



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO
DE ACCIDENTE OFÍDICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

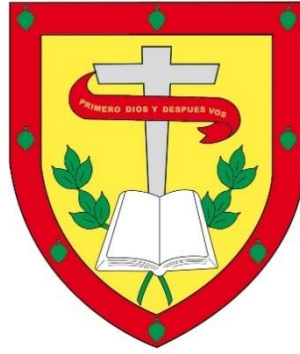
AUTOR: PRISCILA RAQUEL MERO OCHOA

DIRECTOR: DRA. MÓNICA EULALIA ABAD TERÁN

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO
DE ACCIDENTE OFÍDICO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PRISCILA RAQUEL MERO OCHOA

DIRECTOR: DRA. MÓNICA EULALIA ABAD TERÁN

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD



DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo, **PRISCILA RAQUEL MERO OCHOA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0150058394**. Declaro ser el autor de la obra: **“USO DE NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO DE ACCIDENTE OFÍDICO”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **02 de marzo de 2023**

F: 
Priscila Raquel Mero Ochoa
C.I. **0150058394**

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392


CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR



CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **USO DE NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO DE ACCIDENTE OFÍDICO** " realizado por **PRISCILA RAQUEL, MERO OCHOA** con documento de identidad **No. 0150058394**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 02 de marzo de 2023

F: 
Dra. Mónica Eulalia Abad Terán
DIRECTOR / TUTOR

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico primero que nada a Dios, por mantenerme en pie a pesar de los obstáculos, por iluminarme en los espacios más oscuros de mi vida, por guiarme entre mis propios laberintos, y no soltarme a pesar que quería caer.

A todos y cuantos se mantuvieron en este proceso, sobre todo a mis padres Anita y Reynaldo, a mis hermanos y mi familia, su esfuerzo y apoyo se refleja en mis días agradables, en mi recorrido por esta carrera y en la culminación de este trabajo.

Al personal docente y administrativo de la Universidad Católica de Cuenca, por acompañarme en este proceso, y no rendirse, más bien darme apoyo y ayudarme en todos los sentidos, mientras construía este trabajo de tesis.

Para mis amigos, porque su existencia sola es un aliento.

Para mi mente. Gracias por ser el desafío más grande en esta vida, contigo existo y lucho, ya sea en tu contra o a tu lado. Por ti he aprendido y he resistido.

Cuidarte es mi cometido, y la tormenta en ti es mi camino.

Autor: Priscila Raquel Mero Ochoa

AGRADECIMIENTO

Agradezco encarecidamente a mi directora de tesis Dra. Mónica Eulalia Abad Terán, por guiarme en la elaboración de este trabajo de tesis, con sus conocimientos, apoyo, medida y paciencia, permitiendo finalizarlo de la manera más satisfactoria.

Agradezco, además a quienes forman parte del Departamento de Titulación de la Universidad Católica de Cuenca, de manera especial al Dr. Andrés Felipe Mercado Gonzáles, quien realizó el seguimiento de este trabajo de tesis hasta su culmen.

También hago mención a la Sic. Clín. Janneth Pineda Nieto, quien siempre se mantuvo pendiente de mi caso y me ayudó a realizar las gestiones necesarias, ayudándome a continuar con este trabajo, con su constante apoyo.

Al todos quienes conforman la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, gracias a quienes entendí que la lucha y el deseo de ser mejores, llevan al éxito. Todos los docentes con pasión por la medicina, que aman y respiran su conocimiento, lo aplican y ayudan a quienes vienen en su ayuda; ustedes son el ejemplo de profesional que quiero ser, con vocación, calidad y calidez humana.

Agradezco a quienes compartieron este camino conmigo, aquellos que cursaron en las aulas y consiguieron su cometido, su triunfo será el mío.

Finalmente, y con amor infinito, agradezco a mi familia, con ustedes puedo ser todo.

Gracias por ser y por estar.

Autor: Priscila Raquel Mero Ochoa

RESÚMEN

Antecedentes: El accidente ofídico se produce cuando existe contacto directo de un individuo con veneno de serpiente, con secreciones de gran complejidad bioquímica (proteínas, sobre todo), que presentan efectos tóxicos que al entrar en contacto con tejidos y órganos producen daños temporales y permanentes, en el paciente. Su tratamiento busca inhibir el efecto de dichas toxinas, y reducir o anular el daño, que puede provocar en el organismo.

Objetivo: Describir el uso de nanopartículas en el tratamiento de accidente ofídico.

Metodología: Se realizó un estudio de revisión bibliográfica tipo narrativo, la recopilación de la información se dio en bases de datos como PubMed, Science Direct, Springer Link y Scopus. Se incluyeron todos los tipos de investigación, con la utilización de términos MeSH/DeCS como: “antivenenos”, “nanopartículas”, “Terapéutica”, “Venenos Elapídicos”, en español e inglés, de documentos publicados entre los años 2012-2022.

Resultados: Se analizaron 53 artículos científicos, de cuales en Pubmed 16 en Science Direct 16, en Spriger Link 9, en Research Gate 9, en Scopus 3. De los cuales se eliminaron 41 al encontrarse duplicados y se incluyeron 12 artículos para esta revisión, los cuales determinan que el tratamiento del accidente ofídico a partir del uso de nanopartículas y como coadyuvante, es efectivo (80% a 90%) en ensayos de laboratorio en roedores.

Conclusión: El uso de nanopartículas en el tratamiento de accidente ofídico y como coadyuvante, muestra resultados favorables en la reducción de los efectos del contacto con el veneno de serpiente y aquellos provocados por el propio antiveneno, en roedores.

Palabras clave: antivenenos, nanopartículas, Terapéutica, Venenos Elapídicos.

ABSTRACT

Background: The ophidian accident occurs when there is direct contact of an individual with snake venom, with secretions of great biochemical complexity (proteins, above all), which present toxic effects that, upon contact with tissues and organs, produce temporary and permanent damage in the patient. Its treatment seeks to inhibit these toxins' development and reduce or annul the damage they can cause in the organism.

Objective: To describe the use of nanoparticles in the treatment of ophidian accidents.

Methodology: A literature review study was conducted; the information was collected in databases such as PubMed, Science Direct, Springer Link, and Scopus. All types of research were included, with the use of MeSH/DeCS terms such as: "antivenoms," "nanoparticles," "Therapeutics," and "Elapid Poisons" in Spanish and English from documents published between the years 2012-2022.

Results: Fifty-three research papers were analyzed, including 16 in PubMed, 16 in Science Direct, 9 in Springer Link, in Research Gate 9, and Scopus 3. Of which 41 were eliminated as duplicates were found, and 12 articles were included for this review, which determined that treating ophidian accidents using nanoparticles as an adjuvant is effective (80% to 90%) in laboratory tests in rodents.

Conclusion: In conclusion, using nanoparticles in treating ophidian accidents and as an adjuvant shows favorable results in reducing the effects of contact with snake venom and those caused by the antivenom itself in rodents.

Keywords: antivenom, nanoparticles, therapeutics, elapids venoms

ÍNDICE

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD	I
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESÚMEN	V
ABSTRACT	VI
CAPITULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.1.1 Antecedentes	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.3 JUSTIFICACIÓN	3
CAPITULO II	5
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	5
2.1 Accidente ofídico	5
2.2 Introducción a las Nanopartículas	10
2.3 Nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico	11
2.4 Efectividad del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico	17
CAPITULO III	18
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo general	18
3.2 Objetivos específicos	18
CAPITULO IV	19
4. MATERIALES Y MÉTODOS	19
4.1 Diseño	19
4.2. Criterios de inclusión	19
4.3. Criterios de exclusión	19
CAPITULO V	20
5. RESULTADOS	20
CAPITULO VI	24
6. DISCUSIÓN	24
CAPITULO VII	26
7. CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	32

CAPITULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 Antecedentes

El accidente ofídico se establece como un detrimento causado por el contacto (mordedura) con un ofidio/serpiente, con posterior inoculación de sustancias tóxicas defensas propias de esta especie, que por medio de sus principios químicos, provocan lesiones a nivel tisular y sistémico, en el individuo afectado con repercusiones en su estado de salud, y presencia de sintomatología característica (1).

