

MINISTERIO DE SALUD  
DIVISION DE PLANIFICACION Y PRESUPUESTO  
DEPARTAMENTO DE CALIDAD EN LA RED  
UNIDAD DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS DE SALUD

# EFECTIVIDAD DEL SUERO ANTI-LOXOSCELES

SINTESIS DE EVIDENCIA

Mayo 2002

Informe elaborado por: Dr. Miguel Araujo  
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud  
Departamento de Calidad

Búsqueda Bibliográfica: Dr. Miguel Araujo  
Sra. Patricia Kraemer  
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

Revisión y edición: Dr. Fernando Otaíza  
Jefe Departamento de Calidad  
División de Planificación y Presupuesto

## INDICE

I. INTRODUCCION .....	4
II. OBJETIVO .....	4
III. DESCRIPCION DE LA TECNOLOGIA .....	4
<i>Características de los sueros antiloxosceles</i> .....	4
<i>Recomendaciones disponibles en la literatura</i> .....	5
IV. METODOS .....	6
V. RESULTADOS .....	7
1) <i>Desenlaces relevantes del loxoscelismo</i> .....	7
2) <i>Efectividad del suero antiloxosceles para prevenir las complicaciones del loxoscelismo</i> .....	8
2.1 <i>Estudios en seres humanos</i> .....	8
2.1.1 <i>Estudios analíticos</i> .....	8
2.1.2 <i>Estudios descriptivos: Series de casos</i> .....	9
2.2 <i>Estudios en animales</i> .....	9
2.3 <i>Estudios in vitro</i> .....	10
3) <i>Efectos adversos del suero antiloxosceles</i> .....	10
4) <i>Otros factores a considerar en la decisión de promover el uso de suero antiloxosceles, desde la perspectiva de salud pública</i> .....	10
VI. SINTESIS DE EVIDENCIA Y CONCLUSIONES .....	12
VII. REFERENCIAS .....	13

## I. INTRODUCCION

La posibilidad de haber sido víctima de una picadura por *Loxosceles laeta*, más conocida como “araña de los rincones”, genera gran inquietud en los afectados. Objetivamente, la exposición al veneno puede llegar a ser mortal, producir incapacidad laboral por varias semanas, o dejar secuelas importantes desde el punto de vista estético. La población conoce además sobre la existencia de “antídotos” contra el veneno de la araña, y cada cierto tiempo, la no disponibilidad de estos productos en los hospitales o centros de urgencia genera controversia.

Entre los profesionales, existe un alto nivel de incertidumbre acerca de la efectividad de los preparados, de la oportunidad con que debieran administrarse, y tampoco existe familiaridad con las reacciones adversas a que pueden dar lugar.

En ese contexto, se solicitó a la Unidad de Evaluación de tecnologías de salud, Departamento de Calidad, una revisión de la evidencia científica disponible en torno al tema.

## II. OBJETIVO

Evaluar la efectividad del suero antiloxosceles (SAL) para prevenir las complicaciones del loxoscelismo

## III. DESCRIPCION DE LA TECNOLOGIA

### *Características del los sueros antiloxosceles*

El veneno de *Loxosceles laeta* tiene dos efectos importantes desde el punto de vista clínico, su acción dermonecrótica, y su efecto hemolítico. El mecanismo de acción del veneno es poco conocido, de modo que se han dado varias explicaciones posibles (acción directa, actividad mediada por complemento, etc.), e inclusive hay evidencia experimental contradictoria respecto a los mecanismos que llevan a la hemólisis.

El término suero antiloxosceles o antiveneno describe productos que contienen una mezcla de anticuerpos, cuyo objetivo esperado es ligarse a los componentes del veneno e inactivarlos. Estos sueros se obtienen de animales –especialmente caballos- que fueron inmunizados con

pequeñas cantidades de veneno. Hoy es posible obtener sueros antiloxosceles desde laboratorios en Perú y Brasil.

