

## Revisiones



### Envenenamientos por mordeduras de serpientes en América Latina y el Caribe: Una visión integral de carácter regional

#### *Snakebite poisoning in Latin America and the Caribbean: An integral view from a regional perspective*

José María Gutiérrez

#### RESUMEN

Se analiza la situación de los envenenamientos por mordeduras de serpiente en América Latina y el Caribe, los cuales representan un importante problema de Salud Pública en la región. Esta patología afecta, fundamentalmente, a la población rural de nuestros países, y tiene un alto impacto en sectores desatendidos por los programas de salud. Estos envenenamientos son causados, en su gran mayoría, por especies de la familia Viperidae, especialmente del género *Bothrops*. Existe un conglomerado de laboratorios públicos y privados productores de antivenenos en la región, aunque en algunos casos la producción no satisface las necesidades de algunos países, por lo que los antivenenos deben ser importados de países vecinos. Las investigaciones científicas y tecnológicas efectuadas en América Latina han generado un gran bagaje de conocimiento sobre las serpientes y sus venenos, así como sobre la clínica de los envenenamientos y el perfil de eficacia y seguridad de los antivenenos, a niveles preclínico y clínico. Pese a los indudables logros obtenidos en el manejo de esta enfermedad en la región, se debe redoblar esfuerzos para garantizar: (a) un mejor conocimiento de los venenos y sus efectos; (b) una visión más realista de la incidencia de estos envenenamientos; (c) un mejoramiento cualitativo y cuantitativo en la producción de antivenenos; (d) un mejor control de calidad de los antivenenos que se importan en algunos países; (e) una más adecuada distribución de los antivenenos en la región, especialmente en zonas rurales de alta incidencia de envenenamientos; (f) una mayor capacitación del personal de salud en el tratamiento de estos envenenamientos, incluyendo el correcto uso de antivenenos; (g) un seguimiento y atención a las personas que han sufrido secuelas como producto de estos accidentes; y (h) programas comunitarios de prevención y atención de esta patología. Estas tareas deben ser enfrentadas con una filosofía de equidad, solidaridad y cooperación en la región, con la participación de múltiples protagonistas a muy diversos niveles.

**Palabras clave:** Envenenamientos, mordeduras de serpiente, América Latina y el Caribe, antivenenos, prevención, capacitación, investigación.

#### SUMMARY

*The public health problem of envenomings induced by snakebites in Latin America and the Caribbean is analyzed in this work. This pathology affects predominantly the rural population and has a high impact on regions where the provision of health services is insufficient. The majority of envenomings are inflicted by species of the genera *Bothrops* and *Crotalus*, classified in the family *Viperidae*. There are several laboratories in the region which manufacture antivenoms for the treatment of these envenomings, although the volume of production in some cases does not fulfill the national demand and, consequently, antivenoms have to be imported. A significant body of knowledge has been gained in the taxonomy of the snakes and the biochemistry, toxicology and immunology of venoms, as well as in the preclinical and clinical performance of antivenoms. Despite significant advances in the control of this neglected tropical disease in Latin America, there are pending tasks in the region, such as: (a) To improve our knowledge on snakes and their venoms; (b) to assess the actual incidence and mortality of snakebite envenomings; (c) to increase the volume of antivenom produced and, in some cases, to improve the quality of antivenoms; (d) to improve the national quality control laboratories; (e) to develop more effective strategies of distribution of antivenoms, especially to remote rural areas where snakebites are frequent; (f) to foster permanent education programs for the health staff in charge of the treatment of these envenomings; (g) to follow up and provide support to people that suffer physical or psychological sequelae as a consequence of these envenomings; and (h) to strengthen community programs aimed at improving the prevention and adequate management of snakebites. This conglomerate of tasks should be approached with a philosophy of solidarity, integration and cooperation in the region, with the involvement of multiple actors and institutions.*

**Key Words:** Envenomings, snakebites, Latin America and the Caribbean, antivenoms, prevention, training, research.

## INTRODUCCIÓN

Los envenenamientos por mordeduras de serpiente constituyen un importante problema de Salud Pública en amplias regiones de África, Asia y América Latina (WHO, 2007a; Kasturiratne *et al.*, 2008; Gutiérrez *et al.*, 2010). Esta patología, que afecta fundamentalmente a personas pobres que habitan regiones rurales (Gutiérrez *et al.*, 2006; WHO, 2007a; Harrison *et al.*, 2009), ha sido tradicionalmente descuidada por las autoridades de salud, las agendas de investigación y las grandes empresas farmacéuticas en el mundo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha incluido en la lista de ‘enfermedades desatendidas’ (neglected) ([www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)). En años recientes, se ha generado un renovado interés por el estudio y la atención de este problema, lo cual se ha reflejado en diversas actividades a escalas nacional, regional y global. En América Latina, varias iniciativas han coadyuvado para que este tema de Salud Pública sea visibilizado y atendido con mayor voluntad política, salubrista, científica y tecnológica ([www.paho.org/spanish/ad/dpc/vp/poisonous-animals.htm](http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/vp/poisonous-animals.htm); Gutiérrez *et al.*, 2007), lo cual ha abierto importantes perspectivas de desarrollo e integración regional en este campo.

Como ocurre con otros problemas de Salud Pública, el análisis y la solución de los envenenamientos por mordeduras de serpiente deben ser enfocados desde una perspectiva integral y holística, esto es, considerando la complejidad y el carácter multifactorial del problema. Este tipo de enfoque demanda la incorporación de muy diversos sectores en los ámbitos científico, tecnológico, político, salubrista y de organización social. El presente trabajo presenta un análisis de la situación actual de los envenenamientos por mordeduras de serpiente en América Latina y el Caribe. Así mismo, discute la producción, distribución y uso de los antivenenos en la región, conjuntamente con aspectos relacionados con la prevención y el tratamiento de estos envenenamientos. Se da especial énfasis a una serie de tareas pendientes que se tienen en la región para reducir el impacto de esta patología en la población.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

### *Incidencia y mortalidad*

Los datos de incidencia y mortalidad por envenenamientos por mordeduras de serpiente en

América Latina son, en muchos casos, incompletos, por diversas razones. Generalmente estos datos emanan de estadísticas hospitalarias y, si bien en varios países la mayoría de los pacientes acude a centros hospitalarios para recibir tratamiento, en otros casos un número indeterminado de pacientes no es atendido en los centros de salud, por diversas razones. Por otra parte, no siempre hay un acopio y sistematización adecuados de los datos hospitalarios. Lo anterior redundaría en que las estadísticas oficiales, en algunos casos, sean subregistros que no muestran la verdadera magnitud del problema. En países de África y Asia, algunos estimados de incidencia, basados en censos y entrevistas domiciliarias en poblaciones, han evidenciado un gran subregistro hospitalario y han arrojado cifras más realistas de incidencia y mortalidad (véase por ejemplo el estudio reciente de Rahman *et al.*, (2010) para Bangladesh). Una de las principales tareas pendientes en América Latina es la de desarrollar sistemas de registro y estudios epidemiológicos con diversas metodologías para tener una visión más rigurosa de la incidencia de estos envenenamientos en la región. La declaración del envenenamiento ofídico como una enfermedad de notificación obligatoria en algunos países ha constituido un paso importante que debe generalizarse en la región (Gutiérrez *et al.*, 2007).

