

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Actualización sobre el manejo y abordaje del accidente ofídico

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de
Especialista en Medicina Interna

María Alejandra Arroyo Quirós

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

San Pedro Montes de Oca

San José

Costa Rica

2021

Carta de aprobación

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dra. Lydiana Ávila De Benedictis

Dirección del PPEM

Dr. Daniel Murillo Castro

Coordinador de la especialidad

Dr. Stanley Grant Villegas

Director o tutor de la investigación

Dra. Andrea Madriz Huertas

Lector o asesor

Dra. Alejandra Arroyo Quirós

Estudiante

Alajuela, 15 de mayo de 2021

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Yo, Dahiana Jiménez Picado, cédula de identidad 2 0697 0098, número de asociada 222, hago constar que he revisado el documento “**Actualización sobre el manejo y abordaje del accidente ofídico**”, de la estudiante María Alejandra Arroyo Quirós, cédula 206770858, para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Doy fe de que se han observado y aplicado las normativas vigentes sobre la corrección de estilo de los componentes notacionales (ortografía), gramaticales (morfosintaxis), lingüísticos (discurso, léxico y semántica) y conceptuales (cohesión y coherencia).

Sin más particulares,

Dahiana
Jiménez
Picado

Firmado digitalmente
por Dahiana Jiménez
Picado
Fecha: 2021.05.15
00:35:31 -05'00'

Dahiana Jiménez Picado

Filóloga española
Asociada n.º 222
Tel. 8476 2434



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Alejandra Arroyo Quirós con cédula de identidad 206770858, en mi condición de
autor del TFG titulado Actualización sobre el manejo y abordaje del accidente ofídico

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO*

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: María Alejandra Arroyo Quirós,

Número de Carné: A80676 Número de cédula: 2-0677-0858,

Correo Electrónico: alearrq@gmail.com,

Fecha: 16/07/21 Número de teléfono: 8309-4200,

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Stanley Grant Villegas,

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Contenido

Carta de aprobación	I
Contenido	IV
Lista de tablas	VI
Lista de ilustraciones	VI
Abreviaturas	VII
Resumen	VIII
Objetivos	1
Objetivo general	1
Objetivos específicos	1
Introducción	2
Metodología	6
Marco teórico	6
Epidemiología	6
Prevención	9
Veneno de serpiente	9
Composición	9
Mecanismos de acción	11
Edema local	11
Tiempo de evolución y diagnóstico	19
Prehospitalario	19
Tratamiento hospitalario	19
Vía aérea	19
Ventilación	20
Circulatorio	20
Suero antiofídico	20
Reacciones adversas	21
Premedicación del suero antiofídico	21
Hipersensibilidad tipo 1	21
Activación del sistema del complemento	22
Hipersensibilidad tipo 3	22

Reacciones pirogénicas	22
Dosis de suero antiofídico	23
Tratamiento complementario	23
Afectación local y síndrome compartimental	24
Fisiopatología del síndrome compartimental	24
Clasificación	24
Diagnóstico y manejo	25
Rehabilitación	26
Manejo del dolor	26
Respuesta al tratamiento	27
Alta del paciente y seguimiento	27
Conclusiones	28
Referencias	30

Lista de tablas

Tabla 1. Composición química del veneno de las serpientes	11
Tabla 2. Características sindrómicas del envenenamiento por serpientes	18
Tabla 3. Tratamiento de las reacciones adversas al suero antiofídico y anafilaxis	22
Tabla 4. Tratamiento aprobado para pacientes con mordedura de serpientes	23

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Serpientes Bothrops: (a) <i>B. asper</i> de Costa Rica; (b) <i>B. atrox</i> de Amazonia Brasileña. (Fotografías de Giuseppe Puerto).	8
Ilustración 2. <i>Micrurus nigrocintus</i> de Costa Rica, familia Elapidae, nombre común: coral macho.	9

Abreviaturas

AINES: Antinflamatorios no esteroideos

Ca: Calcio

DAMP: Patrones moleculares asociados al daño

ICP: Instituto Clodomiro Picado

IDH: Índice de desarrollo humano

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

LRA: Lesión renal aguda

MP: Metaloproteínas

OMS: Organización Mundial de la Salud

PETCO₂: Dióxido de carbono al final del volumen corriente espirado

POCUS: Ecografía en el punto de atención

TLR4: Toll-like receptor 4

UCR: Universidad de Costa Rica

Resumen

Las mordeduras de serpiente son una enfermedad tropical, caracterizada por el abandono de las diferentes instancias políticas y de salud pública, cuyo blanco epidemiológico son los estratos sociales de menor recurso, donde el accidente ofídico marca el inicio de una posible dependencia funcional. La composición química del veneno de las serpientes involucra un campo nuevo de investigación e implica una posible respuesta a problemáticas actuales como la resistencia antibiótica. La constante actualización respecto al accidente ofídico permite conocer los próximos abordajes médicos sobre los venenos e impactar en la morbilidad de los pacientes que enfrentan complicaciones importantes como accidente vascular cerebral, infarto agudo de miocardio y síndrome compartimental.

Esta revisión es una recopilación de la literatura a la fecha sobre cuadros clínicos variantes, nuevas terapéuticas introducidas por la venómica, tratamiento complementario asociado y reacciones adversas secundarias a la aplicación del suero antiofídico.

Abstract

Snake bites are a tropical disease, characterized by the neglect of the different political and public health instances, whose epidemiological target is the lowest social state with limited resources, where the ophidian accident marks the beginning of a possible functional dependence. The chemical composition of snake venom involves a new field of research and implies a possible response to current problems such as antibiotic resistance. The constant update regarding the ophidian accident allows us to know the next medical approaches on poisons and impact on the morbidity of patients who face important complications such as stroke, acute myocardial infarction and compartment syndrome.

This review is a compilation of the literature to date on variant clinical pictures, new therapeutics introduced by venomics, associated complementary treatment, and secondary adverse reactions to the application of antivenom.

Objetivos

Objetivo general

- Realizar una revisión actualizada respecto a la evolución clínica y manejo del tratamiento ofídico.

Objetivos específicos

- Describir un perfil epidemiológico de las principales características encontradas en el accidente ofídico.
- Establecer un abordaje terapéutico actualizado del manejo del accidente ofídico a nivel mundial.
- Determinar un posible protocolo de tratamiento respecto al accidente ofídico.
- Notificar los efectos adversos respecto al suero antiofídico más descritos en la literatura global.

Introducción

La imperante necesidad de alcanzar estándares de salud similares a países de primer mundo, como Estados Unidos de América o Europa del Oeste, establece la exigencia de tomar el accidente ofídico como un claro problema de salud pública.(1) India, África y Latinoamérica son los principales afectados por las mordeduras de serpiente, generando una marcada tasa de mortalidad, morbilidad e invalidez en países ya empobrecidos por la dinámica económica actual.(2) El manejo de las mordeduras de serpiente data de 326 a. C., cuando Alejandro el Grande, al invadir India fue maravillado por las habilidades de los médicos de la época y su conocimiento sobre las complicaciones por este tipo de mordeduras.(3) A pesar del tiempo, en la India moderna, la muerte accidental secundaria a una mordedura de serpiente permanece como una de las principales causas de fallecimiento, con un subregistro impresionante en todos los centros de salud de India. Se estima un aproximado total de 45 900 (intervalo de confianza del 95%: 40 900-50 900) de muertes por mordedura de serpiente en 2005, que se traduce en un 5% de todas las muertes por lesiones y un 0.5% de todas las muertes en India, número 30 veces mayor que el indicado por las autoridades sanitarias.(3)

La región de África del Sahara reporta entre 100 000 y 500 000 envenenamientos por año, con una tasa de muerte anual entre 10 000 y 30 000.(4) Los datos de incidencia y mortalidad son inexactos debido a la falta de recolección epidemiológica, ya que gran parte de los afectados, que presentan tanto con complicaciones locales como sistémicas, limitan su manejo terapéutico al empleo de medicamentos alternativos, sin ningún tipo de evidencia, disparando así la tasa de complicaciones.(4)

El problema de la práctica cultural no médica para el manejo de las complicaciones del accidente ofídico no es exclusivo del continente africano. En Colombia, la toma de alcohol, quemaduras eléctricas y torniquetes son parte del escenario del manejo del accidente ofídico en el ámbito cultural rural, lo que afecta negativamente la capacidad funcional de los implicados, su familia y el desarrollo económico regional.(5) Según estadísticas del Instituto Nacional de Salud de Colombia, anualmente se anotan entre 2000 y 3000 accidentes ofídicos, y los departamentos de Antioquia y Choco son los más afectados, con secuelas de hasta un 10 %.(5)

En Centroamérica, la incidencia anual de accidentes ofídicos alcanza los 4000 casos, encabezados por Panamá, con 2000 casos, seguido de Costa Rica, Nicaragua, Honduras y Guatemala, con aproximadamente 500 accidentes cada uno.(6) En el año 2014, según datos de la Unidad de Vigilancia

del Ministerio de Salud de Costa Rica, se presentó un total de 815 casos nacionales, cuya distribución fue de 65.7 % en hombres y 34.2 % en mujeres. Al respecto, resulta llamativo que la provincia con más casos fue la capital, San José, con 221 accidentes, seguida de Limón con 208.(7)

La historia de abastecimiento nacional de suero antiofídico inicia con el Dr. Clodomiro Picado Twilight en la década de 1920, al establecer un banco con sueros adquiridos del Instituto Butantan en Brasil. Posteriormente, en el año 1967, se produjo el primer lote de suero antiofídico en Costa Rica, con la participación de la Universidad de Costa Rica (UCR), el Ministerio de Salud y la Misión Militar Norteamericana. Tras la fundación del Instituto Clodomiro Picado (ICP) en 1970, comenzó una nueva era de tratamiento del accidente ofídico con el suero como piedra angular, la cual mejoró las tasas de morbilidad y mortalidad tanto en habitantes del territorio nacional como de Centroamérica y otros países de Latinoamérica que se benefician de la exportación de esta terapéutica.(8)

La mordedura de serpiente afecta históricamente a los segmentos con menor ingreso socioeconómico y con limitado acceso a la educación y servicios de salud (2). El índice de desarrollo humano (IDH), cuyo indicador es reflejo de la esperanza de vida y educación, y es el medio tangible con el cual se califica a los países en bajo (0.1 a 0.499), medio (0.500 a 0.799) o alto (arriba de 0.800), ha sido utilizado como la principal herramienta para determinar la creencia global de la mordedura de serpiente como una enfermedad ligada a la pobreza. En 2009, por medio de un estudio observacional llevado a cabo por la Universidad de Estudios Tropicales de Liverpool, se comprobó la relación negativa que existe entre la mortalidad y el IDH, tomando, por ejemplo, el oeste de África, donde regiones como Senegal, Gambia, Mali, Ghana y Camerún presentan mayor mortalidad, y su sustento económico radica en la agricultura de bajos recursos, prácticamente sin desarrollo tecnológico.(9) Afecta de forma mayoritaria a hombres jóvenes, con lesiones en pies en un 50 % y en manos en un 30 %, lo que implica limitación en la recuperación para volver a laborar en las tareas descritas.(1)

Las secuelas físicas son claramente conocidas e incluso con el avance del suero antiofídico se han limitado complicaciones mortales como sangrado intracraneal o coagulación intravascular diseminada; sin embargo, existe un evidente desconocimiento sobre el abordaje y manejo de las consecuencias psicológicas de un accidente ofídico que abarcan desde depresión, ansiedad y desorden de estrés postraumático. En 2015 con el estudio aleatorizado dirigido por Wijesinghe *et al.*, se demostró que la aplicación de un protocolo de atención psicológica con terapia conductual confiere menor incidencia de ansiedad a los 6 meses, sin cambio estadísticamente significativo en depresión o desorden de estrés postraumático, y que dicha intervención no requiere ser realizada por un médico especialista en psiquiatría.(10)

La vasta mayoría de las mordeduras de serpientes en Latinoamérica son provocadas por las especies de la familia *Viperidae*. Centroamérica, por sus características ecológicas y geográficas, brinda al ecosistema más de 150 especies de serpientes, las cuales habitan todo el territorio de Costa Rica. Con al menos 40 consideradas venenosas, las familias *Viperidae* y *Elapidae* son las principales exponentes presentes en los accidentes ofídicos, especialmente el género *Bothrops* de esta última familia, y en particular la especie *Bothrops asper*, conocida comúnmente como “terciopelo”. Esta especie es la de mayor incidencia epidemiológica, por características como la adaptabilidad al bosque y el volumen de inyección de veneno por mordedura.(11, 12)

La *Bothrops asper* se distribuye en regiones tropicales húmedas. Se estima que provoca al menos la mitad de los accidentes ofídicos en Costa Rica, con similar condición en Panamá, Nicaragua, Honduras, Guatemala y Belice, lo cual no ocurre en San Salvador, donde la especie *Crotalus simus*, conocida comúnmente como cascabel, es la principal representante del ofidismo.(13) La mayoría de las serpientes venenosas pertenecen a alguna de las dos familias mencionadas anteriormente.

