

SUEROS ANTIOFÍDICOS EN COLOMBIA: ANÁLISIS DE LA PRODUCCIÓN, ABASTECIMIENTO Y RECOMENDACIONES PARA EL MEJORAMIENTO DE LA RED DE PRODUCCIÓN

Juan P. Gómez Cardona¹
Clemencia Gómez Cabal²
Marta Lucía Gómez Cabal³

RESUMEN

La ofidiotoxicosis o accidente ofídico es un evento frecuente en Colombia. En el país hay dos familias de serpientes de importancia clínica y epidemiológica, las víboras y las corales. Para el tratamiento de la ofidiotoxicosis es obligatoria la utilización de la terapia antivenenosa; los sueros son fabricados a partir de inmunoglobulinas de caballo, estos productos a pesar de que fueron descubiertos hace más de 100 años todavía hoy están en constante cambio. Hoy su industria requiere ser altamente tecnificada, con procesos de eficacia, seguridad y con altos estándares de calidad en Colombia. Los sueros antiofídicos no son productos químico-farmacéuticos, son biológicos, por lo tanto no se caracterizan por su composición química sino por sus propiedades terapéuticas, estos se clasifican en monovalentes y polivalentes, que según su composición

física permite neutralizar diferentes tipos de venenos. En el país existen dos productores nacionales (Instituto Nacional de Salud y Laboratorios Probiol) y uno importado de México (Bioclon); la capacidad neutralizante y calidad varía según su composición y proceso de fabricación asociado a la cantidad de proteínas y agregados que influenciarán en el tipo y cantidad de reacciones adversas al medicamento. Se pretende contextualizar al lector en el proceso de fabricación, en la problemática de la escasez y calidad de los sueros antiofídicos en Colombia, dando valoración de conceptos y presentando fundamentos teóricos que aporten a esta temática, además de opinar sobre la actual coyuntura por la escasez de este producto en Colombia.

Palabras clave: antivenenos, venenos, inmunoglobulinas, antiofídicos, seroterapia.

¹ Biólogo, Ms. Epidemiología. Profesor Universidad de Antioquia, BIOSERVICES S.A.S, Medellín, Correo electrónico: bioservics@gmail.com

² Médica, dirección científica, Laboratorios PROBIOL S.A, Bogotá D.C. Correo electrónico: clemenciagomez@gmail.com

³ Bióloga, Gerencia Laboratorios PROBIOL S.A, Bogotá D.C. Correo electrónico: gomezmartalucia@gmail.com

ANTI-OPHIDIC SERA IN COLOMBIA: ANALYSIS OF PRODUCTION, SUPPLY, AND RECOMMENDATIONS FOR THE IMPROVEMENT OF THE PRODUCTION NETWORK

ABSTRACT

Ophidiotoxicosis or snake accident is a recurring event in Colombia. There are two snake families of epidemiological and clinical importance in the country, vipers and coral snakes. For the snake poisoning treatment, the use of anti-poisonous therapy is mandatory. The sera are manufactured with horse immunoglobulins. Even though these products were discovered more than 100 years ago, still today are constantly changing. Today its industry in Colombia requires a high technification, with processes of efficiency, safety, and high-quality standards. The anti snake sera are not chemical-pharmaceutical products; they are biological products. Therefore, they are not characterized by their chemical composition,

but by their therapeutic properties. They are classified as monovalent and polyvalent that, depending on their physical composition, allow neutralizing different kinds of poisons. There are two domestic producers in Colombia (*Instituto Nacional De Salud* and Probiol Laboratories), and imports are done with a producer from Mexico (Bioclon). The neutralizing capacity and quality vary depending on their composition and manufacturing process associated with some proteins and aggregates, which will influence the type and number of adverse reactions to the medicine. This article intends to contextualize the reader in the manufacturing process, in the problem of scarcity and quality of anti-snake sera in Colombia, providing a valuation to concepts and presenting theoretical foundations that contribute to this issue, and besides, commenting on the current situation of the country because of the shortage of this product.

Palabras clave: immunoglobulin, antibodies, antivenins, venoms, serotherapy.

INTRODUCCIÓN

El suero antiofídico es un biológico utilizado en el tratamiento de mordeduras por serpientes venenosas, se crea mediante la inyección de una pequeña cantidad de veneno inoculado en un animal (caballo, oveja, cabra, conejo, entre otros). El animal sufrirá una respuesta inmune contra el veneno, produciendo anticuerpos contra la molécula activa del veneno; este tratamiento se usa para cualquier tipo de animal ponzoñoso (1-3). La seroterapia contra las mordeduras de animales venenosos se ha constituido en un recurso terapéutico fundamental para el tratamiento de dichos envenenamientos.

Calmette produjo el primer *serum antivenimeux* a fines del siglo pasado; sin embargo, previamente otros científicos como Sewall (1887), Roux y Yersin (1888), Behring y Kitasato (1890) hicieron

sus aportes para la generación de antisueros debido a los estudios realizados por ellos sobre la difteria y el tétanos que dieron lugar al inicio de la terapia con antisueros frente a estas dos enfermedades (4). Posteriormente, vinieron los trabajos de Phisalix y Bertrand (1894) que demostraron la actividad antitóxica de la sangre de animales inmunizados contra *Vipera aspis* (víbora europea), de manera simultánea Calmette (1894) trabajó con el veneno de la cobra vietnamita en Saigón; posteriormente, el Instituto Pasteur de París estudió la eficiencia de tres diferentes protocolos de inmunización para la obtención de antisueros.

Calmette fue el primero en preparar un antiveneno comercial para uso médico contra las mordeduras de la cobra de la india, convirtiéndose así en el verdadero promotor de la terapia antiveneno (2). Luego, muchos otros

investigadores en diferentes países empezaron a desarrollar antivenenos [McFarland en EE.UU. en 1899, Tidwell en Australia en 1902, Ishizaka en Japón en 1907] a través de los protocolos establecidos previamente por Calmette (2, 4). Para Latinoamérica fue Vital Brazil en el Instituto Butantan (Brasil, 1901), el precursor de la terapia antiveneno en dicho país. En Costa Rica, en la década de los 20, el Dr. Clodomiro Picado fue quien realizó los primeros estudios, pero solo hasta 1967 se produjo el primer lote para uso humano. En México, el Dr. Isauro Venzor realizó los primeros trabajos en 1927 (4-6). Como se observa, fueron varios los precursores de la toxínología en Latinoamérica y en especial en la producción de sueros antiofídicos (Figura 1).

Los sueros antiofídicos se producen mediante la inmunización activa de caballos adultos sanos con el veneno de las serpientes en concentraciones no mortales. El animal preferido para la inmunización es el caballo a causa del gran volumen de sangre disponible, por prosperar en todos los climas y también porque los métodos de purificación de anticuerpo de caballo están bien estandarizados. También se han utilizado otras especies (ovinos y vacunos) (5-7). La inoculación del veneno crudo proporciona el más alto título, sin embargo el veneno total es mal tolerado por los animales; normalmente el complejo se prepara con un alhéido y con un adyuvante, el cual ayuda a regular la velocidad de liberación del veneno y por lo tanto estimula aún más la respuesta inmunológica (6). El adyuvante más utilizado es el complejo de Freund, que permite la mayor respuesta inmune, una liberación lenta de los venenos y menor actividad tóxica en los animales (5, 7). Nuevos métodos se prueban hoy con éxito como la utilización de liposomas, que permiten la utilización de una única dosis con respuestas rápidas y constantes (5, 7). El protocolo de inmunización depende de la toxicidad, la inmunogenicidad del veneno, el modelo animal usado para la inmunización, la calidad de la respuesta inmunitaria y de la respuesta sistémica del animal, por lo que

para obtener un buen título de anticuerpos se requiere de un período de 3 a 15 meses, necesario para obtener hiperinmunización (6). Cuando se alcanza un título de anticuerpos adecuado, la sangre del animal se recoge con un anticoagulante adecuado (por ejemplo, citrato de sodio) para luego ser sometida a purificación.

El antiveneno es monoespecífico si sólo se usa un veneno de una especie de serpiente o poliespecífico si el animal recibe una 'mezcla' de venenos de varias especies (5, 6). La posibilidad de elegir cuál o qué tipo de antiveneno hacer depende de una serie de consideraciones como: especies presentes a nivel territorial, si hay o no reactividad cruzada entre un grupo monadal o poliespecífico (8); esto a su vez tendrá implicaciones directas de tipo económico-comercial y de capacidad de neutralización económica, ya que se puede impactar una mayor zona geográfica (local o regional) con un mismo antiveneno. Esto también está estrechamente relacionado con los temas de neutralización cruzada de venenos por parte de los antivenenos y los posibles efectos sinérgicos de la inmunización de un animal con venenos de taxones relacionados cuyos antígenos comparten epítomos comunes (8). También es importante tener en cuenta factores epidemiológicos, cantidad de veneno producido y de su consecución, el perfil toxicológico de los venenos, y por supuesto, la eficacia y la seguridad de los antivenenos (9-11).

En Colombia, los antivenenos comercialmente producidos son polivalentes antibotrópicos, anticrotálicos (contra cascabeles) y antilachésicos (contra verrugosos) [menos el del Instituto Nacional de Salud (INS), que no utiliza en su fabricación el veneno de *Lachesis* (12)]. Los antivenenos tienen reactividad cruzada dentro del grupo del cual taxonómicamente descienden, por ejemplo, los antibotrópicos protegen contra los venenos las serpientes patocos (*Porthidium nasutum* y *P. lasbergui*), las víboras de tierra fría (*Botriechis schelegellii*), las rabo de chucha (*Bothrops punctatus*) y las habituales mapanás

(*Bothrops asper* y *B. atrox*), entre otras [son 18 las víboras reportadas para Colombia] (13). Los anticuerpos producidos neutralizan todos estos venenos, a pesar de que son fabricados solo con veneno de *Bothrops asper* [además de *Lachesis* y *Crotalus*].