Los suero monovalentes son aquellos obtenidos de animales inmunizados con una sola especie de araña. También se producen antivenenos polivalentes, que pueden combinar no sólo distintas variedades de araña, sino también otras especies, como escorpiones, con el propósito de tratar casos en los que no existe un diagnóstico preciso del agente causal.<sup>1 2</sup>

Los sueros a menudo son procesados para aumentar la concentración de anticuerpos antiveneno y disminuir las proteínas inactivas que puedan causar reacciones alérgicas en el receptor. Este procesamiento puede incluir técnicas de precipitación, o métodos cromatográficos y de separación de las inmunoglobulinas para formar fragmentos de anticuerpos conocidos como Fab o Fab2, que últimamente han sido objeto de investigación en una especie de loxosceles de norteamérica.<sup>3 4</sup>

Por último, se ha observado que los antisueros monovalentes derivados de distintas variedades de loxosceles comparten sus capacidades de neutralización de la actividad dermonecrótica. En particular, los sueros producidos a partir de venenos de *Loxosceles intermedia* y *Loxosceles gaucho* mantienen sus propiedades frente a *Loxosceles laeta*.<sup>5 6</sup>

### *Recomendaciones Disponibles en la Literatura*

Las recomendaciones sobre el uso del suero anti-loxosceles exhiben una variabilidad acorde al nivel de incertidumbre que existe respecto a su efectividad, y a la precocidad con que debiera administrarse. Así, es posible encontrar autores que consideran inconducente “el complejo trámite de conseguir SAL” dado que sus efectos serían equivalentes al uso de heparina o dapsona<sup>7</sup>, publicaciones extranjeras que afirman que debe administrarse durante la media hora que sigue a la picadura<sup>8</sup>, otras nacionales que plantean que “es útil aplicarlo hasta doce horas posteriores al accidente”<sup>9</sup>, y recomendaciones del centro que administra el stock de suero en Chile que señalan que su efectividad se prolongaría hasta las 24 horas<sup>10</sup>.

Salvo el primero de los señalados, estos documentos poco o nada aportan sobre el fundamento de las recomendaciones, de forma que no es posible formarse un juicio crítico sobre su pertinencia.

#### **IV. METODOS**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada y fuentes de literatura gris, sobre la efectividad del suero.

##### *Fuentes:*

Bases de datos bibliográficas: Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, Current Contents/Clinical Medicine, Dissertation Abstracts y Lilacs desde inicio a Mayo 2002.

Biblioteca Virtual en Salud: BVSA-Toxicología, de la División de Salud y Ambiente (HEP) de la Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (CEPIS) y BIREME (Centro Latinoamericano de Información en Ciencias de la Salud )

Sitios Web: Centro de Informacao Toxicologica do Rio Grande do Sul (<http://www.cit.rs.gov.br/welcome.htm>). Arizona Poison and Drug Information Center (<http://www.pharmacy.arizona.edu/centers/apdic/critters.shtml>). Instituto Nacional de Salud de Perú (<http://www.ins.sld.pe/index.asp>)

Búsqueda manual: Journal of Venomous Animals and Toxins. ISSN 0104-7930; Sociedad Chilena de Parasitología, Jornadas Anuales, Libros de Resúmenes.

Se solicitó además por escrito información al Instituto Nacional de Salud de Perú, y al Instituto Nacional de Producción de Biológicos, ANLIS de Buenos Aires, Argentina.

##### *Palabras clave:*

Antivenins(MeSH), Arachnidism(MeSH), Loxoscel(truncado) Loxocel(truncado)

##### *Criterios de inclusión:*

Dada la baja ocurrencia de casos de loxoscelismo, y los resultados del análisis exploratorio de la evidencia disponible, se incluyó en la revisión toda la gama de estudios en humanos, animales o in vitro que hubieran intentado evaluar la efectividad del suero, o que documentaran casos de personas tratadas con alguna de sus variedades.

## Análisis:

El análisis incluyó una categorización de los diseños de investigación utilizados, y la síntesis cualitativa de sus resultados.