En la literatura clásica, el envenenamiento por elápidos se conoce como una afectación neurológica a nivel presináptico, con depresión respiratoria severa. Los vipéridos se caracterizan por una afección local, sin presencia de repercusiones sistémicas; sin embargo, la amplia biodiversidad hace posible que la mordedura por la serpiente marrón australiana curse con importante trastorno coagulopático.(14, 15)

Es desde este abordaje que se han desarrollado los diferentes sueros antiofídicos utilizados en las mordeduras de serpiente, punto clave en la reducción sustancial de la mortalidad y las complicaciones, por lo que se emplean nuevas estrategias para reducir efectos adversos como reacción de hipersensibilidad inmediata y la enfermedad del suero.(16) Cabe destacar que el veneno de serpiente posee al menos 25 diferentes enzimas, con toxinas acetilcolinesterasas, fosfolipasas A2, hialuronidasas y otras proteínas activas, cuyos usos clínicos van desde productores de hipotensión como el Captopril hasta propiedades antitrombóticas con el Tirofiban.(17)

Es por ello por lo que existen múltiples estudios globales en el estudio de la bioseguridad de los sueros antiofídicos y nuevos usos clínicos de las propiedades activas de los venenos. En Colombia, en 2017, se analizó la problemática del producto a nivel nacional y se concluyó que la principal afectación para el inicio de la terapéutica es una escasez de transporte, material y personal capacitado para la distribución y aplicación del suero antiveneno, así como discriminación entre un accidente provocado por un vipérido o un elárido, asociado a unas políticas administrativas poco amigables para la obtención del suero.(18) Cabe destacar que el escrutinio sobre la efectividad del suero en coagulopatía

de consumo ha sido medio de debate desde su empleo, con limitación ética de la realización de un estudio aleatorizado con placebo en lugar del suero antiofídico en las mordeduras de serpiente.(16, 19) Al mismo tiempo, se enumeran múltiples intervenciones como adrenalina, antihistamínicos y esteroides, sin encontrarse una significancia estadística en presencia de una reacción de hipersensibilidad.(16) La escasa bioequivalencia del suero antiofídico, y por consiguiente su limitada calidad, es otra amenaza de los estados de suma pobreza. Esto fue confirmado en Nepal mediante la recolección de datos de estudios aleatorizados en 3 centros de referencia nacional, donde se determinó la pobre calidad del suero antiofídico empleado y la desventaja en la respuesta inmunitaria, por lo que la investigación no se limita a nuevas moléculas sino también a la vigilancia farmacodinámica de los componentes del suero antiofídico.(17, 20) La controversia respecto a la dosificación se ha perpetrado; las dosis iniciales recomendadas por fabricantes van desde uno hasta treinta viales, con recomendaciones según dosis letal, respecto a estudios *in vitro* en roedores y pocos estudios randomizados.(21) Sin embargo, la falta de adecuados objetivos en los estudios aleatorizados en zonas como India, no estandarización del tipo de envenenamiento y falta de medición sérica del veneno provocan que la información obtenida para guías del manejo del accidente ofídico sea de poca calidad, sin lograr determinar la dosis efectiva de suero.(22) Resulta entonces que la mordedura de serpiente representa una enfermedad característica del sector más pobre, en países donde la producción del suero antiofídico es de dudosa procedencia y no existe un adecuado seguimiento de las complicaciones y resultados de esta.(9)

En Costa Rica, se han realizado estudios similares desde 1979, con una incidencia global de 22.4 por cada 100 000 habitantes, con una tasa de letalidad de 3.3%, mostrando una reducción paulatina después de la década de 1970, implicado en su mayoría a la producción de suero antiofídico de forma local. Fue hasta 1999 que se publicó nuevamente en el Acta Médica Costarricense una actualización al perfil epidemiológico y clínico de los accidentes ofídicos en territorio nacional, casi 20 años después desde el estudio realizado en 1979.(12) La caída de la letalidad es el índice más llamativo, pasando de 3.3% en 1979 hasta un 0.18% en 1999, con persistencia de la *B. asper* como principal causante de la mayoría de los envenenamientos. El perfil epidemiológico de los afectados —tales como situación económica, profesión, edad, género y zona de vivienda— es semejante al obtenido en estudios realizados en Brasil, Colombia y Panamá.(12)

Se describen estudios retrospectivos semejantes en Colombia, al analizar historias clínicas entre 2004-2014, con diagnóstico de accidente ofídico en el Hospital Universitario de la Samaritana Empresa Social del Estado. Es posible concluir que la investigación en epidemiología respecto a esta patología es de interés mundial, y que, al ser Costa Rica un país tropical, debe mantenerse como exponente en

el desarrollo y abordaje de nuevas terapias que confieran una mejoría en la morbilidad e invalidez de los afectados.(5) Por ello, la continua revisión y actualización respecto al manejo y abordaje de un paciente con mordedura de serpiente en el país es parte de la formación esencial de los médicos clínicos.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica mediante la búsqueda avanzada en las bases de datos digitales PUBMED, UptoDate, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO y Ovid. Se indagó en publicaciones sobre diagnóstico y manejo del accidente ofídico seleccionadas a partir de palabras claves, tales como: mordedura, serpiente, compartimental, accidentes, venenos, infección y medicina general. Al finalizar el proceso, se seleccionó un total de 110 artículos, y se procedió a una recopilación, revisión y organización bibliográfica para el desarrollo de este artículo.

Marco teórico

El envenenamiento por mordedura de serpiente es una enfermedad tropical rezagada a la información recopilada por los países que la sufren, con total abandono en políticas de salud pública e inversión; recientemente incorporada en la clasificación categoría A de las enfermedades tropicales abandonadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2017, a pesar de su posterior retiro inexplicable de la lista en 2009. Esta declaratoria de la OMS genera presión sobre los países para generar protocolos de manejo; por ejemplo, el gobierno de Kenia desarrolló dicha directriz posterior a la incorporación. La declaratoria también permite aumentar los recursos para la atención en salud en lo referente a dicha patología.(1, 23, 24)

El accidente ofídico, emponzoñamiento ofídico, ofidismo u ofidiotoxicosis se define como el síndrome causado por la inoculación accidental de sustancias tóxicas de la serpiente a través de la mordedura, lesionando tejidos y provocando distintos cambios fisiopatológicos. Dado que el ser humano no es visto como presa, se considera un accidente producto de la invasión del hábitat natural del reptil, la deforestación y la caza, entre algunas otras causas.(25)

Epidemiología

Anualmente, ocurren al menos cinco millones de mordeduras de serpientes en el mundo, las cuales provocan entre 81 000 y 138 000 muertes y cerca de 400 000 amputaciones y otras discapacidades permanentes. La región del sudeste de Asia presenta la más alta incidencia global, contemplando en

Bangladesh, India, Nepal, Pakistán y Sri Lanka cerca del 70 % de la mortalidad de todo del planeta.(26) Dado que es en países en vías de desarrollo donde ocurre la mayoría de estos accidentes, existe un evidente subregistro y es probable que estos números sean una subestimación de la realidad.(15)

India es el país con mayor reporte de casos, con un estimado de 46 000 muertes anuales. La región del sudeste de Asia posee una variable biodiversidad de especies de serpientes; la víbora de Russell es la principal causante de la mortalidad a expensas de lesión renal aguda; sin embargo, existen hasta 300 diferentes especies en esta zona, de las cuales 70 son consideradas venenosas.(26) Estas suelen dividirse en las “cuatro grandes” que incluyen la búngaro común (*Bungarus caeruleus*), la cobra india (*Naja naja*), la víbora de Russell (*Daboia russelii*) y la víbora gariba (*Echis carinatus*).(27, 28)

En África, cada año hay más de 500 000 casos de envenenamiento por serpientes y al menos 30 000 muertes, con al menos 400 especies de serpientes de las cuales los expertos califican como venenosas a 125. Las mordeduras más comunes son provocadas por *Bitis spp*, *Atractaspis* y *Causus*, y generan un síndrome citotóxico muy doloroso con edema local. Existen otras presentaciones clínicas como el síndrome hemotóxico por la especie *Echis* y el síndrome neurotóxico con parálisis flácida ascendente del envenenamiento por mambas (*Dendroaspis spp*). Nueve especies de elápidos africanos (*Naja*, *Hemachatus haemachatus*) tienen especializaciones que les permiten disparar dos fuentes de veneno citotóxico a los ojos desde varios metros llevando a una oftalmoplejía con lagrimeo instantáneo y blefaroespasma, incluyendo como posteriores complicaciones la uveítis anterior, erosiones corneales, parálisis de nervio facial y ceguera permanente.(23)

La región de América Central y Sudamérica presenta un número estimado de 70 000 casos nuevos al año. Panamá es el país centroamericano con la mayor tasa de incidencia de casos nuevos con 2000, y Brasil en Sudamérica con entre 26 000 y 29 000 casos. En este último, los grandes representantes son el género *Crotalus* de la familia *Viperidae*, donde se encuentran las especies *Crotalus durissus*, cuya mordedura genera un cuadro clínico de ptosis palpebral, visión borrosa, parálisis facial y un síndrome tóxico generalizado con rabdomiólisis, coagulopatía y lesión renal aguda.(29) Colombia se ubica como el tercer país en incidencia de casos, con un aproximado de 4000 al año, generados por *Crotalus durissus*, *Lachesis acrochorda*, *Lachesis muta* y el género *Bothrops*, de las cuales las más importantes son la *B. asper* y la *B. atrox*. El cuadro clínico suele ser similar al descrito anteriormente y es producto de las proteínas que componen el veneno de las serpientes, que incluyen fosfolipasa A2, metaloproteinasas y péptidos inductores de bradicininas.(29)

La más importante de las especies en Centroamérica es la *B. asper* (ilustración 1), conocida comúnmente como serpiente terciopelo de la familia *Viperidae*. En Costa Rica, 0.5% de los envenenamientos por serpiente resultan en una discapacidad física permanente y secuelas psicológicas de impacto poco definitivo en la actualidad.(1) Las serpientes venenosas centroamericanas se pueden clasificar en dos familias, *Viperidae* (ilustración 1) y *Elapidae* (Ilustración 2). La *Elapidae* tiene dos subfamilias *Hydrophiinae*, que incluye únicamente a la serpiente marina *Hydrophis platurus*, y *Elapinae*, que incluye a las serpientes coral, de las cuales se han descrito 16 especies en Centroamérica. Por otra parte, de la familia *Viperidae*, conocidas como “tobobas venenosas”, se han descrito 23 especies de los géneros *Agkistrodon*, *Atropoides*, *Bothriechis* y *Crotalus*, entre otros. La principal importancia médica radica en la diferenciación del cuadro clínico; el primero su efecto es neurotóxico, y el segundo, de edema local con posterior afectación sistémica respecto a función renal y coagulación. Estas características clínicas permiten definir el tratamiento antiofídico, ya que la familia *Viperidae* requiere de la administración de suero polivalente y la familia *Elapidae* del suero anticoral.(13)



Ilustración 1. Serpientes Bothrops: (a) *B. asper* de Costa Rica; (b) *B. atrox* de Amazonia Brasileña. (Fotografías de Giuseppe Puerto).

El envenenamiento por serpientes afecta desproporcionalmente a los sectores más vulnerables de la sociedad, con limitación del acceso a los servicios de salud y presenta relación directa con el índice de desarrollo humano. Confiere un riesgo ambiental a personas indígenas nómadas, tribus recolectoras e indigentes, documentado en Sudamérica, África, Tanzania y Sri Lanka. Es también una enfermedad ocupacional que afecta a jóvenes agricultores, cuya población difiere según el país; por ejemplo, en India son los recolectores de hojas de té quienes presentan dicho riesgo, mientras que los trabajadores de la caña de azúcar son los afectados en Sudáfrica, Santa Lucía y Martinica. Es causa de muerte materno-fetal en la zona de Nigeria y Sri Lanka al dar un alto riesgo de aborto, pérdida fetal y hemorragia anteparto.(2)



Ilustración 2. *Micrurus nigrocinctus* de Costa Rica, familia Elapidae, nombre común: coral macho.