Acorde a la Organización Mundial de la Salud (OMS) con un comunicado emitido en Mayo de 2021, se expone que existen aproximadamente 5,4 millones de personas al año afectadas por mordeduras de serpiente, donde 2,7 de ellas presentan sintomatología compatible con envenenamiento, causando 81.410 y 137.880 muertes al año, con un número tres veces mayor de secuelas que incluyen amputación y discapacidad permanente (2). Esta condición afecta sobre todo a personas en estado de pobreza, que habitan en zonas rurales del trópico, con viviendas de construcción deficiente y sencilla, quienes se dedican a la agricultura, que los hace propensos a ataques de ofidios (3).

Los ofidios tienen una capacidad ectotérmica, por lo que se encuentran de manera endémica en zonas tropicales (sobre todo en Asia, África, Sud-América y Oceanía) (4), donde su temporada de reproducción es en época lluviosa, lo cual determina su coincidencia con quienes practican agricultura, en zonas rurales (5).

Su veneno destinado para la caza de sus presas, es inoculado por medio de un sistema especializado de glándulas post-oculares que dirigen el veneno a la zona de mordida (6). La actividad tóxica está determinada por péptidos, enzimas y proteínas no enzimáticas, además de compuestos no proteicos, dándole variabilidad, dependiendo de su edad, sexo, dieta lo que hace que incluso en una misma especie los mecanismos de toxicidad sean distintos (5). Sus componentes pertenecen a familias como las metaloproteinasas, serinproteinasas, L-aminoácido oxidasas, fosfolipasas A2, enzimas tipo trombina y la llamada “toxina de tres dedos (3FTx)”. Estos componentes poseen con acción sinérgica

que mejora su propagación y efectos fisiopatológicos, provocando trastornos de la coagulación, con repercusiones graves (7).

El tratamiento está dirigido a la neutralización de estos componentes, y que sea un tratamiento seguro, sin embargo el tratamiento actual a base de sueros derivados de bovinos o equinos, que alcanzan a neutralizar el daño sistémico de las toxinas, se muestran menos eficaces en la inhibición de efectos locales (edema, hemorragia, mionecrosis y necrosis cutánea) (8), además contienen anticuerpos que desencadenan reacciones adversas con consecuencias como la “enfermedad del suero” o shock anafiláctico, razón por la cual se buscan alternativas como el uso de nanopartículas que neutralicen los efectos directos del veneno de serpiente (9).

En la investigación biomédica los reflectores se han centrado en la utilización de nanopartículas, ya que su biodistribución permite su concentración en el sitio objetivo (10). Además tienen la capacidad de secuestrar moléculas de gran variedad de venenos, sobretodo del género elapidae, han demostrado ser capaces de mitigar los efectos necróticos y la toxicidad sistémica, esto mediante ensayos clínicos en ratones inoculados con veneno de diversas especies de serpiente (11).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Siendo el accidente ofídico una patología reconocida por la OMS como una enfermedad desatendida a nivel mundial, que afecta sobre todo a poblaciones vulnerables o en situación de pobreza, convirtiéndose así en una enfermedad endémica en ciertas zonas con un impacto perjudicial en dichas poblaciones y que cobra la vida de miles individuos por año (12,13).

Esta situación se da debido a las condiciones en las que se desarrollan los hechos, explícitamente pacientes que sufren accidentes ofídicos en zonas alejadas de servicios de salud, quienes no pueden recibir el antiveneno de manera propicia, provocando complicaciones en el estado de las víctimas en cuestión. O en otro escenario en donde el individuo en cuestión recibe la dosis de antiveneno, pero al tratarse de inmunoglobulinas de origen animal, se presentarán reacciones adversas propias de la respuesta inmunológica de cada organismo, como hemorragias o shock anafiláctico (14,15).

El tratamiento del accidente ofídico técnicamente no ha cambiado desde 1895 hasta nuestros días con la aplicación de la fórmula de Albert Camette, quien la patentó y estableció el uso suero antiofídico derivado de equinos (1,3). Sin embargo, en la actualidad, expertos han iniciado la búsqueda de alternativas más efectivas, y menos costosas, que neutralicen el veneno inoculado, evitando provocar efectos adversos y complicaciones. Entre ellos se encuentra el uso de nanopartículas, que serán objeto de estudio en la presente revisión bibliográfica (10).

Esta alternativa está dirigida al uso de componentes capaces de neutralizar los efectos inmediatos del veneno en el organismo, siendo un método de bajo costo, y aunque no reemplace al suero antiofídico, si funciona como tratamiento de primera mano en pacientes que no puedan recibir el suero de manera inmediata. Dado que secuestrará las toxinas presentes en el veneno deteniendo su acción, y mitigando su propagación, esto sobre todo en elápidos, cuyo envenenamiento se considera de alto riesgo (16,17).

1.3 JUSTIFICACIÓN

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar el uso de nanopartículas a manera de coadyuvantes en el tratamiento del accidente ofídico, para así determinar su efectividad como terapia, especialmente en atención primaria.

Dado que el accidente ofídico es una situación de riesgo que se presenta principalmente en zonas tropicales y rurales, donde existe considerable cantidad vegetación, sobretodo alejados de centros de atención médica especializada, la aplicación de nanopartículas significaría una respuesta rápida y económica ante la falta de recursos, con efectos neutralizantes en las toxinas propias del veneno de serpiente.

En América Latina, al tener un ecosistema variado y apto para la supervivencia de ofidios, los encuentros con seres humanos que habitan en zonas cálido-húmedas son inevitables. Esto desemboca en un elevado número de accidentes ofídicos cada año, que llevan a complicaciones graves y mortalidad en alto grado.

El conocimiento de nuevas técnicas para el tratamiento del accidente ofídico beneficiaría al personal de salud, y propiciaría a una atención óptima del paciente, evitando efectos adversos, complicaciones o el deceso del paciente. Sobre todo, si dichas técnicas son

aplicables en zonas de bajos recursos, y se puede llevar a cabo el desarrollo del tratamiento en cuestión.

Esta revisión se justifica con evidencia científica del uso de nanopartículas en el tratamiento de accidente ofídico, dado que es una técnica innovadora, rentable y efectiva que a largo plazo podría significar un avance importante en la terapéutica de esta patología en cuestión.

CAPITULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Accidente ofídico

Situación descrita como “un encuentro fortuito con un ofidio”, con inoculación de sustancias venenosas, sobre todo por aquellos ofidios pertenecientes a las familias Viperidae y Elapidae, endémicas zonas tropicales y subtropicales (18).

Taxonómicamente las serpientes venenosas se dividen acorde al tipo de accidente en: bothrónico (Bothrops, Bothropoides, Bothriopsis, Bothrocophias y Rhinocrophis), crotálico (Crotalus), lachésico (Lachesis) y elapídico (Micrurus y Leptomicrurus), en donde representarán mayor repercusión y peligro inminente en el ser humano, aquellos casos que incluyan neurotoxinas o demora en instaurar el tratamiento respectivo (19).

El accidente ofídico, un problema de salud pública reconocido como una enfermedad desatendida de gran impacto en la población mundial en 2017 por la OMS (20), presente principalmente en regiones tropicales y subtropicales. Dada la diversidad de especies en cada zona, el veneno presentará una composición química diferente y compleja, con presencia de toxinas y enzimas que interfieren y alteran procesos fisiológicos propios del ser humano, resultando en discapacidad o muerte. De esta manera la severidad del cuadro de envenenamiento será muy variable (21,22).

Independientemente de la especie o género del ofidio agresor, el tratamiento a realizarse será mediante sueroterapia específica, preferiblemente en las primeras horas posteriores a la mordedura (1).

2.1.1 Tipos del accidente ofídico.

Las serpientes en general no establecen al ser humano dentro de su cadena alimenticia, razón por la cual se denomina a esta interacción como “accidente ofídico”, dado que se presenta como una respuesta refleja ante una amenaza (9,23). El veneno inoculado está constituido por una mezcla compleja de

proteínas y polipéptidos con actividad tóxica y enzimática (24) como: enzimas de naturaleza hidrolítica, entre ellas acetilcolinesterasas, ADPasas, fosfolipasas, hialuronidasas, L-aminoácido oxidasas, enzimas tipo trombina, toxinas de tres dedos, metaloproteasas y serino proteasas (6), responsables de varias alteraciones fisiopatológicas que desembocan a una gran variedad de sintomatología, que guarda relación directa con la especie, edad y género del espécimen agresor (25).

