

# UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

“ASPECTOS DEL ENVENENAMIENTO Y POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE LAS METALOPROTEASAS DE VENENOS DE SERPIENTES”.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico.

Autora:

Verónica Sofía Méndez Cedillo

CI: 0106620982

Correo electrónico: vero-sophie.mendez@hotmail.com

**Tutor:**

Dr. Saulo Luis Da Silva

CI: 1757872526

**Cuenca, Ecuador**

25-mayo-2022

## RESUMEN:

Una mordedura de serpiente es considerada un problema de salud pública de gran magnitud. A nivel mundial, cada año cinco millones de personas son mordidas por serpientes, y la Organización Mundial de la Salud, clasificó al envenenamiento por mordedura de serpiente en la categoría A de las enfermedades tropicales desatendidas. En Latinoamérica la mayor cantidad de envenenamientos son causados por serpientes de la familia *Viperidae*, cuyo envenenamiento, es considerado una emergencia que debe ser atendida inmediatamente. Las serpientes utilizan las mordeduras para inocular venenos, en general, extremadamente tóxicos que pueden ser mortales, tanto para sus presas, como para sus atacantes. Los venenos de serpientes son considerados un recurso biológico natural que contiene varios componentes activos de gran potencial terapéutico, por lo cual, estos materiales han sido utilizados en el tratamiento de una amplia gama de patologías en la medicina ayurvédica, homeopática y tradicional. Con el desarrollo de técnicas analíticas y biotecnológicas, la efectividad de tales tratamientos ha sido comprobada por la obtención y purificación de los componentes de veneno estudiando sus propiedades terapéuticas. Esta revisión se centrará en ciertos componentes del veneno de serpiente como son las metaloproteasas y los aspectos del envenenamiento, para ello se realizó la búsqueda de información en bases digitales como: Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, SciELO, SpringerLink. Recopilada toda la información se analizó y se resumió en tablas didácticas. Esta información estará libre para todo investigador que quiera realizar estudios profundos sobre los componentes del veneno de serpientes y sus aplicaciones biotecnológicas.

**Palabras claves:** Veneno de serpiente. Metaloproteasas. Envenenamiento. Potencial terapéutico.

## **ABSTRACT**

Snake bites are considered medical-social problems of great magnitude. In the world, five million people are bitten by snakes annually, and the World Health Organization classified snakebite venoming in category A of neglected tropical diseases. In Latin America, the largest number of venomings are caused by snakes of the Viperidae family, whose venoming is considered an emergency that must be attended to immediately, however, although bites can be fatal, snake venom is considered a biological resource containing several active components with great therapeutic potential. Venom has been used in the treatment of a variety of pathologies in Ayurveda, homeopathy, and traditional medicine. With the advent of biotechnology, the efficacy of such treatments has been proven by obtaining and purifying the components of the venom and studying their therapeutic properties. Snake venoms are made up of a complex mixture of more than 20 polypeptides that include enzymes, toxins, and proteins. This review will focus on certain components of snake venom such as metalloproteinases and aspects of venoming, for which information was searched in digital databases such as: Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, SciELO, SpringerLink. The information was analyzed and summarized in didactic tables. This information will be free for any researcher who wants to carry out in-depth studies on the components of snake venom and its biotechnological applications.

**Keywords:** Snake venom. Metalloproteinases. Venoming. Therapeutic potential.

## ÍNDICE DEL TRABAJO

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS.....	5
Objetivo general: .....	5
Objetivos específicos:.....	5
METODOLOGÍA.....	6
Diseño y tipo de estudio. ....	6
Estrategia de búsqueda.....	6
Evaluación. ....	6
Criterios de inclusión .....	6
Criterios de exclusión .....	7
Análisis de la información .....	7
1. SERPIENTES .....	8
1.1. Aspectos generales.....	8
1.2. Características. ....	8
1.3. Hábitat.....	10
1.4. Mordedura de serpientes.....	11
1.4.1. Manifestaciones clínicas causadas por mordeduras de serpientes.....	12
1.5. Envenenamiento ofídico. ....	14
1.5.1. Fisiopatología del envenenamiento ofídico.....	14
1.5.2. Tipos de envenenamiento ofídico de acuerdo al mecanismo de acción del veneno. 15	
1.5.3. Tipos de envenenamiento ofídico de acuerdo a la serpiente. ....	16
1.5.3.1. <i>Accidente bothrópico</i> .....	16
1.5.3.2. <i>Accidente elapídico</i> .....	18
1.5.3.3. <i>Accidente crotálico</i> .....	18
1.5.3.4. <i>Accidente por serpiente marina</i> . ....	19
1.5.4. Efectos del veneno de serpiente.....	19
1.5.4.1. Acción proteolítica .....	19
1.5.4.2. Acción hemolítica. ....	20
1.5.4.3. Acción coagulante.....	21

CAPITULO II.....	22
2. VENENO DE SERPIENTES.....	22
2.1. Composición del veneno.....	22
2.1.1. Neurotoxinas .....	24
2.1.2. Dendrotoxinas .....	24
2.1.3. Cardiotoxinas .....	25
2.1.4. Miotoxinas .....	25
2.1.5. Hemorraginas.....	26
2.1.6. Fosfolipasas A <sub>2</sub> .....	26
2.1.7. Toxinas que afectan al sistema hematopoyético. ....	28
2.1.8. Las serinproteasas (svSPs, por sus siglas en inglés). ....	28
2.1.9. Protrombina.....	28
2.1.11. Las L-aminoácido oxidasas (LAAOs).....	29
CAPITULO III. ....	31
3. METALOPROTEASAS SECRETADAS EN LOS VENENOS DE SERPIENTES(SVMP, del inglés snake venom metalloproteinases (SVMPs)). ....	31
3.1. Descripción. ....	31
3.2. Clasificación de las SVMPs .....	33
3.2.1. Las SVMPs P-I .....	34
3.2.2. Las SVMPs P-II .....	35
3.2.3. Las SVMPs P-III .....	36
CAPITULO IV. ....	38
4. APLICACIONES BIOTECNOLOGICAS DE LOS VENENOS DE SERPIENTES .....	38
4.1. Medicamentos desarrollados a partir de venenos animales.....	38
4.1.1. CAPTOPRIL.....	38
Historia.....	38
Molécula de la que proviene. ....	39
Mecanismo de acción.....	39
Indicaciones: .....	39
4.1.3. Batroxobina .....	41
4.1. Aplicaciones Biotecnologicas De Los Venenos De Serpiente.....	43
4.1.1. Venenos De Serpiente Presentan Actividad Contra Virus.....	43
4.1.2. El Veneno De Serpiente Utilizado Para Reducir Lesiones Cerebrales.....	43

4.1.3.	Proteínas Del Veneno De Serpiente Con ActividadAntimicrobiana. ....	44
4.1.4.	Otros Usos Potenciales.....	45
4.2.	Aplicaciones Biotecnológicas De Las Metaloproteasas Del Veneno De Serpiente.....	46
4.2.1.	Metaloproteasas Y El Cáncer. ....	46
4.2.2.	Metaloproteasas Y Su Actividad Hemorrágica.....	50
4.2.3.	Metaloproteasas Y La Coagulación.....	51
4.2.4.	Metaloproteasas Y Enfermedades Neurodegenerativas.....	52
4.2.5.	Metaloproteasas Y Actividad Analgésica. ....	52
4.2.6.	Metaloproteasas E Hipertension Arterial.....	53
	CONCLUSIONES.....	57

## **ABREVIATURAS**

**Ach:** Acetilcolina

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero

**CK:** creatina quinasa

**EE. UU:** Estados Unidos

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**FCs:** factores de coagulación

**FDA:** Administración de Medicamentos y Alimentos

**KDa:** Kilo Dalton

**LAAOs:** L-aminoacidooxidasas

**LDH:** deshidrogenasa láctica

**MPs:** metaloproteasas

**MPSVs:** Metaloproteasas del veneno de serpientes

**nAChR:** receptores nicotínicos de acetilcolina

**OMS:** Organización Mundial de la

Salud

**PLA<sub>2</sub>s:** fosfolipasas A<sub>2</sub>

**SNC:** Sistema Nervioso Central

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Representantes de familias de serpientes venenosa y no venenosas.
- Figura 2.** Acción de las toxinas del veneno de serpientes en diferentes sistemas del cuerpo humano.
- Figura 3.** Detalle de los colmillos de una serpiente solenoglifa (*yarará grande*, *Bothrops alternatus*).
- Figura 4.** Glándula del veneno de la serpiente *Yararaca perezosa* (*Bothrops jararaca*, *Viperidae*).
- Figura 5.** Resumen sobre el envenenamiento ofídico.
- Figura 6.** Accidente ofídico por *Bothrops*.
- Figura 7.** Componentes del veneno de serpiente. CRISP: proteína secretora rica encisteína.
- Figura 8.** Composición de los venenos de dos serpientes representativas de Sudamérica.
- Figura 9.** Mecanismo de acción de las SVMPs hemorrágicas.
- Figura 10.** Esquema general de la estructura de SVMP.
- Figura 11.** Esquema general de una MPVS tipo P-II y subclasificación.
- Figura 12.** Clasificación de las SVMP P-III



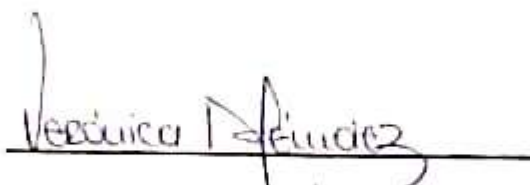
## Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

---

Verónica Sofia Méndez Cedillo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "ASPECTOS DEL ENVENENAMIENTO Y POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DELAS METALOPROTEASAS DE VENENOS DE SERPIENTES", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 25 de mayo de 2022



Verónica Sofia Méndez Cedillo  
C.I: 0106620982

## Cláusula de propiedad intelectual

---

Verónica Sofía Méndez Cedillo, autora del trabajo de titulación "ASPECTOS DEL ENVENENAMIENTO Y POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE LAS METALOPROTEASAS DE VENENOS DE SERPIENTES", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 25 de mayo de 2022

  
Verónica Sofía Méndez Cedillo  
C.I: 0106620982

## **DEDICATORIA**

“A mi padre”

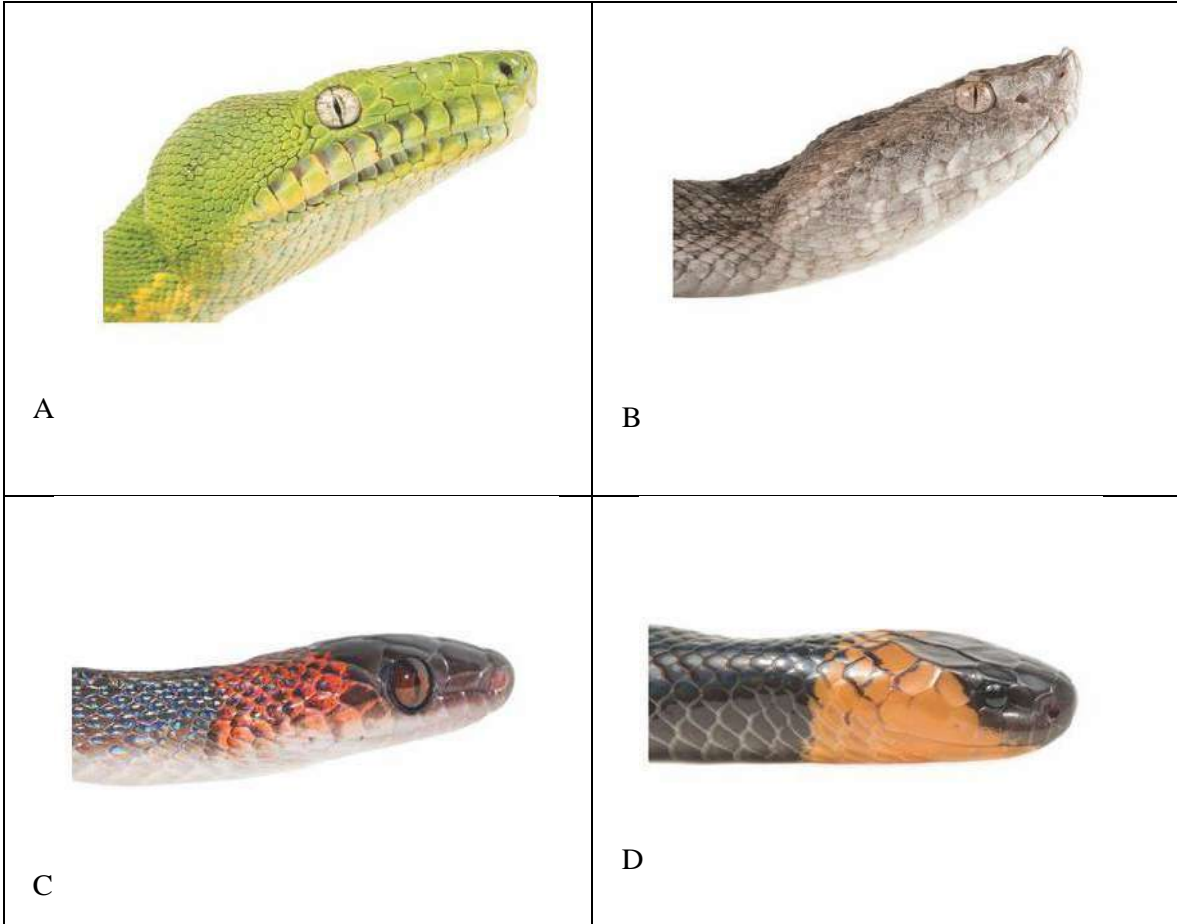
## **AGRADECIMIENTO**

A mi madre por su amor incondicional, a mi hermano por ser mi fuerza y razón para seguir adelante, a mi tía Lupe por traerme hasta este momento.

## INTRODUCCIÓN

Los envenenamientos por mordeduras de serpiente son considerados problemas de salud pública importantes por su incidencia y severidad, en regiones de África, Asia y Latinoamérica, afectando principalmente a las personas que habitan en áreas rurales de escasos recursos económicos en países tropicales y subtropicales, es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al envenenamiento por mordedura de serpiente en la categoría A de las enfermedades tropicales desatendidas, ya que anualmente se producen aproximadamente 5,4 millones de mordeduras de serpiente, que causan entre 1,8 y 2,7 millones de casos de envenenamiento en el mundo, de los cuales alrededor de 400 000 producen discapacidades y aproximadamente el triple de amputaciones y entre 81 000 y 138 000 resultan en muertes (Haseltine, 2015). El 19 de septiembre de cada año se celebra el día internacional de concientización del envenenamiento humano por mordeduras de serpiente como una enfermedad desatendida en el mundo. Esta patología no solo altera la calidad de vida de la víctima, sino también la de sus familiares, ya que perjudica en mayor magnitud a personas que son económicamente activas y son el sustento diario de su familia, además su trabajo depende de mantener buena condición física y estado de salud (OMS, 2021; Santacruz-Ortega & Salazar-Valenzuela, 2017).

