

OFIDISMO

**Módulos Técnicos
Serie Documentos Monográficos N°
Lima 2000**

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a estos accidentes necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico, tratamiento y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco
Ministro
Dr. Alejandro Mesarina Gutierrez
Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León
Director General
Dr. Roberto Del Aguila Vázquez
Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio
Jefe
Dra. Nora Reyes Puma
Sub-jefa

Redacción:

Hugo Alejandro Manrique Chicoma

**Médico Infectólogo por la Universidad Nacional de San Marcos, Perú
Médico del Hospital Daniel A. Carrión, Dirección de Salud, Callao**



Un proyecto conjunto de:

**LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)**

Participaron en la corrección de los textos

Ciro Maguiña Vargas, PhD

**Profesor Principal de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia
Director Asociado del Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt
Doctor en Medicina por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH)**

Carlos Mosquera Leiva.

**Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales (UPCH)
Médico de la Dirección de Salud Huánuco**

Victor Alberto Laguna Torres, Msc

**Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales (UNMSM)
Magíster en Infectología, Universidad de Brasilia
Médico de la Oficina General de Epidemiología**

OFIDISMO

Módulo Técnico

Índice

<p>I INTRODUCCION6</p> <p>II ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS SERPIENTES8</p> <p>III DISTRIBUCION GEOGRÁFICA10</p> <p>IV CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL VENENO11</p> <p>V PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA12</p> <p>VI ANATOMIA PATOLÓGICA, INMUNOLOGIA Y MICROBIOLOGIA16</p> <p>VII ASPECTOS CLÍNICOS17</p> <p style="padding-left: 20px;">Accidente botrópico17</p> <p style="padding-left: 20px;">Accidente lachésico19</p> <p style="padding-left: 20px;">Accidente crotálico19</p> <p style="padding-left: 20px;">Accidente elapídico21</p> <p style="padding-left: 20px;">Accidente x colúbrido21</p> <p style="padding-left: 20px;">Seguimiento21</p> <p style="padding-left: 20px;">Complicaciones22</p> <p style="padding-left: 20px;">Pronóstico22</p>	<p>VIII EPIDEMIOLOGIA23</p> <p>IX DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y DE LABORATORIO25</p> <p>X TRATAMIENTO27</p> <p style="padding-left: 20px;">Primeros auxilios27</p> <p style="padding-left: 20px;">Medidas generales en el hospital27</p> <p style="padding-left: 20px;">Sueroterapia29</p> <p style="padding-left: 40px;">- Normas generales27</p> <p style="padding-left: 40px;">- Dosis y vías de administración28</p> <p style="padding-left: 40px;">- Pruebas de Sensibilidad29</p> <p style="padding-left: 20px;">Datos adicionales30</p> <p>XI MEDIDAS DE PREVENCIÓN EN EL CAMPO32</p> <p>XII SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA33</p> <p>ANEXOS32</p> <p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS48</p>
--	---

I.- INTRODUCCION

El ofidismo define al síndrome resultante de la inoculación accidental de sustancias venenosas por parte de serpientes que pertenecen a las familias Viperidae y Elapidae, como también de algunas especies que poseen colmillos posteriores (opistoglifas) y que pertenecen a la familia Colubridae. La gravedad de los envenenamientos no solo dependerá del inóculo o las características del veneno, sino también de la falta de tratamiento adecuado y oportuno, pudiendo desembocar en la invalidez o la muerte de la persona afectada.

Los accidentes producidos por mordeduras de ofidios han sido descritos desde los albores de la humanidad. En los últimos años, a nivel mundial se han reportado alrededor de 30,000 y 40,000 muertes anuales ocasionadas por la mordedura de serpientes venenosas (17) por lo que constituye un problema de salud pública para los países que *-como el Perú-* cuentan con una gran diversidad de ecosistemas naturales que albergan una fauna ponzoñosa muy variada que enfrentará al hombre en regiones *-como la selva-* convertidas en atractivos polos de

desarrollo, colonización y turismo, situaciones que harán inevitable la invasión de los nichos ecológicos de estas especies, provocando por tanto, un aumento alarmante de accidentes por envenenamiento. Sin duda alguna, nuestro país, durante los últimos diez años, ha experimentado un permanente crecimiento poblacional y, como consecuencia del mismo, la creciente urbanización de las áreas silvestres, así como su reemplazo sistemático por cultivos y áreas de ganadería y pastoreo, especialmente en toda la región selvática, situaciones que deberán multiplicar aún más el número de accidentes por envenenamiento. Por el contrario, en la costa peruana, incluyendo el valle del Rímac, el ofidismo ha mostrado una baja incidencia en los últimos 20 años (62, 66) debido al acelerado proceso de crecimiento urbano, con la cuasi desaparición de los hábitats ecológicos de especies venenosas, antaño abundantes, como el *Bothrops pictus*.

La importancia del ofidismo en Latinoamérica y, particularmente, en el Perú ha motivado el interés y la preocupación de instituciones y científicos. Desde inicios del Siglo XX, se establecieron los primeros

esfuerzos para sistematizar las observaciones sobre estos accidentes y la experiencia acumulada para identificar los procedimientos de emergencia y de sostén para su adecuado manejo. En el Perú, después de la segunda guerra mundial, se debe mencionar, entre los primeros pioneros, al Profesor Jehan Vellard, que mostró mucho interés por el estudio del veneno del *Lachesis muta* (1). Posteriormente, investigadores de trayectoria muy importante en la Medicina Tropical, como los Dres. Hugo Pesce y Hugo Lumbreras, iniciaron sus estudios sobre el ofidismo en el valle del Rímac (2, 5), y con el transcurso del tiempo, otros investigadores desarrollaron estudios epidemiológicos de corte descriptivo en las áreas geográficas que mostraron mayor evidencia de fauna ponzoñosa como: Loreto (3), Yurimaguas (61), Sepagua (11), Junín (63, 64), Piura (65), Tarapoto (67) y Ucayali (107). Paralelamente, en el estudio taxonómico y ecológico de las especies ponzoñosas, destacan las investigaciones efectuadas por el Dr. Oswaldo Meneses (4, 8) del Instituto Nacional de Salud y de la Dra. Nelly Carrillo (7, 9, 12) del Museo de Historia Natural, así como estudiosos que efectuaron

importantes aportes al conocimiento de la química y farmacología de los venenos, como los Dres. Armando Yarlequé y Alfonso Zavaleta (16, 17, 108) y del manejo clínico y terapéutico de los accidentes, como los Dres. Ciro Maguiña y Julio Demarini (62, 84)

II.- ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LAS SERPIENTES VENENOSAS

En el Cuadro I (15) se resume la ubicación taxonómica de estas especies:

CUADRO I

REINO	Animal
SUBREINO	Metazoa
PHYLLUM	Chordata
SUBPHYLUM	Vertebrata
SUPERCLASE	Tetrapoda
CLASE	Reptilia
ORDEN	Squamatha
SUBORDEN	Serpentes (ophidia)
FAMILIAS	Anillidae Boideae Colubridae Hydrophiidae Leptotyphlopidae Elapidae Typhlopidae Viperidae

Del total solo albergan especies venenosas las familias Elapidae, Viperidae e Hydrophiidae (Cuadro 2). Por el tipo de colmillos las serpientes pueden dividirse en solenoglifas, proteroglifas, opistoglifas y aglifas (Fig. 1).

CUADRO 2

FAMILIA	GENERO
Viperidae	Bothrops
	Bothriopsis
	Porthidium
	Crotalus
	Lachesis
Elapidae	Micurus
	Leptomicurus
Hydrophiidae	Pelamis

Algunos grupos contienen una sola especie en nuestro país, como el género *Lachesis* y su única especie: la *L. muta muta* ("shushupe"), el género *Crotalus* con el *C. durissus terrificus* ("serpiente de cascabel") que se encuentra en fase de extinción en el Perú y, por último, el género *Pelamis* con la *P. platurus* ("víbora marina").

Las serpientes son reptiles que carecen de patas, trasladándose con movimientos generados por poderosos músculos ventrales que configuran una reptación ondulante (7, 9, 10). Estos animales muestran una morfología acintada, con una cabeza aplanada que se continua con un corto cuello seguido de una porción corporal de tamaño variable que finaliza en una cola. Se considera importante establecer las diferencias existentes entre las especies venenosas y no venenosas, como se muestra en el Cuadro 3.

Entre los vipéridos las diferencias se establecen en la cola (10) con respecto a la disposición de las escamas ventrales (Fig. 2):

- Los géneros *Bothrops*, *Bothriopsis* y *Porthidium* tienen escamas dispuestas en 2 a 3 columnas hasta el final de la cola.

➤ El género *Lachesis* cuenta con escamas pequeñas, erizadas y dispuestas irregularmente terminando en una uña córnea; asimismo puede alcanzar grandes dimensiones (entre los 2 y 4 metros de longitud) convirtiéndose en la serpiente venenosa de mayor tamaño en las Américas.

➤ El género *Crotalus* presenta segmentos córneos flojamente unidos, produciendo un sonido característico (parecido al

cascabel). Esta serpiente en el Perú está en fase de extinción

Entre los géneros *Bothrops* y *Bothriopsis* la diferencia sustancial está dada por la tendencia arborícola de las especies del segundo grupo, así como su coloración verdosa y la presencia de escamas láteroventrales de color amarillo intenso que se extienden a lo largo del cuerpo (7, 9).

CUADRO 3

CARACTERÍSTICAS	VENENOSAS		NO VENENOSAS	
	Fam. Viperidae	Fam. Elapidae	Fam. Colubridae	Fam. Boideae
Cabeza	triangular	redonda	redonda	lig. triangular
Pupilas (Fig. 3,4,5,6)	elípticas disposición vertical	ligeramente elípticas disposición diagonal	redondas	redondas
Hábitos	nocturnos	nocturnos	diurnos	generalmente diurnos
Escamas en la cabeza	quilladas ásperas	ausentes	generalmente ausentes	generalmente presentes y lisas
Placas simétricas en la cabeza	ausentes	presentes	presentes	generalmente ausentes
Movimientos	lentos + posición de ataque	lentos	rápidos y tienden a escapar	lentos
Cuello	estrecho	grueso	grueso	grueso
Foseta loreal (*) (Fig. 3)	presente	ausente	ausente	ausente
Anillos transversales de colores	ausentes	completos, bandas negras impares	algunos tienen anillos incompletos, bandas pares	ausentes
Cola	corta y afinada bruscamente	larga y afinada	corta	larga y afinada
Colmillos (Fig. 1)	móviles (solenoglifa) (Fig. 5 y 6)	fijos (proteroglifa) (Fig. 3 y 4)	ausentes (aglifia) algunos poseen colmillos posteriores (opistoglifa)	ausentes (aglifia)

(*) La foseta loreal es una estructura situada entre los ojos y las narinas y parece cumplir funciones de termorregulación y orientación.

III.- DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS SERPIENTES

Las serpientes viven entre los 800 y 2000 metros de altitud sobre el nivel del mar (16).

En el Perú se han identificado 33 especies ponzoñosas, de las cuales 9 son autóctonas

y las 24 restantes son comunes a países vecinos (6, 18), cuya distribución geográfica se muestra en el Cuadro 4 (6), incluyendo los nombres populares de la mayoría de las especies identificadas (12), y en los Mapas 1 y 2 (18).

CUADRO 4

GENERO	ESPECIE	NOMBRES POPULARES	COSTA		SIERRA	SELVA	
			Llanos	Lomas	Valles	Alta	Baja
Micrurus	annellatus	Naca naca				X ^①	
	bocourti		X ^②				
	filiformis	Naca naca				X	X ^③
	hemprichii	Naca naca					X
	karlschmidti					X	X
	langsdorffi	Naca naca				X	X
	lemniscatus	Naca naca				X	X
	margaritiferus					X ^④	X
	mertensi	Cháquira, coral, Coralillo, Chaquirilla	X			X	X
	peruvianus	Naca naca			X ^⑤		
	putumayensis						X ^③
	spixii	Naca naca, Cháquira, Itinkia				X	X
	surinamensis	Naca naca, Itinkia					X
tschudii	Coral, Coralillo	X	X				
Leptomicrurus	narduccii	Culebra de dos cabezas				X	X
Bothriopsis	albocarinata						X ^⑥
	bilineata	Loro machaco				X	X
	oligolepis	Lamón, Achu-jergón				X	
	peruviana	Jergón negro, Sachavaca machaco				X ^⑦	
	taeniata					X	X
Bothrops	andianus	Jergona, Amantica, Marianito				X ^⑧	
	atrox	Jergón, Jergona, Catari, Achujergón				X	X
	barnetti	Macanche, Doble X, Cascabel	X ^②				
	brazili	Jergón shushupe, Jergona					X ^③
	castenauldi	Jergón de árbol				X	X
	microphthalmus	Jergón pudridora, Jergón shushupe				X ^①	X
	neuwiedi	Upachilla, Dormilona			X ^⑩	X	
	pictus	Víbora, Jergón de Costa, Jergona	X	X			
roedingeri	Víbora, Jergón de Costa	X ^⑨					
Crotalus	durissus	Cascabel, Pallacatari			X ^⑩	X	
Lachesis	muta	Shushupe, Yamongsse (Amazonas)				X ^④	X
Porthidium	hyoprora	Jergón, Jergona, Yatutu (Amazonas)					X ^②

(Obtenido de Campbell, JA & WW Lamar. The Venenous Reptiles of Latin America).

- ① Aparentemente restringida a zonas altas, por encima de los 1000 msnm.
 ② Probablemente se limita a la costa norte.
 ③ Noreste del Perú.
 ④ Su distribución no excede de los 1000 msnm.
 ⑤ Al norte de los Andes, en el Departamento de Cajamarca.
 ⑥ Se ha considerado por las observaciones del Dr. Meneses, pero se mantiene con reservas.
 ⑦ Conocida solo en el sureste del país, en la provincia de Sandía (Puno).
 ⑧ Conocida solo en los Departamentos de Cusco y Puno.
 ⑨ Conocida solo en la costa sur del país.
 ⑩ Conocida en los valles interandinos, especialmente en la provincia de Sandía.

