



ANTIVENENO BOTHRÓPICO BIVALENTE

(*Bothrops alternatus* - *Bothrops neuwiedii*)



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 neutralizar venenos de *Bothrops alternatus* y de especies del grupo *Bothrops neuwiedii* (*Bothrops diporus* y afines), obtenidas por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 25 mg del veneno de *Bothrops alternatus* y 15 mg de veneno de especies del Grupo *Bothrops neuwiedii* (*Bothrops diporus* y afines). 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 las serpientes *Bothrops alternatus* y Grupo de especies *Bothrops neuwiedii* (*Bothrops diporus* y afines). Código ATC: J06AA03.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la mordedura de las serpientes *Bothrops alternatus* (nombres vulgares: "yará", "yará grande", "cruera", "urutú") y de especies del Grupo *B. neuwiedii* (*B. diporus* y afines, nombres vulgares: "yará", "yará chica", "yará", "cabeza candado", "yará pintada", "yará overa").

Nota: estudios experimentales muestran que este antiveneno neutraliza también las actividades tóxicas de los venenos de *B. jararacussu* (nombres vulgares: "yarácusú", "tapete dorado", "surucú-apaté"), *B. jararaca* (nombres vulgares: "yará", "queimadora"), *B. moojeni* (nombres vulgares: "caisaca", "lanzadera"), *B. cotiara* (nombre vulgar: "yará de panza negra") y *B. ammodytoides* (nombres vulgares: "yará ñata", "yará patagónica").

El veneno de estas serpientes produce un síndrome histotóxico – hemorrágico – hipotensivo que puede conducir a la muerte. Si bien el veneno de las distintas especies de *Bothrops* no es idéntico, el envenenamiento se traduce en un cuadro clínico similar. En el lugar de la mordedura los signos comienzan inmediatamente tras la inoculación del veneno: se presenta inflamación, dolor muy intenso, un edema que no deja signo de Godet, equimosis, ampollas de contenido sero-hemático. Puede observarse la impronta de los dos (o uno) de los dientes inoculadores de veneno. En el transcurso de los días la lesión local puede progresar a la necrosis en un porcentaje pequeño de casos que puede llegar a ser profunda con pérdida de gran extensión de tejido muscular. Puede incluso llegar a causar la pérdida de extremidades. Potenciales secuelas invalidantes son la amputación de falanges o de todo un dedo o cicatrices retractiles con alteración anátomo-funcional del área comprometida.

Pueden también presentarse manifestaciones generales, que comienzan a observarse aproximadamente a los 30 minutos posteriores a la mordedura y consisten en trastornos de la coagulación sanguínea hasta la incoagulabilidad, que se traducen en alteraciones en el coagulograma (tiempo de coagulación, tiempo de protrombina) con o sin hemorragias (gingivorragia, epistaxis, hematemesis, melena y hematuria). Pueden existir otras como: epigastralgia, náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, que en muchas ocasiones son premonitorias de la evolución al choque circulatorio. Puede existir compromiso renal que se traduce en disminución de la diuresis y alteraciones hidroelectrolíticas. Puede evolucionar a insuficiencia renal aguda sobre todo si el manejo terapéutico no es adecuado y la administración del antiveneno se retrasa.

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 las especies de *Bothrops* citadas.

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 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 dos horas. Si hubiese reacciones adversas, tras estabilizar al paciente se pasará el antiveneno en tiempos similares de ser posible. Si no hay respuesta al tratamiento (uno de los indicadores es el tiempo de coagulación, que debería comenzar a mejorar tras 4 h a 6 h de la aplicación del antiveneno) puede repetirse la dosificación (aplicando el 50% de la dosis estimada de acuerdo a lo descripto).

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 de los envenenamientos *bothrópicos* según el cuadro clínico, son las siguientes:

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DOSIS A APLICAR
LEVE: dolor y edema local mínimo, manifestaciones hemorrágicas discretas o ausentes, habitualmente con alteración del tiempo de coagulación.	2 a 4 frasco-ampolla
MODERADO: dolor y edema que afecta más de un segmento anatómico, acompañado o no de alteraciones hemorrágicas locales o sistémicas, habitualmente con alteración del tiempo de coagulación.	4 a 8 frasco-ampolla
GRAVE: edema extenso que puede comprometer todo el miembro, acompañado de dolor intenso. Independientemente del cuadro local existen manifestaciones sistémicas como incoagulabilidad sanguínea, hipotensión arterial, oligoanuria, hemorragias y choque.	más de 8 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 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")

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.

600-IAV-001-00

INSTRUCTIVO DE USO

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.