

Artículo

Serpientes mexicanas y el desarrollo de antivenenos

Edgar Enrique Neri Castro


1046

Artículo

Serpientes mexicanas y el desarrollo de antivenenos

Cómo citar este artículo: Neri-Castro EE 2023. Serpientes mexicanas y el desarrollo de antivenenos. Revista Ciencia y Naturaleza 01 (1046): 00-00.





Diversidad de serpientes venenosas en México

México posee una gran diversidad de serpientes venenosas, es el primer lugar en diversidad en el continente americano y el segundo a nivel mundial. Se han documentado 93 especies de serpientes venenosas distribuidas en México, éstas se encuentran agrupadas en las familias Viperidae y Elapidae (Figura 1). La primera son conocidas comúnmente como víboras, de las cuales se han reportado 76 especies, por otro lado, los elápidos están representados por 17 especies, que comprenden a las serpientes de coral o coralillos y a una serpiente marina.

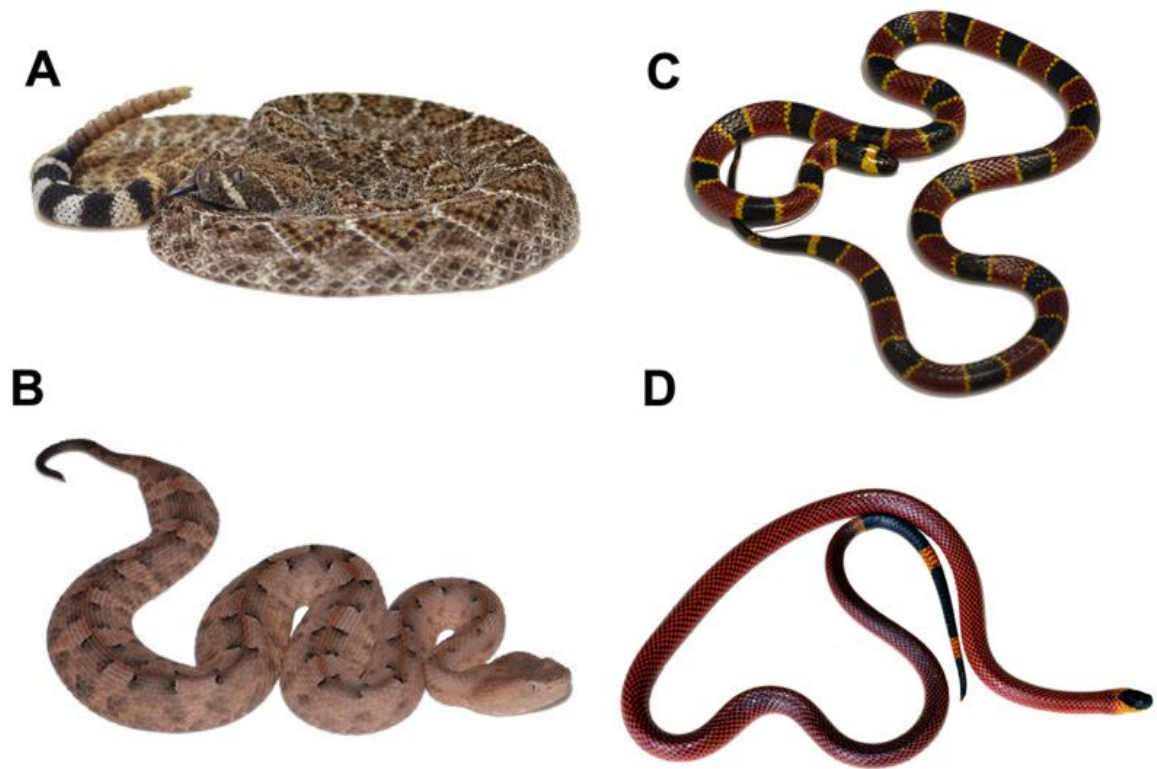


Figura 1. Representantes de la familia Viperidae (A y B) y Elapidae (C y D). A) *Crotalus atrox*, una de las víboras de cascabel que ocasiona un número grande de accidentes ofídicos. B) *Porthidium yucatanicum*, especie de víbora de la península de Yucatán. C) *Micrurus browni*, serpiente de coral con la típica coloración rojo, amarillo, negro, amarillo. D) *Micrurus alienus*, serpiente de coral que se distribuye en península de Yucatán, generalmente presentan patrón de coloración con anillos, sin embargo, se han encontrado especímenes como éste en el que la mayor parte del cuerpo es color rojo con manchas negras.