La *Pelamis platurus*, serpiente acuática, solo ha sido vista en el mar de Tumbes y Piura.

IV.- CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DEL VENENO

El veneno de serpiente es un producto de secreción exocrina de las glándulas venenosas, y cumple una función digestiva y defensiva. Generalmente es utilizado para inmovilizar a las presas, matarlas e iniciar la digestión (17).

Los venenos contienen alrededor de un 25% de sólidos totales, de los cuales el 70 a 90% están constituidos por proteínas y polipéptidos de peso molecular frecuentemente elevado, los mismos que ocasionan la mayoría de los efectos biológicos descritos en los envenenamientos (16, 17). La elevada concentración de sólidos les confiere a los venenos una gran viscosidad. El restante 10 a 30% de los solutos están constituidos por una amplia gama de sustancias orgánicas de bajo peso molecular como carbohidratos, péptidos pequeños, aminoácidos libres, aminas biógenas, nucleótidos, compuestos inorgánicos y elementos tanto aniónicos como catiónicos:

Constituyentes proteicos y péptidos

1) ENZIMAS:

Oxidoreductasas	L-aminoacido oxidasa Lactato deshidrogenasa
Enzimas que actúan sobre esteres de fosfato	Endonucleasa Fosfodiesterasa 5' Nucleotidasa Fosfomonoesterasa inespecifica Paraoxonasa Fosfatasa
Enzimas que actúan sobre compuestos glicosilados	Hialuronidasa Enzima similar a heparinasa NAD nucleosidasa
Enzimas que actúan sobre puentes peptídicos (proteasas)	Endopeptidasas Arginina eter hidrolasas Kininoqenasas
Enzimas que actúan sobre puentes de esteres carboxílicos	Fosfolipasa A2 Fosfolipasa B y C (raras) Acetilcolinesterasa
Enzimas que actúan sobre arilamidas	Enzima hidrolítica de Leucil beta naftil amida

2) TOXINAS POLIPEPTIDICAS CARENTES DE ACTIVIDAD ENZIMATICA:

- ⇒ Neurotoxinas elapídicas postsinápticas
- ⇒ Citotoxinas

3) PEPTIDOS:

- ⇒ Potenciadores de la acción de las kininas, incluyendo a los inhibidores de la enzima convertasa (hipotensores)
- ⇒ Factores del crecimiento nervioso
- ⇒ Miscelánea

Constituyentes no proteicos

LIPIDOS

CARBOHIDRATOS

RIBOFLAVINA

NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS

AMINOACIDOS LIBRES

AMINAS BIOGENAS

V.- PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

En la actualidad se considera al envenenamiento como el resultado de la interacción de una serie de principios tóxicos que ejercen su acción mediante la alteración de la homeostasis en uno o más órganos y/o sistemas de la economía (17).

Entre los factores presentes en el veneno se han considerado como responsables de sus acciones tóxicas a proteínas con actividad enzimática (kalicreína, enzima similar a la trombina, fosfolipasa) y a polipéptidos de bajo peso molecular (neurotoxinas, cardiotoxinas). Los eutacoides como la histamina, la serotonina y otros péptidos provocarían la actividad inflamatoria, acciones vasomotoras y la producción de dolor durante el envenenamiento.

La patogenia y fisiopatología será diferente para cada género involucrado de acuerdo a la naturaleza de su veneno (Cuadro 5), describiéndose las características patogénicas de cada tipo de actividad.

GENERO	ACCION
Bothrops Bothriopsis Porthidium	Proteolítica Coagulante Vasculotóxica Nefrotóxica
Lachesis	Proteolítica Coagulante Vasculotóxica Vagal
Crotalus	Coagulante Neurotóxica Miotóxica Nefrotóxica Vasculotóxica
Micrurus/Leptomicrurus	Neurotóxica

A continuación describiremos brevemente las principales acciones fisiopatológicas presentes en los diferentes venenos.

ACCION PROTEOLITICA: (Esquema 1)

Presente en los géneros Bothrops, Bothriopsis, Porthidium y Lachesis y que provoca un cuadro local alrededor de la herida y que se atribuía exclusivamente a la enzimas proteolíticas del veneno (13, 14).

En la actualidad se considera que los efectos locales constituyen el resultado de una interacción de múltiples componentes, e inclusive cuando estos efectos son tardíos pueden explicarse por la presencia de una infección secundaria (13,14).

CUADRO 5

ACCION COAGULANTE:
(Esquema 3)

Algunos venenos (Bothrops) poseen, aislada o simultáneamente, activadores del Factor X para la degradación de protrombina y fibrinógeno, con acción semejante a la trombina que transforma el fibrinógeno en fibrina (13, 14). En otros géneros (Lachesis y Crotalus) tiene acción coagulante similar a la trombina.

Cualquiera que fuese el mecanismo de activación de la cascada de coagulación, el efecto resultante será un consumo de fibrinógeno, que parece ser más severo en los accidentes con ejemplares juveniles del género Bothrops (22). Pocas veces los accidentes botrópicos, con activación del Factor X, provocan el consumo de otros factores (V, VIII y plaquetas) que podría llevar a la producción de un cuadro de Coagulación Intravascular Diseminado-CID (20), con formación y depósito de microtrombos en la red capilar, contribuyendo al desarrollo de una insuficiencia renal aguda. La disminución de las plaquetas y de los niveles séricos del fibrinógeno resultaron ser hallazgos muy frecuentes en algunas series de estudio (39, 43), en cambio no se ha reportado consumo

de plaquetas en accidentes crotálicos ni laquésicos.

ACCION NEUROTOXICA:
(Esquema 2)

Propia de los venenos elapídicos y crotálicos, que consiste en un bloqueo de la unión mioneural, pudiendo comprometer además al Sistema Nervioso Central.

La fracción neurotóxica del veneno de la cascabel sudamericana es probablemente una crotoxina que actúa en la presinapsis de la unión mioneural, impidiendo la liberación de acetilcolina. Por tal razón no se observa remisión de los síntomas con la administración de anticolinesterásicos. La crotoxina posee un elevado peso molecular cuando es comparada con las neurotoxinas elapídicas, lo que explicaría el retardo en la aparición de síntomas en este accidente.

Las neurotoxinas elapídicas, en cambio, pueden actuar en la pre o post-sinapsis, pudiendo existir, en esta última condición, la reversión del bloqueo con administración de anticolinesterásicos. El desarrollo de los síntomas es, por lo general, rápido debido al bajo peso molecular de estas neurotoxinas (14).

Se admite que el veneno laquésico puede tener actividad neurotóxica, capaz de

ocasionar un síndrome de excitación vagal: bradicardia, diarreas, hipotensión arterial y shock (25).

ACCION VASCULOTOXICA:
(Esquema 4)

El veneno botrópico puede causar hemorragia, local o sistémica (afectando pulmones, cerebro y riñones), provocada por la acción de hemorraginas que atacan los vasos capilares, destruyendo inicialmente la membrana basal y ocasionando luego su ruptura (14). Estos eventos pueden ocurrir entre los primeros 2 a 3 minutos después de la inoculación del veneno, hecho observado en animales de laboratorio. En dos horas puede ocurrir necrosis de fibras musculares, secundaria a ciertas alteraciones de la microcirculación o por acción directa del veneno. La necrosis de arterias intramusculares es evidente después de las 6 horas.

La actividad de ciertas hemorraginas depende de la presencia de cationes como el Zinc, el Calcio y el Magnesio. Cabe agregar que las alteraciones del sistema de coagulación pueden agravar el cuadro hemorrágico.

En los venenos crotálicos, la presencia de ciertas metalproteínas parecen explicar el

síndrome hemorrágico por la destrucción proteolítica de la membrana basal de vasos sanguíneos, especialmente a nivel de tejido conectivo (24).

ACCION HEMOLITICA:
(Esquema 6)

En los envenenamientos botrópicos se ha evidenciado lesiones de los eritrocitos por las fosfolipasas presentes en el veneno. Las alteraciones de la morfología eritrocítica se caracterizan por la presencia de aniso y poiquilocitosis, las cuales aparecen hasta en un 70% de los pacientes con estadios clínicos severos. Los crenocitos y los macrocitos son las formas patológicas más comúnmente observadas, a pesar de lo cual es rara la ocurrencia de hemólisis en estos accidentes (14).

Menos frecuente es la hemólisis en los accidentes crotálicos, descritos en niños, y que se asoció a daño renal (32).

ACCION MIOTOXICA:
(Esquema 5)

Evidenciada en los envenenamientos crotálicos y que implica el compromiso de músculos esqueléticos, provocando la lisis de las fibras musculares con la subsiguiente liberación de mioglobina y otras enzimas en

la circulación, que en algunos casos puede desencadenar una mionecrosis sistémica (19) con una exagerada elevación de los niveles séricos de las enzimas creatinfosfoquinasa, deshidrogenasa láctica y transaminasa glutámico-oxalacética.

La mioglobina, filtrada por los riñones, aparece en la orina determinando la coloración oscura de ésta última. La actividad miotóxica puede comprobarse directamente por biopsias musculares practicadas en sitios diferentes al lugar de la mordedura (14).

ACCION NEFROTOXICA: (Esquema 7)

Propia de los venenos crotálicos y botrópicos. En el caso de los envenenamientos crotálicos se considera que existe una acción nefrotóxica directa sobre los túbulis renales, no descartándose otros mecanismos que podrían contribuir a la patogénesis de estas lesiones (14).

En el envenenamiento botrópico, las lesiones renales podrían ocurrir por acción directa del veneno sobre el endotelio vascular renal o por efecto de otras acciones, como la coagulante, por la formación de microtrombos capaces de provocar isquemia renal por obstrucción de

la microcirculación, propia de la coagulación intravascular diseminada (31), desembocando en una necrosis tubular aguda.

ACCION HEPATOTOXICA:

Muy rara y solo se ha descrito en los venenos crotálicos (26), encontrándose degeneración hidrópica e injuria mitocondrial, a nivel hepático. Esto parece responder a la acción directa del veneno y a la liberación de citoquinas desde el hepatocito, especialmente la interleukina-6.

VI.- ANATOMIA PATOLOGICA, INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGIA

según como establece en el siguiente cuadro 6.

Los hallazgos anátomo-patológicos también variarán de acuerdo al género involucrado

CUADRO 6

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

El veneno de las serpientes contienen proteínas con alto poder antigénico, razón por la cual se inició la producción de sueros antiofídicos conteniendo anticuerpos neutralizantes, a partir de equinos sometidos a la acción de las toxinas.

La respuesta inmune en los seres humanos parece ser muy variable, los niveles de IgM son detectables en los primeros dos días después de producida la mordedura y tienden a declinar hacia los 20 días. En cambio los niveles de IgG, que aparecen después de los 10 días de producirse el accidente, pueden persistir hasta los 80 días (21). Adicionalmente debe mencionarse que el veneno del crótalo puede alterar la

respuesta inmune de tipo humoral en algunos individuos, pero no la respuesta de tipo celular (27).

Existen diferentes estudios en el plano internacional que muestran la existencia de una variada flora microbiana que se asocia a las mordeduras por serpientes venenosas y que pueden ser causa de infecciones secundarias que pueden evolucionar hacia abscesos locales. A la actualidad se han descrito la presencia frecuente de bacilos gram negativos como la: *Morganella morganii*, *Escherichia coli* y *Providencia sp* (28, 29) y de otros grupos que comprenden al estreptococo grupo D, *Enterobacter sp*, *Clostridium sp* (29) y *Bacteroides sp* (30).

VII.- ASPECTOS CLINICOS

En la actualidad se relaciona la intensidad de los efectos a la susceptibilidad de cada individuo afectado (16) y a la cantidad de veneno inoculado. Esto último ha sido confirmado en estudios que utilizaron el método de ELISA logrando correlacionar los niveles séricos alcanzados por el veneno de especies del género *Bothrops* con la intensidad del cuadro (23, 53). Otras investigaciones han encontrado una analogía entre la intensidad del cuadro con el tamaño de los individuos adultos del género *Bothrops* (33, 45) y una mayor tendencia a las alteraciones de la coagulación con la mordedura de ejemplares juveniles (34, 68) o del efecto proteolítico cuando se trató de estadios adultos (68). La mayoría de los investigadores recomienda la evaluación del cuadro clínico durante 4 a 6 horas para definir la intensidad del mismo e intentar su clasificación en el estadio clínico que corresponda *-especialmente en el accidente por Bothrops-* sin que esto impida la administración temprana de la sueroterapia específica.

Debe recalarse que el envenenamiento implica la introducción de proteínas extrañas altamente antigénicas que pueden provocar, reacciones anafilácticas, mediadas por IgE, especialmente en pacientes con mordeduras previas (47).

ACCIDENTE BOTROPICO

Que implica a los géneros *Bothrops*, *Bothriopsis* y *Porthidium*, pudiendo encontrarse los siguientes síndromes:

DOLOROSO:

El dolor es característico en las primeras horas de producido el accidente, y es descrito como intenso y "urente", extendiéndose a todo el miembro donde esté ubicada la zona de la mordedura. En algunos casos es el único síntoma inicial. Luego se establece un edema indurado, con signos de flogosis, de rápida instalación en las primeras 6 horas (Fotos 01 y 02). Posteriormente se apreciarán equimosis y ampollas o flictenas de contenido seroso o serohemático luego de 12 horas de ocurrida la mordedura (Fotos 03 y 04), pudiendo instalarse la necrosis de la zona comprometida. Debe recalarse que en los accidentes provocados por el *B. Bilineata*

("loro machaco") son más frecuentes las manifestaciones locales.

HEMATOLOGICO-VASCULAR:

Puede observarse hemorragias tanto en el área de la mordedura como en lugares distantes de la economía, estableciéndose desde gingivorragias y epíxtasis hasta melenas, hematurias, metrorragias (especialmente en gestantes que sufrirán desprendimiento prematuro de la placenta) y hemorragias intraviscerales (que comprometen pulmones, hígado, riñones y espacio subaracnoideo); éstas últimas son eventos poco frecuentes, pero constituyen una causa importante de mortalidad (14).