Prevención

Como riesgo ocupacional, ambiental y climático de predominio en zonas rurales, estas mordeduras suelen ocurrir en extremidades inferiores de los trabajadores de agricultura y sus familias; por lo que, para reducir el riesgo de una mordedura, se recomienda utilizar botas y guantes durante dichas actividades, evitar caminatas nocturnas y limpiar los arbustos alrededor del hogar. De la misma manera, la educación comunitaria sobre las serpientes locales, su hábitat y qué clase de clima presenta mayor exposición permite a los habitantes reducir el riesgo de contacto con las serpientes. La implementación de estas prácticas preventivas en la región de Terai redujo de 502 a 315 mordeduras por cada 100 000 habitantes.(30)

Veneno de serpiente

Composición

Los venenos surgen en la evolución natural como mecanismo predatorio y de defensa en la naturaleza, incluyendo un amplio grupo filogenético representado por serpientes, araña y escorpiones.(31) La variabilidad del veneno de la serpiente y su estudio data de la Antigua Grecia. En *Historia animalium*, Aristóteles señaló el calor como un posible factor exógeno que incrementa la toxicidad del veneno de víbora, al comparar las mordeduras en Grecia con las del norte de África. En tiempos más modernos, los estudios en el campo de la toxicología y reactividad cruzada iniciaron aproximadamente en 1929.(32)

El veneno de la serpiente contiene proteínas activas (toxinas) codificadas en locus múltiples familiares, con distintas isoformas. Es producido en la glándula de veneno ubicada postorbital, y en elápidos y

vipéridos se asocia a una glándula accesoria de función desconocida.(33) La presión evolutiva positiva genera el camino adaptativo que permite el éxito de la serpiente, con mecanismos genéticos de duplicación, divergencia evolutiva y asociaciones cuaternarias postranslacionales que conllevan la formación de complejos heterómeros. El veneno de la serpiente es, por tanto, un mezcla de proteínas pertenecientes a distintas familias mutagénicas que exhiben variabilidad intrafamiliar.(33, 34)

El veneno del género *Conus* contiene entre 100-200 péptidos, conocidos comúnmente como conotoxinas. Con un amplio potencial biomédico, ha alcanzado la inclusión en estudios clínicos en humanos, tales como la droga comercial Prialt (Ziconotide), empleada de forma intratecal como analgesia para los pacientes con dolor crónico e intolerancia a opiáceos, y presenta una conformación péptida idéntica a la W-conotoxin MVIIA de la especie *Conus magus*.(35) Además de uso como tratamiento para el dolor, los cono péptidos han demostrado otras indicaciones clínicas.(36) La conotoxina k-PVIIA que se identifica en el veneno de la coral *Conus purpurascens* inhibe el canal *Shaker* de K⁺ al bloquear su poro externo.(37) En modelos animales sometidos a oclusión de la arteria coronaria durante 30 minutos, la aplicación de péptido CGX-1051 redujo la zona de infarto vs. placebo de 40.4 a 19.8. Estos datos indican que CGX-1051 podría presentar un importante efecto antinfarto posterior a la reperfusión.(38)

El análisis del veneno de *Viperidae* muestra *in vitro* actividad contra bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobios facultativos, bacilos y cocos, por lo que resulta en una actividad estadísticamente significativa antibacteriana.(39) El principal componente para destacar es la fosfolipasa A2, un grupo común de enzimas de los vipéridos y elápidos. La fosfolipasa A2 básica de la *Crotalus durissus terrifus* tiene fuerte poder bactericida contra bacterias grampositivas y gramnegativas. Los péptidos que forman la fosfolipasa A2 de la serpiente, conocida como svPLA₂, interactúan con los lipopolisacáridos particularmente el lípido A de *S. aureus*, provocando permeabilización de la membrana. Es en esta era de gran resistencia a los antibióticos que se debe prestar especial atención al efecto bactericida que podría encontrarse en el veneno de las serpientes y su posterior uso clínico.(40)

Estas múltiples aplicaciones del veneno de serpiente han despertado el interés en la proteómica y en particular su rama dirigida a los venenos, conocida como venómica. Es así como esta ciencia transicional plantea muchas aplicaciones desde los antimicrobianos como terapéutica hasta el estudio de las reacciones cruzadas por veneno, conocido como antivenómica.(41)

El empleo de cromatografía de alta resolución, así como espectrometría de masas, permite dilucidar como el 90 % del veneno de las serpientes está compuesto por proteína, de las cuales existen un 80-

90 % de enzimas en vipéridos y un 25-70 % en elápidos. Asimismo, hay ingredientes como carbohidratos, metales, lípidos y aminoácidos libres.(30)

Mecanismos de acción

Edema local

Dentro de estas enzimas hidrolíticas se encuentran mayormente metaloproteinasas de zinc, fosfolipasas A2 y proteinasas séricas.(42) Las metaloproteinas (MP) y la fosfolipasa A2 son las responsables de la disrupción local del tejido, característico de los vipéridos, producto de la mionecrosis por actividad miotóxica de la fosfolipasa A2, que se fija a la membrana plasmática de las fibras musculares. Otro mecanismo es la hidrólisis de la membrana de fosfolípidos al generar daño sarcolemal, producto de las interacciones hidrofóbicas, característico de la Lys49-PLA2S.(43, 44) Se generan cambios en el flujo de calcio dentro del citosol, provocando perturbación de la membrana, hipercontracción del filamento y disfunción mitocondrial con daños degenerativos, causando una lesión irreversible en el músculo.(2) La FPA2 miotóxica es clave en la hiperalgesia de la mordedura por *B. asper*, junto con otras proteínas como la bradiginina y leucotrienos, cuyo mecanismo de acción permanece en investigación. De la misma manera, la inflamación local por este envenenamiento es mediado por prostaglandinas y el óxido nítrico.(45) La necrosis no es el único mecanismo de afectación; las alteraciones vasculares reguladas por aumento de la presión oncótica perpetúan las alteraciones en fibras musculares, pues impiden la correcta regeneración, con fagocitosis y desbridamiento celular.(2)

Las MP dependientes de zinc son halladas en grandes cantidades en el veneno de los vipéridos, provocando disrupción de la integridad de los microvasos, liderando la hemorragia como característica de este síndrome por envenenamiento. La MP dependientes de zinc son capaces *in vitro* de degradar la matriz extracelular, con un espectro de actividad sobre la laminina, nidógena y el colágeno tipo IV. Asimismo, hidrolizan los proteoglicanos. Es por todos estos mecanismos de degradación que se plantea la hipótesis de la hemorragia inducida por las metaloproteinasas dependientes de zinc.(46) Existen de la misma forma MP procoagulantes que activan el factor X y trombina, con consecuente disminución del

Tabla 1. Composición química del veneno de las serpientes

<u>Composición del veneno</u>	
Enzima identificada	Efecto
<i>Metaloproteinasas de zinc</i>	Degradación de membrana basal
	Daño endotelial celular

	Sangrado espontáneo sistémico
<i>Fosfolipasas A2</i>	Daño mitocondrial
	Hidrolisis fosfolípido membrana
	Miotoxicidad, neurotoxicidad, fuga capilar
<i>Acetilcolinesterasas</i>	Fasciculación
<i>Hialuronidasa</i>	Incremento de permeabilidad capilar
<i>Neurotoxinas postsinápticas</i>	Unión a receptores acetilcolina
	Bloqueo neuromuscular

Algunas cobras venenosas (*Naja* spp) inducen extensa necrosis cutánea, por acción de las citotoxinas, conocida como toxina de los 3 dedos (3FTxs), que desestabiliza la membrana plasmática.(48) La 3FTxs es un grupo de bajo peso molecular, donde la cantidad de estas toxinas definen los efectos fisiopatológicos de la víctima.(49) Estructuralmente contiene de 57 a 82 aminoácidos, con un centro hidrofóbico desde donde se extienden 3 B-asas trenzadas, y, a pesar de que la neurotoxicidad es el efecto más conocido, la 3FTxs señala las plaquetas y los factores de coagulación, degradándolos y produciendo trombosis, coagulopatía y hemorragia. Este efecto antiplaquetario y anticoagulación ha sido objeto de estudio en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, pues la antiagregación plaquetaria es pilar en la prevención de eventos isquémicos. Sin embargo, lleva inherente el riesgo de sangrado. La especificidad de ciertas moléculas como la dendroaspina, aislada de la *Dendoaspis jamesonia kaimosae* cuya acción es fijarse a la integrina alfa IIB beta 3 y la hemextin AB un complejo heterotetramérico conformado por dos 3FTxs de *Hemachatus hemachatus*, se une e inhibe el factor IIa y el factor tisular sin necesidad de sustrato (factor X). Estos bloques selectivos son el inicio de terapéuticas de innovación para las enfermedades cardiovasculares.(50)

Junto con las enzimas del veneno inoculado, ya sea de forma subcutáneo o intramuscular, se perpetua la inflamación por medio de la síntesis de eicosanoides, óxido nítrico, bradicinina, complemento, histamina y citoquinas, conllevando un aumento de permeabilidad capilar con infiltrado proteico y aumento de las moléculas de patrón de daño (DAMP) que estimula la inmunidad celular por medio de Toll-like receptor 4 (TLR4) y su consecuente daño al tejido perilesional.(51)

Neurotoxinas

La mayoría de las especies de elápidos contienen en su veneno neurotoxinas que llevan a producir un bloqueo neuromuscular, con parálisis de los músculos de la respiración. Estos efectos son secundarios

al daño de tanto los terminales sinápticos como presinápticos de la unión neuromuscular.(52) La fosfolipasa A2, a pesar de compartir una estructura primordial, presenta múltiples variables en distintos sueros, ejerciendo como molécula citotóxica, cardiotóxica y proinflamatoria, y la neurotoxicidad es una de sus posibles acciones ejecutoras, tal es el ejemplo de la serpiente *Oxyuranus scutellatus scutellatus*, cuya fosfolipasa A2 neurotóxica ha permitido la identificación de dos familiares fijadoras de proteínas llamadas receptores N y M. Estas proteínas son los ligandos endógenos que permiten la transcripción de la señal desde la fosfolipasa A2 neurotóxica en el veneno hasta el efecto neuromuscular.(53) La mayoría de estas neurotoxinas actúan a nivel periférico del sistema nervioso, y no cruzan la barrera hematoencefálica. La transmisión neuromuscular sináptica involucra distintos pasos, y la acetilcolina el principal neurotransmisor, sintetizado y resguardado en terminales nerviosas.(54) Después de ser sintetizada, la acetilcolina se almacena en pequeñas vesículas en la terminal nerviosa del citoplasma y liberada con el potencial de acción. Cuando el potencial de acción llega al nervio terminal, los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje son abiertos y movilizan el Ca^{2+} en el gradiente electroquímico; esta elevación de calcio libre lleva a la fusión de las vesículas a la membrana presináptica, con la posterior liberación de la acetilcolina y se combina con los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica. Esto abre los canales de iones en la membrana postsináptica que permite el flujo de iones y la posterior despolarización de la membrana postsináptica, cuyo resultado final es la contracción muscular. La acetilcolina es después degradada rápidamente por la acetilcolinesterasa.(55) Es falso argumentar que las neurotoxinas se localizan exclusivamente en la placa neuromuscular y menoscabar los efectos miotóxicos y hemorrágicos que suelen presentarse clínicamente.(56)

Inhibición presináptica

Las toxinas presinápticas actúan a nivel de los terminales del nervio motor, ya sea para facilitar (como la dendrotoxina producto de *Dendroaspis angusticeps*) o bloquear el neurotransmisor (como con la beta bungarotoxina).(57) Reciben el nombre generalizado de beta neurotoxinas y se encuentran en las serpientes de las familias *Elapidae*, *Viperidae*, *Crotalide* y *Hydrophiidae*. Suele ser ricas en fosfolipidasas y es el sitio de hidrólisis el que brinda la clasificación de cada una. Producen un efecto trifásico en la liberación de acetilcolina, con dos fases iniciales independiente de fosfolipasa A2, cuya fase final es dependiente de fosfolipasa. El bloqueo neuromuscular resulta cuando las reservas preexistentes de acetilcolina son depletadas por la actividad nerviosa.(55)

Inhibición postsináptica

Las neurotoxinas postsinápticas son conocidas como alfa neurotoxinas y son antagonistas del receptor nicotínico en el músculo esquelético. El receptor nicotínico es una proteína heteropentamérica consistente de cinco subunidades de membrana y dos sitios de fijación de acetilcolina, por lo que es en este lugar donde se une la toxina alfa, llevando a inhibir la apertura del canal de iones mediado por acetilcolina y produciendo la parálisis característica.(54) Contrario a las beta neurotoxinas, las alfa neurotoxinas se encuentran únicamente en las familias *Elapidae* y *Hydrophiidae*, y suelen dividirse —según su secuencia— en neurotoxinas de cadena corta o cadena larga.(58)

El envenenamiento por coral suele contener alfa neurotoxinas de 3FTxs que causan debilidad muscular por inhibición competitiva de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular, simulando un síndrome miasténico agudo. El uso de neostigmina como inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa permite restaurar la transmisión al aumentar la concentración de acetilcolina contrarrestando el bloqueo postsináptico. La administración combinada de atropina y neostigmina se encuentra indicada cuando existe desabastecimiento de suero antiofídico.(59) Es de vital importancia el monitoreo cardíaco dado el riesgo de debilidad paradójica por neostigmina.(60)

Actividad espontánea

Se conoce de cuatro casos de consecutivos de mioclónicas faciales y de extremidades producto del envenenamiento por la cascabel de los bosques (*Crotalus horridus*), con clínica similar a las fasciculaciones, producto de la estimulación espontánea de los potenciales motores. Se generan anticuerpos contra los canales de K⁺ regulados por voltaje causando hiperexcitabilidad y disminución del potencial de membrana (55-61).

