



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

El veneno de las serpientes como farmacopea natural

Snake venom as a natural pharmacopoeia

Autor/es

Carla Aste

Director/es

José Ignacio Martí Jiménez

Facultad de Veterinaria

2021/2022

ÍNDICE

TERMINOLOGIA	3
ABREVIATURAS FRECUENTES	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
1. LOS OFIDIOS.....	5
1.1 Evolución y clasificación taxonómica.....	5
1.2 Clasificación según la dentición de los ofidios	7
2. EL VENENO DE LOS OFIDIOS	10
2.1. Impacto global.....	10
2.2. Cuadros patológicos	11
2.3. Las toxinas.....	12
2.4. Composición.....	13
JUSTIFICACION Y OBJETIVOS:	16
METODOLOGÍA.....	17
RESULTADOS Y DISCUSION.....	18
1. El veneno de serpiente en trastornos del sistema hemostático	18
2. El veneno de serpiente en trastornos al sistema nervioso.....	24
3. El veneno de serpientes y su aplicación contra patógenos.....	26
4. El veneno de serpiente en la cosmética	29
CONCLUSIONES	30
CONCLUSIONS	30
VALORACION PERSONAL.....	31
Agradecimientos.....	31
BIBLIOGRAFÍA	32

TERMINOLOGIA

Para proveer una orientación taxonómica al lector, en cada especie de serpiente y solo en su primera aparición en la revisión, se indica en paréntesis su respectivo nombre de origen latín, acompañada de la unidad sistemática FAMILIA a la cual pertenecen y su categorización según la Lista Roja de Especies Amenazada de la International Union for Conservation of Nature (UICN). (Figura 1)

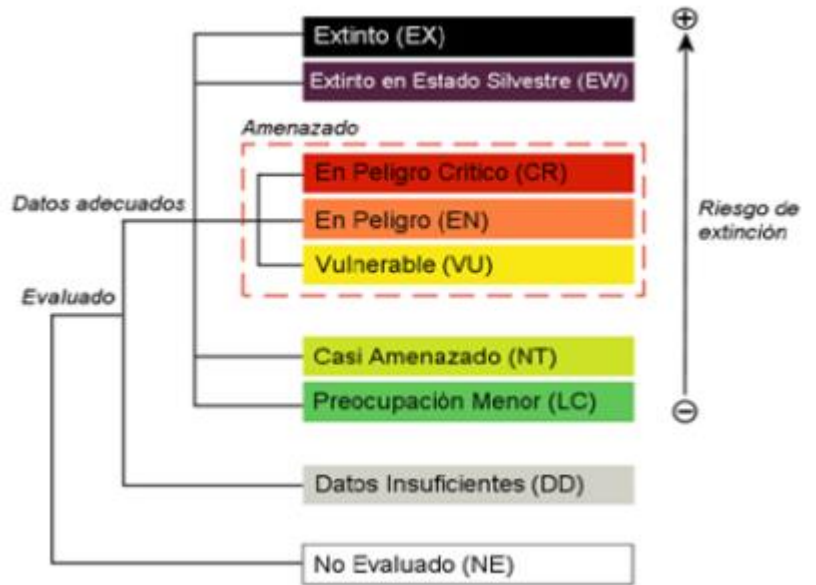


Figura 1: categorías según la Lista Roja de la UICN: Versión 3.1 (UICN, 2008).

→ P.ej.: Pitón Reticulada (*Malayopython reticulatus*, Pythonidae, LC).

ABREVIATURAS FRECUENTES

SV: snake venom

PLAs: fosfolipasas A2

MPs: metaloproteinasas

SPs: serina proteasas

3FTXs: péptidos de tres dedos

LAAOs: L-aminoácido oxidasas

CRISPs: proteínas secretoras ricas en cisteína

GP IIb/IIIa: glicoproteína IIb/IIIa

Ach: neurotransmisor acetilcolina

NACHR: receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina

RVV-V: Russell's viper venom factor V activator

RVV-X: Russell's viper venom factor X activator

RESUMEN

El veneno de animales es un mecanismo de defensa y, en ocasiones, letal para sus presas. Es útil para inmovilizarlas y tiene un papel importante en el proceso de digestión. Entre los animales venenosos se encuentran sanguijuelas, escorpiones, peces, lagartijas, dragón de Komodo y diversos ofidios, cuyos venenos pueden resultar útiles para el hombre como herramientas médicas, ya usados durante miles de años, especialmente en la medicina tradicional china. La presente revisión trata de, no sólo demostrar los efectos del veneno de los ofidios, sino de actualizar la farmacología de sus componentes y sus perspectivas terapéuticas frente a una amplia gama de condiciones fisiopatológicas. El veneno de serpientes se puede considerar una farmacopea natural de toxinas bioactivas, un cóctel complejo de componentes enzimáticos y no enzimáticos con funciones fisiopatológicas específicas. Las toxinas peptídicas son el componente más estudiado, capaces de dirigirse con alta selectividad y afinidad a canales iónicos, receptores de membrana y componentes del sistema hemostático. Debemos al veneno de serpientes muchos medicamentos, entre los más conocidos están los fármacos inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y algunos inhibidores de la agregación plaquetaria. Semejantes logros muestran que los venenos, en general, y el veneno de serpientes, en particular, pueden ser una fuente valiosa de nuevos componentes principales en el descubrimiento de fármacos. Sin embargo, al concluir la presente revisión, se destaca la exigencia de conocer más sobre estos animales y sus venenos, ya que se han identificado y caracterizado menos del 0,01% de toxinas del veneno de serpientes.

ABSTRACT

Animal venom is a defence mechanism and sometimes lethal to prey. It is useful for immobilising them and plays an important role in the digestion process. Poisonous animals include leeches, scorpions, fish, lizards, the Komodo dragon and various ophidians, whose venoms can be useful to humans as medical tools, used for thousands of years, especially in traditional Chinese medicine. The present review aims not only to demonstrate the effects of ophidian venom, but also to update the pharmacology of its components and its therapeutic prospects for a wide range of pathophysiological conditions. Snake venom can be considered as a natural library of bioactive toxins, a complex cocktail of enzymatic and non-enzymatic components with specific pathophysiological functions. Peptide toxins are the most studied component capable of targeting with high selectivity and affinity ion channels, membrane receptors and components of the haemostatic system. We owe many drugs to snake venom, among the best known of which are angiotensin-converting enzyme inhibitors and some platelet aggregation inhibitors. Such achievements show that venoms in general, and snake venom in particular, can be a valuable source of new building blocks in drug discovery. However, at the conclusion of the present review, the need to know more about these animals and their venoms is highlighted, as less than 0.01% of snake venom toxins have been identified and characterised.

INTRODUCCIÓN

En la naturaleza existen animales capaces de producir sustancias que alteran los procesos fisiológicos normales de otras especies; estas mezclas reciben el nombre de venenos. La mayoría de las especies animales venenosas se encuentran en diferentes filos como *Chordata* (reptiles, peces, anfibios, algunas aves y pequeños mamíferos como el ornitorrinco), *Arthropoda* (arácnidos e insectos), *Mollusca* (caracoles cono), *Echinodermata* (estrellas de mar y erizos de mar), *Cnidaria* (anémonas de mar, medusas y corales; Figura 2; Zhang, 2015). Los venenos se secretan y almacenan en glándulas exocrinas asociadas a un sistema de administración que controla diferentes funciones vitales para estos animales que incluyen capturar, matar y digerir presas, además de ser un mecanismo de defensa para garantizar su supervivencia. Un animal venenoso inyecta su veneno en otros organismos vivos a través de diferentes mecanismos como: espuelas, aguijones, espinas o colmillos, otros aún pueden lanzarlos cubriendo grandes distancias (Hickman *et al.*, 2006).

Hay más de 3.000 especies de serpientes existentes, de estas unas 600 son venenosas y se encuentran por casi todo el mundo, salvo en: Antártida, Groenlandia, Irlanda, Islandia, Nueva Zelanda y Terranova. Cada una de estas especies produce venenos que a menudo contienen hasta 100 moléculas diferentes. Se define "toxina" una molécula que, derivando de un animal, planta o microorganismo, es capaz de alterar el sistema fisiológico de la presa por su acción específica (Da Silva *et al.*, 2014). Un claro ejemplo son las perturbaciones ejercidas sobre la hemostasis. Existen toxinas, como las fosfolipasas A₂, serínproteasas y metaloproteasas que impiden el correcto funcionamiento de la cascada de coagulación. En 1971 se descubrió el péptido que dio origen al Captopril® y a partir de este hallazgo se empezó a considerar los venenos naturales como fuentes ricas en compuestos bioactivos, potencialmente útiles (Pereáñez Jiménez y Vargas Muñoz, 2009). Desde entonces, se identificaron un sinnúmero de proteínas con efectos agonistas o antagonistas sobre proteínas y receptores específicos. La especificidad de las diferentes toxinas puede servir como fuente de inspiración para el diseño de nuevas moléculas con actividad farmacológica como alternativas terapéuticas (Zhang, 2015).

1. LOS OFIDIOS

1.1 Evolución y clasificación taxonómica

Los reptiles, del latín *reptilis* -que se arrastra-, son un grupo de animales vertebrados muy antiguos puesto que viven en la Tierra desde hace al menos 300 millones de años. A pesar de que puedan nadar y bucear, se



Figura 2: árbol evolutivo del veneno ancestral en los filos de animales venenosos más conocidos (Zhang, 2015).

consideran animales terrestres, y fueron probablemente los primeros vertebrados en pisar la tierra. Los reptiles pueden ser de diferentes formas y tamaños, pero todos tienen un cuerpo cubierto de escamas o placas corneas formadas por una gruesa capa de queratina. Para que el animal pueda crecer, las escamas se renuevan periódicamente mediante la muda. Suelen poseer extremidades cortas o ausentes y una lengua con funciones táctil y olfatoria además de gustativa. Algunos tienen caparazón como las tortugas (Shine, 2013). Poseen una respiración pulmonar, circulación doble e incompleta y su fecundación es interna. La mayor parte de especies de esta clase de vertebrados son ovíparas, aunque ciertos saurios y varias especies de serpientes son ovovivíparas. Son animales ectotermos o “de sangre fría”, debido a que su temperatura corporal es variable y depende del ambiente externo. Sus tasas metabólicas son aproximadamente una décima parte de las de un endotermo de tamaño similar, lo que reduce enormemente sus necesidades energéticas.

En la actualidad se agrupa a los reptiles en el clado o rama evolutiva *Sauropsida*, existiendo cuatro órdenes bien diferenciados: *Crocodylia* (cocodrilos y caimanes), *Sphenodontia* (linaje de 200 millones de años cuyo único superviviente, llamado tuatara, sigue viviendo en las islas de Nueva Zelanda), *Quelonia* (tortugas marinas y terrestres) y *Squamata* (lagartos y serpientes; Vitt y Caldwell, 2012). Las serpientes representan un lagarto que, a lo largo de la evolución, ha sufrido una reducción y pérdida estructural, así como una especialización. Todas las serpientes carecen de extremidades externas, pero no todos los reptiles sin patas son serpientes. A diferencia de los lagartos, los ojos de las serpientes no tienen movilidad y carecen de párpados móviles. En su lugar, tienen una escama ocular: una membrana que envuelve al ojo y que cambian en cada muda. Algunas tienen incluso pupilas horizontales para aumentar el campo de visión. Las serpientes carecen de orificios auditivos externos, pero son sensibles a las vibraciones en el suelo que, captadas por su cuerpo, son transmitidas a los huesos del oído interno. Las vísceras son alargadas, los órganos pares del lado izquierdo son reducidos de tamaño y no tienen vejiga urinaria. Sin embargo, las serpientes poseen un mayor número de vértebras, un pulmón traqueal en la región del cuello y un sistema de conducción de veneno para someter a las presas (Pyron *et al.*, 2011).

Por lo tanto, las serpientes son reptiles pertenecientes al orden *Squamata* (reptiles escamosos) y suborden *Ophidia* o *Serpentes*, (Linnaeus, 1758) el cual comprende más de 27 familias (Tabla 1).

Dominio	<i>Eukaryota</i> , organismos formados por células eucariotas.
Reino	<i>Animalia</i> o <i>Metazoa</i> , organismos pluricelulares y heterótrofos.
Filo	<i>Chordata</i> , presencia de notocordio.
Subfilo	<i>Vertebrata</i> , animales con columna vertebral.
Superclase	<i>Gnathostomata</i> , vertebrados con mandíbulas.
Clase	<i>Reptilia</i> o <i>Sauropsida</i> (denominación más moderna), reptiles, vertebrados ectotermos.
Orden	<i>Squamata</i> , recubiertos de escamas; caracterizados por la ausencia de patas y el cuerpo muy alargado. Se originaron en el período Cretácico, entre 145 y 65 millones de años. Las serpientes de la familia <i>Pythonidae</i> son una excepción puesto que mantienen disminuidas extremidades vestigiales (Hickman <i>et al.</i> , 2006).
Suborden	Los dos infraórdenes principales <i>Scolecophidia</i> (serpientes ciegas) y <i>Alethinophidia</i> incluyen alrededor de 3600 especies ubicadas en aproximadamente 27 familias, cuyas más comúnmente conocidas son: <i>Colubridae</i> (serpiente del vino), <i>Elapidae</i> (cobra, mamba, coral), <i>Hydrophiidae</i> (serpientes marinas), <i>Viperidae</i> (víbora, boca de algodón, cascabel; Juckett y Hancox, 2002) La superfamilia <i>Colubroidea</i> es la más heterogénea, rica y extendida de todas las familias, incluyendo alrededor de más de 1800 especies. Se considera una superfamilia monofilética sobre la base de datos morfológicos y moleculares, estando compuesta por especies que comparten un mismo antepasado como origen (Pough <i>et al.</i> , 2004). Se precisa que la estructura jerárquica en familias y subfamilias sigue creando cuestiones controvertidas entre herpetólogos y lexicógrafos (Kelly <i>et al.</i> , 2003).

Tabla 1: taxonomía de las serpientes.

La clasificación taxonómica interna de las distintas familias de serpientes se basa en una multitud de caracteres anatómicos diferentes pero, en resumidas cuentas, las serpientes venenosas de importancia “médica” suelen pertenecer a cuatro familias: *Atractaspidinae* (Áspides de madriguera, ampliamente distribuidas en África, ± 60 especies), *Hydrophiidae* (serpientes de mar, ± 70 especies), *Elapidae* (elápidos, ± 360 especies) y *Viperidae* (reune dos subfamilias: *Viperinae* y *Crotalinae*, ± 340 especies; Silva, 2013)

1.2 Clasificación según la dentición de los ofidios

Las serpientes son excelentes depredadores que para alimentarse han de cazar a sus presas. Algunas de ellas lo hacen envolviéndolas y causándoles la muerte por estrangulamiento y asfixia, como la pitón reticulada (*Malayopython reticulatus*, *Pythonidae*, LC), los exponentes de la familia *Boidae* y muchas especies de talla grande. Sin embargo, otras están provistas de veneno con el que paralizan o matan a sus presas durante el

largo proceso de la deglución. Si el veneno no tiene efecto inmediato en la víctima, son capaces de localizarla después a través de su lengua bífida. Este órgano puede detectar una gran variedad de sustancias, enviar la información sobre las mismas al paladar y por medio del órgano de quimiorrepción de Jacobson, decodificar estos datos químicos y transmitirlos al cerebro. El veneno se considera por lo tanto un arma química utilizada eficazmente para la defensa y la depredación puesto que puede causar hemorragias profusas, necrosis y, en el peor caso, interrumpir la respiración de animales de mayor peso llevándolos a la muerte (Hickman *et al.*, 2006).