Se observarán alteraciones en el tiempo de coagulación y sangría, así como en los valores séricos de protrombina y fibrinógeno, siendo éste último un parámetro pronóstico para evaluar la evolución del cuadro.

NECROTICO:

Se desarrollarán los siguientes eventos:

1. Edema local, inmediato y progresivo
2. Dolor local
3. Hemorragias por lesión vascular
4. Equimosis
5. Bulas, necrosis y abscesos

Los venenos más proteolíticos parecen corresponden al *B. atrox* y al *B. brazili* (10).

Por todo lo mencionado pueden establecerse los diferentes estadios clínicos (Cuadro 7), evaluables después de 4 a 5 horas de producida la mordedura (13, 14, 15). Adicionalmente debe establecerse que el *Bothrops pictus* ("vibora de costa") descrita en estudios efectuados en el valle del Rimac provoca cuadros de menor severidad (62, 64) toda vez que acostumbra inyectar cantidades menores de veneno si las comparamos con sus parientes de la selva o de la costa norte.

CUADRO 7

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

TC: Tiempo de Coagulación

PT: Protrombina total

FIB: Fibrinógeno Plasmático

ACCIDENTE LAQUESICO

Las manifestaciones clínicas son semejantes a las producidas por el envenenamiento botrópico, con excepción de un síndrome de excitación vagal (42) - *diarreas, bradicardia, hipotensión arterial y shock*- que se produce en las primeras horas constituyendo la principal causa de la gran mortalidad que representa este envenenamiento. Otras características diferenciales son las siguientes:

- ⇒ Escasa necrosis de piel con mionecrosis extensa.
- ⇒ Los factores de la coagulación están alterados en el 1º día, recuperándose luego del tratamiento inicial al 2º día para recaer hacia el 3º ó 4º día (25).

Por lo expuesto solo se puede enmarcar al accidente laquésico como moderado a severo.

ACCIDENTE CROTALICO

La actividad coagulante es de poca intensidad y la inexistencia de actividad proteolítica explica que en el lugar de la mordedura no se evidencie alteración alguna, o si existiese, esté reducida a un discreto edema alrededor del punto de inoculación del veneno.

Los síntomas inespecíficos como náuseas, malestar general, sudoración o sequedad de mucosas pueden aparecer precozmente, pero con tendencia a la remisión espontánea durante las primeras horas. Estos eventos son explicados por las

modificaciones inducidas en sistemas farmacológicamente activos y no a la acción directa del veneno.

La sintomatología dependiente de la actividad neurotóxica (Foto 05) puede aparecer precoz o tardíamente, caracterizándose por:

- ⊗ Fascies miasténica ("Neurotóxica de Rosenfeld" característica de este envenenamiento) con ptosis palpebral.
- ⊗ Oftalmoplejía, pudiendo ocurrir diplopía de acuerdo al grado de parálisis de los músculos oculares extrínsecos.
- ⊗ Dificultad de acomodación con "visión turbia".
- ⊗ Anisocoria.

Como hallazgos menos comunes se mencionan:

- ⊗ Parálisis muscular en extremidades.
- ⊗ Parálisis respiratoria.
- ⊗ Parálisis velopalatina, con dificultades para la deglución, sialorrea y disminución del reflejo del vómito.
- ⊗ Fasciculaciones musculares que tienden a desaparecer luego de algunos días.

La actividad miotóxica parece ser responsable de las mialgias generalizadas. Una orina oscura, de tonalidad variable puede significar una rabdomiolisis

importante. En esta última situación puede ocurrir gran elevación de los niveles séricos de Creatininfosfoquinasa (CPK), Deshidrogenasa Láctica (DHL) y Transaminasa Oxalacética (TGO).

La existencia de oliguria o anuria constituye un signo de alarma con respecto al desarrollo de una insuficiencia renal aguda, generalmente con necrosis tubular aguda.

La retención de elementos nitrogenados en sangre (úrea, creatinina y ácido úrico) y la hiperkalemia progresiva suelen ser severas debido a la rabdomiolisis, instalándose una necrosis tubular aguda hipercatabólica.

La nefropatía resulta ser la mayor responsable por las muertes que ocurren a partir de la segunda semana.

Puede existir incoagulabilidad sanguínea en cerca del 30% de casos, principalmente si existe penetración del veneno directamente al torrente sanguíneo. Los controles seriados del Tiempo de Coagulación y Sangría son indispensables en estas condiciones.

El compromiso cardíaco, con alteraciones ECG, que puede llegar al infarto del miocardio, no es un evento infrecuente. Asimismo está presente la posibilidad de daño hepático, con necrosis extensa que

puede confundirse con un cuadro de hepatitis viral aguda.

Al igual que los géneros anteriores, en el accidente crotálico también se pueden determinar estadios clínicos (Cuadro 8).

CUADRO 8

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

ACCIDENTE ELAPIDICO

En estos casos la aparición de los síntomas suele ser rápida en función del bajo peso molecular de las neurotoxinas.

El cuadro clínico comprende: Fascies miasténica con ptosis palpebral bilateral, oftalmoplejía, parálisis velopalatina y parálisis flácida de las extremidades (Foto 06).

El envenenamiento por elápidos solo puede catalogarse como GRAVE debido a la alta probabilidad de parálisis respiratoria de rápida evolución.

ACCIDENTE POR COLUBRIDO

Que es poco frecuente en nuestro país. Los reportes a nivel internacional (69, 77)

muestran que se trata de un cuadro de carácter leve a moderado, caracterizado por signos de flogosis circunscrito al área de la mordedura, pudiendo existir equimosis en algunos casos. Excepcionalmente puede evidenciarse alteraciones de la coagulación.

SEGUIMIENTO

1. Evaluar la evolución de los efectos locales, tales como edema, flictenas, necrosis e infecciones.
2. Detectar eventuales complicaciones renales, respiratorias y hemodinámicas.
3. Evaluar la necesidad de administrar antisuero adicional si no se obtuviera una respuesta clínica apropiada.

4. Debe mantenerse una adecuada hidratación.
5. Si no hay progresión de los efectos locales ni aparición de complicaciones se procederá al alta en 2 ó 3 días.

COMPLICACIONES

- MEDICAS

1. Insuficiencia renal aguda, precoz o tardía, en los envenenamientos crotálicos y, con menos frecuencia en los botrópicos.
2. Insuficiencia respiratoria aguda en los accidentes elapídicos y crotálicos.
3. Shock en los envenenamientos botrópicos, laquésicos y, eventualmente, en los crotálicos.
4. Infecciones locales, especialmente abscesos, en los accidentes botrópicos y laquésicos.

- QUIRURGICAS

1. Síndrome Compartimental (edema muscular con tensión de la fascia y que puede terminar en una mionecrosis extensa), debiendo indicarse fasciotomía para aliviar la isquemia del miembro afectado (Foto 07). Si existe incoagulabilidad debe prepararse al paciente para transfusiones sanguíneas.

2. La evidencia de gangrena (Foto 08) implicará la resolución quirúrgica de amputación (Foto 09) en casos definidos, pudiendo quedar con fibrosis tendinosas o musculares en otros cuadros más moderados.

PRONOSTICO

Algunas investigaciones ha correlacionado un pronóstico más sombrío con una mayor longitud del animal atacante y con la administración más tardía de la sueroterapia específica (45). Otros han considerado como factores negativos el tener una edad menor de 9 años y haber transcurrido más de 8 horas para el inicio del tratamiento (38). La mortalidad se ha asociado a edades por encima de los 50 años y a un diagnóstico tardío de las complicaciones (40, 76). E inclusive, una de las secuelas más temidas, la amputación del miembro afectado, parece asociarse también a la presencia de alteraciones de la coagulación, la localización de las lesiones en los dedos, el desarrollo de ampollas y abscesos, la instalación de falla renal y al hecho de haber transcurrido más de 10 horas para el inicio del tratamiento (46). Por otra parte la aparición de abscesos parece tener relación

con la disminución de a protrombina y el fibrinógeno <100 g/dl (75).

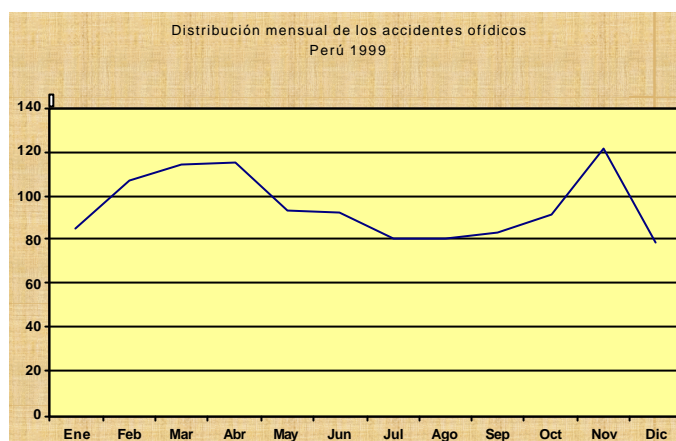
VIII.- ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

En el Perú, la mayor parte de los accidentes ofídicos se produce en las zonas silvestres de selva alta y baja, con un mayor reporte de casos por parte de la región de Loreto, aunque la mayor tasa de letalidad por población general es mostrada por el departamento de Amazonas (78). Las zonas rurales de la costa norte también son asiento de frecuentes envenenamientos (65)

En los últimos años, los diferentes estudios descriptivos en las zonas de mayor riesgo (11, 61, 63, 64, 65, 67, 107), así como investigaciones efectuadas en Lima (62, 66), así la mayor parte de los afectados tuvieron edades que oscilaron entre los 10 y 50 años (75.5% a 82.6%), en su mayor parte varones residentes en las áreas rurales. Entre el 55.4% y el 69% de los accidentes reportados en estos estudios, se produjeron durante los meses lluviosos (Noviembre a Marzo),(Fig. 1) situación que se explica por la necesidad de las especies ponzoñosas de trasladarse cerca de las viviendas humanas, toda vez que el crecimiento de los ríos las obliga a subir las riberas y trasladarse por terrenos húmedos muy

frecuentes en esas temporadas, aumentando la posibilidad de un encuentro casual con el hombre.

Los agricultores resultaron ser los más afectados, por lo general cuando



deambulaban por un sendero, realizando faenas de cosecha, cortando maleza o abriendo trocha. La hora del ataque resultó más frecuente entre las 17 y 20 horas y entre las 9 y 12 horas, lo cual está explicado por las costumbres nocturnas de la mayoría de las especies vipéridas.

En los diferentes trabajos se consigna a las especies del género *Bothrops* como las principales agresoras (entre 61% y 88.5%), considerándose que la especie *B. atrox* ("jergón") es la más común en su género para las zonas selváticas, el *B. barnetti* ("macanche") para la costa norte y el *B. pictus* ("víbora de costa") para las costas centro y sur. Los accidentes con el género

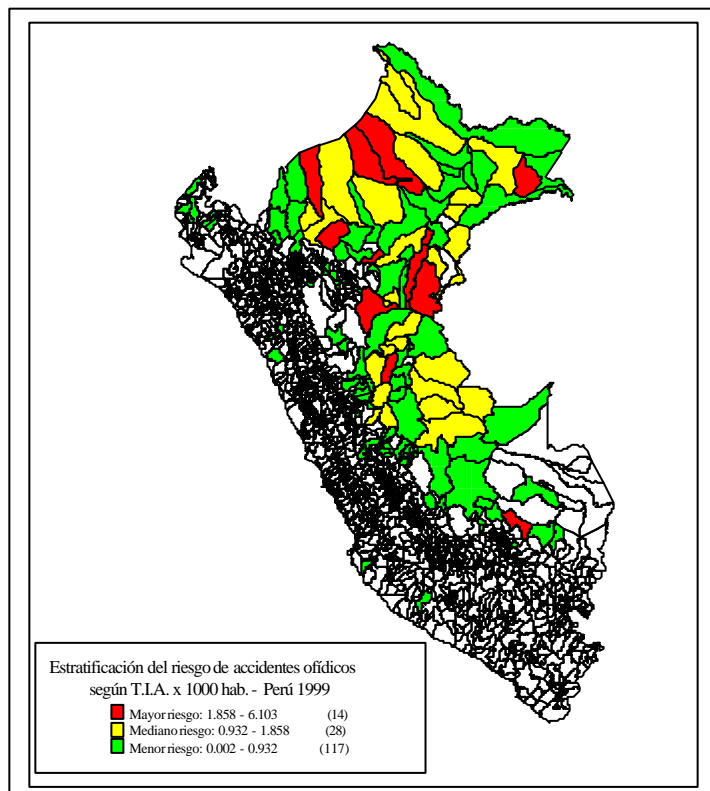
Lachesis resultaron ser muy ocasionales (1% a 2.32%). No se han recopilado informes sobre accidentes con especies de la familia Elapidae ("corales") e Hydrophiidae ("serpientes marinas"). Algunos estudios incluyeron casos aislados de mordedura por "afaniga" que probablemente correspondieron a colúbridos con dentición opistoglifa.

Los miembros inferiores fueron los más afectados (entre 58% y 72.8%), seguidos de los miembros superiores (entre 17.5% y 30.4%), que se correlaciona con la mayor frecuencia de accidentes con especies terrestres como el *B. atrox*. Al momento del ingreso y durante su hospitalización la mayoría de los afectados solo presentaron síntomas y signos locales como dolor, edema, signos de flogosis y equimosis (91.7% a 97.4%) y un grupo más reducido desarrolló compromiso sistémico (13% a 42.1%) caracterizado primordialmente por hemorragias mucosas, alza térmica, malestar general. Fueron muy escasos los pacientes que ingresaron con sus funciones vitales seriamente comprometidas. La mortalidad osciló entre el 0.72% y 1.7%.

Las secuelas permanentes se presentaron en rangos muy variables que oscilan entre el 1.2% (107) y el 13% (66).

En el ámbito latinoamericano (70, 71, 72, 74), el perfil epidemiológico es muy parecido a lo mostrado en los trabajos nacionales. La mortalidad en algunos países estuvo ligada a la demora en la atención hospitalaria (73).