La identificación de las bases moleculares que usan los ofidios para la adaptación a su medio, pueden consolidarse como los pilares para determinar el tipo de toxinas a neutralizarse en el tratamiento médico del envenenamiento (3), (tabla 1).

Tabla 1: Tipos de accidentes ofídicos, características y manifestaciones clínicas

TIPO DE ACCIDENTE	CARACTERÍSTICAS	MANIFESTACIONES LOCALES	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS
Accidente Bothrópico	Gran concentración de anticoagulantes y mionecrotizantes.	Inflamación Edema Dolor intenso Hemorragia activa Destrucción tisular Ampollas, flictenas	Hemorragia aparatos y sistemas Prolongación del TP y TTP Rabdomiolisis Hipovolemia Insuficiencia renal aguda Inestabilidad hemodinámica
Accidente Lachésico	Inoculación de una alta cantidad de toxinas con daños sistémicos importantes	Edema Dolor intenso Ampollas, flictenas Dermonecrosis Mionecrosis Hemorragia	Hemorragia de mucosas, tracto digestivo, tracto urinario, cerebral Prolongación de TP y TTP Hipovolemia Fallo renal

Accidente Elapídico (Corales)	Acción principalmente neurotóxica	Edema leve a moderado Parestesia región de mordedura Dolor variable Sin marcas de dientes	Bradycardia Hipotensión Disnea Marcha inestable Alteración de la consciencia Oliguria Náuseas, Prolongación de tiempos de coagulación Vómito Rabdomiolisis
			Disartria Trismus Sialorrea Disfagia Ptosis palpebral bilateral Diplopía Fatiga Cuadriplejía flácida

Realizado por: Priscila Raquel Mero Ochoa

2.1.2 Tratamiento

Suero antiofídico

Compuesto biológico específico para el tratamiento del accidente ofídico, el cual contrarresta de manera exclusiva las toxinas del veneno inoculado en la víctima, fabricado en el siglo XIX, se basa en anticuerpos policlonales (inmunoglobulinas) derivados del plasma de animales (equinos y bovinos) hiperinmunizados (13). Dispuestos para que por cada mililitro de antiveneno se neutralicen: 3mg de veneno en el caso de serpientes del género Bothops, 2mg en caso del género Crótalus y 3mg para el género Lachesis (26). Con administración óptima recomendada en las primeras 6 horas, hasta 24 horas de posterior a la mordedura (27).

Como producto biológico obtenido mediante inmunización de equinos, el producir reacciones alérgicas por activación de sistema de defensa del organismo, no es una novedad. De inicio puede presentarse prurito y urticaria, con aparición de rash; en ocasiones náusea que lleva al vómito; para finalmente generar una reacción anafiláctica con angioedema (28).

El suero antiofídico será administrado por vía intravenosa; estableciendo la severidad del envenenamiento por medio de la sintomatología a saber (29), **(Tabla 2)**.

Tabla 2: Clasificación del accidente ofídico por serpientes de la familia Viperidae según los grados de severidad

Parámetros	Grados severidad			
	No envenenamiento	Leve	Moderado	Grave
Aspecto de lesión	- Eritema local - Eritema leve	- Edema de un segmento* del miembro afectado - Diámetro del área del miembro afectado < 4 cm con o sin equimosis - Escaso o nulo sangrado	- Edema de 2 a 3 segmentos* del miembro afectado - Diámetro del área afectada comparada con el no afectado > 4 cm - Equimosis - Escasas flictenas Sangrado local	-Mordeduras en cabeza o cuello -Edema involucra más 3 segmentos del miembro afectado (hasta tronco para miembro superior, hasta pelvis para miembro inferior) -Síndrome compartimental - Área de necrosis local, flictenas
Dolor	Leve	Leve	Moderado	Intenso
Prueba de coágulo	Coagula	Coagula	No coagula	No coagula
Manifestaciones sistémicas	Ninguna	Ninguna	Sangrado de mucosas sin alteración hemodinámica (hematuria, gingivorragia, sangrado conjuntival)	-Hemorragia grave (cerebral, digestiva) -Coagulación intravascular diseminada (CID) - Falla renal -Falla multiorgánica

Tabla 2: Tomado de Manejo clínico del envenenamiento por mordeduras de serpientes venenosas y picaduras de escorpiones. Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) (27)

*Se considera segmento a la sección anatómica comprendida entre dos articulaciones de las extremidades. (Mano, antebrazo y brazo o pie, pierna y muslo).

**En caso de mordeduras por una serpiente del género Lachesis, su manejo debe ser considerado como Envenenamiento Grave.

Por otro lado basado en la severidad del envenenamiento se determina una dosis inicial de suero antiofídico acorde al caso (**tabla 3**) (30).

Tabla 3: Manejo del accidente ofídico específico por grados de severidad por familia Viperidae

No Envenenamiento	Envenenamiento leve	Envenenamiento Moderado	Envenenamiento Grave
-.Observación por seis horas. -.Repetir prueba del coágulo. -.Si coagula y no progresa el edema, ni tampoco hay síntomas neurológicos de ninguna clase, se procede a dar de alta al paciente con indicaciones de acudir ante signos de envenenamiento local y/o sistémico (sangrado activo, aumento del edema, flictenas y equimosis).	-.El objetivo es neutralizar un mínimo de 100 mg de veneno inoculado. -.Iniciar con la administración de 4 frascos de suero antiofídico disueltos en 350 ml de solución salina al 0.9% en infusión continua por 30 minutos.	-.El objetivo es neutralizar 200 mg de veneno inoculado. -.Iniciar con 8 frascos de suero antiofídico disueltos en 250 ml de solución salina al 0.9% en infusión continua por 30 minutos.	-.El objetivo es neutralizar mínimo 300 mg de veneno inoculado. -.Iniciar con la administración de 12 frascos disueltos en 250 ml de solución salina al 0.9% en infusión continua por 30 minutos. -.El paciente deberá ser referido inmediatamente a una unidad de mayor complejidad (tercer nivel de atención).

Fuente: Otero 2014. Snake bites in Colombia. **Elaborado por:** Dirección Nacional de estrategias de Prevención y Control.

***Nota: en caso de paciente pediátrico diluir el suero en 100 ml**

******Previa la aplicación del número de frascos por grado de severidad, debe verificarse la capacidad de neutralización de cada presentación.

De acuerdo al tipo de envenenamiento, se establece el número de frascos de antiveneno a utilizar. Por ejemplo, en un envenenamiento leve se usan

4 frascos, en uno moderado 8 frascos y en un envenenamiento severo 12 frascos (27).

El suero tiene fecha de vencimiento post-fabricación de 3 años en caso ser líquido y de 5 años al ser liofilizado, recomendando siempre su almacenamiento en frío de 2-8°C, para estabilidad del compuesto (31).

2.1.3 Complicaciones del Accidente Ofídico

Relacionadas directamente con el avance en la sintomatología del accidente ofídico y con secuelas posteriores, las complicaciones del envenenamiento dependen de la cantidad del tóxico inoculado y del tipo según la especie involucrada, y presentarse en a medida que se alargue el tiempo entre el evento y la atención del mismo (26).

Acorde a Rodríguez D y Reyes Y, et al (32), se clasifican como complicaciones locales y sistémicas. Entre las locales están celulitis, abscesos, necrosis, mionecrosis, fasciitis, Síndrome compartimental. Entre las complicaciones sistémicas se encuentran anemia de aguda a severa, shock hipovolémico, Insuficiencia renal aguda (IRA), coagulación intravascular diseminada (CID) y sepsis (32,33).

2.2 Introducción a las Nanopartículas

Aproximadamente hace dos décadas, la nanotecnología ha sido involucrado en el sector médico con diversas aplicaciones como diagnóstico, monitoreo, prevención y tratamiento de patologías, por medio del uso de nanomateriales, dando paso a una nueva disciplina, la nanomedicina (34,35).

En el caso de administración de fármacos, el uso de estos llamados “nanotransportadores”, permiten el paso del medicamento a través de barreras biológicas y fisiológicas, que regularmente son impermeables a partículas de mayor tamaño (34).