Pese a las limitaciones señaladas en el párrafo anterior, contamos con información emanada de los Ministerios de Salud de los países latinoamericanos y del Caribe que permite tener un estimado del impacto de este problema, al menos a nivel hospitalario. La Tabla I resume las cifras de casos para los diferentes países, con un total para la región cercana a los 70.000 casos por año. Esta cifra corresponde aproximadamente al límite inferior de un estimado efectuado con base en diversas fuentes y que plantea que el número de casos anuales en América Latina oscila entre 80.329 y 129.084 (Kasturiratne *et al.*, 2008). Los datos de mortalidad son también incompletos, aunque se cuenta con información en ciertos países. La tasas de mortalidad por 100.000 habitantes por año descritas para algunos países son las siguientes: Costa Rica, 0,02-0,15 (Fernández & Gutiérrez, 2008); Panamá, 0,5 (Hilda Acosta, comunicación personal); Venezuela, 0,1 - 0,2 (Benítez *et al.*, 2007); Brasil, 0,05 (de Oliverira *et al.*, 2009); Ecuador, 0,05 (González-Andrade & Chippaux, 2010). Kasturiratne *et al.* (2008) estimaron que el número de muertes anuales por mordeduras de serpiente en América Latina oscila entre 540 y 2.298, aunque las cifras reales probablemente

**Tabla I. Número estimado por país de mordeduras por serpientes y especies de mayor relevancia médica en América Latina y El Caribe.**

Pais	Número de mordeduras por año	Especies más importantes <sup>1</sup>
<b>América del Norte</b>		
México	27.000 (Gomez & Dart, 1995)	<i>Agkistrodon bilineatus</i> <i>Agkistrodon taylori</i> <i>Bothrops asper</i> <i>Crotalus atrox</i> <i>Crotalus scutulatus</i> <i>Crotalus simus</i> <i>Crotalus totonacus</i>
<b>América Central</b>		
Belice	50 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Bothrops asper</i>
Costa Rica	500-600 (Sasa & Vásquez, 2003)	<i>Bothrops asper</i> <i>Crotalus simus</i>
El Salvador	50 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Crotalus simus</i>
Guatemala	500 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Bothrops asper</i> <i>Crotalus simus</i>
Honduras	500 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Bothrops asper</i>
Nicaragua	600 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2009b)	<i>Bothrops asper</i> <i>Crotalus simus</i>
Panamá	1.300-1.800 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2009b)	<i>Bothrops asper</i>
<b>El Caribe</b>		
Aruba	No se encontró información	<i>Crotalus durissus</i>
Martinica	20 (Warrell, 2004)	<i>Bothrops lanceolatus</i>
Santa Lucía	12 (Warrell, 2004)	<i>Bothrops caribbaeus</i>
Trinidad y Tobago	No se encontró información	<i>Bothrops atrox</i>
<b>América del Sur</b>		
Argentina	270 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2009b)	<i>Bothrops alternatus</i> <i>Bothrops diporus</i> <sup>2</sup> <i>Crotalus durissus</i>
Bolivia	1.000 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2009b)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops mattogrossensis</i> <sup>2</sup> <i>Crotalus durissus</i>
Brasil	26.000-29.000 (de Oliveira <i>et al.</i> , 2009)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops jararaca</i> <i>Bothrops jararacussu</i> <i>Bothrops leucurus</i> <i>Bothrops moojeni</i> <i>Crotalus durissus</i>
Colombia	3.000 (Otero <i>et al.</i> , 2006)	<i>Bothrops asper</i> <i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Crotalus durissus</i>
Ecuador	1.400-1.600 (González Andrade & Chippaux, 2010)	<i>Bothrops asper</i> <i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Lachesis muta</i>
Guyana	200 (Warrell, 2004)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Bothrops brazili</i> <i>Crotalus durissus</i>

continúa en la pág. 04

viene de la pág. 03

Guyana Francesa	100 (Chippaux, 2002)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Bothrops brazili</i> <i>Crotalus durissus</i>
Paraguay	400-500 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2009)	<i>Bothrops alternatus</i> <i>Crotalus durissus</i>
Perú	1.400-1.500 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Bothrops pictus</i> <i>Crotalus durissus</i> <i>Lachesis muta</i>
Surinam	No se encontró información	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops bilineatus</i> <i>Bothrops brazili</i> <i>Crotalus durissus</i>
Uruguay	50-60 (Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007)	<i>Bothrops alternatus</i> <i>Crotalus durissus</i>
Venezuela	7.000 (Alexis Rodríguez-Acosta, comunicación personal)	<i>Bothrops atrox</i> <i>Bothrops colombiensis</i> <i>Bothrops venezuelensis</i> <i>Crotalus durissus</i>

1. Las especies más importantes son aquellas clasificadas en la Categoría 1 en las WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins (WHO, 2010). En el caso de Venezuela, se añade la especie *Bothrops colombiensis*.

2. Anteriormente clasificadas como subespecies de *Bothrops neuwiedi*.

sean mayores, debido al problema de subregistro mencionado anteriormente.

En general, estos envenenamientos afectan principalmente a trabajadores agrícolas, predominantemente varones adultos, pero afectando también a mujeres y niños residentes en zonas rurales (Otero *et al.*, 1992; Gutiérrez, 2009a; de Oliveira *et al.*, 2009). Sin embargo, las estadísticas generales a nivel nacional tienen el problema de que ocultan importantes diferencias de carácter regional, social y étnico. Opera aquí lo que se ha denominado ‘la tiranía de los promedios’ (Kliksberg, 2007), lo que significa que, si se analizan sólo las tendencias generales de cada país, esto impide detectar manifestaciones de asimetría en la incidencia de las enfermedades y de inequidad en la atención de las mismas por parte de los sistemas de salud. Poblaciones vulnerables ubicadas en zonas rurales retiradas de centros urbanos presentan alta incidencia y mortalidad por mordedura de serpiente, tal y como se ha documentado para poblaciones indígenas en América del Sur (Larrick *et al.*, 1978; Pierini *et al.*, 1996). El uso de sistemas de georeferenciación, conjuntamente con el análisis de diversos parámetros de distribución de especies de serpientes, poblaciones humanas y acceso a sistemas de atención en salud, permitirá tener una visión más amplia y precisa de la magnitud de este problema y de su impacto en regiones específicas que constituyen áreas vulnerables

que requieren ser atendidas. Dos estudios recientes en Argentina y Nicaragua (Leynaud & Reati, 2009; Hansson *et al.*, 2010) ilustran la utilidad de estas metodologías.

#### *Las especies más relevantes*

Las serpientes venenosas de América Latina y el Caribe se ubican, principalmente, en las familias Viperidae y Elapidae (Campbell & Lamar, 2004). Si bien existen especies clasificadas en la familia Colubridae (*sensu lato*) que son capaces de producir una secreción tóxica e inyectarla, la severidad de los casos de mordeduras por especies de esta familia es, generalmente, leve (Prado-Franceschi & Hyslop, 2002; Gutiérrez & Sasa, 2002). La gran mayoría de los casos son provocados por especies de la familia Viperidae, predominando las clasificadas en el género *Bothrops*, seguidos por las del género *Crotalus* (Otero *et al.*, 1992; Fan & Cardoso, 1995; de Oliveira *et al.*, 2009; Warrell, 2004; Gutiérrez, 2009a). Los envenenamientos provocados por especies del género *Micrurus* (familia Elapidae, conocidas como corales) representan aproximadamente el 1% de los casos (de Oliveira *et al.*, 2009; Gutiérrez, 2009a). Las especies que causan más accidentes varían de acuerdo al país (Tabla I). Algunas especies destacan por la alta frecuencia de casos y por su amplia distribución geográfica, tales como *Bothrops asper* en América Central y la región norte de

América del Sur, *B. atrox* en la región amazónica, *B. alternatus* y *B. jararaca* en la región sur de América del Sur, y la cascabel *Crotalus durissus* en toda la región sudamericana (Cardoso *et al.*, 2009; Warrell, 2004; Gutiérrez, 2009a; WHO, 2010) (Tabla I).

## ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS ENVENENAMIENTOS

### *Envenenamientos por especies de la familia Viperidae*

Pese a la existencia de importantes diferencias intra- e inter-específicas en la composición de los venenos de serpientes en la región, los patrones clínicos de envenenamientos por especies de la familia Viperidae son similares en el continente. Estos envenenamientos se caracterizan principalmente por manifestaciones locales, en el sitio de la inyección del veneno, tales como dolor, edema, sangrado, necrosis de tejido muscular, dermonecrosis y formación de ampollas (Cardoso *et al.*, 2009; Warrell, 2004; Otero-Patiño, 2009; Gutiérrez, 2009a). Esta patología local frecuentemente se complica por infecciones por diversos microorganismos (Otero *et al.*, 2002; Otero, 2009). La severidad de esta patología local varía mucho y puede ir desde casos leves, que cursan solamente con edema y dolor, hasta casos severos donde hay importante necrosis tisular y daño permanente del tejido. Por otra parte, estos venenos provocan alteraciones sistémicas, caracterizadas por hemorragia, alteraciones de la coagulación (desfibrinogénación), alteraciones hemodinámicas que pueden llevar a choque cardiovascular, e insuficiencia renal aguda (Cardoso *et al.*, 2009; Warrell, 2004; Otero-Patiño, 2009; Gutiérrez, 2009a). Se han descrito al menos dos excepciones importantes a este patrón fisiopatológico predominante en vipéridos: (a) Los envenenamientos por dos especies de cascabel, *Crotalus durissus* en América del Sur y algunas poblaciones de la cascabel de Mojave, *C. scutulatus*, en América del Norte, se caracterizan por neurotoxicidad severa y miotoxicidad sistémica (rabdomiólisis), acompañadas de desfibrinogénación e insuficiencia renal aguda, pero sin presentar patología local importante (Azevedo-Marques *et al.*, 2009). (b) Los envenenamientos por las especies *Bothrops lanceolatus* y *B. caribbaeus*, endémicas en las islas caribeñas de Martinica y Santa Lucía (Campbell & Lamar, 2004), las cuales inducen un cuadro de trombosis severas en un porcentaje de los pacientes, conjuntamente con la patología local característica de envenenamientos botrópicos (Thomas *et al.*, 1996).