Las glándulas productoras de veneno se sitúan generalmente en la cabeza a ambos lados de la mandíbula y rodeadas por el musculo masetero y/o musculo temporal (Martín *et al.*, 1998). Están conectadas con colmillos especializados, por donde inyectan el veneno al morder a la víctima (Figura 3).

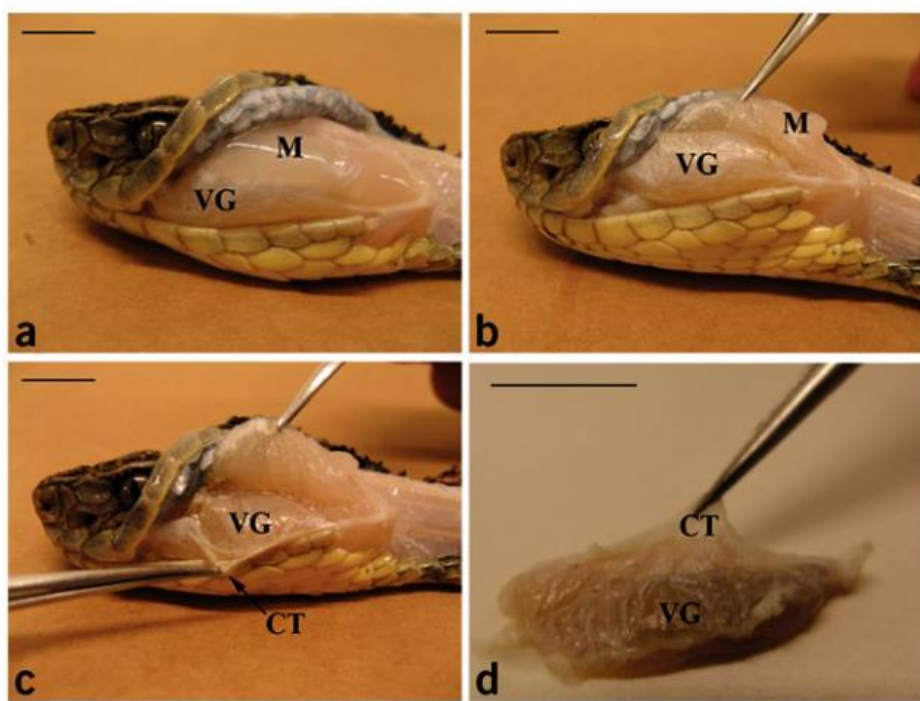


Figura 3: disección de la glándula del veneno de la serpiente Yararaca perezosa (*Bothrops jararaca*, *Viperidae*, LC) VG: glándula de veneno; M: músculo compresor; CT: tejido conjuntivo (Yamanouye *et al.*, 2007).

Los colmillos inoculadores del veneno aparecieron como una modificación de los dientes maxilares. Según el grado de especialización de la mandíbula y de estos colmillos, las diferentes especies de serpientes se pueden clasificar en cuatro grandes grupos (Figura 4):

1. *Aglifa*: "carente de surco", y es la condición más primitiva. Los dientes son macizos, todos similares entre sí en forma-tamaño y curvados hacia atrás para sujetar la presa. La ausencia de surcos y colmillos no les permite inocular el veneno, siendo en efecto la dentición típica de las especies no venenosas. Forman parte de este grupo boas, pitones y anacondas. Además de estas grandes constrictoras, sus representantes suelen ser serpientes inofensivas para el hombre (Vonk *et al.*, 2008).

II. *Opistoglifa*: “surco hacia atrás”, y corresponde a un sistema de inoculación del veneno rudimental. Las serpientes de este grupo poseen colmillos especializados en la parte posterior del maxilar, con surcos que canalizan el veneno, y apuntan hacia atrás (Jackson, 2003). Diferentes miembros de la familia *Colubridae* pertenecen a este grupo. Entre la herpetofauna opistoglifa ibérica destaca la culebra bastarda o de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*, *Lamprophiidae*, LC)

siendo uno de los ofidios europeos que alcanzan mayor tamaño. Las serpientes opistoglifas suelen ser inofensivas para el ser humano debido a que los colmillos especializados se encuentran en la parte más caudal de la boca. Aun así, existen especies, como el Boomslang (*Dispholidus typus*, *Colubridae*, LC), que llegan a ser mortales por su capacidad de abrir la boca hasta 170 grados. El veneno de los opistoglifos suele contener hemotoxinas (Fraser, Graham y Smith, 2006).



III. *Proteroglifa*: “ranurados hacia adelante”, los colmillos de este grupo son especializados y cortos en la parte anterior de la boca. Es la dentición propia de la familia *Elapidae*, a la que pertenecen cobras, mambas, búngaros, serpientes de coral, los elápidos australianos y serpientes marinas. Dentro de la familia *Elapidae* es casi obligatorio nombrar la cobra real (*Ophiophagus Hannah*, *Elapidae*, VU); su nombre en latín significa “comedora de serpientes” y de esta manera defiende el título de cuarta serpiente más venenosa al mundo. Entre *Elapidae*, algunas serpientes del género *Naja*, son capaces de escupir su veneno al contraer los músculos acoplados a las glándulas venenosas y llevan el nombre de cobras escupidoras (spitting cobras). El veneno de los proteroglifos suele contener neurotoxinas, pero muchos tienen también citotoxinas y algunos cardiotoxinas como en el caso de la cobra escupidora de cuello negro (*Naja nigricollis*, *Elapidae*, DD), presente en África central (Hickman *et al.*, 2006)

IV. *Solenoglifa*: “conducto acanalado”, y es la dentición más evolucionada. El maxilar es reducido y posee un par de colmillos tan desarrollados que pueden llegar a medir la mitad de la longitud del cráneo. Estos poseen un conducto interior. En condiciones normales los colmillos están en reposo contra el paladar, pero constan de una articulación que permite al animal sacarlos cuando abre la boca a 180 grados para morder. Esta dentición es exclusiva de la familia *Viperidae* como las serpientes de cascabel de la subfamilia *Crotalinae*, género *Crotalus*. El veneno es secretado por las glándulas ubicadas a ambos lados de la cabeza y expulsado por fuerza muscular. Son estas glándulas las que dan a la cabeza su característica forma ancha y triangular. El veneno no destaca por ser el más potente pero la anatomía de su aparato inyector les permite inocular grandes cantidades y puede ser mortal (Vonk *et al.*, 2008).

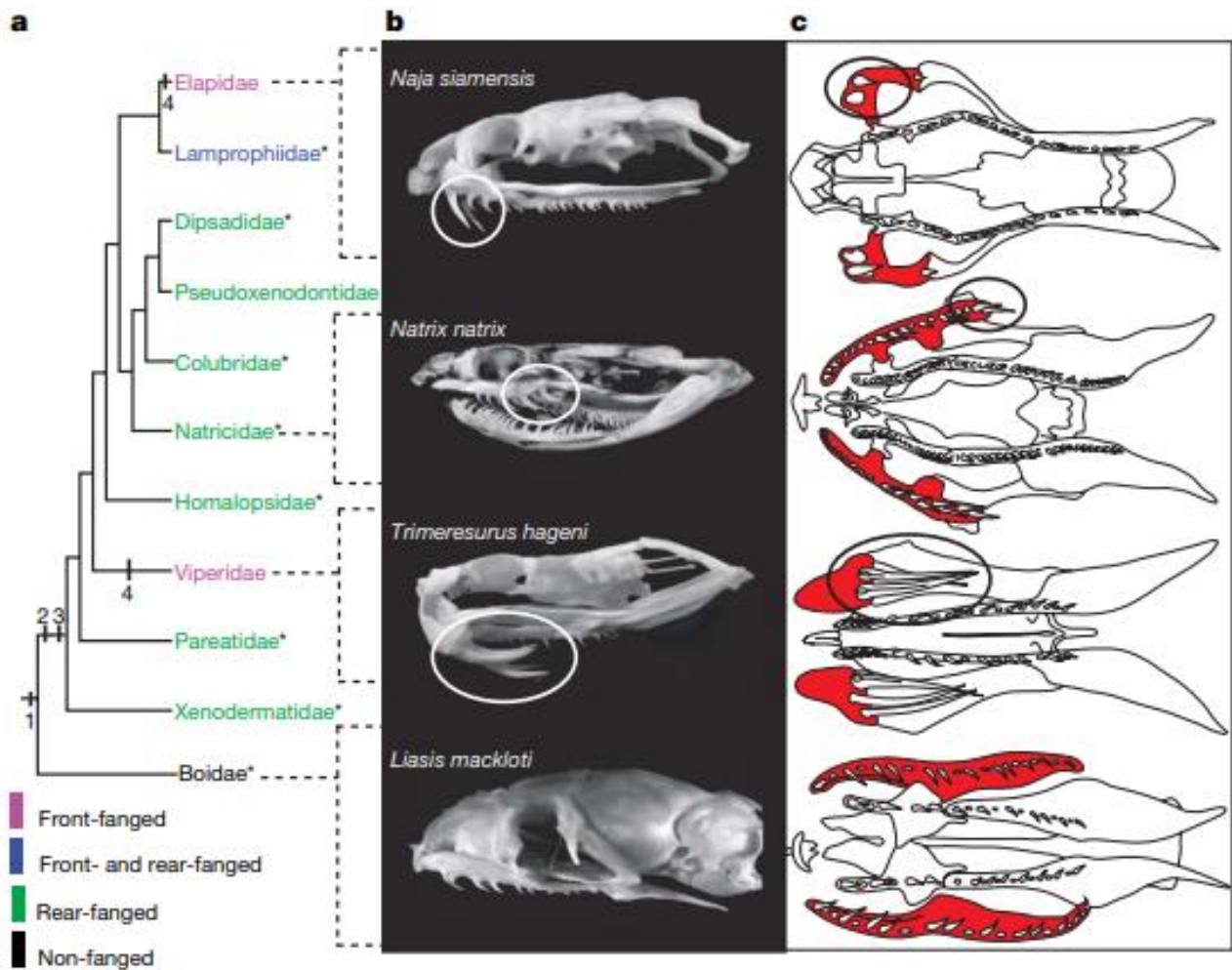


Figura 4: dentadura maxilar adulta de serpiente con posiciones relativas de los distintos tipos de colmillos. a, filogenia; b, c, cráneos adultos, vistas laterales (b) y vistas ventrales esquemáticas (c) con maxilar coloreado y colmillos en círculos (Vonk *et al.*, 2008).

2. EL VENENO DE LOS OFIDIOS

2.1. Impacto global

Los venenos han evolucionado durante millones de años fascinando por su heterogeneidad y eficacia a la comunidad científica. Por desgracia, el envenenamiento por serpientes es una carga importante para la salud y la economía en todo el mundo (Figura 5). Se estima que entre 1,8 y 2,7 millones de mordeduras de serpientes y alrededor de 81.410-137.880 muertes ocurren anualmente en nuestro planeta (Gutierrez *et al.*, 2017), un problema que se asocia principalmente con el trabajo agrícola, especialmente en el sur y sureste de Asia, África subsahariana, América Central y del Sur. Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO, 2017) presentó un procedimiento de acción para evaluar la seguridad y la eficacia de los productos anti ponzoñosos destinados a África subsahariana. El objetivo de aquí a 2030: reducir en un 50% mortalidad, amputaciones y discapacidades permanentes causadas por envenenamiento por mordeduras de serpiente. La misma WHO (2018) reconoció la mordedura de serpiente como una enfermedad tropical desatendida y prioritaria, cuya morbilidad y mortalidad afectan principalmente a personas menores de 30 años.

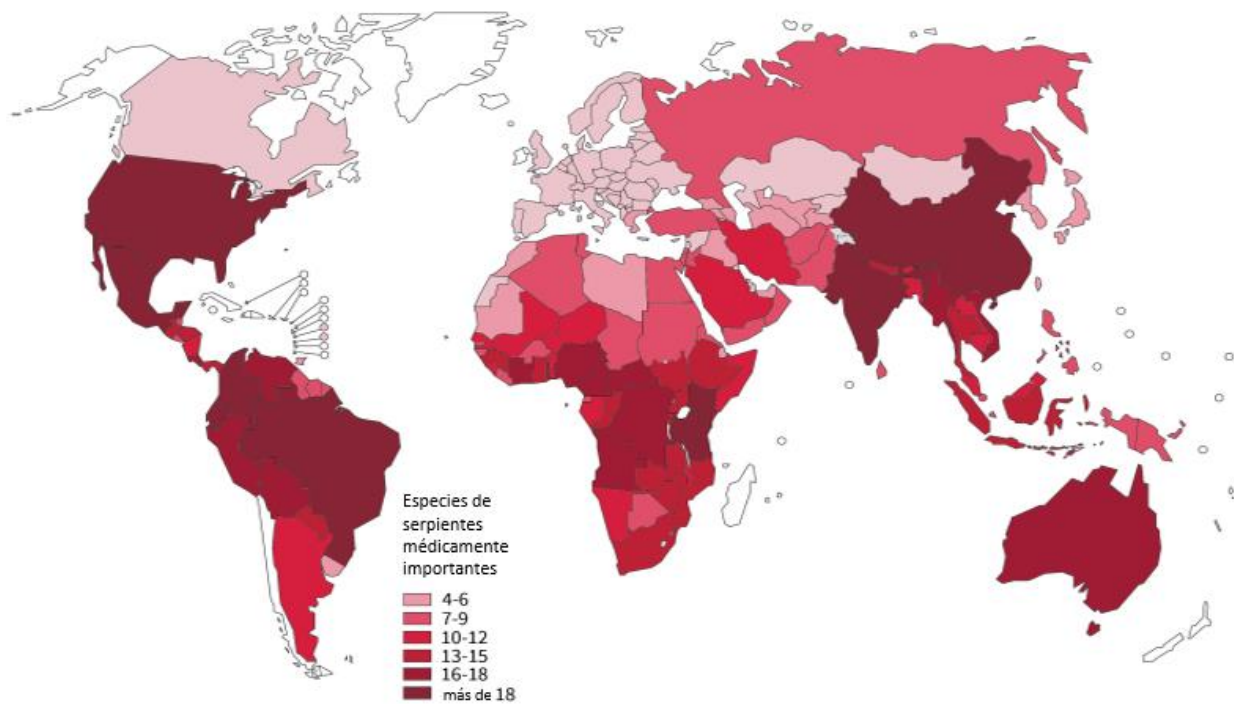


Figura 5: Abundancia relativa de especies ofídicas de importancia medica en todo el mundo. Control of Neglected Tropical diseases (NTD; World Health Organization, 2017).

2.2. Cuadros patológicos

Solo el 20% de las mordeduras de serpientes no implican inoculación de veneno y se denominan mordeduras "secas". La gravedad de los casos de envenenamiento se clasifica en una escala del I al IV y el epilogo del restante 80% de las mordeduras dependerá de factores dependientes del ofidio y del sujeto, entre ellos: severidad del dolor, coagulopatía, hipotensión, lugar de la mordedura, especie de ofidio, volumen de veneno inoculado, peso-edad-estado fisiológico de la víctima (Juckett y Hancox, 2002).

