Artículo de Revisión
REVISTA PERUANA DE MEDICINA INTEGRATIVA

Revista Peruana de Medicina Integrativa
ISSN: 2415-2692

La medicina complementaria en el tratamiento de las enfermedades tropicales desatendidas: accidentes ofídicos

Braulio Mark Valencia1,2,a, Alfonso Zavaleta1,2,b

Información del artículo

Historia del artículo
Recibido: 15/03/2017
Aprobado: 30/03/2017

Autor corresponsal
Braulio Mark Valencia Arroyo
Av. Honorio Delgado 430,
Urb. Ingeniería, S.M.P. Lima - Perú.
Universidad Peruana Cayetano Heredia
braulio.valencia@upch.pe

Financiamiento
Autofinanciado

Conflictos de interés
Ninguno

Citar como
Valencia Arroyo BM. La medicina complementaria en el tratamiento de las enfermedades tropicales desatendidas: accidentes ofídicos. Rev Peru Med Integrativa. 2017;2(1):58-67.

Resumen

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud más de 1 billón de personas distribuidas en 149 países son afectadas por enfermedades tropicales desatendidas, ocasionando cuantiosos daños económicos, sociales y psicológicos a los afectados, así como un elevado gasto estatal. El envenenamiento por mordedura de serpiente es una de las más desatendidas: se estima que anualmente de los casi 5 millones de mordeduras de serpiente que ocurren a nivel mundial, la mitad genera envenenamientos que ocasionarían entre 94-125 mil muertes, 400 mil amputaciones y otras secuelas severas. Por ello, se realizó una búsqueda en Pubmed para identificar publicaciones en los que se hayan usado terapias complementarias o tradicionales o alguno de sus componentes. De los 142 artículos, 18 fueron seleccionados por tratarse de estudios *in vivo* para identificar el efecto antiofídico de los compuestos. Los estudios seleccionados se enfocaron en evaluar el efecto antihemorrágico (13/18), antiedematoso (11/18), antinecrotizante (5/18) y de reducción de letalidad (4/18). Se estudió el efecto de los compuestos en veneno de *Bothrops atrox* (6/18), *Bothrops jararaca* (5/18), *Bothrops asper* (3/18), *Bothrops jararacussu* (2/18), *Bothrops erythromelas* (2/18), *Bothrops paulensis* (1/18), *Crotalus adamanteus* (1/18), *Crotalus durissus terrificus* (1/18), y *Lachesis muta* (1/18). De las 24 plantas evaluadas, se encontró mayor cantidad de publicaciones sobre el efecto terapéutico de *Bellucia dichotoma, Connarus favosus, Plathymenia reticulata, Jatropha gossypiifolia* y *Renealmia alpinia*.

Palabras clave: *Enfermedades Desatendidas; Mordeduras de Serpientes; Terapias Complementarias; Plantas Medicinales (Fuente: DeCS)*

Complementary Medicine in treatment of neglected tropical diseases: Ophidian accidents

Abstract

According to the World Health Organization, more than 1 billion people in 149 countries are affected by neglected tropical diseases, causing significant economic, social and psychological harm to the people affected, as well as high state spending. Snake bite poisoning is one of the most neglected: it is estimated that annually of the nearly 5 million snake bites that occur worldwide, half generate poisonings that would cause between 94-125 thousand deaths, 400 thousand amputations and other severe sequelae. For this reason, a Pubmed search was conducted to identify publications in which complementary or traditional therapies or some of its components were used. Of the 142 articles, 18 articles were selected because they were in-vivo studies to identify the antiofidic effect of the compounds. The selected studies focused on evaluating the antihemorrhagic effect (13/18), anti-edematous (11/18), anti-necrotizing (5/18) and reducing lethality (4/18). The venoms of *Bothrops atrox* (6/18), *Bothrops jararaca* (5/18), *Bothrops asper* (3/18), *Bothrops jararacussu* (2/18), *Bothrops erythromelas* (2/18), *Bothrops paulensis* (1/18), *Crotalus adamanteus* (1/18), *Crotalus durissus terrificus* (1/18), and *Lachesis muta* (1/18) were studied. Of the 24 plants evaluated, a greater number of publications on the therapeutic effect of *Bellucia dichotoma, Connarus favosus, Plathymenia reticulata, Jatropha gossypiifolia* y *Renealmia alpinia*. were found.