### *Envenenamientos por especies de la familia Elapidae*

Los envenenamientos por serpientes coral (género *Micrurus*) se caracterizan por la ausencia de efectos patológicos locales y de la coagulación, y por el predominio de la actividad neurotóxica de toxinas que bloquean las uniones neuromusculares. El cuadro clínico se basa en una secuencia de eventos paralíticos progresivos que pueden culminar, en casos severos, en parálisis respiratoria y muerte (da Silva & Bucarechi, 2009; Warrell, 2004). Se han descrito casos asociados, además, con miotoxicidad y con otras alteraciones, aunque la parálisis flácida es claramente la manifestación clínica predominante (Manock *et al.*, 2008).

### *La importancia de las secuelas*

Un número no bien determinado de pacientes que sufren envenenamientos por especies de la familia Viperidae desarrollan secuelas de carácter físico y psicológico. Las drásticas alteraciones patológicas que los venenos causan en la región de la mordedura originan frecuentemente pérdida de tejido y disfunción en la extremidad, lo cual acarrea consecuencias permanentes con implicaciones físicas, sociales y económicas. Además, estos envenenamientos pueden generar secuelas psicológicas, incluyendo síndrome de estrés postraumático. Aunque la incidencia e impacto de estas secuelas no han sido debidamente investigadas en América Latina, es claro que este es un aspecto muy importante de esta patología, el cual requiere intervenciones en diversos ámbitos.

## LOS VENENOS DE SERPIENTES: BIOQUÍMICA Y TOXICOLOGÍA

Existe una rica tradición en la región latinoamericana de investigación en las áreas de Bioquímica, Biología Molecular, Farmacología, Inmunología y Patología Experimental de los venenos de serpientes de la región. Las contribuciones efectuadas en estos campos por grupos ubicados en diversos países de la región es enorme y su revisión detallada supera los alcances de un trabajo de carácter más bien general como el presente. No obstante, cabe mencionar, entre otros logros, el estudio de la proteómica de los venenos, el aislamiento y caracterización de toxinas, el estudio de su mecanismo de acción y de sus efectos en modelos experimentales in vivo e in vitro (ver por ejemplo los capítulos incluidos en el libro editado por Cardoso *et al.*, 2009). En años

recientes, grupos de investigación de la región, en colaboración con grupos europeos y norteamericanos, han profundizado en el estudio de la proteómica de los venenos de serpientes, esto es, del análisis completo de las proteínas contenidas en dichos venenos (ver por ejemplo Serrano *et al.*, 2005; Gutiérrez *et al.*, 2009a; Calvete, 2010). Estos estudios han evidenciado, por un lado, un complejo patrón de variaciones intra- e interespecíficas en estos venenos, así como el hecho de que los venenos de vipéridos en la región están constituidos por muchas proteínas y péptidos que, sin embargo, se pueden agrupar en un número pequeño de familias de proteínas principales, tales como: fosfolipasas A2, metaloproteinasas dependientes de zinc, serina proteinasas, proteínas tipo lectinas tipo C, desintegrinas, proteínas ricas en cisteína (CRISPs), péptidos potenciadores de bradicinina y L-aminoácido oxidadas, entre otras (Gutiérrez *et al.*, 2009a; Calvete, 2010). También se ha investigado la proteómica y transcriptómica de venenos de serpientes *Micrurus*, destacándose la gran abundancia de neurotoxinas de baja masa molecular y de fosfolipasas A2 (Olamendi-Portugal *et al.*, 2008; Leão *et al.*, 2009; Fernández *et al.*, 2011). El tema de las variaciones intraespecíficas en los venenos de especies de relevancia médica es muy importante para el reconocimiento de cuadros clínicos divergentes, así como para la selección de las mezclas ideales de venenos para ser empleadas en la inmunización para la producción de antivenenos. Un caso notorio de variación en América Latina lo constituyen los venenos de serpientes cascabel (género *Crotalus*), los cuales divergen enormemente en cuanto a la expresión de toxinas con actividades neurotóxicas, coagulante y hemorrágica (Saravia *et al.*, 2002; Aguilar *et al.*, 2007; Calvete *et al.*, 2010).

Por otro lado, se ha dilucidado los aspectos principales del mecanismo de acción de las toxinas que provocan necrosis muscular (Gutiérrez & Lomonte, 2009), hemorragia (Baldo *et al.*, 2010; Gutiérrez *et al.*, 2005; Escalante *et al.*, 2011), coagulopatías (Sano-Martins & Santoro, 2009) y neurotoxicidad (Vital-Brazil, 1987a), así como los mecanismos involucrados en el edema y el dolor (Teixeira *et al.*, 2009). Los estudios de los venenos también han permitido desarrollar y adaptar una serie de metodologías sencillas de laboratorio que pueden utilizarse no sólo en la caracterización de los mismos, sino también en el análisis de la capacidad de los antivenenos para neutralizar los efectos letal, hemorrágico, miotóxico, edematígeno, coagulante y desfibrinogenante de los

venenos (Instituto Clodomiro Picado, 2008; WHO, 2010).

Debe destacarse que, no obstante el importante avance logrado en el conocimiento de la composición y mecanismo de acción de los venenos de serpientes de la región, existe una separación entre los grupos de investigación que generan estos conocimientos y los grupos que trabajan en los ámbitos clínicos y de producción de antivenenos. En otras palabras, el conocimiento generado sobre los venenos no siempre se traslada a los ámbitos clínico y productivo, donde dicho conocimiento sería de enorme utilidad en el manejo de los pacientes mordidos por serpientes y en el mejoramiento de las tecnologías para producción y control de calidad de antivenenos. El desarrollo de actividades y programas que permitan fortalecer contactos y sinergias entre quienes trabajan en ciencia básica y quienes se dedican a la clínica, el desarrollo tecnológico y la producción es una tarea importante en la región.

#### ANTIVENENOS: PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD

La administración parenteral de antivenenos de origen animal constituye el único tratamiento científicamente validado para los envenenamientos por mordeduras de serpiente. Los primeros antivenenos se desarrollaron a finales del siglo XIX, en Francia (Bon, 1996) y rápidamente se estableció su producción en el Instituto Butantan, en Brasil (Vital-Brazil, 1987b). En las décadas subsiguientes, otros laboratorios de la región iniciaron la producción de estos inmunobiológicos y, actualmente, existen centros productores en México, Costa Rica, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil, Argentina y Uruguay (<http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>) (Gutiérrez *et al.*, 2007). La información contenida en esta página web de la OMS incluye la lista de antivenenos y las especies cuyos venenos son neutralizados por los diferentes antivenenos.

Los antivenenos poliespecíficos (o polivalentes) contra venenos de especies clasificadas en la familia Viperidae son los que se producen en mayor cantidad y por un mayor número de laboratorios, especialmente los antivenenos antibotrópicos (<http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>). En América del Sur existen antivenenos distintos para el tratamiento de envenenamientos por especies de *Bothrops* y de

*Crotalus*, dado que clínicamente es posible diferenciar entre estos tipos de envenenamientos (Cardoso *et al.*, 2009; Warrell, 2004). Por el contrario, en América Central y en México se producen antivenenos polivalentes botrópico-crotálico y, en Costa Rica, botrópico-crotálico-laquésico (Gutiérrez, 2009a). Algunos laboratorios producen antivenenos anti-elapídicos, para el tratamiento de envenenamientos por mordeduras de serpientes *Micrurus* sp.