A pesar de la diferente composición de los venenos ofídicos, estos se clasifican en dos grandes grupos según los cuadros patológicos que ocasionan: hemotóxico y neurotóxico. Los dos cuadros están siempre acompañados de decaimiento, dolor e inflamación en el punto de inoculación debida a la acción de las metaloproteasas (Teixeira *et al.*, 2005). El veneno de todas las familias de serpientes puede provocar el cuadro hemotóxico, con excepción de la familia *Hydrophiidae*. Fosfolipasas A2, metaloproteasas, disintegrinas y lectinas afectan a células sanguíneas (en particular a linfocitos y plaquetas). Por otra parte, el cuadro neurotóxico es inducido por el veneno de las familias *Elapidae* y *Hydrophiidae*. En estos tipos de casos, hay que distinguir el mecanismo presináptico producido por una β -neurotoxinas del mecanismo postsináptico por las α y κ -neurotoxinas (Tsetlin y Hucho, 2004). Los dos mecanismos provocan de manera distinta una parálisis flácida que suele provocar la muerte del individuo que no recibe asistencia (Pérez *et al.*, 2008). Según la WHO (2018) el tratamiento de referencia para el envenenamiento es el uso del suero antiofídico. La obtención de los sueros se realiza mediante la inmunización de caballos. Este proceso se desempeña a través de inyecciones a concentración creciente de veneno previamente "ordeñado" (venom milking) de una o

varias especies de serpientes. A los 10 meses se extrae el suero sanguíneo que contiene los anticuerpos del animal inmunizado (aprox. 10 litros de sangre de cada caballo). Lamentablemente, el uso del suero antiofídico puede ser incluso más peligroso que la propia mordedura. La introducción de antígenos en un animal con un sistema inmunitario maduro es capaz de provocar unas reacciones por inmunocomplejos importantes o, en el caso más grave, la aparición brusca de un compromiso respiratorio y cardiovascular por reacción anafiláctica. Por esta razón, la administración de suero antiofídico se restringe al medio hospitalario y está precedida por una prueba de hipersensibilidad (Martín *et al.*, 1998).

2.3. Las toxinas

El veneno es una mezcla química compleja de componentes farmacológicamente activos. Dentro de las toxinas que componen el veneno, destacan: proteínas, péptidos, enzimas con actividades biológicas específicas y otras sustancias aún no identificadas. Sin embargo, la toxicidad del veneno generalmente está relacionada con pocas toxinas. Para que una toxina ejerza su efecto biológico tiene que poseer dos propiedades: la afinidad para unirse al receptor formando un complejo y la eficacia o actividad intrínseca, llamando de tal manera la capacidad de desencadenar su efecto tóxico una vez que se haya unido con un determinado receptor. Generalmente, un fármaco es capaz de producir un determinado efecto en un ser vivo si existe una interacción fisicoquímica, mediada por una macromolécula celular llamada receptor, entre primeros mensajeros y el propio fármaco. De manera parecida, las toxinas para poder iniciar sus efectos tienen que enlazarse con receptores, la mayoría de los cuales son proteínas relacionadas con hormonas, neurotransmisores y factores de crecimiento (Chippaux, Williams and White, 1991). Los péptidos del veneno de serpiente suelen ser moléculas estables, capaces de sobrevivir al entorno proteolítico de la glándula del veneno gracias a formación de enlaces disulfuro. Es esta estabilidad que los ayuda a alcanzar los receptores diana en el momento del envenenamiento. La elevada afinidad hacia un tipo de receptor es una enorme ventaja a la hora de usar los componentes del veneno en ensayos terapéuticos, permitiendo alcanzar de inmediato el objetivo, minimizando el riesgo de efectos secundarios. Además, las toxinas del veneno han demostrado ser herramientas inestimables en la determinación de la estructura y funciones de diferentes receptores fisiológicos (Lewis and Garcia, 2003).

La investigación sobre la composición del veneno de ofidios converge en que los venenos se componen de aproximadamente 100 a 500 compuestos farmacológicamente activos. Teniendo en cuenta estos números y siendo optimistas, hay alrededor de 10 a 50 millones de compuestos naturales que podrían usarse para el descubrimiento de fármacos. No obstante, se han identificado y caracterizado menos del 0,01% de estos compuestos y una gran proporción de toxinas actúa sobre receptores aún desconocidos. Adicionalmente, la mayoría de las toxinas conocidas se han descrito sólo de forma incompleta (Trim, Byrne and Trim, 2021).

2.4. Composición

Si un genoma es un conjunto completo de ADN dentro de una sola célula del organismo, el proteoma, es el conjunto completo de proteínas que se expresan durante la vida de una célula. El proteoma del veneno ancestral se ha ido diversificando a través de los siglos y, por efecto de mutaciones genéticas, deriva genética y selección natural, el veneno de cada especie se ha adaptado adquiriendo una toxicidad específica de presa (Tasoulis y Isbister, 2017). Las variaciones ambientales y la coevolución a largo plazo han creado una amplia diversificación de proteínas y toxinas peptídicas que actúan específicamente sobre los organismos diana. A menudo se han observado variaciones significativas en la composición de los venenos y en las moléculas tóxicas dentro de la misma especie animal a través de la recopilación de muestras de veneno recogidas en diferentes lugares y/o épocas. Finalmente, la composición del veneno de serpientes varía de manera interespecífica (Fry *et al.*, 2008) e intraespecífica. Los factores que más influyen en esta diversidad son: grupo etario (Dias *et al.*, 2013), género (Zelanis *et al.*, 2016), ubicación, dieta y época del año (Goncalves-Machado *et al.*, 2016). La diversidad y multifuncionalidad de las toxinas son el resultado de esta variabilidad (Gutiérrez *et al.*, 2017). Los investigadores y productores del suero antiofídico deben seleccionar las fuentes de veneno para asegurar la representación de todos los tipos requeridos dentro de cada remedio antisuero (Ferraz *et al.*, 2019).

Los componentes ubicuos del veneno de ofidios se categorizan comúnmente en familias dominantes y secundarias. Son parte de las familias dominantes las fosfolipasas A2 (SVPLA2s), metaloproteinasas de veneno de serpiente (SVMPs), serín proteasas de veneno de serpiente (SVSPs) y péptidos de tres dedos (3FTXs). Mientras que, a las familias secundarias pertenecen las proteínas secretoras ricas en cisteína (CRISPs), L-aminoácido oxidasas (LAAOs), péptidos de Kunitz, lectinas de tipo C, factor de crecimiento nervioso y factor de crecimiento endotelial vascular (NGF y VEGF), disintegrinas, péptidos natriuréticos, etc (Tasoulis y Isbister, 2017). Los péptidos son el componente más interesante del veneno de serpiente. Aun desconociendo el número exacto, probablemente correspondan a más del 90-95% del peso seco del veneno, incluyendo proteínas, péptidos enzimáticos y no enzimáticos, que se agrupan en diferentes familias según su estructura y función (Figura 6; Pérez *et al.*, 2008). Sin embargo, pese a que los miembros de una misma familia presenten importantes similitudes en sus estructuras primarias, secundarias y terciarias, pueden tener funciones farmacológicas distintas probablemente debido a sutiles variaciones en sus secuencias de aminoácidos (Munawar *et al.*, 2018).

Las proteínas enzimáticas son típicamente hidrolasas como: PLA2s, SVSPs, SVMPs o hialuronidasas, capaces de catalizar la hidrólisis de los enlaces químicos liberando productos biológicamente activos que actúan sobre la matriz extracelular, proteínas de membrana, moléculas de señalización de membranas o dentro de las células. Los componentes no enzimáticos incluyen: 3FTXs, las dendrotoxinas que bloquean los canales de potasio, y algunas miotoxinas capaces de destruir células por choque osmótico al formar orificios en sus

membranas. Otros componentes del veneno de serpiente son nucleósidos, cationes metálicos, carbohidratos, niveles muy bajos de aminoácidos libres y lípidos con menor actividad biológica (Bickler, 2020).

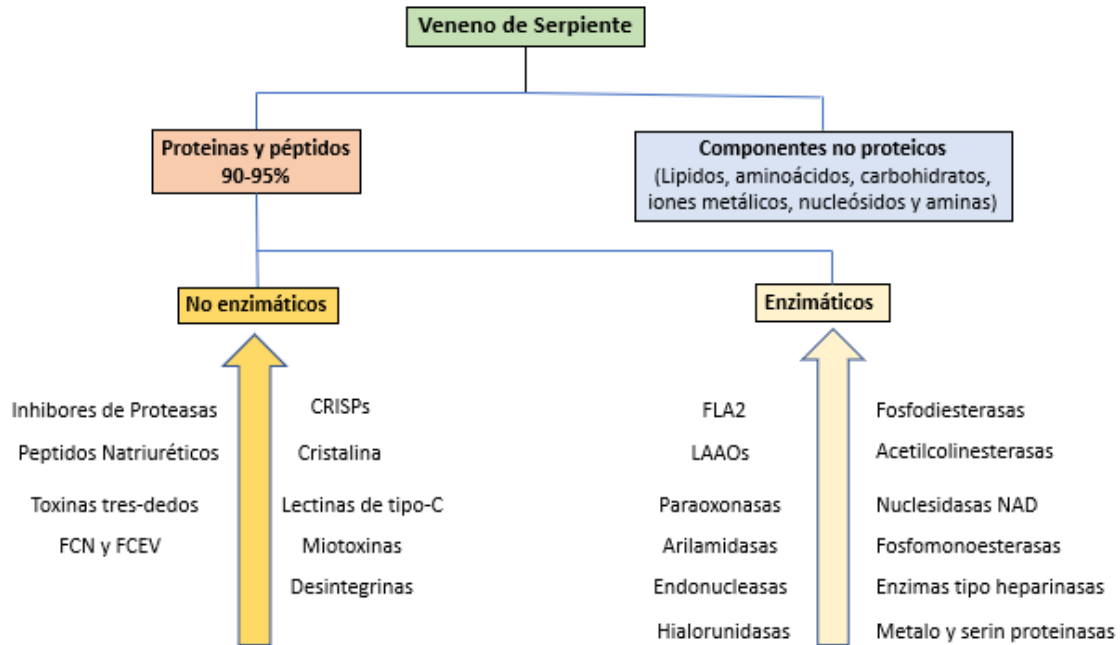


Figura 6: composición general del veneno de serpientes (Munawar *et al.*, 2018).

A la hora de entender los múltiples mecanismos de acción de los venenos de ofidios, es fundamental comprender que lo que se produce en el cuerpo del envenenado es una amplificación de señales que desregulan los mecanismos de inflamación, coagulación, neurotransmisión y supervivencia celular. En particular, las SVPLAs y las SVMPS extienden la lesión celular a través de la activación de un sistema de señalización endógeno que produce muchas secuelas crónicas. De este mecanismo de respuesta hacen parte el ácido araquidónico, el calcio intracelular, las citoquinas, los péptidos bioactivos y la dimerización de las proteínas homólogas del veneno y de la presa (Pereáñez Jiménez and Vargas Muñoz, 2009).

Metaloproteasas (SVMP) y serínproteasas (SVSP) del veneno de serpientes. Son enzimas proteolíticas que catalizan la digestión de proteínas y péptidos tisulares en aminoácidos. Estas actividades proteolíticas son típicas de las familias *Elapidae* y *Viperidae* y afectan especialmente el sistema hemostático.

- I. Las **SVMPs** representan el componente más abundante del veneno de *Crotalinae* y *Viperinae* teniendo un papel clave en la toxicidad global del veneno. Son proteínas de gran masa molecular, desde 22 kDa hasta más de 70 kDa y todas poseen por lo menos un dominio metaloproteína con una secuencia de unión a zinc y un bucle donde se sienta la metionina (Fox y Serrano, 2007). Las SVMP se clasifican en clases P-I, P-II, P-III y P-IV según su tamaño y presencia, organización o ausencia de diferentes dominios no proteínica (Serrano, 2013). Las enzimas de clase P-I son mucho menos hemorrágicas que las P-III, siendo que los dominios adicionales en esta última les permiten interactuar con más receptores de la membrana celular (Fox and Serrano, 2007). Es en

virtud de su tamaño que estas proteínas actúan predominantemente en el sistema circulatorio, desempeñando funciones para facilitar la dispersión de componentes del veneno de menor peso molecular (como las SVPLA2s) y amplificar la toxicidad de otros componentes del veneno (Markland y Swenson, 2013).

Entre los efectos tóxicos relevantes, destaca una intensa actividad pro hemorrágica, formación de edemas, y necrosis al degradar el tejido conectivo responsable de la integridad estructural de los vasos sanguíneos (Bickler, 2020). La destrucción de tejido trae consigo secuelas permanentes y alteraciones hemodinámicas graves que pueden finalizar con un verdadero choque cardiovascular (Serrano, 2013). Como consecuencia de la isquemia primaria por destrucción endotelial, las SVMPs inducen una severa necrosis muscular local asociada a pérdida de función. Provocan formación de ampollas llamadas “flictenas” alrededor del punto de inoculación por degradación proteolítica de la membrana basal entre epidermis y dermis (Jiménez *et al.*, 2008). Participan a la activación de la protrombina y del factor X de la coagulación, generando microtrombos, desfibrogenación y alteración de las pruebas de coagulación (Gutiérrez *et al.*, 2017). Además de estos efectos, las SVMP desencadenan y mantienen la inflamación; la evidencia de esto está en el aumento de las interleucinas, prostaglandina natural E2, factor de necrosis tumoral, y en cambios en las poblaciones de leucocitos y sus migraciones (Teixeira *et al.*, 2005). Además, las metaloproteinasas han sido estudiada ampliamente debido a las implicaciones para la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento del cáncer (Fields, 2019).

- II. Las **SVSPs** pueden considerarse toxinas multifuncionales debido a su amplia especificidad de sustrato, pudiendo interactuar sobre diferentes sistemas del organismo presa. Podemos clasificar los SVSP en diferentes subtipos dependiendo de su modo de acción. Hay enzimas de todos tipos: similares a la trombina y a la calicreína, activadores del plasminógeno e inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores de la proteína C, activadores de la protrombina, etc. Las enzimas similares a la trombina del veneno de serpiente o snake venom thrombin-like enzymes (SVTLEs) son la clase predominante de serínproteasas de los *Viperidae*, presentando una actividad similar a esa de la trombina humana. Otro tipo de SVSPs son las enzimas proteolíticas conocidas como calicreína serínproteasas las cuales juegan un papel importante en el control de la presión arterial: a través de la degradación de la angiotensina, ejercen una retroalimentación negativa sobre la vasoconstricción y, transformando bradicinínógeno en bradicinina, estimulan la vasodilatación (Kini, 2011). Actualmente se está estudiando el efecto de las SVSPs sobre la actividad de los canales iónicos, en la esperanza, de explorar, ampliar y promover sus aplicaciones potenciales en futuras investigaciones (Boldrini-França *et al.*, 2020).
- III. Las **fosfolipasas A2 (SVPLA2)** son los componentes del veneno de efectos múltiples más activos farmacológicamente. Estas enzimas hidrolíticas, calcio dependiente, causan cambios en la

permeabilidad de la membrana celular al escindir el enlace sn-2 de los glicerofosfolípidos liberando ácidos grasos volátiles y lisofosfolípidos (Bickler, 2020). En el caso de las mordeduras de serpiente, las enzimas SVPLA2s juegan un papel importante en la digestión, ejerciendo a su vez efectos neurotóxicos y miotóxicos sobre la presa (Harris y Scott-Davey, 2013). Las SVPLA2s actúan hidrolizando el éster de glicerol del ácido araquidónico unido a la membrana, generando ácido araquidónico libre. El ácido araquidónico es altamente reactivo y estimula: los miembros de la vía de la ciclooxigenasa, que involucran prostaglandinas y tromboxano; los miembros de la vía de la lipoxigenasa, que forman leucotrienos; y la regulación del grupo de enzimas del citocromo P450, incluidas las lipoxigenasas que forman ácidos hidroperoxi-eicosatetraenoicos y ácidos hidro-eicosatetraenoicos (Bickler, 2020).