Keywords: *Neglected Diseases; Snake Bites; Complementary Therapies; Plants, Medicinal (Source: DeCS)*

[1] Departamento Académico de Ciencias Celulares y Moleculares, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[2] Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[a] Médico infectólogo, magíster en Control de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
[b] Médico cirujano, doctor en Farmacología

Introducción

Las enfermedades tropicales desatendidas (NTD, del inglés *Neglected tropical diseases*) afectan desproporcionadamente a poblaciones rurales de nuestro país y, aun cuando existen normativas para su control o erradicación, el acceso a prevención y terapia para estas personas sigue siendo limitado. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 1 billón de personas distribuidas en 149 países son afectadas por NTD ocasionando cuantiosos daños económicos, sociales y psicológicos a los afectados, así como un elevado gasto estatal [1]. Por estas razones la OMS, además de definir cuáles son los criterios para catalogar a una enfermedad como NTD [2] (Tabla 1) y establecer cuáles son las NTD prioritarias (Tabla 2), ha diseñado lineamientos para conducir a su control y potencial eliminación [1]. A pesar de la existencia de estas normativas, un incremento en la actividad investigativa y la intención de mejorar la situación de las NTD, la epidemiología de estas entidades no se ha modificado considerablemente en las zonas endémicas. Esto se debe a la insostenibilidad de dichas intervenciones o su no priorización en las agendas gubernamentales (las políticas y presupuestos también son desatendidos)

Además de esta compleja situación, existe una lamentable disociación entre lo que se investiga -generalmente en países no endémicos- y los vacíos teóricos y operacionales en los países afectados. Este divorcio conduce a que el conocimiento adquirido no se implemente en las normativas de los países endémicos, no sea relevante o útil en estos, o se incluya en las normas, pero, finalmente, no se pueda implementar por aspectos presupuestales o muchos otros aspectos de índole burocrático o cultural.

Tabla 1. Criterios para definir a una enfermedad tropical como desatendida

Enfermedades que:

1. Afectan desproporcionadamente a las poblaciones que viven en pobreza y causan importante morbilidad y mortalidad -incluyendo el estigma y la discriminación- lo cual justifica una respuesta global.
2. Afectan principalmente a las poblaciones que viven en zonas tropicales y subtropicales.
3. Son inmediatamente susceptibles de un amplio control, eliminación o erradicación mediante la aplicación de una o más de las cinco estrategias de salud pública adoptadas por el Departamento para el control de las NTD, y / o
4. Son relativamente descuidados por la investigación, es decir, la asignación de recursos no es proporcional con la magnitud del problema, cuando se trata de desarrollar nuevos diagnósticos, medicamentos y otras herramientas de control.

Esta disociación no solo evita la mejora en los indicadores de salud, sino también mantiene a las personas afectadas crónicamente por una dolencia cuya probabilidad de curación suele ser baja, tener un desenlace fatal o padecer secuelas que puede ser tan o más incapacitantes que la enfermedad misma. Esta discapacidad, además de aquejar a los pacientes, también afecta a los proveedores de salud, quienes, eventualmente, no pueden hacer más que presenciar con impotencia la historia natural de la enfermedad. En este complicado contexto entre las múltiples prioridades requeridas por las NTD, el diagnóstico precoz de alto rendimiento y el tratamiento de bajo costo, eficiente y sencillo de ser administrado son requerimientos urgentes de ser atendidos.

En este contexto de desamparo en el que se encuentran las NTD, el uso de la medicina complementaria o medicina tradicional representa una opción terapéutica potencialmente masiva, accesible y sostenible. Si bien existen varias formas de medicina complementaria, probablemente la más importante es la medicina herbal tradicional, la cual cuenta con ejemplos en los que un compuesto natural usado ancestralmente fue exitosamente incorporado en el arsenal terapéutico convencional, debido a su eficacia respaldada por estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Como

Tabla 2. Enfermedades tropicales desatendidas – Lista actualizada de la OMS

Úlcera de Buruli
Enfermedad de Chagas
Dengue y chikungunya
Dracunculiasis (enfermedad del gusano de Guinea)
Equinococosis
Trématodiasis transmitidas por alimentos
Tripanosomiasis africana humana
(enfermedad del sueño)
Leishmaniasis
Lepra (enfermedad de Hansen)
Filariasis linfática
Micetoma, cromoblastomicosis y otras micosis profundas
Oncocercosis (ceguera de los ríos)
Rabia
Sarna y otros ectoparásitos
Esquistosomiasis
Helmintiasis transmitidas por el suelo
Envenenamiento por mordedura de serpiente
Taeniasis / Cisticercosis
Tracoma
Pian (tréponematosis endémicas)

ejemplos más saltantes podemos mencionar el uso de la quinina [3] y la artemisinina [4] para el tratamiento de la malaria, terapias que fueron usadas históricamente para el tratamiento de malaria y que en la actualidad son la base para su tratamiento farmacológico. Teniendo en consideración que, así como estos ejemplos, probablemente existen otros que no han sido debidamente estudiados o analizados, debido a que se usan para el tratamiento de NTD, el objetivo del presente artículo es revisar la evidencia disponible sobre el uso de medicina tradicional y complementaria para el tratamiento de un grupo de NTD las cuales por su baja mortalidad se encuentran más desatendidas.

