

**Persistencia de coagulopatía asociada a la aplicación tardía de suero antiofídico:  
estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva**

Ana M. Parada<sup>1</sup>; Maria A. Arteaga<sup>2</sup>; Lina M. Peña<sup>4</sup>; Víctor de La Espriella<sup>5</sup>; Diego E. Giraldo<sup>6</sup>; Johan S. Morales<sup>7</sup>; Gilma N. Hernandez<sup>8</sup>; Carlos E. Vallejo<sup>3</sup>

1. Residente de Medicina de Urgencias

Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias, Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: ana.parada@udea.edu.co

2. Residente de Medicina de Urgencias

Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias, Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Correspondencia: Carrera 35 #38 sur 14, Envigado, Colombia

Email: malejandra.arteaga@udea.edu.co

3. Especialista en Medicina de Urgencias, Médico y Cirujano. Magister en Epidemiología

Clínica. Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias. Facultad de Medicina,

Universidad de Antioquia. Dirección de correo: Carrera 51 D #62-29 oficina MUA 30,

Medellín, Colombia. Tel: +60(4) 2192427. Email: eduardo.vallejo@udea.edu.co

<https://orcid.org/0000-0001-5677-8557>

4. Especialista en Toxicología Clínica

Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: lina.pena@udea.edu.co

<https://orcid.org/0000-0001-5424-2927>

5. Estudiante de Medicina

Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: victor.delaespriella@udea.edu.co

6. Especialista en Medicina de Urgencias

Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: ericson.giraldo@udea.edu.co

7. Especialista en Medicina de Urgencias

Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: johan.morales@udea.edu.co

8. PhD, Metodología de Investigación Biomédica, Magister Epidemiología, Especialista en estadística, Matemática

Facultad de Medicina – Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Email: gilma.hernandez@udea.edu.co

## **RESUMEN**

### **OBJETIVO**

Evaluar la relación entre el retraso de aplicación de Suero Anti-Ofídico (SAO) y el desarrollo de coagulopatía en adultos víctimas de Accidente Ofídico (AO) atendidos en instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín durante el periodo 2017-2022.

### **DISEÑO**

Estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva.

### **DESENLACE PRINCIPAL**

Incidencia de la *persistencia de coagulopatía asociada al AO* 24 horas posteriores a la aplicación de SAO.

### **RESULTADOS**

Se evaluaron 331 pacientes que presentaron AO; 158 en el grupo expuesto (Intervalo entre AO y administración del SAO > 4 horas) y 173 en el grupo no expuesto (Intervalo entre AO y administración del SAO  $\leq$  4 horas). En el grupo expuesto la *persistencia de coagulopatía asociada al AO* fue del 18.4% en comparación el 5.8% del grupo no expuesto. La Razón de Riesgo para la *persistencia de coagulopatía asociada al AO* fue de 3.32 (IC95% 1.83, 6.27) en la población expuesta. Se evidenció un incremento del riesgo de un 0.02% de la presentación del desenlace por cada minuto de retraso en la administración del suero. También se evidenció un incremento del riesgo de ingreso a unidad de alta dependencia en pacientes con administración tardía del SAO con un RR de 1,74 (IC95% 1.04, 2.91).

### **CONCLUSIONES**

En pacientes víctimas de AO, el riesgo de *persistencia de coagulopatía asociada* es mayor en quienes recibieron el SAO de forma tardía, evidenciando, así como el retraso en el manejo antidotal específico puede derivar en peores desenlaces para los pacientes secundario a complicaciones sistémicas irreversibles que pueden llevar a la muerte.

**Número de palabras:** 3722

**Palabras clave:** mordedura de serpiente, antiveneno, hemorragia, coagulación

## **Introducción**

El AO es considerado por la OMS una enfermedad tropical desatendida. Se estima que cada año en el mundo 4.5 – 5.4 millones de personas sufren una mordedura de serpiente, 1.8 – 2.7 millones desarrollan un envenenamiento, 400.000 quedan con secuelas permanentes (1,2), mueren entre 38.900–78.600; y se estiman 38 años de vida perdidos por discapacidad por 100.000(3).

En Colombia, se cuenta con información epidemiológica desde el año 2007 por sistemas de notificación epidemiológica. La incidencia anual para el periodo 2008-2012 fue de 7-9.7 casos por 100.000 personas, con una tasa de mortalidad de 0.059 a 0.91, un predominio de casos en la población masculina (relación 2.4:1 con mujeres) y asociado a labores de agricultura. Durante 2016 se reportó el pico más alto de casos, con una incidencia de 31.9 casos por 100.000 personas en el área rural, comparado con tan sólo 2.8 casos por 100.000 personas en el área urbana (4,5). El último reporte del Instituto Nacional de Salud (INS) muestra que, para el año 2021, la incidencia de AO fue de 9.4 casos por 100.000 habitantes, con una letalidad del 0.59%. Los departamentos más afectados fueron Antioquia (662 casos), Norte de Santander (398), Meta (274), Cesar (251). (6)

Las personas que presentan un AO son en su mayoría adultos jóvenes en edad productiva y las mordeduras se presentan generalmente en extremidades inferiores, produciendo complicaciones con un impacto importante en la recuperación posterior. (7)