Efecto hemodinámico

La hemorragia sistémica es producto del envenenamiento por vipéridos y en ocasiones por algunas clases de colubroides. La principal toxina responsable es la metaloproteinasa, especialmente la clase PIII. Dentro de las complicaciones por sangrado existen la hemorragia intracraneal, el infarto cerebral y las secuelas neurológicas. La fisiopatología de la acción es similar a la descrita en la hemorragia local.(2, 47) La activación del factor X y el factor V genera, en lugar de un estado procoagulante, un consumo de fibrinógeno con su consecuente coagulopatía. Las plaquetas son afectadas por dos mecanismos: (a) inhibición de su actividad por bloqueo de receptores y unión al factor de Von Willebrand y (b) reducción del conteo absoluto por microdaño vascular.(62-63) El envenenamiento por víbora de Russell puede llevar a un hipopituitarismo agudo o crónico, producto de las enzimas procoagulantes que activan a los factores V y X. Esto lleva a la formación de puentes de fibrina con su

lisis respectiva; sin embargo, dado la generalizada activación, se produce un estado de coagulación intravascular diseminada. La pituitaria anterior se ve más afectada que la pituitaria posterior, y en estudios observacionales se presenta hasta en un 9.3 % la evidencia de hipopituitarismo en las mordeduras por serpiente.(64)

El estado de shock es reportado hasta un 35 %, con el sangrado y la permeabilidad vascular como las causas eventuales de depleción de volumen intravascular e hipoperfusión, cuyas causas son los mediadores inflamatorios como la bradicinina inducidas por las proteinasas del veneno de serpiente.(2, 65). El shock distributivo no representa el único componente de la alteración hemodinámica; existe también la posibilidad de shock cardiogénico a expensas de infarto de miocardio. La fisiopatología detrás de este no se conoce totalmente; se plantean distintas hipótesis causales como hipovolemia, trombosis coronaria por factores procoagulantes del veneno, efecto directo tóxico en los cardiomiocitos, descenso de la capacidad de oxígeno por hemolisis y vasoconstricción coronaria producto de las endotelinas y safatoxinas del veneno.(66)

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) por envenenamiento de serpiente (sAKI) es un tipo de AKI reportada entre un 8.0 y 43%, con presentaciones que incluyen proteinuria, hematuria, pigmenturia y LRA, en especial en las mordeduras de la familia *Viperidae*.(67)

La lesión tubular aguda y la necrosis cortical es el hallazgo patológico más frecuente, seguido de la afectación glomerular, necrosis fibrinoide, trombosis oclusiva, nefritis intersticial aguda difusa y la microangiopatía trombótica.(68) Todos los venenos de serpientes tienen potencial de generar nefrotoxicidad, esto en relación con los cientos de diferentes proteínas presentes: enzimas, toxinas polipéptidos y proteínas no tóxicas. La fosfolipasa A2 es la más extensamente estudiada y provoca daño en la región vascular endotelial, eritrocitos y regiones presinápticas de la placa motora, entre otras de sus múltiples afecciones.(69) Se contemplan diversos mecanismos fisiopatológicos de lesión renal aguda: (a) isquemia secundaria al descenso de flujo renal producto de la hipovolemia y la fuga capilar; (b) degradación proteolítica de la membrana basal glomerular por medio de las metaloproteinasas; (c) depósitos de microtrombos en la microvasculatura renal, y (d) efecto citotóxico directo producto de las fosfolipasas A2.(2)

La rhabdomiólisis producto del envenenamiento por elápidos induce miotoxicidad aguda, con liberación importante de mioglobulina resultando en lesión renal aguda.(70) La medida más efectiva en la prevención de AKI por rhabdomiólisis es la reposición de volumen extracelular con suero salino,

combinado con bicarbonato de sodio y manitol, con la implementación lo más tempranamente posible.(71)

La LRA es el principal factor de riesgo de desarrollo de enfermedad renal terminal. La severidad de presentación confiere aumento de la mortalidad global del episodio y predispone a hipertensión y prehipertensión como complicaciones posteriores. La intervención que ha generado mayor impacto ha sido el suero antiofídico, por lo que retrasos en su aplicación conducen de forma directa a peores pronósticos renales.(72)

Trastornos hidroelectrolíticos

La mordedura por serpiente de Krait suele presentar un cuadro clínico caracterizado por afectación neuromuscular, alteración del estado de conciencia, parestesias y falla respiratoria; sin embargo, existen pequeños casos de reporte de hiponatremia producto de dicha mordedura. Se documenta en el paciente un síndrome cerebral de pérdida de sal, así como una excreción urinaria de sodio anormalmente alta. El mecanismo permanece desconocido; se postulan como posibles causas el daño neuronal directo de las neurotoxinas con la posterior liberación proteína natriurética, y el aumento de la actividad nerviosa simpática, perfusión renal y dopamina.(73) La rápida disrupción de esta homeostasia puede llevar a un desenlace fatal, por lo que es recomendado la medición rutinaria de electrolitos en los pacientes afectados por la mordedura de las especies *Bungarus*.(74)

Rabdomiólisis

Las miotoxinas del veneno de las serpientes pueden actuar de forma sistemática o localmente, y su principal exponente es la fosfolipasa A2, con afinidad mayor al músculo esquelético.(14) Las miotoxinas provocan disrupción de la membrana plasmática, alterando el flujo de canales de calcio y degradación celular.(2) La hialuronasa y otras enzimas proteolíticas son responsables del edema local, vesicular y necrosis. Los productos generados por la destrucción muscular tales como mioglobulina y creatinin kinasa se depositan a nivel tubular renal y contribuyen a la LRA.(2, 52) La aplicación del suero puede mejorar la lesión renal; las recomendaciones en el manejo son extrapoladas de rabdomiólisis por aplastamiento, y su terapia inicial consiste de suero salino isotónico para mantener un gasto urinario de 200 a 300 ml/hora.(15)

Evaluación sindrómica de la mordedura

Las mordeduras de serpientes constituyen una emergencia médica. El signo más común de un posible envenenamiento es la marca de la mordedura o doble colmillo; no obstante, puede ser un colmillo

solitario.(75) La clínica dependerá de la edad del paciente, la especie de serpiente, la locación de la mordedura y la cantidad de veneno inyectado.(76) La identificación correcta de la serpiente responsable raramente ocurre, por lo cual el diagnóstico se basa en la historia clínica de la víctima que relata la mordedura, así como su sitio y la posible duración del evento.(1) Posterior a la mordedura, pueden existir síntomas prodrómicos de envenenamiento sistémico, producto de la disfunción del sistema autonómico, que incluyen náusea, vómito, dolor de cabeza, diarrea, visión borrosa y otros síntomas no especificados.(77) Debido a la dificultad del clínico para realizar el diagnóstico y el tratamiento de manera adecuada por la limitada formación al respecto, se suelen clasificar las manifestaciones clínicas de forma sindrómica, según la mordedura de la serpiente, sean vipéridos, elápidos o colubroides de colmillos no delanteros.(2, 78)

Vipéridos

Las serpientes vipéridas tienen una amplia distribución que incluye regiones de todo el continente americano, así como Europa, Australia e Indoasia.(79) Las serpientes pertenecientes a esta familia tienen largos colmillos, cabezas triangulares con abrupta transición del cuerpo y algunas cuentan con sensores de calor en el frente de la cabeza y pupilas elípticas que facilitan la visión nocturna.(14)

La mordedura por serpientes vipéridas se caracteriza por efectos locales como edema de la extremidad afectada, dolor intenso, eritema y calor local, que suele presentarse dos horas después del accidente. Presenta linfangitis, con prolongación del sangrado de las heridas, bulas y equimosis.(2) La extensión del edema suele ocurrir durante las primeras 24 horas y puede comprometer la circulación vascular.(1) La mordedura por vipéridos suele ser vasculotóxica, con una absorción sistémica lenta; sin embargo, los efectos iniciales incluyen síncope, hipotensión, trastornos del ritmo cardíaco y sangrado espontáneo masivo que llega a afectar a nivel de sistema nervioso central, hipófisis y gastrointestinal.(2, 76, 80) Los trastornos de la coagulación y la trombocitopenia son de las marcas principales de este tipo de envenenamiento, producto de la degradación proteolítica de la microvasculatura por medio de las metaloproteinasas características de estas serpientes.(81)

Existen variantes sindrómicas de cada especie particular, tales como el envenenamiento por cascabel (*Crotalus spp*) que provoca neuromiototoxicidad con fasciculaciones y una parálisis descendente flácida similar a la provocada por los elápidos en América del Sur.(2) La cascabel muda (*Lachesis muta*) es capaz de inyectar gran cantidad de veneno debido a su tamaño, con un cuadro de disfunción vasovagal que incluye vómito, hipotensión, bradicardia, diarrea y sudoración profusa.(82)

Elápidos

Usualmente, los elápidos se encuentran en las regiones tropicales o subtropicales de Asia, África, América Central y Sudamérica. Sus características físicas las distinguen de la familia *Viperidae*, ya que tienen colmillos más cortos, una cabeza menos triangular con una transición menos abrupta, y un ataque diferente de sitio anatómico dado su imposibilidad de girar los colmillos por su corto tamaño respecto al cuerpo.(14) Las mordeduras por serpientes elápidos usualmente provocan neurotoxicidad, manifestada por parálisis ocular, bulbar y de músculos respiratorios, llevando a la claudicación ventilatoria. Esta parálisis es producto del bloqueo neuromuscular por toxinas presinápticas en cobras y postsinápticas en los bungarus. No obstante, el veneno de los elápidos suele presentar neurotoxinas tanto pre como postsinápticas.(83) Esta parálisis se presenta inicialmente como una ptosis bilateral, oftalmoplejía externa y midriasis pupilar, con posterior descenso hasta extremidades inferiores.(2)

Al igual que con los elápidos, existe variación de síntomas, como una severa reacción local, con extensión del edema, trastornos disautonómicos, dolor abdominal, lesión renal producto de rhabdomiólisis y coagulopatía con sangrado espontáneo.(84) La inyección del veneno directamente en el ojo produce un intenso dolor, conjuntivitis, lagrimeo, riesgo de ulceración corneal, uveítis anterior e infección secundaria con riesgo de ceguera permanente.(2)

Tabla 2. Características sindrómicas del envenenamiento por serpientes

Clase	Presentación clínica	Hallazgos de laboratorio
<i>Viperidae</i>	Edema local, sangrado y equimosis	Leucocitosis, con hemoconcentración
	Dolor, enrojecimiento	Elevación de creatinina
	Coagulopatía	Prolongación de TP, TPT
	Síndrome compartimental	Aumento de dímero D
		Lesión renal aguda
<i>Elapidae</i>	Diplopía, midriasis	Leucocitosis
	Ptosis mandibular, debilidad y temblor	Trombocitopenia (<i>Micrurus lemniscatus helleri</i>)
	Disfagia y náusea	Ligera elevación de creatinina
	Parálisis de músculos de respiración	Tiempos de coagulación en rango normal
		Hipoxemia en gases arteriales

Colubroides de colmillos no delanteros

Las serpientes de colmillos no delanteros comprenden al menos 2350 especies, con una dentición posterior o media maxilar, que presenta una glándula de baja presión que excreta contenido a la

cavidad oral, glándula normalmente conocida como “Duvernoy”, morfológicamente diferente a las glándulas de los elápidos y los vipéridos.(85) A pesar de que una amplia cantidad de sustancias se encuentran presentes en las glándulas de las serpientes con colmillos no delanteros, la mayoría de sus productos orales tienen funciones y propiedades desconocidas.(86) Dentro del cuadro clínico se describen equimosis extensas, coagulopatía y LRA con complicación local mínima; sin embargo, las especies de colubroides sin colmillos delanteros de Sudamérica impresionan ser menos peligrosas que las africanas o asiáticas.(87)

