 de los 23 pacientes (95.6 %), no se encontró veneno en el suero de los pacientes, y únicamente un paciente se encontró presencia de veneno (Tabla 9 y Figuras 24 y 25).

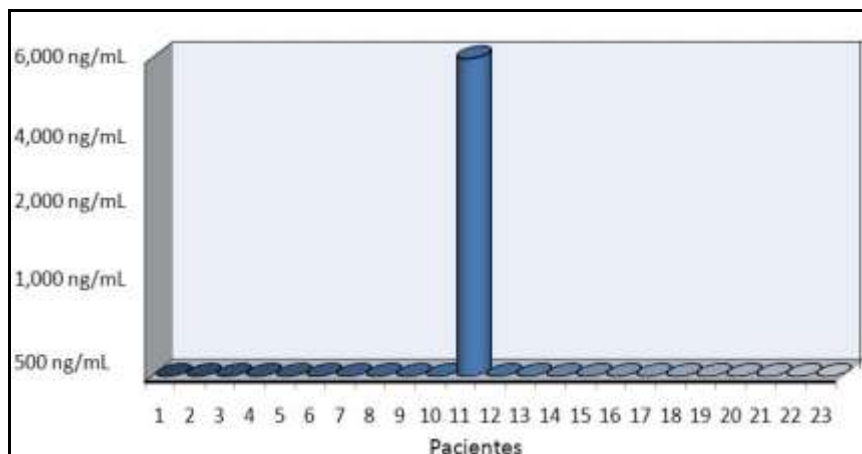


Figura 24. Niveles séricos de veneno a la hora post infusión del antiveneno (NSV2).

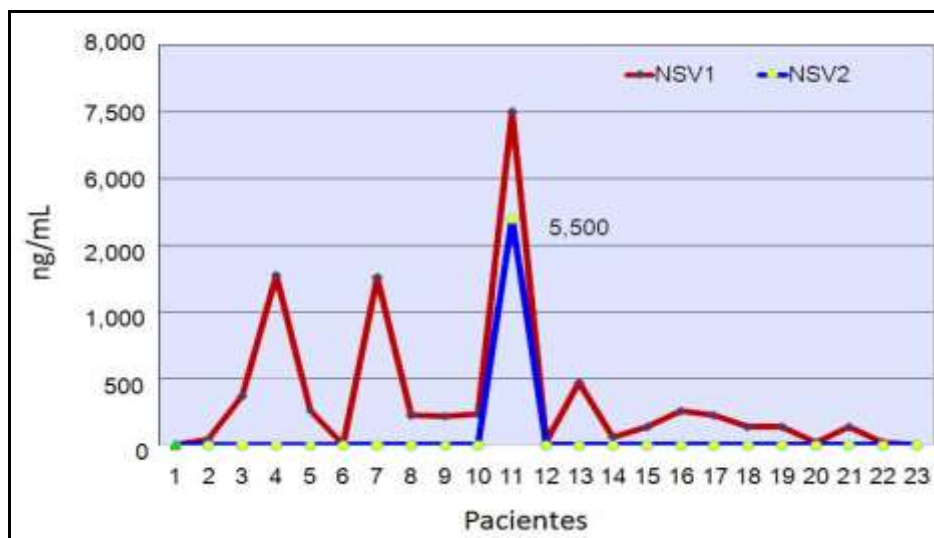


Figura 25. Grafica que compara los niveles séricos basales de veneno (NSV1) en la línea roja, contra los niveles de veneno tomados una post infusión del antiveneno (NSV2), en la línea color azul

Los niveles de séricos de antiveneno medidos una hora posterior a la infusión del mismo mostró un rango de 27 y 1,872 $\mu\text{gr}/\text{mL}$ con una media de 649 $\mu\text{gr}/\text{mL}$, con y con una desviación estándar de 453 (Tabla 9 y Figura 26).

TABLA 9
NIVELES SÉRICOS DE VENENO Y ANTIVENENO

Paciente #	NS Veneno 1 ng/mL	NS Veneno 2 ng/mL	NS Antiveneno $\mu\text{g}/\text{mL}$
1	0	0	280
2	42	0	27
3	365	0	793
4	1275	0	1154
5	256	0	668
6	0	0	836
7	1259	0	158
8	223	0	273
9	215	0	284
10	232	0	877
11	7375	5792.6	1782
12	27	0	609
13	470	0	172
14	58	0	1778
15	138	0	228
16	259	0	624
17	222	0	693
18	142	0	477
19	140	0	479
20	21	0	526
21	137	0	374
22	23	0	363
23	0	0	478

La disminución en los niveles de veneno desde los niveles basales (NSV1) hasta los niveles una hora posterior a la infusión del antiveneno (NSV2), se sometió a la prueba de Chi cuadrada con el objetivo de determinar su significado estadístico, lo cual resultó con una $p = 0.00001$.

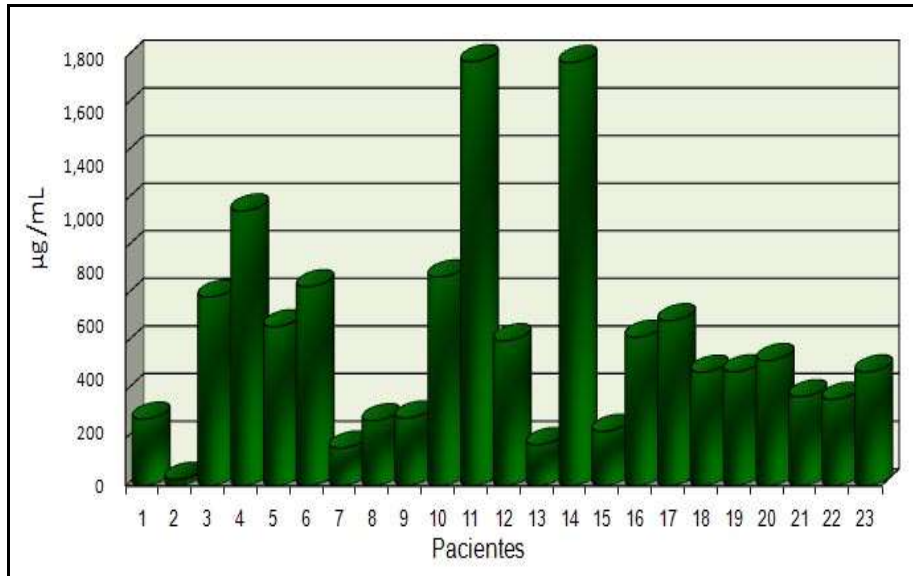


Figura 26. Niveles séricos de antiveneno (Fab2) medidos una hora posterior a la infusión estándar de 10 ampolletas de Antivipmyn®

El faboterapico Antivipmyn® que se utilizó en este estudio se administró a una dosis de inicio de 10 ampolletas diluidas en 400 cc. de solución salina en forma intravenosa en una hora (para completar 500 cc. con el antiveneno), posteriormente y de acuerdo a la evolución clínica que cada paciente presentó en las evaluaciones establecidas con horario (a las 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas posteriores al ingreso), se determinó la necesidad de utilizar dosis extra de antiveneno, el criterio establecido fue que los signos y síntomas como dolor y edema, persistieran o progresaran, o bien que por laboratorio persistieran o se presentaran trombocitopenia y/o alteración en los tiempos de coagulación.

Bajo este concepto en 12 de los 23 pacientes (52.17 %) hubo la necesidad de administrar dosis extras de antiveneno. La cantidad complementaria de antiveneno se decidió de acuerdo al criterio personal del investigador, tomando

en cuenta tanto la sintomatología como el resultado de los exámenes de laboratorio.

Cuando fue necesario, se dieron dosis de 5 a 10 ampolletas de antiveneno diluidas en 200 cc de solución salina (para completar 250 cc.), y posteriormente fueron administradas durante las siguientes 4 horas.