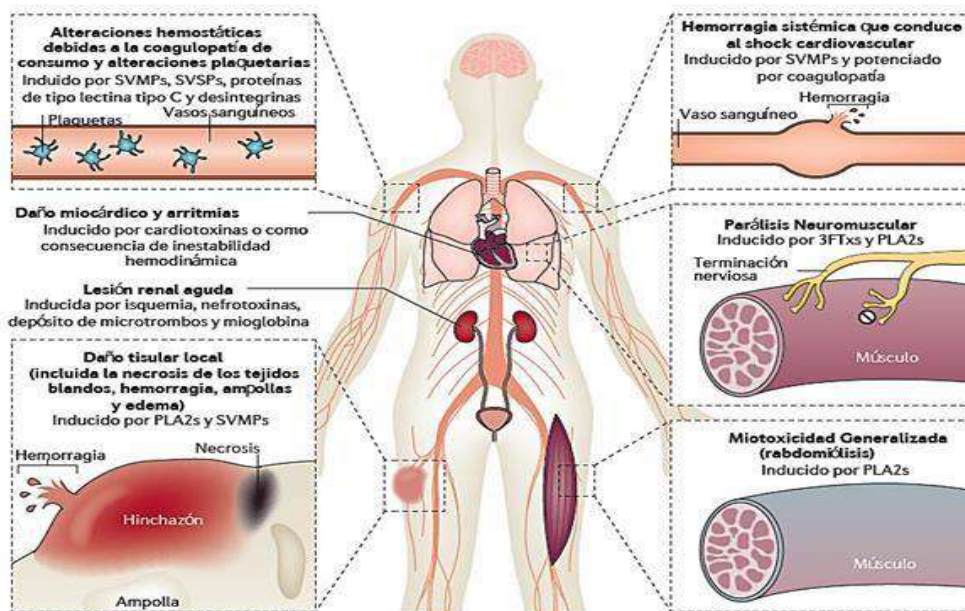
En América latina se encuentran las dos principales familias de serpientes venenosas: *Viperidae* y *Elapidae*; (Ver figura 1.) de estas dos familias la mayor cantidad de envenenamientos son causados por serpientes de la familia *Viperidae*.



**Figura 1.** Representantes de familias de serpientes venenosa y no venenosas. A: *Crotallus batessi* (Boas, esmeralda, familia Boidae); B: *Porthidium arcossae* (Víboras de Manabí, familia Viperidae); C: *Oxyrhopus petolarius* (Falsas corales, familia Colubridae) D: *Micrurus hemprichii ortonii* (Verdaderas corales de Hemprich, familia Elapidae). **Fuente:** (Santacruz-Ortega & Salazar-Valenzuela, 2017).

En Ecuador, de acuerdo con las estadísticas hospitalarias, en los últimos años el número de envenenamientos oscila entre 1400 y 1800 casos, y una mortalidad promedio de 0.07 por 100 000 habitantes. De acuerdo a estas cifras las provincias de Manabí, Morona Santiago, Guayas y Los Ríos son las que presentan mayor número de casos, y la población más afectada son los agricultores, jornaleros, mineros y campesinos entre los 20 y 55 años de edad (Ochoa-Avilés et al., 2020; Santacruz-Ortega & Salazar-Valenzuela, 2017).

Las mordeduras de serpientes venenosas constituyen emergencias médicas por provocar efectos tóxicos graves como: parálisis de los músculos respiratorios, causar trastornos hemorrágicos mortales, insuficiencia renal irreversible, por causar daño tisular local que provoca discapacidades permanentes incluso la amputación de un miembro, todo esto acompañado de dolor intenso, hemorragia, edema, mionecrosis y efectos sistémicos que involucran la alteración de la coagulación y liberación de mediadores inflamatorios (Ver figura 2.) Las metaloproteasas son enzimas que están directamente asociadas a los procesos hemorrágicos, es interesante observar que las metaloproteasas, a pesar de ser proteínas altamente tóxicas, sus estructuras produjeron medicinas que se encuentra aprobadas (o en fases clínicas) por la Food and Drug Administración (FDA) para uso terapéutico como activadoras del factor X de la coagulación, activan la protrombina, inhiben la agregación plaquetaria, además presentan actividad apoptótica, y contribuyen en el proceso inflamatorio (OMS, 2021).



**Figura 2.** Acción de las toxinas del veneno de serpientes en diferentes sistemas del cuerpo humano. Los venenos de los *elápidos* y algunos venenos de *vipéridos* inducen parálisis neuromuscular. Generalmente los venenos de vipéridos y algunos venenos de elápidos infligen un daño tisular local importante. **Fuente:** (Andrade, 2020).

Dichos estudios han permitido el desarrollo de fármacos importantes como tirofiban y eptifibatide como agentes antiplaquetarios a partir de venenos de serpientes. Estos medicamentos se utilizan para la prevención del infarto de miocardio precoz en adultos que presentan angina inestable (CIMA, 2014).

Los venenos de serpientes son mezclas muy complejas de enzimas, toxinas y pequeños péptidos con actividades agonistas o antagonista, altamente específicas a determinadas dianas fisiológicas. Estas características convierten a los venenos en fuentes importantes de investigación para el descubrimiento y desarrollo de nuevos prototipos de moléculas con actividad farmacológica específica; es así que diversos estudios están enfocados en la búsqueda de nuevos posibles tratamientos para enfermedades como el cáncer, la esclerosis múltiple, la trombosis, los trastornos neuromusculares o algunas alteraciones cardiovasculares (Ortiz-Prado et al., 2015).

Finalmente, debido a que en los últimos años ha crecido el interés científico por el estudio de los venenos, esta revisión pretende dar a conocer al investigador una visión general sobre el uso de las metaloproteasas en los diferentes campos de la biotecnología, como herramientas para el desarrollo de nuevos fármacos.

## OBJETIVOS

### Objetivo general:

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos importantes del envenenamiento por mordedura de serpiente, y analizar el potencial terapéutico de las metaloproteasas de veneno de serpiente para el tratamiento de diversas patologías.

### Objetivos específicos:

- Realizar un resumen acerca de los aspectos importantes del envenenamiento.
- Analizar las perspectivas sobre el uso terapéutico del veneno de serpiente.
- Analizar el uso biotecnológico de las metaloproteasas presentes en el veneno de serpientes.



## METODOLOGÍA

### **Diseño y tipo de estudio.**

El presente trabajo de investigación consiste en una revisión bibliográfica sobre los aspectos importantes del envenenamiento por mordedura de serpiente, y posterior análisis del potencial terapéutico de las metaloproteasas de veneno de serpiente, para el tratamiento de diversas patologías, como la trombosis, la esclerosis múltiple, alteraciones en la coagulación y alteraciones neuromusculares etc.

### **Estrategia de búsqueda.**

La búsqueda de información bibliográfica para la elaboración de este trabajo se realizó en documentos y artículos de libre acceso indexados a base de datos como: Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scopus, SciELO, SpringerLink, empleando palabras claves como: potencial terapéutico, veneno de serpiente, metaloproteasas. Además, se utilizaron operadores booleanos lógicos como: AND, NOT, y OR.

### **Evaluación.**

Para evaluar cada una de las publicaciones encontradas se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Se incluyeron publicaciones que mencionen uso terapéutico del veneno de serpiente.
- Se incluyeron bibliografía en español, inglés o portugués publicada entre 2010 y 2021.
- Se incluyeron artículos originales de las bases de datos mencionadas.
- Artículos originales, capítulos de libros, artículos de revisión, y trabajos de titulación.

## **Criterios de exclusión**

- Se excluyeron todas aquellas publicaciones que estén duplicadas.
- Se excluyeron publicaciones de años anteriores al 2000.
- Se excluyeron publicaciones sin acceso al texto completo.

## **Análisis de la información**

Los documentos bibliográficos seleccionados fueron analizados mediante una lectura comprensiva, para posterior redacción del informe final.

## CAPITULO I

### 1. SERPIENTES

#### 1.1. Aspectos generales.

Los ofidios o serpientes son reptiles y pertenecen al orden Squamata de los vertebrados de la superclase Reptilia, reptilis que significa “el que se arrastra”. Son animales de sangre fría que a lo largo de la historia han sido parte importante en el desarrollo cultural del ser humano, pues para algunas culturas las serpientes eran consideradas como la reencarnación del mal, en cambio para otras culturas son objeto de veneración y respeto. Desde la antigüedad existe temor natural del hombre hacia las serpientes y son consideradas enemigo mortal al que hay que matar, no obstante, estos reptiles cumplen funciones importantes de equilibrio en el ecosistema (Giraud et al., 2014).

Actualmente se estima que existen alrededor tres mil especies de serpientes distribuidas por casi todos los ambientes del mundo, de ellas al menos el 10% son venenosas y abarcan aproximadamente unas 300 especies clasificadas en cuatro familias: *Viperidae* (serpientes del viejo mundo: víboras, “puff adder”), *Elapidae* (cobra, mamba, coral), *Hydrophiidae* (serpientes marinas) y *Colubridae* (“boomslang”, serpientes del vino. Sin embargo, las serpientes que ocasionan mayor incidencia de envenenamientos pertenecen a las familias *Elapidae* y *Viperidae*. Los elápidos producen venenos extremadamente neurotóxicos, mientras que los vipéridos producen venenos miotóxicos que generan severos daños tisulares locales y/o sistémicos (Navarrete Zamora et al., 2010; Yarlequé et al., 2012).

#### 1.2. Características.

Las características de las serpientes venenosas dependen de la ubicación geográfica, ya que varían respecto al viejo y al nuevo mundo; por ejemplo, en el viejo mundo los habitantes

Verónica Sofía Méndez Cedillo

podían reconocer a una serpiente venenosa por presentar la cabeza en forma de punta de flecha y las pupilas alargadas verticalmente. En cambio, las serpientes venenosas en el nuevo mundo presentan cabeza ancha y triangular, fosetas termosensibles y por el color (tres colores) (Quesada Aguilera & Quesada Aguilera, 2012).

La piel de las serpientes está cubierta de escamas y mudan o cambian de piel a lo largo de toda su vida, carecen de parpados móviles y de orificio auditivo, por lo que, las serpientes no pueden escuchar sonidos que se desplazan sobre el aire, solo perciben vibraciones del suelo. Tienen la mandíbula articulada libremente del cráneo, lo que le permite separarlo del cráneo para abrir enormemente la boca, poseen una lengua bífida y un órgano sensitivo ubicado en el paladar denominado órgano de Jacobson, el mismo que presenta doble función a la vez: olfativa y gustativa. Han perdido sus miembros, aunque algunas serpientes, como las boas presentan dos uñas pequeñas a los dos lados de la cloaca. La mayoría de serpientes se alimentan de animales vivos (roedores, anfibios, mamíferos y otros reptiles), algunas también de huevos y carroña y una sola especie, la culebra de tentáculos (*Erpeton tentaculatum*) se alimenta de animales y plantas (Gamboa Córdova, 2018; Giraudo et al., 2014).

Otra de las características que diferencia a las serpientes es la presencia o ausencia de colmillos para inocular el veneno, de acuerdo a la posición de sus colmillos en el maxilar, las serpientes se dividen en: aglifas, opistoglifas, proteroglifas y solenoglifas. Las serpientes aglifas (a: sin, glifo: ranura) se caracterizan por no poseer colmillos modificados capaces de inocular su veneno, pero si presentan dientes normales; a este grupo pertenece la familia Colubridae (serpientes ciegas, boas y varias culebras). Las serpientes opistoglifas (opisto: atrás) son semi venenosas ya que tienen uno o más colmillos en la parte posterior del maxilar con dientes más pequeños en el frente. Proteroglifas (protero: adelante) pertenecen las cobras, corales y

Verónica Sofía Méndez Cedillo

serpientes marinas, sus colmillos están localizados en la parte anterior del maxilar, con un surco y conectado a una glándula de veneno. Finalmente, las víboras verdaderas y las víboras que poseen fosetas termorreceptoras son ofídicos solenoglifos (Solen: canal o tubo) que poseen dos grandes colmillos huecos en el maxilar (ver figura 3), no obstante, hay que tener en cuenta que los colmillos, pueden estar plegados hacia atrás y son difíciles de detectar, pues solo puede verse los colmillos a una serpiente cuando tiene la boca abierta (Navarrete Zamora et al., 2010).



**Figura 3.** Detalle de los colmillos de una serpiente solenoglifa (yará grande, *Bothrops alternatus*). Observe su tamaño y cerca del extremo el orificio por el que inyecta el veneno; el de la izquierda tiene dobles colmillos. **Fuente:** (Navarrete Zamora et al., 2010)

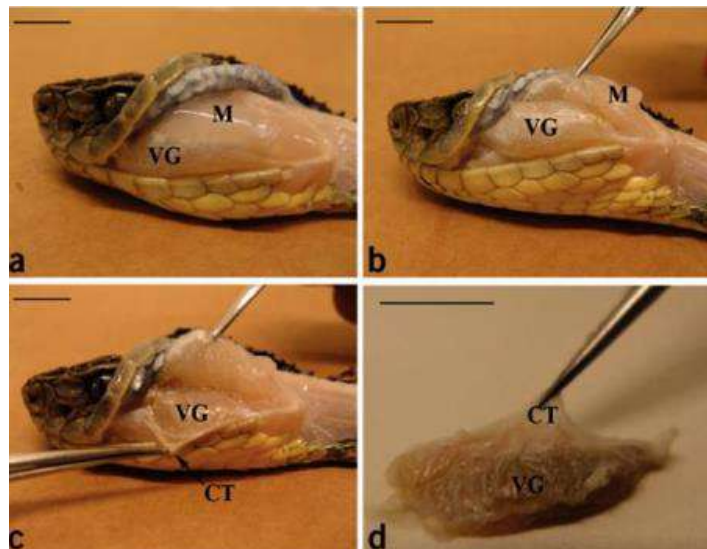
### 1.3. Hábitat

En cuanto al hábitat de las serpientes, éstas viven en madrigueras de otros animales o se ocultan directamente debajo de troncos, piedras o cualquier deformación cóncava del terreno, sin embargo, ninguna familia de serpientes hace nidos o cuevas. Por otra parte, las serpientes no saltan, sino que extienden alrededor de las dos terceras partes de su longitud, en el momento de atacar. Las serpientes no tienen intención de comer ni matar, solo de defenderse ante la posibilidad de ser pisada o herida. Aunque la mayoría de accidentes ofídicos ocurren por imprudencia y curiosidad, pues se han detectado casos de envenenamiento no por mordedura de

la serpiente, sino por contacto con el veneno que sigue activo a pesar de que la serpiente está muerta (Quesada Aguilera & Quesada Aguilera, 2012).

#### 1.4. Mordedura de serpientes.

Las serpientes son depredadoras por excelencia, lo hacen para cazar a sus presas y alimentarse, algunas de ellas lo hacen envolviéndolas y causando la muerte a la víctima por estrangulamiento y asfixia. Sin embargo, otras serpientes poseen veneno con el que paralizan o matan a sus presas después de una mordedura. Si el veneno no actúa de inmediato en la víctima, las serpientes tienen la capacidad de localizarla después a través de su lengua bífida. Este órgano tiene la capacidad de detectar sustancias y enviar la información al paladar y por medio del órgano de quimiorrepción de Jacobson, decodificar estos datos químicos y transmitirlos al cerebro. Las glándulas productoras de veneno se localizan en la cabeza a ambos lados de la mandíbula y rodeadas por el músculo masetero y/o músculo temporal además están conectados a los colmillos por donde inyectan el veneno al morder a la presa (Ver figura 4.). Los colmillos inoculadores del veneno aparecieron como una modificación de los dientes maxilares (Aste, 2021).



**Figura 4:** Glándula del veneno de la serpiente *Yararaca perezosa* (*Bothrops jararaca*, Viperidae). VG: glándula de veneno; M: músculo compresor; CT: tejido conjuntivo. **Fuente:** (Aste, 2021).