Las tecnologías utilizadas en la producción de estos antivenenos varían en la región pero, en términos generales, se basan en tres tipos de procedimientos: (a) Tratamiento con pepsina y precipitación con sulfato de amonio, lo cual genera antivenenos compuestos por fragmentos F(ab')<sub>2</sub> de las inmunoglobulinas; (b) precipitación con sulfato de amonio para generar preparaciones de IgG completas; y (c) precipitación con ácido caprílico para purificar moléculas de IgG completas (Gutiérrez & León, 2009). La OMS desarrolló y publicó guías para la producción y control de antivenenos, las cuales constituyen una herramienta de gran utilidad para uniformar y mejorar las condiciones de manufactura y regulación de estos productos (WHO, 2010). En América Latina, la gran mayoría de los productores utilizan el caballo para la inmunización con venenos, aunque en el caso de Bolivia se emplean burros y, recientemente, llamas, por su mejor adaptabilidad a la altura de La Paz, donde se encuentra el laboratorio productor (Gutiérrez *et al.*, 2007; Fernández *et al.*, 2010).

Algunos países de la región, tales como Brasil, Costa Rica, México y Argentina, son autosuficientes en el abastecimiento de sus necesidades de antivenenos. Otros países, como Colombia, Venezuela, Perú y Bolivia, tienen centros productores que en determinadas ocasiones no satisfacen la demanda nacional de estos productos, por lo que recurren a la importación de antivenenos de otros países de la región. En los casos de Paraguay, las Guayanas, Panamá, Nicaragua, Honduras, El Salvador, Belice y Guatemala, sus necesidades de antivenenos son llenadas por productores de otros países, generalmente de Costa Rica, Brasil y México. Los envenenamientos por la especie *Bothrops lanceolatus*, en la isla antillana de Martinica, son tratados con un antiveneno monoespecífico anti-B. *lanceolatus* producido en Francia (Thomas *et al.*, 1995).

El control de calidad de antivenenos se efectúa tanto a nivel de los laboratorios productores

como, en algunos países, por los Ministerios de Salud. Es importante introducir el control de calidad a nivel nacional en aquellos países donde aún no existe, para garantizar que los antivenenos que se produzcan localmente, o que se importen de países de la región, cumplan con los requisitos de eficacia y seguridad establecidos para estos inmunobiológicos. Las guías de la OMS incluyen descripciones detalladas de las metodologías de control que se deben utilizar (WHO, 2010). Un mejoramiento en el control de calidad de antivenenos podría lograrse mediante programas de cooperación regional, auspiciados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), dirigidos a generar capacitación a nivel regional en este tema.

## LA EVALUACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA DE LOS ANTIVENENOS

### *Estudios preclínicos*

En América Latina se ha prestado especial atención a la evaluación preclínica de los antivenenos que se emplean en la región. Se han efectuado diversos proyectos colaborativos para evaluar la reactividad cruzada de los antivenenos de varios países, esto es, la capacidad de antivenenos para neutralizar los venenos de especies de la región. Estudios de este tipo se han realizado para venenos y antivenenos de Argentina (de Roodt *et al.*, 1998), Brasil (Camey *et al.*, 2002; Bogarín *et al.*, 2000), Perú (Rojas *et al.*, 2005), Bolivia (Fernández *et al.*, 2010), Colombia (Otero *et al.*, 1995), Ecuador (Theakston *et al.*, 1995), Costa Rica (Bolaños, 1971; Gutiérrez *et al.*, 1985; Bogarín *et al.*, 2000) y Guatemala (Saravia *et al.*, 2001), entre otros. Recientemente, y gracias a un proyecto regional apoyado por el Programa CYTED, se efectuó lo que ha sido el estudio regional más amplio para evaluar preclínicamente antivenenos de la región (Segura *et al.*, 2010). Se debe estimular el desarrollo de este tipo de investigaciones en América Latina con el fin de tener un marco más amplio de la reactividad cruzada de los antivenenos y, consecuentemente, del uso potencial de productos de la región en diversos países. Existen metodologías sencillas y de bajo costo para cumplir con estos objetivos (Instituto Clodomiro Picado, 2008; WHO, 2010).

Los resultados de estas investigaciones, en general, reflejan una alta reactividad cruzada de los antivenenos botrópicos en la región, independientemente de los venenos que se utilicen en la inmunización (Segura

*et al.*, 2010). Sin embargo, se han dado situaciones donde determinados antivenenos no neutralizan venenos heterólogos, o sea, venenos no empleados en la inmunización. Un ejemplo claro es la incapacidad de antivenenos contra serpientes cascabel (*Crotalus* sp.) producidos en América Central para neutralizar venenos de cascabeles de América del Sur, y viceversa (Saravia *et al.*, 2002; Calvete *et al.*, 2010). Los antivenenos para envenenamientos por *Micrurus* sp tienen escasa reactividad cruzada (Bolaños & Cerdas, 1978; Tanaka *et al.*, 2010), lo cual limita el uso de los mismos y señala la necesidad de emprender esfuerzos regionales para producir un antiveneno antielapídico panamericano.

### Ensayos clínicos

Como lo ha señalado la OMS (WHO, 2010), la introducción en una determinada región o país de un antiveneno nuevo o que ha sido producido en otra región debe estar sustentado, además de por una minuciosa evaluación preclínica, por evidencia clínica de su eficacia y seguridad. En muchas ocasiones, la evidencia clínica se basa en observaciones no sistemáticas efectuadas a lo largo de muchos años de práctica con estos productos. Sin embargo, se han emprendido importantes esfuerzos por efectuar ensayos clínicos aleatorizados y controlados con antivenenos en Brasil (Cardoso *et al.*, 1993; Pardal *et al.*, 2004), Ecuador (Smalligan *et al.*, 2004) y Colombia (Otero *et al.*, 1996, 1999, 2006; Otero-Patiño *et al.*, 1998, 2007). Estos estudios han corroborado la eficacia de antivenenos generados en Colombia, Brasil, Ecuador, Costa Rica y México, y han evidenciado importantes diferencias en la seguridad de estos productos, ya que antivenenos del tipo IgG manufacturados mediante precipitación con sulfato de amonio han mostrado un perfil de seguridad inferior a los antivenenos IgG fraccionados con ácido caprílico y a algunos antivenenos F(ab')<sub>2</sub> (ver por ejemplo Otero *et al.*, 1999 y Otero-Patiño *et al.*, 1998). Es necesario fomentar la capacitación en este tema en la región, así como apoyar el desarrollo de ensayos clínicos con antivenenos en los diferentes países.

### MÁS ALLÁ DE LOS ASPECTOS TECNOLÓGICOS: EL PROBLEMA DE LA DISTRIBUCIÓN DE ANTIVENENOS EN EL CONTEXTO DE LA SALUD PÚBLICA

Aún cuando se incremente la producción de antivenenos eficaces y seguros en América Latina, se presenta el problema de la gestión de la distribución de

los mismos a las localidades donde éstos se necesitan, especialmente en las zonas rurales del continente. Existen regiones altamente vulnerables en este sentido, ubicadas en zonas remotas donde los servicios de salud son insuficientes o inexistentes, generándose un patrón de inequidad en la atención de esta patología. Los problemas de distribución se pueden categorizar en los siguientes aspectos:

- (1) El deficiente registro de la incidencia de las mordeduras por serpiente provoca que, en muchos casos, se desconozca el impacto de este problema en ciertas regiones y, consecuentemente, la distribución de antivenenos no se ajuste a la realidad epidemiológica de esta patología. Ello hace que regiones con alta incidencia no registrada no reciban dotaciones de antiveneno adecuadas. Para solventar este problema se requiere conocer con mayor precisión la distribución regional de estos envenenamientos, mediante el uso de sistemas de recolección de información más eficaces y el empleo de tecnologías de georeferenciación (ver por ejemplo Leynaud & Reati, 2009 y Hansson *et al.*, 2010).
- (2) Las políticas de adquisición de antivenenos son frecuentemente engorrosas e ineficientes, y los presupuestos son insuficientes para la adquisición de los volúmenes de antiveneno que requiere un país. Esto se debe enfrentar con políticas de adquisición expeditas y con programas de carácter regional fomentados por la OPS y los Ministerios de Salud. Así mismo, los gobiernos deben asignar los presupuestos necesarios para la adquisición de los volúmenes de antiveneno adecuados para cubrir las necesidades de cada país. Este tema también atañe a la necesidad de que los precios de estos productos se mantengan en un ámbito razonable, lo cual conlleva la necesidad de fortalecer los laboratorios públicos productores de la región.
- (3) Los antivenenos adquiridos por los ministerios se distribuyen, en muchas ocasiones, a hospitales regionales, pero no a clínicas y centros de salud de zonas rurales donde ocurren la mayoría de las mordeduras por serpientes. Este problema debe ser enfrentado mediante el diseño de políticas de distribución de antivenenos que se ajusten a la verdadera incidencia de estos envenenamientos y que consideren la necesidad de que zonas rurales retiradas cuenten con la cantidad suficiente de frascos de antiveneno. Así mismo, la promoción

de una gestión eficiente y transparente en dichos programas, con una adecuada descentralización de los mismos, debe fomentarse en la región.