Envenenamiento por mordedura de serpiente: una NTD muy desatendida

A diferencia de otras NTD, se desconoce un número confiable y aproximado de eventos de envenenamiento por mordedura de serpiente. Dado que no todas las mordeduras se asocian a envenenamiento, se estima que, anualmente, de los casi 5 millones de mordeduras de serpiente que ocurren a nivel mundial, la mitad genera envenenamientos que ocasionarían entre 94-125 mil muertes, 400 mil amputaciones y otras secuelas severas [5]. Desafortunadamente, las mordeduras de serpiente ocurren principalmente en agricultores (el soporte económico de las familias) y en niños [6], lo cual genera un estado de orfandad funcional en las familias de las personas afectadas o, en todo caso, personas que a largo plazo tendrán diversos grados de invalidez (Figura 1). Si bien existe una gran cantidad de serpientes venenosas, los envenenamientos pueden presentarse predominantemente como cuadros hemorrágicos, destrucción tisular, oliguria con/sin falla renal, neurotoxicidad o *shock* [7]. Es muy frecuente que estos cuadros clínicos sean mixtos, lo cual depende, entre muchos factores, de la especie agresora, la edad de la serpiente y el volumen de veneno inoculado.

Independientemente del cuadro clínico, las guías terapéuticas sugieren que la atención del envenenamiento por mordedura de serpiente incluya los siguientes

Figura 1. Accidentes ofídicos en el Perú (cortesía del Dr. Ciro Maguiña Vargas). a) Paciente con flictenas y edema atendido tempranamente en un centro hospitalario. b) Aun luego del tratamiento temprano, la necrosis tisular puede ser extensa y requerir desbridamiento extenso. c) La aplicación de terapias tradicionales suele estar contraindicada en las guías terapéuticas, en vista de que algunas se asocian a complicaciones severas, esto, sin embargo, no debe asociar a las terapias tradicionales con efectos adversos. d) Paciente atendido muy tardíamente quien, además, recibió torniquete como terapia de soporte inicial. e) La recuperación en los pacientes tardíamente atendidos puede ser mínima u ocasionar secuelas severas.

procedimientos secuenciales: proporcionar primeros auxilios, traslado al hospital, evaluación clínica rápida y reanimación, evaluación clínica detallada y diagnóstico de la especie, realización de pruebas de laboratorio, tratamiento con suero antiofídico, observación de la respuesta al suero antiofídico, determinación de la necesidad de dosis adicionales de suero, tratamiento de la parte mordida, rehabilitación y tratamiento de complicaciones crónicas [7].

En cuanto a la primera etapa o al tratamiento específico, una de las recomendaciones es la de evitar cualquier manipulación de la mordida (incisiones, frotamiento, limpieza vigorosa, masaje, aplicación de hierbas o productos químicos) ya que esto, además de poder introducir infecciones sobreagregadas, puede aumentar la absorción del veneno e incrementar el sangrado local [8]. Si bien se encuentra documentado que el uso de terapias tradicionales o herbales puede generar una demora en la instauración de acciones terapéuticas eficientes o incrementar la severidad del envenenamiento, también es importante mencionar que la utilidad de las terapias complementarias o tradicionales no ha sido adecuadamente evaluada. Resulta también importante comentar que el uso del suero antiofídico, basado en IgG completa, puede ocasionar reacciones anafilácticas cuya severidad puede ser comparable o inclusive mayor al envenenamiento [9,10]. Adicionalmente, es importante resaltar que las acciones previas al traslado a un centro hospitalario muchas veces son prohibitivas o muy complejas de realizar.

Estrategia de búsqueda

Teniendo en cuenta la potencial utilidad de tratamientos tradicionales en el manejo de los accidentes ofídicos se realizó una búsqueda en Pubmed para identificar publicaciones en los que se hayan usado terapias complementarias o tradicionales o alguno de sus componentes. Se usó como criterio de búsqueda: "snake bites"[MeSH Terms] OR ("snake"[All Fields] AND "bites"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("plants"[MeSH Terms] OR "plants"[All Fields]).

Resultados

De los 142 artículos, 18 fueron seleccionados por tratarse de estudios *in vivo* para identificar el efecto antiofídico de los compuestos, la administración de los compuestos fue en una situación "real" (como profilaxis preexposición o posexposición y sin realizar la incubación del veneno con el compuesto de investigación). Los motivos por los que 124 publicaciones no fueron revisadas incluyeron: 1). Solo realizaron estudio *in vitro*; 2). Usaron modelos *in vivo*, pero incubando el veneno con el compuesto de investigación antes de su administración; 3). Solo realizaron inventarios etnobotánicos, y 4). No se encontraron los documentos a texto completo para su adecuada revisión (Figura 2). Los estudios se enfocaron en evaluar el efecto antihemorrágico (13/18), antiedematoso (11/18), antinecrotizante (5/18) y de reducción de letalidad [4]. Los estudios se realizaron principalmente en Brasil (14/18), seguidos de Colombia (3/18) y la India (1/18). Se estudió el efecto de los compuestos en veneno de *Bothrops atrox* (6/18), *Bothrops jararaca* (5/18), *Bothrops asper* (3/18), *Bothrops jararacussu* (2/18), *Bothrops erythromelas* (2/18),

