



UNAP



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**FACTORES ASOCIADOS AL SANGRADO SISTÉMICO EN
OFIDISMO POR BOTHROPS SPP, EN HOSPITAL REGIONAL
DE LORETO, ENERO 2019 – AGOSTO 2022**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN MEDICINA HUMANA VÍA RESIDENTADO
MÉDICO CON MENCIÓN EN **MEDICINA DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y TROPICALES**

PRESENTADOR POR:

JORGE LUIS TORRES RENGIFO

ASESOR:

M.C. WILFREDO MARTÍN CASAPÍA MORALES, Mgr.

IQUITOS, PERÚ

2021



UNAP

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
"Rafael Donayre Rojas"
UNIDAD DE POS GRADO



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN N° 16-DUPG-FMH-UNAP-2021

En la ciudad de Iquitos, en salón de grados de la Facultad de Medicina Humana, a los 08 días del mes de noviembre del año 2021; a horas 11:00, se dio inicio a la Ejecución del Proyecto de Investigación Titulado: "FACTORES ASOCIADOS AL SANGRADO SISTÉMICO EN OFIDISMO POR BOTHROPS SPP, EN HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, ENERO 2019 – AGOSTO 2022"; con Resolución Decanal N° 0279-2021-FMH-UNAP, del 13 de agosto del 2021, presentado por el Médico Cirujano **JORGE LUIS TORRES RENGIFO**, para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, vía Residentado Médico, con mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**, de la Facultad de Medicina Humana "Rafael Donayre Rojas" de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, en la modalidad presencial, que otorga la universidad de acuerdo a Ley y Estatuto.

El jurado calificador y dictaminador designado mediante Resolución Decanal N° 205-2021-FMH-UNAP, del 30 de junio del 2021, está integrado por:

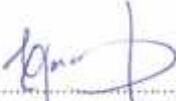
Mg. DUGE. Jorge Luis Baldeón Ríos	Presidente
Mc. César Enrique Medina García	Miembro
Mc. Juan Raúl Seminario Vilca	Miembro

Luego de haber revisado y analizado con atención el Proyecto de Investigación; El Jurado después de las deliberaciones correspondientes, llegó a las siguientes conclusiones:

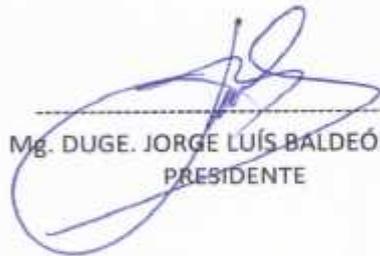
El Proyecto de Investigación ha sido: Aprobado por Unanimidad con la Calificación: **VEINTE (20)**

Estando el Médico Cirujano apto para obtener el Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana Vía Residentado Médico con Mención en **Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales**.

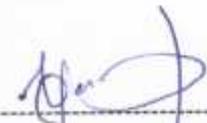
Siendo las 12:00 horas, se dio por terminado el acto.

 Mc. César Enrique Medina García Miembro	 Mg. DUGE. Jorge Luis Baldeón Ríos Presidente	 Mc. Juan Raúl Seminario Vilca Miembro
	 Mg. SP. Wilfredo Martín Casapía Morales Asesor	

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN APROBADO EL 08 DE
NOVIEMBRE DEL 2021, A LAS 12:00 HORAS, EN SALÓN DE
GRADOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, EN LA
CIUDAD DE IQUITOS, PERÚ



Mg. DUGE. JORGE LUÍS BALDEÓN RÍOS
PRESIDENTE



Mc. CÉSAR ENRIQUE MEDINA GARCÍA
MIEMBRO



MC. JUAN RAÚL SEMINARIO VILCA
MIEMBRO



Mg. SP. WILFREDO MARTIN CASAPÍA MORALES
ASESOR

ÍNDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PÁGINA</u>
PORTADA	1
ACTA	2
JURADOS	3
ÍNDICE	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.1. Datos generales	8
1.2. Descripción de la situación problemática	9
1.3. Formulación del problema	9
1.4. Objetivos	9
1.4.1. Objetivo general	9
1.4.2. Objetivos específicos	9
1.5. Justificación	10
1.5.1. Importancia	10
1.5.2. Viabilidad	11
1.6. Limitaciones	11
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
2.1. Antecedentes	12
2.2. Bases teóricas	19
2.3. Definición de Términos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLE	23
3.1. Formulación de la hipótesis	23

3.2. Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1. Diseño metodológico	25
4.2. Procedimiento de recolección de datos.	31
4.3. Aspectos éticos	33
CRONOGRAMA	35
COSTO TOTAL DEL PROYECTO	36
RECOMENDACIONES	36
FUENTES DE INFORMACIÓN	37
ANEXOS	39

RESUMEN

Los casos de ofidismo en nuestra región de Loreto vienen sumando 72, hasta la semana 7 del año 2021, teniendo la incidencia más alta en Perú, de 6.91 por cada 100 mil habitantes.

Este es un estudio de tipo epidemiológico que trata de conocer los factores asociados de sangrado sistémico por mordedura de serpiente *Bothrops spp.* en pacientes del Hospital Regional de Loreto, que permitirá conocer los factores clínicos y laboratoriales que nos puedan ayudar a prevenir sangrado sistémico ante casos de ofidismo por *Bothrops spp.* Además, conocer la prevalencia de predictores de sangrado sistémico en casos de ofidismo, como la prueba en tubo de todo o nada, que son pruebas de fácil acceso y práctica pero que según los resultados va a permitir tomar decisiones y complementar con recomendaciones en salud pública sobre el manejo oportuno en el tratamiento de viales antibotrópico y de esta manera evitar sangrados sistémicos que comprometan la vida humana.

El estudio se realizará en el Hospital Regional de Loreto “Felipe Arriola Iglesias”. Avenida 28 de Julio S/N, Punchana, Maynas, Loreto. La población estará constituida por pacientes hospitalizados con diagnóstico de ofidismo a causa de *Bothrops spp.* Debemos tomar una muestra de 196 individuos. Siendo criterios de exclusión ser menor de 18 años, paciente que no desee participar en el estudio o que presente hemorragias asociada a otras patologías. Se tomarán los datos mediante ficha de recolección de datos, y se procederá a realizar la prueba de todo o nada. Luego de los análisis y procesamientos respectivos, se procederán a emitir los resultados del proyecto de investigación.

ABSTRACT

The cases of venom snakebites in our region of Loreto have been adding up 72, until week 7 of the year 2021, having the highest incidence in Peru, of 6.91 per 100,000 habitants.

This is an epidemiological study that tries to know the factors associated with systemic bleeding due to the snakebite of *Bothrops* spp. in patients of the Regional Hospital of Loreto, which will allow us to know the clinical and laboratory factors that can help us prevent systemic bleeding in cases of venom snakebite due to *Bothrops* spp. In addition, to know the prevalence of predictors of systemic bleeding in cases of venom snakebite, as well as the “all or nothing” test, which is easily accessible and practical test, and according results, will allow us to make decisions and complement with recommendations to treat timely with antiothropic vials and avoid systemic bleeding that compromise human life.

The study will be carried out at the “Felipe Arriola Iglesias” Regional Hospital of Loreto. Avenida 28 de Julio S / N, Punchana, Maynas, Loreto. The population will be made up of hospitalized patients with a diagnosis of venom snakebite due to *Bothrops* spp. We must take a sample of 196 individuals. Exclusion criteria being under 18 years of age, a patient who does not wish to participate in the study or who has bleeding associated with other pathologies. The data will be taken using a data collection sheet, and the “all or nothing” test will be carried out. After the respective analysis and processing, the results of the research project will be issued.

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DATOS GENERALES

TÍTULO

FACTORES ASOCIADOS AL SANGRADO SISTÉMICO EN OFIDISO POR BOTHROPS EN HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, ENERO 2019-AGOSTO 2021

ÁREA Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Área de Investigación : Ciencias Médicas y de la Salud

Línea : Medicina Tropical

AUTOR

Jorge Luis Rengifo Torres

ASESOR

M.C. Wilfredo Martín Casapía Morales, Mgr.