- IV. Los **péptidos de tres dedos (3FTxs)** son neurotoxinas no enzimáticas y contribuyen casi únicamente a la inmovilización de la presa por su acción neuro y cardiotoxica. Las proteínas 3FTxs se encuentran predominantemente en venenos de elápidos. En las cobras reales y las mambas verdes orientales (*Dendroaspis angusticeps*, *Elapidae*, LC), las 3FTxs constituyen aproximadamente el 70% de las proteínas del veneno, mientras que en las serpientes coralinas del desierto (*Micrurus tschudii*, *Elapidae*, LC) un 95% (Tasoulis y Isbister, 2017). Las proteínas 3FTxs son antagonistas competitivos de alta afinidad para los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Bickler, 2020).

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS:

Los venenos de los animales han sido objeto de muchas investigaciones en los últimos 80 años, la mayoría de los cuales se han dirigido a comprender los mecanismos bioquímicos y fisiológicos por los que provocan sus consecuencias patológicas. Sin embargo, sólo en las últimas décadas se ha producido un disparo de interés hacia las toxinas del veneno y su potencial terapéutico.

Esta revisión bibliográfica se realiza para remarcar el papel importante del veneno de serpientes como biblioteca natural y altamente evolucionada de toxinas bioactivas, además de fuente alternativa para la producción de nuevos fármacos.

Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son:

1. Estudiar la información científica de los últimos años sobre los diferentes componentes del veneno de serpiente.
2. Conocer las principales toxinas y sus efectos sobre hemostasia, sistema nervioso y agentes patógenos. Asimismo, se pretende recopilar las diferentes aplicaciones, tanto actuales como previsibles a corto plazo, del veneno de serpiente, ya sean de uso clínico como diagnóstico.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica se han explorado y analizado artículos encontrados en diferentes bases de datos especializadas en ciencias de la salud como Pubmed, Science Direct, National Center for Biotechnology Information, Scientific electronic library online , Google Scholar y Dialnet, entre otros. Del mismo modo, se ha consultado libros en formato digital a través del buscador ALCORZE de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza. Las cifras exactas de nuevos casos y muertes por COVID-19 las conseguí en la página web: REUTERS - Global tracker COVID-19, enlace: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/es/>. Se consultó la Lista Roja de Especies Amenazadas de la UICN, señalando el estatus de conservación actual para cada una de las especies citadas. Todas las imágenes de serpientes provienen de la misma fuente: 123RF Stock Photos. (n.d.). *Banco de Imágenes: Fotos Libres de Derechos y Vectores - 123RF*. [online] Available at: <https://es.123rf.com/>. A continuación, se buscaron párrafos adicionales en los elencos bibliográficos de los estudios encontrados. La búsqueda se enfocó principalmente en las publicaciones en inglés y, solo de forma secundaria y marginal, en artículos en castellano y uno en italiano. Para eliminar las posibles discrepancias lexicográficas causadas por las diferencias en la clasificación taxonómica de las diferentes especies de serpientes y ontogenéticas de las toxinas de venenos, sólo se consideraron los relatos más recientes. En general, se escogieron artículos publicados después del 2000. Recorriendo las principales publicaciones en tema con esta revisión, se encontraron alrededor de 130.000 escrituras publicadas en diferentes bases de datos científicas usando las palabras claves “use of snake venom” y “snake venom”, en inglés o en español. También se pudo verificar como la mayoría de los artículos están relacionados con la oncología y los efectos del veneno ofídico sobre las células cancerígenas. Las palabras clave/keywords utilizadas fueron, en orden alfabético:

adverse effect; aggrastat; ancrod; anti-platelet drug; anti-venom serum; antibacterial peptides; antibiotic-resistant bacteria; anticancer peptides; anticoagulant treatment; antimicrobial peptides; antiophidic serum; antiplatelet therapy; antivenomics; batroxobina; blood coagulation; bothrops jararaca; bradykinin potentiating peptides; c-type lectin; captopril; clinic applications; clinical trial; cobratoxin; coronavirus; covid; crotamine; diseases; disintegrin; drug discovery; drugs; elapid; eptifibatide; hemotoxic venom; history of snake; integrilin; metalloproteases; neuromuscular paralysis; neurotoxic venom; neurotoxin; pharmacology; phospholipase a2; platelet aggregation; poisons; predicting antibacterial activity; proteome; proteomics; reptilia; snake venom peptides; snake venom proteins; snake venom proteomes; snake venoms; snakebite treatment; therapeutic applications; thrombosis; tirofiban; toxins; treatments; use of snake venoms; venom; venomous snakes; viper.

RESULTADOS Y DISCUSION

Desde mediados del siglo XX, se ha extraído, aislado y testado un número creciente de potenciales agentes terapéuticos a partir de toxinas de plantas, animales y microorganismos. Entre estos, el veneno de serpientes atrajo la atención de la industria farmacéutica. En las últimas décadas, se han derivado de las proteínas ofídicas una serie de fármacos que están actualmente en uso, con fines diagnósticos y/o clínicos, y otros que siguen en fase de desarrollo y ensayo.

El **Captopril®** se considera el primer caso de diseño racional de un fármaco. Vino aprobado exitosamente su uso terapéutico por la Food and Drug Administration (“Administración de Alimentos y Medicamentos”, FDA) de EE. UU en 1981. El fármaco demostró ser el medicamento de elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ya que tenía una alta afinidad por el sitio de unión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), con unos mínimos efectos secundarios (El-Aziz, Soares y Stockand, 2019). Su acierto se debe al análisis de la mordedura de la Yararaca perezosa que produce un descenso instantáneo de la tensión sanguínea. El Captopril® es un biomimético de un péptido potenciador de la bradisinina y funciona como inhibidor de la conversión de angiotensina I en angiotensina II (IECA; Peng *et al.*, 2005) Se utiliza para tratar la hipertensión arterial, trastornos renales en diabéticos y la insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio. Tras el Captopril®, los venenos de serpiente se han convertido en una importante farmacopea natural (El-Aziz, Soares y Stockand, 2019).

A continuación, se describirán diferentes efectos del veneno y aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de los mismos.

1. El veneno de serpiente en trastornos del sistema hemostático

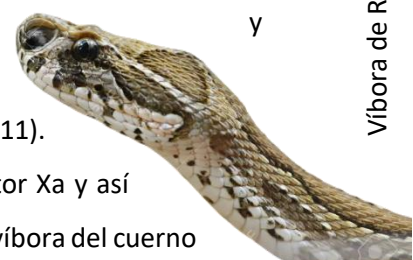
Las toxinas que afectan el sistema hemostático se pueden clasificar según su mecanismo de acción (Figura 7).

1.1. Coagulantes

1.1a. Activadores de los factores V y X de la cascada de coagulación

La víbora de Russell (*Daboia russelli*, *Viperidae*, DD) posee en su veneno ambos activadores. Russell's viper venom factor V activator (RVV-V) es una serínproteasa con preferencia por el factor V. Comparte el 33% de su homología con la cadena B de la trombina y el 68% con la batroxobina. Normalmente es un activador del factor V, pero se ha usado en ensayos diagnósticos para desestabilizar e inactivar este factor en el plasma. De esta forma, se puede preparar un reactivo de rutina que permita la determinación y estudio del factor V. Por otro lado, el Russell's viper venom factor X activator (RVV-X) es una metaloproteínasa P-IV que activa directamente el factor X (Nakayama *et al.*, 2011).

Se ha usado en procedimientos diagnósticos para convertir el pro-factor X en el factor Xa y así poder cuantificar esta proteína sanguínea. En estudios recientes acerca del veneno de víbora del cuerno



(*Vipera ammodytes ammodytes*, *Viperidae*, LC) se aislaron dos activadores del factor X de momento solo potencialmente útiles para el tratamiento de disfunción de los factores IXa o VIIa en medicina humana (Fox y Serrano, 2007).

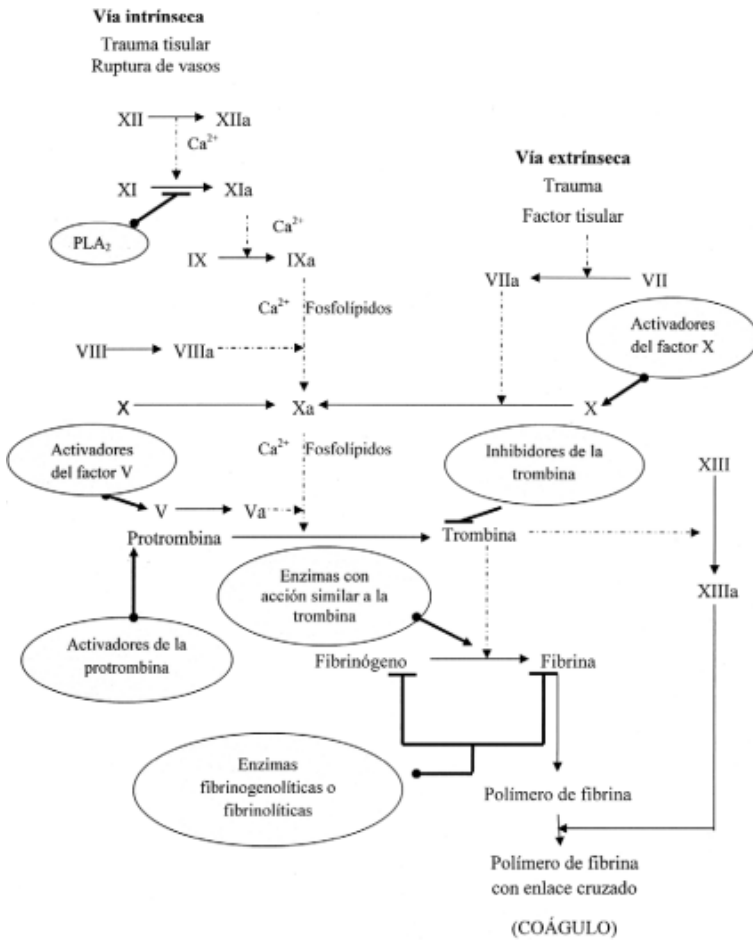


Figura 7: cascada de la coagulación sobre la cual actúan diferentes proteínas de venenos de serpiente (Pereáñez Jiménez y Vargas Muñoz, 2009).

1.1b. Activadores de la protrombina

Las proteínas activadoras del factor II de la cascada de coagulación, llamado protrombina, están clasificada en 4 grupos según la necesidad de depender de un cofactor para realizar su función. Al grupo A pertenecen las metaloproteasas capaces de activar solas la protrombina, como la ecarina aislada de la víbora gariba (*Echis carinatus*, *Viperidae*, LC) que no interfiere con la actividad de los demás factores de coagulación. Al grupo B pertenecen activadores proteicos cuya activación requiere Ca^{2+} , como la carinactivasa de la misma víbora gariba (Kini, Rao y Joseph,

2001). Al grupo C pertenecen las serínproteasas cuya activación requiere, además del Ca^{2+} , fosfolípidos; estas enzimas se encuentran en serpientes australianas de la familia *Elapidae* y las más estudiadas son las obtenidas del taipan (*Oxiuranus scutellatus*, *Elapidae*, LC) y de la serpiente marrón (*Pseudonaja aspidorhyncha*, *Elapidae*, DD). Finalmente, los activadores del grupo D requieren, además de Ca^{2+} y fosfolípidos, el factor Va de la cascada de coagulación y son homólogos estructurales del factor Xa (Rao, Joseph y Kini, 2002) Los activadores de la protrombina se emplean en estudios diagnósticos de: hidrólisis de la protrombina, preparación de meizotrombina, y en la obtención de formas no enzimáticas de trombina y meizotrombina. Un ejemplo práctico de empleo con fines diagnósticos es el uso de la ecarina (metaloproteinasas), aislada de la víbora gariba, para convertir la protrombina en meizotrombina.

Añadiendo esta toxina al plasma de pacientes en ensayos sobre el Dabigatrán etexilato, se consigue determinar el “tiempo de coagulación de la ecarina” (ECT). Dabigatran es un fármaco anticoagulante oral

Víbora gariba (*Echis carinatus*, *Viperidae*, LC)



usado en la prevención primaria de ictus y episodios tromboembólicos venosos que inhibiendo la meizotrombina, determina un aumento de los tiempos de coagulación proporcional al aumento de concentración del fármaco (Pereáñez Jiménez y Vargas Muñoz, 2009).

1.2. Anticoagulantes

Existen varias toxinas del veneno de serpiente, anticoagulantes directos o indirectos, responsables de hemorragias post envenenamiento (Kini, 2006). La capacidad de inhibir el proceso de coagulación es propia de: los activadores de la proteína C, los inhibidores de los factores de coagulación sanguínea IX y X y, por último, de las SVPLA2s puesto que los fosfolípidos son cofactores valiosos en numerosas transformaciones enzimáticas en las cascadas de coagulación. Entre los efectos dependientes de las SVPLA2s se encuentran la inhibición de la adhesión plaquetaria, la liberación de tromboxano, serotonina y difosfato de adenosina, la producción del ácido araquidónico y la inhibición de la formación del complejo protrombinasa. La evidencia del papel fundamental de las SVPLA2s en coagulopatías quedó demostrada por medio de ensayos de neutralización de los efectos coagulotóxicos del veneno de víbora del Cáucaso (*Vipera kaznakovi*, *Viperidae*, EN) con **Varespladib**[®]. Este agente antiinflamatorio es inhibidor específico de las isoformas IIa, V y X y de las SVPLAs y es validado contra 28 venenos de serpiente de importancia médica procedentes de seis continentes (Kini, 2005). El mecanismo de acción del Varespladib consiste principalmente en la interrupción del primer paso de la vía del ácido araquidónico de la inflamación. En estudios iniciales se señaló un potencial efecto favorable en lesiones ateroscleróticas en animales y una reducción de la LDL y de la proteína C reactiva en pacientes con enfermedad coronaria. Ahora es objeto de investigaciones como terapia potencial para diferentes enfermedades inflamatorias, entre ellas el síndrome coronario agudo y el síndrome torácico agudo (Zinenko, Tovstukha y Korniyenko, 2020).

Exanta[®] (**Ximelagatran**), derivado de las cobras, es un pro-fármaco que se convierte en melagatrán, un anticoagulante e inhibidor competitivo directo de la trombina. Su función es evitar la ruptura del fibrinógeno y la posterior formación del coágulo de fibrina. El melagatrán funciona como un agente directo, rápido, competitivo, potente, selectivo y reversible de la trombina humana (Motsch *et al.*, 2006).