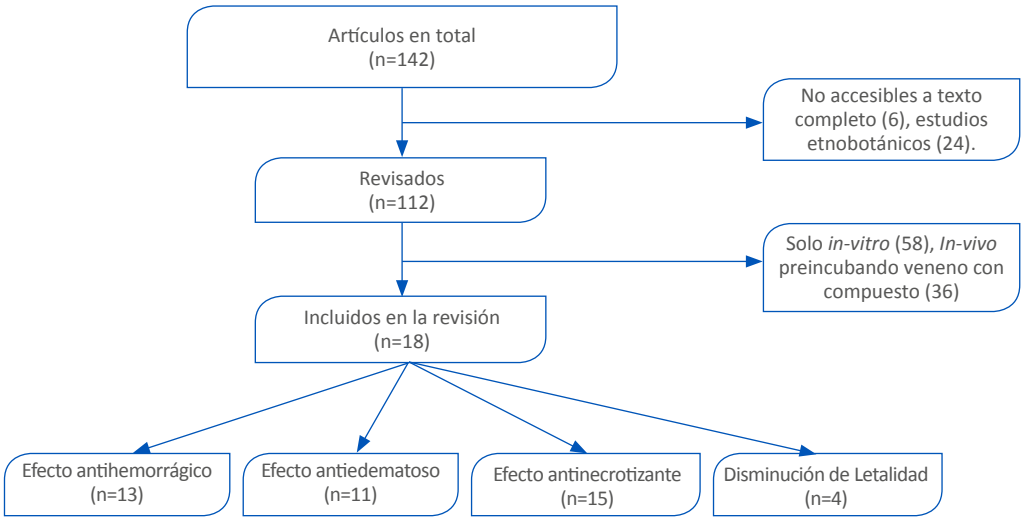

Figura 2. Resultados de la búsqueda, artículos excluidos, revisados e incluidos

Bothrops paulensis (1/18), *Crotalus adamanteus* (1/18), *Crotalus durissus terrificus* (1/18), y *Lachesis muta* (1/18).

En la tabla 3 se presenta un resumen de los estudios revisados. De las 24 plantas evaluadas, se encontró mayor cantidad de publicaciones sobre el efecto terapéutico de *Bellucia dichotoma, Connarus favosus, Plathymenia reticulata, Jatropha gossypiifolia* y *Renealmia alpinia.* Este efecto terapéutico fue diverso, y resalta el de disminución de letalidad (de hasta 100%) en el caso de *Renealmia alpinia*; disminución de miotoxicidad (56%) tras el uso de *Jatropha gossypiifolia;* disminución del sangrado (50-100%) en el caso de *Jatropha gossypiifolia, Plathymenia reticulata*, *Bellucia dichotoma y Connarus favosus*, y reducción del

Tabla 3. Potenciales terapias antiofídicas basadas en compuestos herbales, derivados de estos o basados en alguno de sus componentes

Nombre científico	Familia	Análisis fitoquímico	País, parte usada	Forma terapéutica	Tipo de estudio	Especie de serpiente	Efecto	Referencia
Aniba fragans	Lauraceae	Flavonoides, terpenoides, taninos.	Brasil, Corteza	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararaca*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 57%.	de Moura (21)
Kalanchoe brasiliensis	Crassulaceae	Cumarinas, Flavonoides, terpenoides, taninos.	Brasil, Hojas	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararaca*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 59%.	de Moura (21)
Bellucia dichotoma	Melastomata-ceae	Flavonoides, terpenoides, taninos.	Brasil, Corteza	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararacá*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 100%.	de Moura (21)
					Preclínico, inducción de edema y hemorragia intradérmica	*Bothrops atrox*	Antihemorrágico dosis dependiente y comparable al efecto del suero antibotrópico (SAB). Antiedematoso dosis dependiente y superior al efecto del SAB. La combinación AEBd+SAB más efectivo que SAB.	de Moura (22)
					Preclínico, inducción de edema	*Bothrops atrox*	Efecto antiedematoso entre 55-78% más efectivo que SAB	de Moura (23)
Connarus favosus	Connaraceae	Cumarinas, terpenoides, taninos.	Brasil, Corteza interna	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararaca*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 100%.	de Moura (21)
						Bothrops atrox	Antihemorrágico dosis dependiente e inferior al efecto del suero antibotrópico (BaV).	Silva (24)
Plathymenia reticulata	Fabaceae	Terpenoides, taninos.	Brasil, Corteza	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararaca*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 100%.	de Moura (21)
				Extracto acuoso (AEPr), fracción condensada rica en taninos	Preclínico, inducción de hemorragia	*Bothrops atrox*	Dosis dependiente, reduce hemorragia entre 50-75%. y edema hasta en un 95%.	de Moura (25)