El AO se produce por la inoculación de veneno a través de la mordedura de una serpiente lo cual puede derivar en una amplia gama de manifestaciones clínicas que incluyen efectos locales y/o sistémico, generar daños y secuelas permanentes en los tejidos, e incluso la muerte. Las hemotoxinas pueden producir coagulopatía, lo que incrementa el riesgo de hemorragias locales y/o sistémicas. El Suero Antiofídico (SAO) es el tratamiento que contrarresta el efecto del veneno inoculado(8). La dosis del SAO varía según la gravedad de la mordedura, la especie implicada y la casa farmacéutica productora(9). Algunos estudios sugieren que la administración temprana del SAO (entre <2 horas y <5.47 horas luego del AO) se relaciona con el menor desarrollo de algunas complicaciones y el tiempo de

recuperación(10,11). Sin embargo, no existe una clara recomendación respecto al tiempo óptimo de aplicación del SAO.

En nuestro medio no se conocen estudios respecto al tiempo de aplicación o retrasos del SAO y su relación con el desarrollo de complicaciones en el AO.

Nuestro propósito es determinar si el retraso en la aplicación del SAO se relaciona con la persistencia de coagulopatía 24 horas posterior a la administración del SAO.

## **Métodos**

Tipo de estudio: Observacional analítico tipo cohorte retrospectiva.

Escenario y participantes: Se incluyeron todos los pacientes que presentaron un AO y se les administró SAO, y fueron admitidos para su manejo en dos hospitales de referencia entre enero de 2017 y diciembre de 2022.

Los hospitales donde se realizó la recolección de datos fueron San Vicente fundación (HSVF) y Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), ambos ubicados en la ciudad de Medellín. Son instituciones de referencia para la atención de pacientes víctimas de AO. Estos contaban con múltiples especialidades (urgentología, toxicología, ortopedia, cirugía plástica, cuidado crítico) y con recursos técnicos y tecnológicos para el tratamiento integral de dicha enfermedad y de sus complicaciones.

Criterios de inclusión: Los casos incluidos fueron víctimas de AO Bothrópico, Laquétrico y Crotálico que hubieran recibido tratamiento con SAO.

Criterios de exclusión: Se excluyeron registros médicos de pacientes que no tuvieran disponible la información para determinar el intervalo entre el AO y la aplicación del SAO, los accidentes por elápidos y los pacientes con antecedente de anticoagulación o trastornos de la coagulación reportado entre sus antecedentes.

Descripción de variables:

Variable exposición: Se consideró como población expuesta aquellos pacientes con intervalos de tiempo entre AO y SAO  $> 4$  horas, y como población no expuesta con intervalo  $\leq 4$  horas. Dicho punto de corte se estableció a partir de las definiciones previas en la literatura donde

se establecían como aplicación temprana, la dosificación de SAO <2 y <5 horas, estableciendo para este estudio como punto de corte 4 horas(10,11).

#### Desenlaces:

El desenlace principal evaluado fue *persistencia de coagulopatía asociada al AO* luego de la administración del SAO. Esta se definió desde el punto de vista operativo como la presencia de sangrado clínicamente evidente o un TP prolongado >1.5 veces el control (equivalente a un TP >16seg) 24 horas posterior a la aplicación de la dosis inicial del SAO. Se recolectó esta información en tres rangos de tiempo medidos a partir del AO de la siguiente manera: de las 0 a las 24 horas, de las > 24 y ≤ 48 horas. y > 48 hasta las 72 horas.

El intervalo de tiempo entre el AO y la administración del SAO se definió como la diferencia entre el momento de la administración del SAO y el AO en minutos, registrados en la historia clínica.

Adicional a la persistencia de coagulopatía, se evaluó el desarrollo de complicaciones relacionadas al accidente ofídico como lo son la infección y necrosis local, rabdomiólisis, lesión renal aguda, síndrome compartimental, sangrado y su relación según los tiempos de aplicación del SAO tras la mordedura, previamente descritos.

Se realizó seguimiento de los pacientes hasta su alta hospitalaria.

Recolección de la información: Se solicitó a las unidades de gestión de la información de los hospitales participantes el listado de los registros digitales de ingreso hospitalario de los pacientes con código diagnóstico de interés (CIE-10 -T630. EFECTO TÓXICO DEL CONTACTO CON ANIMALES VENENOSOS: VENENO DE SERPIENTE-).

Se revisaron las historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión, y se revisaron de manera completa. La información se consignó en un instrumento diseñado por los investigadores basado en Microsoft Excel®, y este fue almacenado en una nube para su posterior análisis.

Se realizó un muestro no probabilístico, por conveniencia, secuencial, de los registros entregados por los hospitales; este inició el 1 de enero de 2017 y finalizó hasta el 02 de julio de 2022 cuando se completó la muestra.

### Tamaño de muestra:

Se calculó el tamaño de muestra a partir de una población de referencia de un estudio realizado en población hospitalaria(12), y de los estudios de Anderson y colaboradores(10) y Otero(11) en los cuales se evalúa específicamente la relación entre el tiempo de aplicación del SAO y el desarrollo de complicaciones. Con una potencia del 80%, un nivel confianza del 95%, un riesgo en no expuestos del 28,4% y en expuestos del 31,4%, se requerirían al menos 290 paciente en total, 145 pacientes casos en cada grupo.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresan como medias con desviaciones estándar (DE) o medianas con su respectivo rango intercuartílico (RIC), de acuerdo al tipo de distribución de los datos; y las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y proporciones.

