



ANTIVENENO CROTÁLICO

(*Crotalus durissus terrificus*)



Instituto Nacional de
Producción de Biológicos

Industria Argentina

Solución Inyectable
Frasco-ampolla de 10 ml

Composición

Fragmentos F(ab')₂ de inmunoglobulinas equinas específicas purificadas, a partir de plasma equino hiperinmune para el veneno de *Crotalus durissus terrificus*, obtenidas por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 10 mg del veneno de *Crotalus durissus terrificus*. Contiene menos de 10 g/dl de proteína y menos de 1% de albúmina.

Excipientes

Fenol	0,35 % (P/V)
Tiomersal	5 mg/dl
Solución fisiológica de cloruro de sodio csp	10 ml

Acción Terapéutica

Neutralización del veneno de la serpiente *Crotalus durissus terrificus*. Código ATC: J06AA03.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento por la mordedura de *Crotalus durissus terrificus* (nombres vulgares: "cascabel", "cascabel sudamericana", "mboi-chini").

El veneno de esta serpiente produce un síndrome neurotóxico y miotóxico, que puede conducir a la muerte por parálisis respiratoria y/o falla renal. La acción neurotóxica es presináptica inhibiendo la liberación de acetilcolina (ACh), lo que da origen a parálisis motoras de tipo flácido. Produce lesiones de fibras musculares esqueléticas (rabdomiólisis) y la precipitación de mioglobina en los túbulos renales puede conducir a la insuficiencia renal aguda.

El veneno NO es hemorrágico y NO produce destrucción tisular en el lugar de la mordedura.

En el lugar de la mordedura los signos locales son mínimos y se caracterizan por eritema leve, acompañado o no de discreto edema a nivel del sitio de introducción de los dientes inoculadores, que en general es el único signo local. Transcurridos algunos minutos tras la mordedura, puede haber hipoestesia o anestesia de la zona mordida. NO existen el dolor mantenido y creciente ni las lesiones locales, que sí se observan en los envenenamientos bothrópicos.

Las manifestaciones generales pueden aparecer rápidamente, pudiendo presentarse visión borrosa, diplopía, anisocoria, disminución de la agudeza visual, ptosis palpebral (facies miasténica), parálisis neuromuscular progresiva, dificultad para hablar, mialgias y oscurecimiento de la orina (mioglobinuria).

Aproximadamente la mitad de los casos pueden presentar trastornos de la coagulación sanguínea hasta incoagulabilidad y manifestaciones generales como náuseas, vómitos, sudores, somnolencia, inquietud o agitación. En los casos graves puede producirse parálisis respiratoria e insuficiencia renal aguda.

Acción Farmacológica

Neutralización de la acción tóxica mediante la unión de los fragmentos F(ab')₂ obtenidos a partir del plasma hiperinmune para los componentes del veneno de *Crotalus durissus terrificus*.

Los fragmentos F(ab')₂ forman inmunocomplejos polivalentes con los diferentes componentes de los venenos, los que pueden ser removidos de la circulación o tejidos por células fagocíticas, siendo así eliminadas las toxinas. La unión de los fragmentos F(ab')₂ con la/s toxina/s puede ocurrir en el plasma o en el líquido intersticial, e incluso puede unirse a la toxina ya fijada a su diana; en ambos casos ocurre la neutralización y/o la remoción de la toxina. Su potencial terapéutico se debe a la afinidad y avidéz mediante la cual los fragmentos F(ab')₂ se unen a sus blancos.

Farmacocinética

Diversos ensayos estudiaron la farmacocinética de fragmentos F(ab')₂ en distintos tipos de envenenamientos. Los mismos presentan un modelo multicompartmental, que puede sufrir modificaciones por la presencia de las toxinas específicas que son antagonizadas por el antiveneno. Existe evidencia experimental sobre una mayor concentración de F(ab')₂ en tejido afectado en forma directa por el veneno. Los fragmentos F(ab')₂ presentan metabolismo intestinal y hepático, y en gran medida no pueden ser filtrados a nivel glomerular, lo cual favorece su circulación plasmática por períodos prolongados. Los complejos Toxina-F(ab')₂ son eliminados mayormente mediante fagocitosis por células del sistema fagocítico mononuclear. El volumen de distribución reportado es de 233 ml/Kg (rango 177-387), la vida media

alfa (de distribución inicial) de 0,3 horas (rango 0,2 a 2,3), la vida media de eliminación terminal de 96 horas (rango 79 a 132) y el clearance de eliminación de 1,67 ml/h/Kg (rango 0,91 a 2,54).

Modo de Administración

La velocidad en la aplicación del antiveneno es muy importante dado que la neurotoxina principal del veneno (crotoxina) se introduce dentro de las terminaciones presinápticas haciéndose inaccesible al antiveneno. Por lo tanto, el tiempo de administración óptimo y recomendado es antes de las 2 horas de ocurrido el accidente para maximizar el resultado del tratamiento; estando indicada la aplicación aún superado este periodo de tiempo.

La vía de administración es endovenosa por goteo a través de soluciones parenterales. La dosis total se debe diluir en 100 ml o 200 ml de solución parenteral, según la masa corporal del paciente. Inicialmente se aplicará con goteo lento para observar si se presentan reacciones anafilácticas o anafilactoideas y si así fuere tomar las medidas correspondientes. Se aplica la dosis total estimada según el grado de envenenamiento de una sola vez. En ausencia de reacciones adversas se pasará la dosis total del antiveneno en 30 minutos o en un tiempo máximo de 1 hora, para asegurar la eficacia del tratamiento.