Estos biológicos neutralizan bien las especies antes descritas tanto en su capacidad letal,

hemorrágica, formación de edema, capacidad defibrinante y miotóxica, aunque con diferencias entre las diferentes casas productoras (14, 15). También hay que decir que la capacidad de neutralización disminuye en la medida que se aumenta la exposición a diferentes antígenos, es así como entre mayor número de especies se intente abarcar en el antiveneno, menor será su efectividad (5).

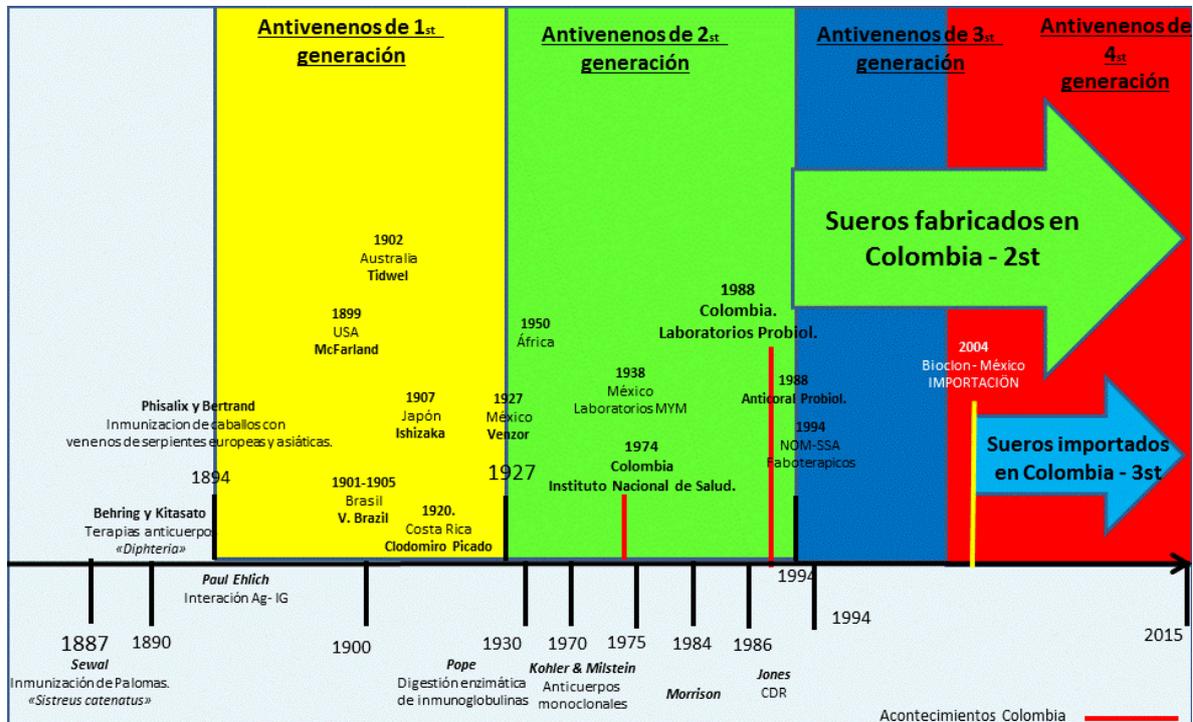


Figura 1. Momentos históricos en el desarrollo de antivenenos: Por encima de la línea de tiempo, se muestran los hitos del desarrollo de antivenenos. Por debajo de la línea de tiempo se muestran los avances en la generación de conocimiento sobre el uso de antivenenos y en anticuerpos terapéuticos.

Adaptado de: Espino-Solis, GP et al. Antidotes against venomous animals: State of the art and perspectives. Journal of Proteomics, v. 72, n. 2, 3/6/ 2009. Juan Pablo Gómez información personal 2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo con este artículo es describir los procesos de fabricación de los sueros antiofídicos en Colombia, partiendo desde la descripción de los tipos de antivenenos, dando valoración de conceptos y presentando fundamentos teóricos que aporten a esta temática, además de resaltar

la problemática actual de escasez e impacto de estos en la salud de los colombianos. Para la localización de los documentos bibliográficos, metodológicamente se utilizaron varias fuentes documentales: Scopus, Bione, Ebsco, Lilacs, Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Web of Science, utilizando los descriptores: antivenenos, sueros antiofídicos, accidente ofídico y seroterapia,

entre otros. Los registros obtenidos oscilaron entre 110 y 116 registros tras la combinación, de los cuales se escogieron 57 registros. También se realizó una búsqueda en internet en el buscador "google académico" con los mismos términos. De igual forma se hizo búsqueda activa de artículos en las bibliotecas físicas de las Universidades de Antioquia y Nacional de Colombia. La búsqueda bibliográfica se realizó desde febrero del 2015 a septiembre del 2016.

La purificación del antiveneno, calidad y control

Al hablar de calidad en sueros antiofídicos, hay que tener muchos aspectos en cuenta que pasan por los venenos en sí y por los procesos de fabricación de los antivenenos. Las bases racionales de la seroterapia para una determinada región o país son las siguientes: a) El conocimiento acumulado sobre la biología de las especies de serpientes en el área [La identificación fiable de las especies de serpientes responsables de la mayoría de las muertes y la morbilidad por mordedura de serpiente en el país o región, permite un buen sistema de trazabilidad de los venenos que se utilizan en las mezclas de inmunización (10, 11, 16)]. b) El conocimiento taxonómico de las especies: hoy se reconoce cada vez más que la variación inter-especie e intra-especies a nivel geográfico, dará una variación en la composición del veneno y por tanto la inmunogenicidad puede ser lo suficientemente grande como para afectar la eficacia clínica de los antivenenos (17). Un claro ejemplo lo constituye el veneno de la cascabel suramericana (*Crotalus durissus cumanensis* y *Crotalus d. terrificus*), especie que posee una neurotoxina miotóxica (crotoxina) muy específica, por lo que divergen enormemente en cuanto a la expresión de toxinas con actividades neurotóxica, coagulante y hemorrágica y por lo tanto, los antivenenos de México y Costa Rica no tienen títulos neutralizantes adecuados para esta toxina en Suramérica (18-20). c) La producción de veneno de las distintas especies, evaluada por extracción manual. Hay especies que producen

mayor cantidad de veneno que otras, lo que incide directamente en grado de envenenamiento. d) La caracterización experimental *in vitro* y en el modelo animal de los efectos farmacológicos y enzimáticos de los venenos de serpientes [este aspecto es fundamental dada la gran diferencia de proteínas presentes en los venenos, asociada a variabilidad inter e intra especie]. e) La afinidad de los anticuerpos del antiveneno por los antígenos del veneno, ya que no es igual para todas las especies. f) La evaluación experimental *in vitro* y en el modelo animal, de la capacidad neutralizante de los antivenenos disponibles en el área contra los efectos farmacológicos y enzimáticos más importantes de dichos venenos (10, 11, 18, 21, 22), [por ejemplo se ha demostrado en Colombia y en otros países, que hay grandes variaciones en la eficacia neutralizante de diferentes antivenenos en el modelo *in vitro* y animal, contra los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de una especie de serpiente tomada como referencia] (17, 21). También influyen: g) el conocimiento práctico adquirido a través de los años sobre la clínica del ofidismo y los resultados obtenidos con el tratamiento de los pacientes; h) la realización de pruebas de campo o ensayos clínicos controlados, en los cuales se definen claramente criterios clínicos y de laboratorio para evaluar la eficacia de los antivenenos en los pacientes. Por último, hay que hablar de i) la implementación de pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) para medir niveles circulantes de veneno y antiveneno en suero, en diferentes momentos del tratamiento (9, 21, 23), [en el país aún no se ha logrado estandarizar dichas pruebas, a pesar de que se lleva más de 25 años hablando de su importancia](12, 24).

Ahora, al hablar de antivenenos y su calidad, hay que hablar de las reacciones adversas al medicamento (RAM). Para ello, hay que mencionar que estos biológicos son moléculas extrañas al organismo humano (son proteínas de caballo) que pueden provocar reacciones adversas al cuerpo humano, por lo tanto son de estricta vigilancia médica. Las reacciones pueden

ser tempranas (primeras 24 horas) en las cuales se presenta pápulas urticariformes, mialgias, escalofríos, edema angioneurótico, hipotensión y broncoespasmo (1, 3, 23, 25), o pueden ser tardías (5-24 días después del tratamiento). La llamada “enfermedad del suero” se caracteriza por: fiebre, urticaria, dolores articulares, proteinuria, linfadenopatías y neuropatías (23, 26, 27). A su vez las reacciones adversas al suero pueden ser de dos tipos, anafilácticas y anafilatoideas. La anafilaxis es causada por un mecanismo inmunológico que incluye un anticuerpo IgE que se fija a la célula cebada o al basófilo y reacciona con algunos alérgenos (para este caso los sueros), esto causa la liberación de varios químicos o mediadores. Las reacciones anafilatoideas tienen síntomas similares a los de la anafilaxia, pero son desencadenadas por mecanismos no mediados por IgE (activación y consumo del complemento) que ocasionan la liberación directa de estos mediadores (23, 26, 28). Las reacciones anafilácticas se presentan en menos del 5% de los casos, mientras que las anafilatoideas se presentan en el 25% de todos los casos (1, 26).