## V. RESULTADOS

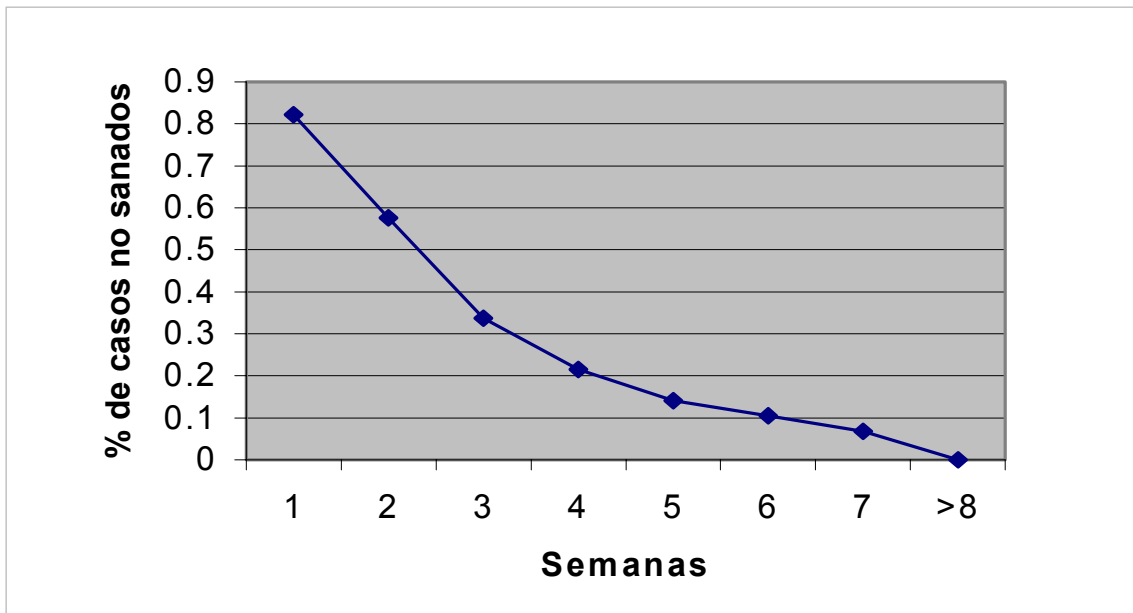
### 1) Desenlaces relevantes del loxoscelismo

1.1 Muerte: Se encuentra restringida casi exclusivamente a los casos de loxoscelismo cutáneo-visceral (LCV) que cursan con anemia hemolítica masiva asociada a insuficiencia renal aguda. En series chilenas se describe un 23.5% de letalidad en este grupo de pacientes, y un 3.7% sobre el total de casos de loxoscelismo.

Las manifestaciones clínicas propias de LCV se presentan en la mayoría de los casos (73.5%) en las primeras 6 horas de ocurrido el accidente.

1.2 Incapacidad temporal: En la figura 1 se observa la velocidad de recuperación de 163 casos que sanaron completamente: en la mayoría de ellos la enfermedad se resuelve dentro de las primeras tres semanas, pero hay casos que pueden extenderse por 6 semanas o más.

**Figura 1: Velocidad de recuperación de casos de loxoscelismo**



1.3 Complicaciones locales: Aproximadamente la mitad del total de pacientes con loxoscelismo evoluciona a la formación de una escara necrótica. De estas últimas, 2/3 derivan en una úlcera, la mayoría de las cuales cicatriza espontáneamente sin dejar secuelas. Sólo un 8% del total de casos evoluciona a la formación de un queloide que puede requerir corrección quirúrgica.

