



ANTIVENENO ESCORPIÓNICO

(*Tityus trivittatus*)



Instituto Nacional de
Producción de Biológicos

Industria Argentina

Solución Inyectable
Frasco-ampolla de 2 ml

Composición

Fragmentos F(ab')₂ de inmunoglobulinas equinas específicas purificadas, a partir de plasma equino hiperinmune para el veneno de escorpiones del género *Tityus* obtenidos por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 50 DL₅₀ (dosis letales medias en ratón) del veneno de *Tityus trivittatus*. 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.	2 ml

Acción Terapéutica

Neutralización del veneno de escorpiones del género *Tityus*. Código ATC: J06AA.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la inoculación del veneno de escorpiones del género *Tityus*.

El veneno de escorpiones (también llamados alacranes) tiene efecto neurotóxico y sus toxinas ejercen su acción, principalmente, sobre los canales de sodio, modificando el potencial de membrana de tejidos excitables. Esto conduce a una liberación irregular y desordenada de acetilcolina y catecolaminas, afectando en especial las terminaciones del sistema nervioso autónomo, generando lo que se denomina "tormenta autonómica". También algunas de sus toxinas tienen acción proinflamatoria. El veneno genera alteraciones en los pulmones y corazón que son las responsables de los efectos cardiovasculares y el distress respiratorio que se producen en los casos graves de envenenamiento.

Localmente, en el sitio de puntura hay un dolor agudo, punzante y muy intenso, que suele extenderse hacia regiones contiguas. Puede observarse un edema leve. Otras manifestaciones locales son sensación de hormigueo o hipoestesia local, pudiendo agregarse contracciones musculares fibrilares en el área afectada, piloerección y sudoración localizada, sin producción de daño tisular.

En las manifestaciones generales (su aparición es más común en niños, siendo rara en mayores de 12 años), a lo descrito anteriormente pueden agregarse alteraciones cardiovasculares (taquicardia seguida de bradicardia), respiratorias (taquipnea, bradipnea, disfunción respiratoria, signos compatibles con edema agudo de pulmón, o distress respiratorio), hipersecreción glandular (sialorrea, rinorrea, epífora con el agregado de sudoración), cefalea, palidez, hipotermia, frialdad de los miembros. En niños mayores puede haber dolor abdominal intenso, pudiendo observarse, en los casos graves, diarrea y vómitos que cuando son profusos, son considerados como un signo de gravedad, al igual que los trastornos del sensorio como confusión, que puede alternarse con excitación psicomotriz, temblores y/o convulsiones tónico-clónicas. Otras manifestaciones cardiovasculares que pueden observarse son arritmias, disminución de la fracción de eyección, prolapso de válvulas, las que conducen al fallo cardíaco.

Cuando se produce un envenenamiento sistémico (moderado o grave), es necesaria la internación, en unidad de terapia intermedia o intensiva, para realizar el monitoreo cardíaco continuo y el control estricto del medio interno. Esta práctica (antiveneno + internación en terapia) se ha demostrado que reduce las tasas de mortalidad en los envenenamientos escorpiónicos.

Acción Farmacológica

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

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. De allí la importancia de su rápida aplicación.

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 del antiveneno es endovenosa rápida, pudiendo aun ser aplicado en forma de bolo. Puede ser diluido en escasa cantidad de solución parenteral, en no más de 20 ml, dado que las reacciones alérgicas o anafilactoideas son raras en estos casos, debido al alto nivel de catecolaminas circulantes con que cursan estos envenenamientos. La administración del total de la dosis debe realizarse en una única vez.

La velocidad en la aplicación del antiveneno es muy importante dado que las neurotoxinas se fijan rápidamente a sus blancos, disminuyendo la eficacia del antiveneno una vez fijadas. Por lo tanto, el tiempo de administración ideal, sería antes de los 30 minutos de ocurrido el accidente, siendo el tiempo máximo recomendado el de dos horas, dado que la toxina comienza a desaparecer de la circulación por estar fijándose al tejido nervioso.