Posteriormente, y pasadas 4 horas de haberse terminado de infundir el antiveneno, se definió si existía la necesidad de seguir administrando más antiveneno bajo los mismos criterios que ya se mencionaron.

En seis pacientes fue suficiente con la administración de la segunda dosis para el control de la sintomatología, pero en los otros seis pacientes hubo necesidad de administrar una tercera y hasta una cuarta dosis de antiveneno.

El rango de administración fue de 10 ampolletas a 11 pacientes hasta 40 ampolletas en un paciente, lo que representó que se administraran en promedio 17.38 ampolletas por paciente, y se tuvo una desviación estándar de 8.89. Se utilizaron 390 viales en total en el estudio.

La tabla 10 muestra las cantidades que se administraron a los pacientes de acuerdo a la clasificación clínica de los pacientes al ingreso.

TABLA 10

NÚMERO DE AMPOLLETAS DE ANTIVIPMYN® UTILIZADAS DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE A SU INGRESO

Cantidad	Estadio Clínico				Total Pac / amp
	I	II	III	IV	
10 ampolletas		8	3		11 (110)
15 ampolletas		1	2		3 (45)
20 ampolletas		1	2		3 (60)
25 ampolletas		1	2		3 (75)
30 ampolletas			1	1	2 (60)
40 ampolletas			1		1 (40)
TOTALES		11 / 140	11 / 220	1 / 30	23 (390)

De los 23 pacientes, 2 pacientes presentaron una reacción alérgica aguda posterior a la infusión del antiveneno que se manifestó por rash, prurito y angiodema, el cual se controló satisfactoriamente en ambos casos mediante la administración intravenosa de esteroides (hidrocortisona 500 mg IV PRN) y Clorfenilamina (Clorotrimeton®) a dosis de 10 mg. IV como dosis única.

El porcentaje de reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata (rash, urticaria y, angiodema) en el grupo de estudio fue de un 8.5 %, contra el porcentaje de pacientes que presentaron esta reacción en el grupo control (54 %); el análisis estadístico realizado a través de la prueba de Chi cuadrada, resultó con una $p = 0.0001$, en esta serie mediante el seguimiento por la consulta externa que se les hizo a los pacientes a las 2 semanas posteriores a

haberse dado de alta, no se encontró que hubiera datos de hipersensibilidad tardía (enfermedad del suero).

Durante el período de hospitalización 2 pacientes quienes inicialmente tuvieron un mejoría clínica y por laboratorio, desarrollaron aproximadamente 24 horas después una nueva alteración de sus exámenes de laboratorio, y además el edema que se había mantenido constante de nuevo aumentó conjuntamente con el dolor en la extremidad, fueron pacientes quienes requirieron reiniciar la administración de antiveneno, el cual ya se había suspendido en las evaluaciones previas, dichos signos y síntomas de nuevo disminuyeron al reiniciarse la infusión con dosis extras de antiveneno.

El tratamiento complementario para los pacientes fue la administración de antibióticos, de los cuales una Cefalosporina de primera generación a dosis de 1 gramo intravenoso cada 8 horas mientras estuvo hospitalizado fue suficiente. En 3 pacientes que desarrollaron otros datos como infección de la herida secundarias a una fasciotomía o bien presencia de bulas hemorrágicas en 2 pacientes, se decidió administrar además de la Cefalosporina ya mencionada Metronidazol a dosis IV de 500 mgs. cada 8 horas.

La profilaxis antitetánica se realizó en los 23 pacientes con toxoide (Tetanol[®]) y en 16 casos se administró además la globulina hiperinmune (Hipertet[®]).

El dolor se manejó a base de Ketorolaco 30 mgs. IV cada 8 horas PRN, en todos los pacientes, sin embargo 6 de ellos no fue suficiente (26 %), por lo que se alternó el Ketorolaco con Tramadol a dosis 100 mgs. IV cada 8 horas., con lo que fue suficiente para el control del dolor.

Durante el periodo de evolución intrahospitalaria, además de los 2 pacientes ya mencionados que tuvieron una reactivación en su sintomatología, y los que 2 que tuvieron una reacción alérgica de hipersensibilidad inmediata a la administración del antiveneno, en 3 de esos 4 pacientes mencionados hubo permanencia en las alteraciones de las plaquetas, el fibrinógeno y los tiempos de coagulación, por lo que se considera que 4 pacientes tuvieron complicaciones (17.4 %), en el grupo control las complicaciones fueron del orden del 38 %.

En 3 pacientes quienes tuvieron importante edema en las extremidades y con ausencia de pulsos, se les realizó Ultrasonido Doppler Venoso, el cual en los 3 casos se demostró la existencia de flujo venoso, parámetro suficiente para evitar que se procediera a realizar una fasciotomía. En un paciente con mordedura en la mano se le realizó un fasciotomía superficial en 2 de los dedos de la mano, sin embargo en este paciente ni se midió la presión intracorporamental ni se le realizó ultrasonido doppler.

El criterio de alta medica fue tener cuando menos 8 horas sin sintomatología y con normalización o tendencia hacia la normalización de los exámenes de laboratorio.

La estancia intrahospitalaria promedio fue de 2.8 días, con un rango de 1 a 6 días, con una desviación estándar de 1.54, mientras que en el grupo control la estancia promedio fue de 7.4 días, la diferencia resulto con una $p = 0.011$.

En esta serie no hubo mortalidad.

CAPITULO 6

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El tratamiento de las mordeduras por serpientes venenosas ha cursado a través de la historia con múltiples modalidades, cursando desde los tratamientos ancestrales basados en los remedios mágicos, pasando por las curas milagrosas debidas a designios y estigmas religiosos hasta llegar a nuestros días en donde la investigación de los fenómenos inmunológicos son la piedra desde donde descansa el tratamiento moderno, que sin duda alguna aún tendremos mucho por entender y aprender con el devenir de los años.

Este estudio se inició en Marzo del 2007 y se terminó en Noviembre del mismo año. Esta es una enfermedad que podemos considerar estacional, iniciándose en cuanto las serpientes despiertan de su período de hibernación al llegar las primeras temperaturas altas de la primavera y disminuyen notoriamente los accidentes con estos reptiles cuando las temperaturas de nuestra región empiezan a descender y los ofidios se refugian en sus madrigueras.

En los últimos 20 años que hemos tenido un seguimiento de estos casos observamos que existen 2 picos de incidencia bastante notorios, que es en los meses de Mayo y Junio, para disminuir discretamente en Julio y Agosto, pero nuevamente en Septiembre y Octubre se vuelve a encontrar un aumento en el número de los casos; en la serie del grupo control se aprecia que hace unos 15–20 años eran prácticamente nulos los casos en Diciembre y Enero y eventualmente alguno en Febrero, sin embargo en los últimos 5 años se aprecian cada vez con mayor frecuencia casos en meses que anteriormente no existían, que lo podemos interpretar en función del cambio climático que el mundo está experimentando. En este estudio no tenemos ningún caso durante el mes de Agosto, aunque si hubo accidentes, pero estos casos pertenecieron al grupo con criterios de exclusión.

En el 2007 se presentaron 48 casos, pero exclusivamente se incluyeron 23 en el estudio, uno de los criterios de exclusión del estudio fue la población pediátrica que representó aproximadamente el 20 % de los casos, y es un padecimiento de personas jóvenes como lo demuestra el promedio de edad de 35 años, como es de esperarse en todo el tipo de trauma.