Ahora cabe la pregunta: ¿de qué depende que se presenten o no reacciones adversas al suero antiofídico (RAM), ya sean tempranas o tardías? La respuesta es multifactorial y puede estar asociada a los siguientes factores: a) la dosis de antiveneno, ya que las respuestas observadas parecen ser proporcionales a la cantidad de suero administrado; b) concentración de proteínas; c) tipo de inmunoglobulina; d) la tasa de infusión; e) el grado de atopía de cada individuo (en pocas palabras, el tipo de respuesta inmunológica que genera cada persona). También influyen los siguientes factores: e) la sensibilización a la proteína de suero de caballo, ya sea por el uso previo de algún tipo de suero heterólogo, o contacto anterior con productos equinos, y claro está; f) de la vía y el tiempo de administración (al parecer cuando se administra el suero en el ‘bolo’ por vía intravenosa puede influir en la velocidad de aparición de la RAM) (16, 26). También hay que mencionar que hay evidencia que g) las

RAM varían según el tipo de envenenamiento sufrido; por ejemplo, se sabe que los venenos de *Crotalus* y su posterior administración de sueros anticrotálicos (especialmente en niños), pueden generar las RAM con mayor frecuencia y de mayor gravedad en comparación con los antivenenos antibotrópicos. Hay baja frecuencia de RAM con antivenenos en escorpiones aplicados a niños (26). Por último, y tal vez el más importante de factores que inciden en la aparición de RAM está, h) “el tipo de antiveneno”; las reacciones son más frecuentes cuando se utilizan sueros de baja purificación, por lo tanto, una de las labores fundamentales es aumentar el grado de purificación, eliminando al máximo todas las moléculas diferentes a anticuerpos dirigidos contra el veneno, que son los directos responsables de su neutralización (5, 26).

Los primeros sueros utilizados eran brutos, sin ningún proceso de purificación, estos inducían una gran cantidad de reacciones adversas por la gran cantidad de componentes que el suero tiene, a estos se les denominó sueros de primera generación. Posteriormente, se fueron refinando los procesos de purificación por una serie de pasos sucesivos con el fin de reducir las reacciones anafilácticas y anafilatoideas que normalmente desencadenan. Después de la eliminación de los elementos celulares por centrifugación, las proteínas no inmunes y especialmente la albúmina, se descartan por precipitación con sulfato de amonio o de ácido caprílico, sin afectación de la inmunoglobulina 2) [Figura 2]; a estos sueros se les denomina de segunda generación y son los más utilizados en el mundo, incluyendo Colombia (los sueros tanto del INS como de Probiol pertenecen a este tipo). Para los años 80, se empieza aplicar por parte de algunas compañías la técnica de digerir las inmunoglobulinas utilizando la pepsina para producir fragmentos $F(ab')_2$ [Figura 2]; la idea en teoría es quitar la fracción “FC” que es la que modula la gran mayoría de las reacciones adversas (2, 5, 6); pero muchas veces una cosa es la teoría y otra la realidad. Hoy en día, a

través de diversos estudios se sabe que dicho fraccionamiento no modula del todo las RAM o de hacerlo, su efecto es sutil, mas no las anula (5, 29-31). Hoy se sabe que los fragmentos $F(ab')_2$ activan la vía alterna del complemento (2, 5) produciendo RAM, estos efectos pueden llegar a presentarse con estos sueros de tercera generación en el 14% de los casos (27). Por tanto, cabe preguntarse si la relación costo beneficio amerita dicho procedimiento.

En estudios hechos por Otero et al. (2012), en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes mordidos por *B. asper* y tratados con dos sueros, uno IgG completa y otro con $F(ab')_2$, se comprobó que no se observaron diferencias significativas en la eficacia de los antivenenos, ambos detuvieron la hemorragia local y sistémica dentro de 6 a 12 h de tratamiento, restauraron la coagulación de la sangre dentro de 6 a 24 h, y lo más importante, no hubo diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas a principios de administración del antiveneno (29). Otro estudio hecho por León (1999) en Costa Rica, buscaba hallar diferencias sobre la capacidad de antivenenos IgG y $F(ab)_2$ para neutralizar las actividades letales y miotóxicas de veneno de *Micrurus nigrocinctus*, dicho estudio de igual forma no encontró diferencias entre los dos tipos de antivenenos (30). En el 2010, de Roodt comparó dos antivenenos IgG y $F(ab)_2$ a nivel veterinario, usando dos métodos convencionales (fraccionamiento por ácido caprílico y digestión con pepsina); los antivenenos obtenidos fueron probados en sus características bioquímicas, inmunoquímicas, así

como en su potencia neutralizante. Al comparar los dos sueros, la presencia de albúmina o contaminantes de alto o bajo peso molecular no fue detectada en ninguna de las preparaciones, no se observaron diferencias importantes en la potencia neutralizante de los antivenenos, aunque el costo de producción fue mucho más bajo en la obtención de IgG completa (32).

Los sueros de cuarta generación son aquellos cuya inmunoglobulina es digerida por la papaína, esta destruye el enlace que une los fragmentos $F(ab)$, quedando de forma independiente (2, 5); el fragmento de inmunoglobulina es mucho más pequeño que la inmunoglobulina entera o los fragmentos $F(ab')_2$ [Figura 2]. Las tres generaciones de antivenenos [2da, 3ra y 4ta] tienen ventajas y desventajas asociadas con la velocidad de distribución y eliminación, afinidad al tejido, activación del complemento, excreción y afinidad inmunológica, todas relacionadas directamente con el tamaño de la molécula. Entre más pequeña sea la fracción Fab, más fácil entrará en compartimentos diminutos a nivel de tejidos (la IgG completa se demora más de tres horas para distribuirse) [Tabla 1]; sin embargo, entre más pequeña sea dicho fragmento, se eliminará más fácilmente (la IgG se demora más de 100 horas para eliminarse, en cambio los fragmentos Fab, se sabe que se demoran menos de una hora para distribuirse y cinco horas para eliminarse) [Tabla 1] (2, 31) y entre más purificada la molécula, el costo de producción aumenta significativamente (en Latinoamérica y África no se venden sueros de 4ta por su elevado costo).

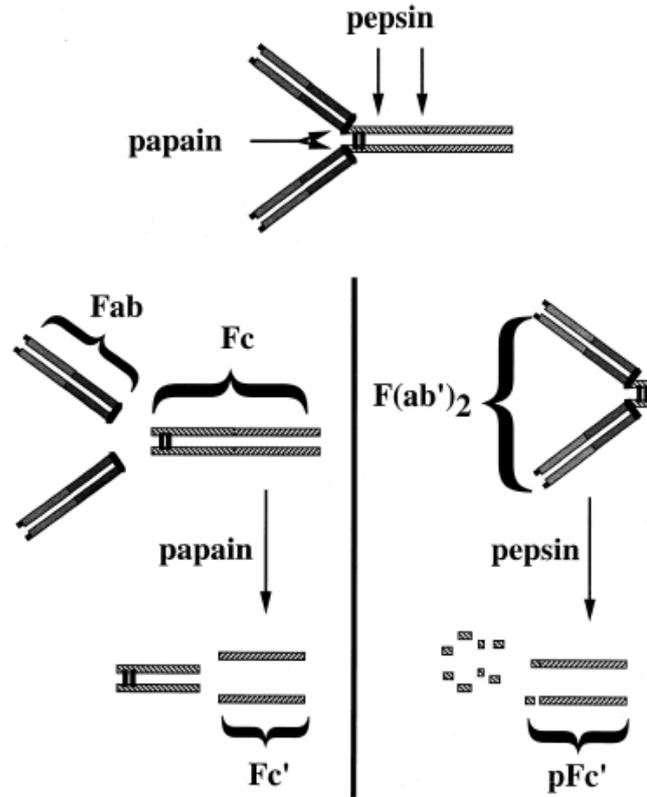


Figura 2. Efecto de la papaína y la pepsina sobre la IgG en los antivenenos. A. IgG, presentes en los antivenenos de 2ª generación, B. Fracciones de IgG y sus subproductos, presentes en los sueros de 3ª generación, C. Fracciones de IgG presentes en los sueros de 4ª generación.

Adaptado de:

Chippaux, J. P.; Goyffon, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, v. 36, n. 6, p. 829, Jun 1998.

¿Cuál antiveneno es mejor, IgG o F(ab)2? ¿Cuál tiene mejor capacidad neutralizante? Estas preguntas son altamente controversiales y no hay una respuesta estándar. Leandro et al. en 2014, en un estudio hecho en Buenos Aires, Argentina, compararon la capacidad neutralizante de sueros con inmunoglobulinas enteras [IgG] y fraccionadas [F(ab')₂], encontrando que cuando se purificaron las inmunoglobulinas enteras, se recuperó aproximadamente un 53% de la capacidad neutralizante, mientras que cuando la muestra se purificó luego de ser tratada enzimáticamente, se obtuvo alrededor del 30% de esa actividad. La insolubilización del fragmento Fc generado durante la digestión sería el responsable de esa pérdida adicional de

proteína y capacidad neutralizante (33). Otro estudio desarrollado por Theshton et al. en 1995, en Ecuador, verificó la capacidad neutralizante de cinco antivenenos con actividad frente a venenos de *Bothrops* en pruebas *in vivo*. Los antivenenos evaluados fueron "Myn" de México [F(ab')₂], Instituto Butantan de Brasil (IgG), INS de Colombia (IgG), Laboratorios Probiol de Colombia (IgG) y antiveneno del Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical del Ecuador (IgG); dicho estudio encontró que el antiveneno brasileño demostró ser el más efectivo, seguido por los antivenenos de Ecuador y Colombia, mientras que el menos eficaz en neutralizar los efectos letales de los venenos de *Bothrops* ecuatorianas fue el MYN (34).

Tabla 1. Características biológicas de los diferentes tipos de antivenenos fabricados en el mundo.

CARACTERÍSTICA	IgG	F(ab') ₂	F(ab)
Obtención	Precipitación	Precipitación + papaína	Precipitación + pepsina
Distribución	>3	3	1
Eliminación	>100	60	10
Afinidad tejido	1	2	5
Activación del complemento	Si	NO*	no
Afinidad inmunológica	1 a 2	1 a 2	1
Excreción	Tejido inmunológico	Tejido inmunológico	Riñón

Comparación entre IgG, F(ab')₂ y F(ab). *La activación del complemento según el tipo de antiveneno: los de IgG total lo activan por la vía clásica por la porción Fc de su molécula, en tanto que los digeridos con pepsina [F(ab')₂] lo activan por la vía alterna (Otero-Patiño et al., 2007)
Adaptado de: Chippaux, J. P.; Goyffon, M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, v. 36, n. 6, p. 829, Jun 1998.