## **1.4.1. Manifestaciones clínicas causadas por mordeduras de serpientes.**

Las manifestaciones clínicas consecuencia de accidentes ofídicos son variables y depende de la sensibilidad del paciente, y del tipo de especie de serpiente implicada. Estas pueden aparecer únicamente en el sitio de la mordedura, y generar una reacción local o desencadenar manifestaciones sistémicas (Ver figura 5).

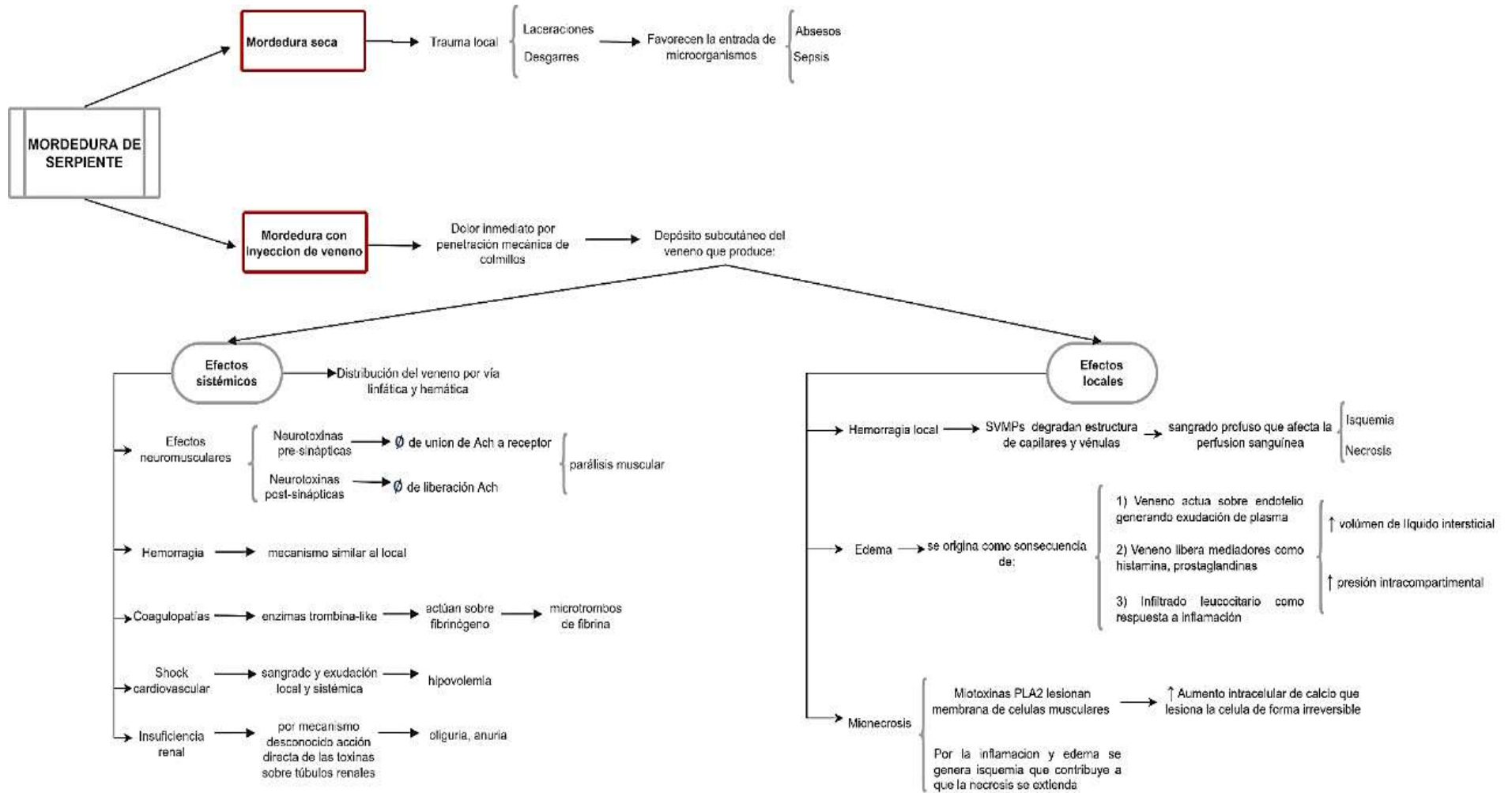


Figura 5. Resumen acerca de la fisiopatología de la mordedura de serpiente. Elaborado por la autora.



## 1.5. Envenenamiento ofídico.

El accidente ofídico es causado por la mordedura de serpientes que poseen e inoculan sustancias tóxicas, las cuales lesionan los tejidos y provocan alteraciones fisiopatológicas en la víctima; su frecuencia y gravedad hacen que tengan importancia para la salud pública.

Existen diferentes escalas para valorar la gravedad del cuadro tóxico, independientemente del tipo de serpiente venenosa que se trate:

**Grado 0.** No existe envenenamiento, solo existe la marca de los colmillos en la piel del paciente, es probable que la mordedura hay sido por una culebra o de una víbora que no hay inoculado su veneno.

**Grado I.** Sugiere síntomas de **envenenamiento leve**, el paciente presenta edema local moderado, equimosis alrededor del área de inoculación, sin embargo, no hay sintomatología sistémica.

**Grado II.** Se trata de un **envenenamiento moderado**, el paciente presenta edema local marcado, con equimosis, linfagitis, adenopatías regionales, dolor intenso a la movilización, y en ocasiones se presentan manifestaciones sistémicas leves, como náusea, vómitos, mareo o diarrea.

**Grado III. Envenenamiento grave.** Se presenta edema regional, el dolor es intenso, y presenta alteraciones en la coagulación, hemólisis, rabdomiólisis, fracaso renal agudo, insuficiencia respiratoria, shock, trastornos neurológicos (Zúñiga Carrasco & Caro Lozano, 2013).

### 1.5.1. Fisiopatología del envenenamiento ofídico.

En general una vez que el veneno ha sido inyectado a la víctima, esta experimenta un dolor inmediato a la penetración mecánica de la piel por los colmillos de las serpientes, después el dolor aumenta en el sitio de la mordedura, presentando también ardor y pulsaciones; la hinchazón local se extiende paulatinamente hacia arriba del miembro

afectado.

Según la Organización Panamericana de salud, 2009, menciona que; los signos y síntomas varían de acuerdo con la especie responsable de la mordedura, sin embargo, los efectos locales son comunes en todos los tipos de mordeduras de serpiente. A continuación, se detallan los síntomas y signos locales que experimenta la víctima:

- Marca de los colmillos
- Dolor y sangrado local
- Ardor
- Linfagitis
- Ganglios linfático hinchados
- Inflamación
- Ampollas
- Infección local, formación de abscesos
- Necrosis

### **1.5.2. Tipos de envenenamiento ofídico de acuerdo al mecanismo de acción del veneno.**

Según (Cañas Dávila & De Paz Cobo, 2016), describen que existen tres tipos de envenenamiento de acuerdo al mecanismo de acción del veneno:

**Tipo I (Enzimático):** consecuencia del daño directo en los tejidos, se produce la extravasación del plasma desarrollando edema, daño endotelial y efectos en la coagulación con evidencia de sangrados, hipotensión y choque.

**Tipo II (causado por toxinas):** depende de la composición del veneno, las toxinas producen alteraciones específicas ocasionadas por el estímulo o la inhibición de receptores, por ejemplo, existen las miotoxinas, cardiotoxinas y neurotoxinas.

**Tipo III (combinado):** corresponde a alteraciones producidas por enzimas y toxinas.

### 1.5.3. Tipos de envenenamiento ofídico de acuerdo a la serpiente.

De acuerdo a la serpiente, los cuadros clínicos de los accidentes ofídicos se clasifican en botrópicos, crotálicos, lachésicos, elapídicos y por serpiente marina. Cada tipo de accidente ofídico tiene su escala de gravedad. A continuación, se describen cada uno de los accidentes ofídicos.

#### 1.5.3.1. Accidente bothrópico.

Se trata de accidentes ofídicos causado por la mordedura de serpientes de los géneros *Bothrops*, *Bothriopsis*, *Bothriechis* y *Bothrophias*.

Efecto proteolítico, coagulante, histolítico, vasculotóxico, cardiotoxico y nefrotóxico.

**Dolor.** En general los pacientes refieren que la primera sensación posterior a una mordedura de serpiente, es el dolor, y describen como un dolor quemante, que puede estar relacionado con los componentes del veneno capaces de producir un efecto nociceptivo contra potenciales agresores y por otra parte el dolor puede ser consecuencia del proceso inflamatorio que se desencadena.

**Edema, ampollas:** el 95% de los casos presenta inmediatamente en el sitio de la lesión edema progresivo, sin embargo, este efecto depende de la cantidad de veneno inoculado, también, es común que se desarrollen vesículas y ampollas. Además, puede provocar una linfadenopatía regional dolorosa, ya que el veneno se disemina por la vía linfática.

**Sangrado y alteraciones de la coagulación.** La característica principal del veneno de las víboras es que son capaces de generar eventos hemorrágicos severos, disminuyendo los factores de coagulación y prolongando las pruebas de coagulación. Ciertos pacientes presentan trombocitopenia. Después de la mordedura, empieza la salida de sangre por los orificios que dejan los colmillos, a medida que el veneno se expande por la extremidad, se forman equimosis y cuando se desprende la epidermis se producen flictenas. Como consecuencia de coagulopatía sistémica,

las mucosas pueden empezar a sangrar, y el paciente puede presentar epistaxis, gingivorragia, hematuria, melena, hematemesis, hemoptisis y sangrado de otros órganos y en mujeres embarazadas, presentan desprendimiento de placenta. La gravedad de la lesión dependerá de la progresión de la misma, si es que se queda solo en un miembro o si progresa a más de un miembro convirtiéndose en un caso severo (Ver figura 6.)

**Hipotensión.** Es poco común que los pacientes presenten hipotensión.

**Necrosis.** Solo las zonas más distales como las manos o los pies son susceptibles de presentar necrosis.

**Efecto miotóxico.** Los pacientes experimentan debilidad muscular proximal, y estos síntomas demoran en resolverse varios días o semanas.

**Insuficiencia renal:** se presentan en pocos pacientes ente 10 al 17 % de pacientes, y puede ser debida a factores prerenales que conducen a necrosis tubular aguda, así, como renales y producir Glomerulonefritis (Cañas Dávila & De Paz Cobo, 2016; Maguiña-Vargas et al., 2020).



**Figura 6.** Accidente ofídico por Bothrops. A: Leve, B: con severa equimosis. **Fuente:** (Maguiña-Vargas et al., 2020).

### 1.5.3.2. **Accidente lachésico**

Este accidente es causado por la serpiente *Lachesis muta Lacheáis*. Efecto proteolítico, coagulante, hemorrágico, neurotóxico.

El envenenamiento lanchésico suele ser menos severo que el bothrópico. La serpiente que provoca este envenenamiento se la conoce como “pueridora”, debido al edema y a la necrosis causada. Asimismo, cuando ocurre la mordedura, los primeros síntomas que se presentan son el dolor intenso y edema que se van diseminando en la extremidad afectada, la principal característica es que causa confusión mental, también, el paciente presenta parestesias, palidez de la extremidad afectada, sudoración con ausencia de pulsos, además de hemorragia local y necrosis de tejidos blandos, además de la formación de abscesos y úlceras. En cuanto a las manifestaciones clínicas sistémicas, se observa alteración en la coagulación con hemorragias gingivales, digestivas, en los pulmones o genitourinarias. Asimismo, puede comprometer el sistema neurológico autonómico, con síntomas notables como náuseas, vómitos, mareo, desorientación, dolor abdominal, pérdida de la conciencia y finalmente coma (Cañas Dávila & De Paz Cobo, 2016; Maguiña-Vargas et al., 2020).

#### **1.5.3.3. Accidente elapídico**

Ofidismo causado por las serpientes del género *Micrurus*. Efecto neurotóxico.

Este tipo de serpientes, tiene preferencia por manos o pies, y los orificios dejados por los colmillos son muy pequeños e incluso pueden no apreciarse, al inocular el veneno el paciente siente un ligero dolor y edema. También, hay parestesia local. Cuando el accidente es grave los pacientes empiezan a experimentar visión borrosa, diplopía, y dificultad para hablar. Así mismo se presentan síntomas diversos que incluyen parálisis de los músculos de la nuca, náuseas, vómitos, confusión, desorientación, afonía, dificultad para caminar y parestesias.

#### **1.5.3.4. Accidente crotálico**

Este accidente es producto de la mordedura de la serpiente de la especie *Crotalus durissus* ssp. Efecto neurotóxico, miotóxico, hemolítico, y coagulopático.

Este tipo de serpientes poseen un veneno poco concentrado de componentes cito-tóxicos, sin embargo, presenta toxinas con alta actividad neurotóxica presináptica, miotóxica y una proteasa

parecida a la trombina. Los síntomas son los mismos que los demás envenenamientos, con síntomas particulares como compromiso de la acomodación y pérdida de los reflejos pupilares con midriasis, además presenta parestesia, mialgia generaliza, disnea progresiva, taquicardia. También se presenta diferentes grados de hemolisis por la presencia de la PLA2, con la consecuente aparición de mioglobinuria y oliguria (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Maguiña-Vargas et al., 2020).

#### **1.5.3.5. Accidente por serpiente marina.**

Este accidente es producido por las serpientes de la familia *Hydrophidae*. Efecto neurotóxico y miotóxico.

Son escasos estos accidentes causados por este tipo de serpientes, sin embargo, su veneno neurotóxico se considera letal para el hombre, las marcas son difíciles de diferenciarlas ya que los colmillos son pequeños, los síntomas locales inician de inmediato, pero el paciente puede no presentar manifestaciones clínicas sistémicas, y si lo hiciera estas son leves como alteraciones gastrointestinales, somnolencia, febrícula, sudoración. De la cantidad de veneno inoculado depende el grado de toxicidad neuromuscular y se manifiesta con parálisis de los pares craneales, poca respuesta al estímulo de la luz, visión borrosa y diplopía (Cañas Dávila & De Paz Cobo, 2016).

#### **1.5.4. Efectos del veneno de serpiente.**

##### **1.5.4.1. Acción proteolítica.**

La proteólisis es un proceso de degradación de una proteína por hidrólisis en uno o más de sus enlaces peptídicos. En el veneno de serpiente existen varias proteasas cuya

función es provocar la descomposición de las proteínas estructurales que componen los tejidos, principalmente muscular, por medio de liponecrosis, mionecrosis y necrosis vascular. Aún más, pueden causar, por acción indirecta, lesión en los tejidos, lo que va a provocar la liberación de sustancias de los tejidos lesionados, utilizadas como mediadores del proceso inflamatorio. El efecto necrosante se ve favorecido por la presencia de sustancias vasodilatadoras como la los péptidos potencializadores de la bradicinina (BPP) que estimula la hemotoxicidad dando como resultado un enrojecimiento de la piel y además provoca la disminución del flujo sanguíneo. La disminución del flujo sanguíneo permite que las hialuronidasas, las metaloproteasas y las fosfolipasas queden más tiempo en el sitio de mordedura lo que amplifica de los tejidos musculares (Gamboa Córdova, 2018; Pacco Rivas, 2018).