DURACIÓN ESTIMADA DE EJECUCIÓN

Inicio : 30/01/2020

Término : 30/01/2022

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Recursos propios : 50%

Recursos externos en gestión : 50%

Presupuesto estimado : S/. 3,815.00

1.2. DESCRIPCIÓN DE LA SITUACIÓN PROBLEMÁTICA

Los casos de ofidismo en nuestra región de Loreto vienen sumando 72, hasta la semana 7 del año 2021, teniendo la incidencia más alta en Perú, de 6.91 por cada 100 mil habitantes. Siendo el estrato etario más propenso el grupo de 30 a 59 años. (1).

Según estudios de características epidemiológicas de un periodo de 2010 al 2019 en el Perú, la primera mitad del año entre la semana 1 a 13, representa la mayoría de los casos (30,7%). Por lo que la presencia sostenida de casos de ofidismo en el tiempo exige acentuar las medidas de prevención, especialmente en zonas de Loreto, donde la prevalencia fue mayor (28.4%). (2)

Además de ello, por los envenenamientos también pueden aparecer manifestaciones sistémicas como hemorragia, coagulopatía, shock e insuficiencia renal aguda. (3)

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores asociados a sangrado sistémico en ofidismo por *Bothrops spp* en pacientes del Hospital Regional de Loreto?

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. General

- Determinar los factores asociados a sangrado sistémico en ofidismo por *Bothrops spp* en pacientes del Hospital Regional de Loreto.

1.4.2. Específicos

- Conocer la prevalencia de sangrado sistémico en pacientes con ofidismo por *Bothrops* en el Hospital Regional de Loreto.
- Conocer la prevalencia de sangrado sistémico a causa de mordedura por serpiente *Bothrops spp*, según su tamaño.
- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor

predictivo positivo del diagnóstico de ofidismo por *Bothrops*, según clínico-epidemiológico.

- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo del diagnóstico de ofidismo por *Bothrops*, según identificación observacional de la serpiente.
- Conocer la prevalencia de la Prueba “todo o nada” como predictor de sangrado sistémico a causa de mordedura por *Bothrops spp.*
- Relacionar los resultados de la serología de perfil de coagulación con la presencia de sangrado sistémico a causa de mordedura por *Bothrops spp.*

1.5. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1.5.1. Importancia

Este es un estudio de tipo epidemiológico que trata de conocer los factores asociados de sangrado sistémico por mordedura de serpiente *Bothrops spp.* en pacientes del Hospital Regional de Loreto

El cribado aquí propuesto permitirá conocer los factores clínicos y laboratoriales que nos puedan ayudar a prevenir sangrado sistémico ante casos de ofidismo por *Bothrops spp.* Además, conocer la prevalencia de predictores de sangrado sistémico en casos de ofidismo, como la prueba en tubo de todo o nada, que son pruebas de fácil acceso y práctica.

Este es un estudio piloto de tipo epidemiológico en pacientes hospitalizados por ofidismo, pero que según los resultados va a permitir tomar decisiones y de complementar con recomendaciones en salud pública sobre el manejo oportuno en el tratamiento de viales antitoxico y de esta manera evitar sangrados sistémicos que comprometan la vida humana.

1.5.2. Viabilidad:

Solo se encontró dos estudios estudio en pacientes hospitalizados con ofidismo por *Bothrops spp.* en poblaciones con similitudes a la población de estudio donde la prevalencia fue de 15,3%.

Cuando se evalúa por sexo se observó que en adolescente y adultos jóvenes el 78,2% correspondía a sexo masculino por lo que se coloca como hipótesis una prevalencia para nuestro estudio mayor del 10%.

Con ello, y las características antes mencionadas, es muy viable realizar un estudio de este tipo, debido a la utilidad de sus hallazgos.

1.6. LIMITACIONES

-) Población de pacientes que no den consentimiento para participar en el estudio.
-) Laboratorio que no esté disponible al momento del ingreso del paciente (por las noches o durante la madrugada).
-) Falta de personal calificado durante el ingreso del paciente para realizar e. test del “todo o nada”.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.2. A nivel Internacional

Oliveira Samella S., Alves Eliane C., Santos Alessandra S., Pereira Joao Pedro T., y col. en su estudio observacional, transversal realizado entre agosto de 2013 y julio de 2016 de “Factores asociados al sangrado sistémico en el envenenamiento por *Bothrops* en un hospital terciario de la Amazonía brasileña (2019)”. Que evaluó la prevalencia, los factores clínico-epidemiológicos y de laboratorio asociados al sangrado sistémico de pacientes con mordeduras de serpiente *Bothrops spp.* reportadas en Manaus, Brasil. La investigación determinó hemorragia sistémica en 63 (15,3%) de los 412 pacientes. La sangre no coagulable (AOR = 3,11 (IC del 95% = 1,53 a 6,31; p= 0,002)) y trombocitopenia (AOR = 4,52 (IC del 95% = 2,03 a 10,09; p <0,001)) se asociaron al ingreso de forma independiente con el riesgo de desarrollar sangrado sistémico después de una mordedura de serpiente *Bothrops* durante la hospitalización (4).

Mosquera Aurelio, Idrovo Luis A., Tafur Alfonso, Del Brutto Oscar H. y col. en su estudio transversal retrospectivo “El accidente cerebrovascular posterior a *Bothrops spp.* mordedura de serpiente (2003)”. Realizado con los registros médicos de todos los casos de ofidismo en la sala de Emergencia del Hospital de Guayaquil, Ecuador. Se incluyeron los casos en el que los pacientes o testigos proporcionaron información suficiente para identificar a la serpiente *Bothrops spp.* Se evaluaron 309 pacientes, y al ingreso 227 (73.5%) tenía tiempo de coagulación anormales y 137 (44.3%) tenía evidencia de sangrado. En relación con el tiempo transcurrido 6 de 116 pacientes (5.17%) que ingresaron después de 8 horas a emergencia desarrollaron Ictus (p= 0.034). De los 3 de los pacientes que desarrollaron Ictus, sobrevivieron. Y 11 de los 309 pacientes (3.5%) fallecieron y la causa de muerte estuvo directamente relacionada con el evento cerebrovascular en 5 de 11 pacientes, los 6 restantes la muerte fue causada por shock hipovolémico, insuficiencia

renal aguda o insuficiencia corporal total. (5)

Fuchs Joan, Faber Katrin, Tuchscherer Daniel T., Tsakiris Dimitrios A., Weiler Stefan, Hofer Katharina E. y col. en su reporte de caso “Mordida de un joven *Bothrops venezuelensis* (punta de lanza venezolana) que resultó en un envenenamiento severo”. Tratado sobre un varón de 55 años que acudió a Emergencia por mordedura de *B. venezuelensis* (25-35cm de largo) en falange distal del pulgar derecho. A las 1.5 horas después de la mordedura, presenta al laboratorio sangre incoagulable (INR > 12, aPTT < 36 s, fibrinógeno < 0,3 g / L) con niveles bajos de fibrinógeno y factor V. El día dos presentó signos de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) compensada, incluida hemólisis microangiopática, trombocitopenia grave y valores elevados del dímero D. Fue tratado con 2400 UI de factores del complejo de protrombina (factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y S), concentrado de fibrinógeno (6 g) y suero antibotrópico equino polivalente (10 viales) a las 4.5 horas de la mordedura. Se complicó con lesión renal aguda, edema pulmonar con insuficiencia respiratoria, hizo cuadro febril con hemocultivos negativos e hipertensión persistente. El paciente se recuperó y fue dado de alta. (6)