Así, dentro del campo de la nano-ciencia, se ha dejado claro que las nanopartículas son una parte importante en el desarrollo de nuevas tecnologías en biomedicina (36), denominadas como la mil millonésima parte de un metro en tamaño, estas son partículas capaces de transportar medicamentos, anticuerpos, reactivos para imagen o sustancias varias a sitios marcados del cuerpo humano, con finalidad diagnóstica o de tratamiento en ciertas afecciones del organismo (37).

Sus propiedades físico químicas tanto por su tamaño y por su relación superficie/volumen, las determinan como más reactivas y con un potencial mayor de alterar mecanismos celulares, incluso para los que no han sido diseñadas. Por ellos para su uso se mantiene un estricto control, enfocándose en aquellas que son aptas para la utilización en el cuerpo humano (37,38).

Están sujetas a estudio sobretodo en el campo de la biomedicina, por nombrar algunos de ellos: óxido de zinc adulterado, óxido de bismuto, óxido de Cerium SGH, óxido de cobre, óxido de aluminio, óxido de zinc, dióxido de titanio, bismuto y polímeros (25).

2.3 Nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico

Como ya se ha aclarado en puntos anteriores, el actual tratamiento mordeduras de serpiente consiste en anticuerpos de clase IgG, administrado por vía intravenosa a fin de contrarrestar efectos tóxicos del veneno. Tanto como ventajas, este tipo de tratamiento desventajas, principalmente el hecho que deben ser administradas rápidamente, y por personal sanitario capacitado, a fin de ser efectivas, elegidas de manera adecuada para cada tipo de veneno (40).

De modo que, estos avances buscan nuevas alternativas para el tratamiento de la mordedura de serpiente, uno capaz de ser útil en entornos rurales y efectivo para las mordeduras de diversas serpientes venenosas (1). De este modo esto varias alternativas se han puesto sobre la mesa, tales como, ensayos de preincubación, ensayos preclínicos de rescate, inhibidores de moléculas pequeñas, nanopartículas y otras modalidades.

Centrándonos en el uso de nanopartículas para este menester, podríamos iniciar mencionando el estudio, Kenneth Shea y sus colaboradores de la Universidad de California (Estados Unidos), quienes diseñaron nanopartículas capaces de “secuestrar” una serie de componentes de los venenos de serpientes, sobretodo la familia Elapidae, que incluye cobras, kraits, serpientes tigre, serpientes de mar, serpientes de coral y mambas, entre otras, consideradas altamente venenosas (27).

Estableciendo su efectividad en experimentos con células aisladas, mostrando que el uso de nanopartículas funciona con una amplia gama de venenos de Elapidae. Llevando a cabo otra investigación en colaboración con José María Gutiérrez, del Instituto Clodomiro Picado (Universidad de Costa Rica), usando roedores (ratones) como sujetos de prueba, llegando a la conclusión que el uso de inyecciones de nanopartículas en las zonas de inoculación del veneno, lograron mitigar significativamente los efectos necróticos típicos, como ampollas y úlceras. Todo esto sin efectos en la piel o toxicidad sistémica, por parte de las nanopartículas inoculadas (8,41).

Acorde a los investigadores: "Estas nanopartículas estables y de bajo coste tienen el potencial de ser administradas por vía subcutánea inmediatamente después de la mordedura en el lugar de envenenamiento de esta cobra, para detener o reducir la extensión del daño local y mitigar la distribución sistémica de toxinas después del envenenamiento", aseverando que el tratamiento a partir de nanopartículas es efectivo (8,11).

Con el paso de los años, se han realizado múltiples estudios alrededor del mundo, con diversas nanopartículas y con venenos de las especies de serpiente más peligrosas de cada región, dando resultados positivos y alentadores de esta técnica.

2.3.1 Nanopartículas utilizadas en el tratamiento

Son múltiples las nanopartículas utilizadas en este tratamiento, sin embargo acorde a los estudios realizados podemos destacar (39):

- Nanopartículas de polímero sintético
- Nanopartículas de oro

- Nanopartículas Hidroxiapatita
- Nanopartículas Dióxido de titanio
- Nanopartículas de Plata

2.3.2 Mecanismo de acción

Con el uso de nanopartículas, lo que se busca es neutralizar de manera eficaz los efectos del veneno de serpiente en el ser humano, con estudios realizados meramente en animales de prueba (ratones), o en laboratorio (in vitro), no llegando a realizar ensayos en seres humanos (11).

Tomando como base la afinidad de componentes del veneno de serpiente, este es el caso de las fosfolipasas A2 o de las metaloproteinasas. En estos casos en específico, se usan nanopartículas de Sodio, Oro o Silicio, que secuestran de manera activa los componentes causantes de dermonecrosis o proteínas hemorrágicas, que determinan una disminución en los efectos dañinos de estos compuestos (10).

Los ensayos se llevan a cabo iniciando con la inmunización de los sujetos de prueba por aproximadamente 8 semanas con inoculaciones de 10ug de veneno de serpiente con variaciones en las especies de cada estudio. Posterior a ello se inyecta de manera intravenosa o intradérmica las soluciones con nanopartículas, a dosis aproximada de 20 ug en cada sujeto de estudio, manteniendo una temperatura promedio de 21-23° C, durante los diversos estudios revisados estudio (39).

2.3.3 Mecanismos individuales.

Nanopartículas de polímero

Las interacciones entre las nanopartículas de polímero (NP) y las proteínas son tan complejas como las interacciones proteína-proteína. La unión implica combinaciones de interacciones débiles que incluyen interacciones electrostáticas, de enlace de hidrógeno, dipolo-dipolo e hidrofóbicas. La importancia relativa de cada interacción depende de la composición específica de las NP y su asociación a la biomacromolécula. Al variar sistemáticamente la composición química de la nanopartícula, podemos identificar grupos

funcionales que contribuyen a la unión. Un análisis cuantitativo de la interacción de un carbohidrato polisulfatado (heparina) y las NP de diferente composición química, con uso de calorimetría de titulación isotérmica (ITC) estableció que la unión surge de una combinación de interacciones débiles (enlace de hidrógeno, electrostático e hidrofóbico) cuando existen condiciones de unión (como temperatura, pH, y fuerza iónica) que contribuyen a la misma. Un análisis similar de las NP y las proteínas de este estudio está programado para un estudio futuro.

Nuestro primer informe describió unas NP de hidrogel de polímero sintético que se unen e inhiben la actividad catalítica del PLA2, una de las familias más importantes de toxinas proteicas presentes en varias especies de serpiente (11).

Nanopartículas de Oro

Las caracterizaciones fisicoquímicas de nanopartículas de oro conjugadas con andrographolide (andrographolideAuNPs) se realizaron al estudiar su estabilidad, forma, tamaño y la conjugación de la partícula. El “potencial zeta”, que vendría a ser la diferencia de potencial entre el líquido dispersante y las superficies de las nanopartículas, determina la estabilidad de la partícula en la solución. En el estudio realizado, los andrografólidos-AuNP tienen cargas negativas; una carga negativa más alta aumenta la estabilidad de la partícula porque habrá más fuerza de repulsión entre las partículas. El espectro ultravioleta / visible es el reflejo de la forma, el tamaño, el índice de refracción local de las nanopartículas y su interacción con el medio disolvente.

El andrografólido emite fluorescencia cuando se excita a su máxima absorbancia, que se apaga después de la adsorción en nanopartículas, lo que indica la conjugación entre el compuesto y la nanopartícula (42).

El aumento en la eficacia del andrografólido se dió a partir de su conjugación con nanopartículas de oro. Aunque el andrografólido-AuNP no ofreció protección contra la mortalidad inducida por el veneno de víbora, neutralizó la desfibrinación, el edema y la hemorragia inducidos por el veneno. El estudio de la dosis mínima de coagulación de plasma (MCDP) inducida por veneno y la actividad de la fosfolipasa A2 (PLA2) simula los síntomas clínicos de la mordedura de víbora. El andrographolide-AuNPs ofreció una protección

significativa en la actividad de las fosfolipasa A2, inducida por veneno de víbora y la dosis mínima de coagulación de plasma (43).

Nanopartículas Hidroxiapatita

La hidroxiapatita es sintetizada por procesos electroquímicos, para luego proceder a la incorporación del grupo orgánico, en este caso el ácido esteárico incorporado en la superficie de las nanopartículas modificadas.