Ambas familias poseen glándulas productoras de veneno situadas abajo y hacia atrás de los ojos (Figura 2), también poseen dientes inoculadores de veneno situados en la parte anterior de la mandíbula superior, en el caso de las víboras éstos son largos, retractiles y con movimiento independiente, mientras que en los elápidos son cortos e inmóviles. En todo el país hay serpientes inofensivas que tienen coloraciones similares al de las serpientes de coral, se les conoce como falsos coralillos.



En algunas especies y para los ojos no entrenados de una persona será difícil poder distinguir entre un falso o un verdadero, una de las formas más comunes entre los herpetólogos para poder identificarlas es ver la presencia o ausencia de una escama llamada loreal. Ésta se encuentra ausente en las especies del género *Micrurus*, es decir, en los verdaderos coralillos, en la [Figura 2](#) se muestra un ejemplo de un verdadero coralillo. Es importante mencionar que en caso de encontrar una serpiente no se recomienda manipular o intentar observar la presencia de la escama, ya que representa un elevado riesgo.

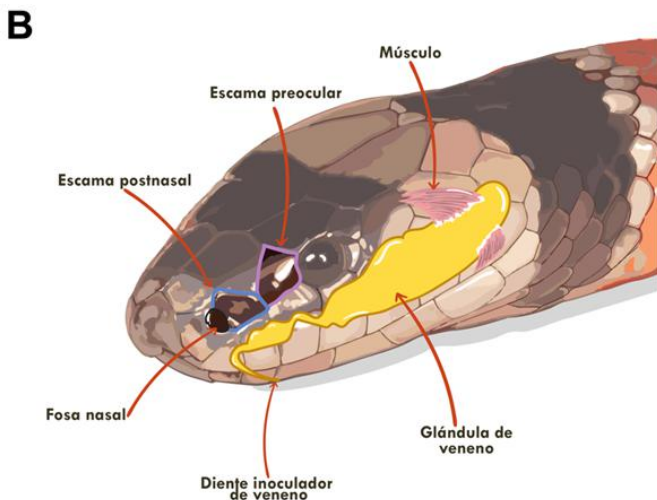
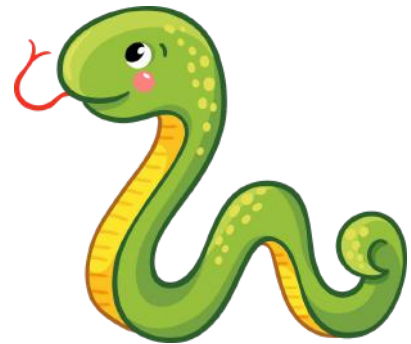
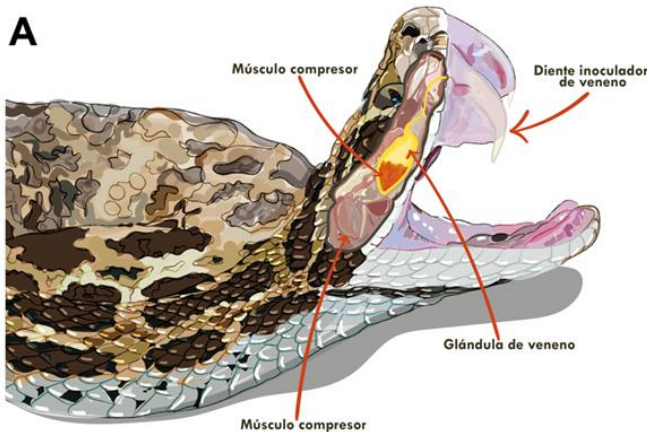


Figura 2. A) Esquema del aparato venenoso de una víbora. Se muestran los dientes inoculadores de veneno, la glándula venenosa y los músculos compresores. B) Esquema del aparato venenoso de una serpiente de coral. Se muestra también como la escama postnasal y la escama preocular están en contacto (no hay escama loreal, característica de las serpientes del género *Micrurus*). Esta última característica es imposible de analizar en condiciones de campo, por lo que no se recomienda manipular a los animales, esto se debe de realizar por un experto. Figuras realizadas por Zaira Delgado y Edgar Neri.