Kamiguti A., Cardoso J., Theakston R., Sano-Martins I., Hutton R., Rugman F., Warrell D., Hay C. y col. en su serie de casos sobre “Coagulopatía y hemorragia en humanos víctimas del envenenamiento por *Bothrops jararaca* en Brasil (1991)”. Se estudiaron 34 pacientes con mordedura por *Bothrops jararaca* en Brasil de un grupo total de 89 pacientes en un estudio más amplio sobre la eficacia del antiveneno. De estos 34 pacientes, 20 casos (59%) tenían sangre incoagulable asociada con hemorragia sistémica en 15 casos (75%) y hemorragia local sola en 3 (15%) casos. Entre 14 pacientes de los 34 tenían sangre coagulable, 6 (43%) tenían síntomas hemorrágicos y 3 (21%) eran trombocitopénicos y similar a sangrado sistémico sólo se observó en 1 (7%) de los 14 pacientes con sangre coagulable. (7)

Santoro Marcelo L., Sano-Martins Ida S., Fan Hui W., Cardoso Joao L.,

Theakston R. David, Warrell David A. en su artículo original “Evaluación hematológica de pacientes mordidos por la jararaca, *Bothrops jararaca*, en Brasil (2008)”. Participaron 100 pacientes el Instituto de Butantan, Brasil. Con resultados de caída de plaquetas independientemente de la gravedad del envenenamiento al ingreso, se registraron recuentos de plaquetas significativamente más bajos en pacientes con hemorragia sistémica ($p = 0,008$). Los pacientes con envenenamiento más grave con hemorragia sistémica tenían recuentos de plaquetas estadísticamente más bajos que aquellos sin hemorragia ($p = 0,049$). Los pacientes mordidos por *B. jararaca* más pequeña tenían recuentos de plaquetas estadísticamente más altos que los mordidos por serpientes más grandes al ingreso ($p = 0,001$). Los pacientes que manifestaron hemorragia tanto local como sistémica tuvieron una caída más marcada en los valores de Presión Venosa Central, Recuento Glóbulos Rojos y Hemoglobina en 24 horas y 48 horas que aquellos sin hemorragia ($p < 0.05$). Los pacientes envenenados muestran una tendencia hacia la leucocitosis con desplazamiento a la izquierda en el momento de la admisión ($p = 0.005$), al mismo tiempo que disminuyen los recuentos de eosinófilos ($p < 0,001$) y linfocitos ($p = 0,005$).⁽⁸⁾

Fabia Maria Oliveira Pinho y Emmanuel de Almeida Burdmann en su reporte de caso “Hemorragia cerebral fatal e insuficiencia renal aguda después de la mordida de serpiente joven de *Bothrops jararacussu* (2009)”. Mujer de 64 años ingresa a Hospital de Enfermedades Tropicales, Goiania, Brasil 10 horas después de mordedura por serpiente joven *Bothrops jararacussu* en tobillo izquierdo, la serpiente fue identificado por un herpetólogo. Al ingreso confusa, con pupilas isocóricas y fotorreactivas, sin déficits motores ni sensitivos ni rigidez de cuello con ampolla sanguinolenta de 2 cm cerca del sitio de la picadura. Se le administra 12 viales de suero antiofídico y 5.000 UI de suero antitetánico por vía intravenosa. Al laboratorio leucocitos 30.400/uL, plaquetas 126.000/uL, tiempo de coagulación > 30 min, sodio 124 mEq/L, creatinina 2,4 mg/dl, creatinfosfoquinasa 426 U/l, láctico deshidrogenasa 4552 UI/L, bilirrubina total 3,1 mg/dL (bilirrubina

indirecta 2,3 mg/dL), gas arterial (catéter nasal O₂, 4 L/min): pH 7,10, pO₂ 72 mmHg, pCO₂ 28 mmHg, saturación de O₂ 89%, análisis de orina: pH 5,5, densidad 1020, proteínas 3+/4+, leucocitos 6 por campo, glóbulos rojos: demasiado numerosos para contar, hemoglobina 4+/4+. Tras 15 horas después de la mordedura el paciente se encontraba en coma, anisocórico y con rigidez de cuello, fue trasladado a unidad de cuidados intensivos. Requirió ventilación mecánica con presión arterial 80/40 mmHg y frecuencia cardíaca de 160 latidos/min, requiriendo altas dosis de dopamina (10 mg/kg/min) para mantener la presión arterial. La producción de orina fue de 50 ml/h, muy sanguinolenta. Los signos inflamatorios en el lugar de la picadura se hicieron más intensos y se extendieron por la pierna izquierda. Se proporcionaron ceftriaxona y ampicilina por vía intravenosa. 18 horas después de la mordedura, el paciente estaba anúrico, no respondía a furosemida en bolo de 80 mg IV, con edema generalizado. Presentó epistaxis, hematemesis, sangrado en sitios de extracción de sangre y mordeduras y sufusiones hemorrágicas difusas. La fundoscopia reveló sangrado difuso de la retina. Debido a diátesis hemorrágica grave, se prescribió antibotrópico adicional y terapia con concentrado de hematíes, crioprecipitado y plasma fresco. Sin embargo, el cuadro clínico de la paciente continuó deteriorándose y 28 horas después de la mordedura presentó una taquicardia ventricular seguida de un paro cardiorrespiratorio.(9)

Otero Rafael, Gutiérrez Johnayro, Beatriz Mesa María, Duque Edison, Rodríguez Orlando, Luis Arango Jorge y col. en su artículo de series de caso “Complicaciones de las mordeduras de serpientes *Bothrops*, *Porthidium* y *Bothriechis* en Colombia (2002)”. Estudio clínico y epidemiológico de 39 casos atendidos en un hospital universitario”. Realizado en Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. Participaron 39 pacientes, de los cuales presentaron edema (100%), hemorragia (74,4%), ampollas (38,5%) y necrosis (38,5%), como signos locales de envenenamiento, mientras que alteración de la coagulación sanguínea (79,5%), hematuria (74,4%), sangrado gingival (43,6%), shock hipovolémico (23,1%) y oliguria (23,1%), fueron los

signos sistémicos de envenenamiento. El grado final de envenenamiento fue severo en 29 pacientes (74,4%). 30 pacientes (76,9%) tuvieron una o más complicaciones del envenenamiento: como insuficiencia renal aguda (IRA) en 15 pacientes (38,5%); infección de tejidos blandos en 12 (30,8%); hemorragia del sistema nervioso central (SNC) en 5 (12,8%); síndrome compartimental en 3 (7,7%); hematomas de tejidos blandos en 6 (15,4%) y desprendimiento de placenta en 1 (2,6%). Hubo 4 muertes (10,3%), 2 por IRA y 2 por hemorragia cerebral. (10)

Lizarazo Jairo, Patiño Ramón, Lizarazo Diego, Osorio Guadalupe en su reporte de caso “Hemorragia cerebral fatal después de una mordedura de serpiente *Bothrops asper* en la región del Catatumbo, Colombia (2020)”. Varón de 59 años natural de Catatumbo, colombiano quien ingresó a Hospital Regional del Norte de Tibú, somnoliento, pero orientado y con signos vitales normales por clínico de 12 horas de evolución caracterizado por cefalea global intensa, sangrado en las encías y hematuria. Que refiere 3 días antes haber sido mordido en el pulgar derecho por una serpiente *B. asper*, identificada con base en la descripción dada por el paciente y un familiar. Presenta al laboratorio tiempo de protrombina: 50 segundos, tiempo de tromboplastina: 54 segundos, le aplicaron 3 viales de suero antiofídico, el paciente presentó deterioro del estado de conciencia hasta entrar en coma, con dilatación y falta de reacción de la pupila derecha, y sangre no coagulable. Se le remitió a otro hospital de mayor resolución con puntaje de 6/15 en la escala de coma de Glasgow, y anisocoria con reacción de decorticación. Se le realizó tomografía computarizada con gran hemorragia cerebral ténporo-parietal y de los núcleos basales derechos que ejerció efecto de masa al comprimir el atrio ventricular y desvió la línea media, y cuyo volumen se calculó en 97 ml; había pequeñas hemorragias subaracnoideas corticales parietales izquierdas y en la cisterna ambiens izquierda. Además, se observó edema cerebral y del tallo cerebral. Se le dio asistencia respiratoria mecánica, mismo día se le sometió a craneotomía y drenaje del hematoma cerebral. 9 días después de mordedura por serpiente, presentó falla multiorgánica que desembocó en

su muerte. (11)

