



ANTIVENENO ELAPÍDICO

(*Micrurus de Argentina*)



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 neutralizar los venenos de especies del género *Micrurus* de Argentina obtenidas por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 5 mg del veneno de especies del género *Micrurus* de Argentina. 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 serpientes de especies de *Micrurus* de Argentina. Código ATC: J06AA03.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la mordedura de especies de *Micrurus* (nombres vulgares: "serpiente de coral", "mboi-chumbé") de Argentina.

El veneno tiene una acción predominantemente neurotóxica. Las toxinas de la mayoría de las especies de Argentina actúan a nivel post-sináptico, y solo las de *M. corallinus* actuarían a nivel pre y post-sináptico. A nivel post-sináptico bloquean la unión de la acetilcolina (Ach) a los receptores colinérgicos nicotínicos en la placa neuromuscular (efecto símil-curare).

A nivel pre-sináptico inhiben la liberación de la Ach de las terminaciones nerviosas.

La sintomatología corresponde a un síndrome neurotóxico de aparición precoz, generalmente dentro de la primera hora de ocurrida la mordedura. Se pueden presentar manifestaciones locales mínimas, con dolor y edema leves, habitualmente se presentan parestesias.

Las manifestaciones generales se caracterizan por el compromiso neuromuscular, motor y sensitivo, que progresa desde el sitio de la mordedura con parálisis de los músculos faciales, faringolaríngeos (crisis de sofocación, sialorrea, disfagia), oculares (ptosis palpebral, oftalmoplejía, anisocoria), causando facies miasténica y puede ocurrir parálisis de los músculos intercostales y el diafragma. La parálisis de los músculos respiratorios puede llevar a la insuficiencia respiratoria y la muerte. Hasta la fecha no se han descrito en humanos alteraciones locales, ni miotoxicidad, ni mioglobinuria provocadas por su mordedura.

Acción Farmacológica

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la mordedura de especies de *Micrurus* (nombres vulgares: "serpiente de coral", "mboi-chumbé") de Argentina.

El veneno tiene una acción predominantemente neurotóxica. Las toxinas de la mayoría de las especies de Argentina actúan a nivel post-sináptico, y solo las de *M. corallinus* actuarían a nivel pre y post-sináptico. A nivel post-sináptico bloquean la unión de la acetilcolina (Ach) a los receptores colinérgicos nicotínicos en la placa neuromuscular (efecto símil-curare).

A nivel pre-sináptico inhiben la liberación de la Ach de las terminaciones nerviosas.

La sintomatología corresponde a un síndrome neurotóxico de aparición precoz, generalmente dentro de la primera hora de ocurrida la mordedura. Se pueden presentar manifestaciones locales mínimas, con dolor y edema leves, habitualmente se presentan parestesias.

Las manifestaciones generales se caracterizan por el compromiso neuromuscular, motor y sensitivo, que progresa desde el sitio de la mordedura con parálisis de los músculos faciales, faringolaríngeos (crisis de sofocación, sialorrea, disfagia), oculares (ptosis palpebral, oftalmoplejía, anisocoria), causando facies miasténica y puede ocurrir parálisis de los músculos intercostales y el diafragma. La parálisis de los músculos respiratorios puede llevar a la insuficiencia respiratoria y la muerte. Hasta la fecha no se han descrito en humanos alteraciones locales, ni miotoxicidad, ni mioglobinuria provocadas por su mordedura.

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 las neurotoxinas principales del veneno se fijan rápidamente a sus blancos, disminuyendo la eficacia del antiveneno una vez fijadas. 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.

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

Nota: Pueden utilizarse fármacos en forma complementaria como neostigmina (que inhibe la acetilcolinesterasa y permite una mayor concentración de acetilcolina en biofase para estimular los receptores). Se debe usar con atropina para disminuir el efecto muscarínico de la neostigmina. También en los casos de parálisis respiratoria está indicado el uso de respirador hasta que el paciente recobre la funcionalidad respiratoria al eliminarse las toxinas a los 7-15 días.

Posología

Los accidentes por *Micrurus* se consideran siempre potencialmente graves por el riesgo de insuficiencia respiratoria por parálisis muscular. Ante un accidente causado por estas serpientes se sugiere la aplicación endovenosa de 10 frasco-ampolla, según la recomendación de la **“Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de los envenenamientos ofídicos”**, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (Edición 2014). **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 el 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.

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.