La proporción de pacientes que evoluciona a la formación de úlcera es bastante mayor en aquellos que desarrollaron una placa livedoide -mancha violácea de aspecto equimótico- desde el inicio, de los cuales aproximadamente un 50% se ulcera, que los que consultan con una placa eritematosa. No obstante, el riesgo de úlcera en estas últimas tampoco es despreciable (16%). Consecuentemente, la evolución final a una cicatriz con secuela es proporcionalmente mayor en los pacientes que llegan con placa livedoide desde el inicio, que aquellos que lo hacen con placa eritematosa (aproximadamente 12% versus 3%). Podemos ver entonces que, si bien la diferencia de riesgo parece ser bastante amplia, la ausencia de una placa livedoide en el inicio no excluye una evolución ominosa. Una excepción a lo anterior pudieran ser las formas de predominio edematoso de la enfermedad (edema como única manifestación cutánea, observada especialmente en accidentes faciales), pero la escasez de casos descritos no permite ser concluyente al respecto.

Ocasionalmente, pueden producirse también lesiones residuales importantes desde el punto de vista estético, aunque su ocurrencia es baja. Se han descrito lesiones parpebrales que han requerido injerto. La localización de lesiones cutáneas de la cara alcanza un 14% en series chilenas (incluyendo desde las lesiones más leves a escaras necróticas con necesidad de injerto).<sup>18</sup>

## **2) Efectividad del suero antiloxosceles para prevenir las complicaciones del loxoscelismo**

### **2.1 Estudios en seres humanos**

#### *2.1.1 Estudios analíticos*

No se encontraron

### 2.1.2 Estudios descriptivos: Series de casos

Schenone <sup>18</sup> describe la administración de suero anti-loxoscélico a 8 pacientes de un total de 216 estudiados en Chile entre 1955 y 1988, 2 con loxoscelismo cutáneo (LC) y 6 con loxoscelismo cutáneo-visceral (LCV). De estos últimos, dos fallecieron, y en ellos el tratamiento se administró después de 24 horas. El artículo no aporta datos individuales sobre los casos tratados con el suero.

Sezerino <sup>11</sup> recopiló 267 casos de loxoscelismo producidos entre 1985 y 1995 en Santa Catarina, Brasil, de los cuales 125 recibieron antiveneno por vía endovenosa. El autor no analiza específicamente los resultados del uso del suero, y se limita a señalar que la evaluación de su eficacia no es posible, porque muchos de los pacientes consultaron tardíamente, y podría haber un sesgo en la selección de los casos a los que se administró dicho tratamiento.

Otras series menores <sup>12 13</sup> y reportes de casos aislados <sup>14</sup> sólo hacen mención ocasional al uso del suero, generalmente en el contexto de casos graves con compromiso sistémico.

## 2.2 Estudios en animales

Bravo <sup>7</sup> encontró, en un modelo experimental en conejos a los que se indujo lesiones dermonecróticas mediante inyección de veneno de *Loxosceles Laeta*, que la administración concomitante o 1 hora después de suero antiloxosceles, reduce la infiltración inflamatoria y puede evitar la evolución a necrosis de las lesiones cutáneas.

Gomez <sup>4</sup> estudió la efectividad de fragmentos Fab policlonales, obtenidos de la fracción IgG de antiveneno para *Loxosceles deserta*, en un modelo animal en conejos, observando atenuación de la formación de áreas de lesión. El efecto se produjo sólo si la administración se realizaba dentro de las primeras 4 horas, y su potencia era dependiente de la precocidad del tratamiento.

Se identificó otra investigación realizada en Perú a mediados de los años 80 <sup>15</sup> que evaluó en forma específica la efectividad de suero antiloxoscélico monovalente para *Loxosceles laeta*, en un modelo animal con conejos a los que se indujo loxoscelismo cutáneo-viscerohemolítico, pero no fue posible acceder al texto completo ni a los datos primarios del estudio.

## 2.3 Estudios in vitro

Bravo <sup>7</sup> no encontró modificaciones en la actividad hemolítica del veneno de *Loxosceles laeta*, observada en soluciones de glóbulos rojos incubadas, cuando se les agregó suero antiloxosceles de origen equino. Estos resultados no variaron añadiendo el suero antes, junto con, o después del veneno.

Barbaro <sup>16</sup> encontró capacidad de neutralización in vitro de la actividad dermonecrótica y letal del veneno de *Loxosceles laeta*, *Loxosceles gaucho* y *Loxosceles intermedia*, por parte del suero polivalente antiaracnídico. En este estudio no se identificó actividad hemolítica directa en el veneno.

