

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**Elaboración y validación de un protocolo de predicción
del loxoscelismo sistémico**

Presentado por el Bachiller:

Rafael Martín de Jesús Pichardo Rodríguez

para optar el título profesional de Médico Cirujano

Asesor:

Dr. César Náquira Velarde

LIMA – PERÚ

- 2018 -

Agradecimientos

Al Dr. Naqira por apoyarme constantemente en la carrera, recibirme en todas mis visitas al laboratorio de parasitología, por todos sus consejos y asesoría constante en la elaboración de la presente investigación.

Al Dr. Jhonny de la Cruz por ser un excelente guía y maestro a quien le debo las enseñanzas y consejos para la mejora de la presente investigación.

Al Dr. Nicanor y Ruiz por su apoyo constante, amistad, consejos para la presente tesis y recibirme en todas mis visitas al laboratorio de microbiología y al servicio de hematología clínica del HNDM.

Al Dr. Herney Garcia-Perdromo por sus enseñanzas y consejos.

Al personal de la oficina de apoyo a la docencia e investigación del hospital Vitarte por las facilidades brindadas para el término del presente estudio.

Dedicatoria

A mis padres y hermanos que me apoyaron día a día y son mi fuente de inspiración durante este arduo camino de la carrera de medicina humana

Mamá, que me enseñaste la constancia y esfuerzo en las cosas, papá a llevar las cosas con calma y no desistir nunca, Milagros quien abrió el camino para poder seguir esta magnífica carrera y Michel quien siempre me acompaña y me divierte con sus ocurrencias.

A mi Saaritah por su apoyo constante y demostrarme que el amor existe en cada momento que la miro a los ojos. Al Dr. Naquira quien fue el primer ejemplo de excelencia en investigación médica que seguí durante mi formación profesional y que me apoyó constantemente en mi formación como médico, ejemplo de perseverancia, dedicación y pasión por su carrera.

Al Dr. Grandez- Urbina, amigo, maestro y guía durante mi formación como profesional, ejemplo de perseverancia, dedicación y esfuerzo.

Al Dr. Saldaña, quien nos dió la oportunidad de poder impulsar nuestras capacidades y ser un gran amigo, profesional y ejemplo a seguir.

Al Dr. Jhonny De La Cruz quien me enseñó la importancia de la preparación profesional y la mejora continua del nivel académico y ser un excelente gerente de la investigación médica.

Al Dr. Ruiz, Dr. Nicanor y Dr. Del Carpio y a la Lic. Francisca Valero por su apoyo constante y por creer en mis capacidades como médico e investigador.

Y a todos mis amigos que los llevo siempre presentes.

Resumen

Introducción: El loxoscelismo sistémico es la complicación más severa del loxoscelismo. El manejo del cuadro por parte del personal de salud presenta una alta variabilidad por factores que se desconocen actualmente. No se cuenta con un Gold Estándar ni con un modelo de predicción clínica que pueda guiar nuestras decisiones al momento del abordaje de un paciente con mordedura de araña. **Objetivo:** Elaborar y validar un protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional de derivación y validación de un modelo de predicción clínica con validación de prueba diagnóstica basada en una cohorte histórica de un solo brazo en pacientes atendidos en el Hospital Vitarte entre los años 2007 al 2016 y reportes clínicos internacionales publicados. **Resultados:** El loxoscelismo sistémico se presentó solo en el 32,9 % (n=24) de casos. Para el análisis bivariado, las variables que demostraron presentar una asociación estadísticamente significativa ($P<0,05$) fueron el sexo, mordedura en abdomen independiente en relación a otras partes del cuerpo, mordedura en otras partes del cuerpo que no sea el abdomen, vómito, fiebre y hemoglobinuria. El análisis de regresión incluyó en el análisis a las variables: sexo, vómito, fiebre y hemoglobinuria. El bootstrapping determinó la validez interna del modelo. El área bajo la curva fue de 0,91 ($P<0,05$) y la sensibilidad, especificidad, LR+ y LR- fueron de 79,1%, 93,8%, 12,9 y 0,22 respectivamente. **Conclusiones:** El protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico derivado es válido, por el momento.