En 1999 se presentaron casos principalmente en los distritos de la Selva, siendo que casi la totalidad de los distritos con alto riesgo se encuentra en la jurisdicción de la DISA Loreto (fig 2)



La notificación de los accidentes ofídicos proviene principalmente de los departamentos de Loreto, Ucayali y Huánuco (Fig 3). Loreto notificó en 1999 600 casos de accidente ofídico. Por otro lado, varias Direcciones de Salud no notificaron casos en 1999 (Arequipa, Moquegua, Tacna, Lambayeque, Chota, Jaén, Andahuaylas y Apurímac). Sin embargo departamentos de selva como Madre de Dios notificaron pocos casos lo que puede ser subnotificación

FIG 3

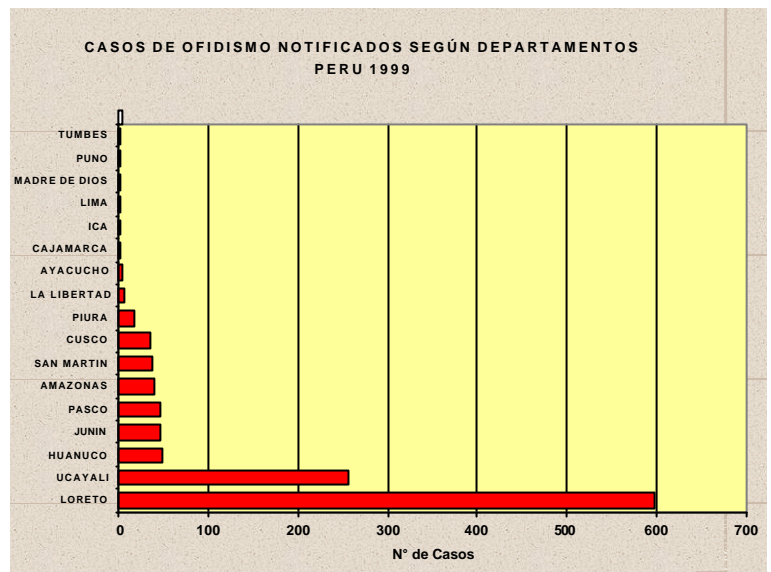
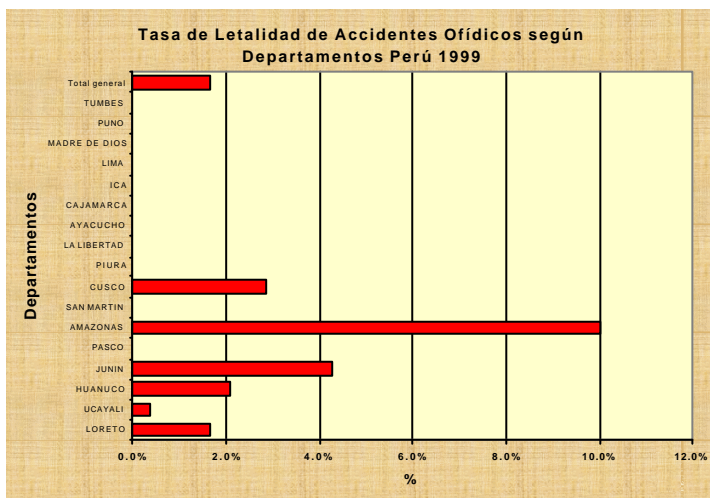


Fig 4



Por otro lado la tasa de letalidad por accidente ofídico fue mayor en el departamento de Amazonas lo que merece ser investigado a fin de determinar cuales son las características del accidente ofídico en esta región que se asocia a mayor letalidad por ejemplo tipo de tratamiento, oportunidad de

tratamiento, notificación inoportuna, subnotificación (figura 4)

Actualmente no es posible evaluar el incremento de esta patología en el ámbito nacional y su respectiva correlación con los factores sociales, económicos y ecológicos desarrollados en los últimos años pues el sistema de vigilancia epidemiológica tiene poco tiempo instalado.

XII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y DE LABORATORIO

Salvo situaciones excepcionales, el antecedente de haber sido atacado por una serpiente, casi siempre está presente. Si el ataque se produjo durante la noche, y no fue posible visualizar al animal atacante, es necesario descartar como agresoras a otras familias de animales.

Por lo general, el diagnóstico diferencial deberá establecerse para sospechar el género y la especie del animal atacante,

pudiendo utilizarse los siguientes parámetros: longitud aproximada de la especie, localización de las lesiones y el síndrome clínico evidenciado, como se puede ver en el Cuadro 10, cuya propuesta deberá ser validada en la experiencia operativa. Asimismo debe tomarse en cuenta el área geográfica en la que se produjo el ataque y establecer la fauna ofídica predominante.

CUADRO 10

PARAMETRO	CARACTERISTICA	ESPECIE SOSPECHOSA
Longitud	> 2 metros	Lachesis (shushupe)
	< 2 metros	Otros vipéridos
Localización de la lesión	Miembros superiores	Género Bothriopsis (loro machaco) y otras especies arborícolas
	Miembros inferiores	Bothrops, Lachesis, Porthidium
Síndrome	Proteolítico, coagulante y vasculotóxico	Bothrops, Bothriopsis y Porthidium
	Proteolítico, coagulante, vasculotóxico y neurotóxico (excitación vagal)	Lachesis (shushupe)
	Coagulante, miotóxico, neurotóxico y nefrotóxico	Crotalus (cascabel)
	Neurotóxico	Elápidos

Por otra parte, numerosas investigaciones dan cuenta de la utilidad de aplicar pruebas serológicas para identificar el tipo de veneno introducido como el Ensayo Inmunoabsorbente Enzimático - ELISA (48, 49, 54, 56, 58), el Radioinmunoensayo - RIA

(52, 57) y la prueba de aglutinación del látex (55), mientras que otros autores (50, 51, 59) consideran que deben identificarse otras circunstancias que permitan mejorar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de estas pruebas a fin de

disminuir la posibilidad de falsos positivos. El uso futuro de la serología, con pruebas rápidas y de alta factibilidad permitirá un adecuado manejo de cada caso y la indicación más correcta de la sueroterapia.

Las alteraciones provocadas en los diferentes órganos y sistemas en estos envenenamientos debe generar alteraciones en las diversas pruebas de laboratorio, acorde al género involucrado (Cuadro 9).

CUADRO 9

Género	Sistema u órgano afectado	Alteraciones
Bothrops, Botriopsis, Porthidium, Lachesis	Sistema hematopoyético	Anisocitosis Poiquilocitosis Crenocitos Macroцитos Leucocitosis
	Sistema de coagulación	Fibrinogenemia Protrombinemia ↓ Factores V y VIII Plaquetopenia ↑ Tiempo de coagulación ↑ Tiempo de sangría
Crotalus	Músculo esquelético	↑ creatinfosfoquinasa ↑ deshidrogenasa láctica ↑ transaminasa oxalacética Mioglobinemia Mioglobinuria
	Sistema hematopoyético	↑ haptoglobinas ↑ hemoglobina en orina
	Sistema de coagulación	Plaquetopenia

X.- TRATAMIENTO

PRIMEROS AUXILIOS

1. Inmediatamente después del accidente el paciente debe ser mantenido en reposo, evitando la deambulaci3n con el fin de evitar una mayor absorci3n del veneno.
2. No se recomienda la sangría ni la aplicaci3n de torniquetes por la posibilidad de agravar las lesiones locales, especialmente en los accidentes botr3pico y lachésico, adem3s de haber demostrado poca eficacia para disminuir la intensidad del cuadro (82, 90) han contribuido con la gravedad de las lesiones (95). En el caso de los elápidos u otras especies cuyos venenos sean exclusivamente neurotóxicos, se puede intentar estos procedimientos (91).
3. La aplicaci3n de shock eléctrico u otros métodos similares, no han dado los resultados esperados, por lo que no se recomienda su uso (85, 86, 87, 88, 92). La misma opini3n se tiene sobre la crioterapia y el uso de hielo local (96).
4. Trasladar de inmediato al centro de salud m3s cercano.

MEDIDAS GENERALES

1. Solicitar Tiempo de coagulaci3n y sangría (centros y puestos de salud), Fibrin3geno plasmático, Urea, Creatinina, Hemograma completo, Sedimento urinario, Electrolitos, CPK, DHL y TGO.
2. Controlar constantemente los signos vitales y el volumen urinario.
3. El miembro afectado debe mantenerse en alto.
4. Administrar analgésicos y ansiolíticos, evitando drogas depresoras del SNC.
5. El lugar de la lesi3n debe mantenerse limpio.
6. Si el paciente no tiene inmunizaci3n previa o ésta es incompleta para el tétanos, proceder a profilaxis antitetánica con aplicaci3n del toxoide (Anatoxal T) y de suero hom3logo (Tetuman 500 UI IM) o de suero heter3logo (Antitoxina tetánica 3000 UI IM), aplicándose éste último con previa prueba de sensibilidad y, de ser posible, al mismo tiempo que el suero antiofidico para disminuir el riesgo de potenciaci3n alergizante.
7. Hidrataci3n endovenosa de acuerdo a las necesidades clínicas del paciente.

8. Transfusión sanguínea en los que casos que la requieran.
9. Antibioticoterapia (ATB), que podría aplicarse a los envenenamientos con acción proteolítica donde pueden desarrollarse las condiciones propicias para la proliferación de organismos que, en el caso de la microflora oral de las serpientes, estaría constituida por anaerobios (como el *Clostridium* sp), bacilos gram negativos y gérmenes gram positivo aerobios. La ATB profiláctica solo se recomendará cuando las lesiones sean extensas o se evidencie necrosis; en los casos más leves será innecesaria (79, 99). En estas situaciones debe intentarse el aislamiento de los gérmenes causales, recomendándose el uso de Cloranfenicol, Amoxicilina/Ac. Clavulánico o la asociación de antibióticos como aminoglicósidos o fluorquinolonas + PNC o Clindamicina o Metronidazol.
10. El uso de corticoides, como la Dexametasona, con dosis que varían desde 16 hasta 70 mg por día, se reservará cuando se evidencie edema marcado que pueda significar el desarrollo de un síndrome compartimental y evitar reacciones de hipersensibilidad a la sueroterapia.
11. En los accidentes crotálicos, y de acuerdo a los niveles de hiperazoemia e hiperpotasemia, se requerirá de procedimientos precoces de diálisis.
12. En los accidentes por elápidos se debe intentar el uso de Neostigmina EV (98), iniciando con 5 aplicaciones (a intervalos de 30 minutos entre cada una) para continuar con la misma dosis pero a intervalos más espaciados de acuerdo a la respuesta clínica. La aplicación de Neostigmina debe ir precedida de 0.5 mg de Sulfato de atropina para obtener una frecuencia cardiaca adecuada.
13. No se recomienda el uso de anticoagulantes por ser de eficacia limitada (81).
14. Se recomienda la medicación precoz con antihistamínicos en individuos con antecedentes atópicos o de haber recibido sueroterapia heteróloga. Puede incluirse el uso de la hidrocortisona frente a la evidencia de cualquier reacción alérgica (97)

SUEROTERAPIA

Normas Generales

1. Aplicar el suero específico para cada tipo de envenenamiento.
2. Realizar pruebas de sensibilidad, especialmente en pacientes atópicos o con antecedentes de sueroterapia anterior.
3. Aplicar el suero en una sola dosis y por vía SC o EV (que se constituye en la mejor vía, debiendo aplicarse en "BOLO, no recomendándose la infusión), salvo en los casos de hipersensibilidad donde se usará la vía IM.
4. La aplicación del antisuero debe ser precedido por antihistamínicos parenterales, aún se tenga una prueba de sensibilidad negativa. Algunos estudios (102), inclusive, postulan el uso

de adrenalina en dosis bajas (0.25 ml - 1:1000) por vía subcutánea para disminuir el peligro de reacción alérgica en estos casos. La prometazina, en cambio, parece no ser de utilidad para prevenir las reacciones (103)

5. La aplicación debe ser precoz, de ser posible en la primera hora de producido el accidente (83).
6. Si no se tiene todas las evidencias de que el animal atacante sea una víbora venenosa, debe reservarse la sueroterapia y observar al paciente (101).

Dosis y vías de administración

El Programa Nacional de Control de Zoonosis del Perú (18), sugiere las dosis necesarias en función a la especie agresora (Cuadro 11).

CUADRO 11

GENERO	ESPECIE SOSPECHOSA	VENENO INYECTADO (mg) *	ANTIVENENO REQUERIDO (fcos) +
Bothrops	<i>B. atrox</i>	103.8	4-11
	<i>B. barnetti</i>	39.1	1-3
	<i>B. castelnaudi</i>	23.9	4-11
	<i>B. microphthalmus</i>	32.5	2-8
	<i>B. neuwiedi</i>	100.4	4-8
	<i>B. pictus</i>	21.8	1-2
Bothriopsis	<i>B. bilineata</i>	23.9	1-3
Porthidium	<i>P. hyoprora</i>	428.6	17-65
Crotalus	<i>C. sp</i>	45.3	2-4
Lachesis	<i>L. muta muta</i>	137.8	5-15
Micrurus	<i>M. spixii</i>	28.6	?

(*) Valor poblacional estimado a partir de la regresión Log veneno (mg) vs Log cantidad de serpientes

(+) Suero antiveneno peruano (dosis neutralizante mínima: 25 mg de veneno/fco)

En la experiencia internacional desarrollada en centros de referencia reconocidos (13, 14, 15) se recomienda el manejo de la sueroterapia considerando no solo al género involucrado, sino también el estadio clínico evidenciado en el paciente (Cuadro 12),

procurando utilizar esquemas con la menor cantidad de dosis posible, debido a que los efectos benéficos podrían ser similares (80). Asimismo se recomienda la administración de preparados por fraccionamiento del Acido Caprílico (100).