Nombre científico	Familia	Análisis fitoquímico	País, parte usada	Forma terapéutica	Tipo de estudio	Especie de serpiente	Efecto	Referencia
Philodendron megalo-phylum	Araceae	Cumarinas, taninos.	Brasil, Fruto	Extracto acuoso, administración IV	Preclínico, inducción de hemorragia intradérmica	*Bothrops jararaca*	Inhibición de la hemorragia intradérmica de hasta 100%.	de Moura (21) de Moura (25)
Combretum leprosum	Combreta-cea	Ácido arjunólico	Brasil, Raíz	Extracto etanólico y ácido arjunólico, administración IV	Preclínico, inducción de miotoxicidad, hemorragia, edema, letalidad.	*Bothrops jararacussu*	Sin actividad sobre la miotoxicidad, edema, hemorragia y hemolisis. Letalidad reducida entre 65-80%.	Fernandes (26)
Humirianthera ampla	Icacinaceae	Annonalide, humirianthol y Acrenol	Brasil, Raíz	Extracto etanólico, administración IV	Preclínico, inducción de miotoxicidad, hemorragia y edema.	*Bothrops jararacussu, Bothrops atrox y Bothrops jararaca*	Dosis dependiente, reducción parcial de hemorragia y edema.	Strauch (27)
Jatropha gossypiifolia	Euphorbia-ceae	Alcaloides, flavonoides, taninos, terpenos	Brasil, hojas	Extracto acuoso, administración oral o intraperitoneal Extracto acuoso, administración oral o intraperitoneal	Preclínico, inducción de miotoxicidad, hemorragia y edema. Preclínico, inducción hemorragia y edema.	*Bothrops jararaca* *Bothrops erythro-melas, Bothrops jararaca*	Inhibición de miotoxicidad al 100%, edema y hemorragia entre 56-100% Inhibición al 100% de edema luego de administración preexposición. Inhibición parcial (41-67%) de edema y hemorragia administrado posexposición.	Félix-Silva (28) Félix-Silva (29)
Jatropha mollissima	Euphorbia-ceae	Isoorientina, orientina, vitexina e isovitexina	Brasil, hojas	Extracto acuoso, administración intraperitoneal	Preclínico, inducción de miotoxicidad, hemorragia y edema.	*Bothrops erythro-melas, Bothrops jararaca*	Disminución de hemorragia de hasta 44% inducida por B. jararacá. Disminución de edema entre 25-46% inducida por ambas especies. Disminución en la elevación de CPK hasta 81%.	Gomes (30)
Aristolochia indica	Aristolochia-ceae	Terpenoides	India, raíz	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)
Hemidesmus indicus	Asclepiada-ceae	Glicosidos	India, raíz	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)
Gloriosa superba	Liliaceae	Alcaloides	India, tubérculo	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)

Nombre científico	Familia	Análisis fitoquímico	País, parte usada	Forma terapéutica	Tipo de estudio	Especie de serpiente	Efecto	Referencia
Strychnos nux-vomica	Loganiaceae	Alcaloides	India, corteza	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)
Eclipta prostrata	Compositae	Alcaloides	India, hojas	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)
Andrographis paniculata	Acanthaceae	Terpenoides	India, planta completa	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, efecto letal	*Crotalus adaman-teus*	Dosis dependiente, reduce letalidad entre 45-65%.	Samy (31)
Renealmia alpinia	Zingibera-ceae	Terpenoides	Colombia, hojas	Extracto etanólico, administración Intraperitoneal post-exposición	Preclínico, efecto letal	*Bothrops asper*	Dosis dependiente, reduce letalidad en 100%.	Patiño (15)
			Colombia, planta completa	Extracto etanólico, administración Intraperitoneal pre-exposición	Preclínico, efecto letal	*Bothrops asper*	Dosis dependiente, evita letalidad en 100%. Reducción de hemorragia pulmonar, cardiaca y renal.	Patiño (16)
Costus spicatus	Costacea	Glicosidos	Brasil, hojas	Extracto acuoso, administración por vía oral	Preclínico, inducción de edema, hemorragia	*Bothrops atrox*	Ningún efecto	Picanco (32)
Schizolobium parahyba	Caesalpinoi-deae	Glicosidos y aminoacidos	Brasil, hojas	Extracto acuoso, administración por vía intradérmica e intramuscular	Preclínico, inducción de hemorragia y miotoxicidad	*Bothrops pauloensis, Crotalus durissus terrificus*	Dosis dependiente, inhibición de hemorragia y miotoxicidad entre 38-71%.	Mendes (33)
Citrus limon	Rutaceae	Alcaloides, fenoles, flavonoides, terpenoides, glicosidos, saponinas	Colombia, Fruto	Extracto etanólico, administración por vía subcutánea e IV	Preclínico, inducción de edema	*Bothrops asper*	Dosis dependiente, inhibición edema entre 40-64%. Mayor efecto al administrarse *insitu*.	Nuñez (34)
Kalanchoe brasiliesis	Crassulaceae	Flavonoides	Brasil, hojas	Extracto hidroetanólico, administración intraperitoneal pre y post-exposición	Preclínico, inducción de hemorragia y edema	*Bothrops jararaca*	Dosis dependiente, inhibición de hemorragia de hasta 40% preexposición. Ningún efecto en edema.	Fernandes (17)
Kalanchoe pinnata	Crassulaceae	Flavonoides	Brasil, hojas	Extracto hidroetanólico, administración intraperitoneal pre y posexposición	Preclínico, inducción de hemorragia y edema	*Bothrops jararaca*	Dosis dependiente, inhibición de hemorragia de hasta 40% preexposición y 30% posexposición. Inhibición de edema de hasta 66% preexposición y 30% posexposición.	Fernandes (17)