Problemática en México del accidente ofídico

En México, se reporta un promedio anual de 3,800 personas mordidas por serpientes venenosas, de las cuales el 0.9% terminan en muerte. Sin embargo, estos datos se encuentran subestimados por distintas razones, entre ellas destaca que los pacientes son tratados por curanderos o médicos locales y en muchos centros de salud no reportan los casos, por lo que, esos pacientes no son incorporados en las estadísticas nacionales.



A pesar de poseer gran diversidad de serpientes venenosas en nuestro territorio, los estudios de historia natural y la composición bioquímica de los venenos son escasos. Por ejemplo, se desconocía la composición bioquímica de los venenos utilizados como inmunógenos en la producción de antivenenos y generalmente se usaba la información de especies cercanas taxonómicamente distribuidas en Estados Unidos o en Sudamérica, asumiendo que la composición de los venenos era similar. Actualmente sabemos que eso no es verdad ya que hay diferencias en la composición proteica muy importantes, esto da como resultado que los cuadros clínicos reportados en otros países no se extrapolen a México. Por otro lado, son pocos los reportes en la literatura de casos clínicos con especies mexicanas. La falta de información sobre la composición de los venenos impide que los antivenenos se puedan mejorar y que los médicos basados en la literatura puedan realizar la predicción de los cuadros clínicos.



Obtención de muestras de veneno

Los estudios de caracterización bioquímica de los venenos de serpientes inician con la extracción de veneno. Existen diversas técnicas utilizadas para llevar a cabo esta extracción de veneno, las cuales pueden variar dependiendo de la especie de serpiente y de las preferencias o protocolos del investigador. Además de considerar las técnicas, también es importante tener en cuenta las condiciones del entorno donde se realiza la extracción, ya que esto puede influir en la calidad y cantidad del veneno obtenido. Es importante destacar que la extracción de veneno de serpientes es un proceso potencialmente peligroso, tanto para el investigador como para los propios ejemplares. Se requiere un cuidadoso manejo y conocimiento de las especies involucradas, así como el uso de medidas de seguridad adecuadas para minimizar los riesgos. Además de los aspectos relacionados con la extracción en sí, otro desafío importante es el costo asociado a este proceso. La obtención y manejo de serpientes, así como el mantenimiento de las instalaciones adecuadas, puede implicar gastos considerables.





En nuestro caso, la mayoría de las veces usamos tubos de acrílico para la contención de los animales (Figura 3), lo que permite controlar al animal para posteriormente sujetarlo de la cabeza y dirigirlo hacia una copa de vidrio cubierta con parafilm (película semitransparente de plástico) donde muerde y deposita el veneno. El veneno se centrifuga para remover detritos celulares, se congela a -70°C , y liofiliza; el veneno seco se almacena a -20°C hasta su posterior uso 3. Es muy importante que los especímenes de los que se obtienen las muestras cuenten con datos del sitio de colecta y, en el caso de ser nacidos en cautiverio, se debe conocer la procedencia de los padres. Colaboramos con herpetarios privados y públicos que cuentan con procedencia legal de los animales; también realizamos salidas al campo donde colectamos especímenes a los que se les extrae veneno.