Abstract

Introduction: Systemic loxoscelism is the most severe complication of loxoscelism. The management of the picture by the health personnel presents a high variability due to factors that are currently unknown. There is no Gold Standard or a clinical prediction model that can guide our decisions when approaching a patient with a spider bite. **Objective:** To elaborate and validate a clinical prediction protocol for systemic loxoscelism. **Methods:** An observational derivation and validation study of a clinical prediction model was carried out with validation of a diagnostic test based on a historical single-arm cohort in patients seen at Hospital Vitarte between 2007 and 2016 and international clinical reports. **Published Results:** Systemic loxoscelism occurred only in 32.9% (n = 24) of cases. For the bivariate analysis, the variables that showed a statistically significant association (P <0.05) were sex, bite in abdomen, bite in other parts of the body, vomiting, fever and hemoglobinuria. The regression analysis included for the analysis the variables: sex, vomiting, fever and hemoglobinuria. Bootstrapping determined the internal validity of the model. The area under the curve was 0.91 (P <0.05) and the sensitivity, specificity, LR + and LR- were 79.1%, 93.8%, 12.9 and 0.22 respectively. **Conclusions:** The protocol for predicting derived systemic loxoscelism is valid, at the moment.

Índice de Contenido

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INDICE DE CONTENIDO	6
INDICE DE GRAFICOS.....	8
INDICE DE TABLAS.....	9
I. INTRODUCCIÓN	11
II. CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS	12
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	15
1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA:.....	16
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	17
1.5.1. <i>Objetivo General</i>	17
1.5.2. <i>Objetivos Específicos</i>	17
III. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	18
2.1.1. <i>Nacionales:</i>	18
2.1.2. <i>Internacionales:</i>	18
2.2. BASES LEGALES.....	19
2.3. BASES TEÓRICAS	19
2.4. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	28
IV. CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	30
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS, ESTADÍSTICAS	30
3.1.1. <i>General:</i>	30
3.1.2. <i>Específicas:</i>	30
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	30

3.2.1. Variable Dependiente:	30
3.2.2. Variables Independientes:.....	30
3.2.2.1. Variables epidemiológicas.....	30
3.2.2.2. Variables clínicas:	31
3.2.2.3. Variables de exámenes de laboratorio:.....	31
3.2.3. Variables Complementarias.....	31
V. CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	33
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	33
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	33
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	35
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41
4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	42
4.6. PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS.....	43
4.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	45
VI. CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
5.1. RESULTADOS.....	47
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	55
VII. CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	60
6.1. CONCLUSIONES.....	60
6.2. RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	68
ANEXO A.....	69
<i>Anexo A.1: Matriz De Consistencia</i>	<i>70</i>
<i>Anexo A.2: Ficha De Recolección De Datos</i>	<i>77</i>
ANEXO B: DOCUMENTOS LEGALES.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
<i>Anexo B.1: Acta De Aprobación De Proyecto De Tesis Firmado Por Asesor Y Director De La Tesis...¡Error!</i>	
<i>Marcador no definido.</i>	
<i>Anexo B.2: Carta De Compromiso Del Asesor</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
<i>Anexo B.3: Documento De Registro Por La Facultad De Medicina</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
<i>Anexo B.4: Documento De Autorización Emitido Por La Institución Donde Se Realizó La Tesis.....¡Error!</i>	
<i>Marcador no definido.</i>	

Anexo B.5: Acta De Aprobación Del Borrador De Tesis ¡Error! Marcador no definido.

Anexo B.6: Reporte De Originalidad Del Turnitin. ¡Error! Marcador no definido.