Otro aspecto importante que se discute en el mundo es el tipo de precipitación que se le da a las inmunoglobulinas, ya sea con sulfato de amonio o con ácido caprílico. Diferentes autores señalan que el fraccionamiento con sulfato de amonio puede inducir reacciones adversas tempranas en una alta proporción de pacientes (20-82%), causando así la desconfianza entre algunos médicos, (29, 35), pero es más probable que las RAM dependan de las condiciones fisicoquímicas y características de los antivenenos, en su mayoría asociados con la presencia de agregados de proteínas que a la forma de fraccionamiento en sí (18, 29), [todos los antivenenos producidos en Colombia son precipitados por sulfato de amonio]. Ahora, al comparar los antivenenos precipitados con sulfato de amonio, con los precipitados con ácido caprílico y en los que se obtiene la fracción F(ab')₂, el segundo se caracteriza por ser más rico en IgG, libre de albúmina y con menor concentración de agregados de proteínas, que el sulfato de amonio (36); además, los antivenenos F(ab')₂ tienen menor concentración de proteínas que los antivenenos de IgG total (33, 34, 36, 37).

Actualmente se ensayan nuevas técnicas de purificación de los sueros como la cromatografía de inmunoafinidad, en la que se utilizan

columnas de cromatografías con una resina que se acopla con los anticuerpos monoclonales anti IgG de caballo; este método disminuye la cantidad de proteínas heterólogas de los sueros y aumentan sustancialmente la potencia de los sueros, pero eleva considerablemente los costos de producción (5); los antivenenos vendidos en Colombia no utilizan este tipo de técnicas.

Por último, al hablar de calidad en los sueros antiofídicos es vital hablar de: (A) Un diseño de composición basado en el conocimiento de las mezclas de veneno utilizado para la inmunización, con base en bioquímica, inmunológica, toxicológicos, clínicos, datos epidemiológicos; (B) una cuidadosa selección de los animales utilizados para la inmunización; (C) protocolos de inmunización bien diseñados; (D) las innovaciones en los protocolos de fraccionamiento de plasma para mejorar la recuperación, la tolerabilidad y la estabilidad de antivenenos; (E) el uso de toxinas recombinantes como inmunógenos para generar antivenenos más potentes; (F) estricto control de las etapas de fabricación existentes a la inactivación o eliminación de virus y otros patógenos zoonóticos; (G) la introducción de pruebas de control de calidad; (H) el desarrollo de ensayos *in vitro* en sustitución de las pruebas *in vivo*

para evaluar la potencia del antiveneno y las evaluaciones de ensayos pre-clínicos y clínicos de los antivenenos (10, 38); i) otra variable a tener en cuenta, que disminuye la calidad de los sueros, son las proteínas inmunosupresoras; la respuesta inmune se ve afectada por un tipo de proteínas que bloquean el sistema inmune en los caballos, este fenómeno es palpable con los venenos de *Crotalus* y *Lachessi* (5).

Proceso de fabricación

En Colombia los antígenos son suministrados a los caballos en una preparación del veneno disuelto en solución salina. En el esquema básico de inmunización, en una primera y segunda dosis la solución de veneno es acompañada del adyuvante de Freud (completo o incompleto), recibiendo refuerzos. El intervalo entre las inoculaciones varía de 7-21 días (dependiendo del esquema) con cantidades de veneno 2-5 mg por 10 ml por animal y reinmunizando a los 30 días después de la última sangría (5). Entre los 7-10 días de la última dosis de antígeno, un pequeño volumen de sangre es retirado de cada animal para la titulación de anticuerpos, los que presenten títulos adecuados son seleccionados y el resto descartados para ese lote; los animales son sangrados por tres días consecutivos para obtener un volumen total de 15-18 litros por animal, la sangre colectada con anticoagulante se lleva a la separación del plasma donde luego les son reifundidas las plaquetas en un proceso llamado 'plasmaféresis' (5, 39, 40). El suero recolectado pasará al proceso de purificación con sulfato de amonio (caso de los antivenenos en Colombia), fraccionamiento enzimático o termocoagulación en otros casos. Este componente modifica la solubilidad de las inmunoglobulinas, separándolas de la albumina y de otros componentes (Figura 3).

El sulfato es removido por diálisis y el suero será purificado, concentrado y esterilizado a temperaturas de 2-8 grados, mientras se le hace el test de control (Figura 3). Luego el suero será diluido, se le agrega preservante (fenol o m-cresol), es isotonzado, ajustado en pH 6 a 7 y sometido otra vez a filtración esterilizante; posteriormente, se le realizarán todas las pruebas de calidad exigidas por la ley [pruebas microbiológicas, biológicas, físico-químicas, pruebas *in vitro* e *in vivo*]; por último, se hará liofilización (dependiendo de la casa productora, el caso de los sueros producidos por Probiol y Bioclon) y envasado (5, 39-41); cada lote es vigilado en su calidad por el ente rector, que para Colombia es el INVIMA, el cual dará el aval para su liberación y venta.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó éstos antivenenos en su listado de medicamentos esenciales en 2007. En Colombia, el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud (CNSSS), incluyó en el Acuerdo No. 228 de 2002, modificado por el Acuerdo No. 008 de 2009, expedido por la Comisión de Regulación en Salud (CRES), los productos suero antiofídico monovalente (*Bothrops*) y suero antiofídico polivalente en el Plan Obligatorio de Salud (POS), considerado como medicamento esencial (42, 43). Los sueros hechos en Colombia están constituidos por inmunoglobulinas beta y gama de origen equino en forma líquida, que son preservados con Thimerosal al 1:20.000 y Fenol al 2.5:1.000; estos se obtienen después de inocular al caballo una mezcla heterogénea de venenos procedentes de diferentes zonas geográficas de Colombia (44).

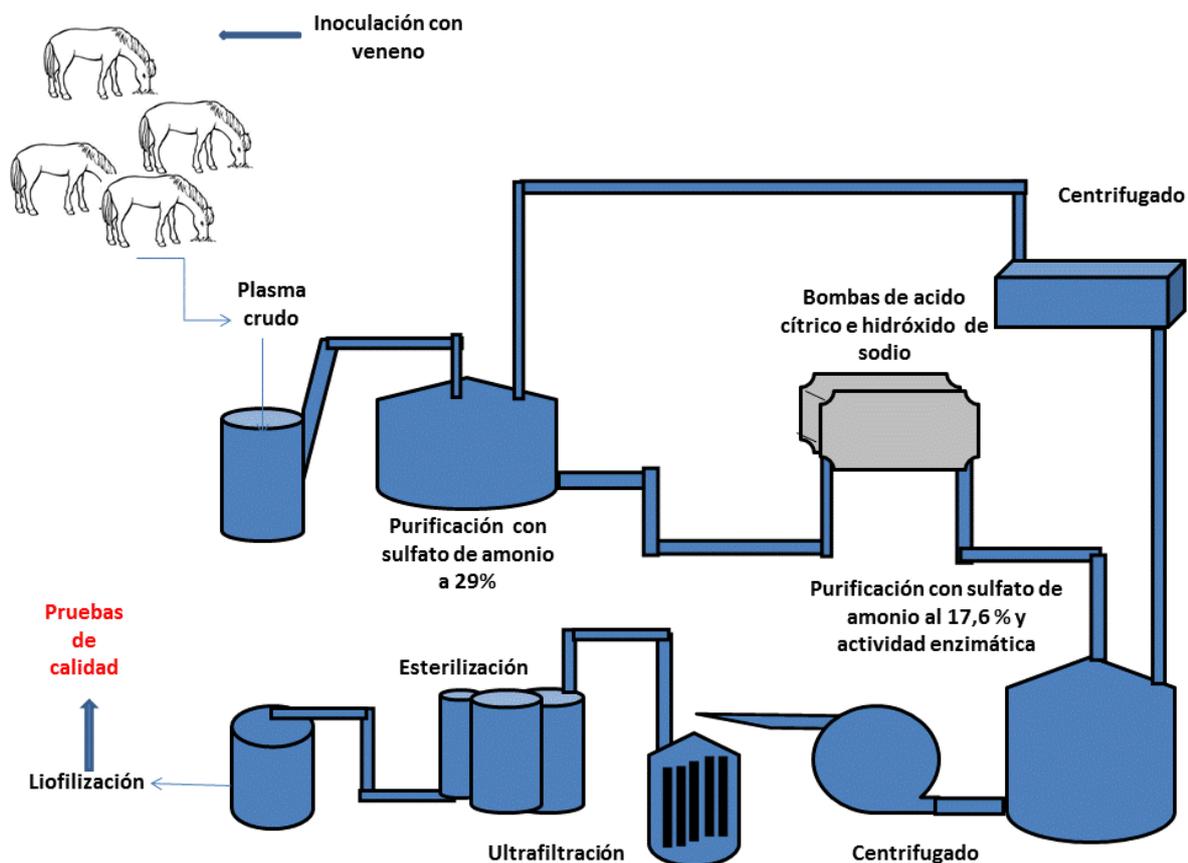


Figura 3. Esquema general de producción de sueros antiofídicos en Colombia.

Adaptado de:

Ferreira Cardoso, D., Yamaguchi, I. K., & Maura Da Silva, A. M. (2003). Produção de Soros Antitoxinas e Perspectivas de Modernização por técnicas de biología molecular Animais peçonhentos no Brasil: biología, clínica e terapéutica dos accidentes (p. 371).