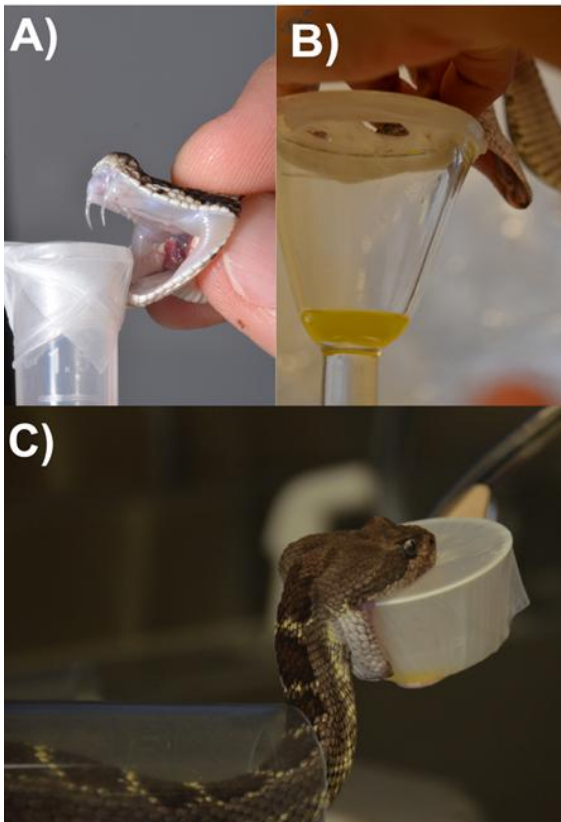


Figura 3. Extracción de veneno de víboras. A) Extracción de veneno de un ejemplar juvenil del género *Crotalus*, se emplea un pequeño tubo (1.5 mL) de microcentrífuga. B) Copa de vidrio con una capa de plástico en la cual se hace morder a la serpiente; en la imagen se observa como se comprime la glándula de veneno con el objetivo de obtener mayor cantidad de veneno. C) Uso de tubos de contención con los cuales se dirige a la serpiente a morder el recipiente, sin duda es la mejor técnica de extracción, sin embargo, no todos los especímenes se pueden contener en tubos y no todas muerden voluntariamente.



Soluciones para mejorar los tratamientos hospitalarios

La mejor herramienta para mejorar los tratamientos clínicos es conocer la composición bioquímica de los venenos. En los últimos 10 años, durante mis estudios de licenciatura, maestría y doctorado, hemos dedicado esfuerzos al estudio de los venenos de serpientes y al mejoramiento de los antivenenos; le dimos prioridad a los venenos usados en la producción de antivenenos, seguido de las especies de mayor importancia médica.

En México, existen dos empresas productoras de antivenenos, SILANES que produce el antiveneno de víboras llamado Antivipmyn y BIRMEX que fabrica el Faboterápico polivalente antiviperino. Para el primero se usa el veneno de *Bothrops asper* (Nauyaca Real) y *Crotalus simus* (Cascabel Neotropical), mientras que para BIRMEX se usa *B. asper* y *C. basiliscus* (Cascabel del Pacífico).

Para las dos especies de cascabel hemos analizado la composición bioquímica de ejemplares juveniles, adultos y de distintas zonas geográficas. Nuestros resultados fueron muy importantes para el mejoramiento de los antivenenos ya que describimos que había diferencias importantes en la composición de los venenos de juveniles comparado con los adultos.





Por mencionar un ejemplo, en los juveniles de *C. simus* y *C. basiliscus* existen porcentajes elevados de una neurotoxina llamada Crotoxina, mientras que en los adultos ésta disminuye considerablemente. Algo similar pasó con *C. culminatus* (antes *C. simus culminatus*) y *C. basiliscus* en los que en los organismos juveniles poseen en porcentajes altos una proteína que ocasiona daño muscular llamada crotamina, mientras que los adultos reducen su expresión. En estudios donde evaluamos la eficacia de los antivenenos contra venenos de especies que contienen crotamina, reportamos que los dos antivenenos no eran eficaces para neutralizarla, probablemente se debe a que en los esquemas de inmunización no se incluyen venenos con crotamina o tienen porcentajes bajos. Así, realizamos propuestas de mezclas de venenos de juveniles y adultos con el fin de generar mayor cobertura de los antivenenos contra todas las especies de víboras mexicanas.