CUADRO 12

TIPO DE ACCIDENTE	SEVERIDAD	DOSIS
Botrópico	Leve (Estadio I)	100 mg SC
	Moderado (Estadio II)	100 mg SC + 100 mg EV
	Grave (Estadio III)	100 mg SC + 300 mg EV
Laquésico	Moderado	150 mg EV
	Severo	300 mg EV
Crotálico	Moderado	150 mg EV
	Severo	300 mg EV
Elapídico	Grave	100 a 150 mg EV

Prueba de sensibilidad

Aplicar 0.1 cc del antisuero a utilizar por vía SC en la cara anterior del antebrazo derecho, se espera 15 minutos y se procede a la lectura:

- PRUEBA POSITIVA: si se forma una pápula urticariforme con pseudópodos.
- PRUEBA NEGATIVA: si solo se forma una mácula o no se evidencia lesión alguna.

Desensibilización

Si la prueba resultó positiva se procederá con el siguiente esquema (18):

INTERVALO	DOSIS	DILUCION Y VIA
Al inicio	Antihistamínicos	EV
15 minutos	0.05 ml en dilución	1:20 de suero vía SC
30 minutos	0.1 ml en dilución	1:10 de suero vía SC
45 minutos	0.3 ml en dilución	1:10 de suero vía SC
60 minutos	0.1 ml sin dilución	vía SC
75 minutos	0.2 ml sin dilución	vía IM
90 minutos	Remanente	vía IM

SC: vía subcutánea M: vía intramuscular EV: vía endovenosa

Si la reacción ocurre después de una aplicación, se esperará una hora y luego se iniciará el procedimiento con la última dosis que ocasionó la respuesta.

En el Perú se cuenta con diferentes antisueros:

ANTISUERO	Géneros y especies
Antibotrópico polivalente	B. atrox, B. brazili, B. castelnaudi, B. microphthannus y B. bilineata
Antilaquéstico monovalente	L. muta

La mayoría se fabrica como liofilizado con una concentración de 10 a 45 mg en 5 cc, debiendo conservarse a 4°C.

La sueroterapia puede provocar no solo reacciones inmediatas como la anafilaxia, sino también efectos más tardíos, como la aparición de dermatosis alérgicas y la

enfermedad del suero, entre otras manifestaciones (93).

Datos adicionales

En un futuro próximo se espera contar con antisueros más depurados y menos antigénicos (105). Por otra parte, se vienen efectuando estudios para el uso de otras alternativas como el uso de inmunoestimulantes contenidos en liposomas (89, 106), así como el uso de otros fármacos como la Anisodamina para el manejo de complicaciones como la falla renal y las alteraciones hematopoyéticas (104). Por otra parte, la medicina popular (94) intenta mostrar alternativas supuestamente eficaces, pero no evaluadas por los estudiosos, pero que es importante anotar, por ser el ofidismo una patología rodeada de mitos y creencias, especialmente en las zonas rurales, donde es más prevalente.

XI.- MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y

CONTROL

1. Debe evitarse en la medida de lo posible caminar descalzo. Se recomienda el uso constante de botas de jébe cuando se deambula en las áreas silvestres.
2. Deben extremarse las precauciones cuando se ingrese a una zona de mayor oscuridad que contenga mucha vegetación. Es importante detener la marcha por unos minutos para examinar el contorno en búsqueda de especies sospechosas.
3. No se recomienda subir a los árboles para coger sus frutos por existir serpientes venenosas arborícolas.
4. No debe introducirse las manos en árboles huecos, hendiduras en las piedras u otros orificios en la maleza, porque pueden estar habitados por especies venenosas.
5. Las viviendas deben ser construídas sobre altillos de suficiente altura y que no tengan elementos que sirvan como "trepaderas" para las serpientes.
6. No se debe acampar cerca de zonas con abundante vegetación.
7. Se recomienda la crianza de gallinas, gansos y otras aves *-que deben estar*

libres sobre el terreno- porque contribuyen a ahuyentar a las especies venenosas.

8. Las especies venenosas son de hábitos nocturnos por lo que se recomienda no deambular por las áreas de riesgo después de las 17 horas, especialmente cerca de los barrancos y ríos.

Adicionalmente debe tomarse en cuenta lo siguiente:

1. Las víboras contienen veneno desde su nacimiento, intentar manipular a las crías de una especie peligrosa puede provocar un envenenamiento.
2. No debe intentarse capturar viva a una especie venenosa. Debe extremarse las precauciones frente a un ejemplar aparentemente muerto, porque se tiene noticias de envenenamiento con animales moribundos o que simulaban estar muertos.

XII.- PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

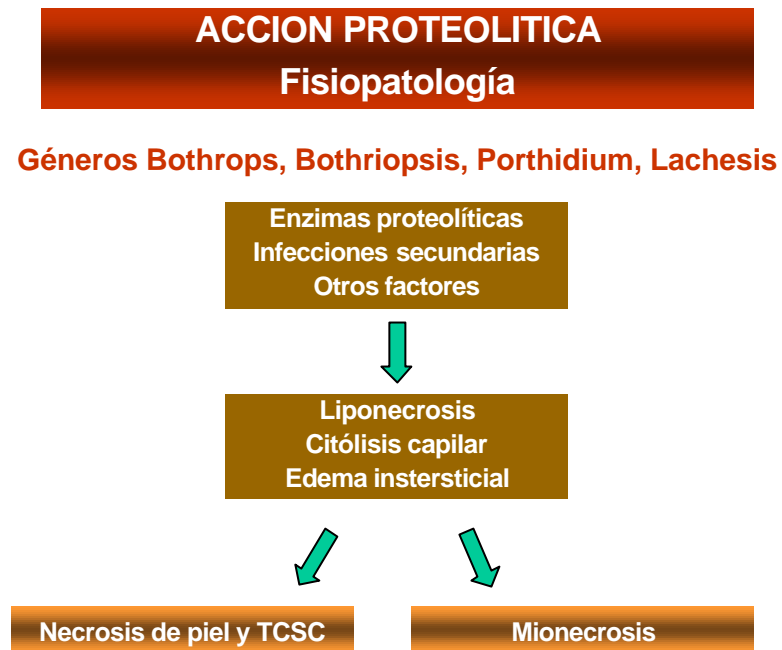
La vigilancia sistemática del ofidismo en el Perú se inició en el mes de Marzo de 1999. En la actualidad el número de unidades notificantes ha ascendido a 4137, que reportan casos de ofidismo en sus respectivas jurisdicciones. En la actualidad no se cuenta con una definición operacional de caso probable y/o confirmado, proponiéndose las siguientes definiciones:

- CASO PROBABLE: Aplicado a todo sujeto que ha experimentado una mordedura por animal desconocido que no pudo ser observado, o a todo sujeto que es referido por cuadro de dolor y signos de flogosis a partir de un área corporal donde se visualicen las huellas de mordedura o picadura de un animal desconocido.
- CASO CONFIRMADO: Aplicado a todo sujeto que sufrió el ataque casual de una serpiente que pudo observar o capturar para su identificación.

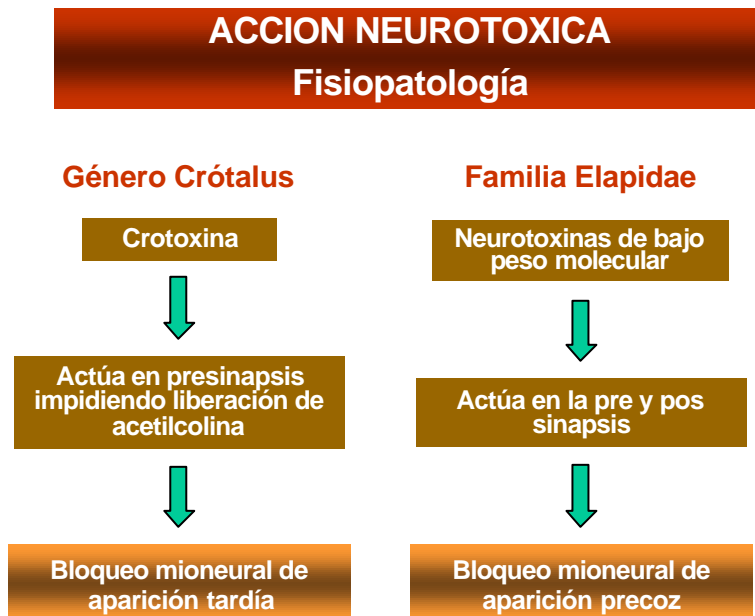
De acuerdo a los reportes obtenidos por la Oficina General de Epidemiología (78), las zonas de mayor riesgo se ubican en toda la región nororiental del país, fundamentalmente en las zonas naturales de Selva alta y baja, lo que determinaría se establezca una vigilancia epidemiológica más estrecha en estas áreas (Ver Anexos- Mapas de riesgo).

Asimismo se propone el uso de una ficha clínico-epidemiológica (ver Anexos) que permita recopilar una información más precisa sobre todo lo concerniente a cada caso de envenenamiento que sea atendido en un establecimiento de salud y que permita la investigación operacional.

Esquema 1



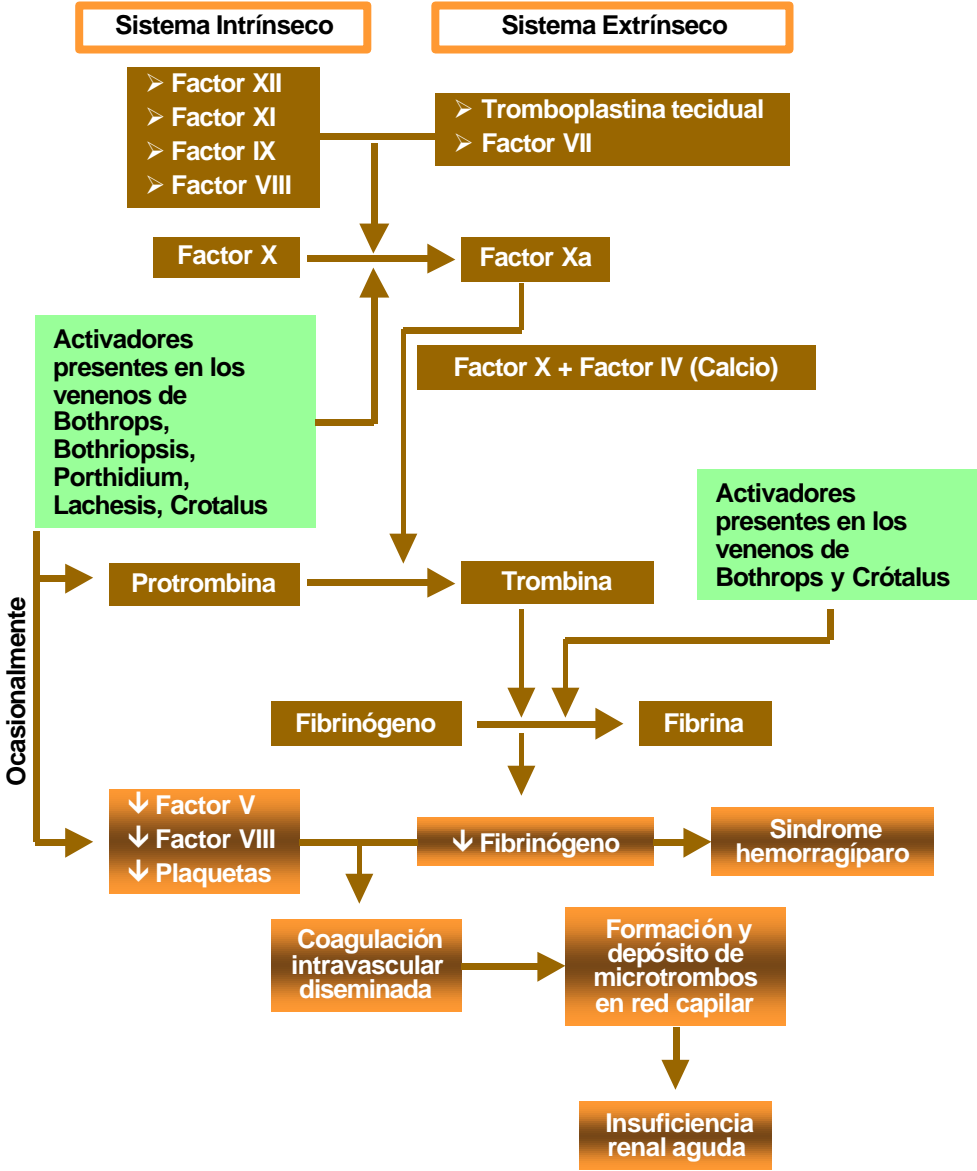
Esquema 2



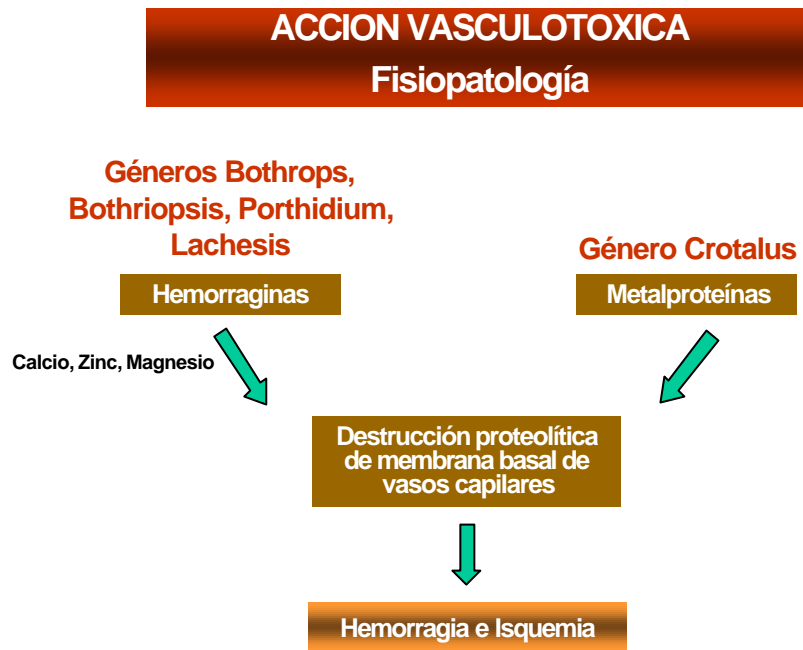
Esquema 3

ACCION COAGULANTE Fisiopatología

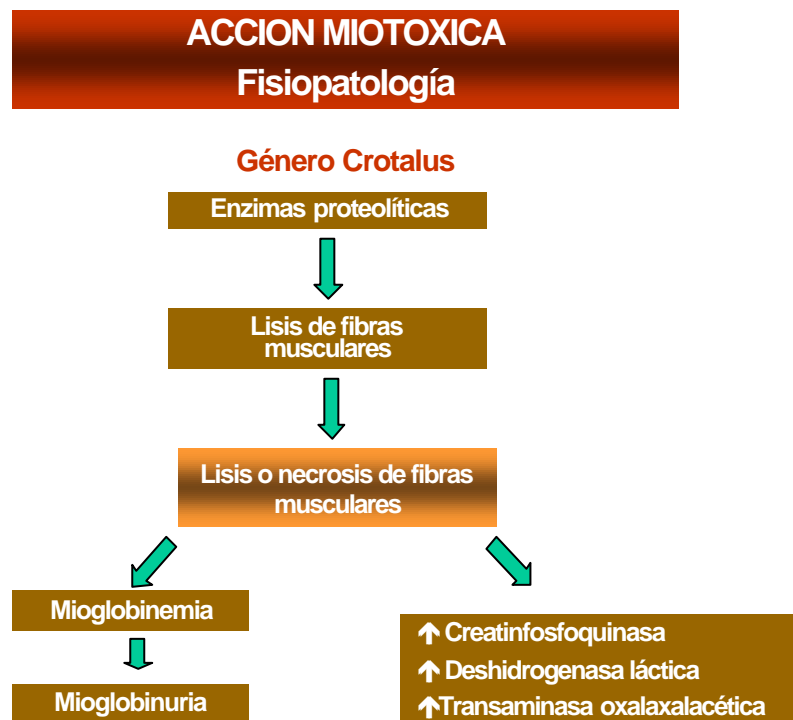
Géneros Bothrops, Bothriopsis, Porthidium, Lachesis, Crotalus