PRODUCTORES Y DISPONIBILIDAD DE SUERO ANTIOFÍDICO ANTIVIPÉRIDO EN EL PAÍS

El suero antiofídico polivalente antivipérico del país cubre los accidentes de las 18 especies de víboras existentes. En el mercado se encuentran tres marcas de sueros antiofídicos para esta familia (víboras), dos de producción nacional [INS y Probiol] y existe un suero importado de México, producido por Bioclon (42, 45) [Figura 5]. Estos tres laboratorios suplen las necesidades de suero del país; sin embargo, existen deficiencias en la distribución de este medicamento y

actualmente en muchos centros médicos y hospitales de zonas de riesgo no existe inventario de suero antiofídico; además dada la escasez por temporadas se importan esporádicamente, por parte del Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud), antivenenos de Costa Rica y Brasil. Según Otero et al., en un estudio de mercadeo en 103 hospitales de Antioquia (Córdoba, Santander, Sucre y Bolívar), afirmaron que aproximadamente el 63% de las entidades, adujeron tener periodos de desabastecimiento durante el año, que conduce a que el 12% de los pacientes seas remitidos a otros centros de mayor complejidad (45). Para accidentes con

serpientes del género *Micrurus*, escorpiones, orugas (*Lonomia* spp) y por arañas, la situación llega a ser mucho más crítica por el grado de desabastecimiento (46).

En Colombia, la fabricación local o la importación de productos farmacéuticos deben estar acordes con los estándares internacionales de calidad, que está supeditada al cumplimiento de los requisitos establecidos en las buenas prácticas de manufactura (BPM) farmacéuticas, de acuerdo con las recomendaciones emitidas por los Comités de Expertos de la OMS, en la Serie de Informes Técnicos No. 823 y 32 y acogida mediante resolución 03183 del 23 de agosto de 1995 del Minsalud (15, 42, 47, 48). Los productores deben cumplir con el Decreto 677/1995 [obligatoriedad por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos, de obtener la certificación en BPM] (42, 46). Estos decretos tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica, las BPM buscan la calidad óptima de los productos de forma uniforme y controlada conforme a las condiciones exigidas para su comercialización (42, 47). Han existido otros decretos “1792” de 1998 y “329” de 2000 (ampliación del plazo para las BPM), el decreto 549 de 2001 del Minsalud y modificado mediante el Decreto 162 de 2004 (establece el procedimiento para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las BPM). También fue importante la Resolución 2934 de septiembre de 2004, que declara la emergencia

sanitaria por desabastecimiento de suero antiofídico y que obligó al INVIMA a expedir la Resolución 2004018964 de 2004, para garantizar el suministro de los sueros antiofídicos y reiniciar la producción bajo unos estándares mínimos de calidad (42, 47).

En nuestro país, el INS, entonces denominado Instituto Carlos Finlay, fue el primer productor de carácter público que inició los procesos de experimentación previos para la obtención del primer lote de suero antiofídico en el país en 1956 (42). La producción de suero antiofídico del INS inició en 1974, gracias a los procesos de transferencia tecnológica del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica y liderada por el Investigador Juan Manuel Rengifo, entre otros. El suero antiofídico del INS es líquido (por lo cual requiere refrigeración en temperaturas entre 2 y 8°C) y tiene una capacidad de neutralización de veneno de como mínimo 70 mg/ml de veneno de serpientes del género *Bothrops* y mínimo 10 mg/ml de veneno de serpientes del género *Crotalus* [Tabla 2] (22, 49). Su presentación es de caja con dos ampollas de suero líquido de 10 cm³ cada una. En cuanto a la producción, esta ha tenido un comportamiento irregular desde 1992 hasta el 2014 (48). La planta de producción de sueros hiperinmunes del INS, para la fabricación de sueros antiofídicos monovalentes y polivalentes en forma farmacéutica, fue certificada en el 2009 con BPM por el INVIMA (42).

Tabla 2. Antivenenos ofídicos registrados en Colombia y capacidad neutralizante.

#	ANTIVENENO	Productor	TIPO	Presentación	F.BOTRO			Actualmente
					10 ml/	10 ml/	10 ml/	
					Mg	Mg	Mg	
1	Monovalente	INS - Bogotá	IgG	Líquida	70	-	-	NO
2	Polivalente	INS Polivalente	IgG	Líquida	70	10	-	si
3	Polivalente	Probiol-Bogotá	IgG	Liofilizada	25-30	10	10	si
4	Polivalente	Bioclón - AntivipmyTri México	F(ab) ²	Liofilizada	30	15	10	si

Fuentes: Fichas técnicas: BIOCLON, 2015; INS, 2015; PROBIOL, 2015; Cuesta T. & Restrepo H., 2010; Otero-Patiño, 2009.; INVIMA 2016; Protocolo de accidente ofídico, INS 2014- Anexo 2.

Laboratorios Probiol inició producción en 1988 por iniciativa del médico investigador César Gómez Villegas, con el apoyo del Dr. Juan Silva Haad. El Dr. Gómez Villegas conoció la situación de desabastecimiento de suero antiofídico en el país y que las personas en el campo morían por esta causa. Su permanente espíritu investigador no le permitió descansar hasta que logró obtener una nueva fórmula para la producción de suero antiofídico, con una importante innovación en Colombia: la liofilización, que permite que el suero no requiera refrigeración, porque, como él mismo lo decía: “Donde hay neveras no hay serpientes y donde hay serpientes no hay neveras” (48). La producción de sueros antiofídicos por parte de Probiol se mantuvo desde 1988 hasta 1997, fecha en la que el INVIMA cerró su planta de producción por no contar con la certificación de BPM, establecida en el Decreto 677/1995 (42, 48). Con esta decisión, el país se quedó solo con la producción del INS, que era insuficiente para cubrir las necesidades del país, por lo que el país sufrió un importante desabastecimiento por la falta de este antiveneno (48). En 2001, Laboratorios Probiol certificó con BPM su planta de producción de sueros antiofídicos ante el INVIMA y en 2002, reinició la producción de sueros antiofídicos para la familia de las víboras, con incrementos más o menos sostenidos en su producción y abasteciendo para países vecinos como Perú y Ecuador [Figura 4] (48). El suero antiofídico de Probiol tiene una capacidad de neutralización de mínimo 25 mg/ml de veneno bothrópico, 10 mg/ml de veneno lachésico y como mínimo 0,5 mg/ml de veneno crotálico [Tabla 2], (9, 48, 50). La presentación comercial es de un kit que consta de dos ampollas de suero antiofídico liofilizado (por lo cual no requiere refrigeración) y dos ampollas de agua destilada como diluyente (48, 50).

La introducción de suero antiofídico de Laboratorios Bioclon de México se hizo en 2004, fecha en la que certificó su planta de producción de México con BPM y le fue concedido el registro sanitario, desde entonces se han hecho importaciones de manera intermitente (42). Por el momento no se tienen datos del número

de viales importados por parte de Bioclon a Colombia. Sólo se ha hecho un estimado de acuerdo con los datos de importaciones, expedido por el Ministerio de Comercio, Industria y Turismo (48). Por lo anterior, los datos presentados están por confirmar con el distribuidor, sin embargo, estas cifras dan un valor aproximado del aporte del suero antiofídico de México para atender las necesidades del país (Figura 4) [datos incompletos en producción]. El suero antiofídico mexicano de Laboratorios Bioclon tiene una presentación de un frasco de 10 cm³ con suero liofilizado, que contiene inmunoglobulinas equinas modificadas por digestión enzimática, con poder específico para neutralizar más de 30 mg/ml de veneno deshidratado de *Bothrops asper/atrox*, más de 15 mg/ml de veneno deshidratado de *Crotalus d. cumanensis* y 10 mg/ml de *Lachesis* [Tabla 2], con su respectivo diluyente (9, 45, 51).

Para hacer un cálculo aproximado de las necesidades en sueros antiofídicos antiviperidos del país, de acuerdo con el número aproximado de casos (5.000 al año) y 6 ampollas promedio por caso, tendríamos unas necesidades totales de 30.000 ampollas al año para abastecer el mercado local. Bajo este panorama, con los tres productos en el mercado, estarían cubiertas las necesidades del país, sin embargo, como se observa en la gráfica de las producciones y las necesidades del país (Figura 4), han existido periodos de desabastecimiento, dados principalmente por las decisiones del ente regulador (INVIMA), que ha cerrado producciones o ha establecido restricciones a las mismas, pero también ha tenido que declarar salvaguardias por emergencia sanitaria en el territorio nacional por escasez de sueros antiofídicos [septiembre de 2004 y diciembre de 2010, mediante la resoluciones No. 2934 de 2004, modificada por las resoluciones 613 y 5078 de 2005, 2325 de 2006, la 2198 de 2007, 2413 de 2008 y 2206 de 2009, y finalmente la resolución 2672 de 2010] (42). Estas decisiones se han hecho sin tener reemplazo de las mismas, con posibles consecuencias en la morbimortalidad por este evento en la población colombiana (48).