La incidencia de casos de hace unos 15 años era de aproximadamente 20 casos anualmente, sin embargo en la actualidad tenemos desde hace 5 años una incidencia mayor a 40 casos anuales, fenómeno que fácilmente se puede explicar por el hecho de que cada vez con mayor frecuencia los humanos nos estamos acercando al territorio de las serpientes, con lo que la posibilidad de

tener encuentros con las mismas se torna mas probable, por ello la mayoría de los casos se presentan en el área rural o suburbana, y este punto es muy importante ya que la mayoría de los casos al ocurrir en poblaciones relativamente cercanas al Hospital Universitario de la UANL, y con las adecuadas vías de comunicación se manifiesta en el relativamente tiempo corta de evolución al ingreso, en el que mas del 95 % de los casos se presentaron antes de 3 horas, con lo que obviamente la enfermedad la podemos encontrar en fases mas tempranas, representada por el hecho de que la mayoría de los pacientes los encontramos en estadios clínicos 0, I y II, y es comprensible deducir que si un paciente a pesar de acudir tan rápidamente al auxilio medico se presenta con un grado de intoxicación mas severo (grados III o IV), es porque la cantidad de veneno inoculado en el paciente fue mayor.

El hecho de que el 70 % de los casos se presenten en pacientes del sexo femenino es explicable por el hecho de que un importante número de casos se debieron a actividades ocupacionales y recreativas, que puede ser la misma explicación para el predominio de lesiones en el lado derecho del cuerpo sobre el lado izquierdo. Como era de esperarse la mayoría de las lesiones se presentaron en las porciones más distales de las extremidades.

La sintomatología con la que se presentaron los pacientes estuvo de acuerdo con lo reportado en la literatura respecto a las mordeduras por serpientes de cascabel de nuestra zona, es decir la presencia del síndrome inflamatorio miotóxico y del síndrome hemorrágico (huellas de colmillos, dolor, edema,

parestias, equimosis, y alteraciones de los tiempos de coagulación). En otras zonas del país en los que los Bothrops provocan la mayoría de los casos, el síndrome hemorrágico es mas intenso, o bien en sitios como Sonora y Chihuahua en los que se encuentra la serpiente de cascabel del desierto de Mojave (*Crotalus scutulatus*), esta tiene un síndrome de predominio neurotóxico.

En este estudio se utilizó la clasificación clínica de Wood y Parrish modificada por McCullough y Gennaro (Tabla 1) que establece envenenamientos en grados de 0 al IV, porque considero que es sencilla, fácilmente entendible y que tiene parámetros objetivos para su interpretación como es la medida del edema a partir del sitio de la mordedura, sin embargo, dado que al revisar la literatura existen múltiples publicaciones que utilizan las clasificaciones de Christopher y Rodning (Tabla 2), y el Severity Snakebite Score (Tabla 3), se decidió clasificare a los pacientes también bajo sus parámetros con el objeto de poder en dado el caso extrapolar los resultados en función de los otros esquemas de clasificación y poder tener el grupos de pacientes en condiciones similares cuando se comparen con otros estudios.

La hipótesis de trabajo bajo la cual se propuso esta investigación fue la de demostrar la **seguridad** y la **eficiencia** del antiveneno contra el veneno de serpientes del género *Crotalus* elaborado con la fracción Fab2, por lo que es en base a los resultados clínicos y principalmente en los de laboratorio como se pretende comprobar la hipótesis.

La seguridad del antiveneno se demuestra tomando en cuenta el porcentaje de reacciones adversas del tipo de hipersensibilidad inmediata o anafilaxia, que se presentaron en esta serie, que fue de un 8.5 %. En la literatura se habla de porcentajes que van desde un 25 a un 75 %, y en el grupo control fue de un 54 % por lo que la diferencia estadística entre los grupos fue muy significativa al tener una $p = 0.0001$.

Otro parámetro de seguridad fue que las reacciones mencionadas fueron leves y fácilmente controladas con la dosis estándar de esteroides; además al dar seguimiento por la consulta de los pacientes encontramos que no se presentaron reacciones de hipersensibilidad tardía (enfermedad del suero).

La eficiencia del antiveneno se demostró por su capacidad de neutralizar el veneno circulante además de la mejoría en los síntomas y en las determinaciones de laboratorio entre la evaluación basal y las evaluaciones en las tomas 2 y 3.

Los resultados demostraron que en todos los casos excepto uno, los niveles de veneno encontrados en toma # 1 (NSV1) descendieron a cero en la toma # 2 (NSV2), es decir que el veneno circulante desapareció del suero a la hora de haberse terminado la infusión basal de 10 ampollas de Antivipmyn[®], siendo la diferencia entre ambas tomas muy significativa ($p = 0.00001$).

Las diferencias estadísticas para la normalización de los tiempos de coagulación (TTP), y los leucocitos también fueron muy significativas estadísticamente ($p = 0.01958$ y $p = 0.009$ respectivamente).

Era de esperarse que los niveles de TP y plaquetas también tuvieran un comportamiento semejante, sin embargo los resultados no demostraron una diferencia estadísticamente significativa. No obstante es pertinente señalar de los valores de p en ambos casos se encontraron en cantidades limítrofes para hacer una diferencia significativa.

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue determinar si existe una correlación entre los niveles de veneno al ingreso y los datos clínicos manifestados por clasificación clínica, ya fuera con el sistema de McCullough y Gennaro o por el sistema del SSS, al analizar los datos no se pudo establecer que existiera esta correlación, la explicación a esto es que el nivel de veneno es medido en suero, es decir señala la cantidad de veneno circulante que puede representarse por los datos sistémicos y probablemente por los parámetros de coagulación, mientras que los sistemas de clasificación clínica miden tanto el daño local como el sistémico pero se enfocan mas hacia el primero.

En relación a los reactantes de fase aguda, la PCR se encontró incrementada en 3 pacientes al ingreso, y posteriormente se elevó en hasta 8 pacientes que característicamente se encontraron en los grados de envenenamiento mas intenso (grados III y IV), teniendo una diferencia

estadísticamente muy significativa ($p = 0.0046$), que se puede interpretar sobre la base de que en estos pacientes que la persistencia de la elevación de la PCR indica que aún existe veneno no neutralizado a partir de la lesión local y es un indicador de la necesidad de que se requieren dosis adicionales de antiveneno.

Otro de los reactantes de fase aguda la VSG tuvo un comportamiento semejante al de la PCR, sin embargo dado que desde el inicio un mayor número de pacientes la tenían elevada, y el número de pacientes que siguieron persistentemente con los niveles elevados fue discretamente mayor, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, pero su significado es el mismo, si la VSG persiste elevada, entonces sigue veneno no neutralizado en la lesión original.

Uno de los parámetros mas importantes para evaluar la eficiencia del antiveneno es la disminución en las complicaciones que disminuyó de un 38 % a un 17 %, siendo las inmunológicas (reacción anafiláctica) y las hematológicas (persistencia de TTP prolongado).

Durante el estudio se observó en 2 pacientes el denominado re envenenamiento, es decir cuando una vez que los síntomas han disminuido y que incluso la determinación de niveles de veneno (NVS2) demostró que no había veneno circulante a la hora posterior a la dosis inicial de antiveneno, aparecen de nuevo datos clínicos y de laboratorio de envenenamiento, este fenómeno se explican por el hecho de que una vez que la vida media de las

moléculas Fab circulantes en la sangre ha terminado o porque se porque se han eliminado, persisten moléculas de veneno que no se neutralizaron a partir de la lesión original, o bien que se desligaron, y pasen a la circulación provocando el fenómeno de re envenenamiento.

El esquema de tratamiento empleado que fue a base de bolos de 10 ampolletas infundidas en una hora proporciona una elevada dosis de ataque inicial, pero al eliminarse el antiveneno aparecen de nuevo síntomas, observación que ya se había descrito para los antiveneno de tercera generación con moléculas de 50,000 Daltons, y que se presumía que no sucedería con los Fab2 porque son moléculas mas grandes (100,000 Daltons), y que por lo tanto su velocidad de aclaración sería mas retardada. El hecho es que a pesar los Fab2 son de mayor tamaño, aún así no fue suficiente su vida media para neutralizar por mas tiempo los síntomas, por lo tanto creo que se necesitan de acuerdo a estas observaciones realizar otros estudios que comparen un esquema de administración en bolo, contra un esquema de administración en infusión continua con determinaciones seriadas de niveles de veneno y antiveneno, en el que se establezcan mas determinaciones de niveles séricos de veneno y antiveneno, probablemente unas 5, ya que en nuestro estudio solo se midieron niveles basales y niveles una post infusión.