Tiempo de evolución y diagnóstico

La detección de edema local ocurre a las 2-4 horas, las vesículas aparecen entre las 2-12 horas, y el tejido necrótico es evidente al primer día de la mordedura. Los síntomas neurotóxicos pueden progresar en menos de 30 minutos hacia una parálisis flácida; normalmente, estos pacientes requieren de hasta 10 semanas de ventilación mecánica asistida. Es vital la rápida acción sobre un posible envenenamiento, así como la detección de signos vitales y la clasificación de la mordedura.(2)

Prehospitalario

De forma prioritaria, se debe inmovilizar la zona afectada, eliminando objetos como anillos y cinturones que podrían provocar disminución del flujo al presentar aumento del edema. Las acciones como succión de la herida y torniquetes no presentan apoyo de la evidencia clínica, y podrían producir aumento de la necrosis perilesional. Resulta útil la posible identificación de la serpiente por medio de una fotografía.(88) En caso de sospechar de envenenamiento por una coral, la colocación de atropina y neostigmina como medida prehospitalaria podría retrasar el bloqueo neuromuscular, considerando el posible efecto paradójico de la neostigmina.(89) En caso de envenenamiento con la familia de los crotálicos, es útil el marcado de la zona de edema, para determinar el basal y su progresión en la extremidad.(52) El empleo de distintas nemotecnias para detectar las corales verdaderas de aquellas que las imitan podría permitir el empleo de suero específico; sin embargo, existen patrones atípicos que son igual de peligrosos.(90)

Tratamiento hospitalario

El abordaje del estado hemodinámico y ventilatorio del paciente es prioritario, por medio de la estrategia ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, discapacidad y exposición).(88)

Vía aérea

La obstrucción de la vía aérea, así como falla respiratoria a causa del envenenamiento por neurotoxinas, requiere de soporte ventilatorio inmediato.(15) La parálisis respiratoria es producto de dos mecanismos; la acumulación de secreciones resultado de parálisis de lengua, que provoca la obstrucción de vía aérea superior, y la parálisis del diafragma y los músculos intercostales, que lleva a

la alteración de la ventilación e hipoxia.(91) La secuencia rápida de intubación es la indicada en caso de necesidad de soporte de la vía aérea, con precaución respecto a posibles traumatismos por la coagulopatía incipiente. Respecto a los fármacos, el uso de atropina, así como otros bloqueadores neuromusculares durante la intubación, debe ser analizado de forma específica en el paciente(15). Existen reportes de casos de disminución de la necesidad de intubación respecto a la rápida aplicación de suero antiofídico específico, de ahí la importancia de una atención premurosa y certera.(92) En algunas neurotoxinas postsinápticas, como las cobras y algunos corales, la neostigmina (dosis inicial de 0.5 mg) podría mejorar la transmisión neuromuscular. Pruebas cortas de inhibición de la acetilcolinesterasa (edrofonio) y la prueba del paquete de hielo podrían predecir la respuesta a la neostigmina, sin ser esta una sustitución del suero antiofídico.(2) La neostigmina puede repetirse cada 20 minutos, en conjunto con una dosis de 0.5 mg de atropina, hasta que la fuerza muscular sea recuperada.(15)

Ventilación

La medición del dióxido de carbono al final del volumen corriente espirado (PETCO₂) y la oxigenación deben mantenerse como detección de falla.(15)

Circulatorio

El estado de hipovolemia es secundario a la cardiotoxicidad directa de las toxinas del veneno, así como la hemorragia secundaria a la coagulopatía y la alteración de la permeabilidad capilar en la zona de la lesión, lo que lleva a una caída de la presión intravascular.(2, 15, 66) La pronta reanimación con solución salina o sangre en caso de ser necesario disminuye la mortalidad. Existe el riesgo de sobreinfección bacteriana en la lesión, que requiera de la reanimación con fármacos vasoactivos, como en el choque séptico.(15)

Suero antiofídico

Posterior a la reanimación adecuada, el siguiente paso de determinar es la colocación de suero antiveneno. Este tratamiento comprende inmunoglobulinas de caballo que se encuentran hiperinmunizados con uno o varios venenos durante meses o años. La mayoría de los fabricantes se encargan de refinar las inmunoglobulina G (IgG) producto del plasma de los animales con pepsina, lo que lleva a producir fragmentos F(ab')₂. Otros usan la papaína para producir fragmentos más pequeños de los fragmentos Fab para mejorar la seguridad y disminuir la distribución a través del cuerpo.(2)

Los antiveneno monovalentes son contra una especie singular de serpiente, y son efectivos únicamente contra esta; por ejemplo, el suero antiofídico anticoral. Los sueros antiveneno polivalentes

se desarrollan a partir de venenos de diferentes especies que comparten típicamente la región geográfica.(15) La administración del suero puede revertir el efecto antihemostático, prevenir la neurotoxicidad presináptica y la necrosis local del tejido. La clasificación sindrómica del cuadro clínico (vascular versus neurotóxico) permite definir la necesidad de suero polivalente en caso de una mordedura por vipérido o un suero específico como el anticoral.(1, 2, 15)

Reacciones adversas

A pesar de que el suero antiofídico corresponde al único tratamiento efectivo contra las mordeduras de serpiente, desafortunadamente se encuentra compuesto por moléculas de animales, con proteínas heterogénicas que activan la respuesta inmune. Las inmunoglobulinas antiveneno completas son usadas en Costa Rica, asociadas al ácido caprílico y sulfato de amonio.(93)

Premedicación del suero antiofídico

El uso de hidrocortisona y antihistamínicos antes de la infusión es una práctica comúnmente realizada, que podría reducir los efectos del suero antiofídico, al igual que la aplicación subcutánea de epinefrina en pequeñas dosis.(94) Existe una marcada disminución de las complicaciones alérgicas con el uso de adrenalina profiláctica y el suero antiveneno, tomando precaución de enfermedad cardiovascular en el paciente. Asimismo, los esteroides y los antihistamínicos reducen el efecto de enfermedad del suero, no así de otras complicaciones tardías. La prometazina es equivalente a placebo en pequeños estudios aleatorizados.(95)

Hipersensibilidad tipo 1

Se trata de una reacción temprana mediada por anticuerpos inmunoglobulina E (IgE), reactiva a antígenos específicos unidos a los receptores de basófilos y mastocitos. Esta reacción cruzada induce degranulación y determina la liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación que llevan a aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, broncoconstricción, secreción mucosa e inflamación local que cuando incluye afectación generalizada se presenta como un probable choque anafiláctico.(93, 94) La especificidad de anticuerpos reduce el total de proteína inyectada en el paciente, disminuyendo la probabilidad del choque anafiláctico.(93) Las acciones no farmacológicas para la atención de las reacciones adversas tempranas son la detención de la infusión del suero, el manejo de la vía aérea y la resucitación con fluidos. La aplicación de adrenalina intramuscular ha demostrado ser superior a la aplicación subcutánea. Los antihistamínicos y esteroides no son recomendados para tratamiento de la anafilaxis. En caso de no responder a la adrenalina, es necesario la infusión continua, con reinicio del suero al estabilizarse el paciente.(94)

Activación del sistema del complemento

Las anafilotoxinas, llamadas principalmente C3a, C4a y C5a, son péptidos de bajo peso molecular que generan activación del sistema de complemento y estimulan la quimiotaxis, la activación neutrofilica y la degradación de los mastocitos y basófilos, generando contracción del músculo liso vascular mediado por leucotrienos e histamina, e incrementando la permeabilidad vascular con migración de neutrófilos y monocitos.(93)

Hipersensibilidad tipo 3

Este tipo de reacción se encuentra medida por complejos anticuerpos-antígeno. Como consecuencia de la administración del antiveneno, el sistema inmune del paciente reacciona y produce anticuerpos que atacan los anticuerpos extranjeros, lo cual deriva en la formación del complejo inmune. Estos complejos pueden estimular una respuesta inflamatoria que conduce a la activación del complemento y la infiltración leucocitaria, generando el conocido síndrome del suero.(93) Esta es una reacción sistémica tardía caracterizada por vasculitis, glomerulonefritis y artritis secundario a la formación intravascular y depósito de complejos inmunes, que posteriormente fijan el complemento e inician la reacción de complemento.(93) La reacción primaria clásica ocurre de 7 a 15 días después de la inyección del suero.(93) El tratamiento de la enfermedad del suero debe ser 1 semana de corticoesteroides.(94)

Reacciones pirogénicas

Las reacciones pirogénicas son provocadas por endotoxinas, que consisten de lipopolisacáridos, componentes de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. La presencia de pequeñas dosis de endotoxinas en los antiveneno genera una reacción leve o moderada temprana en los pacientes.(93) Suelen presentar escalofríos, fiebre, mialgias, dolor de cabeza, taquicardia e hipotensión secundario a la vasodilatación; el tratamiento constituye disminución de la fiebre físicamente, antipiréticos, hidratación endovenosa y adrenalina para casos severos.(94)

Tabla 3. Tratamiento de las reacciones adversas al suero antiofídico y anafilaxis

Efecto leve inmediato (exantema, síntomas gastrointestinales)	Algunas reacciones pueden resolverse con disminución o detención de la velocidad de infusión.
Anafilaxia severa (broncoespasmo, hipotensión)	Suspensión de la infusión de suero antiofídico.
	Oxígeno suplementario en caso de ser necesario.
	Reanimación con solución salina en 2-3 min con 1000 ml.

	Administración de adrenalina intramuscular 0.01 mg/kg hasta un máximo de 0.3 mg.
Anafilaxia severa, sin respuesta a tratamiento inicial	Infusión de adrenalina 0.5-1 ml/kg y titular según respuesta hemodinámica. Nebulizaciones con salbutamol y atropina en caso de bradicardia persistente.

Dosis de suero antiofídico

Las dosis de suero antiofídico son iguales en adultos y niños. La dosis se puede incrementar respecto a la condición clínica y repetirse en caso de deterioro neurológico y cardiovascular después de 1-2 horas, o presentar afectación en coagulación después de 6 horas. La administración es siempre intravenosa, durante 10-60 minutos.(2) Sin embargo, la dosis inicial más alta no ha demostrado mayor efectividad en el tratamiento de las neurotoxinas.(96) En caso de envenenamientos leves, la dosis inicial es de 5 frascos, y en moderados y severos, 10 frascos. De forma excepcional, para los envenenamientos críticos y las mordeduras de la especie *Lachesis stenophrys* se recomienda una dosis inicial de 15 frascos. La dosis se debe administrar en 500 ml de solución salina a goteo lento.(13)

Tratamiento complementario

El veneno de las serpientes presenta, además de múltiples toxinas, enterobacterias, bacilos anaerobios y cocos grampositivos que podrían generar sepsis local. No obstante, el uso de antibióticos profilácticos no es recomendado.(2, 13) La indicación de antibióticos de amplio espectro será únicamente cuando haya demostración de necrosis, infección de la herida o formación de abscesos. Debe colocarse el refuerzo de toxoide tetánico en el paciente.(2)

Tabla 4. Tratamiento aprobado para pacientes con mordedura de serpientes

<u>Tratamiento</u>	<u>Indicación</u>
Adrenalina	Prevención de reacción anafiláctica al veneno temprana.
	Tratamiento a reacción temprana de anafilaxis al veneno.
Analgesia	Empleo de paracetamol u otros opioides.
Inhibidores de acetilcolinesterasa	Prolongar la vida de acetilcolina en la unión neuromuscular.
	Envenenamiento por neurotoxina, especialmente postsináptica.
Antibióticos	No existe indicación profiláctica, aplicación únicamente con datos de infección.
Antihistamínicos H1	En caso de reacción temprana de anafilaxis y enfermedad del suero.

Corticoesteroides	En caso de reacción tardía de enfermedad del suero.
	Reposición esteroideal por falla adrenal o pituitaria aguda.