Indice de Graficos

FIGURA 1. LOXOSCELES ADULTO, PUEDE OBSERVARSE LA DISPOSICIÓN TRIAGULAR DE SUS TRES PARES DE OJOS Y EL ASPECTO CURVO DE SUS PATAS. FUENTE: ADAPTADO DE CABRERIZO SILVIA, DOCAMPO PATRICIA CYNTHIA, CARI CRISTINA, ORTIZ DE ROZAS MARÍA, DÍAZ MARIANO, DE ROODT ADOLFO ET AL . LOXOSCELISMO: EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE UNA PATOLOGÍA ENDÉMICA EN EL PAÍS. ARCH. ARGENT. PEDIATR. 2009	21
FIGURA 2. CURVA ROC DEL PROTOCOLO DE PREDICCIÓN CLÍNICA DEL LOXOSCELISMO SISTÉMICO. FUENTE: DEL MISMO AUTOR. .	52
FIGURA 3. NOMOGRAMA DE FANGAN EN LA QUE SE MUESTRA TRES ESCENARIOS CLÍNICOS SIMULADOS DIFERENTES (LÍNEA AZUL, ROJA Y VERDE). FUENTE: DEL MISMO AUTOR.	54

Indice de Tablas

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS CUADROS CLÍNICOS DEL LOXOSCELISMO	24
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LOXOSCELISMO	47
TABLA 3. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	51
TABLA 4: PROTOCOLO DE PREDICCIÓN DEL LOXOSCELISMO SISTÉMICO	52

I. Introducción

El loxoscelismo es reconocido como un problema de salud pública que no solo afecta al Perú, sino también a otras partes del mundo que incluyen a otros países de Latinoamérica. El agente etiológico, la araña del género *Loxosceles*, tiene una distribución geográfica amplia en América, con determinadas especies adaptadas a los diferentes territorios, reportándose en Perú como el más frecuente al *Loxosceles laeta*, que se ha puesto en duda en base a las observaciones del Dr. Delgado¹, señalando la presencia de *Loxosceles rufipes*.

Dentro de los cuadros clínicos originados por el accidente ponzoñoso se encuentra el loxoscelismo sistémico, que es la manifestación más severa del loxoscelismo, que puede comprometer la vida del paciente si no es diagnosticado y tratado a tiempo y correctamente. Si bien la fisiopatología no está comprendida del todo y de igual manera la investigación clínica en el campo durante los últimos años ha sido escasa, los signos y síntomas han sido descritas durante muchos años, sin embargo, sin evaluación de su capacidad diagnóstica y predictiva.

El manejo del cuadro por parte del personal de salud presenta una alta variabilidad por factores que se desconocen actualmente, que posiblemente estén asociados a un déficit de la formación académica en el manejo de accidentes por animales ponzoñosos. Las reglas de predicción clínica tienen como finalidad guiar la toma de decisiones en situaciones clínicas específicas. En loxoscelismo no se cuenta con un Gold Estándar ni con un modelo de predicción clínica que pueda guiar nuestras decisiones al momento del abordaje de un paciente con mordedura de araña.

Todo recurso clínico en el loxoscelismo ayudaría directamente a la detección precoz de casos, manejo oportuno, reducción de la mortalidad, así como reducción de los gastos de los recursos de salud, reflejándose en un ahorro para el presupuesto nacional.

II. Capítulo I: Problema De Investigación

1.1 Planteamiento Del Problema: General Y Específicos

Loxoscelismo es un accidente producido por el veneno de una araña del género *Loxosceles* y reconocida, principalmente, como *Loxosceles laeta*². El veneno contiene componentes productores de necrosis y de hemólisis.

El loxoscelismo no es muy frecuente a nivel asistencial, sin embargo, se han reportado en Perú, por la Dirección General de Epidemiología, en el año 2013, un total de 743 casos de los cuales 245 se registraron en Lima metropolitana, observándose una tendencia de incremento en los últimos años³.

Clínicamente se reconocen dos manifestaciones, una cutánea y otra sistémica⁴. La manifestación cutánea consiste en lesión necrótica y el loxoscelismo sistémico es la presentación más severa que incluye principalmente hemólisis, que conducen en algunas ocasiones a una falla sistémica, principalmente renal y la muerte⁵, si no es manejado a tiempo y correctamente.