Benvenuti Luis A., França Francisco O., Barbaro Kátia C., Nunes José R., Cardoso Joao L. en su reporte de caso “Hemorragia pulmonar que causa una muerte rápida después de la mordedura de serpiente *Bothrops jararacussu*” (2003). Se presento el caso de una mujer de 36 años por ofidismo con mordedura en tobillo izquierdo, que ingresó a hospital local con paro cardio respiratorio a los 45 minutos después de mordedura, la serpiente fue estudiada post mortem por herpetólogo, concluyendo de ser un *B. jararacussu*, de 1010 mm, con distancia de colmillos de 22 mm. Tenia el estómago vacío. Paciente examinado por médico forense que refiere, equimosis en pierna izquierda a lo largo de la gran vena safena y sangrado nasal. Como causal de muerte, hemorragia pulmonar macroscópicamente. A la microscopia se evidenció hemorragia alveolar extensa y edema con numerosos trombos plaquetarios en capilares y vénulas. La reactividad inmunohistoquímica para el factor VIII confirmó la presencia de plaquetas en los trombos pulmonares y miocárdicos. (12)

Tabla 1: Principales estudios sobre hemorragia sistémica por mordedura de *Bothrops spp.* en Sudamérica

Autor	Tipo de Estudio	Lugar	Tipo Sangrado (%)	Población
Oliveira(1)	Cohorte	Brasil	Hemorragia Sistémica (15.3%)	412
Mosquera(2)	Serie de Casos	Ecuador	Sangrado sistémico (44.3%)	309
Fuchs(3)	Reporte de Caso	Venezuela	Sangrado no coagulable (100%)	1
Kamiguti(4)	Serie de Casos	Brasil	Sangrado no coagulable (59%)	34
Santoro(5)	Cohorte	Brasil	Sangrado Sistémico (38%)	100
Pinho(6)	Reporte de Caso	Brasil	Hemorragia cerebral (100%)	1
Otero(7)	Serie de Casos	Colombia	Alteración coagulación sanguínea (79.5%)	39
Lizarazo(8)	Reporte de Caso	Colombia	Hemorragia cerebral (100%)	1
Benvenuti(9)	Reporte de Caso	Brasil	Hemorragia Pulmonar (100%)	1

2.1.2. A nivel Nacional

Lama Valdivia y Jaime Enrique en su estudio original “Ofidismo en

cuatro Hospitales de Lima: estudio retrospectivo de la casuística de cuatro Hospitales Generales de Lima - Perú 1970 - 1990”. Se estudiaron 42 casos de *Bothrops spp.* en cuatro hospitales generales de Lima. El 92.9 por ciento fue *Bothrops pictus*, la ocupación más frecuente fueron estudiantes en 28.6 %, agricultor en el 21.4% y obrero en igual porcentaje. La incidencia estacional fue mayor en verano y otoño. La zona corporal más afectada fueron los miembros inferiores con 52.4%. Se presentaron signos hemorrágicos en el 28.6% de pacientes, con rápida resolución tras suero antiofídico. Solo se presentó 1 caso de hemorragia cerebral. (13)

Villanueva Forero Miguel, Maguiña Vargas Ciro, Cabada Samame Miguel Mauricio, De Marini Caro Julio, Alvarez Sacio Héctor y col. en su artículo original sobre “Ofidismo en la provincia de Chanchamayo, Junín: revisión de 170 casos consecutivos en el Hospital de Apoyo de La Merced” (2004). Cuyo objetivo fue describir las características clínico-epidemiológicas del ofidismo. Se revisaron 195 historias clínicas y solo 170 fueron usadas en el análisis. No se identificó al animal en 106 casos 62.4% y en el restante 64 solo 62 casos 97% fueron identificados como *B. atrox*. Cuyas manifestaciones sistémicas hemorrágicas se presentaron en 35 de 170 (20.6%) pacientes, dentro de las cuales gingivorragia en 28 casos (80%) fue la más frecuente.(14)

Víctor Mechán Méndez, Julio Ramírez Erazo, Gustavo Wong Gutiérrez, César Durán Espinoza, y col. en su reporte de caso “Ceguera bilateral y manifestaciones hemato-neurológicas producidas durante un accidente botrópico” (2010). Que presenta un caso de paciente oriundo de Ucayali/Perú. Acompañado por familiar que refiere mordedura, de ofidio de 40 cm de largo con datos morfológicos coincidentes de *Bothrops spp* juvenil, en el área retromaleolar externa del pie izquierdo. Que evoluciona en 2 horas con edema, enrojecimiento de pie y tobillo izquierdo y cefalea intensa, 18 hs después se le administran un único frasco (25 mg), de suero antiofídico polivalente. 4 días después evoluciona con cefalea intensa, fiebre de 40° C, hiporexia, debilidad de

hemicuerpo derecho y al 5 día con dificultad para ver. Se evacua a centro de mayor resolución presentando lesiones equimóticas generalizadas ascendentes, amaurosis bilateral, compromiso de conciencia y hematuria. Al 10 día se realizan una tomografía (TEM), sin contraste, informada como ACV hemorrágico intraparenquimal en área parieto-occipital izquierda. Recibe dexametasona, Manitol, Ranitidina y analgésicos, con disminución del edema, pasando de estado confuso y soporoso a otro de somnolencia y desorientación espacial. Se traslada día 16 a Hospital Dos de Mayo, en Lima. Presentó equimosis aisladas en brazos, muslos y piernas. Úlcera de 2 x 2 mm en zona retromaleolar externa del pie izquierdo (zona de mordedura). El examen ocular visuo-manual detectó amaurosis bilateral y pupilas dilatadas (7 mm), arreactivas a la luz en ambos ojos. Oculomotores: Paresia de rectos: superior, inferior, interno y externos, bilateral a predominio izquierdo. Ptosis palpebral izquierda. Hemiparesia derecha a predominio crural con Babinsky (++), hipotonía y arreflexia osteotendinosa generalizada. Rigidez de nuca ++/+++, Kernig +/-+++, Brudzinsky +/-+++. (15)

2.2. BASES TEÓRICAS

Ofidismo por Bothrops

Se define al síndrome resultante de la inoculación accidental de sustancias venenosas por parte de serpientes que pertenecen a las familias Viperidae. La gravedad de los envenenamientos no solo dependerá del inóculo o las características del veneno, sino también de la falta de tratamiento adecuado y oportuno, pudiendo desembocar en la invalidez o la muerte de la persona afectada. (16)

Durante el año 2021 se han tonificado hasta la fecha de abril, 239 casos en el Perú y en Loreto se notificó 72 casos de ofidismos (30.1%), teniendo la incidencia más alta con 6.91 casos por 100 mil habitantes. (17)

Agente Etiológico

En la familia Viperidae se encuentra la subfamilia crotalidae con más de 100 especies, los géneros que se presentan en el Perú son los siguientes: *Bothrops*, *Lachesis*, *Porthridium*, *Crotalus*, *Bothriopsis*. El género *Bothrops* de hábito terrestre es el más diversificado, con más de 40 especies mientras que el género *Bothriopsis* es de hábito arborícola con cinco especies.(18)

Cuadro 1. Principales especies del *Bothrops* en el Perú. (18)

Especie	Nombre	Características
<i>Bothriopsis biliniata</i>	Loro machaco	Habita el bosque lluvioso y tierras bajas (selva alta y baja de Perú). Dorso verde, vientre amarillo y mide 90 cm. Lengua rosada con la punta oscura
<i>Bothrops andianus</i>	Jergona, terciopelo	Cusco y Puno, entre 1800 y 3000 msnm. Conocido como “marianito” o “amantica”. Dorso color aceituna gris, ventral crema y mide 46.4 y 70 cm.
<i>Bothrops atrox</i>	Jergona	Arroyos, lagos o cursos de ríos, y zonas urbanas con malezas. Color y marcas inconstantes, con manchas triangulares o trapezoidales en todo el cuerpo, mide hasta 153 cm.
<i>Bothrops brazili</i>	Jergón shushupe	Zonas bajas de la amazonia, entre 70 y 90 cm. Cabeza color rosada a castaño pálido y cuerpo con bandas oscuras triangulares, lengua castaña con manchas rosadas
<i>Bothrops microphtalmus</i>	Jergón de ojo pequeño	Habita montaña baja, bosque húmedo de los andes, 2350 msnm, cuerpo castaño a colores oscuros con 18 y 21 bandas trapezoidales, mide 130cm.
<i>Bothriopsis taeniata</i>	Jergón de árbol	Mide 90 a 130 cm. De color gris a amarillo verde con 30 a 40 bandas negras y lengua es negra.