Se estimó la incidencia de la *persistencia de coagulopatía asociada al AO* teniendo en cuenta los casos que cumplían con la definición de coagulopatía (Ver definición previa).

Se realizó transformación logarítmica de la variable intervalo de tiempo entre el momento del AO y la administración del SAO para su análisis, y también se realizó regresión logarítmica para el reporte del resultado. Se analizó igualdad de varianzas entre ambos grupos mediante el test de Levene, y se determinó las diferencias en los distintos desenlaces (primarios y secundarios) entre ambos grupos mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Las mediciones del desenlace se realizaron en las primeras 24 horas y más allá de las 24 horas luego de aplicación del SAO en los pacientes expuestos y no expuestos (ver arriba variable exposición).

Para estimar la asociación entre el retraso en la administración del SAO con la *persistencia de coagulopatía por AO* se realizaron modelos de regresión logística binaria. Posteriormente se realizaron modelos logísticos multivariados para ajustar por potenciales confusores, tal como, la clasificación de gravedad según el Ministerio de Salud de Colombia (9) consignada en la historia clínica, zona de procedencia, especie implicada, reclasificación del AO y tipo SAO.

Finalmente, se realizó análisis de sensibilidad evaluando el riesgo de *persistencia de coagulopatía por AO* desde el momento de la mordedura hasta la administración del SAO, en función del tiempo en minutos. Este análisis se modeló mediante regresión logística y se estimaron los coeficientes crudos y ajustados de la variable Intervalo de tiempo en minutos entre el AO y administración de SAO, para ello se realizó transformación logarítmica, y se usó el inverso de esta transformación para expresar los coeficientes y sus resultados.

Los resultados se expresan en razones de riesgo para cada una de las variables resultado. Se asumieron los resultados como estadísticamente significativos cuando el valor p fue menor a 0.05.

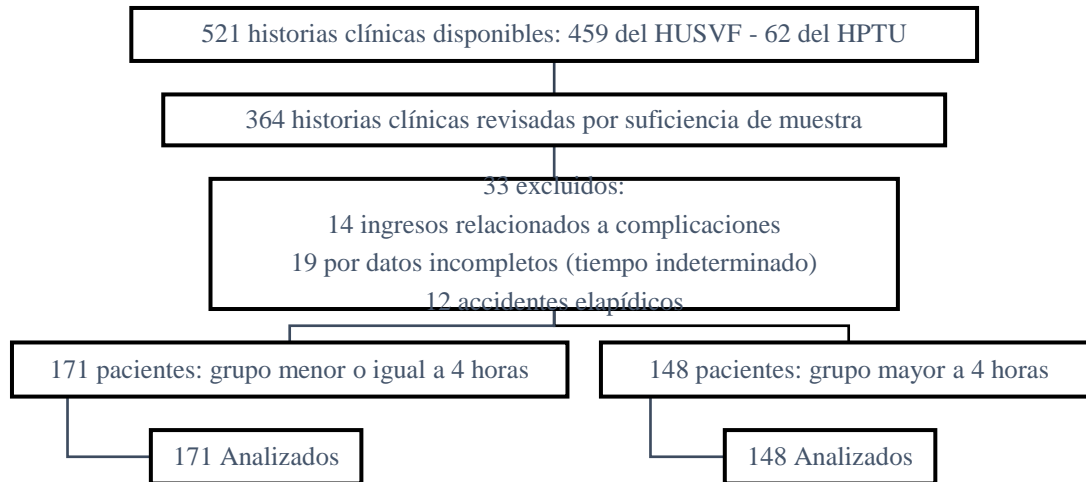
Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico R (versión 4.1.0, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y R Studio (versión 1.4.1717, R Studio Inc., Boston, Estados Unidos).

## **Resultados**

Se revisaron en total 364 registros clínicos de pacientes atendidos en las dos instituciones. Se excluyeron 33 registros por ausencia de datos (fecha de accidente ofídico o fecha de aplicación de SAO desconocida) o ingresos hospitalarios por complicaciones asociadas al evento de interés fuera del periodo de tiempo establecido, y 12 registros adicionales por presentar accidente elapídico.

Finalmente se analizaron 319 casos de pacientes con AO, de los cuales el 52.3% (n = 171) recibieron SAO de forma temprana y el 47.7% (n = 158) pacientes lo recibió de forma tardía (Figura 1).





**Figura 1.** Flujograma de captación de los participantes de la cohorte (HUSVF: Hospital Universitario San Vicente Fundación; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe).

La mediana de la edad fue de 34 años (RIC 34.3), el 78.7% (n = 251) de los pacientes fueron hombres, el 89% (n = 284) provenían del área rural, y 53.3% (n = 170) eran agricultores. El 86.9% (n = 285) de los pacientes pertenecían al régimen de salud subsidiado. El SAO recibido por los pacientes fue específico para el tipo de AO (Bothrópico, Laquético, Crotálico). En la Tabla 1 se describen las variables sociodemográficas, clínicas y de atención de la población de estudio.