Braz <sup>17</sup> evaluó la actividad de anticuerpos IgG producidos a partir de caballos inmunizados contra el veneno de *Loxosceles intermedia*, encontrando capacidad de neutralización de la actividad dermonecrótica del veneno, y que ésta era mayor que la del suero polivalente antiaracnídico.

## 3) Efectos adversos del suero antiloxosceles

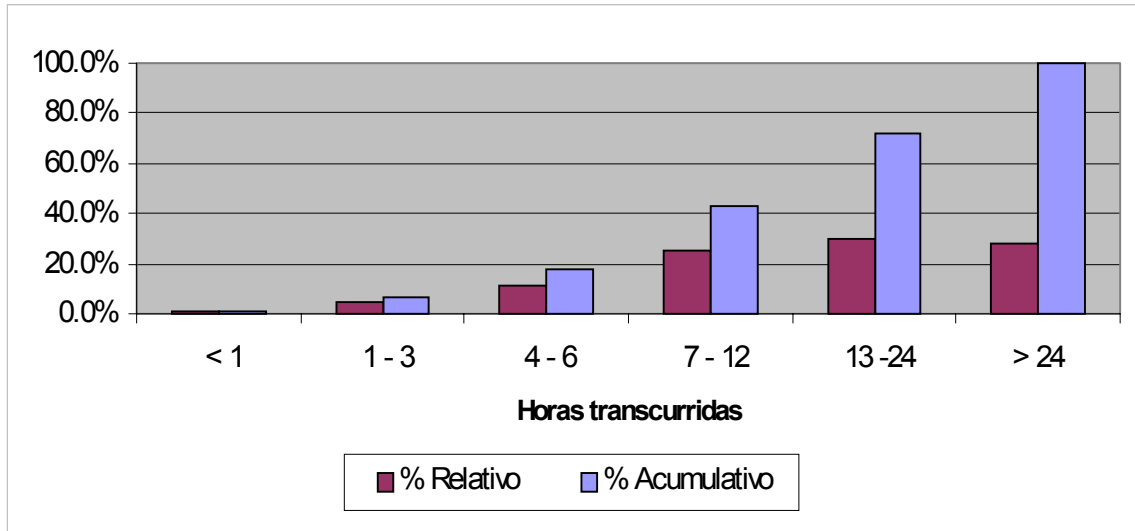
De la literatura revisada, la única mención a efectos adversos se encuentra en la serie Brasileña de Santa Catarina <sup>11</sup>, que reporta un 6.5% (8/125) de reacciones, todas ellas catalogadas como leves por el autor (erupciones cutáneas, rubor facial, náuseas y vómitos, urticaria, escalofríos y broncoespasmo).

## 4) Otros factores a considerar en la decisión de promover el uso de suero antiloxosceles, desde la perspectiva de salud pública

### *Tiempo desde la picadura a la consulta*

En series grandes de casos a nivel nacional <sup>18</sup>, se ha visto que más de un 80% de los pacientes consulta después de 6 horas después de haber sufrido la picadura, y casi un 60% lo hace después de 12 horas (Figura 2).

**Figura 2: Tiempo desde el accidente a la consulta**



### *Velocidad de acción del veneno*

La mayoría (73.5%) de los casos de LCV muestran signos clínicos indicativos de hemólisis dentro de las primeras 6 horas de evolución. A la evidencia indirecta que sugiere que el suero no contrarrestaría el efecto hemolítico, se suma entonces el hecho de que la hemólisis tiene lugar muy precozmente, siendo poco vulnerable a cualquier acción preventiva.

Lo anterior no es aplicable al efecto dermonecrótico, que se expresa de modo bastante más lento.