Esquema 4

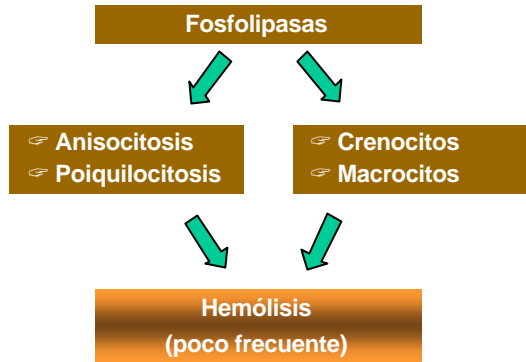


Esquema 5



ACCION HEMOLITICA Fisiopatología

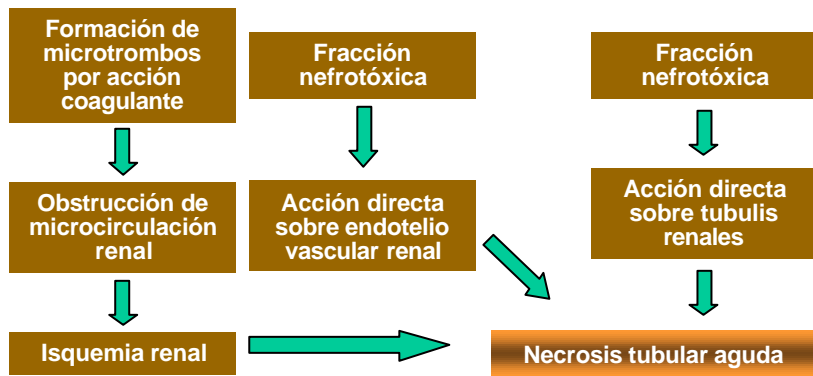
Géneros **Bothrops**, **Bothriopsis**, **Porthidium**

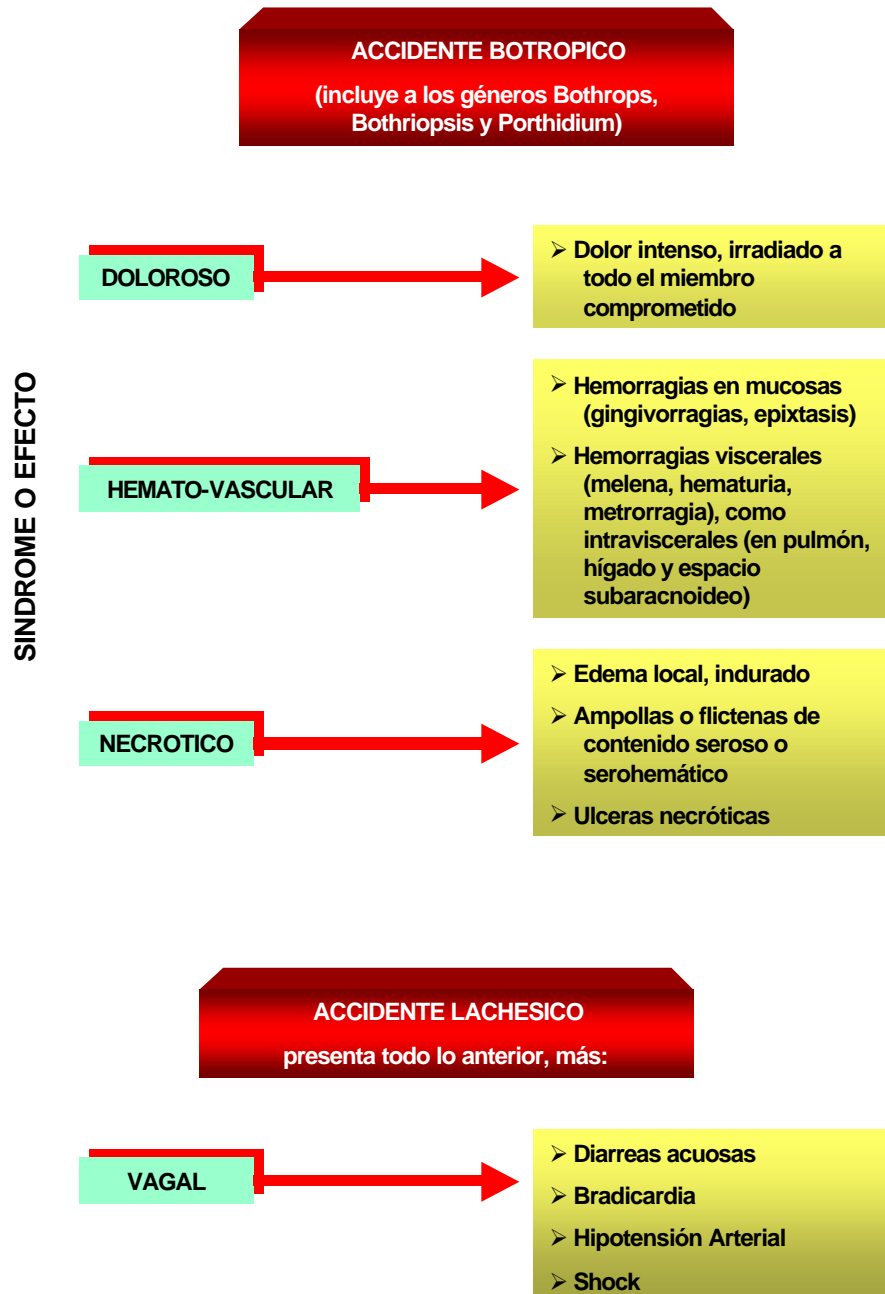


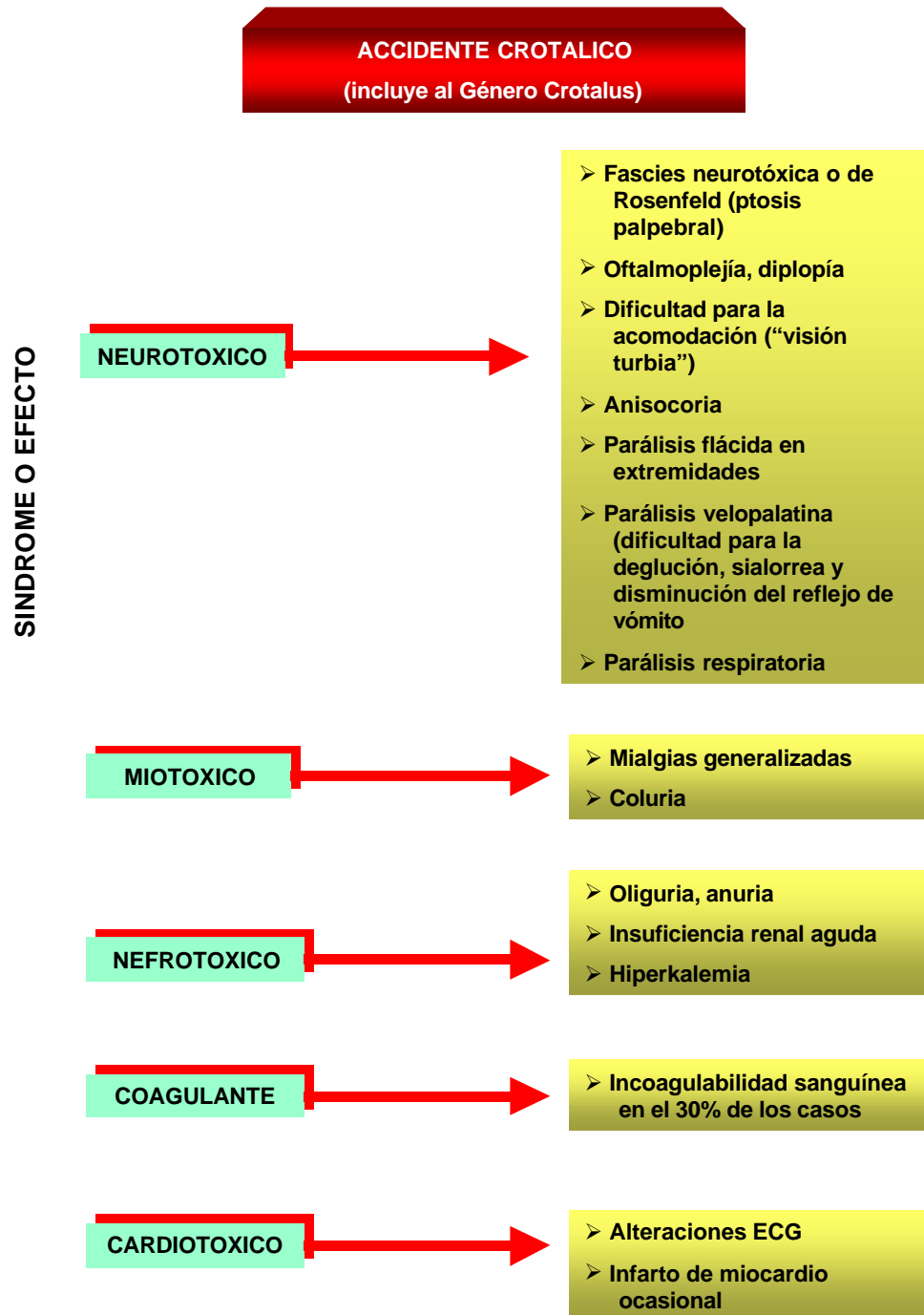
ACCION NEFROTOXICA Fisiopatología

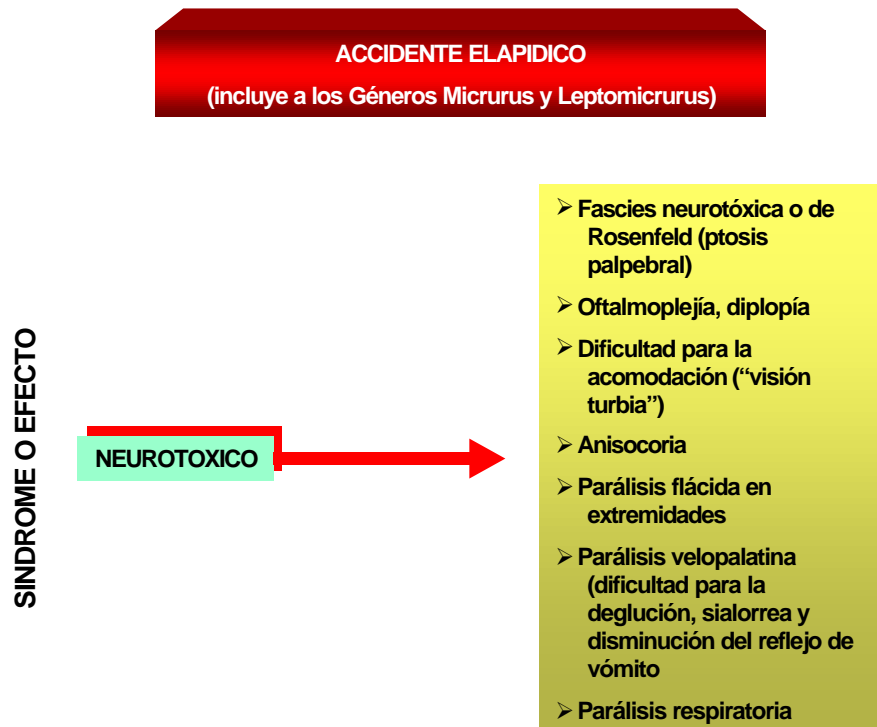
Géneros **Bothrops**,
Bothriopsis, **Porthidium**