Otro parámetro muy importante de eficiencia del antiveneno es el de la estancia intrahospitalaria, la cual disminuyó notablemente a menos de la mitad del tiempo entre el grupo control y el grupo de estudio, datos que al ser

sometidos al análisis estadístico demostraron una diferencia muy significativa obteniéndose un valor de $p = 0.011$.

En Conclusión:

1. El antiveneno Antivipmyn® producido con la fracción Fab2 demostró ser seguro, ya que el porcentaje de reacciones adversas al medicamento es menor que el porcentaje encontrado con otros antivenenos.
2. La eficiencia del antiveneno Antivipmyn® se demostró a través de la disminución de las complicaciones y de la estancia hospitalaria.
3. El antiveneno Antivipmyn® neutraliza los signos y síntomas producidos por el envenenamiento demostrado a través de la determinación de los niveles séricos de veneno, y por la normalización de los exámenes de laboratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Mierop LSH. Poisonous snakebite: A review. I. The snakes and their venom. J Florida Med Assn. 63.1976.191-200.
2. Van Mierop LSH. Poisonous snakebite: A review. II. Symptomatology and Treatment. J Florida Med Assn. 63.1976. 201-209.
3. Russell FE, Carlson RW, Wainschel J, Osborne AH. Snake Venom Poisoning in the United States. JAMA. 223.4.1975. 341-344.
4. Snyder CC, Knowles RP. Snakebites: Guidelines for practical management. Postgrad Med. 83.6. 1988. 52-74.
5. Russell FE. Snakebite. En: 1989 Medical and Health Annual. (ed), Chicago: Encyclopaedia Britannica, 1989; 443-446.
6. Juliá ZJ. Reptiles Mexicanos de importancia para la salud pública y su distribución geográfica. Sal Publ Mex. 23.4. 1981. 329-343.
7. Tay ZJ, Castillo AL, Romero CR, Julia ZJ, Velazco CO. Accidentes por mordedura de animales ponzoñosos. Rev Fac Med Mex. 23. 1980. 7-
8. Tay ZJ, Castillo AL, Romero CR. Tratamiento de las mordeduras por serpientes ponzoñosas. Sal Publ Mex. 23.5. 1981. 457-472.
9. Wood JT, Hoback WW, Green TW. Treatment of snake venom poisoning with ACTH and cortisone. Virginia Med Monthly. 82. 1953. 130-135.

10. Parrish HM. Poisonous Snakebite Resulting in Lack of Venom Poisoning. *Virginia Med Monthly*. 86. 1959. 396-401.
11. McCollough NC, Gennaro JF. Treatment of Venomous Snakebite in the United States. *Clin Toxicol*. 3.3. 1970. 483-500.
12. American College of Surgeons, Emergency Department Management of Poisonous Snake Bites. Committee on Trauma, February 1981.
13. Buntain WL. Snake and Insect Bites. En: Welch K.J., Ravitch J.G., (Fourth ed.) *Pediatric Surgery*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986; 203-209.
14. Glass TG. Management of Poisonous Snakebite. San Antonio TX, Crumrine, 1986.
15. Curry SC, Horning D, Brady P y col. The Legitimacy of Rattlesnake Bites in Central Arizona. *Ann Emerg Med*. 18.6. 1989. 658-663.
16. Glass TG. Early Debridement in Pit Viper Bites. *JAMA*. 235.23. 1976. 2513-2516.
17. Christopher DG, Rodning CHB. Crotalidae Envenomation. *Southern Med J*. 79.2. 1986. 159-162.
18. Mc Gill Charles W, Amoury Raymond. Bites in Pediatric Surgery. En: Holder TM, Ashcraft KW., (1st. ed) *Pediatric surgery*. Philadelphia: W B. Saunders Company, 1980; 102-111.
19. Wasserman GS. Wound Care of Spider and Snake Envenomations. *Ann Emerg Med*. 17.12. 1988. 1331-1335.
20. Pérez de la Mora S, Pérez AM, García GP. Estudios de protección cruzada entre sueros y venenos de las especies más comunes de serpientes mexicanas. *Rev Inv Salud Pública (Mex)*. 32. 1972. 145-157.

21. Goldstein EJC, Citron DM, González H y col.: Bacteriology of rattlesnake venom and implications for therapy. *J Infect Dis.* 140. 1979. 818-821.
22. Callaham M. Controversies in Antibiotic Choices for Bite Wounds. *Ann Emerg Med.* 17.12. 1988. 1321-1330.
23. Reid HA, Theakston R.DG. The Management of snake bite. *World Health Organization.* 61.6. 1983. 885-895.
24. Otten EJ. Antivenin Therapy in the Emergency Department. *Am J Emerg Med.* 1. 1983. 83-93.
25. Schottler W.HA. Antihistamine, ACTH, Hidrocortisone and Anesthetics in Snake Bite. *Am J Trop Med Hyg.* 3. 1954. 1083-1091.
26. Sotelo-Cruz N, Cruz-Ozuna SL. Mordedura por serpiente de cascabel en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 43.1986. 558-556.
27. Clark RW MAJ. Cryotherapy and Corticosteroids in the Treatment of Rattlesnake Bite. *Milit Med.* 136. 1971. 42-44.
28. Buntain WL. Successful Venomous Snakebite Neutralization with Massive Antivenin Infusion in a Child. *J Trauma.* 23.11. 1983. 1012-1014.
29. Garfin SR, Castilona RR, Mubarak S.J y col. Rattlesnake bites and Surgical Descompresion. Results using a Laboratory Model. *Toxicon.* 22.2. 1984. 177-182.
30. Garfin SR, Castilona RR, Mubarak SJ y col.: The Effect of Antivenin on Intramuscular Pressure Elevations Induced by Rattlesnake Venom. *Toxicon.* 23.4 1985. 667-688.
31. Burch JM, Agarwal R, Mattox KL y col. The Treatment of Crotalid Envenomation without Antivenin. *J Trauma.* 28.1 1988. 35-43.

32. Garfin SR. Rattlesnake Bites: Current Hospital Therapy. *Western J Med.* 137.5 1982. 411-412.
33. Henderson M, Dujon EB. Snake Bites in Children. *J Ped Surg.* 8.5. 1973. 729-723.
34. Jurkovich GJ, Luterman A, McCullar K y col. Complications Of Crotalidae Antivenin Therapy. *J Trauma.* 28. 7. 1988. 1032-1037.
35. Lockhart WE. Pitfalls in Rattlesnake Bite. *Tex Med.* 66. 1970. 42-43.
36. Parrish HM, Goldner JC, Silberg SL. Comparison Between Snakebites in Children and Adults. *Pediatrics.* 36.2. 1965. 251-256.
37. Riffer E, Curry SC, Gerkin R. Successful Treatment with Antivenin of Marked Thrombocytopenia without Significant Coagulopathy Following Rattlesnake Bite. *Ann Emerg Med.* 16.11. 1987. 1297-1299.
38. Russell FE, Ruzic N, Gonzalez H. Effectiveness of Antivenin (Crotalidae) Polyvalent Following Injection of Crotalus Venom. *Toxicon.* 11. 1973. 461-464.
39. Talpers SS, Bergin JJ. Venomous Snakebite. *Postgrad Med.* 80.1. 1986. 53-55.
40. Snyder CC. Malevolent Inflictions: Bites and Stings. En: Shires G.T., (Third ed.) *Principles of Trauma Care.* New York: McGraw-Hill, 1985; chapter 11, 199-231.
41. Roberts Robert S, Csencsitz Thomas A, Heard Charles W. Upper extremity compartment syndromes following pit viper envenomation *Clin Orthop and related research.* 193. 1985. 184-188.
42. Garfin SR, Castilona RR, Mubarak SJ y col. Role of Surgical Decompression in Treatment of Rattlesnake Bites. *Surg Forum.* 30. 1979. 502-504.