### *Posibilidad de predicción del curso clínico*

Un último elemento a considerar es si existen factores pronósticos que permitan seleccionar los casos que, con mayor probabilidad, evolucionarán hacia formas más graves de la enfermedad. Al respecto, las series acumuladas tampoco permiten resolver este punto <sup>18</sup>. Por una parte, no existe correlación entre el compromiso cutáneo y el visceral, y tampoco puede predecirse con un nivel aceptable de certeza en las etapas más precoces -que es cuando eventualmente el antiveneno se encontraría más justificado- cual será la magnitud del daño cutáneo, y menos aún, como se comportará el proceso de cicatrización .

## VI. SINTESIS DE EVIDENCIA Y CONCLUSIONES

No existe evidencia directa publicada sobre la efectividad del suero antiloxosceles en seres humanos. Los estudios disponibles se limitan a series de casos y reportes de casos, que no permiten hacer inferencias al respecto.

Estudios en animales sugieren que el suero podría disminuir el riesgo de necrosis cutánea, y que dicho efecto sería mayor mientras más precoz es la administración. Ello es consistente con los resultados de estudios in vitro, en cuanto a la neutralización de la actividad dermonecrótica. No es posible deducir a partir de estos estudios, cuál es el tiempo máximo dentro del cual se podría observar el efecto en seres humanos. En conejos, el efecto parece no extenderse más allá de las 4 horas que siguen al accidente.

La evidencia in vitro sugiere que el suero no previene la acción hemolítica del veneno.

Si bien existe el riesgo de efectos adversos graves y potencialmente mortales por la administración del suero, la experiencia acumulada sugiere que dichos eventos son poco probables.

Se concluye de lo anterior que:

- 1) Dada la evidencia científica y epidemiológica disponible, no es esperable que el uso del suero antiloxosceles disminuya la mortalidad y la morbilidad sistémica asociada al loxoscelismo cutaneovisceral. La presencia de esta forma grave de loxoscelismo no constituye, en sí misma, una indicación en favor del uso del suero.
- 2) El suero podría tener algún grado de efectividad para prevenir la aparición de lesiones necróticas o limitar su extensión, pero esto no ha sido demostrado en seres humanos. De existir, este efecto estaría limitado a las primeras horas que siguen al accidente.
- 3) Si se toma como referencia la evidencia indirecta disponible, y se asume que la efectividad del suero pudiera extenderse a las primeras 4 horas después del accidente, no más del 15%-20% de los pacientes afectados sería candidato a tratamiento.
- 4) La magnitud del potencial efecto preventivo del suero no es deducible de la literatura revisada. Cualquier estimación en torno a ello carecería de base científica.

- 5) Las características clínicas de la lesión cutánea inicial no permiten discriminar, con un nivel aceptable de certeza, cuál será el comportamiento final de esa lesión. Ello implica que no existen parámetros clínicos que permitan predecir qué pacientes podrían verse más beneficiados con la administración del suero. Sin perjuicio de lo anterior, en lesiones faciales, debe tenerse presente la posibilidad de que se desarrollen secuelas importantes desde el punto de vista estético y funcional.
- 6) Si bien en la literatura no se describen casos fatales o con secuelas graves por reacciones adversas al suero antiloxosceles, el pequeño número de casos tratados no permite excluir que el balance entre los beneficios potenciales citados y los eventos adversos se incline a favor de estos últimos.
- 7) La consideración precedente, y la existencia de tratamientos alternativos cuya efectividad debiera ser revisada como complemento al presente informe (ej. Dapsone, corticoides), nos llevan a sugerir que el uso del suero antiloxosceles se restrinja a condiciones experimentales controladas con fines de investigación, que mejoren la base de conocimiento en torno a él, y no se aplique como terapia de rutina.