1.3 Snake venom thrombin-like enzymes o enzima del veneno de serpiente con acción similar a la trombina (SV-TLEs)

El factor IIa, llamado trombina es una enzima serín proteasa cuya función es degradar el fibrinógeno a fibrinopéptidos (FPA y FPB) y a monómeros de fibrina. Además, es capaz de activar el factor XIII de la cascada de coagulación o factor estabilizante de la fibrina. Las SVTLEs imitan los efectos de la trombina, pero generalmente liberan solo el FPA (Matsui, Fujimura y Titani, 2000). Sin la hidrólisis de ambos fibrinopéptidos estas enzimas no son capaces de activar el factor XIII y esto hace que el sistema fibrinolítico hidrolice

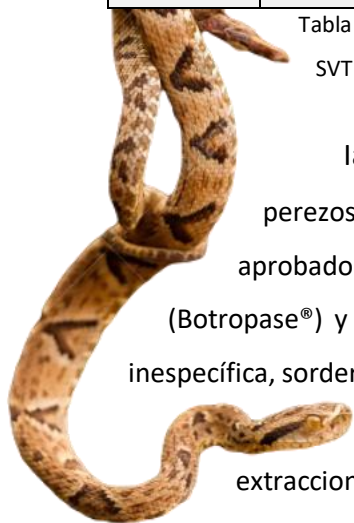
fácilmente los coágulos formados por ellos. Las SVTLEs más utilizadas, acompañadas por sus fármacos derivados, son (Tabla 2):

SVTLEs	Naturaleza	Especie productora	Fármaco registrado	Uso terapéutico
Batroxobina	Serinproteasa	Yararaca perezosa (<i>Bothrops atrox</i> <i>Viperidae, LC</i>)	Defibrase®/ Reptilase® o Botropase®	Infarto cerebral agudo Angina de pecho inespecífica Sordera súbita Aumento en la coagulabilidad de la sangre Herramienta diagnóstica
			Hemocoagulasa®	Tratamiento de hemorragias iatrogénicas
Ancrod	Serinproteasa	Víbora de fosetas malaya (<i>Agkistrodon rhodostoma, Viperidae, LC</i>)	Viprinex®	Ictus isquémico agudo
Fibrolasa	Metaloproteasa	Cabeza de cobre (<i>Agkistrodon contortrix, Viperidae, LC</i>),	Alfimeprase®	Oclusión arterial periférica aguda Rehabilitación del flujo en catéteres

Tabla 2: naturaleza, especie de serpiente productora, fármaco registrado y uso terapéutico de las principales SVTLEs (Fox y Serrano, 2007).

Ia. La batroxobina es una serinproteasa similar a la trombina y aislada de la Yararaca perezosa. El **Defibrase®/Reptilase®** es el fármaco derivado de esta toxina. Aunque no esté aprobado clínicamente en los EE. UU., se ha autorizado su uso en otros países, entre ellos Italia (**Botropase®**) y China. Se utiliza para el tratamiento de: infarto cerebral agudo, angina de pecho inespecífica, sordera súbita, pero también en todas aquellas situaciones en las que se desea un aumento en la coagulabilidad de la sangre a nivel local (epistaxis y hemorragias post extracciones dentales). Su función es prevenir la formación de nuevos coágulos mediante la reducción rápida y duradera de los niveles de fibrinógeno en plasma (Guo *et al.*, 2006). El fármaco es también una útil herramienta diagnóstica en estudios acerca de: conversión del fibrinógeno en fibrina, evaluación de los productos de degradación del fibrinógeno y hipofibrinogenemias (trastorno hemorrágico hereditario debido a un gen anormal heredado de uno de los padres, concretamente un bajo nivel de fibrinógeno, por el cual la sangre no coagulará normalmente; Waheed, Moin y Choudhary, 2017). En los laboratorios de análisis diagnóstico se utiliza para medir el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina al añadir una cantidad estándar de reptilasa, como alternativa al tiempo de trombina en muestras que contienen heparina.

Ib. Del mismo modo, **Hemocoagulasa®**, fármaco derivado de la Yararaca perezosa, está indicado para la prevención y/o tratamiento de hemorragias iatrogénicas, tras la radioterapia, diátesis hemorrágica en



trastornos hepáticos y hemorragias capilares. Es una mezcla de dos proteínas que funcionan en conjunto para promover la formación de coágulos (Funk *et al.*, 1971).

II. Ancrod, una serinproteasa similar a la trombina y derivada de la víbora de fosetas malaya (*Agkistrodon rhodostoma*, *Viperidae*, LC). **Viprinex**[®] es el agente desfibrinogénador derivado de esta toxina. Tiene un doble mecanismo de acción para abordar tres dinámicas en el ictus isquémico agudo: anticoagulación, evita la formación de coágulos; fibrinólisis, disuelve los coágulos existentes; mejora de la viscosidad de la sangre diluyéndola y optimizando el flujo sanguíneo al cerebro. Participó a diferentes ensayos para el tratamiento del ictus isquémico, infarto de miocardio y trombosis venosa profunda (Samsa *et al.*, 2002). Sin embargo, se ha suspendido el uso de Ancrod desde el 2017 debido a que los resultados en ensayos clínicos para el ictus isquémico ocasionaron incrementos en: riesgo de hemorragia intracerebral, reacciones de hipersensibilidad y, ocasionalmente, esplenomegalia por deposición de derivados de fibrinógeno escindido en el bazo. El fármaco se paró en fase III.

III. La fibrolasa, aislada de la serpiente cabeza de cobre (*Agkistrodon contortrix*, *Viperidae*, LC), tiene potencial como agente trombolítico pudiendo liberar al mismo tiempo FPA y FPB (Markland, 1998). La alfineprasa, **Alfineprase**[®], es una metaloproteasa fibrinolítica recombinante derivada de la fibrolasa con un dominio de unión de zinc. Tanto la fibrolasa como la alfineprasa tienen una actividad proteolítica directa contra la cadena alfa del fibrinógeno, siendo hasta 6 veces más rápida que los activadores del plasminógeno (precursor inactivo de la plasmina; Torres, 2001). La alfineprasa se experimentó para el tratamiento de pacientes con oclusión arterial periférica aguda (OAP). Se administraba mediante un catéter y directamente en el trombo para evitar la inhibición del fármaco por alfa2-macroglobulina, antiproteasa inhibidora de la plasmina (Han *et al.*, 2010). A pesar de los prometedores resultados de la fase II, los estudios sobre la alfineprasa para el tratamiento de la OAP y para la rehabilitación del flujo en catéteres venosos bloqueados se interrumpieron por falta de eficacia. Este caso pone de manifiesto los desafíos que traza la introducción de nuevos fármacos fibrinolíticos (Swenson *et al.*, 2004).



1.4 Moduladores de la agregación plaquetaria

Las enzimas fibrinolíticas se aislaron de los venenos de crótalos (cabezas de cobre, serpientes de cascabel, etc.) y elápidos (cobras) de Asia, América del Norte y América del Sur (Cañas *et al.*, 2021). La mayoría de las enzimas fibrinolíticas del veneno se consideran metaloproteinasas, siendo las restantes: SVSPs, SVPLA2 y finalmente las disintegrinas y las lectinas del tipo C. Las últimas dos son proteínas que, aunque no posean actividad enzimática, afectan la agregación de plaquetas (Wisner, Leduc y Bon, 2002).

Las disintegrinas son una clase de proteínas de bajo peso molecular y ricas en cisteína, presentes en el veneno de *Viperidae*. Poseen un motivo arginina–aspartato–glicina (RGD, integrin binding site) que les permite unirse a los receptores de las integrinas en las plaquetas. La glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) es la integrina de mayor expresión en la membrana celular de las plaquetas. Puede interactuar con cada una de las cuatro proteínas de adherencia que contienen el motivo RGD (fibrinógeno, fibronectina, factor de Von Willebrand y vitronectina), favoreciendo la agregación plaquetaria. Las disintegrinas aisladas del veneno de serpientes que contengan el RGD interfieren con la agregación plaquetaria, actuando como inhibidores potentes de la unión del fibrinógeno a las plaquetas activadas (Calvete *et al.*, 2005). Se ha utilizado la estructura de las disintegrinas como molde para el diseño de moléculas que se unan con alta afinidad al fibrinógeno endógeno (Fields, 2019). A través de estos experimentos se finalizó la aprobación de dos nuevos fármacos antiplaquetarios, derivados de disintegrinas ofídicas y miembros del grupo de inhibidores de la GP IIb/IIIa: El Aggrastat® (Tirofiban) y el Integrilin® (Eptifibatide; Lazarovici, Marcinkiewicz y Lelkes, 2019). El Aggrastat fue aprobado por la FDA en 1998, junto con el Integrilin®.

I. La **Eptifibatida (Integrilin®)** es un heptapéptido cíclico diseñado a partir de la secuencia KGD (Lys-Gly-Asp) de la disintegrina barbourina de la cascabel pigmea del sureste (*Sistrurus milarus barbouri*, *Viperidae*, *DD*). Inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y de otros ligandos de adherencia a los receptores de la GP IIb/IIIa. 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 y/o con las enzimas cardíacas elevadas (Curran y Keating, 2005).

II. El **Tirofiban (Aggrastat®)** se diseñó a partir de la disintegrina echistatina de la víbora gariba (Garsky *et al.*, 1989) y es un inhibidor no peptídico de la GP IIb/IIIa con acción dependiente de la dosis y alta especificidad. Está aprobado para el tratamiento de la isquemia coronaria aguda y, a menudo, en la prevención de las trombosis en pacientes intervenidos para inserción de stents en las intervenciones coronarias percutáneas (Sun *et al.*, 2021). Los estudios *in vivo* han mostrado que las disintegrinas son eficaces y de utilidad en los desórdenes cardiovasculares sin efecto perjudicial sobre el paciente (Rivas-Mercado y Garza-Ocañas, 2017). De momento se han identificado aproximadamente 60 disintegrinas del veneno de serpiente y los últimos ensayos demostraron que son capaces de unirse a la superficie de células tumorales (**Figura 8**). Los estudios sobre el cáncer y las disintegrinas de origen ofídico han mostrado que las plaquetas contribuyen al crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis (Swenson, Ramu y Markland, 2007).

Las lectinas del tipo C (sin registro comercial) son proteínas capaces de unirse específicamente y en presencia de calcio a determinados mono u oligosacáridos gracias a un dominio de reconocimiento de carbohidratos (CRD). Las proteínas semejantes a las lectinas del tipo C (CTLLP) no poseen el dominio de unión al calcio y al carbohidrato, pero si poseen varias actividades interesantes: actividad aglutinante eritrocitaria, adhesión a

proteínas plasmáticas, actividad mitogénica en linfocitos, unión a receptores plaquetarios induciendo tanto activación como inhibición de la agregación plaquetaria y reducción del flujo renal y flujo de filtración glomerular (Clemetson *et al.*, 2001; Elífió-Esposito *et al.*, 2007). Por su capacidad de interactuar con las plaquetas, las CTLLP se están tomando en consideración para la producción de compuestos útiles en el tratamiento y/o diagnóstico de alteraciones de la hemostasia (Lazarovici, Marcinkiewicz y Lelkes, 2019).

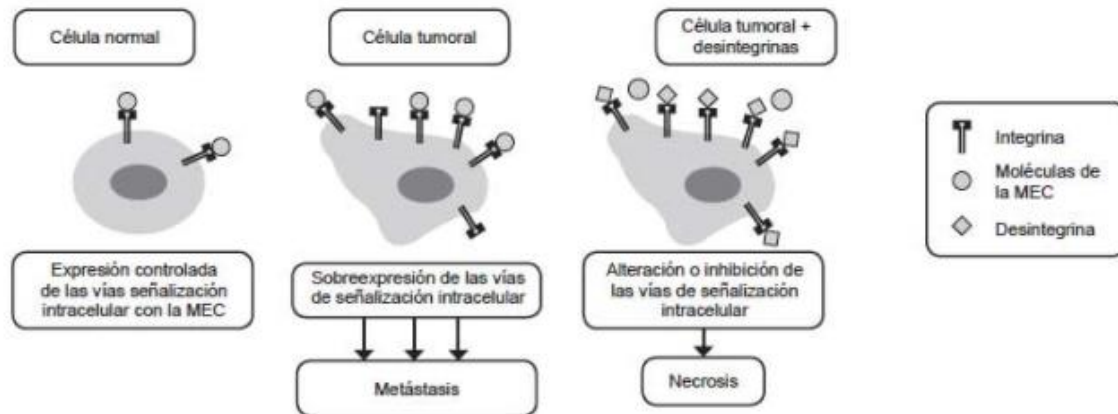


Figura 8: esquema de la expresión de las integrinas y mecanismo de acción sugerente de las disintegrinas (Vivas, Inga y Yarlequé, 2012).

1.5 **L-aminoácidos oxidasas (LAOs)** se encuentran en el veneno producido por las familias *Viperidae* y *Elapidae* y en mayor porcentaje en el veneno producido por la subfamilia *Crotalinae*. Son flavoenzimas que catalizan la desaminación oxidativa de un L-aminoácido al α -cetoácido correspondiente, con producción de peróxido de hidrógeno y amonio (Stábeli *et al.*, 2004). Los SV-LAOs (de venenos de serpientes) exhiben diversas actividades, como hemorragia, agregación plaquetaria, edema, apoptosis, acción antitumoral; además se han descrito actividades microbicidas y anti-VIH (Rodríguez-Acosta y Alexis, 2021).

2. El veneno de serpiente en trastornos al sistema nervioso

Las neurotoxinas se purificaron por primera vez a partir del veneno de serpientes en los años 50. La mayoría actúan sobre el sistema nervioso periférico a nivel de la unión que se produce entre el axón de una motoneurona y la membrana de una fibra muscular (sinapsis neuromuscular). De esta forma provocan una parálisis neuromuscular aguda (Silva, Hodgson y Isbister, 2017). La parálisis de los músculos esqueléticos, incluidos los músculos respiratorios, es el efecto principal de los venenos de la familia *Elapidae*, aunque aparezca clínicamente en varios tipos de envenenamiento por *Viperidae* (Tabla 3; Bickler, 2020).

Las neurotoxinas del veneno de serpiente provocan una estimulación inicial, previa a una parálisis flácida de tipo irreversible. Convencionalmente, estas neurotoxinas se clasifican según su lugar de acción en la unión neuromuscular en neurotoxinas presinápticas y postsinápticas (Pérez Nogués *et al.*, 2008).

Elapidae	Géneros: <i>Bungarus</i> (kraits), <i>Naja</i> (cobras), <i>Acanthophis</i> (víboras de la muerte australianas), <i>Oxyuranus</i> (taipanes), <i>Micrurus</i> (corales o serpientes de coral), <i>Notechis</i> (serpientes tigre australianas), etc.
Viperidae	Subfamilia <i>Crotalinae</i> (víboras de fosea) y género <i>Crotalus</i> (serpientes de cascabel), <i>Daboia</i> (víbora de Russell), género <i>Vipera</i> especie <i>V.aspis</i> (áspid), <i>V. ammodytes</i> (víbora del cuerno), <i>V.berus</i> (víbora común europea), etc.

Tabla 3: algunos géneros de serpientes famosas por ser productoras de veneno neurotóxico (Hickman *et al.*, 2006).