#### **1.5.4.2. Acción hemolítica.**

La mayoría de los venenos de las serpientes presentan una proteína denominada fosfolipasa A, la cual también está presente en el veneno de las abejas, esta proteína es una metaloproteína, tipo no –serina y junto a la lisolecitina son las responsables de la fragilidad de los glóbulos rojos, causando hemólisis indirecta. Otro componente importante son las enzimas denominadas hemorraginas, que se encargan de la destrucción directa de los glóbulos rojos, con la consecuente producción de hemorragia. Después de la hemólisis, en el organismo se produce hemoglobinuria y metahemoglobinemia y como consecuencia pueden producir necrosis tubular aguda (Gamboa Córdova, 2018).

### 1.5.4.3. Acción coagulante.

De manera general, los venenos animales, principalmente de las serpientes, contiene enzimas que actúan sobre las proteínas de la cascada de coagulación de la sangre. Las alteraciones en la coagulación sanguínea constituyen una de las principales características de los envenenamientos por serpientes especialmente vipéridos del género *Bothrops*. Estos venenos contienen enzimas propias como la serin proteasas tipo trombina-like y metaloproteasas que participan en la activación de los factores X y II de la cascada de coagulación. Algunas de estas proteínas se utilizan en terapia antitrombótica en la clínica, como la “Batroxobina” del veneno de *Bothrops atrox*. De igual manera otra toxina ofídica que participa en la coagulación es la fosfolipasa A2, que de la misma forma actúa como una enzima trombina-like, que se encarga de transformar el fibrinógeno en fibrina dando como resultados la formación de coágulos, que pueden dirigirse a los pulmones o al tubo digestivo y provocar la muerte de la víctima (Gamboa Córdova, 2018). Esta acción principalmente ocurre por una enzima denominada Batroxobina que es una serina proteasa la cual tiene una actividad semejante a la trombina cuya función es hacer que se formen coágulos que posteriormente producirán necrosis y embolias (Gamboa Córdova, 2018).



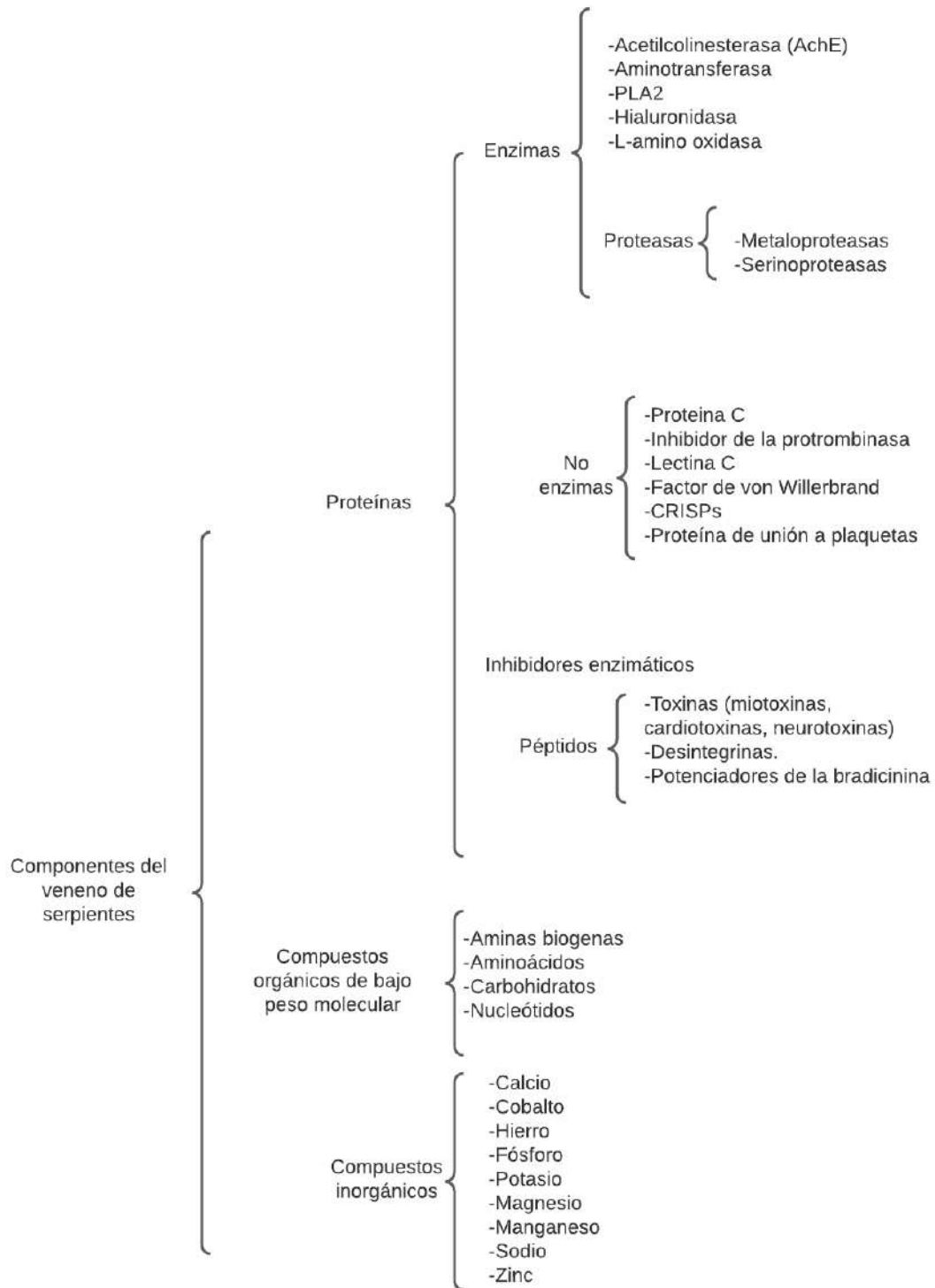
## CAPITULO II

### 2. VENENO DE SERPIENTES.

El veneno de las serpientes es básicamente saliva especializada, que resulta a partir de la incapacidad de matar o cazar, por ende, constituye un mecanismo de defensa. Esta secreción se sintetiza y almacena en glándulas de veneno. Generalmente, estas sustancias son líquidas, de color ópalo y viscosa, que al secarse forman cristales debido a su estructura molecular.

#### 2.1. Composición del veneno.

El veneno de las serpientes es considerado como un tipo de saliva especializada sintetizada en glándulas y es considerada como un material evolutivo utilizado para la cacería y defensa. No es posible definir de manera absoluta la composición de los venenos ofídicos, pues pueden tener grande variación en la concentración y/o presencia, de sus principales toxinas. Las concentraciones de las toxinas presentes en los venenos son dependientes de varios factores tales como: especie, región, sexo y edad. De manera general, la composición de los venenos ofídicos corresponde al 90% de proteínas y polipéptidos, las cuales son las que ocasionan la mayoría de los efectos tóxicos. El 10% de los solutos restantes corresponden a una variedad de sustancias tipo orgánicas de bajo peso molecular como: carbohidratos, péptidos pequeños, aminoácidos libres, aminas biógenas, nucleótidos, también compuestos inorgánicos tales como sodio, calcio, potasio, magnesio y pequeñas cantidades de elementos como el zinc, níquel, cobalto, hierro, manganeso. Las principales clases de enzimas presentes en los venenos ofídicos son: Metaloproteasas (MPs), L-aminoácido oxidasas (LAAOs), hialuronidasas, serinoproteasas, fosfolipasas A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>s) y otras, que interactúan con múltiples componentes del sistema hemostático y la matriz extracelular (Maguiña-Vargas et al., 2020; Ortiz-Prado et al., 2015; Sánchez et al., 2015).



**Figura 7.** Componentes del veneno de serpiente. CRISP: proteína secretora rica encisteína. Fuente: (Van de Velde, 2017).

A continuación, se describen los principales componentes del veneno ofídico.

## 2.1.1. Neurotoxinas

Son proteínas que afectan la unión neuromuscular y producen una parálisis flácida. La toxicidad se da mediante la inhibición de la acetilcolina (ACh), y como consecuencia se genera parálisis flácida de los músculos respiratorios. De igual manera su mecanismo de acción no está definido, sin embargo, se piensa que estas toxinas se unen a receptores nicotínicos de acetilcolina tipo N (nAChR), este receptor está localizado cerca de los sitios de liberación de la ACh. Por lo tanto, la toxina ejerce su acción catalítica sobre la membrana presináptica, ingresa a la vesícula presináptica y luego hidroliza los fosfolípidos de la membrana interna, lo que provoca un fallo neuronal y posteriormente la inhibición de la liberación de la ACh y algunos cambios morfológicos en las terminaciones nerviosas (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

## 2.1.2. Dendrotoxinas

Estas toxinas se caracterizan por bloquear los canales de potasio, por ende, potencian la liberación de la ACh, y aumenta la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, lo que conlleva a una actividad muscular excesiva, temblores y fasciculación de la presa. Estas toxinas son muy frecuentes en los venenos de las serpientes conocidas como mambas (*Dendroaspis sp*) y mediante diversos estudios se ha identificado que la  $\alpha$ -dendrotoxina bloquea los canales de potasio Kv1.1, Kv1.2 y Kv1.6. Análogos estructurales de las dendrotoxinas son útiles para definir las propiedades de reconocimiento molecular de diferentes tipos de canales de potasio y dendrotoxinas radiomarcadas se utilizan para el descubrimiento de toxinas de otras fuentes que se unen a estos canales. También, son marcadores importantes para subtipos de los

canales de potasio *in vivo*, se han utilizado ampliamente como sondas para estudiar la función de los canales de potasio, tanto en condiciones fisiológicas como fisiopatológicas, por lo tanto, han estado implicadas en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Pereañez et al., 2014).

### 2.1.3. **Cardiotoxinas**

Ferreira et al. (1975) estudiando los efectos tóxicos del veneno de la víbora brasileña (*Bothrops jararaca*), descubrieron una toxina capaz de alterar la presión arterial de la víctima que fue denominada de péptido potencializador de bradicinina (PPB, del inglés, bradykinin potentiating peptide). Tras varios estudios lograron identificar los mecanismos de acción de los PPB: inhibir a la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Ese descubrimiento fue fundamental para el desarrollo del primer fármaco oral para controlar la presión arterial, el Captopril®. Con el éxito del Captopril®, se han explorado los venenos de serpientes para posibles aplicaciones relacionadas con el sistema cardiovascular. Otras cardiotoxinas, denominadas citotoxinas, han sido aisladas del veneno de serpientes. Esas toxinas son polipéptidos cortos, básicos, altamente hidrófobos monocatenarios estrechamente relacionado con la  $\alpha$ -neurotoxina que se une a la nAChR. Las cardiotoxinas causan despolarización y contractura del músculo cardiaco, esquelético y liso, despolarización y pérdida de la excitabilidad de los nervios. Su cardiotoxicidad se debe a la unión específica e hidrólisis de los glicosaminoglicanos de las células del tejido cardiovascular (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

### 2.1.4. **Miotoxinas**

También se denominan toxinas mionecróticas y están presentes en el veneno de las serpientes de cascabel (*Crotalus durissus*, *Crotalus atrox*, *Crotalinae*) que son

reconocidas como las serpientes más venenosas en Norteamérica y en el veneno de algunas víboras de pozo (*Bothrops pubescens*, *Bothrops lojanus*). Se conocen tres tipos de miotoxinas: las de bajo peso molecular (crotamina), las cardiotoxinas (elápidos) y la PLA<sub>2</sub> miotóxicas. La toxina más importante de este grupo es la miotoxina- $\alpha$ , que carece de actividad enzimática, se une específicamente al retículo sarcoplásmico de los músculos, lo que provoca un cambio en su permeabilidad, por ende, causa hinchazón y desintegración tanto del retículo sarcoplásmico, así como de las fibras musculares. Las hemorraginas producen miotoxicidad por la hemorragia e isquemia, lo que produce fibrosis en el proceso de reparación y secuelas. Estas proteínas afectan las fibras musculares por lo tanto producen dolor y debilidad muscular, así como aumento de los niveles de creatinquinasa, mioglobinuria, falla renal e hiperpotasemia secundaria (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Zúñiga Carrasco & Caro Lozano, 2013).

#### 2.1.5. Hemorraginas

Pertenecen a las metaloproteasas (MPs) de alto peso molecular, son responsables de la lesión de la pared y endotelio capilar, de la digestión enzimática de las proteínas de la matriz extracelular y lámina basal. Éstas generan el daño de la célula endotelial, hemorragia local y/o sistémica, así como la formación de flictenas en la piel y necrosis hemorrágica; esta última conlleva a fibrosis y es la responsable de las secuelas por pérdida de segmentos de la extremidad (Zúñiga Carrasco & Caro Lozano, 2013).

#### 2.1.6. Fosfolipasas A<sub>2</sub>

Son moléculas pequeñas de aproximadamente 14kDa (PLA<sub>2</sub>s, por sus siglas en inglés) que representan el componente más importante de los venenos de serpiente causantes de daño tisular local, son dependientes de Ca<sup>2+</sup>, y están presentes en casi todos los venenos de las serpientes. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de glicerofosfolípidos de membranas en el enlace éster en la posición *sn*-2 para liberar ácidos

grasos (como el ácido araquidónico, precursor de los eicosanoides que dan lugar al proceso inflamatorio) y su correspondiente lisofosfolípido. Las fosfolipasas  $A_2$  están clasificadas en base a su secuencia, masa molecular, procedencia, posición de sus enlaces disulfuro, y dependencia de calcio, en total existen 15 grupos, de los cuales, las proteínas de los venenos de las serpientes pertenecen a los grupos IA, IIA, y IIB. Estas enzimas son las responsables de los efectos de neurotoxicidad pre o postsináptica, miotoxicidad local o sistémica, alteración en la coagulación, toxicidad cardíaca, alteración de la agregación plaquetaria, hemólisis, formación de edema y daño directo en órganos vitales como el riñón, el pulmón, y el hígado. Además, las fosfolipasas  $A_2$  cumplen otros efectos biológicos como hipotensivo, bactericida, anti-HIV, antitumoral y antiparasitario. Todos estos efectos tóxicos son producto de la acción catalítica de las fosfolipasas  $A_2$ , sin embargo, existe un subgrupo de fosfolipasa  $A_2$  enzimáticamente inactivas, denominadas “ $PLA_2$  homólogas o  $PLA_2$  L49”, que inducen la miotoxicidad y edema local. En los venenos de los vipéridos y especialmente en los botrópicos predominan las  $PLA_2$ s que generan efectos miotóxicos a nivel local (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Giraud et al., 2014).

