



ANTIVENENO LOXOSCELÍCO

(*Loxosceles laeta*)



Instituto Nacional de
Producción de Biológicos

Industria Argentina

Solución Inyectable
Frasco-ampolla de 5 ml

Composición

Fragmentos F(ab')₂ de inmunoglobulinas equinas específicas purificadas, a partir de plasma equino hiperinmune para el veneno de arañas del género *Loxosceles* obtenidos por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 950 DMN (dosis mínimas necrotizantes en piel de conejo) del veneno de *Loxosceles laeta*. 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 | 5 ml |

Acción Terapéutica

Neutralización del veneno de especies de arañas del género *Loxosceles*. Código ATC: J06AA.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la inoculación del veneno de arañas del género *Loxosceles* (nombres vulgares: "araña marrón", "violinista"; "araña de los rincones", "asesina", "monje dorado", "reclusa", "araña de los cuadros", "araña parda").

El envenenamiento puede presentarse como dos formas clínicas: Loxoscelismo cutáneo o cutáneo-necrótico y Loxoscelismo sistémico o cutáneo visceral o cutáneo-viscero-hemolítico.

La mordedura generalmente ocurre cuando la araña se siente agredida, al ser comprimida contra la superficie corporal, por lo cual las lesiones mayormente suelen observarse en la cara interna de los miembros, axilas, región inguinal, en región glútea, tronco.

El período de latencia entre la mordedura y la aparición de los signos clínicos puede variar entre minutos y pocas horas, en la forma cutánea, y hasta 12 h a 48 h en la forma sistémica.

El veneno de las *Loxosceles* contiene varios componentes de los cuales los de mayor importancia toxicológica y responsables del cuadro de envenenamiento son esfingomielinasas-D. Poseen acción dermonecrótica y también pueden causar hemólisis y coagulación intravascular diseminada. Se observó además que el veneno puede estimular la producción de interleuquinas inflamatorias, de anión superóxido y la liberación de factor de necrosis tumoral alfa, y activar las metaloproteinasas de la matriz extracelular.

Loxoscelismo cutáneo: localmente en el momento de la mordedura se produce una sensación punzante, que muchas veces pasa desapercibida, luego de la cual aparece dolor urente o quemante acompañado de edema local. En el sitio de la mordedura se forma una pápula, que puede evolucionar a una placa eritematosa o adoptar las características de placa "livedoide" o marmórea (áreas equimóticas que alternan con áreas pálidas isquémicas brindando un aspecto marmolado). La lesión se rodea de un halo claro, quedando bien delimitada en las primeras 24 horas a 48 horas. La placa se transforma en escara alrededor de la segunda o tercera semana, la cual deja una úlcera al desprenderse.

Las mordeduras que ocurren en zonas del tegumento con abundante tejido laxo (por ejemplo en la cara) pueden presentar únicamente edema y dolor, sin la típica lesión cutánea necrótica (Loxoscelismo cutáneo edematoso).

El cuadro local puede acompañarse de compromiso leve o moderado del estado general con astenia, hipertermia, escalofríos, cefalea, exantema morbiliforme, prurito, petequias, mialgias, irritabilidad, visión borrosa, somnolencia, náuseas y/o vómitos.

El veneno presenta actividad miotóxica.

Loxoscelismo cutáneo-visceral o viscerohemolítico: el envenenamiento sistémico es considerado grave, siendo responsable de cuadros hemolíticos, con manifestaciones cutáneo-visceralas que pueden causar una mortalidad importante. En estos casos, además del daño local, se produce hemólisis intravascular mediada por complemento y suele observarse coagulación intravascular diseminada (CID) y vasculitis.

En el envenenamiento sistémico, a los signos locales se le agregan manifestaciones generales que son consecuencia de la hemólisis intravascular: anemia hemolítica, escalofríos, hipertermia, hematuria, hemoglobinuria e ictericia. La hemólisis, la CID y las otras alteraciones (como mioglobinuria) pueden conducir a la insuficiencia renal aguda y muerte. La plaquetopenia constituye el primer indicio de progresión a la CID.

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 especies de *Loxosceles*.

Los fragmentos $F(ab')_2$ forman inmunocomplejos polivalentes con los diferentes componentes del veneno, 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 las toxinas 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 vía de administración es la endovenosa por goteo a través de soluciones parenterales. La dosis total se debe diluir en 100 ml a 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 de forma rápida.

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

Los antivenenos han demostrado ser eficaces cuando se administran dentro de las primeras 24 horas a 36 horas de ocurridas las picaduras. En los casos cutáneo viscerales deben aplicarse siempre, aún transcurridas más de 36 horas desde la picadura.

Posología

Las dosis recomendadas por la “**Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de los envenenamientos por arañas**”, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (Edición 2012), para el tratamiento de los envenenamientos por arañas del género *Loxosceles* según el cuadro clínico, son las siguientes:

| CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL LOXOSCELISMO | DOSIS A APLICAR | OBSERVACIONES |
|--|-------------------|---|
| CUTÁNEO | 5 frasco-ampolla | <i>La vía de elección es la endovenosa. Los antivenenos han demostrado ser eficaces cuando se administran dentro de las primeras 24-36 horas de ocurridas las picaduras. En los casos cutáneoviscerales deben aplicarse siempre, aún transcurridas más de 36 horas desde la picadura.</i> |
| CUTÁNEO - VISCERAL | 10 frasco-ampolla | |

Notas:

- 1) Si bien el antiveneno se produce inmunizando equinos con veneno de *Loxosceles laeta*, estudios experimentales muestran que es capaz de neutralizar el veneno de otras especies de *Loxosceles* americanas.
- 2) **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 descrito hasta el momento reportes de interacciones medicamentosas y de otros géneros.

No se han descrito 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, glomerulonefritis. Estas reacciones una vez diagnosticadas, son fácilmente tratables.

Sobredosificación

No hay información disponible al respecto.

600-IAV-005-00

INSTRUCTIVO DE USO

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.