Síndrome clínico: Sangrado por Ofidismo de Bothrops

Desde 1984, se conocía desde el punto de vista bioquímico, la composición de cuatro grupos de miotoxinas aisladas en el veneno de las serpientes: fosfolipasas

A miotóxicas, toxinas básicas de bajo peso molecular, cardiotoxinas y miotoxinas hemorrágicas. De esta última dos toxinas hemorrágicas (toxina hemorrágica by viriditoxina) son miotóxicas; aparentemente, son secundarias a la isquemia que se desarrolla en el tejido muscular como consecuencia de la acción hemorrágica de estas toxinas. (19) La inyección intramuscular de miotoxinas de *Bothrops* conduce a una serie rápida de eventos degenerativos drásticos, probablemente iniciados a nivel de la membrana plasmática, que culminan en una necrosis selectiva del músculo esquelético.(20).

Diagnóstico

Los casos de ofidismo por *Bothrops spp.* pueden ser diagnosticadas identificándolas en relación con lo clínico epidemiológico, y capturándolas para ser identificadas por personal capacitado. En el Perú, la mayor parte de los accidentes ofídicos se produce en las zonas silvestres de selva alta y baja, con un mayor reporte de casos por parte de la región de Loreto, aunque el único departamento que reportó un caso de fallecido por ofidismo fue Ucayali (21).

En situaciones excepcionales, si el ataque se produjo durante la noche y no se pudo visualizar el ofidio, será necesario los diagnósticos diferenciales. Pudiendo utilizarse los siguientes parámetros: longitud aproximada de la especie, localización de las lesiones y el síndrome clínico evidenciado, tal como lo recomienda el Instituto Nacional de Salud (INS)(22).

Algunos estudios confirman diagnóstico de ofidismo por *B. atrox* en términos de fibrinógeno plasmático y microhematuria, teniendo esta una baja sensibilidad del 38,6% y una especificidad del 36,4%, sin asociación entre ambas ($r: -0.10$; $p: 0.34$) (23). De igual forma para la prueba de aglutinación inversa del látex (RLA) la sensibilidad es de 0,159 a 1,221 pg/ml de veneno, con detección positiva de varios venenos de serpiente del 52,5% (24).

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Coagulopatías por ofidismo por *Bothrops spp*

La serpiente *Bothrops atrox* es la causa más frecuente de envenenamiento. El

veneno de *B. atrox* (BaV) provoca cambios fisiopatológicos con procesos inflamatorios locales intensos, como una complicación tisular grave. Las metaloproteasas del veneno de la serpiente de la clase P-III son predominantes en los venenos botrópicos y las toxinas hemorrágicas más potentes, porque la presencia de dominios no catalíticos favorece la fijación y la acción dirigida sobre componentes específicos de la microvasculatura(20). Teniendo en cuenta que pacientes mordidos por *Bothrops atrox* recién nacidos en comparación con serpientes adultas [OR = 2,70 (IC del 95%: 1,15-6,37); p = .021] y por serpientes con punta de cola blanca [OR = 1,98 (IC 95% 1,15-3,41); p = .013] tienen más probabilidad de desarrollar coagulopatía (21).

Además, en el caso de *Bothrops asper* se presenta un sinergismo de tres factores hemorrágicos (BaH1, BH2 y BH3), contienen el 55% de la actividad hemorrágica total de todo el veneno cuando se mezclan, pero pierden casi la mitad de la actividad si se separan.(22). Por otro lado, *Bothrops jararacá* presenta una metaloproteinasa hemorrágica de alto peso molecular, jararhagin, que provoca la pérdida de la integrina alfa 2 beta 1 del receptor de colágeno plaquetario (gpIa / IIa o VLA-2) y degrada la proteína plasmática adhesiva del factor von Willebrand, provocando hemorragias. Esto sugiere que las metaloproteinasas hemorrágicas del veneno, además de causar hemorragia local, también pueden contribuir a la hemorragia sistémica. (23)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLE

3.1. HIPÓTESIS

La prevalencia de sangrado sistémico en ofidismo por *Bothrops spp* supera el 10% y la prueba de tubo o nada junto a la trombocitopenia es uno de los mejores predictores para el sangrado sistémico.

3.2. VARIABLES

) Variable Independiente:

- Sangrado Sistémico.
- Ofidismo por *Bothrops spp*.

) Variable Dependiente:

- Adultos mayores de 18 años.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA
<i>Bothrops</i>	Género de serpiente venenosa de la subfamilia Crotalinae. Doce especies de este género se encuentran en América Central y del Norte y en Asia	Identificación de serpiente: Confirmado Negativo Diagnóstico clínico epidemiológico: Confirmado Negativo Tamaño de <i>Bothrops spp</i> : Menos de 40 cm Mayor de 40cm	Ordinal
Paciente	Persona adulta mayor de 18 años que se encuentra hospitalizado en lugar de estudio	<p>Edad: Adolescente: 18 a 19 años Adulto joven: 20 a 35 años Adulto: mayor de 35 años</p> <p>Procedencia: Rural o suburbano: comunidad donde vive la gestante que está a más de 15 minutos de alguna carretera Urbano: lo opuesto a lo rural</p> <p>Ocupación: Ama de casa: solo se dedica a quehacer de su hogar Trabajo independiente: tiene un trabajo que lo administra un integrante del hogar y no tiene horario de trabajo Trabaja para empresa privada: tiene una dependencia laboral con una persona jurídica privada con un horario Trabaja para el estado: tiene una dependencia laboral con una entidad del estado Otros: que no se encuentre en ninguna categoría anterior.</p> <p>Mordida relacionada con el trabajo: Si No</p> <p>Número de veces de mordida Una vez Más de una vez</p> <p>Lugar de mordedura: Pie Pierna inferior Hermético Mano Brazo</p> <p>Complicaciones de mordedura: Sobreinfección bacteriana Tejido necrótico Síndrome compartimental</p> <p>Comorbilidad: Hipertensión arterial Asma Desnutrición Obesidad Otros</p>	Ordinal

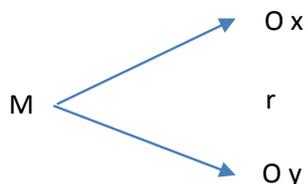
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO METODOLÓGICO

La presente investigación es de tipo descriptivo, observacional ya que busca especificar las propiedades, las características y los perfiles importantes. Es descriptivo en cuanto describe las características variables en un momento determinado.

DISEÑO: Estudio descriptivo, transversal de prevalencia. El diseño es no experimental y transversal. Es no experimental porque no permite la manipulación deliberada de variables y en los que sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para luego analizarlos, y es transversal porque los datos se recolectarán en un tiempo determinado.

El diseño utilizado presenta el siguiente esquema:



Donde:

- M** : Muestra
- O_{x, y}** : Observaciones obtenidas en cada una de las variables
- r** : Indica la correlación entre las variables de estudio.

SUJETOS DE ESTUDIO: Pacientes hospitalizados por ofidismo por *Bothrops spp* en el Hospital Regional de Loreto.

VARIABLES:

-) Datos de filiación: edad, ocupación, lugar de residencia, ocupación.
-) Datos clínicos: antecedentes personales.

) Prueba de todo o nada, serología, perfil de coagulación.