En el grupo expuesto, la *persistencia de coagulopatía por AO* luego de las 24 horas de la administración del SAO fue del 27.7% (n =41), comparado el 9.9% (n =17) en el grupo no expuesto. La razón de riesgos de *persistencia de coagulopatía por AO ante la presencia de retraso en la administración del SAO* fue de 3.47 (IC95% 1.9, 6.57) en el modelo crudo, al ajustar por variables potencialmente confusoras 3.14 (IC95% 1.66, 6.20) (tabla 3) Al ajustar por variables confusoras los coeficientes del modelo ajustado fueron similares al crudo.

En cuanto a otros desenlaces clínicos presentados entre expuestos y no expuestos la incidencia de lesión renal aguda fue 22.3% vs. 15.4%, el sangrado clínico inicial fue de 31.8% vs. 17%; y la frecuencia de ingresos a unidades de alta dependencia fue del 39% vs. 24%, respectivamente (Ver tabla 2).

Variable	Grupo ≤ 4 horas n=171	Grupo > 4 horas n=148	Total, n = 319
<b>Desenlaces clínicos, n (%)</b>			
Persistencia de CIAO	17 (9.9)	41 (27.7)	39 (18.8)

Infección local	63 (36.8)	50 (33.8)	113 (35.4)
Rabdomiólisis	17 (9.9)	18 (12.2)	37 (11.0)
Lesión renal aguda	27 (15.4)	33 (22.3)	61 (18.8)
Síndrome compartimental	9 (5.3)	4 (2.7)	13 (4.1)
Necrosis local	23 (13.5)	21 (14.2)	44 (13.8)
Sangrado	29 (17.0)	47 (31.8)	76 (23.8)
<b>Sitio de sangrado (%)</b>			
Epistaxis	1 (0.5)	4 (2.7)	5 (1.56)
Gastrointestinal	12 (7.0)	20 (13.5)	32 (10.0)
Genitourinario	15 (1.7)	4 (2.7)	19 (5.9)
Gingivorragia	6 (3.5)	2 (1.3)	8 (2.5)
Sistema nervioso central	2 (1.1)	4 (2.7)	6 (1.8)
Sitio de mordedura	0 (0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Sitio de venopunción	0 (0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Choque	5 (2.9)	7 (4.7)	12 (3.7)
Sepsis	7 (4.1)	4 (2.7)	11 (3.4)
Soporte hemodinámico	5 (2.9)	1 (0.7)	6 (1.8)
Ingreso a alta dependencia	41 (24.0)	59 (39.0)	90 (28.2)
Paro cardiorrespiratorio	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.6)
Muerte	3 (1.8)	2 (1.4)	5 (1.5)

**Tabla 2.** Desenlaces clínicos. Todos los resultados en esta tabla son expresados como frecuencias absolutas (n) y proporciones (%). (CIAO: Coagulopatía Inducida por AO)

Desenlace	Menor o igual a 4 horas	Mayor a 4 horas	RR crudo	IC 95%	RR ajustado	IC 95%
<b>Primario (%)</b>						
Persistencia de CIAO	17/171	41/148	3.47	1.90 – 6.57	3.14	1.66 – 6.20
<b>Secundarios (%)</b>						
Infección local	65/171	50/148	0.87	0.55 – 1.38	0.68	0.41 – 1.94
Rabdomiólisis	17/171	20/148	1.25	0.61 – 2.5	1.08	0.51 – 2.29
Lesión renal aguda	27/171	34/148	1.53	0.87 – 2.70	1.14	0.66 – 2.13
Síndrome compartimental	9/171	4/148	0.50	0.13 – 1.57	0.38	0.09 – 1.26
Sepsis	7/171	4/148	0.65	0.16 – 2.20	0.57	0.14 – 2.05
Ingreso UCE/UCI	42/171	59/148	2.01	1.30 – 3.41	1.7	1.01 – 2.87
Muerte	3/171	2/148	0.76	0.10 – 4.68	0.51	0.06 – 3.36

**Tabla 3.** Relación entre el tiempo de aplicación de SAO con el desarrollo de desenlaces. Se presentan los resultados del modelo ajustado. Todos los desenlaces se ajustaron por gravedad del envenenamiento, zona de procedencia, especie implicada, reclasificación y tipo SAO. (CIAO: Coagulopatía Inducida por AO; RR: Riesgos Relativos.)

En el análisis de sensibilidad realizado al evaluar el intervalo de tiempo entre el AO y la administración del SAO, se encontró un incremento de 0,02% del riesgo de *persistencia de coagulopatía* por cada minuto de retraso que se presente en la administración del SAO luego del AO ( $p < 0.05$ ). Ver modelo en Suplemento1.

## Discusión

Este estudio evidencia que, en la población víctima de AO por las especies *Bothrops*, *Lachesis* y *Crotalus*, en la que presenta retraso en la administración del SAO, hay incremento del riesgo de *persistencia de coagulopatía inducida por AO*.