- (4) La ‘cadena de frío’ es defectuosa o ausente en muchas localidades rurales, lo que dificulta la distribución y mantenimiento de antivenenos líquidos en la región, los cuales requieren ser almacenados y transportados a temperaturas que oscilen entre 2 y 8°C (Gutiérrez *et al.*, 2009b; WHO, 2010). La solución a este problema tiene varios componentes: por un lado, debe darse inversión, en los sistemas de salud de la región, en el fortalecimiento de la cadena de frío. Además, debe promoverse el uso de canales de distribución previamente establecidos para otros inmunobiológicos, como las vacunas, y forjar alianzas con otros componentes del sector salud. Por otra parte, se debe capacitar al personal médico, de enfermería, de farmacia y administrativo en el correcto manejo de la cadena de frío. Finalmente, se debe consolidar la capacidad tecnológica regional para producir antivenenos que no requieran de cadena de frío, ya sea como productos liofilizados, o bien mediante el desarrollo de nuevas formulaciones de antiveneno líquido que sean estables a temperatura ambiente (Rodrigues-Silva *et al.*, 1999; Segura *et al.*, 2009).
- (5) Ausencia de centros de salud en localidades remotas donde es frecuente el envenenamiento ofídico. Este problema atañe a las políticas de salud en general, y sus raíces y soluciones son complejas. Las políticas macroeconómicas predominantes en muchos países de la región en las últimas décadas no han privilegiado la inversión social, incluyendo el área de la Salud Pública (Kliksberg, 2007). Es necesario llevar adelante procesos de participación ciudadana y comunitaria, así como de voluntad política de los sectores dirigentes para consolidar los sistemas de salud, particularmente en regiones de vulnerabilidad donde los estados fallan en la provisión de servicios esenciales. Así mismo, el establecimiento de alianzas y sinergias entre organizaciones de la sociedad civil, del sector privado y de los gobiernos, en un contexto de descentralización eficiente y con transparencia, está llamado a jugar un papel central en este y en otros temas de salud (Kliksberg, 2007). La solución de este problema macro de Salud Pública traerá consecuencias muy positivas en el

ámbito de los envenenamientos por mordeduras de serpiente.

#### EL USO ADECUADO DE LOS ANTIVENENOS Y LA CAPACITACIÓN MÉDICA

Aún si se contara con una cantidad suficiente de antivenenos y los mismos se distribuyeran adecuadamente a las regiones donde ocurren las mordeduras por serpientes, ello no necesariamente implica que los antivenenos van a emplearse adecuadamente y que los pacientes van a recibir un tratamiento eficaz. Para cumplir esta meta es necesario tener programas de capacitación para el personal del sector salud en el adecuado tratamiento de los envenenamientos. Esta meta conlleva la capacitación en las carreras de la salud, como parte de los estudios universitarios, así como el desarrollo de programas de educación continua para estos profesionales. Es fundamental garantizar que dichas actividades de educación continua se lleven a las zonas rurales donde la incidencia de este problema es mayor. La edición de textos y materiales diversos, incluyendo algoritmos de manejo y material audiovisual, debe complementar estas actividades, tal y como se ha efectuado en Brasil (Ministerio da Saúde, 1998), Costa Rica (Instituto Clodomiro Picado, 2009), Panamá (Hildauro Acosta, comunicación personal), Argentina (Ministerio de Salud, 2007), Venezuela (Rodríguez-Acosta *et al.*, 1995) y Paraguay (Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, 2008), entre otros países. Así mismo, las tecnologías de la información y comunicación (TIC's) deben emplearse creativamente en este ámbito. Estos programas de capacitación deben incluir el correcto diagnóstico de esta patología, el uso adecuado del antiveneno, el manejo de las reacciones adversas al antiveneno, la terapia complementaria para enfrentar las complicaciones de estos envenenamientos y el adecuado seguimiento de los casos. La cooperación y el establecimiento de sinergias entre las universidades, los centros productores de antivenenos y las autoridades de salud nacionales y locales, con participación de organizaciones de la sociedad civil, debe ser la base para el desarrollo de programas eficaces en este ámbito.

#### LA ATENCIÓN A PERSONAS CON SECUELAS PRODUCTO DE ENVENENAMIENTOS OFÍDICOS

Un aspecto que ha sido descuidado en América Latina, así como en otras partes del mundo, relacionado con los envenenamientos por mordeduras

de serpiente lo constituye la ausencia de seguimiento y apoyo a aquellas personas que presentan algún tipo de secuela como consecuencia de estos accidentes, se trate de secuelas físicas o psicológicas (Williams *et al.*, 2010). El hecho de que la mayoría de los pacientes mordidos por serpiente, luego de su atención médica, regresan a sus comunidades y no reciben seguimiento, hace que se desconozca la incidencia de secuelas y las consecuencias que las mismas tienen en la vida de estas personas. Es necesario desarrollar investigaciones sobre este tema y, con base en los hallazgos, implementar políticas de atención, con participación de instituciones públicas y de organizaciones no gubernamentales de diverso tipo, incluyendo las que desarrollan actividades de atención a otros tipos de discapacidades. El desarrollo de sinergias y programas conjuntos, con activa participación ciudadana, debe ser fomentado en este ámbito de acción.

#### LA PREVENCIÓN Y LA ADECUADA ATENCIÓN INMEDIATA A LAS PERSONAS QUE SUFREN ENVENENAMIENTOS

Finalmente, es necesario consolidar esfuerzos, en unos casos, y desplegar nuevas iniciativas, en otros, con la finalidad de fomentar la prevención de las mordeduras por serpientes. En este campo se abren amplias posibilidades de participación comunitaria y de desarrollo de programas, involucrando diversas organizaciones públicas y privadas, con el fin de mejorar el conocimiento sobre el tema y de reducir, con base en dicho conocimiento, la incidencia y la gravedad del problema. Uno de los aspectos críticos, en términos de promoción de la salud a nivel comunitario, lo constituye evitar el uso de intervenciones perjudiciales que con cierta frecuencia se emplean en la región cuando ocurre una mordedura de serpiente, tales como la administración de sustancias potencialmente tóxicas y el uso de torniquetes y otras intervenciones que causan lesiones. A ello se suma que estas medidas conllevan un retraso en el traslado del paciente a los centros donde se dispone de antiveneno, contribuyendo a que los casos se compliquen. En este contexto, es importante desarrollar campañas de diálogo y comunicación con personas que practican medicina tradicional, con el fin de reducir el uso de intervenciones perjudiciales y más bien fomentar que estas personas contribuyan con el rápido traslado de los pacientes a los centros de salud. Por ejemplo, en Nicaragua se efectuó un programa muy original, desarrollado por el Ministerio de Salud con apoyo

de la OPS, para promover una alianza entre el sector salud y las personas que practican medicina tradicional en la atención de estos casos (Luz Marina Lozano, comunicación personal). Así mismo, es esencial que estos programas de prevención y atención se adapten a las particularidades culturales, económicas y sociales de cada región, y de los grupos a los que van dirigidas, y que incorporen a las organizaciones comunitarias en su diseño e implementación.

#### CONSIDERACIONES FINALES: LA NECESIDAD DE INTEGRAR ESFUERZOS REGIONALES EN DIVERSOS ÁMBITOS

El panorama planteado en este trabajo señala áreas en las cuales se han efectuado avances importantes en América Latina y el Caribe con relación al tema de los envenenamientos por mordeduras de serpiente. Así mismo, permite detectar áreas de trabajo deficitarias, que requieren renovados esfuerzos en la región. Los grupos de investigación ubicados en diversos países han realizado avances significativos en el estudio de las serpientes y sus venenos, tanto en su composición química como en su mecanismo de acción (ver una recopilación de estos avances en Gutiérrez, 2002). El conocimiento bioquímico e inmunológico de los venenos, aunado al estudio de la eficacia preclínica de los antivenenos de la región, permite analizar y reconsiderar los esquemas de inmunización utilizados en los centros productores de antivenenos, así como los ámbitos geográficos en los que determinados antivenenos son eficaces. Por otra parte, las investigaciones y la experiencia clínica en la región han permitido el diseño de protocolos de tratamiento de estos envenenamientos, que sirven de base para programas de educación continua para el personal de salud. Además, existe en la región un conglomerado importante de laboratorios productores de antivenenos, en los ámbitos público y privado, que satisfacen parcialmente la demanda de estos productos.