Aún transcurridas las dos horas posteriores a la mordedura, el antiveneno debe aplicarse igualmente, si bien en este caso su utilidad se verá muy disminuida.

Posología

Las dosis recomendadas por la “**Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica del envenenamiento por escorpiones**”, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (Edición 2011), para el tratamiento de los envenenamientos por escorpiones del género *Tityus* según el cuadro clínico, son las siguientes:

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DOSIS A APLICAR (#)
LEVE: signo-sintomatología local exclusivamente. Puede haber alteraciones generales relacionadas con el dolor agudo. (*)	No se aplica antiveneno
MODERADO: síndrome local acompañado de síntomas sistémicos como sudoración discreta, náuseas, vómitos ocasionales, sin compromiso hemodinámico y respiratorio de importancia. (*)	2 a 4 frasco-ampolla
GRAVE: a los síntomas anteriores se agregan una o más de las siguientes manifestaciones clínicas: confusión mental que alterna con excitación psicomotriz, taquicardia seguida de bradicardia, vómitos profusos y frecuentes (**) aparición precoz de sialorrea, rinorrea y epífora, hipotermia, palidez, frialdad de los miembros, bradipnea, crisis de sudoración.	4 a 6 frasco-ampolla

Notas:

- Si bien el antiveneno se produce inmunizando equinos con veneno de *Tityus trivittatus*, estudios experimentales muestran que es capaz de neutralizar el veneno de otras especies de *Tityus* de Argentina.

- Los pacientes con cuadros graves pueden presentar shock con hipo o hipertensión.

(*) Puede haber taquicardia e hipertensión leve secundaria al dolor. Deben diferenciarse las alteraciones como taquicardia y elevación de la tensión arterial transitorias causadas por el dolor agudo, de aquellas alteraciones provocadas por el veneno que afectan el sistema cardiovascular y la hemodinamia. Las primeras remiten en el período de observación diagnóstica.

(**) Los vómitos profusos y frecuentes son signo de mal pronóstico.

(#) Se sugiere neutralizar no menos de 150 DL₅₀ en los moderados y no menos de 300 DL₅₀ en los casos graves. Siempre leer en el prospecto la capacidad neutralizante de cada frasco-ampolla (expresada en la cantidad de DL₅₀ que neutraliza), pues es levemente variable en cada lote, si bien la neutralización por frasco-ampolla no es menor de 50 DL₅₀.

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 y en un centro sanitario con la infraestructura para poder tratar un shock anafiláctico si este se presentara.

Advertencias

Su aplicación debe realizarse por un profesional de la salud capacitado y 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. Aún ante el dato certero de alergia a las proteínas de equino o el conocimiento de la previa sensibilización a los antivenenos y la posible o certera ocurrencia de una reacción adversa, el antiveneno debe aplicarse, tomando los recaudos antes mencionados.

Sin embargo, en el caso del uso de los antivenenos escorpiónicos, las reacciones anafilácticas o anafilactoideas no son comunes ya que pueden estar total o parcialmente antagonizadas debido al alto nivel de catecolaminas circulantes que hay en estos envenenamientos.

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 sobre su seguridad 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.

Reacciones Adversas

Si bien los antivenenos se producen por medio de la inmunización de animales, y por este motivo ante su aplicación existe el riesgo de reacciones de hipersensibilidad (estas pueden ser inmediatas como las reacciones anafilácticas o reacciones anafilactoideas, o tardías como la "enfermedad del suero"), en los envenenamientos por escorpiones, las inmediatas no son habituales. Esto es debido al alto nivel de catecolaminas circulantes que hay en los envenenamientos escorpiónicos moderados y graves, que son los que requieren el uso de antiveneno.

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 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.

Si bien estas son poco frecuentes por el alto nivel de catecolaminas circulantes durante el envenenamiento escorpiónico, de presentarse se debe realizar la terapéutica usual para estos casos, siempre recordando que se está frente a un paciente con sobrecarga adrenérgica.

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.

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.