2.1. Las **β -neurotoxinas** o **n. presinápticas** afectan la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) de la membrana presináptica provocando un bloqueo de la transmisión nerviosa sin afectar la sensibilidad de la placa motora terminal a la ACh. Las neurotoxinas presinápticas son altamente tóxicas y llegan a producir: bloqueo de los músculos, parálisis flácida de la musculatura esquelética y, de forma grave, parálisis diafragmática con consiguiente muerte por insuficiencia respiratoria. La mayoría de estas están relacionadas con la actividad de las enzimas SVPLA2s (Harvey, 1990). Probablemente, entre las más estudiadas en estos años, está la β -neurotoxina del krait con muchas bandas de Taiwán (*Bungarus multicinctus*, *Elapidae*, LC; Bickler, 2020). Por otro lado, las neurotoxinas convulsina y giroxina provocan convulsiones y alteraciones vasculares, además de respiratorias (Rowan, Pemberton y Harvey, 1990). La crotoxina fue la primera toxina

de veneno purificada y cristalizada en 1938 de la víbora de cascabel austral (*Crotalus durissus terrificus*, *Viperidae*, LC; Su y Chang, 1984). La crotoxina se reveló capaz de producir mediadores lipídicos endógenos con efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Se ha empezado a explorar los efectos inmunitarios en el enfrentamiento de condiciones como la artritis, la diabetes, la esclerosis múltiple y los trastornos del comportamiento. Todavía falta mucho trabajo de investigación con un enfoque integrado y no solo toxicológico. De esta forma continuar comprendiendo mejor los

diferentes mecanismos de acción, la vía de administración, la dosis para la investigación de posibles aplicaciones terapéuticas en medicina humana y, porque no, veterinaria (Sartim, Menaldo y Sampaio, 2018).

2.2. Las **α -neurotoxinas** o **n. postsinápticas** afectan la membrana postsináptica y suelen causar muerte por asfixia. Al unirse con alta afinidad a los receptores nicotínicos postsinápticos de acetilcolina (nAChR) en la sinapsis neuromuscular esquelética bloquean la apertura de los canales iónicos de K^+ del botón terminal, interrumpiendo la transmisión neuromuscular. A diferencia del bloqueo presináptico, responde bien a la administración de antiveneno, siendo que la toxina actúa a nivel extracelular (Tsetlin, 1999). El estudio de las n. postsinápticas ha permitido identificar la estructura y función de los anticuerpos antireceptor de acetilcolina que impiden que el neurotransmisor ACh realice su función en la transmisión nerviosa. Los anticuerpos anti-AChR se producen en pacientes que sufren miastenia grave, una enfermedad



autoinmunitaria que causa debilitamiento en los músculos voluntarios. Aunque la α -bungarotoxina jugó un papel importante en la comprensión de la patología, siendo capaz de unirse irreversiblemente al AchR. Actualmente no existen fármacos que se utilicen en la clínica basados en neurotoxinas postsinápticas (Barber, Isbister y Hodgson, 2013).

2.3. Las **dendrotoxinas** son pequeñas proteínas no enzimáticas que se han aislado de *Dendroaspis sp.*, género de reptiles de la familia *Elapidae* distribuidos por África subsahariana, incluyendo cuatro especies de mambas que viven en los árboles. Las dendrotoxinas son agentes terapéuticos valiosos debido a su alta potencia y selectividad bloqueando los canales neuronales de potasio (Harvey, 2001). La alfa-dendrotoxina de la mamba verde oriental bloquea los canales de potasio Kv1.1, Kv1.2 y Kv1.6, mientras que la toxina K, de la mamba negra (*Dendroaspis polylepis*, *Elapidae LC*), bloquea de preferencia los canales del tipo Kv1.1. Las dendrotoxinas han sido excelentes marcadores de los diferentes subtipos de canales de K^+ , convirtiéndose en herramientas importantes para el estudio de estos. Dada la existencia de algunas condiciones fisiopatológicas asociadas a estos canales iónicos, cabe pensar que análogos de las dendrotoxinas pueden tener potencial terapéutico (Pereáñez Jiménez y Vargas Muñoz, 2009).

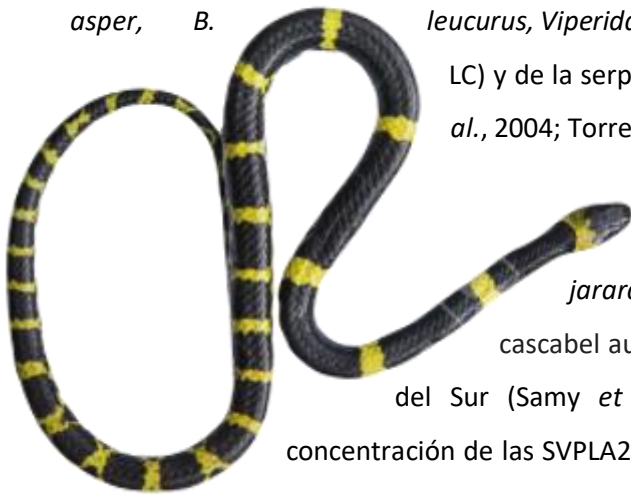
2.4. **Toxinas con actividad analgésica**. Los medicamentos analgésicos convencionales no cubren al 100% el dolor neuropático y están asociados a una gran variedad de efectos adversos, entre los cuales la abstinencia y dependencia que desencadenan las drogas opiáceas (Chen *et al.*, 2006). Por ello, se necesitan avances en la investigación de fármacos que hagan disminuir el dolor, como la hannalgesina, la crotalfina o similares. Algunos venenos en dosis muy pequeñas tienen una potente actividad analgésica, pareciéndose a la morfina. En este grupo se encuentra: la “hannalgesina”, aislada de la cobra real y capaz de inducir una analgesia 2.700 veces más fuerte que la morfina cuando se une a los receptores de los opioides; la crotalfina, aislada de la víbora de cascabel austral que administrada por vía oral e intravenosa en ratones de laboratorio, reveló una alta actividad analgésica y antinociceptiva en casos de dolor neuropático (Gutierrez, 2008); la cobrotoxina, aislada del veneno de ejemplares del género *Naja*, tiene posibles aplicaciones antiinflamatorias; y la conatocinas, siempre del género *Naja*, estudiada en modelos animales de dolor para Alzheimer, Parkinson o depresión.



3. El veneno de serpientes y su aplicación contra patógenos

Muchos estudios demuestran que múltiples componentes del veneno de serpientes poseen propiedades antimicrobianas, pudiendo ser empleados en el tratamiento de infecciones debidas a virus, protozoos, bacterias y hongos.

3.1. **Antimicrobiana.** Las bacterias son organismos procariotas, unicelulares y ubicuos. Representan el más amplio grupo de microorganismos patógenos, confirmándose como uno de los problemas sanitarios más importante y que más muertes provoca hoy en día. La continua evolución de la resistencia a los antibióticos ha aumentado la urgencia de encontrar nuevas soluciones en fuentes no tradicionales. Numerosos estudios se han centrado en las propiedades antibacterianas del veneno de serpientes, más del 58% de los cuales confirman resultados eficaces. Las dos familias de proteínas más estudiadas son las SVPLA2s y las LAAOs capaces de hidrolizar los fosfolípidos, teniendo efectos destructivos sobre la superficie celular bacteriana. Las LAAOs han sido purificadas del veneno de algunas especies del género *Bothrops* (*B. alternatus*, *B. pirajai*, *B. asper*, *B. leucurus*, *Viperidae*), del crótalo adamantino (*Crotalus adamanteus*, *Viperidae*, LC) y de la serpiente de Mulga (*Pseudechis australis*, *Elapidae*, LC; Stábeli *et al.*, 2004; Torres *et al.*, 2010) Por otra parte, las SVPLA2s han sido purificada del veneno del Krait rayado (*Bungarus fasciatus*, *Elapidae*, LC), de algunas especies del género *Bothrops* (*B. asper*, *B. jararacussu*, *B. pirajai*, y *B. moojeni*), y de la ya citada víbora de cascabel austral, habitante de matorrales, selvas y bosques de América del Sur (Samy *et al.*, 2012). La eficacia antibacteriana se asoció con la concentración de las SVPLA2s. Sin embargo, la ausencia o la disminución de la expresión de SVPLA2s puede ser complementada por otros componentes del veneno, como LAAOs y SVMPS.



Otros componentes del veneno dignos de mención son las 3FTXs que pueden alterar la integridad de la membrana bacteriana al interactuar con los lípidos de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias Gram positivas (Kao *et al.*, 2012). Actualmente se estudian modelos para predecir la eficacia antimicrobiana en función de varios factores como: proteínas del veneno, familia taxonómica de la serpiente, tinción bacteriana de Gram, morfología bacteriana y estrategia de respiración bacteriana (Rheubert *et al.*, 2020).

3.2. **Antiviral.** Existen pocos estudios sobre la capacidad antiviral del veneno de los ofidios. La crotoxina y las SVPLA2s de la víbora de cascabel austral reflejaron efectos contra los virus del sarampión, fiebre amarilla y dengue (Petricevich y Mendonca, 2003). Además, los venenos de varias serpientes, entre las cuales el krait azul (*Bungarus candidus*, *Elapidae*, LC) y la cobra de antejo (*Naja naja*, *Elapidae*, LC) han demostrado tener algún tipo de efecto contra el virus de la inmunodeficiencia humana (Alrajhi y Almohaizeie, 2008; Rheubert *et al.*, 2020).

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo-2 (SARS-CoV-2) es el nombre dado a la nueva cepa de coronavirus de 2019 que no había sido identificada previamente en humanos. Es responsable de la enfermedad respiratoria conocida como enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19; Huang *et al.*, 2020) declarada oficialmente pandemia el 11 de marzo 2020 por la WHO (2020). Los casos siguen aumentando y se han producido al menos 415 128 000 contagios y 6 209 000 muertes registradas a nivel mundial causadas

por el nuevo coronavirus hasta la fecha actual, 13 febrero 2022. (REUTERS - Global tracker COVID-19) <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/es/>)

En general, esta infección vírica determina una intensa respuesta inflamatoria liderada por la tormenta de citoquinas, con activación endotelial, liberación de mediadores de la inflamación y empeoramiento del cuadro sistémico. El estado infeccioso-inflamatorio desencadena una serie de alteraciones del sistema de coagulación y fibrinolítico y puede conducir a múltiples fallos orgánicos (ej.: hepático, renal; Huang *et al.*, 2020)

La cobrotoxina, ya citada con las toxinas de cobra con actividad analgésica, podría ser una de las terapias alternativas para la COVID-19 (Lin, Reid y Qin, 2020). Es una α -neurotoxina de cadena corta procedente del veneno de la cobra de Taiwán (*Naja atra*, *Elapidae*, VU). Consta de 62 residuos de aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 7 kDa y bloquea la transmisión neuromuscular uniéndose a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) presentes en las fibras musculares esqueléticas y también a algunos otros receptores y canales iónicos (Dutertre, Nicke y Tsetlin, 2017). La amplia distribución de los nAChRs puede ser la causa principal de las múltiples acciones farmacodinámicas de la cobrotoxina (Tabla 4). Los únicos resultados fiables sobre los efectos de la cobrotoxina son incompletos y derivados de ensayos sobre ratones de laboratorio.

Actividades farmacodinámicas	Mecanismos de la infección por COVID-19	Futuras aplicaciones terapéuticas de la cobrotoxina
Actividad antiinflamatoria	<p>La inflamación contribuye a un estado de hipercoagulabilidad. Los síntomas incluyen la trombosis venosa profunda en los pacientes hospitalizados, que conduce a consecuencias graves como ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.</p> <p>Las tres etapas de la COVID-19 son: infección viral, inflamación pulmonar y fibrosis (Polak <i>et al.</i>, 2020) El resultado es una insuficiencia respiratoria grave e irreversible (George, Wells y Jenkins, 2020)</p>	<p>Fuerte efecto inhibitor de la inflamación. Se piensa pueda inhibir la tormenta de citoquinas y la trombosis causada por la inflamación tanto en las arterias como en las venas.</p> <p>La terapia antifibrótica podrían acompañarse del uso de cobrotoxina. Inhibiendo la inflamación pulmonar se podría mejorar la función de intercambio de gases del pulmón y se atenuaría la aparición de lesiones fibróticas en el pulmón.</p>
Actividad inmunoprotectora (potencial de restaurar el equilibrio inmunológico en pacientes con COVID-19)	Reducción cuantitativa de glóbulos blancos y linfocitos en las muestras de sangre periférica de los pacientes infectados. La fuerte respuesta inmunitaria celular del paciente origina la sobreexpresión de CD8 y la hiperactivación de los linfocitos T citotóxicos (Ganji <i>et al.</i> , 2020)	En ensayos sobre ratones, inhibió la proliferación de los linfocitos T CD8 restableciendo la relación CD4/CD8. Aumentó la concentración de las inmunoglobulinas IgG e IgM en suero de animales con inmunosupresión inducida por dexametasona.

Actividad analgésica	Algunos pacientes con COVID-19 experimentan dolor muscular y dolor de cabeza.	La cobrotoxina es un analgésico eficaz que proporciona alivio a los pacientes con dolor muscular y dolor de cabeza (Chen <i>et al.</i> , 2006)
Actividades antivirales de amplio espectro	No se dispone de pruebas directas de que la cobrotoxina pueda inhibir la COVID-19.	

Tabla 4: múltiples acciones farmacodinámicas de la cobrotoxina.

Dada la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes y el aumento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos en los pacientes hospitalizados por la infección por el SARS-CoV-2, parece crucial en este contexto, la identificación de los enfoques antitrombóticos óptimos en términos de relación riesgo/beneficio y mejora de los resultados (Patti *et al.*, 2020). Se han descrito anteriormente (1. El veneno de serpiente en trastornos del sistema hemostático) una serie de compuestos de veneno de serpientes que tienen alta especificidad sobre diferentes factores de coagulación sanguínea y que podrían utilizarse como agentes antitrombóticos para tratar esta enfermedad (Kalita *et al.*, 2021). Asimismo, se destaca que los actuales tratamientos anticoagulantes usados para pacientes con COVID-19 con complicaciones tromboticas, hospitalizados o con necesidad de profilaxis posterior al alta, no están dando los resultados esperados, generando preocupaciones acerca de su uso y manejo (Wang *et al.*, 2021; Miesbach y Makris, 2020).

A pesar de la abundancia de candidatos a fármacos antitrombóticos derivados del veneno de, existe una separación considerable en tiempo y espacio entre los resultados preliminares *in vitro*, los de laboratorio y su traslación a las tres fases clínicas que preceden la aprobación y registro del fármaco. Los obstáculos en la producción y comercialización de remedios son principalmente en virtud de: coste (Wouters, McKee y Luyten, 2020), tiempo, eficacia, alta tasa de abandono, efectos secundarios a largo plazo y escasez de venenos de serpiente comerciales (Wouters, McKee y Luyten, 2020).

3.3. **Antifúngico.** En las últimas décadas, se ha demostrado que el veneno crudo del género *Crotalus* inhibe el crecimiento de los hongos. Su actividad antifúngica puede ser debida a la citotóxicidad de las SVMP y SVPLA2s o, como en el caso de la víbora de cascabel austral, a la crotamina (Magaldi *et al.*, 2002).

3.4. **Antiparasitarios.** La actividad de los LAAOs tiene efecto antiparasitario. Por ejemplo, las enzimas LAAOs de las especies del género *Bothrops* determinan una inhibición relevante del crecimiento de las especies de *Leishmania*, *Plasmodium falciparum* y *Trypanosoma cruzi* (Goncalves, 2002; Costa *et al.*, 2010).