Nombre científico	Familia	Análisis fitoquímico	País, parte usada	Forma terapéutica	Tipo de estudio	Especie de serpiente	Efecto	Referencia
Erythroxylum ovalifolium	Erythroxylaceae	Alcaloides, taninos, flavonoides, terpenoides,	Brasil, tallos	Extracto etanólico, administración intralesional, oral o intraperitoneal pre y posexposición	Preclínico, inducción de hemorragia y edema	*Lachesis muta*	Sin efecto antihemorrágico posexposición. Sin efecto antiedema posexposición.	Coriolano (35)
Erythroxylum subsessile	Erythroxylaceae	Alcaloides, taninos, flavonoides, terpenoides,	Brasil, tallos	Extracto etanólico, administración intralesional, oral o intraperitoneal pre y posexposición	Preclínico, inducción de hemorragia y edema	*Lachesis muta*	Sin efecto antihemorrágico posexposición. Dosis dependiente, inhibición de hemorragia de hasta 40% preexposición intraperitoneal.	Coriolano (35)

edema (hasta 95%) *Plathymenia reticulata.* En el caso del resto de publicaciones ellas fueron únicas o los efectos no pudieron replicarse en los hallazgos de los estudios *in vitro*.

Discusión

Debido a su comportamiento eminentemente rural, el tratamiento de los envenenamientos por mordedura de serpiente es una condición que requiere nuevas terapias accesibles y de alta eficacia por diversos motivos: 1). La situación de aislamiento geográfico al que están expuestas las victimas imposibilita considerablemente el manejo hospitalario; 2). El tratamiento de elección (suero antiofídico) con frecuencia no está disponible en centros hospitalarios de referencia; 3). El suero antiofídico es específico para la especie de serpiente, pero no necesariamente para el cuadro clínico; 4). La administración de suero antiofídico puede conllevar a la ocurrencia de reacciones adversas serias, y 5). Por los dos motivos previamente referidos, su forma de administración suele ser subjetiva y, por ende, sujeta a dosis excesivas o subóptimas. En base a los hallazgos de la presente revisión queda claro que una serie de plantas nativas, principalmente de la Amazonía, tienen efectos terapéuticos antihemorrágicos, antinecrotizantes y antiedematosos y, en consecuencia, se requiere realizar más investigación para validar su utilidad, forma de administración y seguridad. En tanto no se cuente con información válida en estas áreas, el tratamiento antiofídico debe seguir las normativas actuales, las cuales tienen como piedra angular el uso de suero antiofídico.

Si bien en la presente revisión no se incluyeron los resultados de los experimentos *in vitro* es importante aclarar que los artículos seleccionados, además del componente *in vivo*, incluyeron experimentos *in vitro* en los que se demostraron que los compuestos ensayados basados en plantas nativas contaban con propiedades inhibitorias de la actividad de la fosfolipasa A2 y hialuronidasa, actividad proteolítica, fibrinolítica y antioxidativa. Se conoce que el veneno de serpientes puede estar compuesto de múltiples enzimas, incluyendo hidrolasas, hialuronidasas, activadores o desactivadores de procesos fisiológicos (kininogenasas), L-aminoacido oxidasas, 5'-nucleotidasas, DNAasas, NAD-nucleosidasas, fosfolipasa A2 y peptidasas [11,13]. La predominancia de algunos componentes suele estar determinada por factores como la edad del animal, el tiempo comprendido entre el accidente ofídico y su última caza, y la especie en particular [14]. Por este motivo el tratamiento antiofídico ideal debe potencialmente bloquear la gran mayoría de las enzimas listadas de manera eficiente y también segura.

Dado que el suero antiofídico está basado en la especie y no en los otros factores mencionados su efectividad, eventualmente, no es óptima. Por ello, aun cuando algunos de los compuestos tuvieron una efectividad parcial o nula *in vivo* sí se pudo verificar *in vitro* sus diversas propiedades antienzimáticas. De los 142 artículos identificados, 94 que no fueron incluidos usaron compuestos naturales diferentes a los referidos en la presente revisión, los cuales demostraron *in vitro* tener actividades antienzimáticas de relevancia terapéutica. Esto muestra que la gran diversidad de plantas nativas representa una fuente potencialmente inagotable y de bajo costo para desarrollar terapias eficaces y seguras para el tratamiento de los envenenamientos por mordedura de serpiente.