43. Stewart RM, Page CP, Schwesinger WH y col. Antivenin and Fasciotomy/Debridment n the Treatment of the Severe Rattlesnake Bite. Am J Surg. 158. 1989. 543-547.
44. Curry SC, Kraner JC, Kunkel DB y col. Noninvasive Vascular Studies in Management of Rattlesnake Envenomations to Extremities. Ann Emerg Med. 14.1 1985. 1081-1084.
45. Hinze, John David., Baker, James A., Russel, Jones T., Winn, Richard E. Life-threatening upper airway edema caused by distal rattlesnake bite. Ann Emerg Med. 1. 38. 2001. 79-82.
46. Holstege, Christopher P., Miller, Mary Beth., Wermuth, Mary., Furbee, Brent., Curry, Steven C. Crotalid snake envenomation. Critical Care Clinics. 13. 4. 1997. 889-921.
47. Guiso, John A. Severe Toxicity from Crotalid Envenomation after early resolution of Symptoms. Ann Emerg Med. 26. 3. 1995. 387-389.
48. Dart, Richard C., Hurbult, Katherine M., Garcia, Ray., Boren, James. Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite. Ann Emerg Med. 27. 3. 1996. 321-326.
49. Moss, Steven T., Bogdan, Greg., Dart, Richerd C., Nord, Sean P., Williams, Saralyn R. Association of Rattlesnake Bite location with severity of clinical manifestations. Ann Emerg Med. 30. 1. 1997. 58-61.
50. Otten, Edward J., McKimn, Douglas. Venomous snakebite in a patient allergic to horse serum. Ann Emerg Med. 12. 1983. 624-627.
51. Budzynski, Andrei Z., Pandya, Bharat. V., Rubin, Ronald N., Brizuela, Barbara S., Soszka, Tomasz., Stewart, Gwendolyn J. Fibrinogenoltic Afibrinogenemia After Envenomation by Western Diamondback Rattlesnake (*Crotalus atrox*). Blood. 63. 1. 1984.1-14.
52. Curry, Steven C., Kunkel, Donald B. Death from a Rattlesnake Bite. American Journal of Emergency Medicine. 3. 3. 1985. 227-235.

53. Hardy, David L. Fatal Rattlesnake Envenomation in Arizona. *Clinical Toxicology*. 24.1.1986. 1-10.
54. Griffen, David., Ward, D. J. Significant Envenomation From a Preserved Rattlesnake Head (in a Patient With a History of Immediate Hypersensitivity to Antivenin). *Ann Emerg Med*. 15. 8. 1986. 955-958.
55. Ownby, Charlotte L., Geren, Collis R. Pathogenesis of Hemorrhage induced by Hemorrhagic Proteinase IV From Timber Rattlesnake (*Crotalus horridus horridus*) Venom. *Toxicon*. 25. 5.1987. 517-526.
56. Winert, Willis A., Chan, Linda. Rattlesnake Bites in Southern California and Rationale for Recommended Treatment. *West J Med*. 148. 1988. 37-44.
57. Davidson, Terence M. Intravenous Rattlesnake Envenomation. *West J Med*. 148. 1988. 45-47.
58. Bates, Mark C., Wedin, Gregory P., Warren, Stafford G., Seodler, David E. Approach to the Patient With Severe Rattlesnake Envenomation. *West Virginia Medical Journal*. 84. 1988. 398-403.
59. Kjellstrom, Thomas B. Acute Pancreatitis After Snake Bite. *Acta Chir Scand*. 155. 1989. 291-292.
60. Hogan, David E., Dire, Daniel J. Anaphylactic Shock Secondary to Rattlesnake Bite. *Ann Emerg Med*. 19. 7. 1990. 814-816.
61. Forks, Thomas P. Evaluation and Treatment of Poisonous Snakebites. *American Family Physician*. 50. 1. 1994. 123-130.
62. Gold, Barry S. Wingert, Willis A. Snake Venom Poisoning in the United States: A Review of Therapeutic Practice. *Southern Med J* 87. 6. 1994. 579-589.
63. Davidson, Terence M., Shafer, Susan F. Rattlesnake bites. Guidelines for aggressive treatment. *Postgraduate Medicine*. 96. 1. 1994. 107-114.

64. Lewis, James V., Portera, Charles A. Rattlesnake Bite of the Face: Case Report and Review of the Literature. *The American Surgeon*. 60. 1994. 681-682.
65. Leslie, Boyer V., Seifert, Steven A., Clark, Richard F., McNally, Jude T., Williams, Saralyn R., Nordt, Sean P., Walter, Frank G., Dart, Richard C. Recurrent and Persistent Coagulopathy Following Pit Viper Envenomation. *Arch Intern Med*. 159. 7. 1999. 706-710.
66. Rosen, Patricia B., Leiva, Jorge I., Ross, Charles P. Delayed Antivenom Treatment for a Patient After Envenomation by *Crotalus atrox*. *Ann Emerg Med*. 35. 1. 2000. 86-88.
67. Ralidis, Phillip M. Medical Treatment of Reptile Envenomation: A Review of the Current Literature. *Top Emerg Med*. 22. 2. 2000. 16-36.
68. McKinney, Patrick E. Out-of-hospital and interhospital management of crotaline snakebite. *Ann Emerg Med*. 37. 2. 2001. 168-174.
69. Hall, Edward L. Role of surgical intervention in the management of crotaline snake Envenomation. *Ann Emerg Med*. 37. 2. 2001. 175-180.
70. Dart, Richard C., McNally, Jude. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. *Ann Emerg Med*. 37. 2. 2001. 181-188.
71. Seifert, Steven A., Boyer, Leslie V. Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: part 1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunoglobulin antivenoms and related antibodies. *Ann Emerg Med*. 37. 2. 2001. 189-195.
72. Boyer, Leslie V., Seifert, Steven A., Cain, Jeffrey S. Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: part 2. Guidelines for clinical management with crotaline Fab antivenom. *Ann Emerg Med*. 37. 2. 2001. 196-201.

73. Nelson, Lewis. Crotalid snakebite. *Emerg Med.* 33. 5. 2001. 87-88.
74. Offerman, Steven R., Smith, Timothy S., Derlet, Robert W. Does the aggressive use of polyvalent antivenin for rattlesnake bites result in serious acute side effects?. *West J Med.* 175. 2001. 88-91.
75. LoVecchio, F. Snakebite envenomation in children: a 10 year retrospective review. *Wilderness Environ Med.* 12. 3. 2001. 184-189.
76. Galli, Robert. The antivenin is safe, but its future is uncertain. *West J Med.* 175. 2. 2001. 91-92.
77. Dart, Richard C., Seifert, Steven A., Boyer, Leslie V., Clark, Richard F. A Randomized Multicenter Trial of Crotalinae Polyvalent Immune Fab (Ovine) Antivenom for the Treatment for Crotaline Snakebite in the United States. *Arch Intern Med.* 161. 16. 2001. 2030-2036.
78. Bond, Randall G. Contraversies in the Treatment of Pediatric Victims of Crotalinae Snake Envenomation. *Clin Ped Emerg Med.* 2. 3. 2001. 192-202.
79. Juckett, Gregory. Venomous Snakebites in the United States: Management Review and Update. *Am Fam Physician.* 65. 7. 2002. 1367-1374.
80. Rhua, Anne Michelle., Curry, Steven C., Behuler, Michael., Katz, Ken., Brooks, Daniel E., Graeme, Kimberlie A., Wallece, Kevin., Gerkin, Richard., LoVecchio, Frank., Wax, Paul., Selden, Brad. Initial postmarketing experience with crotalidae polyvalent immune Fab for treatment of rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med.* 39. 6. 2002. 609-615.
81. Yip, Luke. Rational use crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) in the management of crotaline bite. *Ann Emerg Med.* 39. 6. 2002. 648-650.
82. Clark, Richard F., McKinney, Patrick E., Chase, Peter B., Walter, Frank G. Immediate and delayed allergic reactions to Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom. *Ann Emerg Med.* 39. 6. 2002. 671-676.