A partir de esta premisa, la solución se emulsificó por medio de dos métodos de concentración, Freüd (con concentraciones de 70/30 y 50/50) y Pickering (con concentraciones de 70/30 y 50/50), estableciendo la viscosidad de la emulsión y sus cambios a partir de la variación de temperatura. De este modo las propiedades adyuvantes se probaron en ratones, utilizando veneno de B. asper del Pacífico y se compararon con la emulsión de Freüd. Se evaluó el reclutamiento celular, la respuesta de anticuerpos y el tejido adherente en los ratones inmunizados, dando como resultado una buena actividad adyuvante (sólo un 18% inferior a la de la emulsión de Freüd) con efectos secundarios negativos minimizados en los animales huéspedes (44).

Nanopartículas de titanio

Las Nanopartículas de dióxido titanio (TiO₂-NP) se consideran una sustancia adecuada para la administración de medicamentos, así como para la detección de células objetivo debido a su alta propiedad de fluorescencia bajo la excitación de luz blanca normal en condiciones in vitro. Son un agente eficaz que puede utilizarse como tratamiento en los cambios fisiopatológicos inducidos por el veneno de serpiente.

Las TiO₂-NP tienen un comportamiento cristalino con una estabilidad fina, de modo que neutralizan eficazmente las actividades letales inducidas por el veneno de víbora y cobra tanto en estudios in vitro como in vivo; además de su actividad hemorrágica. Más efectivo en los cambios fisiopatológicos

inducidos por el veneno de víbora que el veneno de cobra. Con un mecanismo de acción aún en estudio (7,10).

Los venenos pueden actuar mediante la estimulación de la vía del ácido araquidónico que conduce a la generación de citocinas, lo que conduce a hemorragias y lesiones tisulares. Aunque la lesión tisular causada por el envenenamiento por serpientes podría deberse a un mecanismo diferente, en general se generan a través de la vía del ácido araquidónico. El metabolismo del ácido araquidónico por la lipooxigenasa o ciclooxigenasa, determinan la liberación de proteínas marcadoras proinflamatorias.

La presencia de PLA2 en el veneno de víbora ayuda en la conversión de los fosfolípidos en ácido araquidónico que provoca la liberación de citocinas y leucotrienos.

Las TiO₂-NP inhiben la producción de proteínas inflamatorias estériles en roedores experimentales inducidos por veneno. La protección es mayor en el caso otras especies de víbora, exceptuando el veneno de cobra, por la diferencia en la concentración de PLA2, que es mayor en otras especies.

Un estudio adicional puede proporcionar nuevas vías biológicas en los tratamientos de la mordedura de serpiente, dado que las TiO₂-NP han mostrado mejores resultados en experimentos in vitro que in vivo (10).

Nanopartículas de Plata

Se utilizaron nanopartículas de plata obtenidas de nitrato de plata obtenido por reducción de sales a partir de curcumina (dispersión sólida: 130 nm, 0,081 mg mL⁻¹). Después de 40 min, la solución obtenida se retiró del sistema y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, las nanopartículas obtenidas se caracterizaron por la dispersión dinámica de luz.

Estos resultaron efectivos a la hora de contrarrestar los efectos tóxicos en caso de edema, toxinas musculares o neurales, con estudios en la *Philodryas olfersii*, destacando que la curcumina puede inhibir las fosfolipasas, las metaloproteinasas y la proteína quinasa, potenciando el efecto positivo contra la reacción al veneno en cuestión (45).

2.4 Efectividad del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico

Mediante los estudios realizados, los mecanismos utilizados son similares, se inicia con la inoculación del sujeto de estudio con un veneno pre-incubado a 23° C, mantenido por 12 a 24 horas. Siguiendo con la inclusión de nanopartículas específicas (Oro, Titanio, Plata, Biopolímeros) inyectadas vía intravenosa o intramuscular en el organismo del sujeto de prueba. Resultando en tratamientos efectivos a la hora de contrarrestar los efectos propios del veneno de cada especie, como los efectos adversos del antiveneno (46).

Sin daños a nivel de tejidos o a nivel sistémico, con dosis mínimas de nanopartículas inoculadas, que no llegan a provocar toxicidad por su uso. Si bien es cierto, estos estudios se encuentran en fase 0, pero con los resultados expuestos, no queda duda de que es una técnica en desarrollo y determinará un antes y un después en el tratamiento del accidente ofídico.(39)

A partir de la bibliografía revisada, se saca a relucir ventajas y desventajas del uso nanopartículas como en el tratamiento del accidente ofídico (**tabla 4**).

Tabla 4: Ventajas y desventajas del uso de nanopartículas como coadyuvante en el tratamiento del accidente ofídico

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Su uso es relativamente barato	No está desarrollado completamente su estudio
Su acción es específica en proteínas del veneno de serpiente que se use.	Las pruebas en seres humanos aún no han sido determinadas
Fortalece la acción del antiveneno	Son diversas nanopartículas en uso para cada especie de serpiente.
Se puede utilizar en diferentes especies, y tiene alcance hasta en toxinas neurotóxicas	
Son fáciles de administrar aún en lugares remotos	

Autor: Priscila Raquel Mero Ochoa

CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Describir el uso de nanopartículas en el tratamiento de accidente ofídico.

3.2 Objetivos específicos

- Citar el tratamiento de accidente ofídico a base de nanopartículas
- Revisar la efectividad del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico
- Detallar ventajas y desventajas del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico

CAPITULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativa usando una amplia variedad artículos que incluyen todos los tipos de artículos, sin importar el tipo de estudio. Con información compilada en bases de datos como PubMed, Science Direct, Spinger Link y Scopus. Tomando en cuenta revistas con bibliométrica Q1, Q2, Q3 y Q4, según Scimago Country Journal Rank.

La estrategia de búsqueda se llevó a cabo utilizando términos DeCS/MeSH como: “antivenenos”, “nanopartículas”, “Terapéutica”, “Venenos Elapídicos”. La antigüedad de los artículos en cuestión data entre 2012-2022, publicados en idioma inglés y español, que se encuentren completos y que sean de acceso libre, además que contengan la información referente al tema.

4.2. Criterios de inclusión

- Artículos publicados en el año 2012 al 2022
- Artículos de acceso libre
- Estudios con validación de uso de nanopartículas en tratamiento de accidente ofídico.
- Artículos escritos en español e inglés.
- Diagnóstico de cuadros de accidente ofídico tratados con nanopartículas.

4.3. Criterios de exclusión

- Artículos con metodología poco clara, no reproducible o incompletos.
- Investigaciones realizadas con el tratamiento tradicional del accidente ofídico
- Artículos pagos.
- Artículos duplicados

CAPITULO V

5. RESULTADOS

Se analizaron 53 artículos científicos, de cuales en Pubmed 16 en Science Direct 16, en Spriger Link 9, en Research Gate 9, en Scopus 3. De los cuales se eliminaron 41 al encontrarse duplicados y se incluyeron 12 artículos para esta revisión, los cuales determinan que el tratamiento del accidente ofídico a partir del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico, es efectivo mediante ensayos de laboratorio en roedores (**tabla 5**).