El mecanismo de acción de las  $sPLA_2$  es desconocido, sin embargo, los investigadores sugieren que estas proteínas se unen a receptores tipo M de las células musculares. Posterior a este reconocimiento, las  $sPLA_2$  van a producir en los miocitos pérdida de la permeabilidad, con subsecuente pérdida de despolarización, de los gradientes iónicos, salida de moléculas citosólicas como la creatina quinasa (CK) y deshidrogenasa láctica (LDH), estas enzimas son marcadores del daño muscular y su cuantificación son utilizadas en el monitoreo del grado del accidente ofídico. Posteriormente, hay la entrada masiva de  $Ca^{2+}$  que induce a una contracción excesiva de las fibras musculares, lo que causa un daño mecánico en su membrana celular (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

## 2.1.7. Toxinas que afectan al sistema hematopoyético.

Después de la mordedura de serpiente, el sistema hematopoyético es el primer sistema en ser afectado, se produce la reducción de la coagulación de la sangre, y por ende hay una mayor tendencia a sangrar. Efectos secundarios del aumento del sangrado van desde shock hipovolémico, hasta daño de la hipófisis o daño renal. Los venenos de las víboras y algunas serpientes australianas son fuentes ricas de proteasas que afectan fuertemente al mecanismo hemostático. Las toxinas coagulantes incluyen activadores de los factores de coagulación sanguínea II (protrombina), V y X, mientras que las toxinas anticoagulantes incluyen activadores de la proteína C, inhibidores de la formación del complejo de protrombina y fibrinogenasas (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

## 2.1.8. Las serinproteasas (svSPs, por sus siglas en inglés).

Otras enzimas de gran importancia son las serinproteasas, poseen actividad similar a la trombina. Esas enzimas degradan al fibrinógeno hasta convertirlo en polímeros inestables de fibrina, para posteriormente ser degradadas por el sistema fibrinolítico. Este hecho hace que estas proteínas sean catalogadas como anticoagulantes, ya que consumen el fibrinógeno. También presentan propiedades desfibrinantes, como es el caso de una serina proteasa aislada del veneno de *B. moojeni*, que es el principio activo del medicamento denominado Defibrase®, que es utilizado para el tratamiento de infarto de miocardi

o cerebral, y la angina de pecho (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Giraud et al., 2014).

## 2.1.9. Protrombina

Los venenos de serpientes son fuentes de toxinas activadores de protrombina. El veneno de víbora de Russell (*Daboia russelli*) contiene toxinas que se utiliza para analizar la actividad de la coagulación sanguínea. Ese proceso biotecnológico indicó que las toxinas

activadoras de protrombina, podrían ser especialmente utilizadas estudiar disprotrombinemias y para preparar meizotrombina y formas no enzimáticas de protrombina (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

## **2.1.10. Inhibidores de la agregación plaquetaria.**

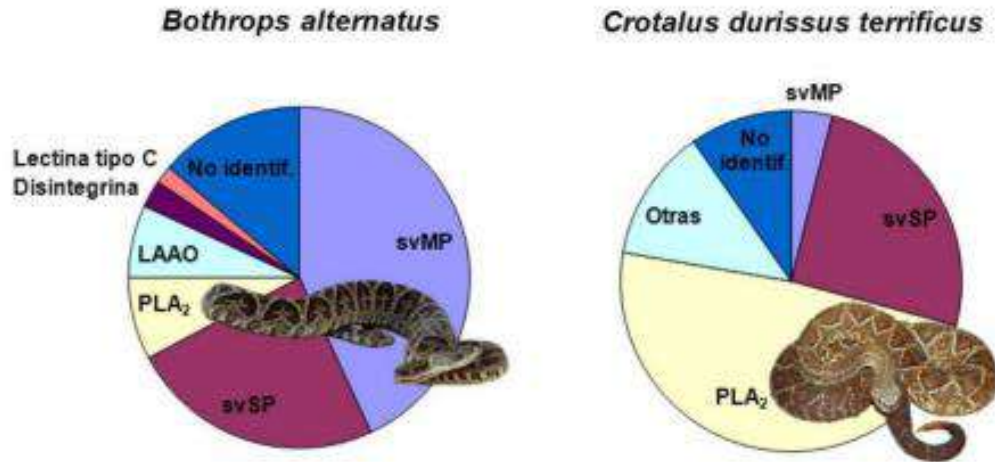
Muchas toxinas del veneno de serpiente afectan la función plaquetaria. Se pueden agrupar en algunas familias principales, como serinproteasas, metaloproteasas dependientes de zinc, PLA<sub>2</sub> y proteínas sin actividad enzimática, como lectinas de tipo C, y desintegrinas. En particular, las lectinas tipo C intervienen en el proceso de la agregación plaquetaria, de dos maneras, favoreciéndolo o inhibiéndolo, sin embargo, en los accidentes ofídicos predomina el efecto inhibitorio (Armugam & Jeyaseelan, 2006).

## **2.1.11. Las L-aminoácido oxidasas (LAAOs)**

Son flavoproteínas que catalizan la desaminación oxidativa de un L-aminoácido al  $\alpha$ -cetoácido correspondiente, con liberación de peróxido de hidrogeno y amonio. Estas enzimas provocan efectos tóxicos en el organismo, tales como: inducción de edema, agregación plaquetaria, hemorragia y ciertos estudios revelan que presentan actividad bactericida y antitumoral gracias al peróxido de hidrogeno liberado en la reacción catalítica.

En la figura 8. Se muestra la composición proteica de *B. alternatus*, esta especie representa al grupo de las serpientes *Bothrops* las cuales son las principales especies responsables de los accidentes ofídicos en Latinoamérica. La alta concentración de metaloproteasas hace que la víctima experimente efectos hemorrágicos locales y sistémicos.





**Figura 8.** Composición de los venenos de dos serpientes representativas de Sudamérica. Las SVMPs son las toxinas más abundantes en los venenos de las diversas especies de *Bothrops*, y entre ellas las de clase P-III predominan, lo que explicaría la acción hemorrágica intensa de estos venenos. **Fuente:** (Armugam & Jeyaseelan, 2006; Giraudo et al., 2014).

## CAPITULO III.

### 3. METALOPROTEASAS SECRETADAS EN LOS VENENOS DE SERPIENTES (SVMP, del inglés snake venom metalloproteinases (SVMPs)).

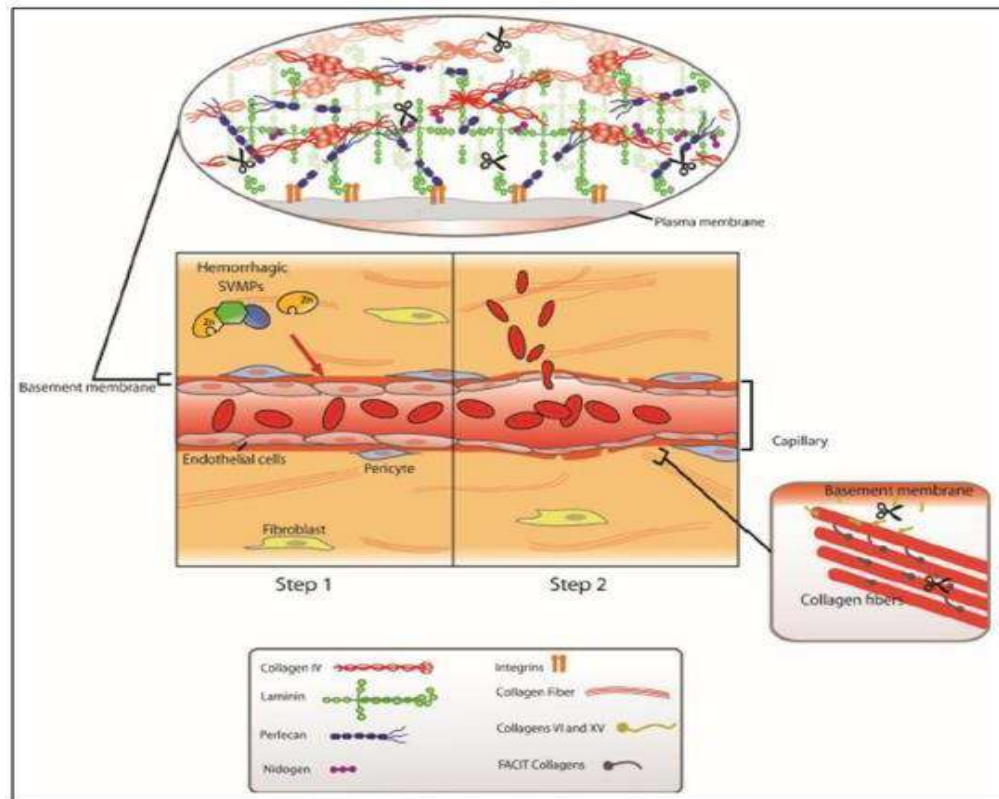
#### 3.1. Descripción.

Las proteinasas, proteasas o peptidasas representan un grupo amplio de enzimas cuya función es hidrolizar las proteínas y péptidos rompiendo sus cadenas. Para ello necesitan una molécula de agua, por lo que se clasifican como hidrolasas. Las proteinasas se clasifican en cinco grupos principales de acuerdo a sus residuos catalíticos: así tenemos: la serino proteasas, treonina proteasas, cisteína proteasas, aspartil proteasas (García-González et al., 2019).

Generalmente las metaloproteasas dependientes de zinc están presentes tanto en venenos de vipéridos, como en crotalídeos elapídeos. La concentración de las SVMPs en los venenos de serpientes está relacionada con características biogeográficas, ontogénicas, tipo y disponibilidad de alimentos, y otros. Este hecho sugiere que los factores epigenéticos influyen en la evolución de las toxinas (Olaoba et al., 2020).

Las SVMPs son enzimas proteolíticas sintetizadas en las glándulas de las serpientes, en forma de zimógenos, y cuando se produce el envenenamiento, actúan sinérgicamente con otras toxinas (miotoxinas, cardiotoxinas, neurotoxinas) para producir una serie de efectos tóxicos en el organismo como hemorragia, necrosis después de la isquemia, su actividad pro-coagulante, inhibición de la agregación plaquetaria y la degradación de la matriz extracelular (Peichoto, 2011).

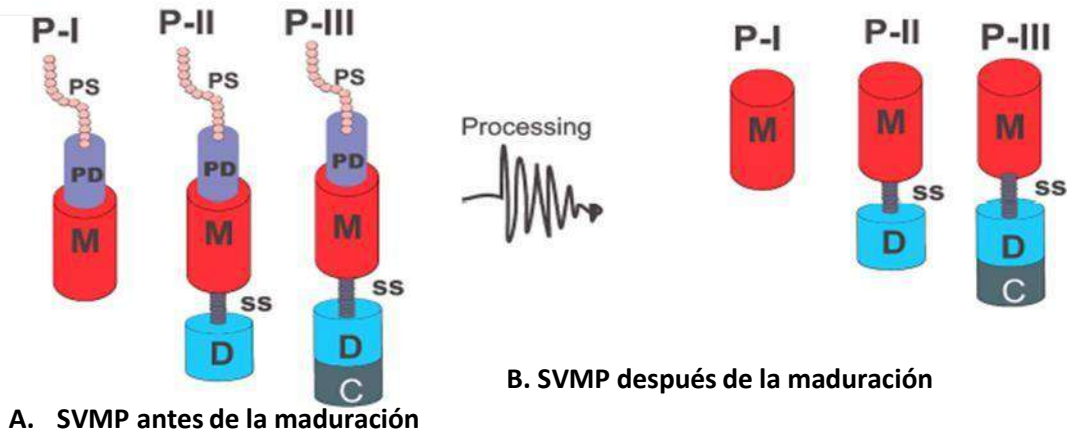
Las SVMPs escinden selectivamente algunas proteínas clave en la cascada de coagulación sanguínea y en la agregación plaquetaria. Las SVMPs afectan la función de las plaquetas mediante diversos mecanismos (Ver figura 9.) Por un lado, presentan actividad proteolítica sobre receptores específicos de las plaquetas o sobre integrinas que participan en la hemostasia, activando o inhibiendo la agregación de las plaquetas. Ciertas SVMPs son inhibidores potentes de las plaquetas gracias a su actividad hidrolítica que actúa sobre el factor de Von Willerbrand y específicamente sobre la subunidad  $\beta$  de la integrina  $\alpha 2\beta 1$ , dicha integrina es la responsable de mediar la adhesión al colágeno y de esta forma interferir en la agregación plaquetaria. Cabe destacar que el dominio similar a desintegrina/rico en cisteína (Dominio-DC del inglés disintegrin-like/cystein rich), presente en algunas SVMPs, es el que actúa principalmente con las plaquetas. El dominio-DC forma parte tanto de la estructura como de las moléculas individuales producto de la autoproteólisis de las SVMPs, son potentes antagonistas de la agregación plaquetaria (Van de Velde, 2017).



**Figura 9.** Mecanismo de acción de las SVMPs hemorrágicas. Step 1. Las SVMPs se unen e hidrolizan los componentes estructurales de la membrana basal de los vasos capilares, especialmente el colágeno tipo IV. Step 2. Las fuerzas hemodinámicas normales inducen una distensión de la pared debilitada, hasta que el capilar se interrumpe con la extravasación de sangre. **Fuente:** (Van de Velde, 2017).

### 3.2. Clasificación de las SVMPs

Estas enzimas se han clasificado como miembros de la subfamilia de la reprotolisina, de la familia M12 de las metaloproteasas y se clasifican en tres clases según la presencia o ausencia de varios dominios no-proteinasa, comparando los ARNm transcriptores y las proteínas identificadas en el veneno (Olaoba et al., 2020). Las principales clases son descritas abajo:



**Figura 10.** Esquema general de la estructura de SVMP, en donde (PS) secuencia de señales, (PD) dominio pro-dominio, (M) dominio metaloproteasa, (SS) secuencia espaciadora, (D) desintegrina, (C) dominio rico en cisteína. **Fuente:** (Olaoba et al., 2020).

### 3.2.1. Las SVMPs P-I

Las metaloproteasas denominadas P-I (Figura 14.), son las más simples y sencillas de las SVMPs, ya que solo presentan un dominio metaloproteasa (M), y una masa molecular entre 20 y 30 kDa, catalizan la hidrólisis de una amplia gama de enzimas y proteínas fisiológicamente importantes. El dominio M tiene una secuencia de aminoácidos conservados que promueven la asociación al zinc, seguida de un residuo de “giro de metionina”, este es un elemento estructural importante para mantener la orientación espacial de la molécula polipeptídica. Este dominio es común en los tres grupos de SVMPs y se encarga de hidrolizar los componentes de la membrana basal, especialmente el colágeno IV, el fibrinógeno y los factores de coagulación además gracias a su actividad proteolítica se produce hemorragia con la consecuente formación de edema. Generalmente los miembros de P-I presentan similitud entre sus estructuras, sin embargo, hay una amplia variación con respecto a su actividad hemorrágica, por lo cual las SVMPs P-I pueden ser hemorrágicas, o no hemorrágicas, su principal diferencia se asocia con la flexibilidad y rigidez del bucle cerca del sitio activo.

Las SVMPs P-I no hemorrágica tienen gran flexibilidad en la región después del

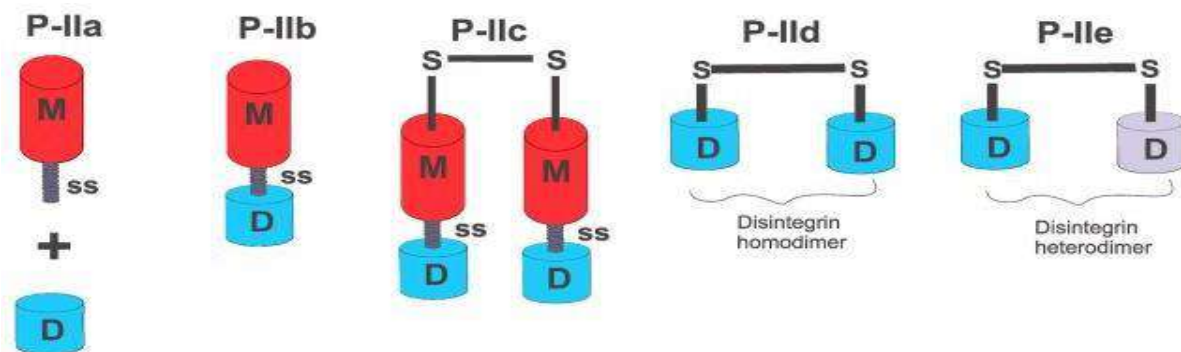
“giro de metionina”, mientras que las SVMPs P-I hemorrágica presentan flexibilidad en la región antes del “giro de metionina”. Esta diferencia en la flexibilidad puede ser responsable de la actividad hemorrágica de las metaloproteasas. Diversos estudios han determinado que las SVMPs P-I provocan: hemorragia, mionecrosis, inflamación, fibrinólisis, proteólisis no hemorrágica y apoptosis (Olaoba et al., 2020).