Resulta interesante evaluar porqué algunos animales han demostrado resistencia natural al envenenamiento de serpientes tan letales. Este es un campo poco estudiado, pero

ancestralmente se conoce este hecho, el cual puede estar genéticamente determinado, pero no se ha evaluado si la dieta de estos animales naturalmente resistentes es un factor determinante para evitar la toxicidad del veneno ofídico. De manera interesante varios de los estudios presentados en esta revisión demostraron que la administración preexposición es más eficaz en disminuir los efectos nocivos que en un contexto posexposición [15,17]. La evidencia sobre las razones por las cuales existe resistencia natural a los venenos de serpiente sugiere que la presencia de ciertas glicoproteínas limitarían los efectos dañinos del veneno ofídico [18,20]. La presencia de estas moléculas en animales naturalmente resistentes al ofidismo podría deberse a un proceso genéticamente adquirido, aunque debe considerarse el rol de la dieta de estos animales en la adquisición de dicha resistencia natural.

Tal como se comentó al inicio de esta revisión, la terapéutica médica tiene muchos ejemplos en los cuales los compuestos naturales fueron la base para el desarrollo de terapias efectivas y seguras, y que en la actualidad se constituyen como la piedra angular en su tratamiento. En vista de la gran diversidad ecológica de nuestro país, los hallazgos de este artículo deben estimular a la investigación y desarrollo de terapias basadas en compuestos naturales, especialmente en enfermedades desatendidas como son las NTD. Debido a la endemicidad de muchas NTD en nuestro país, se sugiere que se realicen estudios similares a los presentados en esta revisión buscando terapias accesibles, eficaces, seguras y de bajo costo para el tratamiento de las poblaciones más necesitadas y desatendidas por los sistemas de salud.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Investing to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases: Third WHO Report on Neglected Tropical Diseases 2015. Vol. 3. World Health Organization; 2015.
2. Daumerie D, Savioli L, Crompton DWT, Peters P. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. Vol. 1. World Health Organization; 2010.
3. Rosenthal PJ. Antimalarial chemotherapy: mechanisms of action, resistance, and new directions in drug discovery. Springer Science & Business Media; 2001.
4. Gelband H, Panosian C, Arrow KJ. Saving lives, buying time: economics of malaria drugs in an age of resistance. National Academies Press; 2004.
5. de Silva HJ, Kasturiratne A, Pathmeswaran A, Lalloo DG. Snakebite: the true disease burden has yet to be determined. Ceylon Med J. septiembre de 2013;58(3):93-5.
6. Gutiérrez JM, Theakston RDG, Warrell DA. Confronting the Neglected Problem of Snake Bite Envenoming: The Need for a Global Partnership. PLoS Med [Internet]. junio de 2006 [citado 4 de julio de 2017];3(6). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472552/
7. Warrell DA. Guidelines for the management of snake-bites. Guidel Manag Snake-Bites. 2010;
8. Bhat RN. Viperine snake bite poisoning in Jammu. J Indian Med Assoc. 16 de diciembre de 1974;63(12):383-92.
9. León G, Herrera M, Segura Á, Villalta M, Vargas M, Gutiérrez JM. Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. Toxicon. 15 de diciembre de 2013;76:63-76.
10. Nuchpraryoon I, Garner P. Interventions for preventing reactions to snake antivenom. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD002153.
11. Bucherl W, Buckley EE, Deulofeu V. Venomous animals and their venoms. 1971;
12. Harvey AL. Snake toxins. Vol. 134. Pergamon; 1991.
13. Warrell DA. Snake bite. The Lancet. 2010;375(9708):77-88.
14. Gans C, Gans C. Biology of the Reptilia. 1969.
15. Patiño AC, López J, Aristizábal M, Quintana JC, Benjumea D. [Evaluation of the inhibitory effect of extracts from leaves of *Renealmia alpinia* Rottb. Maas (Zingiberaceae) on the venom of *Bothrops asper* (mapaná)]. Biomed Rev Inst Nac Salud. septiembre de 2012;32(3):365-74.
16. Patiño AC, Quintana JC, Gutiérrez JM, Rucavado A, Benjumea DM, Pereañez JA. Extracts of *Renealmia alpinia* (Rottb.) MAAS Protect against Lethality and Systemic Hemorrhage Induced by *Bothrops asper* Venom: Insights from a Model with Extract

Administration before Venom Injection. Toxins. 30 de abril de 2015;7(5):1532-43.

17. Fernandes JM, Félix-Silva J, da Cunha LM, Gomes JADS, Siqueira EM da S, Gimenes LP, *et al*. Inhibitory Effects of Hydroethanolic Leaf Extracts of *Kalanchoe brasiliensis* and *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) against Local Effects Induced by *Bothrops jararaca* Snake Venom. PloS One. 2016;11(12):e0168658.

18. Moussatché H, Perales J. Factors underlying the natural resistance of animals against snake venoms. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1989;84:391-4.

19. Bastos VA, Gomes-Neto F, Perales J, Neves-Ferreira AGC, Valente RH. Natural Inhibitors of Snake Venom Metalloendopeptidases: History and Current Challenges. Toxins. 26 de agosto de 2016;8(9).

20. Perumal Samy R, Gopalakrishnakone P, Chow VT. Therapeutic application of natural inhibitors against snake venom phospholipase A(2). Bioinformation. 2012;8(1):48-57.