El actual estudio reporta un aumento del riesgo de *persistencia de coagulopatía inducida por AO* en más de tres veces en los pacientes que reciben el SAO en un tiempo mayor a 4 horas luego de la mordedura comparado con aquellos que lo reciben en un tiempo menor, lo cual evidencia el efecto sistémico del veneno de serpiente sobre el sistema de coagulación, y lo que puede llevar a un aumento del riesgo de complicaciones asociadas. Tanos y cols desarrollaron modelos predictivos del comportamiento de la coagulación a partir de modelos simulados con pacientes que presentaron AO con serpiente Taipán en el que evidenciaron el consumo de los factores la coagulación y coagulopatía inducida por AO una vez el veneno entra en contacto con la sangre, además de que el retraso en la administración del SAO aumenta el riesgo de persistencia del fenómeno a pesar de la administración del antiveneno en aquellos en quienes se les administra en intervalos de tiempo, entre el AO y el SAO, mayores a una hora (13).

Otros estudios observacionales han evidenciado hallazgos similares. Por ejemplo en 2002, Otero y cols encontraron en una cohorte de pacientes que presentaron AO por las especies *Bothrops*, *Porthidium*, y *Bothriechis*, que todos los pacientes fallecidos en la población estudiada (3 de 4 pacientes) recibieron el SAO en un rango de tiempo mayor a 2 horas luego del AO, y en este subgrupo la administración tardía del SAO estuvo asociada a hemorragia en sistema nervioso central y lesión renal aguda, hallazgos que reportan los autores como estadísticamente significativo ( $p = 0.02$ ). Dicho hallazgo va en el mismo sentido a lo encontrado en el estudio actual, donde la incidencia de hemorragia fue mayor en el grupo expuesto a aplicación tardía (29.7%) en comparación el de aplicación temprana (16.8%), en el que las regiones corporales más afectadas fueron el tracto gastrointestinal, el sistema urinario y el sistema nervio central, en ese orden.

De la misma manera, en un ensayo clínico abierto realizado en 2004 por Pardal y cols en Brasil se comparó la efectividad del SAO para los género *Bothrops*- *Lachesis* versus un suero específico para las especies *B. atrox* - *L. muta* para la resolución de coagulopatía, evidenciando que el 86% de los pacientes tuvo retorno al estado de coagulación normal

definido como “*sangre coagulable a los 20 minutos*” o resolución clínica del sangrado, en las 6 horas posteriores a la aplicación del SAO, independiente del tipo de SAO administrado. En este ensayo se incluyeron paciente con AO por las especies *Bothrops atrox* y *Lachesis muta*; solo 2 pacientes requirieron nueva dosis de antiveneno por persistencia de la coagulopatía. Ambos SAO fueron efectivos en la resolución de los síntomas de envenenamiento, aunque en este ensayo los intervalos de tiempo desde el AO hasta la administración del SAO fueron mayores a las de los estudios anteriores. Otro aspecto que debe destacarse es que las especies de serpiente estudiadas en el ensayo de Pardal comparten mayor similitud con las especies implicadas en el AO del estudio actual (14).

En nuestro caso, la presentación de la coagulopatía en las primeras 24 horas luego del AO y en la primera medición al ingreso al hospital de referencia fue del 36.3% en toda la población, lo cual puede estar subestimando la presentación real del fenómeno ya que la gran mayoría de estos pacientes ya había recibido al menos una dosis de SAO. La diferencia del fenómeno al evaluarlo entre los grupos de no expuestos y expuestos fue del 38% vs 34% respectivamente, y la de *persistencia de coagulopatía 24 horas posteriores a la administración del SAO* fue del 5.8% vs 18.4%, respectivamente, para una diferencia absoluta del 11.8% en la velocidad de recuperación del estado normal de coagulación entre ambos grupos analizados. Lo anterior muestra un retorno o mejoría de la coagulopatía lo cual puede contribuir, también, a una más rápida y favorable resolución del cuadro clínico.

Hallazgos contrarios a los previamente mencionados también se han evidenciado. Por ejemplo Isbister y cols encontraron que, al analizar una cohorte de pacientes con coagulopatía secundaria a mordedura de elápidos australianos, no hubo diferencias en la corrección de coagulopatía inducida por AO entre el grupo de pacientes a quienes se les aplicó de forma temprana ( $\leq 6$  horas) y aquellos a quienes se les aplicó de forma tardía ( $> 6$  horas); dicho estudio definió *coagulopatía inducida por AO* como  $\text{INR} > 3$  o  $\text{TP} > 3$  veces lo normal, dímero D elevado, fibrinógeno consumido, y definió la recuperación de coagulopatía como un  $\text{INR} < 2$  o  $\text{TP} < 24$ . La mediana de tiempo a la recuperación de la coagulopatía fue de 14.4 horas (11.5-17.5). Este mismo estudio sugiere que, independiente del tiempo entre el AO y aplicación del SAO, la resolución de la coagulopatía pudiera lograrse de manera más eficaz con intervenciones adicionales como la aplicación de plasma fresco congelado, el cual

favoreció la recuperación de coagulopatía a 6 horas en mayor proporción (12%) que en quienes no se les aplicó (2.5%) (15).