Tabla 5: Resultados artículos revisados sobre el uso de nanopartículas como coadyuvante en el tratamiento de accidente ofídico

Autor	Año	Tipo de Estudio	Título	Tipo de serpiente	Tratamiento aplicado	Efectividad
Hamzaoui A, Laraba-Djebari F (47).	2021	Ensayo clínico controlado en fase 0	Desarrollo y evaluación de nanopartículas poliméricas como sistema de administración para la prevención del envenenamiento por serpientes	Viperidae (<i>Cerastes cerastes</i>)	Veneno encapsulado de <i>Cerastes cerastes</i> + Nanopartículas poliméricas	Mejorar la supervivencia y la respuesta a cantidades letales de veneno de serpiente.
Chakrabarty S, Alam I, et al.; (10)	2019	Ensayo clínico controlado en fase 0	Inhibición de la inflamación inducida por veneno de serpiente y de la actividad PLA2 mediante nanopartículas de dióxido de titanio en animales de experimentación	Viperidae (<i>Daboia russelii</i>) Elapidae (<i>Naja kaouthia</i>)	Veneno de <i>Daboia russelii</i> y <i>Naja kaouthia</i> + Nanopartículas de dióxido de Titanio	Las nanopartículas de Titanio funcionan como secuestradores de PLA 2 e inhibe sus efectos. Podría considerarse un antídoto potencial.
Rodríguez K, Villalta M, et al.; (44).	2019	Ensayo clínico controlado en fase 0	Características físicas de las emulsiones Pickering de nanohidroxiapatita y su actividad adyuvante en la respuesta de anticuerpos frente al veneno de la serpiente <i>Bothros asper</i>	Bothrops (<i>B. asper del Pacífico</i>)	Veneno de <i>B. asper</i> del Pacífico + emulsiones de Freund y la emulsión de Pickering. (Hidroxiapatita)	La formulación en emulsión de Pickering es 18% más efectiva que la de Freund
Gláucia-Silva F, Torres-Rêgo M, et al.; (48).	2018	Ensayo clínico controlado en fase 0	Un enfoque biotecnológico de la inmunoterapia: Antiveneno contra el veneno de la serpiente <i>Crotalus durissus cascavella</i> producido a partir de nanopartículas biodegradables	Viperidae (<i>Crotalus durissus cascavella</i>)	Veneno de <i>Crotalus durissus cascavella</i> + Nanopartículas de Hidróxido de Aluminio y Chitosan	Las nanopartículas de chitosan ofrecen un enfoque eficaz y seguro.

O'Brien J, Lee SH, et al.; (11).	2018	Ensayo clínico controlado en fase 0	Las nanopartículas diseñadas se unen a las toxinas del veneno elápidico e inhiben la dermonecrosis inducida por el veneno	Elapidae (<i>Naja nigricollis</i>)	Veneno de <i>Naja nigricollis</i> + polímero sintético abiótico de nanopartículas (N-fenilacrilamida, N-isopropilacrilamida, ácido acrílico, N'-metileno-bisacrilamida y dodecilsulfato sódico)	Un polímero sintético abiótico de nanopartículas, inhibe de forma dosis-dependiente la actividad dermonecrotica del veneno de <i>N. nigricollis</i> .
Ghosh S, Chandra S; et al.; (42).	2020	Ensayo clínico controlado en fase 0	Las nanopartículas de oro (AuNPs) conjugadas con andrografolida mejoran los efectos tóxicos inducidos por el veneno de la víbora (<i>Daboia russellii russellii</i>) en un modelo animal	Viperidae (<i>Daboia russellii russellii</i>)	Veneno de <i>Daboia russellii russellii</i> + nanopartículas de oro conjugada con andrografolida	La conjugación de andrografolida y oro aumentó la eficacia neutralizante contra los cambios fisiológicos.
Nakamoto M, Zhao D, et al.; (49).	2020	Ensayo clínico controlado fase 0	Imitación abiótica de los inhibidores tisulares endógenos de las metaloproteinasas: Ingeniería de nanopartículas poliméricas sintéticas para su uso como inhibidor de metaloproteinasas de amplio espectro	Viperidae (<i>Crotalus atrox</i>)	Metaloproteinasas de veneno de <i>Crotalus atrox</i> + inhibidor sintético de amplio espectro (zinc catalítico (Zn), Spocket y la unión una nanopartícula a la superficie de la enzima.)	Las Nanopartículas funcionan como antídoto abiótico contra el envenenamiento de serpientes
Mirzaei F, Mohammadpour N, et al.; (50).	2017	Ensayo clínico controlado fase 0	Un nuevo enfoque para la preparación de antídotos utilizando nanopartículas de Chitosan que contienen veneno de <i>EchisCarinatus</i> como nuevo	Viperidae (<i>Echis carinatus</i>)	Nanoparticulas de Chitosan + veneno de <i>Echis carinatus</i>	Las nanopartículas de Chitosan simulan efectivamente una mejor respuesta inmune frente al

			sistema de administración de antígenos			envenenamiento ofídico.
Proença-Assunção J, Farias-de-França A, et al.; (45).	2021	Ensayo clínico controlado fase 0	Influencia de nanopartículas de plata contra los efectos tóxicos del veneno de <i>Philodryas olfersii</i>	Colubridae (<i>Philodryas olfersii</i>)	Veneno de <i>Philodryas olfersii</i> + Nanopartículas de plata	Su efectividad contra los efectos locales es evidente frente al tratamiento tradicional.
Rocha K, Gláucia-Silva F, et al.; (51).	2018	Ensayo clínico controlado fase 0	Producción de antídotos contra los venenos de las serpientes <i>Bothrops jararaca</i> y <i>Bothrops erythromelas</i> utilizando nanopartículas de quitosano ligadas entre sí como inmunoadyuvante	<i>Bothrops (Jararaca y erythromelas)</i>	Veneno de <i>Bothrops Jararaca</i> y <i>erythromelas</i> + nanopartículas de Chitosan	El Chitosan se presenta como un biopolímero poco inflamatorio que, en cuestión de dosis del antígeno, será menor en el caso del uso de Hidróxido de aluminio.
Zhang X, et al.; (52).	2013	Ensayo clínico controlado fase 0	Farmacocinética cerebral de las nanopartículas de PLA (ácido poliláctico) cargadas con neurotoxinas y modificadas con Chitosan tras su administración intranasal en ratas despiertas	Elapidae (<i>Naja Naja</i>)	Neurotoxina de <i>Naja Naja</i> + nanopartículas de Chitosan	Las nanopartículas de Chitosan son más eficaces a la hora de fijar neurotoxinas.
Saha K, Gomes A. (43).	2017	Ensayo clínico controlado fase 0	Nefrotoxicidad, miotoxicidad y hepatotoxicidad inducidas por el veneno de la víbora de Russell: neutralización con ácido 2-hidroxi-4-metoxi benzoico conjugado con nanopartículas de oro in vivo	Viperidae (<i>Víbora de Russell</i>)	Veneno de la víbora de Russell + Nanopartículas de Oro conjugado con con ácido 2-hidroxi-4-metoxi benzoico	La conjugación previene significativamente la nefrotoxicidad, miotoxicidad y hepatotoxicidad en los ratones macho albinos usados en este estudio.

Autor: Priscila Raquel Mero Ochoa

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

El accidente ofídico al ser una condición recurrente en nuestro medio, ya sea por la ubicación, la biodiversidad o el trabajo de quienes viven en zonas endémicas, extendiendo la necesidad de atención inmediata y eficaz, se hace necesario el uso de métodos eficientes y accesibles para el tratamiento del mismo (19).

Regularmente, el tratamiento conocido y aplicado es a partir de anticuerpos policlonales desarrollados a partir del plasma de animales hiperinmunizados, los cuales tras varias inoculaciones perecen. Las inmunoglobulinas obtenidas dependiendo de su pureza, dan cabida a reacciones adversas posterior a su aplicación (13,28).

Aquí, es donde el estudio del uso de nanopartículas en el tratamiento del ofidismo, se hace presente como una alternativa aplicable. Con múltiples opciones de nanopartículas antes mencionadas, su uso en diversos estudios, como el de Lin et al (53), o en el de Chaparro et al (54), describen una efectividad significativa del 80 al 90% , basado en la reducción tanto de los efectos del envenenamiento, como de los efectos adversos que pueda causar el propio antiveneno (53,54).

Los ensayos clínicos controlados en fase 0, proponen una variedad de nanopartículas, puestas a prueba con venenos de diversas especies de serpientes, consideradas en sus lugares de origen como especies con venenos letales. Acorde a los estudios revisados de Chakrabarty S, et al. (10); O'Brien J, et al. (11); y Zhang X, et al. (52); el veneno de la especie de serpiente más estudiada es la Naja, por el peligro que representa su neurotoxina, dado que pertenece al género Elapidae. En estos estudios, se demuestra la respuesta terapéutica con el uso de nanopartículas poliméricas, de titanio y Chitosan, (10,11,52).

Con estos estudios, se ha logrado resultados favorables en especímenes de ratones, donde con la inoculación del tóxico seguido de la nanopartícula en cuestión. Chaparro S, et al. (54); y Mohanraj V, et al. (55); establecen la capacidad de estas para secuestrar componentes específicos de cada efecto adverso que se puede presentar (nefrotoxicidad, miotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, trastornos de la coagulación, etc.) (11, 44,53).