21. de Moura VM, Freitas de Sousa LA, Cristina Dos-Santos M, Almeida Raposo JD, Evangelista Lima A, de Oliveira RB, *et al*. Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: an assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by *Bothrops jararaca* venom. J Ethnopharmacol. 23 de febrero de 2015;161:224-32.

22. Mourão de Moura V, Serra Bezerra AN, Veras Mourão RH, Varjão Lameiras JL, Almeida Raposo JD, Luckwu de Sousa R, *et al*. A comparison of the ability of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) extract to inhibit the local effects of *Bothrops atrox* venom when pre-incubated and when used according to traditional methods. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. julio de 2014;85:59-68.

23. de Moura VM, de Souza LYA, da Costa Guimarães N, Dos Santos IGC, de Almeida PDO, de Oliveira RB, *et al.* The potential of aqueous extracts of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) to inhibit the biological activities of *Bothrops atrox* venom: A comparison of specimens collected in the states of Pará and Amazonas, Brazil. J Ethnopharmacol. 20 de enero de 2017;196:168-77.

24. Silva TP da, Moura VM de, Souza MCS de, Santos VNC, Silva KAMM da, Mendes MGG, *et al.* Connarus favosus Planch.: An inhibitor of the hemorrhagic activity of *Bothrops atrox* venom and a potential antioxidant and antibacterial agent. J Ethnopharmacol. 13 de mayo de 2016;183:166-75.

25. de Moura VM, da Silva WCR, Raposo JDA, Freitas-de-Sousa LA, Dos-Santos MC, de Oliveira RB, et al. The inhibitory potential of the condensed-tannin-rich fraction of *Plathymenia reticulata* Benth. (Fabaceae) against *Bothrops atrox* envenomation. J Ethnopharmacol. 13 de mayo de 2016;183:136-42.

26. Fernandes FFA, Tomaz MA, El-Kik CZ, Monteiro-Machado M, Strauch MA, Cons BL, *et al*. Counteraction of *Bothrops* snake venoms by *Combretum leprosum* root extract and arjunolic acid. J Ethnopharmacol. 8 de agosto de 2014;155(1):552-62.

27. Strauch MA, Tomaz MA, Monteiro-Machado M, Ricardo HD, Cons BL, Fernandes FFA, *et al.* Antiophidic activity of the extract of the Amazon plant *Humirianthera ampla* and constituents. J Ethnopharmacol. 9 de enero de 2013;145(1):50-8.

28. Félix-Silva J, Souza T, Menezes YAS, Cabral B, Câmara RBG, Silva-Junior AA, *et al*. Aqueous leaf extract of *Jatropha gossypiifolia* L. (Euphorbiaceae) inhibits enzymatic and biological actions of *Bothrops jararaca* snake venom. PloS One. 2014;9(8):e104952.

29. Félix-Silva J, Gomes JAS, Xavier-Santos JB, Passos JGR, Silva-Junior AA, Tambourgi DV, *et al.* Inhibition of local effects induced by *Bothrops erythromelas* snake venom: Assessment of the effectiveness of Brazilian polyvalent bothropic antivenom and aqueous leaf extract of *Jatropha gossypiifolia.* Toxicon Off J Int Soc Toxinology. enero de 2017;125:74-83.

30. Gomes JADS, Félix-Silva J, Morais Fernandes J, Geraldo Amaral J, Lopes NP, Tabosa do Egito ES, *et al*. Aqueous Leaf Extract of *Jatropha mollissima* (Pohl) Bail Decreases Local Effects Induced by Bothropic Venom. BioMed Res Int. 2016;2016:6101742.

31. Samy RP, Thwin MM, Gopalakrishnakone P, Ignacimuthu S. Ethnobotanical survey of folk plants for the treatment of snakebites in Southern part of Tamilnadu, India. J Ethnopharmacol. 17 de enero de 2008;115(2):302-12.

32. Picanço LCDS, Bittencourt JAHM, Henriques SVC, da Silva JS, Oliveira JM da S, Ribeiro JR, *et al*. Pharmacological activity of Costus spicatus in experimental *Bothrops atrox* envenomation. Pharm Biol. octubre de 2016;54(10):2103-10.

33. Mendes MM, Oliveira CF, Lopes DS, Vale LHF, Alcântara TM, Izidoro LFM, *et al*. Anti-snake venom properties of *Schizolobium parahyba* (Caesalpinoideae) aqueous leaves extract. Phytother Res PTR. julio de 2008;22(7):859-66.

34. Núñez V, Otero R, Barona J, Saldarriaga M, Osorio RG, Fonnegra R, *et al.* Neutralization of the edema-forming, defibrinating and coagulant effects of *Bothrops asper* venom by extracts of plants used by healers in Colombia. Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol. julio de 2004;37(7):969-77.

35. Coriolano de Oliveira E, Alves Soares Cruz R, de Mello Amorim N, Guerra Santos M, Carlos Simas Pereira Junior L, Flores Sanchez EO, *et al.* Protective Effect of the Plant Extracts of *Erythroxylum* sp. against Toxic Effects Induced by the Venom of *Lachesis muta* Snake. Mol Basel Switz. 11 de octubre de 2016;21(10).