## VII. REFERENCIAS

---

<sup>1</sup> Heard K, O'Malley GF, Dart RC. Antivenom therapy in the Americas. *Drugs* 1999 Jul;58(1):5-15

<sup>2</sup> Braz A, Minozzo J, Abreu JC, Gubert IC, Chavez-Olortegui C. Development and evaluation of the neutralizing capacity of horse antivenom against the Brazilian spider *Loxosceles intermedia*. *Toxicon* 1999 Sep;37(9):1323-8

<sup>3</sup> Paniagua-Solís J, Mancilla R, González C, Alagón A. From Serotherapy to Fabotherapy J. *Venom. Anim. Toxins* vol.7 no.2 Botucatu Dec. 2001

<sup>4</sup> Gomez HF, Miller MJ, Trachy JW, Marks RM, Warren JS. Intradermal anti-loxosceles Fab fragments attenuate dermonecrotic arachnidism. *Acad Emerg Med* 1999 Dec;6(12):1195-202

<sup>5</sup> Mota I, Barbaro KC. Biological and biochemical properties of venoms from medically important *Loxosceles* (araneae) species in Brazil. *Journal of Toxicology-Toxin Reviews*. Vol 14(3) (pp 401-421), 1995.

- 
- <sup>6</sup> Barbaro KC, Eickstedt VRD, Mota I. Antigenic cross-reactivity of venoms from medically important *Loxosceles* (Araneae) species in Brazil. *Toxicon*. Vol 32(1) (pp 113-120), 1994.
- <sup>7</sup> Bravo M, Oviedo I, Schenone H. Estudio de la acción del suero antiloxoscélico sobre los efectos hemolíticos y ulcero-necróticos cutáneos producidos por el veneno de la araña *loxosceles laeta*. *Rev. méd. Chile*;122(6):625-9, 1994.
- <sup>8</sup> Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SAMIUC), Principios de urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos. Capítulo 10. 12. Intoxicaciones y picaduras de animales.
- <sup>9</sup> Parra D, Torres M. Loxoscelismo: una patología vigente. *Pediatr. día*;16(3):178-83, jul.-ago. 2000.
- <sup>10</sup> Hospital del Urgencia Asistencia Pública. Servicio de Salud Metropolitano Central. Oficio 47, Enero 2002, dirigido a todos los Directores de Servicios de Salud de Chile.
- <sup>11</sup> Sezerino UM, Zannin M, Coelho LK, Goncalves Junior J, Grando M, Mattosinho SG, Cardoso JL, von Eickstedt VR, Franca FO, Barbaro KC, Fan HW. A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 Sep-Oct;92(5):546-8
- <sup>12</sup> Noemí I, Viovy A, Ledezma P, Jara M, Jofré L, Cerva J.L, Maliqueo M, Rugiero E. Loxocelismo en pediatría: forma de presentación y tratamiento. *Sociedad Chilena de Parasitología. Libro de Resúmenes VI Jornadas Anuales. 8 Enero 1999*
- <sup>13</sup> Gutierrez J, Sagua H. Loxoscelismo en el niño. *Análisis de 15 casos. Rev Chil. Pediatr.*, 50:21-29,1979.
- <sup>14</sup> Figueroa C; Cuenca R; Bejar H; Morales R. Loxocelismo: a proposito de un caso clinico. *Rev. serv. sanid. fuerzas polic*;49(2):180-2, jul.-dic. 1988.
- <sup>15</sup> Gómez de la Torre G; Zavaleta A; Castro de la Mata R; Arana MM; Yarleque A. El conejo: un modelo experimental de loxoscelismo cutaneo viscerohemolitico. *Diagnóstico (Peru)*;18(3):65-73, set. 1986.
- <sup>16</sup> Barbaro KC, Ferreira ML, Cardoso DF, Eickstedt VR, Mota I. Identification and neutralization of biological activities in the venoms of *Loxosceles* spiders. *Braz J Med Biol Res* 1996 Nov;29(11):1491-7
- <sup>17</sup> Braz A, Minozzo J, Abreu JC, Gubert IC, Chavez-Olortegui C. Development and evaluation of the neutralizing capacity of horse antivenom against the Brazilian spider *Loxosceles intermedia*. *Toxicon* 1999 Sep;37(9):1323-8
- <sup>18</sup> Schenone H, Saavedra T, Rojas A, Villarroel F. Loxoscelismo en Chile. *Estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1989 Nov-Dec;31(6):403-15