4. El veneno de serpiente en la cosmética

En la actualidad, al veneno de serpiente se le han atribuido efectos rejuvenecedores y anticicatrizantes coronando su empleo en la producción de una amplia gama de cremas y productos cosméticos,

comparándolo con la toxina botulínica. No obstante, no existen estudios científicos que avalen el resultado y la eficacia de ninguno de estos productos (Wolpert, 2011).

CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica, podemos concluir que:

- 1) Los péptidos son el componente mayoritario representando más del 90-95% del peso seco del veneno. Las proteínas más abundantes son: fosfolipasas A2 (PLA2), metaloproteinasas (SVMP), serínproteasas (SVSP) y péptidos de tres dedos (3FTX).
- 2) Las alteraciones sobre la hemostasis son ejercidas por toxinas coagulantes y anticoagulantes, enzimas fibrinolíticos, enzimas similares a la trombina y proteínas no enzimáticas capaces de afectar la agregación de plaquetas. Por otro lado, están las β - y α -neurotoxinas producidas por las Elapidae, que actuando en la sinapsis neuromuscular producen parálisis neuromuscular aguda.
- 3) Diversos fármacos derivados de estas toxinas se usan en complicaciones cardiocirculatorias, por ejemplo, el Captopril®, y como fármacos analgésicos.
- 4) Los estudios actuales apuntan a su aplicación como terapia alterativa en la resistencia bacteriana, cáncer, y trombosis derivadas de la infección por el SARS-CoV-2.
- 5) Es necesario conocer más sobre el veneno de serpiente, considerando que se han identificado y caracterizado menos del 0,01% de toxinas del veneno de serpientes.

CONCLUSIONS

After carrying out this literature review, we can conclude that:

- 1) Peptides are the major component representing more than 90-95% of the venom dry weight. The most abundant proteins are: phospholipase A2 (PLA2), metalloproteinases (SVMP), serine proteases (SVSP) and three-finger peptides (3FTX).
- 2) Alterations on haemostasis are exerted by coagulant and anticoagulant toxins, fibrinolytic enzymes, thrombin-like enzymes and non-enzymatic proteins capable of affecting platelet aggregation. On the other hand, there are the β - and α -neurotoxins produced by the Elapidae, which act on the neuromuscular synapse to produce acute neuromuscular paralysis.
- 3) Various drugs derived from these toxins are used in cardiocirculatory complications, e.g. Captopril®, and as analgesic drugs.
- 4) Current studies point to their application as an alternative therapy in bacterial resistance, cancer, and thrombosis resulting from SARS-CoV-2 infection.

5) More needs to be known about snake venom, considering that less than 0.01% of snake venom toxins have been identified and characterised.

VALORACION PERSONAL

Me siento satisfecha y orgullosa por la revisión bibliográfica llevada a cabo. A través del trabajo realizado he logrado adquirir más soltura para redactar escritos en castellano y más juicio a la hora de seleccionar, entre tanta información, las investigaciones relevantes y veraces en las bases de datos científicos. En ocasiones, me encontré perdida. Divergentes clasificaciones taxonómicas, nociones de farmacodinámica e investigaciones a medias, minaron mi entusiasmo. Sin embargo, tras adquirir conocimientos y con constancia, mi actitud ha cambiado gradualmente. El análisis, si bien indirecto, de un animal tan singular como las serpientes y del valor terapéutico añadido de sus venenos ha sido enriquecedor y, aún más, esperanzador. La naturaleza no ofrece problemas y soluciones a la vez. Las segundas suelen ganar con diferencia los problemas, fortalecidas por varios matices de uso, como en el caso del veneno ofídico. Por lo tanto, este trabajo me ha ayudado a concienciarme acerca de la necesidad de la figura del *scientificus*, sea este biólogo, farmacólogo, médico o como en nuestro caso veterinario, en el descubrimiento incansable de la naturaleza que nos rodea, en pleno respeto y protección de sus habitantes.

“Si sirves la naturaleza, ella te servirá a ti.” (*Confucio*)

Agradecimientos.

Agradezco a quien lea esta revisión, a mi Facultad y a mis maestros por sus esfuerzos para que llegara hasta aquí y finalmente pudiera graduarme como una buena veterinaria.

Por último y no menos importante, quiero agradecer a mi Familia por brindarme siempre un apoyo y un cariño sin reservas, a mi tutor por la entrega infinita a su profesión, a mi querida Maitané por los momentos de scimingio juntas y al estimado Francisco por hacerme feliz en cada momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Alrajhi, A. A. y Almohaizeie, A., (2008) Snake venom preparation for drug-resistant human immunodeficiency virus. *Annals of Saudi Medicine*. 28(4), 292–293. doi: 10.5144/0256-4947.2008.292
- Barber, C. M., Isbister, G. K. y Hodgson, W. C., (2013). Alpha neurotoxins. *Toxicon [en línea]*. 66, 47–58. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.019
- Bickler, P. E., (2020). Amplification of snake venom toxicity by endogenous signaling pathways. *Toxins [en línea]*. 12(2), 68. doi: 10.3390/toxins12020068
- Boldrini-França, J., Pinheiro-Junior, E. L., Peigneur, S., Pucca, M. B., Cerni, F. A., Borges, R. J., Costa, T. R., Carone, S. E. I., Fontes, M. R. d. M., Sampaio, S. V., Arantes, E. C. y Tytgat, J., (2020). Beyond hemostasis: a snake venom serine protease with potassium channel blocking and potential antitumor activities. *Scientific Reports*. 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-61258-x
- Calvete, J. J., Marcinkiewicz, C., Monleón, D., Esteve, V., Celda, B., Juárez, P. y Sanz, L., (2005). Snake venom disintegrins: evolution of structure and function. *Toxicon*. 45(8), 1063–1074. doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.024.
- Cañas, C. A., Castaño-Valencia, S., Castro-Herrera, F., Cañas, F. y Tobón, G. J., (2021). Biomedical applications of snake venom: from basic science to autoimmunity and rheumatology. *Journal of Translational Autoimmunity*. 4, 100076. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100076
- Chen, Z.-x., Zhang, H.-l., Gu, Z.-l., Chen, B.-w., Han, R., Reid, P. F., Raymond, L. N. y Qin, Z.-h., (2006). A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid-independent analgesia¹. *Acta Pharmacologica Sinica*. 27(4), 402–408. doi: 10.1111/j.1745-7254.2006.00293.x
- Chippaux, J. P., Williams, V. y White, J., (1991). Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*. 29(11), 1279–1303. doi: 10.1016/0041-0101(91)90116-9
- Clemetson, K. J., Navdaev, A., Dörmann, D., Du, X.-Y. y Clemetson, J. M., (2001). Multifunctional Snake C-Type Lectins Affecting Platelets. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 31(3-6), 148–154. doi: 10.1159/000048058
- Costa, A. F., Dantas, R. T., Toyama, M. H., Filho, E. D., Zara, F. J., Rodrigues de Queiroz, M. G., Pinto Nogueira, N. A., Rosa de Oliveira, M., de Oliveira Toyama, D., Monteiro, H. S. A. y Martins, A. M. C., (2010). Antibacterial and antiparasitic effects of Bothrops marajoensis venom and its fractions: Phospholipase A2 and l-amino acid oxidase. *Toxicon*. 55(4), 795–804. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.013

- Curran, M. P. and Keating, G. M. (2005) 'Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention', *Drugs*, 65(14), pp. 2009–2035. doi: 10.2165/00003495-200565140-00007.
- Da Silva, S. L., Rowan, E. G., Albericio, F., Stábeli, R. G., Calderon, L. A. y Soares, A. M., (2014). Animal toxins and their advantages in biotechnology and pharmacology. *BioMed Research International*. 2014, 1–2. doi: 10.1155/2014/951561
- Dias, G. S., Kitano, E. S., Pagotto, A. H., Sant'anna, S. S., Rocha, M. M. T., Zelanis, A. y Serrano, S. M. T., (2013). Individual variability in the venom proteome of juvenile *Bothrops jararaca* specimens. *Journal of Proteome Research*. **12**(10), 4585–4598. doi: 10.1021/pr4007393
- Dutertre, S., Nicke, A. y Tsetlin, V. I., (2017). Nicotinic acetylcholine receptor inhibitors derived from snake and snail venoms. *Neuropharmacology*. **127**, 196–223. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.06.011
- Elíffio-Esposito, S. L., Hess, P. L., Moreno, A. N., Lopes-Ferreira, M., Ricart, C. A. O., Souza, M. V., Hasselman-Zielinski, F., Becker, J. A. y Pereira, L. F., (2007). A C-type lectin from *Bothrops jararacussu* venom can adhere to extracellular matrix proteins and induce the rolling of leukocytes. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. **13**(4). doi: 10.1590/s1678-91992007000400009
- Ferraz, C. R., Arrahman, A., Xie, C., Casewell, N. R., Lewis, R. J., Kool, J. y Cardoso, F. C., (2019). Multifunctional toxins in snake venoms and therapeutic implications: from pain to hemorrhage and necrosis. *Frontiers in Ecology and Evolution*. **7**. doi: 10.3389/fevo.2019.00218
- Fields, G. B., (2019). Mechanisms of Action of Novel Drugs Targeting Angiogenesis-Promoting Matrix Metalloproteinases. *Frontiers in immunology*. **10**. doi: 10.3389/fimmu.2019.01278
- Fox, J. and Serrano, S., (2022). *Approaching the Golden Age of Natural Product Pharmaceuticals from Venom Libraries: An Overview of Toxins and Toxin-Derivatives Currently Involved in Therapeutic or Diagnostic Applications* doi: 10.2174/138161207782023739
- Fraser, G. J., Graham, A. & Smith, M. M. (2006) Developmental and evolutionary origins of the vertebrate dentition: molecular controls for spatio-temporal organisation of tooth sites in osteichthyans. *J. Exp. Zool. B* 306B, 183–203. doi: 10.1002/jez.b.21097
- Fry, B.G., Scheib, H., van der Weerd, L., Young, B., McNaughtan, J., Ramjan, S.F.R., Vidal, N., Poelmann, R.E. and Norman, J.A. (2007). Evolution of an Arsenal. *Molecular & Cellular Proteomics*, 7(2), pp.215–246. doi: 10.1074/MCP.M700094-MCP200.
- Funk, C., Gmür, J., Herold, R. and Straub, P.W. (1971). Reptilase®-R—A New Reagent in Blood Coagulation. *British Journal of Haematology*, 21(1), pp.43–52 doi: 10.1111/j.1365-2141.1971.tb03415.x

Ganji, A., Farahani, I., Khansarinejad, B., Ghazavi, A. and Mosayebi, G. (2020). Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 83, p.102437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102437>

Garsky, V.M., Lumma, P.K., Freidinger, R.M., Pitzenberger, S.M., Randall, W.C., Veber, D.F., Gould, R.J. and Friedman, P.A. (1989). Chemical synthesis of echistatin, a potent inhibitor of platelet aggregation from *Echis carinatus*: synthesis and biological activity of selected analogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(11), pp.4022–4026. doi: 10.1073/pnas.86.11.4022.

George, P.M., Wells, A.U. and Jenkins, R.G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8:807–15. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)

Gonçalves-Machado, L., Pla, D., Sanz, L., Jorge, R.J.B., Leitão-De-Araújo, M., Alves, M.L.M., Alvares, D.J., De Miranda, J., Nowatzki, J., de Morais-Zani, K., Fernandes, W., Tanaka-Azevedo, A.M., Fernández, J., Zingali, R.B., Gutiérrez, J.M., Corrêa-Netto, C. and Calvete, J.J. (2016). Combined venomomics, venom gland transcriptomics, bioactivities, and antivenomics of two *Bothrops jararaca* populations from geographic isolated regions within the Brazilian Atlantic rainforest. *Journal of Proteomics*, 135, pp.73–89. doi: 10.1016/j.jprot.2015.04.029

Goncalves A.R., Soares M.J., de Souza W., DaMatta R.A., Alves E.W. (2002). Ultrastructural alterations and growth inhibition of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania major* induced by *Bothrops jararaca* venom. *Parasitol. Res.* 2002; 88:598–602. doi: 10.1007/s00436-002-0626-3.

Guo, Y., Zuo, Y., Wang, Q., Tang, B., Li, F. and SuN, Y. (2006). Meta-analysis of defibrase in treatment of acute cerebral infarction. *Chinese Medical Journal*, 119(8), pp.662–668. doi: 10.1097/00029330-200604020-00010.

Gutierrez, J. M., Calvete, J. J., Habib, A. G., Harrison, R. A., Williams, D. J., and Warrell, D. A. (2017). Snakebite envenoming. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3:17079. doi: 10.1038/nrdp.2017.79

Gutierrez, V.P., Konno, K., Chacur, M., Sampaio, S.C., Picolo, G., Brigatte, P., Zambelli, V.O. and Cury, Y. (2008). Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors. *European Journal of Pharmacology*, 594(1-3), pp.84–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.07.053

Han, S.M., Weaver, F.A., Comerota, A.J., Perler, B.A. and Joing, M. (2010). Efficacy and safety of alfimeprase in patients with acute peripheral arterial occlusion (PAO). *Journal of Vascular Surgery*, 51(3), pp.600–609. doi: 10.1016/J.JVS.2009.08.053.

Harris, J. B., and Scott-Davey, T. (2013). Secreted phospholipases A2 of snake venoms: Effects on the peripheral neuromuscular system with comments on the role of phospholipases A2 in disorders of the CNS and their uses in industry. *Toxins* 5, 2533–2571. doi: 10.3390/toxins5122533

- Harvey, A.L. (1990). Presynaptic Effects of Toxins. *International Review of Neurobiology*, pp.201–239. doi: [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60584-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60584-X)
- Harvey A.L. (2001). Twenty years of dendrotoxins. *Toxicon*. 2001; 39:15–26. doi: 10.1016/S0041-0101(00)00162-8.
- Hickman C.P. Roberts L.S. Larson A. l'Anson H. & Eisenhour D.J. (2006). *Principios Integrales De Zoología*. 13ª Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. ISBN: 8448603303
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M. and Xiao, Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), pp.497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- IUCN Red List of Threatened Species. (n.d.). *The IUCN Red List of Threatened Species*. [online] <https://www.iucnredlist.org/es>.
- Jackson, K. (2003) The evolution of venom-delivery systems in snakes. *Zool. J. Linn. Soc.* 137, 337–354. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1096-3642.2003.00052.x>
- Jiménez, N., Escalante, T., Gutiérrez, J.M., Rucavado, A., (2008). Skin pathology induced by snake venom metalloproteinase: Acute damage, revascularization and re-epithelization in a mouse ear model. *J. Invest. Dermatol.* 128, 2421-2428. doi: 10.1038/jid.2008.118
- Juckett G y Hancox JG. (2002). Venomous snakebites in the United States: management review and update. *Am Fam Physician*. Apr 1;65(7):1367-74. Erratum in: *Am Fam Physician* 2002 Jul 1;66(1):30. PMID: 11996419.
- Kalita, B., Saviola, A.J., Samuel, S.P. and Mukherjee, A.K. (2021). State-of-the-art review - A review on snake venom-derived antithrombotics: Potential therapeutics for COVID-19-associated thrombosis? *International Journal of Biological Macromolecules*, 192, pp.1040–1057. doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2021.10.015.
- Kao PH, Lin SR, Hu WP, Chang LS. (2012) *Naja naja atra* and *Naja nigricollis* cardiotoxins induce fusion of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* membrane-mimicking liposomes. *Toxicon*.; 60: 367– 377. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.04.345
- Kelly, C.M.R., Barker, N.P., Villet, M.H., (2003). Phylogenetics of advanced snakes (Caenophidia) based on four mitochondrial genes. *Syst. Biol.* 52, 439–459 doi: <https://doi.org/10.1080/10635150390218132>
- Kini R.M. (2005). Structure-function relationships and mechanism of anticoagulant phospholipase A2 enzymes from snake venoms. *Toxicon*. 2005; 45:1147–1161. doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.018.
- Kini R.M. (2006). Anticoagulant proteins from snake venoms: Structure, function and mechanism. *Biochem. J.* 2006; 397:377–387. doi: 10.1042/BJ20060302.