En contraparte Medina y Fernández, exponen lo delicado que resulta el uso de nanopartículas en tratamientos en seres humanos, dado que no es específico el grado de toxicidad que su uso represente. Sin embargo, concluyen que incluso la toxicidad producida por las nanopartículas, puede resultar en tratamientos médicos seguros (56).

Como se ha presentado anteriormente de las nanopartículas utilizadas como Titanio, Oro, Plata, Chitosan o Polímeros. Acorde a Gláucia-Silva F, Torres-Rêgo M, et al. (50–52); el Chitosan presenta un 85% al 90% de efectividad en la encapsulación de venenos elapídicos, botrópicos y crotálicos, sobre todo a la hora de contrarrestar el veneno y potenciar el efecto neutralizador del antiveneno.

CAPITULO VII

7. CONCLUSIONES

El uso de nanopartículas en el tratamiento de accidente ofídico es bastante efectivo, se han probado diferentes nanopartículas, tanto simples como en polímeros, con diferentes tipos de venenos, tanto Elapídicos (neurotóxicos) como Bothrópicos (miotóxicos), reduciendo los efectos adversos del veneno e incluso del tratamiento tradicional.

El tratamiento actual del accidente ofídico y el tratamiento a base de nanopartículas se diferencian en la especificidad del mismo, dada la capacidad de las nanopartículas para secuestrar componentes específicos de cada veneno, evitando el avance de los efectos del mismo. Adicionalmente mitiga los efectos adversos del tratamiento tradicional. Además, se evidencia que, ante la dosis de veneno inoculado, la adición de nanopartículas será proporcional, procurando un aumento de la efectividad en el tratamiento.

La efectividad del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico según varios estudios realizados, son de 80-90% de efectividad en la reducción de efectos propios del veneno, tanto como efectos adversos del antiveneno, aunque al encontrarse en fase 0, se recomiendan mayor número de estudios en el tema, para que sea aplicable en seres humanos.

Dentro de las ventajas que existen en el uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico, la principal sería la disminución de los efectos adversos y secuelas que la inoculación del veneno pueda causar, además de aquellos que los anticuerpos de equinos puedan provocar, sobre todo en caso de anafilaxia. Finalmente, el coste relativo del tratamiento sería menor al evitar complicaciones o el uso de una mayor dosis de antiveneno.

En cuanto a las desventajas del uso de nanopartículas en el tratamiento del accidente ofídico es que los estudios se encuentran en fase cero, que no se cuenta con laboratorios para su producción excepto en Costa Rica y Brasil por lo cual estudios no se han desarrollado en otros países de Latinoamérica.

BIBLIOGRAFÍA

1. García M, Medina M, Martillo S, Cedeño E. Manejo de mordedura de serpientes. *RECIMUNDO*. 2020;4(1):46-54.
2. OMS. Mordeduras de serpientes venenosas [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [citado 28 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
3. Sarmiento K, Torres I, Guerra M, Ríos C, Zapata C, Suárez F. Epidemiological characterization of ophidian accidents in a Colombian tertiary referral hospital. Retrospective study 2004-2014. *Rev Fac Med*. 2018;66(2):153-8.
4. Gutiérrez J, Calvete J, Habib A, Harrison R, Williams D, Warrell D. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3(1):1-21.
5. Jiménez J, Montes A, Vergara D, Arévalo M. Serpientes, del mito a la realidad. *InfoZoa*. 2019;11:1-20.
6. Pineda M, Rodríguez A. The impressive universe of the venoms, their biochemical, haemostatic and toxic variability in Porthidium and Bothrops (Serpentes: Viperidae) snakes. *Saber Univ Oriente*. 2019;30(1):265-83.
7. Amorim F, Costa T, Baiwir D, D’Pauw E, Quinton L, Sampaio S. Proteopeptidomic, Functional and Immunoreactivity Characterization of Bothrops moojeni Snake Venom: Influence of Snake Gender on Venom Composition. *Toxins*. 2018;10(5):177.
8. Gutiérrez J, Albulescu L, Clare R, Casewell N, Abd El-Aziz T, Escalante T, et al. The Search for Natural and Synthetic Inhibitors That Would Complement Antivenoms as Therapeutics for Snakebite Envenoming. *Toxins*. 2021;13(7):451.
9. Fry B. Snakebite: When the Human Touch Becomes a Bad Touch. *Toxins*. 2018;10(4):E170.
10. Chakrabartty S, Alam M, Bhagat S, Alam A, Dhyani N, Khan G, et al. Inhibition of snake venom induced sterile inflammation and PLA2 activity by Titanium dioxide Nanoparticles in experimental animals. *Sci Rep*. 2019;9(1):175.
11. O’Brien J, Lee S, Gutiérrez J, Shea K. Engineered nanoparticles bind elapid snake venom toxins and inhibit venom-induced dermonecrosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(10).
12. Maguiña C, Chinchá O, Vilcapoma P, Morante D. Actualización en clínica y terapia de mordedura de serpiente (ofidismo). *Rev Médica Hered*. 2020;31(1):48-55.
13. Pucca M, Cerni F, Janke R, Bermúdez E, Ledsgaard L, Barbosa J, et al. History of Envenoming Therapy and Current Perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1598.
14. Vale S, Vale S. Manejo emergencial de accidentes ofídicos pelo gênero bothrops na região amazônica: Emergency management of bothrops ophidic accidents in the amazon region. *Arch Health*. 13 de diciembre de 2021;2(7):1582-4.

15. Ortiz-Prado E, Yeager J, Andrade F, Schiavi C, Abedrabbo P, Terán E, et al. Snake antivenom production in Ecuador: Poor implementation, and an unplanned cessation leads to a call for a renaissance. *Toxicon*. 2021;202:90-7.
16. Joglekar A, Dehari D, Anjum M, Dulla N, Chaudhuri A, Singh S, et al. Therapeutic potential of venom peptides: insights in the nanoparticle-mediated venom formulations. *Future J Pharm Sci*. 2022;8(1):34.
17. Baudou F, Fusco L, Giorgi E, Diaz E, Municoy S, Desimone M, et al. Physicochemical and biological characterization of nanovenoms, a new tool formed by silica nanoparticles and *Crotalus durissus terrificus* venom. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;193:111-28.
18. Bravo Y, Román L, Uzho M, Álava E, Zambrano E. Incidencia y Prevalencia de accidentes ofídicos en el Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z. de la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas. Periodo Enero 2014 a Agosto 2015. *Rev Médica Los Hosp Junta Benefic Guayaquil*. 2017;3(1):25-8.
19. Ochoa M, Ochoa E, Abril P, Molina Á, Miranda K, Salinas S, et al. Frecuencia del envenenamiento por mordeduras de serpientes y perfil sociodemográfico en una población de la Amazonía ecuatoriana y revisión de la literatura. *Práctica Fam Rural*. 2020;5(2).
20. Jiménez J. OMS incluye los envenenamientos por mordedura de serpiente como enfermedad desatendida [Internet]. Universidad de Costa Rica. 2017 [citado 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2017/06/22/oms-incluye-los-envenenamientos-por-mordedura-de-serpiente-como-enfermedad-desatendida.html>
21. Vera M, Ríos C. Clinical and Epidemiological Characteristics of the Ophidic Accidents of a Regional Hospital of Paraguay, 2010 to 2016. *Rev Inst Med Trop*. 2018;13(2):21-30.
22. Riofrio C, Duran Y, Pincay E, Duran N, Baque A, Loor E. Aspectos clínicos y epidemiológicos de los accidentes ofídicos del cantón Jipijapa. *Polo Conoc*. 2018;3(7):664-676-676.
23. Manuiama A, Lima R. Epidemiologia de acidentes ofídicos no estado do Amazonas entre 2010-2020. *Divers J*. 2022;7(4):2489-506.
24. Gutiérrez J, Escalante T, Rucavado A. Metaloproteinasas dependientes de Zinc: Protagonistas centrales en la Fisiopatología de Envenenamientos por Serpientes de la familia Viperidae. *CYTED*. 2016;26-35.
25. Sevilla-Sánchez MJ, Mora-Obando D, Calderón JJ, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe-González S. Accidente ofídico en el departamento de Nariño, Colombia: análisis retrospectivo, 2008-2017. *Biomédica*. 2019;39(4):715-36.
26. Laínez J, Barahona D, Sánchez L, Matute C, Córdova C, Perdomo R. Caracterización de pacientes con mordedura de serpiente atendidos en Hospital Tela, Atlántida. *Rev Fac Cienc Méd Impr*. 2017;14(1):9-17.