A la par de estos logros indudables, tenemos importantes deficiencias que deben ser enfrentadas y superadas. Por un lado, es necesario profundizar en el estudio de los venenos y las serpientes de la región, con el fin de tener un panorama más amplio de la variación de los venenos y de los mecanismos mediante los cuales generan patologías. Estas tareas de investigación deben extenderse al conocimiento de los perfiles clínicos de envenenamientos, al análisis de la eficacia y seguridad de los antivenenos y a la obtención

de información epidemiológica más rigurosa, que permita detectar regiones de alta vulnerabilidad en esta patología, particularmente grupos de población excluidos de los beneficios de los sistemas de salud. Además, es fundamental que se establezcan sinergias entre grupos de investigación que trabajan en ciencias naturales y en ciencias sociales, para abordar muchos de los temas discutidos aquí desde una perspectiva integradora y multidisciplinaria (Gutiérrez, 2009b).

Por otra parte, se debe consolidar esfuerzos regionales para el mejoramiento cualitativo y cuantitativo en la producción de antivenenos. Ello demanda renovados empeños de carácter colaborativo entre laboratorios productores con mayor experiencia y con plataformas tecnológicas más consolidadas y laboratorios que tengan más limitaciones. En algunos casos, como por ejemplo los antivenenos anti-*Micrurus*, se podrían efectuar proyectos de producción colaborativos entre varios laboratorios de la región. A la par de estos esfuerzos, se debe promover el establecimiento de programas de distribución de antivenenos, con el apoyo de la OPS y de las autoridades de salud nacionales, que garanticen la accesibilidad de estos productos en toda la región, incluso en países que no cuenten con centros productores. Esta tarea debe ir aparejada de mejoras sustanciales en los sistemas reguladores, a niveles nacional y regional, de manera que se garantice que los antivenenos que se distribuyen en los diferentes países sean eficaces y seguros; para ello, la consolidación de programas regionales de capacitación e intercambio debe ser promovida.

Finalmente, debe prestarse especial atención a los sistemas de adquisición y distribución de antivenenos por parte de las instituciones de salud de la región, así como a la adecuada capacitación del personal de salud en el tratamiento de estos envenenamientos. Ello, junto con programas de participación comunitaria en la prevención y el traslado de pacientes a los centros de salud, así como la extensión de los servicios de salud a zonas desatendidas donde la incidencia de mordeduras de serpiente es alta, deben convertirse en programas prioritarios de atención en toda la región. La búsqueda de soluciones y alternativas para una más adecuada atención de este problema debe integrarse con esfuerzos más generales para la promoción de la salud en la región, dirigidos a reducir las inequidades existentes y a generar procesos participativos y de gestión amplios y profundos. La

integración de esfuerzos en la región debe marcar la pauta en el enfrentamiento de este problema de salud, tal y como se realizó durante el proyecto apoyado por el programa CYTED en el período 2006-2009, en el que participaron grupos de nueve países (Gutiérrez *et al.*, 2007). Así mismo, es importante integrar acciones con otras regiones del planeta, para darle a estas luchas una perspectiva global, como lo está promoviendo la Global Snake Bite Initiative ([www.snakebiteinitiative.org](http://www.snakebiteinitiative.org); Williams *et al.*, 2010). El cumplimiento de las metas discutidas en este trabajo debe basarse en el principio de que la atención a las personas mordidas por serpiente, incluyendo el acceso a los antivenenos, catalogados por la OMS como ‘medicamentos esenciales’ (WHO, 2007b), constituye un asunto ético y de derechos humanos (Hunt, 2007) que debe ser garantizado por nuestros sistemas de salud. Se requiere de un enfoque basado en la solidaridad, la equidad, la cooperación, la transferencia de conocimiento y la integración de esfuerzos en América Latina, con el fin de disminuir el impacto y el sufrimiento que genera este problema en nuestras poblaciones.

#### AGRADECIMIENTOS

Muchos de los aspectos discutidos en este trabajo son el resultado de análisis, discusiones y reflexiones compartidas con colegas del Instituto Clodomiro Picado (Universidad de Costa Rica) y de muchas instituciones de países latinoamericanos y de otras latitudes. Algunos de los esfuerzos de integración regional mencionados en este trabajo fueron apoyados por el Programa CYTED y por la Universidad de Costa Rica.

#### REFERENCIAS

- Aguilar I., Guerrero B., Salazar A. M., Girón M. E., Pérez J. C., Sánchez E. E. *et al.* (2007). Individual venom variability in the South American rattlesnake *Crotalus durissus cumanensis*. *Toxicon*. **50**: 214-224.
- Azevedo-Marques M. M., Hering S. E. & Cupo P. (2009). Acidente crotálico. pp. 108-115. En: *Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*. Eds. Cardoso J.L.C., França F. O. S., Wen F. H., Málaque C. M. S. & Haddad Jr V. 2ª ed. Sarvier, São Paulo, Brasil.
- Baldo C., Jamora C., Yamanouye N., Zom T. M. & Moura-da-Silva A. M. (2010). Mechanisms of

- vascular damage by hemorrhagic snake venom metalloproteinases: tissue distribution and in situ hydrolysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**: e727.
- Benítez J. A., Rifakis P. M., Vargas J. A., Cabaniel G. & Rodríguez-Morales A. J. (2007). Trends in fatal snakebites in Venezuela, 1995-2002. *Wilderness Environ. Med.* **18**: 209-213.
- Bogarín G., Morais J.F., Yamaguchi I.K., Stephano M.A., Marcelino J.R., Nishikawa A.K. *et al.* (2000). Neutralization of crotaline snake venoms from Central and South America by antivenoms produced in Brazil and Costa Rica. *Toxicon.* **38**: 1429-1441.
- Bolaños R. & Cerdas L. (1978). Venoms of coral snakes (*Micrurus* spp): report on a multivalent antivenin for the Americas. *Bull. Pan Am. Health Organ.* **12**: 23-27.
- Bolaños R. (1971). *Nuevos Recursos contra el Ofidismo en Centroamérica*. 2ª Edición. Instituto Clodomiro Picado. San José, Costa Rica.
- Bon C. (1996). Serum therapy was discovered 100 years ago. pp. 3-9. En: *Envenomings and their treatments*. Eds. Bon C & Goyffon M. Fondation Marcel Mérieux. Lyon, Francia.
- Calvete J. J. (2010). Antivenomics and venom phenotyping: A marriage of convenience to address the performance and range of clinical use of antivenoms. *Toxicon.* **56**: 1284-1291.
- Calvete J. J., Sanz L., Cid P., de la Torre P., Flores-Díaz M., dos Santos M. C. *et al.* (2010). Snake venomomics of the Central American rattlesnake *Crotalus simus* and the South American *Crotalus durissus* complex points to neurotoxicity as an adaptive paedomorphic trend along *Crotalus* dispersal in South America. *J. Proteome Res.* **9**: 528-544.
- Camey K. U., Velarde D. T. & Sanchez E. F. (2002). Pharmacological characterization and neutralization of the venoms used in the production of Bothropic antivenom in Brazil. *Toxicon.* **40**: 501-509.
- Campbell J. A. & Lamar W. W. (2004). *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Cornell University Press. Ithaca, USA
- Cardoso J. L., Fan H. W., França F. O. S., Jorge M. T., Leite R. P., Nishioka S. A. *et al.* (1993) Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in Sao Paulo, Brazil. *Q. J. Med.* **86**: 315-25.
- Cardoso J. L. C., França F. O. S., Wen F. H., Málaque C. M. S. & Haddad Jr V. (2009). *Animais Peçonhentos no Brasil*. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. 2ª edición. Ed. Sarvier. São Paulo, Brasil.
- Chippaux J. P. (2002) Les envenimations ophidiennes en Guyane Française. *Méd. Trop.* **62**: 177-184.
- da Silva N. J. & Bucarechi F. (2009) Mecanismo de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos dos acidentes. pp. 116-124. En: *Animais Peçonhentos no Brasil*. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Eds. Cardoso J. L. C., França F. O. S., Wen F. H., Málaque C. M. S. & Haddad Jr V. 2ª ed. Sarvier, São Paulo, Brasil.
- de Oliveira R. C., Wen F. H. & Sifuentes D. N. (2009). Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos. pp. 6-21. En: *Animais Peçonhentos no Brasil*. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Eds. Cardoso J. L. C., França F. O. S., Wen F. H., Málaque C. M. S. & Haddad Jr V. 2ª ed. Sarvier, São Paulo, Brasil.
- de Roodt A., Dolab J. A., Fernández T., Segre L. & Hajos E. E. (1998). Cross-reactivity and heterologous neutralisation of crotaline antivenoms used in Argentina. *Toxicon.* **36**: 1025-1038.
- Escalante T., Rucavado A., Fox J. W. & Gutiérrez J. M. (2011). Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases. *J. Proteomics*. (en prensa).
- Fan H. W. & Cardoso J. L. (1995) Clinical toxicology of snake bites in South America. pp. 667-688. En: *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. Eds. Meier J. & White J. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA.