Variables	Definición operacional	Tipo por su naturaleza	Escala de medición	Categoría	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativo	Razón	Edad en años	Numérica	Formato de recolección de datos
Residencia	Ubicación geográfica de donde reside.	Cualitativo	Nominal categórica	Urbano	Nominal	Formato de recolección de datos
				Rural		
Ocupación	Ocupación que ejerce	Cualitativo	Nominal categórica	Precisar tipo y lugar de trabajo	Nominal	Formato de recolección de datos
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa	Nominal categórica	Diabetes	Porcentaje	Historia Clínica
				Hipertensión		
				Asma		
				Desnutrición		
				Obesidad		
Otros						
Factor de riesgo	Aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, exposición ambiental, característica innata o heredada, que está asociada con alguna afectación relacionada con la salud	Cualitativo	Nominal	Desnutrición	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Obesidad		

				Gestación activa		
				Otro		
Sitio de mordedura	Lugar anatómico del trauma ofídico	Cualitativo	Nominal	Brazo	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Antebrazo		
				Mano		
				Pierna		
				Pie		
				Cabeza		
				Tronco		
Otro						
Hemorragia sistémica	Manifestación de sangrado fuera del lugar de trauma	Cualitativa	Nominal categórica	Conjuntival	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Gingival		
				Hematuria		
				Hematemesis		
Otros						
Tiempo de accidente hasta la atención	Tiempo transcurrido desde el accidente ofídico hasta el centro de salud más cercano.	Cuantitativo	Razón	Horas	Razón	Formato de recolección de datos
Suero antibotrópico	Conteniendo de anticuerpos neutralizantes, a partir de equinos sometidos a la acción de	Cualitativo	Nominal	Si	Porcentaje	Formato de recolección de datos

	las toxinas.			No		
Trastornos coagulación al inicio	Sangrado espontáneo producido por un defecto en los mecanismos de coagulación u otra anomalía que genera un fallo estructural en los vasos sanguíneos	Cualitativo	Nominal	Sangrado local	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Gingivorragia		
				Epistaxis		
				TC/TS alterado		
Severidad del envenenamiento	Evalúa la intensidad de los efectos a la susceptibilidad de cada individuo afectado y a la cantidad de veneno inoculado	Cualitativo	Nominal	Leve	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Moderado		
				Severo		
Laboratorio	Pruebas auxiliares realizadas a los pacientes mediante extracción de sangre venosa.	Cuantitativo	Razón	TP	Numérica	Formato de recolección de datos
				INR		
				TTPA		
				TC y TS		

				Plaquetas		
				fibrinógeno		
Prueba de Todo o nada	Prueba de coagulación que indica compromiso sistémico del envenenamiento	Cualitativa	Nominal categórica	Positivo	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Negativo		
Bothrops spp.	Género de serpiente venenosa de la subfamilia Crotalinae	Cualitativa	Nominal categórica	Identificada	Porcentaje	Formato de recolección de datos
				Capturada		
				Desconocido		

POBLACIÓN Y MUESTRA

Ubicación geográfica

El estudio se realizará en el Hospital Regional de Loreto “Felipe Rojas Iglesias”.
Avenida 28 de Julio S/N, Punchana, Maynas, Loreto.

Población

La población estará constituida por pacientes hospitalizados con diagnóstico de ofidismo a causa de *Bothrops spp*

Tamaño de la Muestra

El tamaño muestral para poder calcular una prevalencia del 15% para sangrado sistémico por mordedura de serpiente *Bothrops spp*, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error de 5%, en una población de tamaño desconocido debemos tomar una muestra de 196 individuos.

$$n = \frac{Z^2 \alpha/2 * p * (1 - p)}{e^2}$$

Donde:

$Z^2 /2 = 1.96$, para IC 95% ($\alpha = 0.05$)

Error² = 0.05 (error de estimación)

$p = 0.02$ (valor esperado para la prevalencia de malaria en gestantes)

La muestra calculada corresponde a 196 pacientes hospitalizados por ofidismo por *Bothrops*

Criterios de Selección

Inclusión:

Los criterios de inclusión considerados para participar en este estudio son los siguientes:

- Capacidad y voluntad del paciente de otorgar el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Persona mayor o igual de 18 años.
- Paciente hospitalizado con diagnóstico de ofidismo por *Bothrops spp*

Exclusión:

Los criterios de exclusión considerados serán los siguientes:

- Paciente menor de 18 años.
- Paciente que no deseen participar en el estudio.
- Paciente que presente hemorragias asociada a otras patologías.

4.2. PROCEDIMIENTOS, TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Procedimientos de Recolección de Datos

1. Una vez aprobado el proyecto se procederá a determinar la validez y confiabilidad del instrumento de recolección de datos.
2. Se revisará diariamente el registro de atenciones en emergencia, hospitalización y consultorio externo del Hospital Regional de Loreto para captar la población de estudio.
3. Se revisará también los registros de los casos notificados con diagnóstico de Ofidismo por *Bothrops spp.* para captar la población de estudio.
4. Se procederá a la recolección definitiva de los datos que tendrá lugar entre el mes de enero del 2019 al mes de agosto del 2022 mediante revisión de Historia Clínica o llenado del instrumento de estudio.
5. Se procederá a pedir la autorización mediante la explicación clara y precisa del consentimiento informado, luego del cual procederá a firmar para poder iniciar la toma de datos y recolección de muestras
6. La recolección de sangre se realizará en pacientes con lesión de mordedura por serpiente *Bothrops spp.*, solo aquellos que NO manifiestan sangrado sistémico.
7. Además, se tomará sangre venosa para procesar factores de coagulación y realizar la prueba de “Todo o nada”.
8. Los datos por recolectar serán los factores de coagulación y el diagnóstico de sangrado sistémico por ofidismo de *Bothrops spp.*, el cual se le entregará

a paciente y las recomendaciones para su tratamiento en caso de resultar positivo.

9. Durante la recolección de datos se tendrá en cuenta los aspectos éticos y bioéticos de los sujetos de estudio tales como: el respeto, la confiabilidad y anonimato.
10. Se procederá a la elaboración de la base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS.

Técnica de Recolección de Datos

Para la prueba de “Todo o nada”, se obtienen los resultados de las pruebas de coagulación, y especialmente si no se cuenta con laboratorio, puede realizarse una prueba del todo o nada, que indica compromiso sistémico del envenenamiento. Se toman 3 a 5 cc de sangre en un tubo seco y se deja en posición vertical por 20 minutos, luego de lo cual se observa si hay formación o no de coágulo adherente a las paredes del tubo, moviéndolo en varias posiciones. Se considera coagulable si logró un coágulo firme, y no coagulable, si no se formó o éste es débil (envenenamiento sistémico activo)

Instrumento de Recolección de Datos

El instrumento por utilizar para recolección de datos consta de una entrevista por un personal capacitado, complementado por los registros de las Historias Clínicas. Previa validación del instrumento de recolección por especialistas en el área de enfermedades tropicales del departamento de Infectología del Hospital Regional de Loreto (ver anexo).

Procesamiento de la información

Los análisis estadísticos de los datos se realizarán utilizando GraphPad Software Prism 5.0 y programa SPSS 22. Se realizará la prueba de Mann-Whitney para la comparación de medianas. Las diferencias en los resultados se consideraron estadísticamente significativas con una $p < 0,05$. Para medir el grado de la asociación entre el recuento de plaquetas y el volumen medio de plaquetas al ingreso se usará el coeficiente de correlación de Pearson. El rendimiento de los recuentos plaquetarios al ingreso para predecir el sangrado sistémico durante la hospitalización de los pacientes con mordeduras de serpiente por *Bothrops spp.* se evaluaron mediante la curva ROC. Las proporciones de hemorragia sistémica durante la hospitalización se compararon mediante la prueba de Chi-cuadrado (corregida por la prueba de Fisher si fuera necesario); las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para $p < 0,05$. Las variables que salieran significativas en el análisis univariado se incluirán en un análisis multivariado. La medida de asociación se calculará odds ratio (OR), 95% ajustados con IC del 95%.