Afectación local y síndrome compartimental

Las mordeduras de serpiente pueden presentar una variedad clínica importante, desde asintomáticas hasta condiciones que generan riesgo de la vida. Comúnmente, la injuria local produce dolor, vesículas y erosiones.(97) Dentro de otros síntomas y signos del síndrome compartimental, se incluyen dolor, parestesias, palidez, parálisis, poiquiloterminia y pérdida del pulso.(98) Cualquier proceso patológico que resulte en el aumento de la presión compartimental muscular excediendo la presión de perfusión del tejido tiene el potencial de generar síndrome compartimental en la extremidad. La complicación con la mordedura de serpiente está en reconocer cuándo es realmente un síndrome compartimental y no un comportamiento mímico, y la única forma objetiva es por medio de la medición de presión intracompartimental.(99)

Fisiopatología del síndrome compartimental

La vía común del desarrollo del síndrome compartimental es la anoxia celular, cualquier etiología que incremente el volumen de fluido dentro del síndrome compartimental o delimite la expansión de forma extrínseca. La expansión del compartimento se traduce en un incremento de la presión interna del compartimento, pues la distensibilidad entre la fascia y el músculo es nula. El incremento de la presión compartimental restringe la perfusión local tisular al reducir el gradiente de presión arteriovenoso, y como resultado se llevará a la anoxia celular con daño nervioso y muscular.(100) El veneno de la serpiente se compone de formas enzimáticas activas, las cuales al inyectarse subcutáneamente generan una fuga capilar con extravasación de plasma y eritrocitos; la inyección intramuscular en animales causa la liberación de fluidos hacia el compartimento con la consecuente elevación de presión.(97)

Clasificación

El síndrome compartimental se puede clasificar en inminente o manifiesto. El síndrome compartimental inminente presenta dolor severo, ausencia de síntomas neurológicos, disfunción moderada de la perfusión del músculo y elevación de las presiones compartimentales moderadas (30 - 40 mm Hg). En estadios tardíos (manifiesto), se producen presiones mayores a 40 mm Hg, con afectación neurológica y pérdida funcional del tejido. Se ha propuesto en adultos que el límite superior para mordeduras de serpientes sea de 45 mm Hg (99). La incidencia en la literatura es de 0.20 a 1.36 %, y su ágil tratamiento lleva a un descenso en la morbilidad asociada a la mordedura de serpiente.(97)

Diagnóstico y manejo

Los factores de riesgo encontrados para el desarrollo del síndrome compartimental son un elevado conteo de linfocitos y aminotransferasa, con rangos entre 11 650 U/L y 33.5 U/L, respectivamente. Las proteínas y citoquinas producidas durante la fase aguda inducen leucocitosis, y la hemólisis y necrosis del músculo esquelético liberan AST, por lo que altos niveles de estos marcadores se relacionan con un evento de envenenamiento sistémico severo. En los pacientes asintomáticos, la duración de la observación es controversial, pero aquellos con síntomas deben permanecer en el servicio durante al menos 24 horas.(97) Actualmente, el diagnóstico de síndrome compartimental por mordeduras de serpiente en las extremidades debe reunir los siguientes criterios: (1) las anomalías hemostáticas han sido corregidas, (2) hay evidencia clínica de síndrome intracompartimental, (3) aumento de la presión intercompartmental en adultos mayor a 40 mm Hg.(98)

A causa de la dificultad de diagnóstico del síndrome compartimental por trauma versus el de mordedura de serpiente, la ecografía en el punto de atención (POCUS) aparece como una nueva herramienta. Permite establecer la integridad vascular por medio de la demostración de pulsos distales y delimita con mayor precisión edema que no se aprecia de forma clínica, al observar en una orientación transversal la presencia de edema hipocóico subcutáneo e incluso muscular con extensiones reticulares. A pesar de ser inespecíficos, estos hallazgos son el paso inicial al empleo del POCUS como herramienta complementaria en la toma de decisiones del paciente.(101) La resonancia magnética es un estudio complementario para objetivar que grupos musculares se encuentran afectados y determinar un posible síndrome compartimental de forma temprana.(99)

La fasciotomía es el tratamiento final en aquellos pacientes donde no existe descenso de la presión intracompartimental, a pesar del uso de suero antiofídico. La tardanza de aplicación del suero y la localización anatómica de la lesión son factores externos que aumentan el riesgo de una mala evolución y conllevan a la necesidad de la intervención quirúrgica.(98)

Los pacientes que son sometidos a fasciotomía sin corrección de estado antihemostático tienden a desenlaces fatales, y las fasciotomías sin clara indicación prolongan la estancia hospitalaria y contribuyen a la morbilidad a largo plazo.(2) Es por ello por lo que existen algoritmos de manejo para evitar las fasciotomías no indicadas, que incluyen la aplicación de manitol al 20 % con medidas de presión intracompartimental más permisivas, en las que 55 mm Hg es el límite definitivo en algunos reportes de casos.(102)

Por otra parte, la terapia combinada de múltiples incisiones pequeñas de 1.5 a 2 cm en el tejido celular subcutáneo y la terapia de presión negativa representan un manejo menos invasivo del síndrome

compartimental. La primera se realiza en la zona proximal de la piel y permite reducir la tensión superficial, mejorando el dolor y el drenaje del fluido generador de edema. La terapia con presión negativa ayuda a la angiogénesis, la neurogénesis y la proliferación celular; en conjunto, se produce una aceleración de la expulsión del fluido, que bloquea la absorción del veneno de la serpiente, generando un ambiente inflamatorio estable con reducción del engrosamiento de la articulación a las 72 horas de instaurado el tratamiento.(103) La terapia de presión negativa por sí sola, también mejora la perfusión vascular, con atrapamiento de la toxina y disminución de la necrosis posterior a la mordedura. Esta ha demostrado ser segura en la atención aguda de la mordedura, y, en caso de efectuarse una fasciotomía, es un elemento clave en la cicatrización de esta.(104) En pocas ocasiones las mordeduras en dedos llevan a una dermatomía digital e incluso a la amputación ocasional del dedo. En estos casos, la rehabilitación temprana, con movilización activa y pasiva de la extremidad, es altamente recomendada y debe iniciarse en cuanto sea posible.(105)

Rehabilitación

Las víctimas del envenenamiento por serpientes son población trabajadora rural, mordida durante su jornada laboral; por ello la importancia de una integral y rápida rehabilitación. Los pacientes con envenenamiento por neurotoxinas requieren de ventilación mecánica con riesgo de atelectasia por inmovilización, mal manejo de secreciones y tos; por lo tanto, durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, se requiere de intervenciones de terapia física con drenaje postural, hiperinflación manual, terapia percutora y vibratoria. Estas maniobras conducen a un mayor reclutamiento alveolar y mejora de los niveles de PaCO₂ así como la relación PaO₂: FiO₂.(106) Complicaciones raras neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré posterior a la mordedura de serpiente, requieren también de la intervención de terapia física para recuperación de los pacientes.(107) La restauración de la funcionalidad en la extremidad mordida aminora la dependencia crónica y mejora la sobrevida del paciente.(2)

Manejo del dolor

En pequeñas series de caso, la ketamina es un efectivo fármaco para manejar el dolor en las mordeduras por serpientes. Su mecanismo más probable es el antagonismo de los receptores NMDA y el agonismo de los receptores de opioides. Las dosis empleadas son entre 0.1 mg/kg y 0.5 mg/kg para inducir analgesia. Se alcanza un buen control del dolor con analgésicos orales como paracetamol e inclusión de tratamiento con ketamina. Los efectos adversos preocupantes como la depresión respiratoria, laringoespasma e hipersalivación raramente ocurren a los rangos de dosis empleados en esta patología; sin embargo, las experiencias disfóricas suceden a dosis de 0.2 mg/kg a 0.3 mg/kg, por

lo que se recomienda el empleo de dosis menores (0.05 – 0.1 mg/kg) y la observación del efecto analgésico.(108)

Por otra parte, a pesar de que las recomendaciones en las guías son en contra del uso de antiinflamatorios no esteroideos en la mordedura de serpiente, no existe diferencia en el manejo del dolor, así como seguridad respecto a la acetaminofén en combinación con: ibuprofeno oxicodona, hidrocodona y codeína, por lo que no hay un riesgo atribuible a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y estos son seguros en la mordedura de serpiente.(109)

Respuesta al tratamiento

La falta de respuesta al tratamiento antiofídico se relaciona con una inadecuada terapéutica, ya sea en la elección del antídoto o de la dosis empleada; por ello, existen tiempos definidos para la reversión de los síntomas. El sangrado espontáneo cesa a los 20 minutos, con normalización de los tiempos de coagulación de 6 a 8 horas. La mejoría del estado hemodinámico y cardiotóxico ocurre a los 30 minutos, al igual que la neurotoxicidad, con completa reversibilidad únicamente en aquellos con inyección de veneno con neurotoxinas post sinápticas.(15)

En caso de persistencia de la coagulopatía, es necesaria la aplicación extra de suero antiofídico, pues la combinación de parámetros alterados de coagulación (INR mayor a 3.0, TPT mayor a 50 segundos y plaquetas menores a 50 000/microl) aumenta el riesgo de sangrado mayor. Una prueba de coagulación anormal aislada no es el perfil de la coagulopatía inducida por mordedura de serpiente y en este escenario es necesario plantearse una posible afectación indetectada de la coagulación. En caso de hemorragia que ponga en riesgo la vida, la aplicación de plasma fresco congelado, así como plaquetas en conjunto con el suero antiofídico, se encuentra indicada.(15)

Alta del paciente y seguimiento

El periodo de observación recomendado es de al menos 48 horas en los pacientes que presenten síntomas. Debe diferirse del retorno del paciente al ambiente donde ocurrió la mordedura hasta que reciba consejo práctico sobre la reducción de mordeduras.(2) El seguimiento a los 5-15 días posteriores a la colocación del suero antiofídico es necesario para determinar una probable enfermedad del suero, así como secuencias psicológicas y físicas del envenenamiento.(110) Existe marcado aumento de las afectaciones psicológicas tardías, presentando un 50 % de depresión en el grupo de mordedura por serpiente, así como estrés postraumático en un 10.5 % de los casos. Las

desventajas sociales experimentadas en las comunidades rurales frente a las de países desarrollados contribuye a la alta prevalencia de trastornos psicológicos, pues la mordedura de serpiente es un evento que afecta el balance económico de una familia con importantes limitaciones.(10)

Las complicaciones médicas persistentes como artritis séptica, cicatrices queloides, complicaciones de la fasciotomía y osteomielitis son comunes, así como la falla renal crónica y el déficit funcional producto de un evento vascular cerebral.(2)

Conclusiones

La poca efectividad en el abordaje del accidente ofídico radica en la falta de inclusión de esta enfermedad como prioritaria para la salud pública mundial. Al tomar la decisión la OMS de incluir en 2017 el accidente ofídico como categoría A en enfermedades huérfanas tropicales, obliga a los gobiernos de distintos países a generar políticas de salud que prioricen el abordaje y un marco legislativo que proteja a los pacientes en esta situación.

El abandono de esta patología se plasma en la ausencia de evidencia en las guías de manejo, así como conflictos de interés mediados por los productores de suero antiofídico.

El desarrollo de un plan global integrado requiere de cooperación internacional a través de la OMS, comunidad científica, las agencias reguladoras de salud, los manufactureros de suero antiofídico, los gobiernos locales y las organizaciones civiles como la Global Snakebite Initiative.

En el ámbito nacional, Costa Rica se plantea como uno de los principales exponentes mundiales al presentar una exportación de suero antiofídico y generación de contenido respecto a evolución clínica y manejo del accidente ofídico. Sin embargo, no existe una revisión actualizada en la Caja Costarricense del Seguro Social respecto al tratamiento del ofidismo; la última actualización de datos es de 1999, por lo que se traslapa la evidencia en tratamiento que brinda el Instituto Clodomiro Picado.

Esta revisión permite visualizar la desventaja social que representa el accidente ofídico, y cómo el manejo en países ricos genera una disminución en las complicaciones físicas y psicológicas del paciente afectado. De la misma forma, hace hincapié en el proceso inflamatorio e inmunitario posterior a la inyección del veneno y la basta información obtenible por medio de la proteómica dirigida a venenos, que podría encerrar la solución a problemas diarios como la resistencia antibiótica o enfermedades cardiovasculares.

La mordedura por serpientes es una patología que incluye afectación sistémica y su manejo debería involucrar de forma integral a diversos profesionales de la salud, en aras de un abordaje digno, humanitario y en búsqueda de la mejor evolución tanto física como mental del paciente.