La incidencia de la *coagulopatía inducida por AO* es variable entre estudios, y puede estar entre el 31% y el 79.5%, lo cual es explicado en cierta medida por la región donde se origina el reporte del caso, el tipo de serpiente implicada en el AO y la definición de *coagulopatía inducida por AO* utilizada. En una cohorte retrospectiva, de pacientes que presentaron AO por serpientes del género *Trimeresurus*, Zeng y cols encontraron una incidencia global de *coagulopatía inducida por AO* del 31% (16) En otro estudio observacional realizado por Silva y cols en paciente que sufrieron una AO por la especie *Daboia ruselii* en Sri Lanka, la coagulopatía asociada a AO fue del 51%(17). En Colombia, el estudio de Otero y cols publicado en 2002, donde analizaron una cohorte de pacientes víctimas de un AO por los géneros de serpiente arriba mencionados y en un hospital de referencia de alta complejidad, la incidencia de pruebas de coagulación alteradas fue hasta en el 79.5% de los casos y el 74.4% de los casos presentó signos de hemorragia sistémica al momento de la atención (11). Por lo que debe tenerse especial atención al momento de interpretar los hallazgos mencionados.

Al igual que con el desarrollo de coagulopatía, las demás complicaciones sistémicas (lesión renal aguda, rabdomiólisis) y la necesidad de ingreso a unidades de alta dependencia, se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron el SAO de manera tardía. A pesar de que esto sugeriría que, a mayor tiempo de aplicación del suero mayor riesgo de desenlaces adversos, este argumento no es generalizable a todo tipo de complicaciones ya que las locales como la infección y la necrosis local no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Dicho hallazgo es consistente con estudios previos como el de Mejía y colaboradores (12), que en un estudio de corte transversal, con población de uno de los hospitales de recolección de esta investigación determinó que la incidencia de infección local (32.89%) no tuvo asociación con el intervalo de tiempo entre el AO y la aplicación del SAO, pero si con factores como la gravedad de la manifestación local y el uso de terapias tradicionales.

En el último decenio, la literatura reporta un importante descenso de las tasas mundiales de mortalidad asociadas al envenenamiento de serpientes, de forma diferencial en distintas

regiones, y si bien Colombia se encuentra entre los países con tasas de mortalidad estandarizadas por edad entre 0.1 y 1 muertes por cada 100.000 habitantes, lo cual es un hecho positivo desde la perspectiva de salud pública, deben incrementarse los esfuerzos para reducir la mortalidad, la cual se explica fundamentalmente por la coagulopatía y el sangrado (3)

La literatura y los informes gubernamentales muestran como el riesgo de muerte por todas las causas aumenta cuando la administración del SAO no se realiza de forma oportuna. Adicionalmente se ha hecho un llamado para que mejore la disponibilidad de SAO y así enfrentar este fenómeno que afecta en gran medida a población pobre del área rural en países tropicales de bajos y medianos ingresos (3,18) En nuestro estudio la disminución del riesgo de muerte fue similar en ambos grupos en términos estadísticos, esto puede ser explicado por la baja frecuencia del evento y porque el tamaño de muestra no fue calculado para ello.

En nuestro estudio se encontró que el 39.5% de los pacientes recibió intervenciones prehospitalarias no médicas como incisión, succión y aplicación de pócimas, y esto sumado a una frecuencia del evento en zona rural de 89.4%, pudo dificultar por razones geográficas el acceso a atención oportuna, estos hechos pudieron haber contribuido para que se presentaran intervalos prolongados para la administración del SAO. En la misma dirección de este hallazgo están los resultados de cohortes de pacientes con AO en Sri Lanka, en dicho estudio se evidenció que uno de los principales factores de retraso para la consulta, hasta 120 minutos posterior a la mordedura, fue la ausencia de síntomas en el 50% de los casos y 14% de los casos lo justificaban en la preferencia de recibir tratamiento nativo (19).

Por todo lo anterior, deben hacerse esfuerzos en distintos niveles para la implementación de estrategias que busquen, con objetivos claramente establecidos, disminuir el impacto que genera el retraso en la administración del SAO (20)

### **Fortalezas y limitaciones del estudio**

Como limitaciones al momento de realizar el presente trabajo, están las relacionadas con su carácter retrospectivo dado que la ausencia de datos en la historia clínica electrónica de los hospitales participantes en el estudio disminuyó de manera considerable el número de casos

susceptibles de inclusión. Solo pudo garantizarse seguimiento durante la estancia hospitalaria, sin embargo, esto fue suficiente para la evaluación del desenlace principal.

A pesar de la escasa literatura de AO y el manejo específico del mismo, los resultados de este estudio surgen a partir de una muestra representativa de pacientes, y en centros asistenciales de referencia para el manejo de esta patología en todo el país; se sustenta desde la evidencia el beneficio de la aplicación temprana del mismo, apoyando la necesidad de difusión de la información desde el paciente, los centros de salud ubicados en áreas rurales, todos los niveles de complejidad, y los servicios administrativos y asistenciales implicados en la atención oportuna de los pacientes.

A la fecha, en la literatura no se encuentran estudios similares al actual. Y si bien se establece una asociación significativa entre la aplicación tardía de SAO y la *persistencia de coagulopatía* después de 24 horas posterior al evento, lo cual puede derivar en las complicaciones clínicas mencionadas, se requieren estudios adicionales que permitan controlar algunos sesgos relacionados con el carácter retrospectivo de esta cohorte, que permitan recolectar y analizar elementos del momento previo al ingreso a hospitales de referencia y la información de contexto del evento.