### 3.2.2. Las SVMPs P-II

La clase P-II de las SVMPs, es estructuralmente más compleja que la clase P-I, pero presenta menor complejidad que las metaloproteasas de clase P-III. Presentan una masa molecular entre 50 y 90 kDa, diversos estudios sobre la secuencia de ADNc han demostrado que la clase P-II contiene múltiples dominios, incluidos un pro dominio (PD, proteínas no maduras), un dominio catalítico (metaloproteasa M), y un dominio desintegrina (D). Los miembros derivados de P-II solo se han purificado a partir de los venenos de serpientes pertenecientes a la familia *Viperidae*, lo que sugiere que surgieron de un precursor de SVMP P-III que perdió su dominio rico en cisteína, después de la separación de la familia *Viperidae* de la *Elapidae*. Además, el dominio de desintegrina de las SVMP P-II puede haberse perdido en diversos momentos, formandolas SVMP P-I (Olaoba et al., 2020).

Su acción principal es inhibir la agregación plaquetaria ya que reconocen y se unen a la integrina plaquetaria  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , cuando se activa esta integrina, desencadena la unión de fibrinógeno y la agregación plaquetaria. Aunque la disposición de los dominios (pro dominio-dominio catalítico y dominio desintegrina) es la misma en todas las metaloproteasas de clase P-II, existe una variación en el tamaño de la secuencia espaciadora entre los dominios de metaloproteasa y desintegrina y en el patrón de cisteínas. La secuencia espaciadora le da estabilidad estructural a toda la secuencia y ayudados por el segmento rico en cisteína, le

confieren capacidad de interactuar con la estructura, para producir diversos efectos como inhibición de la agregación plaquetaria, disrupción de la matriz celular o simple adhesión celular (Salgueiro & Rodríguez-Ac, 2015). Las MPVS P-II poseen 12 residuos de cisteína que tiene un único patrón, pero algunos miembros como la agkistina y albolamina tienen dos residuos de cisteína adicionales (Olaoba et al., 2020; Vivas et al., 2012; Yarlequé et al., 2012).

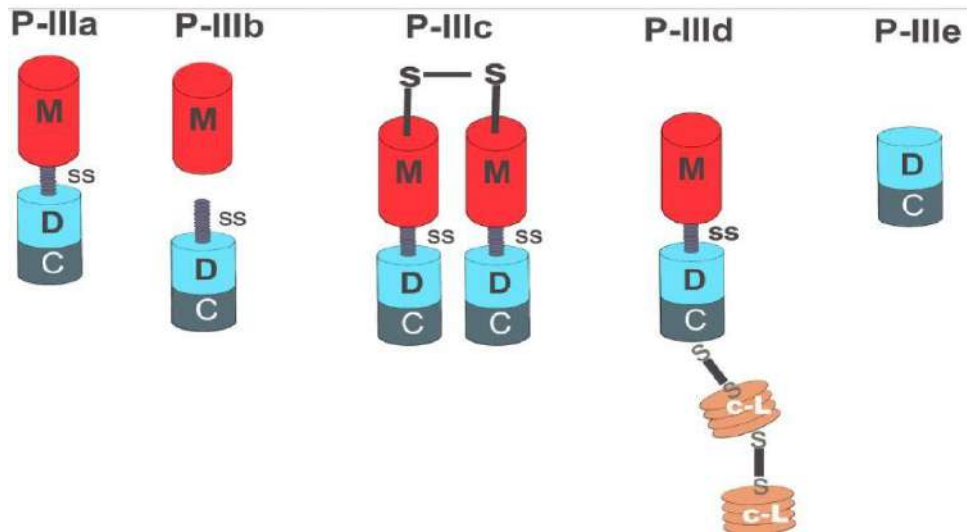


**Figura 11.** Esquema general de una MPVS tipo P-II y su sub clasificación. **Fuente:** (Olaoba et al., 2020).

### 3.2.3. Las SVMPs, P-III

La clase P-III engloba un grupo de proteínas con masas moleculares más altas, que generalmente oscila entre 60 y 100 kDa y se caracterizan por presentar una estructura más compleja que las MPVSs P-I y P-II. Las metaloproteasas de clase P-III se encuentran ampliamente distribuidos en el veneno de las serpientes de las familias *Viperidae*, *Elapidae*, *Atractiaspididae* y *Colubridae*. Las MPVSs P-III consta de un pro-dominio (PD), un dominio metaloproteasa (M), un dominio similar a la desintegrina (D) y un dominio rico en cisteína (C). La presencia del dominio no catalítico similar a la desintegrina (D) y el dominio rico en cisteína son los causantes de la actividad hemorrágica de las MPVSs tipo P-III.

Debido a las estructuras complejas que presentan este tipo de metaloproteasas se han subclasificado en cuatro subclases: P-IIIa, P-IIIb, P-IIIc, P-IIId y P-IIIE (Olaoba et al., 2020).



**Figura 12.** Clasificación de las SVMP P-III. La P-IIIa tiene una metaloproteasa (M), un dominio similar a la desintegrina (D) y uno rico en cisteína (C), que muestra la estructura canónica de las SVMP de P-III. La D adyacente al dominio M de la subclase P-IIIb es vulnerable a la escisión proteolítica. Los miembros de la subclase P-IIIc forman homo o heterodímeros conectados por un puente disulfuro formado entre los dominios M de los dos monómeros. La subclase P-IIId representa una SVMP P-III compleja en la que el C-terminal del dominio rico en cisteína está unido covalentemente a una disposición en tándem de dos regiones similares a lectina de tipo C de serpiente con puente covalente: Snaclecs (cL). El dominio M está ausente en la nueva subclase P-IIIE y la forma procesada es un dominio que contiene dominios D y C. **Fuente:** (Olaoba et al., 2020).



## CAPITULO IV.

### 4. APLICACIONES BIOTECNOLOGICAS DE LOS VENENOS DE SERPIENTES

#### 4.1. MEDICAMENTOS DESARROLLADOS A PARTIR DE VENENOS ANIMALES.

##### 4.1.1. CAPTOPRIL.

###### Historia.

El descubrimiento del Captopril® es considerado un hito histórico en la industria farmacéutica, este potente antihipertensivo fue descubierto y desarrollado por un investigador argentino: Miguel Ángel Ondetti. Esta historia exitosa comenzó con la observación del efecto tóxico del veneno de una víbora brasileña denominada *jararaca* perezosa (*Bothrops jararaca*). Es una especie de víbora originaria de Sudamérica y la causante de miles de mordeduras de serpientes que ocurren en la región. Su veneno lo utilizan para hacer que su víctima pierda el conocimiento por una caída brusca de la presión arterial. Antiguamente, en las aldeas y tribus locales usaban este veneno en las puntas de sus flechas para inducir la pérdida de sangre y causar shock en la víctima. En base a esta sabiduría ancestral despertó interés del científico Sir John Vane, ganador del premio Nobel, quien descubrió que el veneno de la víbora contenía un componente que lo hacía un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), por lo que Vane informó sobre su descubrimiento a la industria farmacéutica Bristol-Myers Squibb, en donde, los científicos David Cushman y Miguel A. Ondetti, patentaron el fármaco como propio denominándolo como Captopril®.

## **Molécula de la que proviene.**

La molécula de Captopril se desarrolló a partir de un péptido. El primer inhibidor fue la succinil-L-prolina, al que le siguieron otros como D-2-metil-succinil-L-prolina o D-2-metil-glutaril-prolina. Ambos, derivados de la succinil-L-prolina, producen una actividad inhibitoria 14 veces mayor que la anterior y efectivos suministrados por vía oral. El paso siguiente consistió en sustituir el grupo carboxilo del extremo opuesto al que contiene el aminoácido por un grupo químico más adecuado para unirse con el Zn<sup>+</sup>, como es un grupo sulfhídrico. Así se obtuvo el captopril, el componente más activo logrado, 14.000 veces más que el succinil-L-prolina (Moreno Royo, 2013).

## **Mecanismo de acción.**

La molécula de Captopril interviene en la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, comportándose como un inhibidor competitivo, altamente selectivo, de la enzima convertidora de la angiotensina-I (inhibidores de la ECA), produciendo una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina II y aldosterona.

## **Indicaciones:**

1. Hipertensión
2. Insuficiencia cardíaca
3. Infarto de miocardio
4. Prevención a largo plazo de la insuficiencia cardíaca sintomática
5. Nefropatía diabética tipo I (ANMAT, 2009).

## 4.1.2. Integrilin® (EPTIFIBATIDA).

### Historia.

La Eptifibatida fue diseñada para mimetizar una pequeña porción de una desintegrina, denominada **barbourin**, descubierta en el veneno de la serpiente cascabel pigmea oscura (*Sistrurus miliarius barbouri*), una especie de serpiente venenosa de la familia Viperidae y endémica del Sureste de Norteamérica, especialmente en Florida. La cantidad de veneno que produce la serpiente *S.m. miliarius* es escasa por lo que es incapaz de producir una mordedura fatal, sin embargo, este veneno se caracteriza por ser citotóxico y fuertemente hemorrágico y no presenta neurotoxinas (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013; Ávila Villegas, 2017).

### Mecanismo de acción.

Eptifibatida es un heptapéptido cíclico de origen sintético que contiene 6 aminoácidos con grupos amino cisteína más un residuo mercaptopropionilo, que se unen al receptor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa, inhibiendo de manera reversible la agregación plaquetaria, evitando la unión del fibrinógeno, el factor de Von Willebrand y otros ligandos de adherencia a los receptores plaquetarios (Ávila Villegas, 2017).

### Molécula de la que proviene.

La Eptifibatida fue diseñada para simular una pequeña porción de una desintegrina, denominada **barbourin**, descubierta en el veneno de la serpiente cascabel pigmea oscura *Sistrurus miliarius barbouri* (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, 2013; Ávila Villegas, 2017).

## Indicaciones.

1. INTEGRILINA está orientado para su uso concomitante con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada.
2. INTEGRILINA está indicado para la prevención del infarto de miocardio precoz en adultos con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q en los que el último episodio de dolor torácico haya ocurrido dentro de las 24 horas y con cambios en el electrocardiograma (ECG) y/o con las enzimas cardíacas elevadas (EMA, 2009).

### 4.1.3. BATROXOBINA

#### Historia.

A esta toxina también se la conoce como reptilasa y es una serina proteasa tipo trombina que se obtiene del veneno de la víbora del hierro-de-lanza (*Bothrops atrox*) en particular, sin embargo, también se puede obtener de la víbora ***Bothrops moojeni***, así como de la víbora *Bothrops jararaca* (Alemán Iñiguez & Mora Bravo, 2015).

#### Mecanismo de acción.

La batroxobina actúa sobre el fibrinógeno, que desencadena la síntesis de un monómero de fibrina que posteriormente se convierte en fibrina mediante la intervención de la trombina. La hemocoagulasa es una mezcla que contiene batroxobina y el activador del factor X.

#### Indicaciones.

La batroxobina, aislada de *Bothrops atrox* (Reptilase®) se usa para diagnósticos

clínicos, en laboratorio clínico existe el tiempo de reptilasa, como alternativa al tiempo de trombina en muestras que contienen heparina. Estas proteínas también se usan en el ensayo de antitrombina III, para el cual el plasma debe estar libre de fibrinógeno y no se puede añadir trombina, porque su reacción con antitrombina III podría interferir con la prueba (Pereáñez Jiménez & Vargas Muñoz, 2009)

Por otro lado, la batroxobina es utilizada para las situaciones que se desea que la sangre aumente su nivel de coagulabilidad, en casos de epistaxis, hemorragias post adenotonsillectomías y en extracciones dentales, así como también en profilaxis y prevención de la hemorragia peri operatoria, antes de ciertas cirugías (Alemán Iñiguez & Mora Bravo, 2015).

Una ventaja importante de este compuesto es que se puede utilizar de manera local en heridas sangrantes. La Batroxobina no está aprobada clínicamente por la FDA, pero se usa de modo habitual en laboratorios para medir los niveles de fibrinógeno y la capacidad de coagulación sanguínea. Fuera de los EE.UU. (mayormente en China), la Batroxobina se usa para tratar ciertos trastornos, incluidos los derrames cerebrales, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio y hemorragia durante intervenciones quirúrgicas (Alemán Iñiguez & Mora Bravo, 2015).

## 4.1. APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS DE LOS VENENOS DE SERPIENTE

El veneno de serpientes puede ser peligroso para el hombre, pero también son de gran utilidad, ya que, si se purifica y caracterizan cada uno de sus componentes, es posible encontrar moléculas con potencial terapéutico para su uso en la biomedicina o la tecnológica. Desde la identificación del péptido precursor del captopril a partir del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*, se despertó el interés de los investigadores por averiguar los componentes bioactivos de los venenos de otras especies de serpientes, y pensar que dichas moléculas tengan un potencial terapéutico para el diseño de nuevos fármacos. A continuación, se describen algunas aplicaciones biotecnológicas de los venenos de serpientes:

### 4.1.1. VENENOS DE SERPIENTE PRESENTAN ACTIVIDAD CONTRA VIRUS.

Se ha demostrado que el veneno de *Crotalus durissus terrificus* (cdt) es activo contra el virus del sarampión (MV). Esta subespecie es endémica del centro y este de Sudamérica, especialmente en la selva amazónica de Brasil, Perú, Bolivia y Argentina. Los síntomas del envenenamiento en el ser humano varían debido a la presencia o no de la neurotoxina denominada crotoxina que provoca parálisis progresiva. Cuando se añadió Cdt antes o durante la infección viral, se encontró que inhibió la replicación del MV, pero cuando se añadió después de la infección, fue menos inhibitorio contra la replicación de MV, lo que sugiere que la infección por MV fue inhibida en el momento de los eventos iniciales, como en el momento de la adsorción y penetración del ciclo viral (Hassan, 2017).

### 4.1.2. EL VENENO DE SERPIENTE UTILIZADO PARA REDUCIR LESIONES CEREBRALES

El veneno de la serpiente *Crotalus atrox*, es utilizado para reducir lesiones cerebrales durante o después de una intervención quirúrgica, para disminuir o prevenir un daño

posterior. Cuando el cerebro tiene que atravesar por una cirugía, se producen lesiones o traumas que pueden incrementar el edema cerebral y en la interrupción de la barrera hematoencefálica, con la consecuente disminución de la recuperación neurológica. Por lo tanto, el veneno de *C. atrox* puede reducir el sangrado, la hinchazón y/o la inflamación que resulta del trauma y por ende ayuda a la pronta recuperación del paciente (Arnaud et al., 2019).