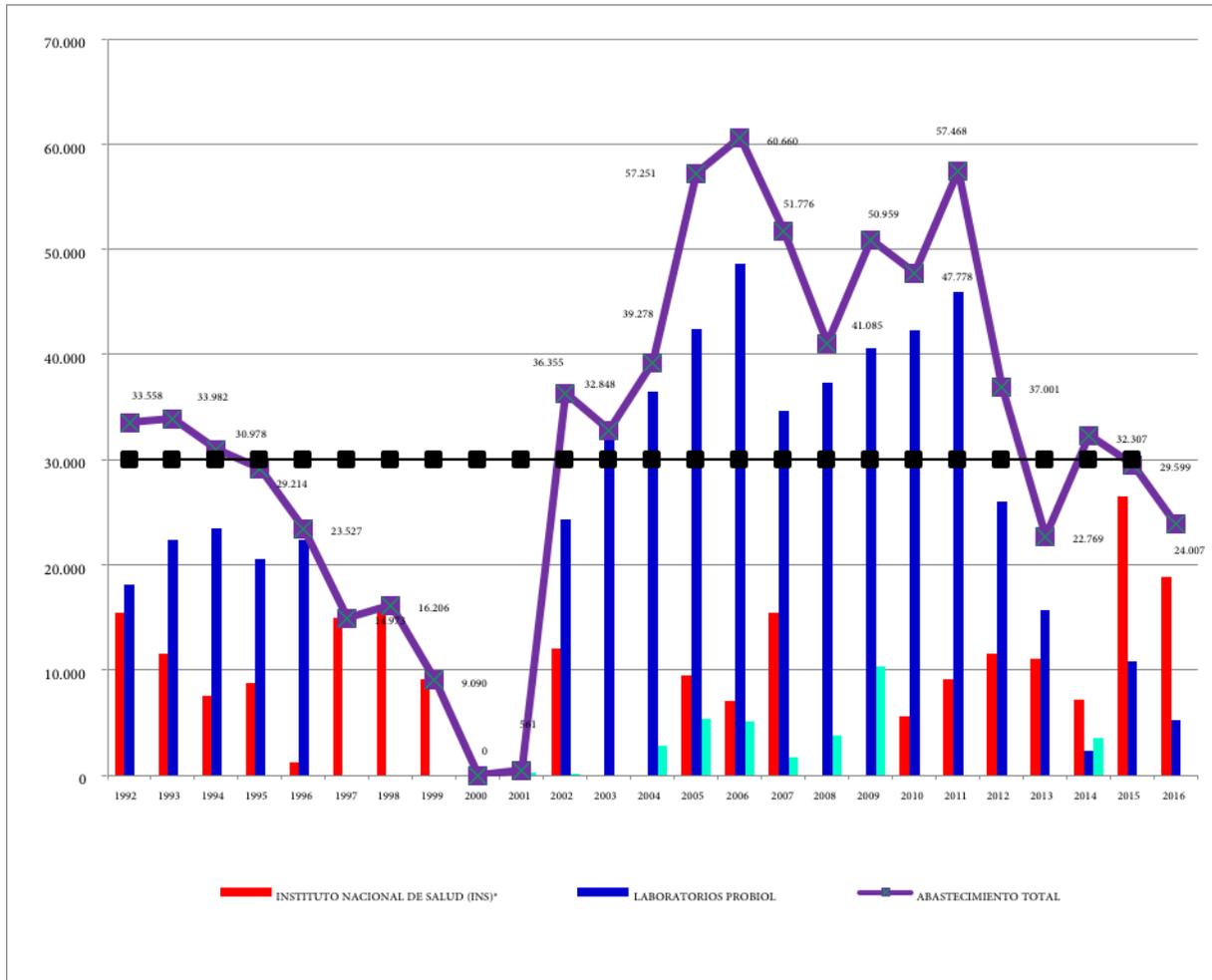


Figura 4. Oferta de sueros antiofídicos 1992- 2014 y demanda de estos en Colombia.

Fuente: Instituto Nacional de Salud 2016 [División de producción], INVIMA 2014, Clemencia Gómez, 2015., Monje Belmonte 2007, PROBIOL 2016 [División de producción], Datos incompletos BIOCLON.

Han existido varias salvaguardias ya que se han considerado los sueros antiofídicos como un medicamento vital no disponible; se lleva tres años consecutivos bajo emergencia sanitaria por escasez de sueros antiofídicos en Colombia y el problema sigue latente; hoy aún no hay sueros suficientes y estamos en escasez bajo la resolución “1300 de abril, del 2014” para el caso de antiviperidos, la “Resolución 1301” en el caso de anticorales y además de dicha emergencia, se decreta el artículo 1375 del 2014, por el cual se establecen los requisitos sanitarios para la fabricación e importación de sueros antiofídicos

y antilonómicos durante la declaratoria de emergencia nacional en el territorio nacional. A marzo de 2017, aún seguimos en emergencia con prórroga de la emergencia mediante el decreto 1478 del 22 de abril 2016 (15, 48). Con el fin de dar una solución al desabastecimiento de país el ministerio de salud expidió el decreto 821 del 16 de mayo de 2017 por el cual se establece el reglamento técnico de emergencia para la obtención de registro sanitario de antivenenos y se adopta la guía de buenas prácticas de manufactura para su fabricación.

En un futuro cercano entrará un cuarto competidor en el mercado, la Universidad de Antioquia, que en conjunto con un inversionista privado y el Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT-CES), buscan actualmente sacar un suero piloto, ellos desean aportar a la producción de antivenenos en Colombia. La

línea de la formulación planteada se basa en un antiveneno liofilizado de tercera generación. ¿Qué pasará entonces con el mercado de los sueros antiofídicos en Colombia? ¿Existirá sobreoferta o se suplirán las deficiencias de abastecimiento?

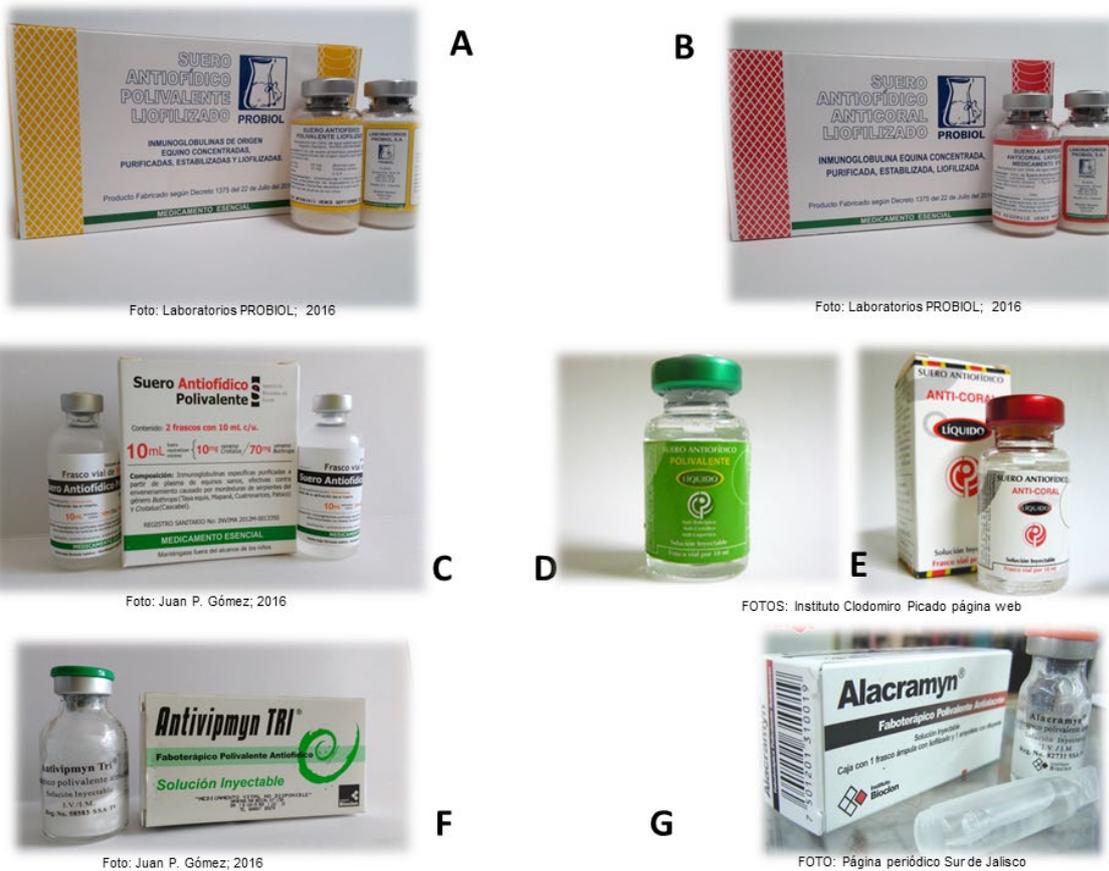


Figura 5: A, B Suero polivalente antiviperido hecho en Colombia (Probiol); C: Suero polivalente antiviperido hecho en Colombia (INS); D: Suero antiviperido importado de Costa Rica (Clodomiro Picado); E. Suero anticoral importado de Costa Rica (Clodomiro Picado); F. Suero antiviperido importado de México (Bioclon); G. Suero anti alacrán importado de México (Bioclon).

Productores y disponibilidad de suero antiofídico anticoral en el país

Las corales son serpientes que pertenecen a la familia Elapidae que contiene a los animales de mayor toxicidad mundial, en Colombia esta familia está representada por el género *Micrurus*, serpientes de alta toxicidad pero con incidencia baja [menos del 2,8%], debido al comportamiento furtivo y siempre esquivo a la presencia humana (15, 18, 52). Colombia cuenta con 31 especies de serpientes del género *Micrurus*, razón que amplía el espectro de la variabilidad de acción de los venenos. Las cuatro especies de importancia médica en el territorio nacional son: *M. dumerilli*, *M. mipartitus*, *M. surinamensis* y *M. isozonus* (53). Para hacer un cálculo aproximado de las necesidades en sueros anticoral del país, se toma el número aproximado de casos de mordedura de serpientes al año (5.000 casos) de los cuales el 2% es el número aproximado de casos por corales. El tratamiento de dichas mordeduras requiere de 10 ampollas del antiveneno (siempre se tratan como graves); por lo tanto, se requerirían aproximadamente 1.000 ampollas al año (500 cajas aproximadamente).