## **Conclusiones**

La aplicación tardía del SAO en los pacientes con AO aumenta el riesgo de persistencia de coagulopatía y puede presentar un impacto negativo en los desenlaces clínicos del paciente, específicamente sangrado e ingreso a unidades de alta dependencia.

El AO es aún un evento de importancia en salud pública en países tropicales. A pesar de la terapia médica óptima existente, siguen presentándose complicaciones potencialmente prevenibles relacionadas con condiciones sociodemográficas, de acceso al sistema de salud, e incluso en ocasiones de no disponibilidad de recursos.

## **Conflicto de interés**

Los autores no presentan conflictos de interés por declarar para este estudio.

## Agradecimientos

Agradecemos al Hospital universitario san vicente fundación y al Hospital pablo tobón uribe por haber aprobado el protocolo del presente estudio y permitir llevar a cabo esta investigación en sus instalaciones.

## Referencias

1. Stephen P. Mackessy. Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles. WHO. Control of Neglected Tropical Diseases. Chapter Snakebite Envenomation as a Neglected Tropical Disease. 2021.
2. Knudsen C, Jürgensen JA, Fons S, Haack AM, Friis RUW, Dam SH, et al. Snakebite Envenoming Diagnosis and Diagnostics. *Front Immunol.* 2021;12(April):9–12.
3. Roberts NLS, Johnson EK, Zeng SM, Hamilton EB, Abdoli A, Alahdab F, et al. Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019. *Nat Commun.* 2022;13(1).
4. Otero-Patiño R. Snake Bites in Colombia. *Clinical Toxinology in Australia, Europe, and Americas.* In 2018. p. 3–50.
5. León-Núñez LJ, Camero-Ramos G, Gutiérrez JM. Epidemiology of snakebites in colombia (2008-2016). *Rev Salud Publica.* 2020;22(3).
6. Instituto Nacional de Salud. Accidente ofídico. Informe del Evento. Proceso vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. 2021;
7. Cuesta J, Peña L, Zuluaga F. Andrés. ¿Es necesaria la profilaxis antibiótica en la ofidiotoxicosis? Revisión de tema. *Infectio.* 2008;
8. Gómez Cardona JP, Gómez Cabal C, Gómez Cabal ML. Sueros antiofídicos en Colombia: análisis de la producción, abastecimiento y recomendaciones para el mejoramiento de la red de producción. *Biosalud.* 2017;16(2).
9. Rodríguez A. Accidente ofídico. Guía para el manejo de emergencias toxicológicas. Ministerio de salud 2017.
10. Anderson VE, Gerardo CJ, Rapp-Olsson M, Bush SP, Mullins ME, Greene S, et al. Early administration of Fab antivenom resulted in faster limb recovery in copperhead snake envenomation patients. *Clin Toxicol.* 2019;57(1):25–30.
11. R., Otero, J. G, M. BM. Complications of Bothrops, Porthidium, and Bothriechis snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. Vol. 40, *Toxicon.* 2002. p. 1107–14.



12. Mejia Santiago, Hoyos Lina. Complicaciones infecciosas en pacientes con accidente ofídico atendidos en tres hospitales de referencia de la ciudad de Medellín entre enero de 2018 y diciembre 2019: estudio cross sectional. Repos Univ Antioquia. 2021;
13. Tanos PP, Isbister GK, Lalloo DG, Kirkpatrick CMJ, Duffull SB. A model for venom-induced consumptive coagulopathy in snake bite. *Toxicon*. 2008;52(7).
14. de Oliveira Pardal PP, Souza SM, da Costa Monteiro MR de C, Fan HW, Cardoso JLC, França FOS, et al. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of Bothrops and Lachesis bites in the north eastern Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98(1).
15. Isbister GK, Duffull SB, Brown SGA. Failure of antivenom to improve recovery in Australian snakebite coagulopathy. *QJM*. 2009;102(8).
16. Zeng L, Liang Q, Liang Z, Han J, Wu M, Liu R, et al. Effectiveness of clotting factor replacement therapy after antivenom treatment on coagulopathic envenomation following green pit viper bites: a retrospective observational study. *BMC Emerg Med*. 2022;22(1):1–10.
17. Silva A, Scorgie FE, Lincz LF, Maduwage K, Siribaddana S, Isbister GK. Indian Polyvalent Antivenom Accelerates Recovery from Venom-Induced Consumption Coagulopathy (VICC) in Sri Lankan Russell's Viper (*Daboia russelii*) Envenoming. *Front Med*. 2022;9(March):1–8.
18. Chippaux JP. Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! *J Venom Anim Toxins Trop Dis*. 2017;23(1):1–2.
19. Silva A, Hlusicka J, Siribaddana N, Waiddyanatha S, Pilapitiya S, Weerawansa P, et al. Time delays in treatment of snakebite patients in rural sri lanka and the need for rapid diagnostic tests. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(11).
20. Chippaux JP, Massougbdji A, Habib AG. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: A sub-Saharan Africa plan. *J Venom Anim Toxins Trop Dis*. 2019;25(December 2019):4–9.