Descubrimiento de nuevas neurotoxinas

En EE.UU., Centroamérica y Sudamérica se habían descrito especies de cascabeles con una potente neurotoxina, a la cual se le conoce como crotoxina o mojave toxina, mientras que para México no se había demostrado formalmente. En 2013 realizamos la primera publicación donde se describe que dos especies de cascabeles (*C. simus* y *C. tzabcan*) contenían en su veneno crotoxina, años después documentamos más especies de cascabel con dicha proteína. En 2019 y 2020 describimos dos nuevas neurotoxinas en víboras de género distinto al *Crotalus*, *Ophryacus sphenophrys* y *Mixcoatlus melanurus*. Estos hallazgos son muy interesantes desde el punto de vista evolutivo y de gran importancia en el área clínica ya que podemos predecir los cuadros clínicos y, por tanto, mejorar los tratamientos. Por otro lado, analizamos si los venenos con crotoxina son neutralizados por los antivenenos comerciales; los resultados demostraron que si son capaces de neutralizarla e impedir su letalidad.



Estudios con pacientes mordidos

Hasta la fecha hay pocos reportes en la literatura de casos clínicos por mordedura de serpientes venenosas en México, los casos son abordados de manera general sin relacionar la sintomatología con la composición de los venenos. Recientemente, hemos realizado esfuerzos en colaborar con médicos con el objetivo de documentar los cuadros clínicos ocasionados por distintas especies, principalmente víboras de cascabel. Nuestros estudios consisten en cuantificar veneno en sangre de los pacientes mordidos, para ello se toman muestras de los pacientes inmediatamente después de llegar al hospital (antes de la aplicación del antiveneno), minutos posteriores se aplica el antiveneno y a las 4, 12 y 24 horas después, se toman muestras de sangre.

En el laboratorio, se recupera el suero que será analizado por ensayos por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Los resultados de dichos estudios brindan información importante para entender la aparición de los distintos cuadros clínicos, y a poder determinar si existen moléculas que los antivenenos no reconozcan eficazmente, también ayuda a generar datos sobre la posología (determinación de las dosis en que deben administrarse los antivenenos).

Proyectos actuales de Investigación

Nuestras investigaciones se enfocan en el estudio de los venenos de serpientes mexicanas, en el desarrollo y mejoramiento de antivenenos y en entender la fisiopatología ocasionados por una mordedura de serpiente. El área de estudio es principalmente la toxinología, que es una multidisciplina, ya que incluye otras áreas como la herpetología, la bioquímica, la inmunología, la biotecnología y la medicina.





Parte de los resultados mencionados fueron realizados durante mis estudios de licenciatura y posgrado en el Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBt, UNAM) con el Dr. Alejandro Alagón Cano. Recientemente, me incorporé como investigador en el programa de “Investigadores por México” en la Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED) y en colaboración con el IBt estamos realizando investigaciones para el Programa Nacional Estratégico del Conacyt (PRONACE) “Venenos y Antivenenos”. Se están realizando esfuerzos importantes en el estudio de los venenos de serpientes con el fin de mejorar los antivenenos y poder ayudar a los médicos a entender los envenenamientos. Al mismo tiempo estamos descubriendo nuevas neurotoxinas y proteínas tóxicas y entendiendo su mecanismo de acción. Podremos prever que en los próximos años haya un progreso importante en el área.

Estudios con venenos de serpientes de coral

Estamos realizando estudios sobre la caracterización bioquímica y biológica de los venenos de algunas especies del género *Micrurus*. Estos venenos se conocen poco, así como la capacidad que tienen los antivenenos para neutralizarlos. Por lo que estamos haciendo estudios para evaluar la capacidad neutralizante de distintos lotes del antiveneno Coralmyn[®] contra los venenos de las especies de coral más importantes. Hemos encontrado que los antivenenos tienen problemas para neutralizar a las neurotoxinas pequeñas (~6 kDa) conocidas como las alfaneurotoxinas, que se encuentran en baja proporción en los venenos.





Estudios con venenos de serpientes de coral

Su tamaño pequeño y su baja concentración en el veneno, hacen que los caballos hiperinmunizados produzcan pocos anticuerpos por lo que los antivenenos son poco efectivos para neutralizarlas. Actualmente, estamos generando proteínas recombinantes en bacteria donde fusionamos dos toxinas: una fosfolipasa neurotóxica con una alfa neurotoxina con el objetivo de hacerla más grande y, por tanto, más inmunogénica logrando la producción de anticuerpos contra ambas neurotoxinas. Una vez que se tengan los anticuerpos contra esta toxina recombinante, evaluaremos su capacidad neutralizante contra el veneno de distintas especies de serpientes de coral mexicanas, centroamericanas, y sudamericanas.