Ante las dificultades en la identificación de la especie de la serpiente que ocasiona un accidente ofídico por el género *Micrurus*, la dificultad para la obtención de los antivenenos en corales y la debida caracterización de los venenos para cada país, es apremiante que en Colombia se cuente con una red de distribución adecuada y con antivenenos útiles para esta familia de Elapidae (53). A diferencia del suero antiofídico para la familia de las víboras, del que existen dos productores nacionales y uno importado de México, el abastecimiento de suero para las

mordeduras de las corales es crítica, ya que el Instituto INS solo empezó comercialmente su producción en 2017 (53) y el laboratorio mexicano lo produce pero no lo importa a Colombia (48); también se encuentra el suero anticoral del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica, el cual es importado por épocas directamente por Minsalud (15). Los sueros anticoral del Instituto Clodomiro Picado son hechos con serpientes corales de las especies *Micrurus nigrocinctus*, *Micrurus d. carinicaudus* y *M. fulvius* (54). Estos sueros anticoral fabricados en Centroamérica son hechos con corales, en su mayoría de clave RANA, que son regulares neutralizadores de la ofidiotoxicosis por corales de clave de triadas y bicolor, en cambio los de Brasil, son hechos con venenos de serpientes con las tres claves [ranas, triadas y bicolor] (15), pero no son eficaces para neutralizar el veneno de *Micrurus mipartitus* (54)

El único productor nacional a lo largo del tiempo ha sido Laboratorios Probiol (más recientemente el INS). El suero antiofídico posee una adecuada potencia neutralizante contra los venenos de las serpientes de las especies *Micrurus mipartitus*, *M. surinamensis*, *M. dumerilii*, *M. spaychesmedimi* y *M. spixii* (55). Este producto se hizo desde 1988 hasta 1997, año en el cual el INVIMA cerró su producción y no tuvo en cuenta que dejaba al país en un total desabastecimiento (48, 55). En la figura 6, se ve el abastecimiento que ha tenido el país de sueros anticoral, que corresponde a la producción que ha tenido Laboratorios Probiol. Cabe anotar que esta gráfica no incluye las importaciones de suero de coral que realizó Minsalud, en algunos años en los que se declaró la emergencia sanitaria por desabastecimiento de este antiveneno (48, 55).

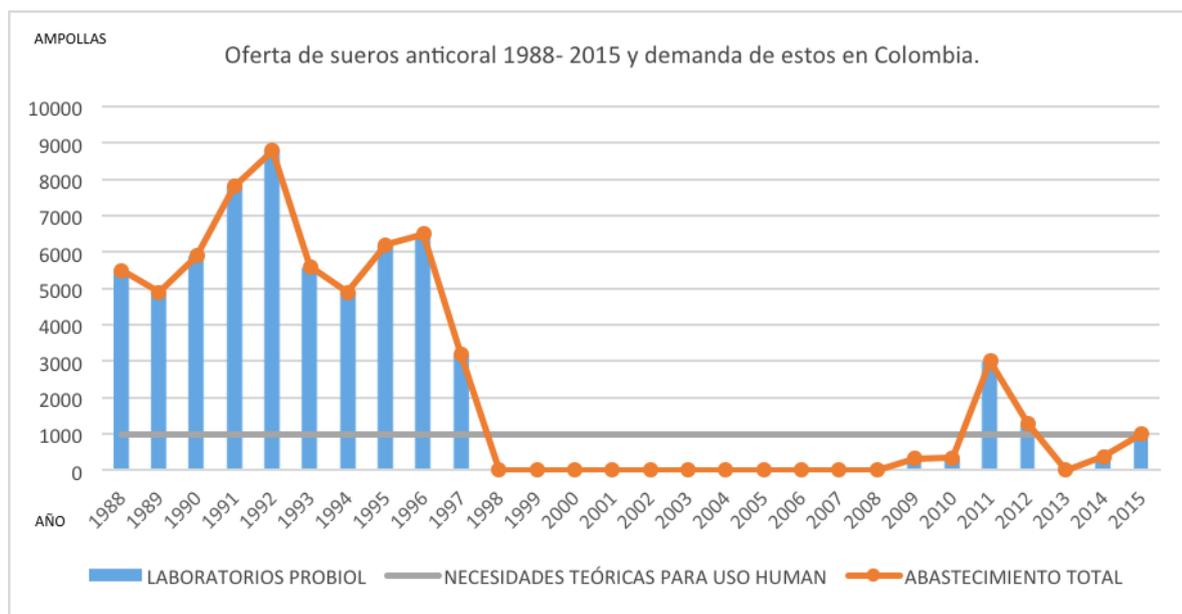


Figura 6. Oferta de sueros anticorales 1988-2015 y demanda de estos en Colombia.

Fuente: Gómez, C. (2015). Accidente ofídico en Colombia. Bogotá D.C., Monje Belmonte 2007.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

El mercado mundial de productores de antivenenos está compuesto por fabricantes de los sectores público y privado. Varios de ellos solo suplen la demanda de sus países de origen, mientras otros están en capacidad de suplir mercados regionales (11, 18). Existe una gran variabilidad en el cumplimiento de las especificaciones establecidas en las buenas prácticas de manufactura farmacéutica y de estándares de calidad, eficacia y seguridad. Adicionalmente, la innovación es baja en cuanto a producción y procesos de diseño de antivenenos más competitivos y específicos (10, 11, 42). Una dificultad común en los diferentes países (incluyendo Colombia) es no contar con mecanismos de distribución eficientes de los antivenenos, en especial en aquellas zonas rurales alejadas, en las cuales suele presentarse un mayor riesgo de accidentes ofídicos (18, 42). En esto, Colombia no es la excepción. Nuestro país afronta problemáticas de diferente índole en

cuanto a gran dispersión de grupos poblacionales pequeños, dificultades geográficas, carencia de medios de transporte rápido o adecuado, escasez de centros de atención, escasez de antivenenos, arraigo de las prácticas de medicina tradicional y carencia de políticas estatales en materia de promoción, prevención, atención y rehabilitación de estos accidentes y a pesar de que llevamos más de 100 años desde el advenimiento de las terapias antivenenosas en el mundo y más de 40 con el inicio de la fabricación en Colombia, aún persisten dichas dolencias (15, 48). Las políticas de adquisición de antivenenos son frecuentemente engorrosas e ineficientes, y los presupuestos son insuficientes para la adquisición de los volúmenes de antiveneno que requiere un país. Esto se debe enfrentar con políticas de adquisición expeditas y con programas de carácter regional fomentados por la OPS y los ministerios de salud. Así mismo, los gobiernos deben asignar los presupuestos necesarios para la adquisición de los volúmenes de antiveneno adecuados para cubrir las necesidades de cada país (11, 18).

Los autores de este artículo proponen como medidas para el mejoramiento de la red de producción y distribución de sueros antiofídicos en Colombia: (A) Crear una mesa de trabajo con todos los actores interesados en el tema (entidades públicas, privadas, instituciones académicas, productores e importadores de sueros antiofídicos, entre otras), para solucionar definitivamente el abastecimiento, a través de la producción e importación de sueros antiofídicos en el país, según sea la necesidad; (B) desarrollar una normatividad específica de sueros antiofídicos para que los productores e importadores tengan reglas claras; (C) fomentar investigaciones y publicaciones en el país en temas de ofidismo y otros animales venenosos, manejo médico, comportamiento epidemiológico, tipos de venenos y posibles usos farmacológicos, que faciliten la toma de decisiones de política pública y aportes a los procesos de innovación, ciencia y tecnología, con objetivo de convertir al país en referente para la región y el mundo; (D) impulsar la creación de una red de investigadores y centros de investigación, con el apoyo de Colciencias, que facilite la

generación y transferencia de conocimiento mundial en temas de toxinología; (E) fomentar la producción nacional de antivenenos (antiofídico, antiarácido, antiescorpión), para suplir las necesidades del país y de la región, donde también existe desabastecimiento; (F) garantizar el abastecimiento de sueros antiofídicos para las dos familias de serpientes venenosas, de manera suficiente y oportuna; y por último, (G) crear una red de atención, en la que en cada región se establezca un hospital de referencia de accidente ofídico que cuente con personal capacitado, entrenado, con protocolos de manejo estandarizados y que tenga siempre como mínimo un inventario de veinte ampollas de suero antiofídico antiviperino y por lo menos 10 ampollas de suero antiofídico anticoral. Los centros de atención satélites al de referencia deben conocer el manejo inicial de los pacientes, que incluye estabilizar al paciente, colocar líquidos endovenosos para mantener una hidratación adecuada, suministrar analgésicos, inmovilizar el miembro afectado y remitir el caso al hospital de referencia, donde se aplicará el suero y se contará con personal capacitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otero R. Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia; 1994. 81 p.
2. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*. 1998; 36(6):823-46.
3. Warrell DA. Venomous Bites, Stings, and Poisoning. *Infectious Disease Clinics of North America* 2012; 26(2):207-23.
4. Gutiérrez JM, Lomonte B, Rojas G, Gené JA, Chaves F, Estrada R, et al. El suero antiofídico polivalente producido en Costa Rica: estabilidad y capacidad neutralizante. *Rev Cost Cienc Méd*. 1988; 9(2):155-69.
5. Ferreira Cardoso D, Yamaguchi IK, Maura Da Silva AM. Produção de Soros Antitoxinas e Perspectivas de Modernização por Técnicas de Biología Molecular. Animais peçonhentos no Brasil: biología, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: SARVIER; 2003. p. 376-9.
6. Espino-Solis GP, Riaño-Umbarila L, Becerril B, Possani LD. Antidotes against venomous animals: State of the art and prospectives. *Journal of Proteomics* 2009; 72(2):183-99.
7. Waghmare AB, Salvi NC, Deopurkar RL, Shenoy PA, Sonpetkar JM. Evaluation of health status of horses immunized with snake venom and montanide adjuvants, IMS 3012 (nanoparticle), ISA 206 and ISA 35 (emulsion based) during polyvalent snake antivenom production: Hematological and biochemical assessment. *Toxicon*. 2014; 82:83-92.
8. Calvete JJ, Sanz L, Angulo Y, Lomonte B, Gutiérrez JM. Venoms, venomics, antivenomics. *FEBS Letters*. 2009; 583 (1873-3468 (Electronic)):1736 - 43.
9. Otero-Patino R. Epidemiological, clinical, and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 2009; 54(7):998-1011.
10. Gutiérrez JM, Williams D, Fan HW, Warrell DA. Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon*. 2010;56(7):1223-35.
11. Gutiérrez JM, Burnouf T, Harrison RA, Calvete JJ, Kuch U, Warrell DA, et al. A multicomponent strategy to improve the availability of antivenom for treating snakebite envenoming. *Bulletin of the World Health Organization* 2014; 92(7):526-32.
12. Núñez Rangel V, Fernández Culma M, Rey-Suárez P, Pereañez JA. Development of a sensitive enzyme immunoassay (ELISA) for specific identification of *Lachesis acrochorda* venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2012; 18:173-9.
13. Campbell JA, Lamar WW. The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere. Volume I. Cornell University Press ed: Cornell University Press; 2004.
14. Otero R, Gutiérrez JM, Estrada R, Osorio RG, Del-Valle G, Valderrama R, et al. Neutralizing capacity of a new monovalent anti-Bothrops atrox antivenom: comparison with two commercial antivenoms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 1997; 30(1):375-9.
15. Gómez J. Accidente ofídico, Seminario de accidente por animales venenosos. Universidad San Martín, Facultad de Medicina, Medellín. 2015.
16. Hui Wen F. Soroterapia. Animais peçonhentos no Brasil: biología, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: SARVIER; 2003. p. 380-93.
17. Calvete JJ, Sanz L, Perez A, Borges A, Vargas AM, Lomonte B, et al. Snake population venomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: Paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management. *Journal of Proteomics* 2011; 74(4):510-27.
18. Gutiérrez JM. Envenenamientos por mordeduras de serpientes en América Latina y el Caribe: Una visión integral de carácter regional. *Bol Mal Salud Amb*. 2011; 51(1):1-16.