83. Gold, Barry S., Dart, Richard C., Barish, Robert A. Bites of Venomous Snakes. *N Engl J Med.* 347. 5 2002.347-356.

84. McNally, Bob. Snakebite. *The American Hunter.* 30. 8. 2002. 91-92.

85. Offerman, Steven R., Bush, Sean P., Moynihan, James A., Clark, Richard F. Crotaline Fab Antivenom for the Treatment of Children With Rattlesnake Envenomation. *Pediatrics.* 110. 5. 2002. 968-971.

86. Nuchpraryoon, I., Garner, P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom. *The Cochrane Library.* 2002.***.

87. Bush, Sean P., Green Steven M., Moyninhan, James A., Hayes, William K., Cardwell, Michael D. Crotalidae polyvalent immune fab (ovine) antivenom is efficacious for envenomations by southern pacific rattlesnakes (*Crotalus helleri*). *Ann Emerg Med.* 40. 6. 2002. 619-624.

88. Tanen, David A., Danish, David C., Clark, Richard F. Crotalidae polyvalent immune Fab antivenom limits the decrease in perfusion pressure of the anterior leg compartment in a porcine crotaline envenomation model. *Ann Emerg Med.* 41. 3. 2003. 384-390.

89. Holstege, Christopher P., Wu, Jeffrey., Baer, Alexander B. Immediate hypersensitivity reaction associated with the rapid infusion of crotalidae polyvalent immune Fab (ovine). *Ann Emerg Med.* 39. 6. 2002. 677-679.

90. LoVecchio, F. Serum sickness following administration of antivenin (Crotalidae) polyvalent in 181 cases of presumed rattlesnake envenomation. *Wilderness Environ Med.* 14. 4. 2003. 220-221.

91. Bush, Sean P., Jansen, Paul W. Severe rattlesnake envenomation with anaphylaxis and rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med.* 25. 6. 1995. 845-848.

92. Cowles, Robert A., Colleti, Lisa M. Presentation and treatment of venomous snakebite in a Northern Academic Medical Center. *Am Surg.* 69. 5. 2003. 445-449.

93. Shaw, Brian A., Hosalkar, Harish S. Rattlesnake bites in children: Antivenin treatment and surgical indications. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 84. 9. 2002. 1624-1629.
94. Suze, G D., Moncada, S., González., Alagón, A. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumor necrosis factor, enzymes, glucosa and venos concentration following Tityus scorpion swing. *Toxicon*. 41. 2003. 367-375.
95. Tay Zavala J., Díaz Sánchez J. G., Serpientes y reptiles de importancia médica en México. *Rev Fac Med UNAM*, Vol. 45 No. 5 2002. 212-219.
96. Dart RC, Seifert SA, Carroll L, et al. Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. *Ann Emerg Med*. 1997;30: 33-39.
97. Bogdan GM, McKinney P, Porter RS, et al. Clinical efficacy of two dosing regimens of affinity purified mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab (CroFab). *Acad Emerg Med*. 1997;4:518.
98. Sistema único de información para la vigilancia epidemiológica 2005, casos por mordeduras por serpiente (X20).
99. <http://www.herper.com/venom/treat.html>
- 100 Hawgood, B. J. "Pioneers of anti-venomous serotherapy: Dr Vital Brazil (1865-1950)". *Toxicon*. 30,5-6(1992)573-9.
- 101 Pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationships of Inmunoglobulin therapy for envenomation. Gutierrez JJ, León G. *Clin Pharmacokinetic*. 42 (8): 721-741. 2003.
- 102 Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed Rabbits: Toward an opmization of antivenom therapy. Gilles Riviere and cols. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281: 1-8, 1997.

103 Farmacocinética de un antídoto antialacránico F(ab')₂ en voluntarios sanos. Vázquez H., Chávez-Haro A., et al. *Toxicon* 46: 797-805, 2005.

APENDICES

APENDICE A

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Se me ha invitado y he aceptado participar voluntariamente en el proyecto de investigación **"Estudio de la eficacia y seguridad del antiveneno producido con la fracción Fab2 en el manejo de las mordeduras por serpientes del genero *Crotalus*"**.

- Entiendo que el propósito de este estudio es investigar la seguridad y eficacia del antiveneno utilizado para contrarrestar los efectos del veneno de serpientes llamado Antivipmyn®. Se me ha explicado que el Antivipmyn® ya se ha probado en otros estudios anteriormente, y que está aprobado para su utilización en humanos, pero que aún se desconocen los efectos que tiene el medicamento sobre algunas pruebas de laboratorio y que tampoco se han publicado los resultados del tratamiento en estudios prospectivos y controlados.
- Entiendo y acepto que los médicos que conducen la investigación me interrogarán y examinar en varias ocasiones
- Entiendo y acepto que los médicos que conducen la investigación me solicitarían que proporcione muestras de sangre y orina para los exámenes de control del estudio.
- Se me ha explicado que para obtener las muestras de sangre se me realizarán punciones en los brazos, y que estas pueden causar dolor leve, y que pueden sangrar e incluso llegar a infectarse, pero que los médicos están preparados para resolver esta complicación.
- Entiendo y acepto que además del medicamento de estudio se me administrarán los medicamentos y se me realizarán los procedimientos que los médicos que conducen la investigación crean pertinentes para el manejo integral de mi problema.
- Se me ha explicado que existe la posibilidad de desarrollar alguna reacción alérgica al medicamento ya que su origen es a partir de suero de caballos, entiendo que una reacción alérgica puede ser peligrosa aún para la vida, pero los médicos me han explicado que están preparados para atenderme si ocurriera esta complicación.
- Se me ha explicado que las mordeduras de serpientes venenosas pueden causar daños severos en el sitio de la mordedura e incluso en otras partes del cuerpo, incluyendo pérdida de dedos, o de piel, sangrados, y que aunque rara vez pueden conducir a la muerte si no son tratadas con antivenenos ya que estos detienen la progresión del envenenamiento en todo el cuerpo.
- Se me ha explicado y he aceptado que tomarán fotografías del sitio de la lesión, pero que estas, además de todos los datos que se obtengan de mi tratamiento se mantendrán confidenciales y se utilizarán exclusivamente para los fines de la investigación.
- Se me ha explicado que puedo en cualquier momento abandonar el protocolo de estudio sin perjuicio de mi tratamiento.

- Entiendo y acepto que los gastos que emanen de este tratamiento serán exentados de mi cuenta hospitalaria y serán absorbidos por el comité que conduce la investigación.
- Entiendo y acepto que una vez que sea dado de alta se me citará y acudiré a la consulta externa del hospital para revisar mi evolución y para tomar muestras finales de sangre.
- Se me ha explicado que el Médico responsable de la Investigación es el Dr. Rodolfo Márquez Martín, a quien puedo contactar las 24 horas del día en el teléfono 8063-1769 para que me resuelva cualquier duda.

Nombre y firma del paciente: _____

Dr. Rodolfo Márquez Martín
Ced Prof. 1232290
Médico responsable del paciente

Testigo
Nombre y firma

Monterrey, N L. a _____ del mes de _____ de 200 ____.

APENDICE B

FORMATO DE REPORTE DE CASOS (FRC)

**FORMATO DE REPORTE DE CASOS DEL PROTOCOLO DE MANEJO DE MORDEDURAS
POR CROTALOS CON ANTIVIPMYN®**

DEMOGRAFIA

PACIENTE # _____ Fecha y hora _____

NOMBRE _____ Registro: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: ____ Años Sexo: 1 = Varón 2 = Mujer

Domicilio _____ Tel. _____

Otro contacto _____ Tel _____

HISTORIA DEL EVENTO

Lugar, fecha y hora del accidente:

PEEA:

¿Recibió manejo inmediato y prehospitalario? _____

¿Tuvo auxilio médico previo? 1 = Si 2 = No Si la respuesta es Si, ¿Qué tipo de auxilio tuvo?:

Antiveneno: 1 = Si 2 = No ¿Cuál y cuánto? _____

Antibióticos: 1 = Si 2 = No ¿Cuál y cuánto? _____

Esteroides: 1 = Si 2 = No ¿Cuál y cuánto? _____

Antihistamínicos: 1 = Si 2 = No ¿Cuál y cuánto? _____

Fasciotomías: 1 = Si 2 = No ¿Porqué? _____

Otro tipo de manejo 1 = Si 2 = No ¿Cuál? _____

ANTECEDENTES MEDICOS

Alergias Uso de esteroides 1 = Si 2 = No Especificar _____

Diabetes Uso antihistamínicos 1 = Si 2 = No Especificar _____

Cardiacos Uso antivenenos 1 = Si 2 = No Especificar _____

Otros 1 = Si 2 = No Especificar _____

EVALUACIÓN AL INGRESO

PACIENTE N° ____

Signos Vitales: Pulso ____]/min FR. ____ /min TA _____ Temp. _____

Hallazgos locales y síntomas generalesSitio de la mordedura 1 = Pie 2 = Pierna 3 = Muslo 4 = Dedos mano

5 = Mano 6 = Antebrazo 7 = Brazo 8 = Otro Especificar _____

Lado de la mordedura 1 = Derecho 2 = IzquierdoEdema 1= Si 2= No ¿Cuántos cms. proximal a las huellas de mordida? _____

Perímetro de la extremidad 5 cms. por encima del las huellas de la mordedura _____

Signos y síntomas: 1 = Si 2= No	Hallazgos de Laboratorio
Huellas colmillos <input type="checkbox"/>	Hemoglobina <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> g/
Dolor <input type="checkbox"/>	Hematocrito <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> %
Nauseas <input type="checkbox"/>	Leucocitos <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> 10 ³ /mm ³
Vómitos <input type="checkbox"/>	Diferencial: _____
Visión borrosa <input type="checkbox"/>	TP <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> seg.
Cefalea <input type="checkbox"/>	TTP <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> seg.
Sangrado <input type="checkbox"/>	INR <input type="text"/> <input type="text"/>
Equimosis <input type="checkbox"/>	Plaquetas <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 10 ³ /mm ³
Hipersensibilidad <input type="checkbox"/>	VSG <input type="text"/> <input type="text"/> mm/seg.
Paresias <input type="checkbox"/>	PCR <input type="text"/> <input type="text"/>
Parestesias <input type="checkbox"/>	Fibrinógeno
Flictenas <input type="checkbox"/>	Glucosa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
Diaforesis <input type="checkbox"/>	NUS <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dl
Escalofrios <input type="checkbox"/>	Creatinina <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dl
Especificar	CPK <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> UI/L

EGO: _____

Radiografías / Ultrasonido doppler: _____

Estadio clínicoClasificación de McCullough 0= No envenenamiento 1= I 2= II 3= III 4= IVClasificación Christopher y Rodning 0= No envenenamiento 1= Leve
2= Moderado 3= SeveroSeverity Snakebite Score

EVOLUCIÓN

PACIENTE N° _____ Fecha y hora _____

Fecha y Hora de alta: _____ Costo de atención: \$ _____

EVENTOS ADVERSOS

PACIENTE N° _____ Fecha y hora _____

Tipo	
Comienzo	
Duración	
Frecuencia	
Intensidad	
Severidad	
Relación con el medicamento del estudio	
Acción tomada	
Desenlace	

PACIENTE N° ____ Fecha y hora _____

REGISTRO Y CONTROL SIGNOS Y SÍNTOMAS

	Ingreso	2 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	36 hrs.	48 hrs	72 hrs.				Alta	10 días
Presión													
Pulso													
Frec resp													
Temperatura													
Dolor													
Nauseas													
Vómitos													
Cefalea													
Visión borrosa													
Paresias													
Parestesias													
Sangrados													
Diaforesis													
Flictenas													
Rash													
Urticaria													
Edema en cms													
Otro especificar													
Otro especificar													
Otro especificar													

PACIENTE N° _____ Fecha y hora _____

REGISTRO Y CONTROL DE MUESTRAS DE LABORATORIO

	Ingreso	2 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	36 hrs.	48 hrs.	72 hrs.			Alta	10 días
Niv. Veneno												
Niv. Antiven												
Hemoglobina												
Hematocrito												
Leucocitos												
Plaquetas												
TP												
TTP												
INR												
Fibrinógeno												
VSG												
PCR												
Glucosa												
NUS												
Creatinina												
CPK												
Electrolitos												
Otros												
Otros												

VSG= Velocidad de sedimentación globular PCR= Proteína C reactiva NSV = Niveles séricos de veneno NSA = Niveles séricos de antiveneno

APENDICE C
RECONSTITUCIÓN DEL MEDICAMENTO

RECONSTITUCIÓN DEL MEDICAMENTO

- Cada frasco de medicamento es preparado quitando la tapa de aluminio para exponer el tapón gris.
- El tapón se limpia con alcohol utilizando el procedimiento estéril estándar.
- A cada frasco, se agregan aproximadamente 10 mL de solución salina (que se obtienen de una bolsa de 500 mL de solución salina, utilizando el procedimiento estéril estándar y una jeringa estándar de 10 mL) y posteriormente se inyecta en el frasco del medicamento.
- Se agita cada frasco lo suficiente para disolver todo el medicamento, el contenido del frasco debe ser claro con la disolución completa.
- Se transfiere cada frasco reconstituido a una jeringa estéril (nuevamente utilizando el procedimiento estéril estándar) y se volverá a inyectar los contenidos en la bolsa de solución salina de 500 mL.
- Se pega una etiqueta impresa del medicamento a la bolsa de 500 mL y se coloca otra en la página apropiada de la página del FRC.

APENDICE D

MEDICAMENTO DEL ESTUDIO

MEDICAMENTO DEL ESTUDIO

Formulación del medicamento del estudio Antivipmyn®

- Faboterápico polivalente antiofídico.
- Contiene no menos del 85% F(ab)₂ puro, no más del 13% de proteína de bajo peso molecular y está libre de IgG completa.
- Se encuentra disponible en frascos con liofilizado para reconstituir en 10 mL de una solución estéril y libre de pirógenos de apariencia de color blanco o amarillo claro, sólido y poroso, libre de cualquier materia particular.
- Cuando se agrega la solución salina, el polvo se disuelve rápidamente y el líquido resultante es un líquido opalescente de color amarillo-verde. El producto se ve claro con la disolución total.
- El pH se encuentra entre 6.0 – 7.0, con una capacidad neutralizante no menor de 780 DL₅₀ de *Bothrops sp* y 200 DL₅₀ de *Crotalus sp*.

APENDICE E

HORARIO DE LA TOMA DE MUESTRAS DE LABORATORIO PROTOCOLO DE MORDEDURAS DE SERPIENTES TRATADAS CON ANTIVIPMYN®

**HORARIO DE LA TOMA DE MUESTRAS DE LABORATORIO
PROTOCOLO DE MORDEDURAS DE SERPIENTES
TRATADAS CON ANTIVIPMYN®**

	Ingreso		2 hrs.	8 hrs.	12 hrs.	24 hrs.	36 hrs.	48 hrs.	72 hrs.	PRN
Hemoglobina	☺	Administración del Antivipmyn		☺		☺		☺	☺	
Hematocrito	☺			☺		☺		☺	☺	
Leucocitos	☺			☺		☺		☺	☺	
Plaquetas	☺			☺		☺		☺	☺	
TP	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
TTP	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
INR	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
Fibrinógeno	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
VSG	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
PCR	☺			☺	☺ *	☺	☺ *	☺	☺	
Glucosa	☺					☺		☺	☺	
NUS	☺					☺		☺	☺	
Creatinina	☺					☺		☺	☺	
CPK	☺					☺		☺	☺	
NSV	☺		☺							
NSA	☺		☺							
Electrolitos	☺					☺				
EGO	☺									
Fotografía	☺			☺		☺				
Otros										

VSG= Velocidad de sedimentación globular PCR= Proteína C reactiva NSV = Niveles séricos de veneno,
NSA = Niveles séricos de antiveneno ☺ * Solo Si hay alteración en muestra previa

APENDICE F

**FORMATO DE LA BASE DE DATOS COMPUTACIONAL PARA CAPTURA
DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN EL FRC ELABORADA EN
MICROSOFT ACCESS®**

APÉNDICE F

Crotalos 2007

Expediente: 432770.5 **Nombre:** Fashian Casa Gavilan **Edad:** 76 **Sexo:** M **Prct doctorado:** **# Consecutivo Prot:**
Domicilio: Comendadora 777 Cal. Santa Catalina **Fecha In:** 06-Abr-07 **Hora Ing:** 10:00
Otro Contactado: **Recebió manejo PH:** **Antiven:** **Antib:** **Esternide:** **Antihistam:**

PEEA: Inicia 3 horas previas a ingreso al recibir mordedura de crotalo (cascabel) en cara externa del 1/3 inferior de la pierna izquierda, dolor, hemicparecia. Es referido del IMSS.

Manejo PH: **En clinica familiar:** **En clinica Hidrocortisona:** **En clinica regional del IMSS se administra:**

Antecedentes medicos: **Numero:** **Sitio mord:** **TA:** 120/80 **Pulso:** 75 **FR:** 16 **Temp:** 37

Edema: **Cms proxima:** **Colnillo:** **Dolor:** **Nauseas:** **Vómitos:** **Vision borrosa:** **Cefalea:** **Sanorrado:** **Equimosis:** **Hipersens:**

Parestias: **Parestias:** **Fidemas:** **Diaforesis:** **Escalofrios:** **Otros:** **Cuales:** **E Clin IV:** **E Clin LMS:** **SSS:**

Hb 1:	16	Hb2:		Hb3:		ECO Doppler	
Hto 1:	47	Hto2:		Hto3:		NSVeneno1	
Leucos:	7020	Leucos2:		Leucos3:		NSVeneno2	NSA
Pla2 1:	0	Pla2 2:		Pla2 3:			# Antivitamin
TP 1:	13	TP2:		TP3:		Evol1	
TTP 1:	34	TTP2:		TTP3:			
INR 1:	1	INR2:		INR3:			
VSG 1:	3	VSG2:		VSG3:			
PCR 1:		PCR2:		PCR3:			
Fibrin 1:		Fibrin2:		Fibrin3:			
Prod Fib1:		Prod Fib2:		Prod Fib3:			
Glu 1:	122	Glu2:		Glu3:			
NUS 1:	6	NUS2:		NUS3:			
Creat 1:	1	Creat2:		Creat3:			

Paciente solicita egreso voluntario a las 13-40hrs del 6 Abril 07 (Hb:15.7, TP 13.4 INR 1.16 TTP 33.7, K 4.42, BUN 5.9, Cre 0.77)

RESUMEN

Rodolfo Márquez Martín

Fecha de Graduación: Junio, 2008

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del estudio: ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTIVENENO PRODUCIDO CON LA FRACCIÓN Fab2 EN EL MANEJO DE LAS MORDEDURAS POR SERPIENTES DEL GENERO *Crotalus*.

Número de páginas:

Candidato para el Grado de
Doctor en Medicina

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito y Método de Estudio: El propósito de este estudio es buscar una alternativa segura y eficiente para el tratamiento de las mordeduras de serpientes venenosas, mediante un estudio prospectivo, controlado en el que se analizó la evolución clínica y de las variables de laboratorio.

Contribuciones y Conclusiones: La contribución a la ciencia médica de este estudio fue demostrar mediante parámetros objetivos la seguridad y eficiencia del antiveneno Antivipmyn[®], aportando interrogantes para realizar futuras investigaciones como es proponer esquemas distintos de dosificación del antiveneno y su efecto en las determinaciones seriadas de los tiempos de coagulación y los reactantes de fase aguda. El antiveneno Antivipmyn[®] producido con la fracción Fab2 demostró ser seguro, ya que el porcentaje de reacciones adversas al medicamento es menor que el porcentaje encontrado con otros antivenenos. La eficiencia del antiveneno Antivipmyn[®] se demostró a través de la disminución de las complicaciones y de la estancia hospitalaria y porque neutraliza los signos y síntomas producidos por el envenenamiento a través de la determinación de los niveles séricos de veneno, y por la normalización de los exámenes de laboratorios.

FIRMA DEL ASESOR: _____

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Rodolfo Márquez Martín

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ANTIVENENO PRODUCIDO CON LA FRACCIÓN Fab2 EN EL MANEJO DE LAS MORDEDURAS POR SERPIENTES DEL GENERO *Crotalus*

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en la Ciudad de México el 17 de Enero de 1959. Hijo mayor de Gustavo Márquez Ordaz y Mercedes Martín Gutiérrez.

Educación:

Inició sus estudios en la Escuela Primaria “John F. Kennedy” y posteriormente en la Escuela Secundaria Federal # 17 “Benemérito de las

Américas”, ambas instituciones localizadas en el municipio de Naucalpan de Juárez en el Estado de México. El bachillerato lo realiza en la Escuela Preparatoria Federal por Cooperación # 1 de Nuevo Laredo Tamaulipas.

La carrera profesional la realiza en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, graduándose en 1984, y realizando su servicio social durante 1985 en la Unidad de Terapia Intensiva del mismo Hospital Universitario.

En 1986 ingresó al programa Posgrado de la Universidad Autónoma de Nuevo León del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, en la Especialización de Cirugía General, misma que termina en 1990, durante la misma buscando nuevos horizontes realiza un Fellowship en Cirugía Colorectal en la Universidad de Texas en San Antonio.

Experiencia Profesional:

A la finalización del programa de especialización recibe la invitación para pertenecer al Servicio de Cirugía General ingresando en Marzo de 1990 como profesor de los programas de pregrado y posgrado.

Fue coordinador del pregrado de 1990 a 1996, en que se hace cargo de la Consulta Externa del mismo Servicio de Cirugía General hasta el año 2000.

De 1997 al año 2000 fue Coordinador del Área Clínica del pregrado de la Facultad de Medicina.

En el año 2000 es nombrado Jefe interino del Departamento de Emergencias del Hospital Universitario.

Realiza un Fellowship en Trauma Surgery en el la Unidad de SOC Trauma del Hospital Universitario de la Universidad de Maryland en Baltimore, EU.

Es uno de los miembros creadores de la Carrera Técnica en Emergencias que se estudia a nivel de Bachillerato Técnico, siendo creador de las cátedras y el primer coordinador de la carrera.

Medico del Servicio de Emergencias de la Clínica Vidriera de Monterrey. Medico de Servicio y Coordinador de la Empresa Privada de EMME Emergencias Médicas.

Realiza Práctica Privada como Cirujano General en la ciudad de Monterrey, teniendo sus credenciales en todos los hospitales privados.

Rodolfo Márquez Martín

Junio de 2008