4.3. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será aprobado por la Comité de Ética e Investigación del HGUA y de Hospital Regional de Iquitos. El estudio pretende conocer los factores asociados a sangrado sistémico por mordedura de serpiente *Bothrops spp* y su prevalencia. Se continuará con la confidencialidad de los datos. El estudio seguirá la declaración de Helsinki (2013), las Reglas de buenas prácticas clínicas y las leyes españolas y de la Comunidad Valenciana aplicables a este tipo de estudios. La información clínica se anonimizará y se usará un número de código para identificar a cada sujeto. Todos los participantes firmarán un consentimiento informado previamente

para su inclusión en el estudio (ver anexo).

Para la realización de este estudio se tendrán en cuenta los cuatro principios éticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia (*primum non nocere*), indispensables para estudios que incluyan la participación de seres humanos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD								RESPONSABLE
	JUL	AG	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	
1.Revisión bibliográfica.	X							AUTOR/ ASESOR
2.Elaboración del Proyecto de Tesis		X						AUTOR
3.Aprobación del Proyecto de Tesis			X					JURADO
4.Ejecución y Levantamiento de información.				X	X	X		AUTOR/ ASESOR
5.Análisis y Procesamiento de los datos.						X		AUTOR/ ASESOR
6.Elaboración del informe final.							X	AUTOR/
7.Aprobación del Informe Final.							X	JURADO
8. Sustentación.							X	AUTOR

COSTO TOTAL DEL PROYECTO

Rubro	Específica de Gasto	Medida	Costo Unitario	Cantidad	Costo Total (S/.)
RECURSOS HUMANOS	2.3.27.2 99				
Investigadores		Actividad	0.00	1	0.00
Digitador		Actividad	0.00	1	0.00
Análisis de datos		Actividad	2,000.00	1	1,400.00
Asesoría		Actividad	2,000.00	1	2,000.00
MATERIALES DE OFICINA	2.3.15.12				
Papel Bond A-4		Millar	25.00	1	25.00
Lápices		Caja	1.00	10	10.00
Cuaderno de Registro		Unidad	2.00	5	10.00
TÓNER PARA IMPRESORA	2.3.15.11	Unidad	300.00	1	300.00
TRANSPORTE	2.3.21.2 99				
Movilidad		Actividad	4.00	10	40.00
OTROS RECURSOS	2.3.22.44				
Internet		Horas	2.00	10	20.00
Impresiones y/o Fotocopias		Copias	0.10	100	10.00
TOTAL					3,815.00

RECOMENDACIONES

-) Efectivizar la aplicación hospitalaria del test de todo o nada según resultados del proyecto de investigación.
-) Invertir un presupuesto y logística de cada hospital de la ciudad para ayudar a la consecución de dicho sistema práctico y de fácil manejo e interpretación.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Oliveira SS, Alves EC, Santos AS, Pereira JPT, Sarraff LKS, Nascimento EF, et al. Factors Associated with Systemic Bleeding in Bothrops Envenomation in a Tertiary Hospital in the Brazilian Amazon. *Toxins*. 7 de enero de 2019 [citado 27 de marzo de 2021];11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6356762/>
2. Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto OH. Stroke following Bothrops spp. snakebite. *Neurology*. 27 de mayo de 2003;60(10):1577-80.
3. Fuchs J, Faber K, Tuchscherer DT, Tsakiris DA, Weiler S, Hofer KE. Bite by a juvenile Bothrops venezuelensis (Venezuelan lancehead) resulting in severe envenomation: A case report. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. junio de 2020;180:39-42.
4. Kamiguti AS, Cardoso JL, Theakston RD, Sano-Martins IS, Hutton RA, Rugman FP, et al. Coagulopathy and haemorrhage in human victims of Bothrops jararaca envenoming in Brazil. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. 1991;29(8):961-72.
5. Santoro ML, Sano-Martins IS, Fan HW, Cardoso JLC, Theakston RDG, Warrell DA, et al. Haematological evaluation of patients bitten by the jararaca, Bothrops jararaca, in Brazil. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. 15 de junio de 2008;51(8):1440-8.
6. Pinho FMO, Burdman E de A. Fatal Cerebral Hemorrhage and Acute Renal Failure After Young Bothrops Jararacussu Snake Bite. *Ren Fail*. 1 de enero de 2001;23(2):269-77.
7. Otero R, Gutiérrez J, Beatriz Mesa M, Duque E, Rodríguez O, Luis Arango J, et al. Complications of Bothrops, Porthidium, and Bothriechis snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. agosto de 2002;40(8):1107-14.
8. Lizarazo J, Patiño R, Lizarazo D, Osorio G. Hemorragia cerebral fatal después de una mordedura de serpiente Bothrops asper en la región del Catatumbo, Colombia. *Biomédica*. 9 de diciembre de 2020;40(4):609-15.
9. Benvenuti LA, França FOS, Barbaro KC, Nunes JR, Cardoso JLC. Pulmonary haemorrhage causing rapid death after Bothrops jararacussu snakebite: a case report. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. septiembre de 2003;42(3):331-4.
10. Valdivia L, Enrique J. Ofidismo en cuatro Hospitales de Lima: estudio retrospectivo de la casuística de cuatro Hospitales Generales de Lima - Perú 1970 - 1990. 1991;65-65.
11. Villanueva Forero M, Maguiña Vargas C, Cabada Samame MM, De Marini Caro J, Alvarez Sacio H, Gotuzzo Herencia E. Ofidismo en la provincia de Chanchamayo, Junín: revisión de 170 casos consecutivos en el Hospital de Apoyo de La Merced. *Rev Medica Hered*. abril de 2004;15(2):82-7.
12. Mechán Méndez V, Ramírez Erazo J, Wong Gutiérrez G, Durán Espinoza C, Meza Berrospi L, Mechán Escalante D, et al. Ceguera bilateral y manifestaciones hemato-neurológicas producidas durante un accidente botrópico. *Acta Médica Peru*. julio de 2010;27(3):188-92.
13. Manrique Chicoma HA, Maguiña Vargas C, Mosquera Leiva C, Laguna Torres V. Ofidismo. MINSA [Internet]. 2000; Disponible en:

http://bvs.minsa.gob.pe/local/ogei/807_ms-oge115.pdf

14. Número de casos de ofidismo, Perú 2016-2021 [Internet]. dge.gob.pe. 2021 [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2021/SE07/ofidismo.pdf>
15. Gutiérrez JM, Cerdas L. Mechanism of action of myotoxins isolated from snake venoms. *Rev Biol Trop*. noviembre de 1984;32(2):213-22.
16. Gutiérrez JM, Lomonte B. Phospholipase A2 myotoxins from Bothrops snake venoms. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. noviembre de 1995;33(11):1405-24.
17. Lévano Saravia J, Fernández Vera R. Diagnostico y tratamiento de los accidentes por animales ponzoñoso. [Internet]. Ministerio de Salud; 2004 [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/SALUD_PUBLICA/MONO/diag_trat_animales_ponzosos_ok.pdf
18. de Brito Sousa JD, de Oliveira SS, Sachett J, Fan HW, Monteiro WM. Low accuracy of microscopic hematuria in detecting coagulopathy from Bothrops pit viper bites, Brazilian Amazon. *Clin Toxicol Phila Pa*. septiembre de 2019;57(9):816-8.
19. Chinonavanig L, Karnchanachetanee C, Pongsettakul P, Ratanabanangkoon K. Diagnosis of snake venoms by a reverse latex agglutination test. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1991;29(4):493-503.
20. Mamede CCN, de Sousa Simamoto BB, da Cunha Pereira DF, de Oliveira Costa J, Ribeiro MSM, de Oliveira F. Edema, hyperalgesia and myonecrosis induced by Brazilian bothropic venoms: overview of the last decade. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. noviembre de 2020;187:10-8.
21. Bernal JCC, Bisneto PF, Pereira JPT, Ibiapina HNDS, Sarraff LKS, Monteiro-Júnior C, et al. «Bad things come in small packages»: predicting venom-induced coagulopathy in Bothrops atrox bites using snake ontogenetic parameters. *Clin Toxicol Phila Pa*. mayo de 2020;58(5):388-96.
22. Borkow G, Gutiérrez JM, Ovadia M. Isolation and characterization of synergistic hemorrhagins from the venom of the snake Bothrops asper. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. septiembre de 1993;31(9):1137-50.
23. Kamiguti AS, Hay CR, Theakston RD, Zuzel M. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. junio de 1996;34(6):627-42.
24. Herrada G, León D, Cabanillas O. Características epidemiológicas de Casos de ofidismo registrados en el Perú durante el período 2010-2019. *Salud Tecnol Vet*. 25 de enero de 2021;8(2):66-73.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	ESCALA
<p style="text-align: center;">General</p> <p>¿Cuáles son los factores asociados a sangrado sistémico en ofidismo por Bothrops spp en pacientes del Hospital Regional de Loreto?</p>	<p>General</p> <p>Determinar los factores asociados a sangrado sistémico en ofidismo por Bothrops spp en pacientes del Hospital Regional de Loreto.</p>	<p>La prevalencia de sangrado sistémico en ofidismo por Bothrops spp supera el 10% y la prueba de tubo o nada junto a la trombocitopenia es uno de los mejores predictores para el sangrado sistémico.</p>	<p>Porcentaje de prevalencia</p>	<p>Menor de 10%</p> <p>Mayor de 10%</p>	<p>Ordinal</p>
	<p>Específicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Conocer la prevalencia de sangrado sistémico en pacientes con ofidismo por Bothrops en el Hospital Regional de Loreto. 2. Conocer la prevalencia de sangrado sistémico a causa de mordedura por serpiente Bothrops spp, según su tamaño. 3. Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo del diagnóstico de ofidismo por Bothrops, según clínico-epidemiológico. 4. Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo del diagnóstico de ofidismo por Bothrops, según identificación observacional de la serpiente. 5. Conocer la prevalencia de la Prueba “todo o nada” como predictor de sangrado sistémico a causa de mordedura por Bothrops spp. 6. Relacionar los resultados de la serología de perfil coagulativo con la presencia de sangrado sistémico a causa de mordedura por Bothrops spp. 		<p>Ofidismo</p>	<p>Identificación de serpiente:</p> <p>Confirmado</p> <p>Negativo</p> <p>Diagnóstico clínico epidemiológico:</p> <p>Confirmado</p> <p>Negativo</p> <p>Tamaño de Bothrops spp:</p> <p>Menos de 40 cm</p> <p>Mayor de 40cm</p>	<p>Ordinal</p>

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: FACTORES ASOCIADOS AL SANGRADO SISTÉMICO EN OFIDISMO POR *BOTHROPS SPP* EN HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, ENERO 2019 A AGOSTO 2022

Gracias por su interés en esta investigación.

Por favor, lea este formulario o pida que se lo lean. Si decide participar en el estudio le pediremos que firme este formulario de consentimiento. Recibirá una copia que podrá conservar. Se evaluará la comprensión de la información que contiene este documento para asegurarnos de que hemos explicado todo con claridad.

Acerca del estudio

A través de este estudio se pretende aportar conocimientos adicionales sobre la relación existente entre la mordedura por serpiente *Bothrops spp* y el sangrado sistémico

Se le está invitando a participar en este estudio porque es un paciente hospitalizado con diagnóstico de Ofidismo por *Bothrops spp*

En este estudio participarán de 196 pacientes de forma voluntaria, con la autorización de usted.

Procedimientos por realizarse

Después de haberle leído, explicado y absuelto todas sus dudas con respecto a este estudio y si usted desea voluntariamente participar se le pedirá que firme este formulario de consentimiento informado.

Los procedimientos por realizarse serán los siguientes:

Análisis Prueba Todo o nada:

Para el análisis de trastornos de la coagulación se le va a extraer 15ml de sangrado por un pinchazo con aguja estéril en el brazo de su preferencia. Y otros 15ml para siguiente serológico con los marcadores de coagulación.

Riesgos

No existen riesgos mayores con respecto a su participación en este estudio, sin embargo, podría presentar una ligera incomodidad al momento de tomar la muestra de sangre para la serología.

Beneficios

Usted se beneficiará con el seguimiento durante su estancia hospitalaria por el Staff

del equipo técnico de investigación hasta su recuperación. Contará con charlas educativas y recomendaciones a seguir en casos de ofidismo.

Antes de firmar este consentimiento asegúrese de que:

- Z Ha leído este formulario de consentimiento o alguien se lo leyó.
- Z Se le explicó de qué se trata este estudio.
- Z Se han respondido todas sus dudas o preguntas.
- Z Usted acepta voluntariamente participar en este estudio.

Firma del paciente

Nombres:

Fecha:

Instrumento de recolección de datos

HOSPITAL REGIONAL DE LORETO		Fecha:
Código	Género	
	M	F
Procedencia (precisar):		
Ocupación:		
¿Sufre alguna enfermedad?	<input type="checkbox"/> No, <input type="checkbox"/> Si	Cual:
Factor de Riesgo: <input type="checkbox"/> No, <input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Desnutrición, <input type="checkbox"/> Obesidad, <input type="checkbox"/> Gestación activa, <input type="checkbox"/> otro:	
0: no 1: si 9: desconocido		ESPECIFICAR
Serpiente	<input type="checkbox"/> Identificada, <input type="checkbox"/> Capturada: <input type="checkbox"/> Desconocido pero podría ser:	
Nombre Local del animal	Tamaño aprox. del animal:	
Actividad realizada al momento del accidente	<input type="checkbox"/> Trabajo, <input type="checkbox"/> Recreación <input type="checkbox"/> Domésticas	¿Qué paso con el animal? vivo
Sitio Mordedura/Picadura	<input type="checkbox"/> Brazo, <input type="checkbox"/> Antebrazo, <input type="checkbox"/> Mano, <input type="checkbox"/> Muslo, <input type="checkbox"/> Pierna, <input type="checkbox"/> Pie, <input type="checkbox"/> Cabeza, <input type="checkbox"/> Tronco, <input type="checkbox"/> Otro:	
Tiempo desde accidente hasta la atención	<input type="checkbox"/> 0-1h, <input type="checkbox"/> 1-3h, <input type="checkbox"/> 3-6h, <input type="checkbox"/> 6-12, <input type="checkbox"/> 12 a+, <input type="checkbox"/> ignorado	
¿Recibió alguna atención previa?	0 1 9	¿Cuál?:
Recibió SAO	0 1 9	Cuánto:
Alteraciones Locales al ingreso	0 1 9	<input type="checkbox"/> Dolor (0-10): <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Eritema <input type="checkbox"/> Flictenas <input type="checkbox"/> Equimosis, <input type="checkbox"/> Necrosis <input type="checkbox"/> Otro:
Trastorno coagulación al ingreso	0 1 9	<input type="checkbox"/> Sangrado Local, <input type="checkbox"/> Gingivorragia, <input type="checkbox"/> Epistaxis <input type="checkbox"/> TC/TS alterado <input type="checkbox"/> Otro:
Prueba de tubo o nada al ingreso	0 1 9	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo
Otras	0 1 9	<input type="checkbox"/> Hipotensión, <input type="checkbox"/> trastorno sensorio, <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Nauseas/Vómitos, <input type="checkbox"/> otros:
¿De qué gravedad es el caso? Al ingreso		<input type="checkbox"/> Leve, <input type="checkbox"/> Moderado, <input type="checkbox"/> Grave
Tiempo de estancia u observación en PS/CS/H		
Evolución del caso	<input type="checkbox"/> Cura, <input type="checkbox"/> Cura c/secuela, <input type="checkbox"/> Fallecido (Causa directa: _____) <input type="checkbox"/> Referido a:	
Comentario adicional/ Observaciones		
Reportado por:		
Laboratorio al Ingreso	TP	
	INR	
	TTPA	
	TC y TS	
	Plaquetas	
	fibrinógeno	

Firma del personal del estudio

Nombre del personal del estudio:
Fecha: