



ANTIVENENO PHONÉUTRICO

(*Phoneutria nigriventer*)



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 de especies del género *Phoneutria* obtenidas por termocoagulación, precipitación salina y digestión enzimática. Cada frasco-ampolla neutraliza no menos de 7,5 DMM (dosis mínimas mortales en cobayo) del veneno de *Phoneutria nigriventer*. 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 *Phoneutria* ("araña de los bananeros", "armadeira"). Código ATC: J06AA.

Indicaciones

Para el tratamiento del envenenamiento producido por la mordedura de especies de arañas del género *Phoneutria*.

El veneno tiene una acción predominantemente neurotóxica. Las principales toxinas de *Phoneutria* que afectan al ser humano, actúan sobre canales iónicos alterando la transmisión nerviosa en diferentes tejidos.

Las mordeduras ocurren, mayormente, en manos y pies. De inmediato se produce un dolor punzante intenso, que puede irradiarse hacia el tronco. Las marcas de los quelíceros en el sitio de la punción son visibles debido al tamaño de la araña. Puede observarse edema, sudoración, hiperemia y fasciculaciones musculares en la zona mordida y parestesias de todo el miembro afectado.

Cuando hay compromiso sistémico puede haber taquicardia, hipertensión arterial, sudoración profusa, excitación psicomotriz, visión borrosa, vómitos, sialorrea, diarrea y en los casos más severos, hipertonía muscular, priapismo, hipotensión arterial, choque y edema agudo de pulmón. Pueden observarse crisis convulsivas con opistótonos.

El cuadro puede durar varias horas, hasta 24 horas, y podría ocasionar la muerte especialmente en niños pequeños. En los adultos habitualmente sólo se produce dolor y edema local.

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 *Phoneutria*.

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 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 no más de 30 minutos. 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, es 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.

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

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 para el tratamiento de los envenenamientos por arañas del género *Phoneutria* según el cuadro clínico, son las siguientes:

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DOSIFICACIÓN
LEVE: cuadro clínico local, eventualmente taquicardia y agitación secundarios al intenso dolor. Pueden también ser observados eritema y sudoración localizada. El tratamiento es sintomático.	No se aplica.
MODERADO: manifestaciones locales y sistémicas como taquicardia, hipertensión arterial, sudoración profusa, agitación psicomotriz, visión borrosa, vómitos, dolor abdominal, priapismo, sialorrea discreta.	5 frasco-ampolla
GRAVE: son raros en adultos, pero pueden producirse con facilidad en niños. A las manifestaciones anteriormente mencionadas se agregan vómitos frecuentes, bradicardia, hipotensión arterial, insuficiencia cardiaca, arritmias, edema agudo de pulmón, shock, convulsiones, depresión neurológica y coma.	10 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.

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.