#### 4.1.3. PROTEÍNAS DEL VENENO DE SERPIENTE CON ACTIVIDAD

##### ANTIMICROBIANA.

Ciertos venenos de elápidos y de vipéridos, presentan actividad antimicrobiana. Porejemplo, el veneno completo del elápidos australiano *Pseudechis australis* inhibió el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Otro ejemplo a mencionar es el veneno de la víbora *Bitis gabonica* que se mostró activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* y *E. coli*. Asimismo, otros venenos son selectivos en cuanto a si la bacteria es Grampositiva o Gram negativa, o si es una bacteria aerobia o anaerobia, lo cual se evidenció en los venenos de *Crotalus viridis helleri*, *C. atrox* y *C. horridus horridus*, que lograron inhibir el crecimiento de especies aerobias como *Staphylococcus epidermidis*, *P. aeruginosa*, y *Enterobacter cloacae*, pero no de las anaerobias. Por otra parte, el veneno de las víboras sur africanas *Causus rhombeatus*, *Bitis gabonica* y *Bitis arietans* presentaron potente actividad antibacteriana contra *S. aureus*, seguida por *P. aeruginosa* y *E. coli*, y en menor proporción, contra especies anaerobias como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides intermedius*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* (Vargas-Muñoz et al., 2015).

También, las metaloproteasas presentan actividad antimicrobiana, por ejemplo, la metaloproteasa aislada del veneno de la víbora china *Agkistrodon halys pallas*, con masa molecular de 23,1 kDa, la cual presenta identidad del 100 % con otras

metaloproteasas aisladas de venenos de la familia *Viperidae* como la contortrostatina y la bothrostatina. Su espectro antibacteriano incluyó *S. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* y la bacteria multirresistente *Burkholderia pseudomallei*. La concentración mínima inhibitoria (CMI) semostró variable frente a cada bacteria y osciló entre 1,875 y 60  $\mu$ M (Vargas-Muñoz et al., 2015).

#### **4.1.4. OTROS USOS POTENCIALES**

Hoy en día, el veneno de serpiente es también empleado en la industria de los cosméticos para la producción de una variedad de cremas y otros tipos de cosméticos a los que se les han atribuido propiedades para rejuvenecer, y para acelerar el proceso de cicatrización. Estas propiedades se deben a que algunas de las proteínas de los venenos de serpientes tienen afinidad por los receptores colinérgicos, es así que se supone que estos productos y sus derivados pueden tener un efecto parecido al de la toxina botulínica. Sin embargo, no existen estudios científicos que puedan validar el resultado y la eficacia de estos productos (Ortiz-Prado et al., 2015).

De la literatura encontrada, podemos analizar que el campo de estudio de los venenos de serpientes es muy amplio, pues existe diversidad en las especies de serpientes y cada una de ellas presentan venenos con diferentes composiciones y diferentes moléculas. Sin embargo, se logró encontrar información relevante sobre el uso de los venenos en la biomedicina, para tratar diferentes patologías.



## **4.2. APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS DE LAS METALOPROTEASAS DEL VENENO DE SERPIENTE.**

Desde hace miles de años los venenos de origen natural han sido empleados por diferentes culturas como armas mortales o también como sustancias medicinales para tratar diversas patologías. Por ejemplo, en la mitología griega se conoce que Hércules embebía sus lanzas y flechas con veneno de Hida de Lerna, éste era un monstruo del inframundo, presentaba forma de serpiente con múltiples cabezas, por otro lado, Alejandro el Grande y su ejército fueron reprimidos con flechas envenenadas con veneno de la víbora de Russel. Sin embargo, no solo existen reportes de los usos bélicos de los venenos sino también de usos terapéuticos, por ejemplo, los chamanes inyectaban pequeñas dosis de veneno en la herida para parar la hemorragia que habían sufrido los soldados en el campo de batalla.

Actualmente las tribus y culturas especialmente en Latinoamérica siguen utilizando el veneno de serpientes con fines terapéuticos, este continuo interés y con el avance de la tecnología y la llegada de la biotecnología han permitido que sea posible, la extracción, la purificación, el estudio y la comercialización de biotoxinas de veneno de serpientes.

### **4.2.1. METALOPROTEASAS Y EL CÁNCER.**

El cáncer es una de las principales enfermedades que afecta a la población y que genera gastos millonarios en fármacos a nivel mundial, tanto en tratamientos como en investigación; hoy en día, el cáncer se ha convertido en un reto importante para los

investigadores, no solo por la complejidad del tratamiento sino por los efectos no deseados de los mismos.

El cáncer es una enfermedad celular que se caracteriza por la división y transformación descontrolada de células, evasión de la apoptosis, invasión aledaña, angiogénesis y finalmente metástasis. El término “cáncer” abarca varias patologías de diversos orígenes, como cáncer de próstata, leucemias, osteosarcomas, mielomas entre otras, cada una de estas patologías expresa manifestaciones clínicas diferentes, sin embargo, gracias a los avances tecnológicos se ha podido establecer semejanzas entre los diversos tipos de cáncer (Sánchez et al., 2015).

Al principio del descubrimiento de la enfermedad, se comprobó que el tejidocanceroso estaba formado por células morfológicamente afectadas y se estableció que la causa de esta enfermedad era producto de lesiones celulares. En la actualidad el cáncer es considerado como un desorden de células que dividen anormalmente y de forma autónoma, que conduce a la formación de agregados denominados tumores que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Todo este proceso de transformación de células normales a células altamente malignas se origina en alteraciones a nivel del material genético es decir mutaciones (Sánchez et al., 2015).

Componentes aislados de venenos de serpientes han demostrado satisfactorias aplicaciones para el tratamiento de diversos tipos de cánceres humanos. Ya que se ha experimentado el efecto de venenos de serpientes sobre cultivos de células tumorales y algunos de estos experimentos ya se encuentran en la fase I y II de investigación. Diversos estudios han establecido proceso de actuación de los venenos de serpientes sobre las células tumorales, por ejemplo, se produce el aumento de la afluencia de iones de  $Ca^{++}$ , inducción de la liberación de citocromo C, aumento o disminución en la expresión de las proteínas que

controlan el ciclo celular, daño en la membrana celular, prohibición de la formación de fibrina, inducción de la apoptosis y control del tamaño del tumor, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos para frenar la proliferación celular, disminución de la expresión y actividad de las metaloproteasas de la matriz extracelular y bloqueo de las integrinas para evitar la migración, invasión y el potencial antigénico (Ortiz-Prado et al., 2015).

Las desintegrinas presentan bajo peso molecular y se encuentran formando parte de los dominios en las metaloproteasas de la clase P- II, obtenidas a partir de venenos de serpientes de las familias *Atractapidae*, *Elapidae*, *Viperidae* y *Colubridae*.

Anteriormente estudios iniciales descubrieron la capacidad de las desintegrinas para inhibir la agregación plaquetaria. Sin embargo, luego se observó que prevenían la adhesión de líneas celulares tumorales a los componentes de la matriz extracelular.

Por ejemplo, la **contortrostalina** es una desintegrina aislada del veneno de *Agkistrodon contortrix*, evita la adhesión celular e inhibe su interacción con el tejido circundante, lo que resulta en la disminución de la motilidad y de la invasión celular, reduce la densidad de la microvasculatura en líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-435, bloqueando su crecimiento. Asimismo, inhibe, in vitro, la angiogénesis del glioblastoma multiforme, un tipo de cáncer resistente a la cirugía, radiación y quimioterapia, al unirse fuertemente a las integrinas responsables de la cascada de señalización vía FAK (Ortiz-Prado et al., 2015; Vivas et al., 2012a).

Sheu et al., 1997 reportaron por primera vez la actividad antiangiogénica de una desintegrina, **triflavin** obtenida de la serpiente *Trimeresurus flavoviridis* que inhibía la angiogénesis sobre las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) mediante la unión a la integrina  $\alpha\beta3$  de una forma más efectiva que un anticuerpo específico. Ciertas investigaciones en diferentes venenos ofídicos demostraron que las desintegrinas pueden inhibir,

de forma dosis/dependiente, la angiogénesis que es el proceso clave para el desarrollo de cualquier tipo de cáncer.

**Echistatin** es una desintegrina monomérica obtenida de la serpiente *Echis carinatus* que impide la formación de capilares en modelos de membrana corionalontoidea (CAM). Se une a la integrina  $\alpha V\beta 3$ , en las células T24, de carcinoma de vejiga humana, e inhibe la adhesión a láminas de fibronectina y también desprende la fibronectina de células GD25 de ratón induciendo su apoptosis por medio de la disminución de los eventos de fosforilación en la vía FAK (Vivas et al., 2012a).

El **saxatilin**, una desintegrina sintetizada a partir del veneno de la serpiente *Glodyus saxatilis*, inhibe la angiogénesis y la proliferación celular de melanomas en ratones e inhibe la proliferación de líneas celulares de cáncer ovárico humano inducida por TNF- $\alpha$ , evidenciando un posible mecanismo de inhibición de la angiogénesis al bloquear la acción de quimoquinas. Inhibe también la liberación del PDGF-AB impidiendo la adhesión plaquetaria activadas por colágeno y bloquea el efecto angiogénico de líquido derivado de plaquetas que promueve la migración e invasión en HUVEC (Vivas et al., 2012a)

La **obtustatin y lebestatin**, son otras desintegrinas, que poseen la habilidad de bloquear los procesos centrales de la angiogénesis y la progresión tumoral, actuando como antagonistas de las integrinas  $\alpha 1\beta 1$  en estudios in vivo (usando modelos murinos y CAM). Obustatin inhibe el desarrollo de nueva vasculatura en modelos CAM, el desarrollo de carcinoma pulmonar de Lewis, así como también la adhesión de los eosinófilos al colágeno tipo IV (Vivas et al., 2012a).

El **accutin** (de *Agkistrodon acutus*), inhibe la adhesión y migración de HUVEC, exhibiendo además efectos antiangiogénicos tanto in vitro como in vivo (sobre modelos CAM).

El **salmosin** (de *Agkistrondon halys*), actúa reduciendo la metástasis en el cáncer pulmonar, en líneas celulares SK-Mel 2, previniendo el crecimiento de melanomas al unirse a la integrina  $\alpha V\beta 3$ .

En células cancerígenas de pulmón, la desintegrina DisBa01 (de *Bothrops alternatus*) inhibe la angiogénesis inducida por el FGF mediante su unión a la integrina  $\alpha V\beta 3$ . DisBa01 inhibe la adhesión de la línea celular 1 de endotelio microvascular humano (HMEC-1) y de la línea celular de melanoma murino B16F10 (Vivas et al., 2012a).

El **bitistatin** (de *Bitis arietans*) impide la proliferación de carcinomas mamarios en ratones al unirse a las integrinas  $\alpha V\beta 3$  y  $\alpha IIb\beta 3$ . **Trigramin** (de *Trimeresurus gramineus*) inhibe el crecimiento de las células cancerígenas de mama MDA-MB-231 e impide el acceso de células tumorales a la lámina basal. **Agkistin**, (de *Agkistrondon halys*) en modelos CAM, muestra un marcado efecto antiangiogénesis sin afectar los vasos sanguíneos preexistentes. Asimismo, impide la formación del tubo sanguíneo en un cultivo de células endoteliales aórticas hechas en geles de colágeno (Vivas et al., 2012a).

#### 4.2.2. METALOPROTEASAS Y SU ACTIVIDAD HEMORRÁGICA.

Un estudio realizado en la Universidad de Costa Rica, en el año 2019, planteó que la Csh1, una metaloproteasa hemorrágica tipo P-III purificada del veneno del vipérido *Crotalus simus*, induce hemorragia pulmonar por la degradación de la membrana basal de los capilares alveolares y de la inflamación que produce en el tejido. El estudio consistió en inducir la hemorragia pulmonar con Csh1 en un modelo murino; se realizaron estudios histológicos, se analizaron los componentes de la lámina basal de la microvasculatura pulmonar. Se observó la presencia de componentes de degradación de la membrana alveolo-capilar en muestras expuestas a la toxina, lo que sugiere una contribución de la toxina a la pérdida de la integridad de esta barrera, tanto por

su actividad proteasa intrínseca como por otros mecanismos. Estos hallazgos sugieren que la hemorragia pulmonar sistémica producida por la acción de la CsH1 se debe tanto a su acción degradativa como proteinasa además de la reacción inflamatoria que se genera en el tejido pulmonar (Castro simas, 2019).

#### 4.2.3. METALOPROTEASAS Y LA COAGULACIÓN.

Los venenos de serpientes también intervienen en la agregación plaquetaria mediante la inhibición y la inducción de actividades fibrinolíticas para generar hemorragia. Algunos estudios determinaron que los venenos de las serpientes tienen compuestos capaces de activar o inactivar los factores de coagulación. En base a esta determinación, se han hecho estudios acerca del efecto de los venenos de serpientes y su relación con el accidente cerebro-vascular, estableciendo que ciertos derivados del veneno de serpiente tienen un efecto antagónico sobre la glicoproteína denominada GpIb, la cual es una proteína de unión al factor de Von Willerbrand, y al inhibir esta proteína se impide la adherencia de las plaquetas a la pared del vaso dañado evitando el accidente cerebro-vascular. Por lo tanto, los compuestos aislados del veneno de serpiente son considerados candidatos idóneos para desarrollar un fármaco que se utilice para la prevención y/o tratamiento de enfermedades causadas por trombos. Por ejemplo, el **Ancrod** un medicamento aislado de la serpiente *Callosellasma rhodostoma* se utiliza para el tratamiento de accidentes cerebro-vasculares isquémicos. Diversos estudios en los laboratorios han demostrado que los ratones expuestos a esta sustancia disminuyen el déficit neurológico (Ortiz-Prado et al., 2015).

#### 4.2.4. METALOPROTEASAS Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

No existen estudios confirmados sobre la relación del veneno de serpiente y las enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, se han aislado toxinas de mamba verde (*Dendroaspis angusticeps*), que se han utilizado para estudiar diferentes enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, dichos estudios están enfocados en los diferentes roles fisiológicos de receptores muscarínicos. La hipótesis es que las toxinas de veneno de serpiente bloqueen de forma selectiva estos receptores para restablecer los movimientos normales en las personas que sufren dichas enfermedades (Ortiz-Prado et al., 2015).

#### 4.2.5. METALOPROTEASAS Y ACTIVIDAD ANALGÉSICA.

Se han comparado ciertas sustancias de venenos con la morfina, demostrando que tiene similitud de actividad analgésica incluso en dosis muy pequeñas y pueden reducir el dolor intenso en caso de pacientes con cáncer. La toxina denominada “**hannalgesina**”, fue extraída de la cobra real *Ophiophaus hannah*. Esta toxina tiene la capacidad de unirse a los receptores de opioides para causar un efecto analgésico 2700 veces más fuerte que la morfina, esta propiedad se debe a sus componentes peptídicos. También, la Cobrotoxin, es una neurotóxica aislada del veneno de la serpiente *Naja atra* que tiene propiedades analgésicas independientemente si existen o no receptores opiáceos, es por ello, que en ciertas situaciones es mejor sustituir a la morfina, con la ventaja de disminuir o eliminar los efectos de abstinencia y dependencia que conllevan los fármacos opiáceos (Ortiz-Prado et al., 2015).

## 4.2.6. METALOPROTEASAS E HIPERTENSION ARTERIAL.

Al analizar el comportamiento del veneno en el organismo tras una mordedura de serpiente, se produce alteración de la presión arterial, como consecuencia del bloqueo neuromuscular, de la estimulación colinérgica y filtración vascular provocando hipotensión, baja perfusión sanguínea, shock y hasta la muerte del paciente. Estas determinaciones han permitido a los científicos estudiar los venenos de serpientes con el fin de buscar la causa molecular de la hipotensión, obteniendo resultados con éxito, sintetizando una molécula capaz de bloquear la enzima convertidora de angiotensina, a la cual lo denominaron captopril (Ortiz-Prado et al., 2015).