Si hubiese reacciones adversas, tras estabilizar al paciente se pasará el antiveneno en tiempos similares de ser posible.

Posología

Las dosis recomendadas por la **“Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de los envenenamientos ofídicos”**, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (Edición 2014), para el tratamiento del envenenamiento por *Crotalus durissus terrificus* según el cuadro clínico, son las siguientes

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DOSIS A APLICAR
LEVE: escasa signo-sintomatología neurotóxica de aparición tardía, sin mialgias ni alteración del color de la orina, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	5 frasco-ampolla
MODERADO: presencia de signo-sintomatología neurotóxica de instalación precoz, mialgias discretas, con o sin alteración del color de la orina, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	10 frasco-ampolla
GRAVE: neurotoxicidad evidente e importante, facies miasténica, debilidad muscular, mialgias generalizadas, orina oscura, oligoanuria hasta la instalación de insuficiencia renal aguda, con o sin alteración de la coagulación sanguínea.	20 frasco-ampolla

Las dosis en niños y adultos son similares, NO se dosifica por masa corporal.

Contraindicaciones

No se conocen.

En caso de envenenamiento, la única herramienta terapéutica es el uso de antiveneno. En casos de alergia conocida a las proteínas de equinos, debe aplicarse igualmente con la premedicación necesaria para disminuir las manifestaciones alérgicas. Debe administrarse siempre en un centro sanitario bajo supervisión médica y con la infraestructura para poder tratar un choque anafiláctico si este se presentara.

Advertencias

Su aplicación debe realizarse bajo estricta vigilancia médica y con los elementos necesarios para tratar una reacción anafiláctica y preferentemente en un centro médico con la infraestructura necesaria para enfrentar este tipo de evento.

Antes de administrar sueros de origen equino (heterólogo) el médico debe evaluar cualquier antecedente de asma, alergia, administraciones previas de suero equino o reacciones alérgicas por contacto o exposición a caballos o a los componentes del antiveneno. Los pacientes con estos antecedentes pueden generar serias reacciones anafilácticas luego de la administración. Sin embargo, aún ante el dato certero de alergia a las proteínas de equino o el conocimiento de la previa sensibilización a antivenenos y la posible o certera ocurrencia de una reacción adversa, el antiveneno debe aplicarse, tomando los recaudos antes mencionados.

Precauciones

No se han descripto hasta el momento reportes de interacciones medicamentosas y de otros géneros. No se han descripto hasta el momento reportes sobre la ingesta accidental y respecto a la sobredosis.

No hay datos disponibles hasta el momento para su uso en mujeres embarazadas (deberá evaluarse la relación riesgo/beneficio de su administración). En casos de envenenamiento conviene suspender la lactancia hasta que la paciente sea dada de alta. Esto no es debido a ninguna acción perjudicial del antiveneno sino a la posibilidad de que componentes del veneno sean excretados por la leche.

No se comunicaron por su uso efectos sobre la capacidad de realizar labores físicas rutinarias.

La dosis a aplicar es en función del cuadro de envenenamiento, independientemente de la edad y de la masa corporal del paciente.

El volumen en el cual se disuelve la dosis deberá ser evaluado en función del estado clínico del paciente.

Reacciones Adversas

Los antivenenos se producen por medio de la inmunización de animales, por este motivo ante su aplicación existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden ser 1) inmediatas: reacciones anafilácticas o reacciones anafilactoideas, o 2) tardías: hipersensibilidad tardía o "enfermedad del suero".

1) Reacciones adversas inmediatas

Las reacciones anafilácticas son poco frecuentes. Se producen en pacientes alérgicos presensibilizados a las proteínas del equino.

Las reacciones anafilactoideas son más comunes. Producen un síndrome clínicamente similar al anafiláctico, pero desencadenado por causas NO alérgicas. Ocurren por la unión de factores del complemento a restos de cadena pesada de las inmunoglobulinas o a complejos macromoleculares por agregación de complejos antígeno-anticuerpo y/o agregados de inmunoglobulinas. Los antivenenos que presenten agregados de proteínas o poco purificados o con altas cargas proteicas, pueden activar la cascada del complemento y desencadenar una reacción anafilactoidea.

Las reacciones anafilactoideas, si bien inmediatas, a diferencia de las anafilácticas, dependen de la dosis de antiveneno y retrogradan al suspenderse su administración.

2) Reacciones tardías ("Enfermedad del suero").

Reacciones tardías ("Enfermedad del suero"). Se producen a los 7-15 días de la aplicación del antiveneno. Al ser los antivenenos proteínas heterólogas, el sistema inmune los reconoce como tales y monta una respuesta inmune hacia los antivenenos. Los anticuerpos así generados por el paciente, se unen al antiveneno inyectado, formando complejos inmunes que se depositarán en paredes vasculares.

Sobre éstos, actúan el sistema del complemento o los leucocitos, causando vasculitis, que puede manifestarse como rash cutáneo, artralgias, glomérulonefritis. Estas reacciones una vez diagnosticadas, son fácilmente tratables.

Sobredosificación

No hay información disponible al respecto.

Realice siempre la consulta a un Centro de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica, o a un Centro de Información sobre Venenos Animales.

- Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160
- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247 / 0800-444-8694

Condiciones de Conservación y Almacenamiento

Debe conservarse entre 2°C y 8°C. **NO congelar.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Condición de Venta

Uso bajo prescripción médica. Distribución gratuita en el territorio de la República Argentina. Prohibida su venta en el país.

Instituto Nacional de Producción de Biológicos, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán". Av. Vélez Sarsfield 563, C1282AFF, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Claudio Bonel - Farmacéutico – MN 12.410.