Variable	Grupo ≤ a 4 horas n=171	Grupo > 4 horas n=148	Total, n = 319
Edad (años), mediana (RIC)	35.4 (31.7)	33.3 (35)	34.9 (34.3)
Profesión, n (%)			
Agricultor	96 (56.1)	74 (50)	170 (53.3)
Estudiante	29 (17.0)	28 (18.9)	57 (17.9)
Otro	46 (26.9)	46 (31.1)	92 (28.8)
Sexo masculino, n (%)	143 (83.6)	108 (73)	251 (78.7)
Residencia rural, n (%)	148 (85.5)	14 (93.7)	284 (89.0)
Régimen de salud subsidiado, n (%)	147 (85.4)	138 (93.2)	275 (86.5)
Antecedentes, n (%)			

Diabetes	3 (2.4)	2 (2.0)	5 (2.2)
Enfermedad renal	4 (2.3)	1 (0.7)	5 (1.6)
Hipertensión arterial	11 (6.9)	3 (2.2)	14 (4.7)
Especie implicada			
Bothrópico	164 (95.9)	142 (95.9)	306 (95.9)
Lachésico	2 (1.2)	4 (2.7)	6 (1.9)
Crotálico	5 (2.9)	2 (1.4)	7 (2.2)
Envenenamiento local			
Leve	49 (28.7)	41 (27.7)	90 (28.2)
Moderado	64 (37.4)	55 (37.2)	119 (37.3)
Grave	58 (33.9)	52 (35.1)	110 (34.5)
Envenenamiento sistémico			
Leve	98 (57.3)	50 (33.8)	148 (46.4)
Moderado	35 (20.5)	47 (31.8)	82 (25.7)
Grave	38 (22.2)	51 (34.5)	89 (27.9)
N. de ampollas aplicadas en hospital local, mediana (min-max)	4 (1-12)	6 (2-12)	5 (1-12)
Número de ampollas aplicadas en hospital receptor mediana (min-max)	4(1-12)	4 (1-28)	4 (1-28)
Dosis adicional, n (%)	86 (50.3)	60 (40.5)	146 (45.8)
Dosis insuficiente, n (%)	13 (8.6)	9 (6.8)	22 (7.8)
Intervalo en minutos de aplicación de SAO, media (mediana)	120 (90)	990 (1290)	240 (750)
<b>Clínica al ingreso al hospital receptor</b>			
FC (latidos por minuto) (RIC)	83 (23)	87 (24)	-
Presión arterial media (mmHg) (RIC)	90 (14)	90 (18)	-
Flictenas hemorrágicas o claras n (%)	28 (16.3)	36 (24.3)	-
<b>Paraclínicos en las primeras 24 horas (RIC)</b>			
Hemoglobina (g/dl)	14.4 (2.8)	13.8 (3.2)	-
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.3)	0.9 (0.4)	-
Proteína C reactiva (mg/dl)	2.5 (4.5)	5 (6.9)	-
Leucocitos (10 <sup>3</sup> GB/mcl)	11.4 (4.9)	12.7 (7.0)	-
Plaquetas (10 <sup>3</sup> plaquetas/mcl)	236.5 (93.2)	214 (99.0)	-
TP (segundos)	14.9 (5.6)	15.1 (8.6)	-
INR, mediana	1.3 (0.5)	1.3 (0.8)	-
Creatina cinasa total (mcg/l)	186.5 (306)	187.5 (254)	-
<b>Paraclínicos de 24-48 horas posterior a la mordedura (RIC)</b>			
Hemoglobina (g/dl)	13.1 (2.7)	12.2 (3.6)	-
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.4)	0.9 (0.4)	-
Proteína C reactiva (mg/dl)	5.8 (10.9)	8.1 (9.8)	-
Leucocitos (10 <sup>3</sup> GB/mcl)	10.0 (5.5)	10.2 (5.0)	-
Plaquetas (10 <sup>3</sup> plaquetas/mcl)	187.5 (91.0)	174.0 (79.0)	-
TP (segundos)	13.0 (3.1)	13.3 (3.9)	-
INR	1.1 (0.3)	1.2 (0.3)	-
Creatina cinasa total (mcg/l)	267 (433)	175 (386)	-
<b>Paraclínicos después de 48 horas posterior a la mordedura (RIC)</b>			
Hemoglobina (g/dl)	12.6 (3.4)	11.2 (4.2)	-
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.3)	0.8 (0.4)	-
Proteína C reactiva (mg/dl)	5.2 (16.2)	5.2 (10.6)	-
Leucocitos (10 <sup>3</sup> GB/mcl)	9.0 (5.9)	8.7 (4.5)	-
Plaquetas (10 <sup>3</sup> plaquetas/mcl)	180.0 (109.2)	188.0 (144.0)	-
TP (segundos)	12.3 (1.9)	12.4 (2.0)	-
INR	1.1 (0.2)	1.1 (0.2)	-
Creatina cinasa total (mcg/l)	407.5 (1132)	137 (347)	-

**Tabla 1.** Características sociodemográficas, clínicas y de atención. (RIC: rango intercuartílico; N: número; FC: frecuencia cardíaca; mmHg: milímetros de mercurio; TP: tiempo de protrombina;

mcg/lt: microgramos por litro, g/dl: gramos por decilitro, mg/dl: miligramos por decilitro, cell/mcl: células por microlitro).