Referencias

1. Sant'Ana Malaque, C., & Gutiérrez, J. (2015). Snakebite Envenomation in Central and South America. *Critical Care Toxicology*, 1-22. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_146-1
2. Gutiérrez, J., Calvete, J., Habib, A., Harrison, R., Williams, D., & Warrell, D. (2017). Snakebite envenoming. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63>
3. Mohapatra, B., Warrell, D., Suraweera, W., Bhatia, P., Dhingra, N., & Jotkar, R. et al. (2011). Snakebite Mortality in India: A Nationally Representative Mortality Survey. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 5(4), e1018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001018>
4. Chippaux, J. (2011). Estimate of the Burden of Snakebites in sub-Saharan Africa: A Meta-analytic Approach. *Toxicon*, 57(4), 586-599. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.12.022>
5. Sarmiento, K., Torres, I., Guerra, M., Ríos, C., Zapata, C., & Suárez, F. (2018). Epidemiological Characterization of Ophidian Accidents in a Colombian Tertiary Referral Hospital. Retrospective study 2004-2014. *Revista de la Facultad de Medicina*, 66(2), 153-158. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n2.61335>
6. Lomonte, Bruno. (2012). Venenos de serpiente: de la investigación al tratamiento. *Acta Médica Costarricense*, 54(2), 86-96.
7. *Boletín Estadístico de Enfermedades de Declaración Obligatoria en Costa Rica del año 2014*. Ministeriodesalud. (2014). <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/indicadores-de-salud-boletines/boletin-de-morbilidad/2798-boletin-registro-colectivo-2013-2/file>
8. Gutierrez, J., Lomonte, B., Rojas Céspedes, G., Gené, J., Chaves Mora, F., & Estrada Umaña, R. et al. (2021). *El suero antiofídico polivalente producido en Costa Rica: estabilidad y capacidad neutralizante*. Hdl.handle.net. <http://hdl.handle.net/10669/72947>
9. Harrison, R., Hargreaves, A., Wagstaff, S., Faragher, B., & Laloo, D. (2009). Snake Envenoming: A Disease of Poverty. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 3(12), e569. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000569>
10. Wijesinghe, C., Williams, S., Kasturiratne, A., Dolawaththa, N., Wimalaratne, P., & Wijewickrema, B. et al. (2015). A Randomized Controlled Trial of a Brief Intervention for Delayed Psychological Effects in Snakebite Victims. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(8), e0003989. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003989>
11. Brenes Zúñiga, M. (2014). Accidente Ofídico. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXXI (611), 539-550. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc143zd.pdf>
12. Arroyo, O., Rojas, G., & Gutiérrez, J. (2009). Envenenamiento por mordedura de serpiente en Costa Rica en 1996: Epidemiología y consideraciones clínicas. *Acta Médica Costarricense*, 41(4). <https://doi.org/10.51481/amc.v41i4.528>
13. *El envenenamiento por mordedura de serpiente en Centroamérica*. Kerwa.ucr.ac.cr. (2009). http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/30344/El_envenenamiento_por_mordedura_en_Centroamerica_2009_color.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. White, J. (2021). *Snakebites worldwide: Clinical Manifestations and Diagnosis*. Www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org. https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/snakebites-worldwide-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=Snakebites%20worldwide:%20Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

15. White, J. (2021). *Snakebites Worldwide: Management*. Www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org. https://www-uptodate-com.binasss.idm.oclc.org/contents/snakebites-worldwide-management/print?search=Snakebites%20worldwide:%20Management.%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
16. Nuchprayoon, I., & Garner, P. (1999). Interventions for Preventing Reactions to Snake Antivenom. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002153>
17. Waheed, H., Moin, S., & Choudhary, M. (2017). Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics. *Current Medicinal Chemistry*, 24(17). <https://doi.org/10.2174/0929867324666170605091546>
18. Gómez-Cardona, Juan P., Gómez-Cabal, Clemencia, & Gómez-Cabal, Marta Lucía. (2017). Sueros antiofídicos en Colombia: análisis de la producción, abastecimiento y recomendaciones para el mejoramiento de la red de producción. *Biosalud*, 16(2), 96-116. <https://doi.org/10.17151/biosa.2017.16.2.9>
19. Maduwage, K., Buckley, N., de Silva, H., Lalloo, D., & Isbister, G. (2015). Snake Antivenom for Snake Venom Induced Consumption Coagulopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011428.pub2>
20. Alirol, E., Sharma, S., Ghimire, A., Poncet, A., Combescure, C., & Thapa, C. et al. (2017). Dose of Antivenom for the Treatment of Snakebite with Neurotoxic Envenoming: Evidence from a Randomised Controlled Trial in Nepal. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005612. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005612>
21. Simpson, I., & Norris, R. (2007). Snake Antivenom Product Guidelines in India: "The Devil is in the Details" ☆. *Wilderness & Environmental Medicine*, 18(3), 163-168. <https://doi.org/10.1580/07-weme-ed-099r.1>
22. Das RR, Sankar J, Dev N. High-dose versus low-dose antivenom in the treatment of poisonous snake bites: a systematic review. *Indian J Crit Care Med*. doi:10.4103/0972-5229.158275 PMID: 26195860 (2015).
23. Benjamin, J., Abo, B., & Brandehoff, N. (2020). Review Article: Snake Envenomation in Africa. *Current Tropical Medicine Reports*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00198-y>
24. Sachan, D. (2018). The Snake in the Room: Snakebite's Huge Death Toll Demands a Global Response. *BMJ*, k2449. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2449>
25. Vera Sanabria, M., & Ríos-González, C. (2018). Características clínicas y epidemiológicas de los accidentes ofídicos de un Hospital Regional de Paraguay, 2010 a 2016. *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, 13(2), 21-30. <https://doi.org/10.18004/imt/201813221-30>
26. Ralph R, Sharma S K, Faiz M A, Ribeiro I, Rijal S, Chappuis F et al. The timing is right to end snakebite deaths in South Asia *BMJ* 2019; 364 :k5317 doi:10.1136/bmj.k5317
27. Mukhopadhyay, P., Mishra, R., Mukherjee, D., Mishra, R., & Kar, M. (2016). Snakebite mediated acute kidney injury, prognostic predictors, oxidative and carbonyl stress: A prospective study. *Indian Journal Of Nephrology*, 26(6), 427. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.175987>
28. Pinho, F., Zanetta, D., & Burdmann, E. (2005). Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: A prospective survey on 100 patients. *Kidney International*, 67(2), 659-667. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67122.x>
29. Cañas, C., Castro-Herrera, F., & Castaño-Valencia, S. (2020). Clinical syndromes associated with Viperidae family snake envenomation in southwestern Colombia. *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene*, 115(1), 51-56. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa081>

30. *Guidelines for the management of snakebites, 2nd edition*. World Health Organization. (2021). <https://www.who.int/snakebites/resources/9789290225300/en/>.
31. Williams, S., Wijesinghe, C., Jayamanne, S., Buckley, N., Dawson, A., Laloo, D., & de Silva, H. (2011). Delayed Psychological Morbidity Associated with Snakebite Envenoming. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(8), e1255. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001255>
32. Chippaux, J., Williams, V., & White, J. (1991). Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 29(11), 1279-1303. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(91\)90116-9](https://doi.org/10.1016/0041-0101(91)90116-9)
33. Vonk, F., Casewell, N., Henkel, C., Heimberg, A., Jansen, H., & McCleary, R. et al. (2013). The king cobra genome reveals dynamic gene evolution and adaptation in the snake venom system. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 110(51), 20651-20656. <https://doi.org/10.1073/pnas.1314702110>
34. Calvete, J. (2013). Snake venomomics: From the inventory of toxins to biology. *Toxicon*, 75, 44-62. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.03.020>.
35. Olivera, B. (2006). Conus Peptides: Biodiversity-based Discovery and Exogenomics. *Journal Of Biological Chemistry*, 281(42), 31173-31177. <https://doi.org/10.1074/jbc.r600020200>
36. Becker, S., & Terlau, H. (2008). Toxins from cone snails: properties, applications and biotechnological production. *Applied Microbiology And Biotechnology*, 79(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1385-6>
37. Koch, E., Olivera, B., Terlau, H., & Conti, F. (2004). The Binding of κ -Conotoxin PVIIA and Fast C-Type Inactivation of Shaker K⁺ Channels are Mutually Exclusive. *Biophysical Journal*, 86(1), 191-209. [https://doi.org/10.1016/s0006-3495\(04\)74096-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(04)74096-5)
38. Zhang, S., Yang, X., Liu, G., Cohen, M., Pemberton, K., & Downey, J. (2003). CGX-1051, A Peptide from Conus Snail Venom, Attenuates Infarction in Rabbit Hearts When Administered at Reperfusion. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 42(6), 764-771. <https://doi.org/10.1097/00005344-200312000-00011>
39. Charvat, R., Strobel, R., Pasternak, M., Klass, S., & Rheubert, J. (2018). Analysis of snake venom composition and antimicrobial activity. *Toxicon*, 150, 151-167. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.05.016>
40. Bocian, A., & Hus, K. (2019). Antibacterial properties of snake venom components. *Chemical Papers*, 74(2), 407-419. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00939-y>
41. Gutiérrez, J., Solano, G., Pla, D., Herrera, M., Segura, Á., & Villalta, M. et al. (2013). Assessing the preclinical efficacy of antivenoms: From the lethality neutralization assay to antivenomics. *Toxicon*, 69, 168-179. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.016>
42. Lomonte, B., Fernández, J., Sanz, L., Angulo, Y., Sasa, M., Gutiérrez, J., & Calvete, J. (2014). Venomous snakes of Costa Rica: Biological and medical implications of their venom proteomic profiles analyzed through the strategy of snake venomomics. *Journal Of Proteomics*, 105, 323-339. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.02.020>
43. Dixon, R., & Harris, J. (1996). Myotoxic Activity of the Toxic Phospholipase, Notexin, from the Venom of the Australian Tiger Snake. *Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology*, 55(12), 1230-1237. <https://doi.org/10.1097/00005072-199612000-00006>
44. Gutiérrez, J., & Ownby, C. (2003). Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A₂: insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. *Toxicon*, 42(8), 915-931. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2003.11.005>
45. Gutiérrez, J., Rucavado, A., Chaves, F., Díaz, C., & Escalante, T. (2009). Experimental pathology of local tissue damage induced by Bothrops asper snake venom. *Toxicon*, 54(7), 958-975. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.01.038>
46. Gutiérrez, J., Escalante, T., Rucavado, A., Herrera, C., & Fox, J. (2016). A Comprehensive View of the Structural and Functional Alterations of Extracellular Matrix by Snake Venom

- Metalloproteinases (SVMPs): Novel Perspectives on the Pathophysiology of Envenoming. *Toxins*, 8(10), 304. <https://doi.org/10.3390/toxins8100304>
47. Gutiérrez, J., Escalante, T., & Rucavado, A. (2009). Experimental pathophysiology of systemic alterations induced by *Bothrops asper* snake venom. *Toxicon*, 54(7), 976-987. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.01.039>
 48. Dubovskii, P., & Utkin, Y. (2014). Cobra Cytotoxins: Structural Organization and Antibacterial Activity. *Acta Naturae*, 6(3), 11-18. <https://doi.org/10.32607/20758251-2014-6-3-11-18>
 49. Mukherjee, A. (2020). Species-specific and geographical variation in venom composition of two major cobras in Indian subcontinent: Impact on polyvalent antivenom therapy. *Toxicon*, 188, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.10.024>
 50. Kini, R., & Koh, C. (2020). Snake venom three-finger toxins and their potential in drug development targeting cardiovascular diseases. *Biochemical Pharmacology*, 181, 114105. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114105>
 51. Rucavado, A., Nicolau, C., Escalante, T., Kim, J., Herrera, C., Gutiérrez, J., & Fox, J. (2016). Viperid Envenomation Wound Exudate Contributes to Increased Vascular Permeability via a DAMPs/TLR-4 Mediated Pathway. *Toxins*, 8(12), 349. <https://doi.org/10.3390/toxins8120349>
 52. Tednes, M., & Slesinger, T. (2021). *Evaluation and Treatment of Snake Envenomations*. Ncbi.nlm.nih.gov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553151/>
 53. Rouault, M., Rash, L., Escoubas, P., Boilard, E., Bollinger, J., & Lomonte, B. et al. (2006). Neurotoxicity and Other Pharmacological Activities of the Snake Venom Phospholipase A2 OS2: The N-Terminal Region Is More Important Than Enzymatic Activity. *Biochemistry*, 45(18), 5800-5816. <https://doi.org/10.1021/bi060217r>
 54. Hodgson, W., & Wickramaratna, J. (2002). In vitro neuromuscular activity of snake venoms. *Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology*, 29(9), 807-814. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03740.x>
 55. Lewis, R., & Gutmann, L. (2004). Snake Venoms and the Neuromuscular Junction. *Seminars In Neurology*, 24(02), 175-179. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830904>
 56. Montecucco, C., Gutiérrez, J., & Lomonte, B. (2008). Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 65(18), 2897-2912. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8113-3>
 57. Rowan, E. (2001). What does β -bungarotoxin do at the neuromuscular junction?. *Toxicon*, 39(1), 107-118. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(00\)00159-8](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(00)00159-8)
 58. Singh, B., & Tu, A. (1996). Natural Toxins 2, Mechanism of Action, and Detection. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 391. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0361-9>
 59. Mack N, Reyes A, Ramcharan K, Giddings S. Acute myasthenic syndrome following coral snake envenomation in the Caribbean: a harbinger for admission to the intensive care unit. *BMJ Case Reports*. 2021; 14(3): e241991.
 60. Karthika I, Satapathy A. Neurotoxic Snake Envenomation: Neostigmine-Induced Paradoxical Weakness. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021; 88(4): 406-406.
 61. Brick J F, Gutmann L, Brick J, Apelgren K, Riggs J. Timber rattlesnake venom-induced myokymia: Evidence for peripheral nerve origin. *Neurology*. 1987; 37(9): 1545-1545.
 62. White, J. (2005). Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon*, 45(8), 951-967. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.02.030>
 63. Soto, M., Escalante, T., Loria, G., Arni, R., Gutiérrez, J., & Rucavado, A. (2005). Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by *Bothrops asper* snake venom. *Thrombosis And Haemostasis*, 94(07), 123-131. <https://doi.org/10.1160/th05-02-0112>
 64. Antonypillai, C., Wass, J., Warrell, D., & Rajaratnam, H. (2010). Hypopituitarism following envenoming by Russell's Vipers (*Daboia siamensis* and *D. russelii*) resembling Sheehan's

- syndrome: first case report from Sri Lanka, a review of the literature and recommendations for endocrine management. *QJM*, 104(2), 97-108. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq214>
65. Gopalakrishnan, M., Vinod, K., Dutta, T., Shaha, K., Sridhar, M., & Saurabh, S. (2018). Exploring circulatory shock and mortality in viper envenomation: a prospective observational study from India. *QJM: An International Journal Of Medicine*, 111(11), 799-806. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy175>
 66. Kariyanna, P. T., Jayarangaiah, A., Kamran, H., Schechter, J., Soroka, S., Amarnani, A., Ray, J., Yacoub, M., Post, M., Al-Bayati, S., & McFarlane, S. I. (2018). Myocardial Infarction after Snakebite Envenomation: A Scoping Study. *SciFed journal of cardiology*, 2(3), 21.
 67. Aye, K., Thanachartwet, V., Soe, C., Desakorn, V., Thwin, K., & Chamnanchanunt, S. et al. (2017). Clinical and laboratory parameters associated with acute kidney injury in patients with snakebite envenomation: a prospective observational study from Myanmar. *BMC Nephrology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0510-0>
 68. Dhanapriya, J., Dineshkumar, T., Muruganath, S., Surendar, D., Sakthirajan, R., & Rajasekar, D. et al. (2018). Snake envenomation-induced acute interstitial nephritis. *Journal Of Integrative Nephrology And Andrology*, 5(1), 14. https://doi.org/10.4103/jina.jina_27_17
 69. Vikrant, S., Jaryal, A., & Parashar, A. (2017). Clinicopathological spectrum of snake bite-induced acute kidney injury from India. *World Journal Of Nephrology*, 6(3), 150. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i3.150>
 70. Braga, J., Jorge, A., Marinho, A., Silveira, J., Nogueira-Junior, F., & Valle, M. et al. (2020). Renal effects of venoms of Mexican coral snakes *Micrurus browni* and *Micrurus laticollaris*. *Toxicon*, 181, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.04.095>
 71. Pinho, Fabia & Zanetta, Dirce & Burdman, Emmanuel. (2005). Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: A prospective survey on 100 patients. *Kidney international*. 67. 659-667. 10.1111/j.1523-1755.2005.67122.x.
 72. Priyamvada, P., Jaswanth, C., Zachariah, B., Haridasan, S., Parameswaran, S., & Swaminathan, R. (2019). Prognosis and long-term outcomes of acute kidney injury due to snake envenomation. *Clinical Kidney Journal*, 13(4), 564-570. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz055>
 73. Keyal, N., Shrestha, R., Thapa, S., & Adhikari, P. (2019). Krait Snake Bite Presenting as a Cerebral Salt Wasting. *Indian Journal Of Critical Care Medicine*, 23(7), 347-348. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23214>
 74. Höjer, J., Tran meh, H., & Warrell, D. (2010). Life-threatening hyponatremia after krait bite envenoming – A new syndrome. *Clinical Toxicology*, 48(9), 956-957. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.533677>
 75. Valenta, J., Stach, Z., & Michálek, P. (2016). Severe Snakebite Envenoming in Intensive Care. *Prague Medical Report*, 117(4), 153-163. <https://doi.org/10.14712/23362936.2016.16>
 76. Ahmed, S., Ahmed, M., Nadeem, A., Mahajan, J., Choudhary, A., & Pal, J. (2008). Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. *Journal Of Emergencies, Trauma And Shock*, 1(2), 97. doi: 10.4103/0974-2700.43190
 77. Mehta, S., & Sashindran, V. (2002). Clinical Features And Management Of Snake Bite. *Medical Journal Armed Forces India*, 58(3), 247-249. doi: 10.1016/s0377-1237(02)80140-x
 78. Hifumi, T., Sakai, A., Kondo, Y., Yamamoto, A., Morine, N., & Ato, M. et al. (2015). Venomous snake bites: clinical diagnosis and treatment. *Journal Of Intensive Care*, 3(1). doi: 10.1186/s40560-015-0081-8
 79. Gopalakrishnakone, P., Faiz, A., Fernando, R., Gnanathasan, C., Habib, A., & Yang, C. (2015). Clinical Toxinology in Asia Pacific and Africa. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6386-9>
 80. Bhattacharya, S., Krishnamurthy, A., Gopalakrishnan, M., Kalra, S., Kantroo, V., Aggarwal, S., & Surana, V. (2020). Endocrine and Metabolic Manifestations of Snakebite Envenoming. *The*

- American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, 103(4), 1388-1396.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0161>
81. Resiere, D., Houcke, S., Pujo, J., Mayence, C., Mathien, C., & NkontCho, F. et al. (2020). Clinical Features and Management of Snakebite Envenoming in French Guiana. *Toxins*, 12(10), 662. <https://doi.org/10.3390/toxins12100662>
 82. Tanus Jorge, M., S. Sano-Martins, I., C. Tomy, S., C.B. Castro, S., A. Ferrari, R., Adriano Ribeiro, L., & A. Warrell, D. (1997). Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: Case report and review of the literature. *Toxicon*, 35(4), 545-554. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(96\)00142-0](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(96)00142-0)
 83. Agarwal, R., Aggarwal, A., & Gupta, D. (2006). Elapid snakebite as a cause of severe hypertension. *The Journal Of Emergency Medicine*, 30(3), 319-320. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.05.028>
 84. Del Brutto, O., & Del Brutto, V. (2011). Neurological complications of venomous snake bites: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 125(6), 363-372. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01593.x>
 85. Weinstein, S., Griffin, R., & Ismail, A. (2014). Non-front-fanged colubroid ("colubrid") snakebites: Three cases of local envenoming by the mangrove or ringed cat-eyed snake (*Boiga dendrophila*; Colubridae, Colubrinae), the Western beaked snake (*Rhamphiophis oxyrhynchus*; Lamprophiidae, Psammophinae) and the rain forest cat-eyed snake (*Leptodeira frenata*; Dipsadidae). *Clinical Toxicology*, 52(4), 277-282. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.897352>
 86. Weinstein, S. (2017). Non-Front-Fanged Colubroid Snakes. *Critical Care Toxicology*, 1-41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_93-2
 87. Weinstein, S., White, J., Keyler, D., & Warrell, D. (2013). Non-front-fanged colubroid snakes: A current evidence-based analysis of medical significance. *Toxicon*, 69, 103-113. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.02.003>
 88. Le Geyt, J., Pach, S., Gutiérrez, J., Habib, A., Maduwage, K., & Hardcastle, T. et al. (2020). Pediatric snakebite envenoming: recognition and management of cases. *Archives Of Disease In Childhood*, 106(1), 14-19. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319428>
 89. Faiz, M., Ahsan, M., Ghose, A., Rahman, M., Amin, R., & Hossain, M. et al. (2017). Bites by the Monocled Cobra, *Naja kaouthia*, in Chittagong Division, Bangladesh: Epidemiology, Clinical Features of Envenoming and Management of 70 Identified Cases. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, 16-0842. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0842>
 90. Greene, S., Campleman, A., Ruha, A., Campleman, S., Brent, J., & Wax, P. (2020). Epidemiology, Clinical Features, and Management of Texas Coral Snake (*Micrurus tener*) Envenomations Reported to the North American Snakebite Registry. *Journal Of Medical Toxicology*, 17(1), 51-56. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00806-3>
 91. Gnanathanan, A., & Rodrigo, C. (2014). Pulmonary Effects and Complications of Snakebites. *Chest*, 146(5), 1403-1412. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2674>
 92. Bebarta, V., Ferre, R., & Peck, M. (2010). Tracheal Intubation Prevented With Administration of Fab Antivenom After Severe Crotaline Envenomation. *The Journal Of Emergency Medicine*, 39(1), e81-e83. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.11.096>
 93. Morais, V., & Massaldi, H. (2009). Snake antivenoms: adverse reactions and production technology. *Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases*, 15(1). <https://doi.org/10.1590/s1678-91992009000100002>
 94. de Silva, H., Ryan, N., & de Silva, H. (2015). Adverse reactions to snake antivenom, and their prevention and treatment. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 81(3), 446-452. <https://doi.org/10.1111/bcp.12739>

95. Nuchprayoon, I., & Garner, P. (1999). Interventions for preventing reactions to snake antivenom. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002153>
96. Alirol, E., Sharma, S., Ghimire, A., Poncet, A., Combescure, C., & Thapa, C. et al. (2017). Dose of antivenom for the treatment of snakebite with neurotoxic envenoming: Evidence from a randomised controlled trial in Nepal. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(5), e0005612. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005612>
97. Hsu, C., Chuang, J., Hsu, Y., Wang, S., Fu, C., & Yuan, K. et al. (2015). Predictors of the development of post-snakebite compartment syndrome. *Scandinavian Journal Of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0179-y>
98. Kim, Y., Choi, J., Kim, J., & Chung, Y. (2019). Fasciotomy in compartment syndrome from snakebite. *Archives Of Plastic Surgery*, 46(1), 69-74. <https://doi.org/10.5999/aps.2018.00577>
99. Bucarety, F., Capitani, E., Hyslop, S., Mello, S., Madureira, P., & Zanardi, V. et al. (2010). Compartment syndrome after Bothrops jararaca snakebite: monitoring, treatment, and outcome. *Clinical Toxicology*, 48(1), 57-60. <https://doi.org/10.3109/15563650903356201>
100. Chung, K., Yoneda, H., & Modrall, G. (2021). *Pathophysiology, classification, and causes of acute extremity compartment syndrome*. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-classification-and-causes-of-acute-extremity-compartment-syndrome>.
101. Elmoheen, A., Salem, W., Al Essai, G., Shukla, D., Pathare, A., & Thomas, S. (2020). The Role of Point-of-Care Ultrasound (POCUS) in Envenomation by a Desert Viper. *American Journal Of Case Reports*, 21. <https://doi.org/10.12659/ajcr.924306>
102. Türkmen, A., & Temel, M. (2016). Algorithmic approach to the prevention of unnecessary fasciotomy in extremity snake bite. *Injury*, 47(12), 2822-2827. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.10.023>
103. Zeng, F., Chen, C., Chen, X., Zhang, L., & Liu, M. (2019). Small Incisions Combined with Negative-Pressure Wound Therapy for Treatment of Protobothrops Mucrosquamatus Bite Envenomation: A New Treatment Strategy. *Medical Science Monitor*, 25, 4495-4502. <https://doi.org/10.12659/msm.913579>
104. Kim, K., Min, J., Yoo, I., Kim, S., Lee, J., & Ryu, S. et al. (2021). Negative pressure wound therapy for skin necrosis prevention after snakebite in the emergency department. *Medicine*, 100(3), e24290. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024290>
105. Hall, E. (2001). Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. *Annals Of Emergency Medicine*, 37(2), 175-180. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.113373>.
106. Sikka, G. (2016). Respiratory Rehabilitation in acute care of patients with neuroparalytic snake envenomation: case serie. *International Journal Of Physiotherapy And Research*, 4(2), 1408-1414. <https://doi.org/10.16965/ijpr.2016.108>
107. Srivastava, A., Taly, A., Gupta, A., Moin, A., & Murali, T. (2010). Guillain-Barre syndrome following snake bite: An unusual complication. *Annals Of Indian Academy Of Neurology*, 13(1), 67. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.61284>
108. Brandehoff, N., Benjamin, J., Balde, C., & Chippaux, J. (2020). Ketamine for pain control of snake envenomation in Guinea: A case series. *Toxicon*, 187, 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.08.020>
109. Pham, H., & Mullins, M. (2018). Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in copperhead snakebite patients. *Clinical Toxicology*, 56(11), 1121-1127. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1468447>

110. Habib, A., Kuznik, A., Hamza, M., Abdullahi, M., Chedi, B., Chippaux, J., & Warrell, D. (2015). Snakebite is Under Appreciated: Appraisal of Burden from West Africa. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0004088. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004088>