19. Santoro ML, Sousa-E-Silva MCC, Gonçalves LRC, Almeida-Santos SM, Cardoso DF, Laporta-Ferreira IL, et al. Comparison of the biological activities in venoms from three subspecies of the South American rattlesnake (*Crotalus duris susterrificus*, *C. durissus cascavella* and *C. durissus collilineatus*). *Comparative Biochemistry and Physiology - C Pharmacology Toxicology and Endocrinology*. 1999; 122(1):61-73.
20. Faure G, Bon C. Crotoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: purification of several isoforms and comparison of their molecular structure and of their biological activities. *Biochemistry* 1988; 26(2):730-8.
21. Otero R. Primer Simposio Colombiano de Toxinología. Medellín 12-14 de marzo. Seroterapia y tratamiento del accidente ofídico en Antioquia y Chocó; Medellín: Universidad de Antioquia; 1998.
22. Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 2009; 54(7):998-1011.
23. Lomonte B. Venenos de serpiente: de la investigación al tratamiento. *Acta Médica Costarricense* 2012; 54:86-96.
24. Chavez-Olortegui C, Lopes CS, Cordeiro FD, Granier C, Diniz CR. An enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) that discriminates between *Bothrops atrox* and *Lachesis muta muta* venoms. *Toxicon*. 1993; 31(4):417-26.
25. Alves Araújo FA, Santalúcia M, Cabral RF. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: Cardoso JLC, França Fods, Wen FH, Malaque CMSA, Haddad Junior V, editors. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. São Paulo: Salvier; 2003. p. 6-13.
26. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2ª ed. Brasília (Brasil): Fundação Nacional de Saúde; 2001. 112 p.
27. Cuesta T. JD, Restrepo H. AM. Accidente ofídico bothrópico. In: Peña A. L, Arroyabe H. C, editors. *Fundamentos de medicina: Toxicología clínica*. Medellín, Colombia: CIB; 2010.
28. Caron EJ, Manock SR, Maudlin J, Koleski J, Theakston RDG, Warrell DA, et al. Apparent marked reduction in early antivenom reactions compared to historical controls: Was it prophylaxis or method of administration? *Toxicon*. 2009; 54(6):779-83.
29. Otero-Patiño R, Segura Á, Herrera M, Angulo Y, León G, Gutiérrez JM, et al. Comparative study of the efficacy and safety of two polyvalent, caprylic acid fractionated [IgG and F(ab')₂] antivenoms, in *Bothrops asper* bites in Colombia. *Toxicon*. 2012; 59(2):344-55.
30. León G, Stiles B Fau - Alape A, Alape A Fau - Rojas G, Rojas G Fau - Gutiérrez JM, Gutiérrez JM. Comparative study on the ability of IgG and F(ab')₂ antivenoms to neutralize lethal and myotoxic effects induced by *Micrurus nigrocinctus* (coral snake) venom. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61(2):266-71.
31. Otero-Patiño R, Silva-Haad JJ, Barona Acevedo MJ, Toro Castaño MF, Quintana Castillo JC, Díaz Cadavid A, et al. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. *IATREIA* 2007; 20(3):244-62.
32. de Roodt AR, Litwin S, Estévez J, Gould EG, Dolab JA, Gould J. Comparación entre dos métodos de producción para la elaboración de antivenenos ofídicos. *Acta Toxicológica Argentina* 2010; 18(1):10-20.
33. Litwin S, Isabettini AO, Calderón L, Varni LM. Optimización en la recuperación de inmunoglobulinas, como molécula entera y fragmento F(ab')₂, en la producción de antivenenos. *Acta Toxicol Argent*. 2014; 22(2):82-9.
34. Theakston RDG, Laing GD, Fielding CM, Lascano AF, Touzet JM, Vallejo F, et al. Treatment of snake bites by *Bothrops* species and *Lachesis muta* in Ecuador: laboratory screening of candidate antivenoms. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995; 89(5):550-4.
35. Otero R, Gutiérrez JM, Rojas G, Núñez V, Díaz A, Miranda E, et al. A randomized blinded clinical trial of two antivenoms, prepared by caprylic acid or ammonium sulphate fractionation of IgG, in *Bothrops* and *Porthidium* snake bites in Colombia: correlation between safety and biochemical characteristics of antivenoms. *Toxicon*. 1999; 37(6):895-908.

36. Ávila L, De Marco M, Fingermann M, Temprano G, Jácono R, Dokmetjian C, et al. Antivenenos ofídicos: comparación del desempeño de dos métodos de obtención. *Rev Argent Salud Pública*. 2013; 4(14):12-7.
37. Otero R, Núñez V, Barona J, Díaz A, Saldarriaga M. Características bioquímicas y capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes frente a los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de *Bothrops Asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia y Chocó. *IATREIA*. 2002; 15(1):5-15.
38. Gutiérrez JM, León G, Burnouf T. Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: The road ahead. *Biologicals*. 2011; 39(3):129-42.
39. Araceli D, Cheroni P. Producción de suero antiofídico en Uruguay. *Rev Med Uruguay*. 1994; 10:147-54.
40. World Health Organization W. Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenenos ofídicos: comparación del desempeño de dos métodos de . WHO Press ed. Switzerland 2010.
41. Abd-Elsalam MA, Abdoon N, Al-Ahaidib MS. What is the optimum concentration of m-cresol in antivenoms? *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2011; 17(1):12-22.
42. Zambrano ÁM. Accidente ofídico como evento de interés en salud pública en Colombia: aportes al diseño de estrategias de gestión. Bogotá, D.C., Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
43. World Health Organization W. Rabies and envenomings: a neglected public health issue: report of a Consultative Meeting. Geneva- Italy: World Health Organization; 2007. 32 p.
44. Ayerbe S. Primer simposio Colombiano de Toxinología. Medellín 12-14 de marzo. In: Antioquia. Ud, editor. Seroterapia y tratamiento del ofidismo departamento del cauca, 1993 – 1997; Medellín.1998.
45. Otero R, Callejas ME, Gutiérrez J, Lotero GJ, Rodríguez O, Villa NH, et al. Necesidades reales de antivenenos en Colombia. Características de los productos y del mercado. *Revista Epidemiológica de Antioquia*. 2001; 26:49-59.
46. Rodríguez-Vargas AL. Comportamiento general de los accidentes provocados por animales venenosos en Colombia, 2006-2010. *Rev salud pública*. 2012; 14(6):1001-9.
47. Rodríguez Vargas AL. Comportamiento general de los accidentes provocados por animales venenosos en Colombia entre 2006 y 2010, atendidos en el Centro de Investigación, Gestión e Información Toxicológica de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
48. Gómez C. Seminario de accidente ofídico en Colombia. Bogotá D.C. 2015.
49. INS. Suero Antiofídico Polivalente, Ficha técnica. 2015. p. 1.
50. PROBIOL LSA. Suero Polivalente Antiviperido "Ficha Técnica". In: PROBIOL L, editor. 2015. p. 2. From: <http://www.probiol.com/images/pdf/probiolsueropolivalente.pdf>
51. BIOCLON L. AntivipmynTri, Ficha Técnica. 2015. p. 1. From: http://www.medicalkit.org/index.php?option=com_content&view=article&id=50&Itemid=63
52. Rey-Suárez P, Núñez V, Fernández J, Lomonte B. Integrative characterization of the venom of the coral snake *Micrurus dumerilii* (Elapidae) from Colombia: Proteome, toxicity, and cross-neutralization by antivenom. *Journal of Proteomics* 2016; 136:262-73.
53. Castillo MC. Memorias: III Congreso Nacional de Investigación e Innovación en Salud Pública. 5 – 8 Octubre del 2015. Desarrollo de un antiveneno micrúrico polivalente en el Instituto Nacional de Salud; Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2015. p. 41.
54. Suero AntiCoral. [Internet]. 2014. Disponible en: www.icp.ucr.ac.cr/recursos/docs/sueros/INSERTO_ACLQ.pdf.
55. Monje Belmonte S. Determinación de la dosis letal media (DI50), de cinco especies de género *Micrurus* en estado de cautiverio en Nilo-Cundinamarca (Colombia). Florencia - Caquetá: Universidad de la Amazonia; 2007. Tesis.