Género **Crotalus**









MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA	FICHA DE INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA DEL PACIENTE CON ACCIDENTE OFIDICO (ACCIDENTE POR MORDEDURA DE SERPIENTE)	
I. FILIACION: 1. Apellidos y Nombres : _____ 2. Edad: _____ 3. Sexo: (1) M (2) F 4. Gestante: (1) SI (2) NO 5. Trimestre: (1) I (2) II (3) III 6. Lugar del accidente : _____ Departamento Provincia Distrito Localidad 7. Ocupación : _____		
II. ANTECEDENTES: 9. Antecedente del accidente anterior: (1) SI (2) NO 10. Fecha del accidente: ____/____/____ 11. Serpiente agresora (nombre común y/o género – especie): _____ 12. Recibió tratamiento con suero antiofídico: (1) SI (2) NO		
13. Fecha del accidente : ____/____/____ 14. Hora del día en que ocurrió el accidente: (1) Mañana (2) Tarde (3) Noche 15. Actividad al momento del accidente: (1) Trabajo agrícola (2) Faena de caza (3) Faena de pesca (4) Desplazamiento por camino (5) Desplazamiento por chacra (6) Desplazamiento por zona silvestre (7) Domicilio (8) Otro: _____ (especificar) 16. Localización de la mordedura: (1) Cabeza (2) Tronco (3) Brazo (4) Anatebrazo (5) Mano (6) Muslo (7) Pierna (8) Tobillo (9) Pie (10) Dedo de mano (11) Dedo de pie	17. Evidencia de lesión por mordedura: (1) SI (2) NO 18. Serpiente identificada: (1) SI (2) NO 19. Serpiente capturada: (1) SI (2) NO 20. Nombre común y/o género-especie: _____ _____ 21. Atención inicial: (1) SI (2) NO 22. Tipo de atención recibida : (1) Torniquete (2) Ligadura (3) Incisión (4) Incisión y sangría (5) Incisión y succión (6) Piedra negra	

(12) Otro: _____ <small>1</small>	(7) Otro: _____ (Especificar)
<p>23. Tiempo transcurrido entre la mordedura y la atención inicial:</p> <p>Minutos: _____ Horas: _____</p> <p>24. Vestimenta y calzado al momento del accidente:</p> <p>(1) Pantalón largo, tela gruesa (2) Manga larga, tela gruesa (3) Botas (4) Otro: _____ (especificar)</p>	<p>25. Actividad posterior al accidente:</p> <p>(1) Caminó con inmovilización de miembro afectado (2) Caminó sin inmovilización del miembro afectado (3) Corrió (4) Inmovilización y traslado (5) Otro: _____ (especificar)</p>
IV.- CUADRO CLINICO	
<p>26. Manifestaciones locales: (1) SI (2) NO</p> <p>27. Tipo de manifestación local:</p> <p>(1) Edema (2) Dolor (3) Eritema (4) Flictenas (5) Parestesias (6) Otro: _____ (Especificar)</p> <p>28. Manifestaciones sistémicas: (1) SI (2) NO</p> <p>29. Tipo de manifestación Sistémica:</p> <p>(1) Fiebre (2) Cefalea (3) Mareos (4) Desmayo (5) Sudoración (6) Palidez (7) Cianosis (8) Náuseas (9) Vómitos (10) Sialorrea (11) Diarrea (12) Bradicardia (13) Hipotensión (14) Dolor Abdominal (15) Fascies neurotóxica (16) Alteración de la visión (17) Contractura muscular (18) Alteración del sensorio (19) Debilidad muscular (20) Oliguria</p>	<p>30. Manifestaciones hemorrágicas:</p> <p>- Locales: (1) SI (2) NO - Sistémicas: (1) SI (2) NO</p> <p>31. Tipo de manifestación hemorrágica local:</p> <p>(1) Equimosis (2) Hematoma (3) Flictena (4) Hemorragia subconjuntival (5) Otro : _____ (Especificar)</p> <p>32. Tipo de manifestación hemorrágica sistémica:</p> <p>(1) Gingivorragia (2) Epixtasis (3) Otorragia (4) Hematemesis (5) Hemoptisis (6) Hematuria (7) Melena (8) Ginecorragia (9) Otro _____ (Especificar)</p> <p>33. Severidad del accidente:</p> <p>(1) Leve: edema localizado al área de mordedura (2) Moderado: edema fuera del área de mordedura (3) Severo: edema que compromete todo un miembro o más</p> <p>34. Complicaciones:</p>

¹ Ficha trabajada por el Dr Mosquera Leiva, médico infectólogo

(21) Ictericia (22) Anuria (23) Shock (24) Otro: _____	- Locales : (1) SI (2) NO - Sistémicas: (1) SI (2) NO
35. Tipo de complicación local: (1) Celulitis (2) Absceso (3) Necrosis (4) Mionecrosis (5) Fasciitis (6) Síndrome compartamental (7) Otro: _____ (Especificar)	36. Tipo de complicación sistémica: (1) Anemia aguda severa (2) Shock hipovolémico (3) Shock séptico (4) IRA (5) CID (6) Sepsis (7) Otro: _____ (Especificar)

V. ATENCION HOSPITALARIA

37. Tiempo transcurrido entre la mordedura y la atención : Horas: _____ Días: ____ 38. Permanencia Hospitalaria: Horas _____ Días: _____

VI. TRATAMIENTO ESPECIFICO (SUERO ANTIOFIDICO)

39. Empleo de suero antiofídico: (1) SI (2) NO 40. Tiempo transcurrido entre la mordedura y la administración del suero: Minutos: _____ Horas: _____ 41. Tipo de suero antiofídico administrado: (1) Antiofídico polivalente (bothrópico, lachésico, crotálico) (2) Antibotrópico polivalente (3) Antibotrópico bivalente (4) Antilashésico (5) Anticrotálico (6) Otro: _____ (Especificar) 42. Presentación del suero antiofídico: (1) Reconstituída (2) Liofilizada 43. Procedencia del suero antiofídico: (1) Instituto Nacional de Salud (2) Colombiano (3) Brasileño (4) Otro: _____ (Especificar) 44. Test de sensibilidad reactivo: (1) SI (2) NO 45. Desensibilización : (1) SI (2) NO	47. Dosis de suero empleado: _____ ml. 48. Tiempo que demora la administración del suero antiofídico: Minutos: _____ Horas: _____ 49. 2º curso de suero antiofídico: (1) SI (2) NO Vía: _____ Volumen: _____ ml N° ampollas: _____ 50. Tiempo transcurrido entre el 1º y 2º curso de administración del suero antiofídico: Horas: _____ Días: _____ 51. Reacciones adversa temprana: (1) SI (2) NO 52. Tipo de reacción adversa temprana: (1) Pirógena (2) Anafiláctica (3) Anafilactoide (4) Urticarioforme (5) Otra: _____ (Especificar) 53. Reacciones adversas tardías: (1) SI (2) NO 54. Tipo de reacción adversa tardía:
--	---

<p>46. Vía de administración del suero antiofídico:</p> <p>(1) Endovenoso en bolo (2) Endovenoso en infusión (3) Intramuscular (4) Mixto (EV / IM) (5) Otra vía: _____ (Especificar)</p>	<p>(1) Pirógena (2) Urticariforme (3) Artritis (4) Otra: _____ (Especificar)</p>
---	--

VII EMPLEO DE CORTICOSTEROIDES:

<p>55. Uso de Corticoides: (1) SI (2) NO</p>

TRATAMIENTO					DOSIS ADMINISTRADA POR DIA DE FARMACO					DOSIS /DIA	VIA
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

56. Corticoide Empleado: (1) Dexamtasona (2) Hidrocortisona (3) Prednisona (4) Otro

57. Tratamiento con Corticoides Optimo: (1) SI (2) NO

VII EMPLEO DE ANTIOTIOTICOS:

TRATAMIENTO					DOSIS ADMINISTRADA POR DIA DE FARMACO					DOSIS /DIA	VIA
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

58. Antibioticoterapia: (1) SI (2) NO

59. Esquema Antibiótico Empleado: (1) Monoterapia (2) Terapia doble (3) Terapia Triple
(4) Terapia cuádruple (5) Otro _____
(Especificar)

60. Tratamiento Antibiótico Optimo: (1) SI (2) NO

IX- OTROS TRATAMIENTOS MEDICOS

<p>61. Tratamiento quirúrgico: (1) SI (2) NO</p> <p>62. Tipo de tratamiento quirúrgico:</p> <p>(1) Drenaje de absceso (2) Limpieza quirúrgica (3) Excéresis de tejido necrótico (4) Fasciotomía (5) Injerto de piel (6) Amputación</p>	<p>63. Otras medidas terapéuticas:</p> <p>(1) Transfusión sanguínea (2) Hidratación endovenosa (3) Analgésicos (4) AINES (5) Sedantes (6) Uso de diuréticos (7) Vitamina K (8) Otra:</p>
---	--

(7) Otro: _____ (Especificar)	(Especificar)
64. ¿Tuvo profilaxis contra tétanos? (1) SI (2) NO 65. Indicación de profilaxis: (1) NO disponibilidad de vacuna (2) Herida contaminada (3) Protegido (4) No protegido (5) Otros: _____ (Especificar)	66. Empleo de antitoxina tetánica: (1) SI (2) NO Dosis empleada: _____ Vía: _____

XI. ALTA HOSPITALARIA:

67. Indicación del alta: (1) Alta Médica (2) Retiro voluntario (3) Transferencia (4) Fuga (5) Fallecido

XII. EVOLUCION AL ALTA:**68. Condición al momento del alta:**

(1) Curado (2) Mejorado (3) Complicado (4) Otro _____
(Especificar)

XIII. SECUELAS TEMPRANAS:

69. Incapacidad Física: (1) SI (2) NO

70. Disfunción motora: (1) SI (2) NO

71. Causa de Incapacidad o Disfunción Motora:

(1) Pérdida de masa muscular (2) Fibrosis musculotendínea (3) Anquilosis articular

(4) Compromiso nervioso (5) Amputación (5) Ceguera

Otra: _____
(Especificar)

XIV. EXÁMEN DE LABORATORIO**72. Realización de Exámenes:** (1) SI (2) NO

	Inicial	Control	Alta
Fecha:	(____/____/____)	(____/____/____)	(____/____/____)
Perfil coagulación:			
TTP	_____	_____	_____
TP	_____	_____	_____
TC	_____	_____	_____
TS	_____	_____	_____
Fibrinógeno	_____	_____	_____
Hemograma	_____	_____	_____
Hb/Hto	_____	_____	_____
Plaquetas	_____	_____	_____
Urea	_____	_____	_____

Creatinina	_____	_____	_____
Examen de orina	_____	_____	_____
Otros	_____		

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Villard, J. El veneno de Lachesis muta. Pub. del Museo de Historia Natural de Lima; Serie A Zoología Año 1 N°1; 1948
- 2 Pesce H, Lumbreras H. Ofidismo en Lima por Bothrops pictus. Anales de la Facultad de Medicina UNMSM; 1957 39(3): 1152-1187
- 3 Arévalo, J. Ofidismo en Loreto - Tesis de bachiller. Lima. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1965
- 4 Meneses O. Ofidios y ofidismo en el Perú. Rev Inst Zoonosis e Invest Pecua 1974; II(3-4): 69-84
- 5 Delgado A, Pesce H. La fauna ponzoñosa del valle del Rímac. Anales Facultad Medicina UNMSM; 1976; 50: 105-207
- 6 Campbell JA, Lamar WW. The venomous reptiles of Latin America. The Herpetologist' League. Pub. Museum Natural History, Pittsburgh, U.S.A. 1989
- 7 Carrillo de Espinoza N. Arañas y serpientes muy venenosas en el departamento de Lima. Pub. Sección Herpetología Museo de Historia Natural "Javier Prado" Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Serie A Zoología. 1977
- 8 Meneses O. Ofidismo. Bol Inst Nac Salud (Lima-Perú) 1981; 2(1): 18-20
- 9 Carrillo de Espinoza N. Contribución al conocimiento de las serpientes venenosas del Perú de las familias Viperidae, Elapidae e Hydrophiidae. Pub. Sección Herpetología Museo de Historia Natural "Javier Prado" Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Serie A. 1983
- 10 Asencios H, Cutti F. Animales Venenosos del Perú. Bol Inst Nac Salud (Lima-Perú); 1987
- 11 Sánchez M y col. Ofidismo en Sepagua. Bol SPEIT 1998; 7: 18-20
- 12 Carrillo de Espinoza N. Nombres populares de los reptiles en el Perú. Bol. Lima N° 70: 23-8. 1990
- 13 Becak W. Normas Gerais para Tratamento dos Acidentes Humanos por Animais Peçohentos. Instituto Butantan. Brasil, 3º Rempressáo; 1986

- 14 Faria C et al. Manual de Diagnóstico e Tratamento dos Acidentes Ofídicos. Fundação Nacional de Saude. Brasil, 1^o Reimpressáo; 1991
- 15 Silva J. Las serpientes del género Bothrops en la amazonía colombiana. Act Med Colomb 1989; 14(3): 148-165
- 16 Yarlequé A. Investigación en venenos de serpientes. Alma Máter UNMSM, Lima 1992; 2:61-77
- 17 Zavaleta A. Química y Farmacología del Veneno de Serpientes. Rev Quimica Junio 1990; 4(1)
- 18 Ministerio de Salud del Perú. Norma Operativa sobre Prevención y Tratamiento de accidentes por animales ponzoñosos. Lima - Perú; 1995
- 19 Azevedo-Marquez MM et al. Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brasil. Toxicon 1985; 23(4): 631-6
- 20 Kamiguti et al. Alterations of the blood coagulation system after accidental human inoculation by *Bothrops jararaca* venom. Braz J Med Biol Res 1986; 19(2): 199-204
- 21 Domingos MO et al. The humoral immune responses of patients by the snake *Bothrops jararaca*. Toxicon 1990; 28(6): 723-6
- 22 Maruyama M et al. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in patients bitten by *Bothrops*. Thromb Haemost 1990 Junio 28; 63(3): 449-53
- 23 Barral-Netto M et al. Serum levels of bothropic venom in patients without antivenom intervention. Am J Trop Md Hyg 1991 Dec; 45(6): 751-4
- 24 Bjarnason JB, Fox JW. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. Pharmacol Ther 1994; 62(3): 325-72
- 25 Bolaños R, Rosas O, Ulloa C. Aspectos biomédicos de cuatro casos de mordedura de serpiente por *Lachesis muta* en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1992; 30(1): 53-58
- 26 Barraviera B et al. Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus durissus terrificus* snakes in Botucatu (State of Sao Paulo, Brazil). Rev Inst Med Trop San Paulo 1995 Jan-Feb; 37 (1): 63-9