27. Ministerio de Salud Pública. Manejo clínico del envenenamiento por mordeduras de serpientes venenosas y picaduras de escorpiones [Internet]. 1.^aed. Ecuador: Dirección Nacional de Prevención y Control y Dirección Nacional de Normatización; 2017. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/>
28. Sarmiento K, Rodríguez A, Quevedo-Buitrago W, Torres I, Ríos C, Ruiz L, et al. Comparación de la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de los antivenenos antiofídicos: revisión de literatura. *Univ Medica*. 2020;61(1):30-51.
29. Zambrano R, Álava E, Alcívar A, Romero C, Hernández E, González C, et al. Tratamiento de mordeduras de serpiente *Bothrops* con suero antiofídico polivalente antibothrópico, anticrotálico y antilachésico) liofilizado. *Rev Médica Los Hosp Junta Benéfic Guayaquil*. 2017;3(1):13-8.
30. Otero-Patiño R. Snake Bites in Colombia. En: *Clinical Toxinology in Australia, Europe, and Americas*. 1.^a ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2018. p. 3-50. (Toxinology).
31. Gutiérrez J, Arias J, Alape A. Envenenamiento ofídico en Costa Rica: logros y tareas pendientes. *Acta Médica Costarric*. 2020;62(3):102-8.
32. Rodríguez D, Reyes Y, Solórzano Y, Sánchez J. Accidentes ofídicos: una mirada hacia la epidemiología en Manabí. *Domino Las Cienc*. 2021;7(5):169-81.
33. Câmara O, Silva D, Holanda M, Bernarde P, Silva AM da, Monteiro W, et al. Ophidian envenomings in a region of Brazilian Western Amazon. *J Hum Growth Dev*. 2020;30(1):120-8.
34. Soto-Vazquez R, Záyago Lau E, Maldonado López LA. Gobernanza de la nanomedicina: una revisión sistemática. *Mundo Nano Rev Interdiscip En Nanociencias Nanotecnología* [Internet]. junio de 2022 [citado 17 de febrero de 2023];15(28). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2448-56912022000100401&lng=es&nrm=iso&tlng=es
35. Álvarez-Constante DM, Rosero-Eraza CR. Potencial bactericida de nanopartículas de óxido de bismuto y dióxido de titanio. *Domino Las Cienc*. 5 de julio de 2021;7(3):822-36.
36. Knudsen C, Casewell N, Lomonte B, Gutiérrez J, Vaiyapuri S, Laustsen A. Novel Snakebite Therapeutics Must Be Tested in Appropriate Rescue Models to Robustly Assess Their Preclinical Efficacy. *Toxins*. 2020;12(9):E528.
37. González C. *Del veneno al nanotóxico ¿Dosis sola facit venenum?* 1.^a ed. Madrid: CEU Ediciones; 2017.
38. Gómez-Garzón M. Nanomateriales, Nanopartículas y Síntesis verde. *Rev Repert Med Cir*. 2018;27(2).
39. Bermúdez E, Fuglsang A, Føns S, Lomonte B, Gutiérrez J, Laustsen A. Innovative Immunization Strategies for Antivenom Development. *Toxins*. 2018;10(11):452.

40. Lizarzaburu C, Yumi G, Carvajal A, Pachacama A, Berrazueta A, Rojas E. A Rare and Urgent Consequence After a Snake Bite. *Cureus*. 2022;14(2):219-20.
41. Sobrinho J, Kayano A, Simões-Silva R, Alfonso J, Gomez A, Gomez M, et al. Anti-platelet aggregation activity of two novel acidic Asp49-phospholipases A2 from *Bothrops brazili* snake venom. *Int J Biol Macromol*. 2018;107:1014-22.
42. Ghosh S, Dasgupta S, Dasgupta A, Gomes A, Gomes A. Gold Nanoparticles (AuNPs) Conjugated with Andrographolide Ameliorated Viper (*Daboia russellii russellii*) Venom-Induced Toxicities in Animal Model. *J Nanosci Nanotechnol*. 2020;20(6):3404-14.
43. Saha K, Gomes A. Russell's viper venom induced nephrotoxicity, myotoxicity, and hepatotoxicity—Neutralization with gold nanoparticle conjugated 2-hydroxy-4-methoxy benzoic acid in vivo. *Indian J Exp Biol*. 2017;55(1):7-14.
44. Rodríguez K, Villalta M, Marín E, Briceño M, León G, Montero M. Physical characteristics of nano-Hydroxyapatite Pickering-emulsions and their adjuvant activity on the antibody response towards the *Bothrops asper* snake venom. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;100:23-9.
45. Proença-Assunção J, Farias-de-França A, Tribuiani N, Cogo J, Collaço R de C, Randazzo-Moura P, et al. The Influence of Silver Nanoparticles Against Toxic Effects of *Philodryas olfersii* Venom. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:3555-64.
46. Huang C, Lai Y, Wang C, Chau L, Chen W. Label-free SERS characterization of snake venoms by exploring the cysteine environs with bone-shaped gold nanoparticles. *J Mater Chem B*. 2020;8(47):10744-53.
47. Hamzaoui A, Laraba-Djebari F. Development and evaluation of polymeric nanoparticles as a delivery system for snake envenoming prevention. *Biol J Int Assoc Biol Stand*. 2021;70:44-52.
48. Gláucia F, Torres-Rêgo M, Rocha K, Damasceno I, Tambourgi D, Silva-Júnior A, et al. A biotechnological approach to immunotherapy: Antivenom against *Crotalus durissus cascavella* snake venom produced from biodegradable nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. 2018;120:1917-24.
49. Nakamoto M, Zhao D, Benice O, Lee SH, Shea K. Abiotic Mimic of Endogenous Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Engineering Synthetic Polymer Nanoparticles for Use as a Broad-Spectrum Metalloproteinase Inhibitor. *J Am Chem Soc*. 2020;142(5):2338-45.
50. Mirzaei F, Mohammadpour Dounighi N, Avadi M, Rezayat M. A New Approach to Antivenom Preparation Using Chitosan Nanoparticles Containing *EchisCarinatus* Venom as A Novel Antigen Delivery System. *Iran J Pharm Res IJPR*. 2017;16(3):858-67.
51. Soares KS, Gláucia-Silva F, Daniele-Silva A, Torres-Rêgo M, Araújo NK de, Menezes Y, et al. Antivenom Production against *Bothrops jararaca* and *Bothrops erythromelas* Snake Venoms Using Cross-Linked Chitosan Nanoparticles as an Immunoadjuvant. *Toxins*. 2018;10(4):158.

52. Zhang X, Liu L, Chai G, Zhang X, Li F. Brain pharmacokinetics of neurotoxin-loaded PLA nanoparticles modified with chitosan after intranasal administration in awake rats. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(11):1618-24.
53. Lin JH, Lo CM, Chuang SH, Chiang CH, Wang SD, Lin TY, et al. Collocation of avian and mammal antibodies to develop a rapid and sensitive diagnostic tool for Russell's Vipers Snakebite. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(9):e0008701.
54. Chaparro FC, Reyes RQ. Nanociencia, nanotecnología, nanomateriales: La Revolución Industrial del Siglo XXI. *Let Concienc Tecnológica*. 2018;62-74.
55. Mohanraj V, Chen Y. Nanoparticles - A review. *Trop J Pharm Res*. 2006;5(1):561-73.
56. Medina G, Fernández F. Nanotoxicity: Challenges and opportunities. *Mundo Nano Rev Interdiscip En Nanociencias Nanotecnología*. 2018;11(20):7-16.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo **PRISCILA RAQUEL, MERO OCHOA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0150058394**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“USO DE NANOPARTÍCULAS EN EL TRATAMIENTO DE ACCIDENTE OFÍDICO”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **02 de marzo de 2023**

F: 
Priscila Raquel Mero Ochoa
C.I. **0150058394**

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n Telf: 2700393, 2700392