Variación intraespecífica del complejo molossus



El complejo molossus se encuentra formado por cinco especies de cascabeles: *C. basiliscus*, *C. molossus molossus*, *C. m. nigrescens*, *C. m. oaxacus* y *C. ornatus*. Este complejo es de gran importancia médica ya que se encuentra distribuido en gran parte del territorio mexicano, son organismos que suelen ser nerviosos, por lo que ocasionan un número alto de mordeduras. Nuestros estudios iniciales muestran que el veneno de organismos juveniles es diferente al de los adultos; estas variaciones son importantes para poder predecir los cuadros clínicos. Estamos investigando los factores que ocasionan variación en los venenos, a través de la secuenciación de las toxinas a nivel del genoma, sus RNAs mensajeros y de las toxinas presentes en el veneno. Teniendo toda esa información podremos entender en que niveles se está regulando la expresión de las proteínas en los venenos.





Caracterización de venenos no estudiados

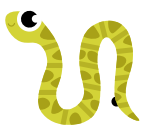
Estimamos que del 60% de las serpientes venenosas en México no se conoce la composición proteica de sus venenos, por lo que estamos haciendo trabajo de campo y colaboraciones con serpentarios para obtener muestras de veneno de las especies cuyos venenos son desconocidos. Al mismo tiempo analizamos si los antivenenos comerciales son capaces de neutralizar su actividad letal. 🍀

Agradecimientos

Agradecemos a las instituciones que nos brindan recursos económicos para poder realizar los proyectos, parte de los resultados que han sido mencionados fueron financiados por los siguientes proyectos: DGAPA-PAPIIT (proyecto IN- 211621), CONACYT (proyecto 264255) y FORDECYT (proyecto 303045). Agradezco al Dr. Alejandro Alagón Cano y al M. en C. Alejandro Olvera Rodríguez por sus comentarios acerca del manuscrito. A Vannesa Gómez Zarzosa por su ayuda en los distintos experimentos.

Crédito de imágenes en orden de aparición: Fotos proveidas por el Autor, StockSnap (pixabay), Emmanuel Méndez (Getty Images, GI), FutureLucky, denimpete (GI), Sketchify Mexico, Junelle Apuya, Nafanya, Alexsl, johnaudrey (GI), Geolimages, Ludwig Spove, alengo (GI Signature), Sergey Shulgin (GI), Frank Meriño (pexels), Sandy Torchon (pexels), BarvArt, ckstockphoto, puneetyadav, Giuseppe Ramos D, Kateryna Miroshnichenko, owrenstudio, Mona, veli_isisag (GI), Sketchify Education.


Para Consulta





Uetz P, Freed P, Hošek J. 2020. Reptile Database. The Reptile Database.

Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Gil G et al. 2020. Venomous snakes in Mexico: A review of the study of venoms, antivenom and epidemiology. Revista Latinoamericana de Herpetologia 3(2): 05–22.



 Román-Domínguez L, Neri-Castro E, Vázquez López H, et al. 2019. Biochemical and immunochemical characterization of venoms from snakes of the genus *Agkistrodon*. *Toxicon* 100013 <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2019.100013>

 Castro EN, Lomonte B, del Carmen Gutiérrez M et al. 2013. Intraspecies variation in the venom of the rattlesnake *Crotalus simus* from Mexico: Different expression of crotoxin results in highly variable toxicity in the venoms of three subspecies. *Journal of Proteomics* 87c: 103–121. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.05.024>

 Durban J, Sanz L, Trevisan-Silva D et al. 2017. Integrated Venomics and Venom Gland Transcriptome Analysis of Juvenile and Adult Mexican Rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. tzabcan*, and *C. culminatus* Revealed miRNA-modulated Ontogenetic Shifts. *Journal of Proteome Research* 16(9): 3370–3390. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00414>



Edgar Enrique Neri Castro

Investigador por México, CONAHCYT
Universidad Juárez del Estado de
Durango. Su área de interés son los
venenos de animales y el desarrollo y
mejoramiento de antivenenos.

contacto: edgare.neri@conahcyt.mx