- Fernández P. & Gutiérrez J. M. (2008). Mortality due to snakebite envenomation in Costa Rica (1993-2006). *Toxicon*. **52**: 530-533.
- Fernández G. P., Segura A., Herrera M., Velasco W., Solano G., Gutiérrez J. M. *et al.* (2010). Neutralization of *Bothrops matogrossensis* snake venom from Bolivia: experimental evaluation of llama and donkey antivenoms produced by caprylic acid precipitation. *Toxicon*. **55**: 642-645.
- Fernández J., Alape-Girón A., Angulo Y., Sanz L., Gutiérrez J. M., Calvete J. J. *et al.* (2011). Venomic and antivenomic analyses of the Central American coral snake, *Micrurus nigrocinctus* (Elapidae). *J. Proteome Res.* **10**: 1816-1827.
- Gomez H. F. & Dart R. C. (1995). Clinical toxicology of snakebite in North America. pp. 619-644. En: *Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons*. Eds. Meier J. & White J. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA.
- González-Andrade F. & Chippaux J. P. (2010). Snake bite envenomation in Ecuador. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **104**: 588-591.
- Gutiérrez J. M. (2002). Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. *Rev. Biol. Trop.* **50**: 377-394.
- Gutiérrez J. M. (2009a). Snakebite envenomation in Central America. pp. 491-507. En: *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Ed. Mackessy S.P. CRC Press, Boca Raton, USA.
- Gutiérrez J. M. (2009b). Hacia una mayor integración de las ciencias naturales y las ciencias sociales: análisis de un caso relacionado con un problema de salud pública. *Trama* (Instituto Tecnológico de Costa Rica). **2**: 30-38.
- Gutiérrez J. M. & Sasa M. (2002). Bites and envenomations by colubrid snakes in Mexico and Central America. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **21**: 105-115.
- Gutiérrez J. M. & León G. (2009). Snake Antivenoms. Technological, clinical and public health issues. pp. 393-421. En: *Animal toxins: State of the art perspectives in health and biotechnology*. Eds. de Lima ME, Pimenta AMC, Martin-Euclaire MF & Zingalli RB. Editora UFMG. Belo Horizonte, Brasil.
- Gutiérrez J. M. & Lomonte B. (2009). Efectos locales en el envenenamiento ofídico en América Latina. pp. 352-365. En: *Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Eds. Cardoso J. L. C., França F. O. S., Wen F. H., Málague C. M. S. & Haddad Jr V. 2ª ed. Sarvier, São Paulo, Brasil.
- Gutiérrez J. M., Gené, J. A., Rojas G. & Cerdas L. (1985). Neutralization of proteolytic and hemorrhagic activities of Costa Rican snake venoms by a polyvalent antivenom. *Toxicon*. **23**: 887-893.
- Gutiérrez J. M., Rucavado A., Escalante T. & Díaz C. (2005). Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon*. **45**: 997-1011.
- Gutiérrez J. M., Theakston R. D. G. & Warrell D. A. (2006). Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. *PLoS Med.* **3**: 5150.
- Gutiérrez J. M., Higashi H. G., Wen F. H. & Burnouf T. (2007). Strengthening antivenom production in Central and South American public laboratories: report of a workshop. *Toxicon*. **49**: 30-35.
- Gutiérrez J. M., Lomonte B., León G., Alape-Girón A., Flores-Díaz M., Sanz L. *et al.* (2009a). Snake venomomics and antivenomics: Proteomic tools in the design and control of antivenoms for the treatment of snakebite envenoming. *J. Proteomics*. **72**: 165-182.
- Gutiérrez J. M., Fan H. W., Silvera C.L. & Angulo Y. (2009b). Stability, distribution and use of antivenoms for snakebite envenomation in Latin America: report of a workshop. *Toxicon*. **53**: 625-630.
- Gutiérrez J. M., Williams D., Fan H. W. & Warrell D. A. (2010). Snakebite envenoming from a global

- perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon*. **56**: 1223-1235.
- Hansson E., Cuadra S., Oudin A., de Jong K., Stroh E., Torén K. & Albin M. (2010). Mapping snakebite epidemiology in Nicaragua. Pitfalls and possible solutions. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**: e896.
- Harrison R. A., Hargreaves A., Wagstaff S. C., Faraguer B. & Lalloo D. G. (2009). Snake envenoming: a disease of poverty. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **3**: e569.
- Hunt P. (2007). *Neglected Diseases: A Human Rights Analysis*. World Health Organization, Geneva.
- Instituto Clodomiro Picado (2008). *Determinación de Actividades Tóxicas de Venenos de Serpientes y su Neutralización por Antivenenos*. Manual de Métodos de Laboratorio. Instituto Clodomiro Picado. San José, Costa Rica.
- Instituto Clodomiro Picado (2009). *El Envenenamiento por Mordedura de Serpiente en Centroamérica*. Instituto Clodomiro Picado. San José, Costa Rica.
- Kasturiratne A., Wickremasinghe A. R., de Silva N., Gunawardena N. K., Pathmeswaran A., Premaratna R. *et al.* (2008). The global burden of snakebite: a literature analysis and modeling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Medicine*. **5**: e218.
- Kliksberg B. (2007). América Latina. El caso de la salud pública. pp. 121-185. En: *Primero la Gente. Una Mirada desde la Ética del Desarrollo a los Principales Problemas del Mundo Globalizado*. Eds. Sen A. & Kliksberg B. Temas, Buenos Aires, Argentina.
- Larrick J. W., Yost J. A. & Kaplan J. (1978). Snake bite among the Waorani Indians of eastern Ecuador. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **72**: 542-543.
- Leão L. I., Ho P. L. & Junqueira-de-Azevedo I. L. (2009) Transcriptomic basis for an antiserum against *Micrurus corallinus* (coral snake) venom. *BMC Genomics*. **10**: 112.
- Leynaud G. C. & Reati G. J. (2009). Identificación de las zonas de riesgo ofídico en Córdoba, Argentina, mediante el programa SIGEpi. *Rev. Panam. Salud Pública*. **26**: 64-69.
- Manock S. R., Suárez G., Graham D., Avila-Agüero M. L. & Warrell D. A. (2008). Neurotoxic envenoming by South American coral snake (*Micrurus lemniscatus helleri*): case report from eastern Ecuador and review. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **102**: 1127-1132.
- Ministerio da Saúde (1998). *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Ministerio da Saúde. Brasília, Brasil.
- Ministerio de Salud (2007). *Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica de los Envenenamientos Ofídicos*. Ministerio de Salud. Buenos Aires, Argentina.
- Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (2008). *Manual de Procedimientos sobre Accidentes Ofídicos*. Organización Panamericana de la Salud. Asunción, Paraguay.
- Olamendi-Portugal T., Batiasta C. V., Restano-Cassulini R., Pando V., Villa-Hernández O., Zavaleta Martínez-Vargas A. *et al.* (2008) Proteomic analysis of the venoms from the fish eating coral snake *Micrurus surinamensis*: novel toxins, their function and phylogeny. *Proteomics*. **8**: 1919-1932.
- Otero R., Tobón G. S., Gómez L. F., Osorio R., Valderrama R., Hoyos D. *et al.* (1992). Accidente ofídico en Antioquia y Chocó. Aspectos clínicos y epidemiológicos (marzo de 1989-febrero de 1990). *Acta Méd. Coloma*. **17**: 229-249.
- Otero R., Núñez V., Osorio R. G., Gutiérrez J. M., Giraldo C. A. & Posada L. E. (1995). Ability of six Latin American antivenoms to neutralize the venom of mapaná equis (*Bothrops atrox*) from Antioquia and Chocó (Colombia). *Toxicon*. **33**: 809-815.
- Otero R., Gutiérrez J.M., Núñez V., Robles A., Estrada R., Segura E. *et al.* (1996). A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by *Bothrops atrox* in Colombia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **90**: 696-700.

- Otero R., Gutiérrez J. M., Rojas G., Núñez V., Díaz A., Miranda E. *et al.* (1999). A randomized blinded clinical trial of two antivenoms, prepared by caprylic acid or ammonium sulphate fractionation of IgG in *Bothrops* and *Porthidium* snake bites in Colombia: correlation between safety and biochemical characteristics of antivenoms. *Toxicon*. **37**: 895-908.
- Otero R., Gutiérrez J., Mesa M. B., Duque E., Rodríguez O., Arango J. L. *et al.* (2002). Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon*. **40**: 1107-1114.
- Otero R., León G., Gutiérrez J. M., Rojas G., Toro M. F., Barona J. *et al.* (2006). Efficacy and safety of two whole IgG polyvalent antivenoms, refined by caprylic acid fractionation with or without  $\beta$ -propiolactone, in the treatment of *Bothrops asper* bites in Colombia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **100**: 1173-1182.
- Otero-Patiño R. (2009). Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. **54**: 998-1011.
- Otero-Patiño R., Cardoso J.L. C., Higashi H. G., Núñez V., Díaz A., Toro M. F. *et al.* (1998). A randomized, blinded, comparative trial of one pepsin-digested and two whole IgG antivenoms for *Bothrops* snake bites in Uraba, Colombia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **58**: 183-189.
- Otero-Patiño R., Silva-Haad J. J., Barona-Acevedo M. J., Toro-Castaño M. F., Quintana-Castillo J. C., Díaz-Cadavid A. *et al.* (2007) Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia y seguridad de Antivipmyn-Tri<sup>®</sup>, un antiveneno polivalente producido en México. *Iatreia*. **20**: 244-262.
- Pardal P. P., Souza S. M., Monteiro M. R., Fan H. W., Cardoso J. L., França F. O. S. *et al.* (2004). Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **98**: 28-42.
- Pierini S. V., Warrell D. A., de Paulo A. & Theakston R. D. G. (1996). High incidence of bites and stings by snakes and other animals among rubber tappers and Amazonian Indians of the Juruá valley, Acre state, Brazil. *Toxicon*. **34**: 225-236.
- Prado-Franceschi J. & Hyslop S. (2002). South American colubrid envenomations. *J. Toxicol. Toxin Rev.* **21**: 117-158.
- Rahman R., Faiz M. A., Selim S., Rahman B., Basher A., Jones A. *et al.* (2010). Annual incidence of snake bite in rural Bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**: e860.
- Rodrigues-Silva R., Antunes G. F., Velarde D. T. & Santoro M. M. (1999). Thermal stability studies of hyperimmune horse antivenoms. *Toxicon*. **37**: 33-45.
- Rodríguez-Acosta A., Mondolfi A., Orihuela R. & Aguilar M. (1995). *¿Qué hacer frente a un accidente ofídico?* Venediciones. Caracas, Venezuela.
- Rojas E., Quesada L., Arce V., Lomonte B., Rojas G. & Gutiérrez J. M. (2005). Neutralization of four Peruvian *Bothrops* sp snake venoms by polyvalent antivenoms produced in Perú and Costa Rica: preclinical assessment. *Acta Trop.* **93**: 85-95.
- Sano-Martins I. S. & Santoro M. L. (2009). Distúrbios hemostáticos em envenenamentos por animais peçonhentos no Brasil. pp. 331-351. En: *Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*. Eds. Cardoso J. L. C., França F. O. S., Wen F. H., Málaque C. M. S. & Haddad Jr V. 2<sup>a</sup> ed. Sarvier, São Paulo, Brasil.
- Saravia P., Rojas E., Arce V., Guevara C., López J. C., Chaves E. *et al.* (2002). Geographic and ontogenic variability in the venom of the neotropical rattlesnake *Crotalus durissus*: pathophysiological and therapeutic implications. *Rev. Biol. Trop.* **50**: 337-346.
- Saravia P., Rojas E., Escalante T., Arce V., Chaves E., Velásquez R. *et al.* (2001). The venom of *Bothrops asper* from Guatemala: toxic activities and neutralization by antivenoms. *Toxicon*. **39**: 401-405.
- Sasa M. & Vázquez S. (2003) Snakebite envenomation in Costa Rica: a revision of incidence in the decade 1990-2000. *Toxicon*. **41**: 19-22.

- Segura A., Herrera M., González E., Vargas M., Solano G., Gutiérrez J. M. *et al.* (2009). Stability of equine IgG antivenoms obtained by caprylic acid precipitation: towards a liquid formulation stable at tropical room temperature. *Toxicon*. **53**: 609-615.
- Segura A., Castillo M. C., Núñez V., Yarlequé A., Gonçalves L. R. C., Villalta M. *et al.* (2010). Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. *Toxicon*. **56**: 980-989.
- Serrano S. M. T., Shannon J. D., Wang D., Camargo A. C. & Fox J. W. (2005). A multifaceted analysis of viperid snake venoms by two-dimensional gel electrophoresis: an approach to understand venom Proteomics. *Proteomics*. **5**: 501-510.
- Smalligan R., Cole J., Brito N., Laing G. D., Mertz B. L., Manock S. *et al.* (2004). Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. *B. M. J.* **329**: 1129.
- Tanaka G. D., Furtado M. F. D., Portaro F. C., Sant'Anna O. A. & Tambourgi D. V. (2010). Diversity of *Micrurus* snake species related to their venom toxic effects and the prospective of antivenom neutralization. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4**: e622.
- Teixeira C., Cury Y., Moreira V., Picolo G. & Chaves F. (2009). Inflammation induced by *Bothrops asper* venom. *Toxicon*. **54**: 988-997.
- Theakston R. D. G., Laing G. D., Fielding C. M., Lascano A. F., Touzet J. M., Vallejo F. *et al.* (1995). Treatment of snake bites by *Bothrops* species and *Lachesis muta* in Ecuador: laboratory screening of candidate antivenoms. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**: 550-554.
- Thomas L., Tyburn B., Bucher B., Pecout F., Ketterle J., Rieux D. *et al.* (1995). Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **52**: 419-426.
- Thomas L., Tyburn B. & Research Group on Snake Bite in Martinique (1996). *Bothrops lanceolatus* bites in Martinique: Clinical aspects and treatment. pp. 255-265. En: *Envenomings and Their Treatments*. Eds. Bon C. & Goyffon M. Fondation Marcel Mérieux, Lyon, Francia.
- Vital Brazil O. (1987a). Coral snake venoms: mode of action and pathophysiology of experimental envenomation. *Rev. Med. Inst. Med. Trop. São Paulo*. **29**: 119-126.
- Vital Brazil O. (1987b) History of the primordia of snake-bite accident serotherapy. *Mem. Inst. Butantan*. **49**: 7- 20.
- Warrell D. A. (2004). Snakebites in Central and South America: Epidemiology, clinical features, and clinical management. pp. 709-761. En: *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere, vol I*. Eds. Campbell J.A. & Lamar W.W. Cornell University Press. Ithaca, USA.
- Williams D., Gutiérrez J. M., Harrison R., Warrell D. A., White J., Winkel K. D. *et al.* (2010). The Global Snake Bite Initiative: an antidote for snake bite. *Lancet*. **375**: 89-91.
- WHO (2007a). Rabies and envenomings. A neglected public health issue. World Health Organization, Geneva. Documento en línea: [www.who.int/bloodproducts/animal\\_sera/Rabies.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/animal_sera/Rabies.pdf) (Consultado: 2011, 7 de abril).
- WHO (2007b). WHO Model List of Essential Medicines. WHO, Geneva. Documento en línea: [www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html) (Consultado: 2011, 7 de abril).
- WHO (2010). Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. WHO, Geneva. Documento en línea: [www.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms](http://www.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms) (Consultado: 2011, 3 de abril).

---

Recibido el 04/10/2010  
Aceptado el 21/12/2010