## Resultados.

**Tabla 1.** Resumen sobre las aplicaciones biotecnológicas de las metaloproteasas del veneno de serpientes.

<b>Especie de Serpiente</b>	<b>Tipo y nombre de la toxina</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
<i>Agkistrodon contortrix</i>	Desintegrina Contortrostalina	Cáncer	Evita la adhesión celular e inhibe su interacción con el tejido circundante, provocando la disminución de la motilidad y de la invasión celular.
<i>Trimeresurus flavoviridis</i>	Desintegrina Triflavin	Cáncer	Inhibe la angiogénesis sobre las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) mediante la unión a la integrina $\alpha\beta3$ de una forma más efectiva que un anticuerpo específico.
<i>Echis carinatus</i>	Desintegrina Echistatin	Carcinoma de vejiga	Impide la formación de capilares en modelos de membrana corionalontoidea (CAM). Se une a la integrina $\alpha\beta3$ , en las células T24, de carcinoma de vejiga humana, e inhibe la adhesión a láminas de fibronectina.
<i>Glodyus saxatilis</i>	Desintegrina Saxatilin	Cáncer ovárico	Inhibe la angiogénesis y la proliferación celular de melanomas en ratones e inhibe la proliferación de líneas celulares de cáncer ovárico humano

			inducida por TNF- $\alpha$ , evidenciando un posible mecanismo de inhibición de la angiogénesis al bloquear la acción de quimoquinas.
<i>Agkistrodon acutus</i>	Desintegrina <b>Accutin</b>	Cáncer	Inhibe la adhesión y migración de HUVEC, exhibiendo además efectos antiangiogénicos tanto in vitro como in vivo (sobre modelos CAM).
<i>Agkistrondon halys</i>	Desintegrina <b>Salmosin</b>	Cáncer	Actúa reduciendo la metástasis en el cáncer pulmonar, en líneas celulares SK-Mel 2, previniendo el crecimiento de melanomas al unirse a la integrina $\alpha V\beta 3$ .
<i>Bothrops alternatus</i>	Desintegrina DisBa01	Cáncer de pulmón	Inhibe la angiogénesis inducida por el FGF mediante su unión a la integrina $\alpha V\beta 3$ .
<i>Bitis arietans</i>	Desintegrina Bitistatin	Cáncer	Impide la proliferación de carcinomas mamarios en ratones al unirse a las integrinas $\alpha V\beta 3$ y $\alpha IIb\beta 3$
<i>Trimeresurus gramineus</i>	Desintegrina Trigramin	Cáncer de mama	Inhibe el crecimiento de las células cancerígenas de mama MDA-MB-231 e impide el acceso de células tumorales a la lámina basal.
<i>Agkistrondon halys</i>	Desintegrina Agkistin	Cáncer	En modelos CAM, muestra un marcado efecto antiangiogénesis sin afectar los vasos sanguíneos preexistentes. Asimismo, impide la formación del tubo sanguíneo en un cultivo de células endoteliales aórticas hechas en geles de

			colágeno.
<i>Callosellasma rhodostoma</i>	<b>Ancrod</b>	Accidentes cerebro-vasculares isquémicos	Diversos estudios en los laboratorios han demostrado que los ratones expuestos a esta sustancia disminuyen el déficit neurológico
<i>Ophiophaus hannah</i>	<i>hannalgesina</i>	Propiedades analgésicas	Esta toxina tiene la capacidad de unirse a los receptores de opioides para causar un efecto analgésico 2700 veces más fuerte que la morfina, esta propiedad se debe a sus componentes peptídicos.
<i>Dendroaspis angusticeps</i>		Enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer	Diversos estudios están enfocados en los diferentes roles fisiológicos de receptores muscarínicos

## CONCLUSIONES

En esta revisión se trataron temas importantes sobre el mecanismo de acción de las toxinas aisladas de venenos de serpiente, su potencial como blanco terapéutico y su utilidad en investigaciones biomédicas. De la literatura científica estudiada, es posible establecer que los componentes del veneno de serpientes presentan propiedades terapéuticas potenciales de gran utilidad para el desarrollo de nuevas moléculas enfocadas hacia los principales blancos de aplicabilidad clínica. El veneno de serpiente es una mezcla compleja de varias proteínas biológicamente activas, péptidos, enzimas y compuestos orgánicos e inorgánicos. Desde la antigüedad, se utilizaba el veneno de serpientes con fines medicinales. En Ecuador hay una gran biodiversidad de serpientes, pero el desarrollo científico técnico en este campo es aún incipiente y no existen reportes sobre el desarrollo de nuevas moléculas a raíz de los venenos encontrados en las principales especies de serpientes.

Es importante recalcar que la información encontrada permitirá a los investigadores toxicólogos, médicos, biólogos, químicos, microbiólogos, químicos farmacéuticos, entre otros profesionales, a seguir investigando sobre el mecanismo de acción de las toxinas y su rol en los envenenamientos, además de usarlas como dianas terapéuticas para el posterior desarrollo de moléculas con potencial terapéutico.

Se logró cumplir con los objetivos planteados, entender y analizar los aspectos fundamentales del envenenamiento por mordedura de serpientes como problema de salud pública que ha sido poco atendido, tomando en cuenta que este tipo de envenenamientos son consideradas emergencias médicas, ya que pueden causar parálisis, hemorragia, shock incluso la muerte de la víctima.

Por otro lado, se analizó uno de los componentes más importantes del veneno de serpientes, como son las metaloproteasas, si bien cumplen un papel importante en la degradación del fibrinógeno, sin embargo, las SVMPs causan daño en el sistema vascular provocando hemorragia, inhibición de la agregación plaquetaria y por consiguiente contribuyen con la depleción del fibrinógeno circulante. De esta manera, las metaloproteasas participan activamente en el proceso de la hemostasia.

Finalmente, de la literatura encontrada, se analizó el potencial biotecnológico del veneno de serpientes, encontrando información importante, acerca de los usos medicinales de los venenos de serpientes, como agentes antimicrobianos, anti fúngicos, y antivirales, para padecimientos como el cáncer, para la hipertensión arterial, para el Alzheimer y Parkinson, enfermedades tipo crónico degenerativas que causan la incapacidad del paciente, sin embargo, estas investigaciones todavía no se logran consolidar, es por ello que esta investigación marcará un precedente para los investigadores.

## BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS.

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2013). *Ficha Técnica Eptafibatida Mylan 0.75mg/ml solucion para perfusion EFG*.  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78788/FT\\_78788.html#9-fecha-de-la-primera-autorizaci-n-renovaci-n-de-la-autorizaci-n](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78788/FT_78788.html#9-fecha-de-la-primera-autorizaci-n-renovaci-n-de-la-autorizaci-n).

Alemán Iñiguez, J. M., & Mora Bravo, F. G. (2015). *Medicina del futuro en los venenos de animales. Ecuador como fuente importante de investigación*. 33(3), 89-99.

Andrade, M. J. O. (2020). Frecuencia del envenenamiento por mordeduras de serpientes y perfil sociodemográfico en una población de la Amazonía ecuatoriana y revisión de la literatura. *Práctica Familiar Rural*, 5(2), Article 2.  
<https://doi.org/10.23936/pfr.v5i2.152>

ANMAT. (2009). *Captopril En Vademecum Iqb*.  
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c014.htm>

Armugam, K., & Jeyaseelan, K. (2006). Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63, 3030-3041.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-006-6315-0>

Arnaud, G., Carbaial-Saucedo, A., & Pozas-Ocampo, F. (2019). *Comprendiendo el veneno de las serpientes de cascabel: Componentes, efectos y uso potencial*. 5(2).  
<https://doi.org/10.18242/anpscripta.2019.05.05.02.0003>

Aste, C. (2021). *El veneno de las serpientes como farmacopea natural*.  
<https://zaguan.unizar.es/record/111721?ln=es>

Ávila Villegas, H. (2017). *Serpiente de Cascabel Entre el peligro y la Conservacion*.

<https://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Ciga/libros2018/CD003263.pdf>

Cañas Dávila, A., & De Paz Cobo, D. A. (2016). Manifestaciones clínicas causadas por mordedura de serpientes. En *Serpientes venenosas: Lecciones aprendidas desde Colombia*. Fundación Valle del Lili.

Castro Castro, A. C. (2019). *Alteraciones en la microvasculatura y papel en la inflamación de la hemorragia pulmonar inducida por Csh1, una metaloproteasa del veneno de la serpiente Crotalus simus*. Universidad de Costa Rica. [https://www.lareferencia.info/vufind/Record/CR\\_c085d919f1a1ebddbaed15c54768281d](https://www.lareferencia.info/vufind/Record/CR_c085d919f1a1ebddbaed15c54768281d)

CIMA. (2014). *Ficha técnica eptifibatida mylan 0,75 mg/ml solución para perfusión efg*.

[https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/78788/FT\\_78788.html#:~:text=La%20eptifibatida%20est%C3%A1%20indicada%20para,o%20con%20las%20enzimas%20card%C3%ADacas](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/78788/FT_78788.html#:~:text=La%20eptifibatida%20est%C3%A1%20indicada%20para,o%20con%20las%20enzimas%20card%C3%ADacas).

EMA. (2009). *Ficha Técnica o Resumen de las características del producto*. Agencia Española de Medicamentos. <http://www.ema.europa.eu/>

Gamboa Córdova, K. J. (2018). *ACTIVIDAD ALEXÍTERA DE Lonchocarpus utilis A.C. Sm Y Mucuna cf. Elliptica SOBRE VENENO DE Bothrops atrox (PITALALA)*. [Tesis de Pregrado]. Universidad Politécnica Salesiana Sede Quito.

García-González, G., González, G. M., & Palma-Nicolás, J. P. (2019). Las proteasas de serina bacterianas y su implicación en la fisiopatología de la infección. *Revista del Laboratorio Clínico*, 12(3), 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2019.02.003>

Giraudó, A., Peichoto, M., & Roodt, A. R. (2014). *Diversidad e historia natural de serpientes de interés sanitario del nordeste argentino / Diversity and natural*. 10-20.

Maguiña-Vargas, C., Chinchá-Lino, O., Vilcapoma-Balbín, P., & Morante, D. (2020). *Actualización en clínica y terapia de mordedura de serpiente (ofidismo)*. 31, 48-55.

Moreno Royo, L. (2013). *Captopril, el primer caso de diseño racional de un fármaco*. [https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/te-interesa/captopril-el-primer-caso-de-diseno-racional-de-un-farmaco\\_104083\\_102.html](https://www.elfarmaceutico.es/tendencias/te-interesa/captopril-el-primer-caso-de-diseno-racional-de-un-farmaco_104083_102.html)

Navarrete Zamora, M., Silva Suárez, W. H., & Vargas Mas, E. A. (2010). *Las serpientes venenosas de importancia en la salud pública del Perú- The poisonous snakes of public health importance of Peru*. 11, 1-17.

Ochoa-Avilés, A., Heredia-Andino, O., Escandon, S., Celorio-Carvajal, C., Arias-Peláez, M., Zaruma-Torres, F., Caldeira, C., Soares, A., & Da Silva, S. (2020). Viperidae snakebites in Ecuador: A review of epidemiological and ecological aspects. *Toxicon: X*, 7, 100051. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100051>

Olaoba, O., dos Santos, P. K., & Selistre de Araujo, H. S. (2020). *Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): A structure-function update*. 7, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100052>

OMS. (2021). *Mordeduras de serpientes venenosas*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>

Ortiz-Prado, E., Molina, C., Ramírez, D., Espín, E., & Fierro, D. (2015). *Perspectivas actuales sobre el uso terapéutico del veneno de serpientes*. [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999866/am\\_01.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999866/am_01.pdf)

Pacco Rivas, F. L. (2018). *Aproximación proteómica de metaloproteasas a partir del veneno total de bothrops andianus: bioprospección terapéutica por análisis bioinformático* - 2018 [Universidad Nacional del Altiplano].



file:///C:/Users/Jessica%20Cisneros/Downloads/Pacco\_Rivas\_Franklin\_Luis.pdf

Pereañez, J. A., Patiño, A. C., & Henao-Castañeda, I. C. (2014). *Toxinas provenientes de venenos de serpiente: Blancos terapéuticos, herramientas en investigación biomédica y agentes con potencial terapéutico*. 1(1), 49-60.

Pereañez Jiménez, J. A., & Vargas Muñoz, L. J. (2009). Toxinas de serpientes con alto potencial terapéutico y su uso en la biomedicina. *Iatreia*, 22(4), 382-391.

Quesada Aguilera, J. A., & Quesada Aguilera, E. (2012). Prevención y manejo de mordeduras por serpientes. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 16(3), 369-383.

Rodríguez, J. (2016). *Captopril, El potente Agente Antihipertensivo concebido y desarrollado por un investigador argentino: Miguel Angel Ondetti*. 66(1), 31-33.

Sánchez, C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562.  
[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)

Sánchez, E. E., Girón, M. E., Guerrero, B., Uzcátegui, N. L., & Rodríguez-Acosta, A. (2015). Caracterización bioquímica y biológica del veneno de la serpiente Neotropical Macagua (*Bothrops Colombiensis*) de la región de Barlovento, estado Miranda, Venezuela. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 67(2), 0-0.

Sánchez, P. (2018, marzo 17). *Serpientes venenosas: Las Serpientes más terribles del mundo*. Los 100 Animales más peligrosos del mundo.  
<https://www.animalespeligrosos.com/serpientes/>

Santacruz-Ortega, P., & Salazar-Valenzuela, D. (2017). *Envenenamiento por mordeduras de serpientes en Ecuador*. <https://bioweb.bio/faunaweb/reptiliaweb/Ofidismo>

Savonitto, S., & Morici, N. (2011). Bivalirudina como anticoagulante durante intervenciones

coronarias percutáneas en síndromes coronarios agudos: Fortalezas y dudas. *Revista Española de Cardiología*, 64(5), 361-364. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.02.005>

Van de Velde, A. (2017). *Rol de las metaloproteinasas hemorrágicas en las alteraciones hemostáticas inducidas por el veneno de Bothrops alternatus*. [Tesis Doctoral]. Universidad Nacional del Nordeste (UNNE)).

Vargas Flores, T. I., & Rojas Coca, K. J. (2014). *Revista de Actualización Clínica*. 43, 2251-2255.

Vásquez Almazan, C. R., & Avendaño, C. (2009). *Manual para la identificación, prevención y tratamiento de mordeduras de serpientes venenosas en Centro América*.

Vignolo, G., & Mila, R. (2013). Antiagregación plaquetaria en los síndromes coronarios agudos. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 28(3), 461-473.

Vivas, D., Inga, R., & Yarlequé, A. (2012a). Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29(3), Article 3. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2012.293.376>

Yarlequé, M., Ortiz, C., Morante, Y., & Armando, Y. (2012). Estudio comparativo de algunas propiedades bioquímicas de venenos de serpientes de diferentes regiones del mundo. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 78(1), 27-36.

Zavaleta Martínez-Vargas, A. (2004). Mordedura de serpiente (Ofidismo): Un problema de salud en el Perú. *Revista Médica Herediana*, 15(2), 61-63.

Zúñiga Carrasco, I. R., & Caro Lozano, J. (2013). Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. *Evidencia Médica e investigación en Salud*, 6(4), 125-136.