- 27** Cardoso DF, Mota I. Effect of *Crotalus* venom on the humoral and cellular immune response. *Toxicon* 1997 Apr; 35(4): 607-12
- 28** de Andrade JG et al. Bacteriologic study of abscesses caused by bite of snakes of the genus *Bothrops*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989 Nov-Dec; 31(6): 363-7
- 29** Jorge MT et al. Molestias Infecciosas do Hospital do Servidor Publico Estadual de Sao Paulo (HSP) e do Hospital Vital Brazil (HVB), Instituto Butantan (IB), Sao Paulo. *Rev Inst Med Trop San Paulo* 1990 Jan-Feb; 32(1): 6-10
- 30** Jorge MT et al. Microbiological studies of abscesses complicating *Bothrops* snakebite in humans: a prospective study. *Toxicon* 1994 Jun; 32(6): 743-8
- 31** Amaral CF et al. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon* 1985; 23(6): 877-85
- 32** Cupo P et al. Clinical and laboratory features of South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82(6): 924-9
- 33** Kouyoumdjian JA, Polizelli C. Snake bites by *Bothrops moojeni*: correlation of the clinical picture with the snake bite. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989 Mar-Apr; 31(2): 84:90
- 34** Ribeiro LA, Jorge MT. Changes in blood coagulation time in patients bitten by young and adult *Bothrops jararaca* snakes. *Rev Hosp Clin Fac Med ao Paulo* 1989 Jul-Aug; 44(4): 143-5
- 35** Barraviera B et al. A retrospective study of 40 victims of *crotalus* snake bites. Analysis of the hepatic necrosis observed in one patient. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989 Jan-Mar; 22(1): 5-12
- 36** Cupo P, Azevedo-Marquez MM, Hering SE. Acute myocardial infarction - like enzyme profile in human victims of *Crotalus durissus terrificus* envenoming. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 May-Jun; 84(3): 447-51
- 37** De Siqueira JE et al. Myocardial lesions after snake bites by the *Crotalus durissus terrificus* species (rattlesnake). A case report. *Arq Bras Cardiol* 1990 May; 54(5): 323-5

- 38** Caiaffa WT et al. Snake bite and antivenom complications in Belo Horizonte, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 Jan-Feb; 88 (1): 81-5
- 39** Iuan FC et al. Evaluation of platelet number and function and fibrinogen level in patients bitten by snakes of the *Bothrops* genus. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995 Jan-Mar; 28(1): 19-24
- 40** Lebrao ML et al. Evaluation of deaths by accidents with venomous snakes in the State of Sao Paulo, 1988/1989. *Rev Assoc Med Bras* 1995 Sep-Oct; 41(5): 343-7
- 41** Vijeth SR et al. Correlation of renal status with hematology profile in viperine bite. *Am J Trop Med Hyg* 1997 Feb; 56(2): 168-70
- 42** Jorge MT et al. Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: case report and review of the literature. *Toxicon* 1997 Apr; 35(4): 454-54
- 43** Bond RG, Burkhart KK. Thrombocytopenia following timber rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med* 1997 Jul; 30(1): 40-4
- 44** Cowin DJ et al. Long-term complications of snake bite to the upper extremity. *J South Orthop Assoc* 1998 Fall; 7(3): 205-11
- 45** Thomas L et al. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 Sep-Oct; 92(5): 542-5
- 46** Jorge MT et al. Prognostic factors for amputation in the case of envenoming by snakes of the *Bothrops* genus (*Viperidae*). *Ann Trop Med Parasitol* 1999 Jun; 93(4): 401-8
- 47** Reimers AR et al. Are anaphylactic reactions to snake bites immunoglobulin K-mediated? *Clin Exp Allergy* 2000 Feb; 30(2): 276-82
- 48** Minton SA et al. An enzyme-linked immunoassay for detection of North American pit viper venoms. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984; 22(4): 303-16
- 49** Viravan C et al. ELISA confirmation of acute and pant envenoming by the monocellate Thai cobra (*Naja kaouthia*) *Am J Trop Med Hyg* 1986 Jan; 35(1): 173-81

- 50** Ho M et al. A critical reappraisal of the use of enzyme-linked immunosorbent assays in the study of snake bite. *Toxicon* 1986; 24(3): 211-21
- 51** Minton SA. Present tests for detection of snake venom: clinical applications. *Ann Emerg Med* 1987 Sep; 16(9): 932-7
- 52** Pukrittayakamee S et al. A competitive radioimmunoassay using a monoclonal antibody to detect the factor X activator of Russell's viper venom. *Toxicon* 1987; 25(7): 721-9
- 53** Labrousse H et al. Development of a rapid and sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measuring venom antigens after an experimental snake bite. *Toxicon* 1988; 26(12): 1157-67
- 54** Heneine LG. Development of a species-specific ELISA for Brazilian pit-viper venoms. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23(6-7): 585-8
- 55** Chinonavanig L et al. Diagnosis of snake venoms by a reverse latex agglutination test. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29(4): 493-503
- 56** Chavez-Olortegui C et al. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between *Bothrops atrox* and *Lachesis muta muta* venoms. *Toxicon* 1993 Apr; 31(4): 417-25
- 57** Sjostrom L et al. Development and clinical application of immunoassays for European adder (*Vipera berus berus*) venom and antivenom. *Toxicon* 1996 Jan; 34(1): 91-8
- 58** Chavez-Olortegui et al. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between the venoms of Brazilian *Bothrops* species and *Crotalus durissus*. *Toxicon* 1997 Feb; 35(2): 253-60
- 59** Selvanayagan ZE et al. ELISA for the detection of venoms from four medically important snakes of India. *Toxicon* 1999 May; 37(5): 757-70
- 60** Hermoza M, Jara J. Mordeduras de serpientes en niños. *Anales del CMP* 1982; I-1(2): 84-94
- 61** Valladolid J, Cruz J, Angeles A. Mordeduras de Serpientes: Hospital Yurimaguas, 1974-1981. Libro de Resúmenes de Temas Libres. III Congreso Regional de Medicina. Trujillo; 3-7 Octubre 1983; Resumen 113.

- 62** Maguiña C, Lumbreras H. Ofidismo en el Hospital Cayetano Heredia (1976-1986). Libro de Resúmenes IV Jornada UPCH. Lima; 8-19 Set 1986; Resumen 298
- 63** Pernaz G. Ofidismo: estudio retrospectivo de 103 casos en el Hospital General de La Merced (Chanchamayo - Junín). Tesis de Bachiller en Medicina, UPCH. Lima
- 64** Chang J, Zavaleta A. Ofidismo en el Hospital General de La Merced: Estudio retrospectivo de 116 casos. Diagnóstico 1987; 20(4): 115-120
- 65** Uribe L. Ofidismo en el Hospital Regional Cayetano Heredia de Piura y Fauna Ofídica en el Departamento de Piura. Diagnóstico 1987; 19(6): 178-183
- 66** Zavaleta A, Alvarez H, Maguiña C, Sanabria H. Ofidismo en Lima por *Bothrops pictus* "Jergón de Costa" Aspectos Clínicos. Diagnóstico 1987; 20(3): 78-83
- 67** Rodríguez J, Calderón J. Ofidismo en el Hospital de Apoyo de Tarapoto 1968-1990. Acta Médica 1991; 15(2): 9-15
- 68** Ribeiro LA, Jorge MT. Epidemiology and clinical picture of accidents by adult and young snakes *Bothrops jararaca*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1990 Nov-Dec; 32(6): 436-42
- 69** Silveria PV, Nishioka S de A. Non-venomous snake bite and snake bite without envenoming in a Brazilian teaching hospital. Analysis of 91 cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992 Nov-Dec; 34(6): 499-503
- 70** Ribeiro LA et al. Snake bites in the state of Sao Paulo, Brazil. Rev Assoc Med Bras 1993 Jan-Mar; 39(1): 4-7
- 71** Feitosa RF. The epidemiology of accidental bites by venomous snakes in the state of Ceara, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 1997 Jul-Aug; 30(4): 295-303
- 72** Calaffa WT et al. Epidemiological and clinical aspects of snakebite in Belo Horizonte, southeast Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997 Mar-Apr; 39(2): 113-8
- 73** Rojas G et al. Snakebite mortality in Costa Rica. Toxicon 1997 Nov; 35(11): 1639-43

- 74** Ribeiro LA, Jorge MT. Bites by snakes in the genus Bothrops: a series of 3,139 cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997 Nov-Dec; 30(6): 475-80
- 75** Saborio P et al. Snake bite accidents in children in Costa Rica: epidemiology and determination of risk factors in the development of abscess and necrosis. *Toxicon* 1998 Feb; 36(2): 359-66
- 76** Ribeiro LA et al. Deaths caused by venomous snakes in the State of Sao Paulo: evaluation of 43 cases from 1988 to 1993. *Rev Assoc Med Bras* 1998 Oct-Dec; 44(4): 312-8
- 77** Ribeiro LA et al. Bites by the colubrid snake *Philodryas olfersii*: a clinical and epidemiological study of 41 cases. *Toxicon* 1999 Jun; 37(6): 943-8
- 78** Oficina General de Epidemiología. Ministerio de Salud del Perú. Reporte epidemiológico semanal: Junio 2,000.
- 79** Weed HG. Nonvenomous snakebite in Massachusetts: prophylactic antibiotics are unnecessary. *Ann Emerg Med* 1993 Feb; 22(2): 220-4
- 80** Jorge MT, Ribeiro LA. Effect of reduction in the Bothrops antivenin dose administrated in patients bitten by the Bothrops snake. *Rev Assoc Med Bras* 1994 Jan-Mar; 40(1): 59-62
- 81** Thomas L et al. Prevention of thromboses in human patients with Bothrops lanceolatus envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. *Am J Trop Med Hyg* 1995 May; 52(5): 419-26
- 82** Amaral CF et al. Tourniquet ineffectiveness to reduce the severity of envenoming after *Crotalus durissus* snake bite in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Toxicon* 1998 May; 36(5): 805-8
- 83** Rodríguez S. Ofidismo: Aspectos Terapéuticos. *Diagnóstico* 1987; 20(4): 127-128
- 84** Demarini CJ. Ofidismo: Aspectos etiológicos, clínicos y terapéuticos. Tesis Doctoral Univ Cayetano Heredia Lima 1992
- 85** Russell FE. Another warning about electric shock for snakebite. *Postgrad Med* 1987 Oct; 82(5):32

- 86** Ryan AJ. Don't use electric shock for snakebite. *Postgrad Med* 1987 Aug; 82(2): 42
- 87** Johnson EK et al. Electric shocks are ineffective in treatment of lethal effects of rattlesnake envenomation in mice. *Toxicon* 1987; 25(12): 1347-49
- 88** Dart RC, Gustafson RA. Failure of electric shock treatment for rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med* 1991 Jun; 20(6): 659-661
- 89** New RR et al: Liposomal immunisation against snake venoms. *Toxicon* 1985; 23(2): 215-9
- 90** Tun-Pe et al. The efficacy of tourniquets as a first-aid measure for Russell's viper bites in Burma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81(3): 403-5
- 91** Watt G et al. Tourniquet application after cobra bite: delay in the onset of neurotoxicity and the dangers of sudden release. *Am J Trop Med Hyg* 1988 May; 38(3): 618-22
- 92** Howe NR, Meisenheimer JL Jr. Electric shock does not save snakebitten rats. *Ann Emerg Med* 1988 Mar; 17(3): 254-256
- 93** Jurkovich GJ et al. Complications of Crotalidae antivenin therapy. *J Trauma* 1988 Jul; 28(7): 1032-7
- 94** Ruppelt BM et al. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom--I. Analgesic and anti-inflammatory activities. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; 86 Suppl 2: 203-5
- 95** Trevett AJ et al. Tourniquet injury in a Papuan snakebite victim. *Trop Geogr Med* 1993; 45(6): 305-7
- 96** Forks TP. Evaluation and treatment of poisonous snakebites. *Am Fam Physician* 1994 Jul; 50(1): 123-30,135
- 97** Bucarechi F et al. Snake bites in children: antivenom early reaction frequency in patients pretreated with histamine antagonists H1 and H2 and hydrocortisone. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1994 Sep-Oct; 36(5): 451-7
- 98** Vital Brazil O, Vieira RJ. Neostigmine in the treatment of snake accidents caused by *Micrurus frontalis*: report of two cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996 Jan-Feb; 38(1): 61-7

- 99** Kerrigan KR et al. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: prospective, controlled trial. *World J Surg* 1997 May; 21(4): 369-72; discussion 372-3
- 100** Otero-Patiño R et al. A randomized, blinded, comparative trial of one pepsin-digested and two whole IgG antivenoms for Bothrops snake bites in Uraba, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1998 Feb; 58(2): 183-9
- 101** De Rezende NA et al. South American rattlesnake bite (*Crotalus durissus* sp) without envenoming: insights on diagnosis and treatment. *Toxicon* 1998 Dec; 36(12): 2029-32.
- 102** Premawardhena AP et al. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomized, placebo controlled trial. *BMJ* 1999 Apr 17; 318(7190): 1041-3
- 103** Fan HW et al. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites. *BMJ* 1999 May 29; 318(7196): 1451-2
- 104** Li QB et al. Anisodamina as an effective drug to treat snakebites. *J Nat Toxins* 1999 Oct; 8(3): 327-30.
- 105** Heard K, O' Malley GF, Dart RC. Antivenom therapy in the Americas. *Drugs* 1999 Jul; 58(1): 5-15
- 106** Carvalho VT et al. Immunization with liposome-encapsulated *Bothrops jararaca* venom. *Toxicon* 2000 Jun; 38(6): 881-6
- 107** Manrique H y col. Ofidismo en Ucayali. *Bol SPEIT* 2000; en prensa
- 108** Zavaleta y col. Farmacología de venenos y antivenenos de serpiente. *Pub. Inst Nac Salud. Serie de Documentos N° 6.* 1998