Kini, R. M. (2011) Toxins in thrombosis and haemostasis: potential beyond imagination. *J. Thromb. Haemost.* 9, 195–208 doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04279.x

Kini RM, Rao VS y Joseph JS. Procoagulant proteins from snake venoms. En: Bon C, Kini M, Markland FS, Marsh NA, Rosing J, eds. (2001) International Conference on Exogenous Factors affecting Thrombosis and Haemostasis. *Haemostasis*; 31: 218–224. doi: 10.1159/000048066

Lazarovici, P., Marcinkiewicz, C. y Lelkes, P. I. (2019) 'From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs', *Toxins*, 11(5). doi: 10.3390/TOXINS11050303.

Lewis, R. J. y Garcia, M. L. (2003) 'Therapeutic potential of venom peptides', *Nature Reviews Drug Discovery* 2003 2:10, 2(10), pp. 790–802. doi: 10.1038/nrd1197.

Lin, F., Reid, P. F. and Qin, Z. hong (2020) 'Cobrotoxin could be an effective therapeutic for COVID-19', *Acta Pharmacologica Sinica* 2020 41:9, 41(9), pp. 1258–1260. doi: 10.1038/s41401-020-00501-7.

Linnaeus, C. (1758). *Systema Naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis. Editio decima, reformata* [10th revised edition], vol. 1: 824 pp. Laurentius Salvius: Holmiae. <https://biodiversitylibrary.org/page/726886>

Magaldi S., Giron M.E., Aguilar I., Rodriguez-Acosta A. (2002) Antifungal activity of *Crotalus durissus cumanensis* venom. *Mycoses*. 2002; 45:19–21. doi: 10.1046/j.1439-0507.2002.00696. x.

Markland F.S., Jr., Swenson S. (2013) Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*. 2013; 62:3–18. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.09.004.

Markland, F.S. (1998). Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*, 36(12), pp.1749–1800. doi: 10.1016/s0041-0101(98)00126-3

Martí, M^a.C., Bernal, M, Martí, J.I. y Bruna, C. (1998) Antivenin serum: is it worse the remedy than the disease? *Med intensive*; 22: 148-153

Matsui T., Fujimura Y., Titani K. (2000) Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochim. Et Biophys. Acta (BBA)-Protein Struct. Mol. Enzymol*; 1477:146–156. doi: 10.1016/S0167-4838(99)00268-X.

Miesbach W., Makris M. (2020) COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*;26 doi: 1076029620938149

Mohamed Abd El-Aziz, Garcia Soares y Stockand, (2019). Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable therapeutic tools for life saving. *Toxins*. 11(10), 564. doi: 10.3390/toxins11100564

- Motsch J, Walther A, Bock M, Bottiger BW. (2006) Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Opin Anaesthesiol*; 19: 52-8. Doi: 10.1097/01.aco.0000192779.17151.65
- Munawar, A., Ali, S., Akrem, A. and Betzel, C. (2018). Snake Venom Peptides: Tools of Biodiscovery. *Toxins*, 10(11), p.474. doi: 10.3390/TOXINS10110474.
- Nakayama D., Ben Ammar Y., Miyata T., Takeda S. (2011) Structural basis of coagulation factor V recognition for cleavage by RVV-V. *Febs Lett.* ; 585:3020–3025. doi: 10.1016/j.febslet.2011.08.022.
- Patti, G., Lio, V., Cavallari, I., Gragnano, F., Riva, L., Calabró, P., Di Pasquale, G., Pengo, V., Rubboli, A. (2020) ‘Terapie antitrombotiche in pazienti con infezione da SARS-CoV-2: Dalle attuali evidenze alle ragionevoli raccomandazioni – Position paper del gruppo di studio aterosclerosi, trombosi e biologia vascolare’, *Giornale Italiano di Cardiologia*, 21(7), pp. 489–501. doi: 10.1714/3386.33634.
- Peng H., Carretero O.A., Vuljaj N., Liao T.D., Motivala A., Peterson E.L., Rhaleb N.E. (2005) Angiotensin-converting enzyme inhibitors: A new mechanism of action. *Circulation*.; 112:2436–2445. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528695.
- Pereáñez Jiménez, J. A. and Vargas Muñoz, L. J. (2009) ‘Toxinas de serpientes con alto potencial terapéutico y su uso en la biomedicina’, *Iatreia*, 22(4), pp. 382–391.
- Pérez Nogués, M., Rojo Solís, C., de Vicente Ruiz, M^a L., and Encinas Cerezo, M^a T. (2008) ‘Snakes venoms: kinds and treatments’, *Revista Complutense de Ciencia Veterinaria*, pp. 2.
- Petricevich V.L., Mendonca R.Z. (2003) Inhibitory potential of *Crotalus durissus terrificus* venom on measles virus growth. *Toxicon*.; 42:143–153. doi: 10.1016/S0041-0101(03)00124-7.
- Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thusen JH, van Paassen J. (2020) A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*.; 1–11.
- Pough, H.F., Andrews, R.M., Cadle, J.E., Crump, M.L., Savitsky, A.H., Wells, K.D., (2004). *Herpetology*. Pearson Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ ISBN: 0131008498 9780131008496
- Pyron, R.A., Burbrink, F.T., Colli, G.R., de Oca, A.N.M., Vitt, L.J., Kuczynski, C.A. and Wiens, J.J. (2011). The phylogeny of advanced snakes (Colubroidea), with discovery of a new subfamily and comparison of support methods for likelihood trees. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 58(2), pp.329–342. doi: 10.1016/j.ympev.2010.11.006
- Rao VS, Joseph JS, Kini RM. (2002) Group D prothrombin activators from snake venom are structural homologues of mammalian blood coagulation factor Xa. *Biochem J*; 369: 635–642. doi: 10.1042/BJ20020889

REUTERS - Global tracker COVID-19, <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/es/>

Rheubert, J.L., Meyer, M.F., Strobel, R.M., Pasternak, M.A. and Charvat, R.A. (2020). Predicting antibacterial activity from snake venom proteomes. *PLOS ONE*, 15(1), p.e0226807.doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0226807.

Rivas-Mercado, E. A. y Garza-Ocañas, L. (2017) 'Disintegrins obtained from snake venom and their pharmacological potential', *Medicina Universitaria*, 19(74), pp. 32–37. doi: 10.1016/J.RMU.2017.02.004.

Rodríguez-Acosta y Alexis (2021) 'Aspectos funcionales de las L-aminoácido oxidasas (L-AAOS) de venenos de serpientes en accidentes ofídicos: una mini-revisión', *Revista de la Facultad de Farmacia*, 84(1 y 2), pp. 8–16. doi: 10.54305/RFF.V8411.

Rowan E.G., Pemberton K.E. y Harvey A.L. (1990) On the blockade of acetylcholine release at mouse motor nerve terminals by beta-bungarotoxin and crotoxin. *Br. J. Pharm.*; 100:301–304. doi: 10.1111/j.1476-5381.1990.tb15799. x.

Samsa GP, Matchar DB, Williams GR, Levy DE. (2002) Cost effectiveness of ancrod treatment of acute ischaemic stroke: results from the Stroke Treatment with Ancrod Trial (STAT). *J Eval Clin Prac*; 8: 61–70. doi: 10.1046/j.1365-2753.2002. 00315.x

Samy R.P., Gopalakrishnakone P., Stiles B.G., Girish K.S., Swamy S.N., Hemshekhar M., Tan K.S., Rowan E.G., Sethi G., Chow V.T. (2012) Snake venom phospholipases A (2): A novel tool against bacterial diseases. *Curr. Med. Chem.*; 19:6150–6162. doi: 10.2174/0929867311209066150.

Sartim, M. A., Menaldo, D. L. y Sampaio, S. V. (2018) 'Immunotherapeutic potential of Crotoxin: Anti-inflammatory and immunosuppressive properties', *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 24(1). doi: 10.1186/S40409-018-0178-3.

Serrano S.M.T. (2013) The long road of research on snake venom serine proteinases. *Toxicon.* ; 62:19–26. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.09.003.

Shine, R. (2013) 'Reptiles', *Current Biology*, 23(6), pp. R227–R231. doi: 10.1016/J.CUB.2013.02.024.

Silva, A. (2013) 'Dangerous snakes, deadly snakes and medically important snakes', *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 19(1), p. 26. doi: 10.1186/1678-9199-19-26.

Silva A., Hodgson W.C., Isbister G.K. (2017) Antivenom for Neuromuscular Paralysis Resulting from Snake Envenoming. *Toxins*; 9:143. doi: 10.3390/toxins9040143.

Smith T.A., 2nd, Figge H.L. (1991) Treatment of snakebite poisoning. *Am. J. Hosp. Pharm.*; 48:2190–2196. doi: 10.1093/ajhp/48.10.2190.

Stábeli, R.G., Marcussi, S., Carlos, G.B., Pietro, R.C.L.R., Selistre-de-Araújo H.S., Giglio, J.R., Oliveira, E.B. and Soares, A.M. (2004). Platelet aggregation and antibacterial effects of an L-amino acid oxidase purified from *Bothrops alternatus* snake venom. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12(11), pp.2881–2886. doi: 10.1016/J.BMC.2004.03.049.

Su, M. J. and Chang, C. C. (1984) 'Presynaptic effects of snake venom toxins which have phospholipase A2 activity (β -bungarotoxin, taipoxin, crotoxin)', *Toxicon*, 22(4), pp. 631–640. doi: 10.1016/0041-0101(84)90003-5.

Sun, L., Zhang, J., Song, Y., Zhao, W., Zheng, M., Zhang, J., Yin, H., Wang, W., Meng, Y. and Han, J. (2021). Safety and efficacy of prophylactic tirofiban infusion for acute intracranial intraprocedural stent thrombosis. *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/S41598-021-00872-9.

Swenson S, Toombs CF, Pena L, Johansson J, Markland FS, Jr. (2004) Alpha-fibrinogenases. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*; 4: 417–435 doi: 10.2174/1568006043335754

Swenson S, Ramu S, Markland FS. (2007) Anti-angiogenesis and RGD-containing snake venom disintegrins. *Curr Pharm Des.*;13(28):2860-71. doi: 10.2174/138161207782023793

Tasoulis, T. and Isbister, G. K. (2017) 'A Review and Database of Snake Venom Proteomes', *Toxins*, 9(9). doi: 10.3390/TOXINS9090290.

Teixeira, C. de F.P., Fernandes, C.M., Zuliani, J.P. and Zamuner, S.F. (2005). Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100, pp.181–184. doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000900031>

Torres A., Dantas R., Menezes R., Toyama M., Filho E., Oliveira M., Nogueira N., Oliveira M., Monteiro H., Martins A. (2010) Antimicrobial activity of an L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops leucurus* snake venom. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*; 16:614–622. doi: 10.1590/S1678-91992010000400012.

Trim, C. M., Byrne, L. J. and Trim, S. A. (2021) 'Utilisation of compounds from venoms in drug discovery', *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, pp. 1–66. doi: 10.1016/BS.PMCH.2021.01.001.

Tsetlin V. (1999) Snake venom α -neurotoxins and other 'three-finger' proteins. *Eur. J. Biochem.*; 264:281-286. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00623.x.

UICN 'Categorías y criterios de la lista roja de la UICN'. Versión (2008) www.iucn.org/publications

Vitt, L.J. and Caldwell, J.P. (2014). *Herpetology an introductory biology of amphibians and reptiles*. San Diego, Calif. Academic Press. ISBN: 978-0123869197

Vivas, D., Inga, R. and Yarlequé, A. (2012) 'Uso potencial de componentes del veneno de serpiente en el tratamiento del cáncer', *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29(3), pp. 396–401. doi: 10.1590/S1726-46342012000300017.

Vonk, F.J., Admiraal, J.F., Jackson, K., Reshef, R., de Bakker, M.A.G., Vanderschoot, K., van den Berge, I., van Atten, M., Burgerhout, E., Beck, A., Mirtschin, P.J., Kochva, E., Witte, F., Fry, B.G., Woods, A.E. and Richardson, M.K. (2008). Evolutionary origin and development of snake fangs. *Nature*, 454(7204), pp.630–633. doi: 10.1038/NATURE07178.

Waheed, H., Moin, S. F. y Choudhary, M. I. (2017) 'Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics', *Current medicinal chemistry*, 24(17). doi: 10.2174/0929867324666170605091546.

Wang Y., Ao G., Nasr B., Qi X. (2021) Effect of antiplatelet treatments on patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.*; 43:27–30. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.01.016

World Health Organization (2021). World Health Organization. [online] Who.int. Available at: https://www.who.int/.

Wisner A, Leduc M, Bon C. (2002) C-type lectins from snake venoms: new tools for research in thrombosis and haemostasis. En: Ménez A, ed. *Perspectives in Molecular Toxinology*, 1a ed. UK: Wiley Chichester; 2002, p. 357–375. DOI: 10.2174/1568006043335916

Wolpert HD. (2011) Snake oil and venoms for medical research. *Proc. SPIE 7975, Bioinspiration, Biomimetics, and Bioreplication*, 79750W; doi:10.1117/12.871107.

Wouters, O. J., McKee, M. and Luyten, J. (2020) 'Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018', *JAMA*, 323(9), pp. 844–853. doi: 10.1001/JAMA.2020.1166.

Yamanouye, N., Kerchove, C.M., Moura-da-Silva, A.M., Carneiro, S.M. and Markus, R.P. (2006). Long-term primary culture of secretory cells of *Bothrops jararaca* venom gland for venom production in vitro. *Nature Protocols*, 1(6), pp.2763–2766. doi: 10.1038/NPROT.2006.423.

Zelanis, A., Menezes, M.C., Kitano, E.S., Liberato, T., Tashima, A.K., Pinto, A.F.M., Sherman, N.E., Ho, P.L., Fox, J.W. and Serrano, S.M.T. (2016). Proteomic identification of gender molecular markers in *Bothrops jararaca* venom. *Journal of Proteomics*, 139, pp.26–37. doi: 10.1016/j.jprot.2016.02.030

Zhang, Y. (2015) 'Why do we study animal toxins?', *Dong wu xue yan jiu = Zoological research*, 36(4), pp. 183–222. doi: 10.13918/J.ISSN.2095-8137.2015.4.183.

Zinenko, O., Tovstukha, I. and Korniyenko, Y. (2020) 'PLA 2 Inhibitor Varespladib as an Alternative to the Antivenom Treatment for Bites from Nikolsky's Viper *Vipera berus nikolskii*', *Toxins*, 12(6). doi: 10.3390/TOXINS12060356.