La fisiopatología no está dilucidada del todo, esta se inicia al ocurrir el accidente, la araña inyecta un aproximado de 0,1 a 0,4 microlitros de veneno e ingresa al cuerpo por vía subcutánea⁶. Aquí se genera una respuesta anafiláctica e inmunitaria y diseminación local, debido a la acción de las esfigomielininasas y otras proteinasas, incrementándose moléculas inflamatorias con activación del complemento sérico, propiciando la migración leucocitaria, vasodilatación, apoptosis celular, activación y agregación plaquetaria así como los procesos inflamatorios relacionados⁷. Por acción de las metaloproteinasas (MPS), y otras enzimas (7), se promueve la diseminación del veneno a otras partes del cuerpo como posiblemente a nivel intravascular, donde ejerce su acción hemolítica y sistémica⁷.

El cuadro cutáneo generalmente de buena evolución, presenta alteraciones vasculares graves en la piel, con áreas de vasoconstricción y de hemorragia con rápida isquemia local, constituyéndose una placa necrótica de centro pálido rodeado de un área roja edematosa que evoluciona a una lesión conocida como placa liveloide⁸, que termina en una necrosis cutánea definida. El cuadro sistémico, la forma más grave del loxoscelismo, presenta gran compromiso del estado general, hemólisis intravascular severa, ictericia, palidez, hematuria, hemoglobinuria y fiebre durante las 12 – 24 horas post mordedura⁸, llegando a ser fatal en algunos casos.

No hay un “Gold estándar” o patrón de oro para el diagnóstico pese a las investigaciones y desarrollo de pruebas rápidas de inmunoensayos (ELISA) con reportes de caso que las usaron para confirmar el diagnóstico, aunque son específicas para las especies de *Loxosceles* norteamericanas, han podido ser utilizadas con éxitos en otros países⁹⁻¹¹ sin embargo, no tienen una validación amplia y en nuestro medio no disponemos de ellas. Así mismo no se ha podido establecer hasta la fecha una predicción de la evolución del envenenamiento que es un punto clave para el manejo y reducción de la mortalidad, morbilidad y costes para el paciente y para el presupuesto nacional de salud, pese a encontrarse variables o factores asociados a loxoscelismo sistémico como lo reporta Webb *et al*¹², que hallaron que presentar una mordedura a nivel del tórax, fiebre y mal estado general dentro de las primeras 24 horas se asociaban al desarrollo de loxoscelismo sistémico, sin embargo, no hay una evaluación de su capacidad diagnóstica y predictiva. Sumado a ello y dentro del espectro clínico, hay alteraciones más frecuentes que otras, y pueden tener un valor pronóstico y aditivo a los factores antes mencionados tanto para el diagnóstico como para la evolución del cuadro, como lo refiere Pichardo-Rodriguez¹³, acerca de posibles criterios clínicos-epidemiológicos para el diagnóstico de loxoscelismo, sin embargo, los estudios son limitados y no se han determinado factores predictivos.

Esta brecha tiene un impacto en el manejo clínico de los pacientes con loxoscelismo cutáneo y sistémico, el cual presenta gran variabilidad entre los médicos, que se observa tanto a nivel nacional como internacional, debido a que no se cuenta con procedimientos estandarizados para el diagnóstico y tratamiento, ni con una guía de práctica clínica para

loxoscelismo a pesar de que cada país cuente con una guía técnica nacional como es el caso de Perú. En el hospital Vitarte, se puede observar el diferente manejo por parte de los médicos y por las diferentes especialidades médicas, resultando en un problema para la salud de los pacientes, así como para el presupuesto nacional por gastos innecesarios. Los modelos o reglas de predicción clínica conocidos como protocolos o scores clínicos, podrían ser una solución a este problema debido a que son herramientas que se utilizan diariamente en la práctica médica (APACHEII, BISAP, OTAWA entre otras) que nos brindan información importante en cuanto al diagnóstico y pronóstico en base al aporte individual de las variables que derivan de la historia clínica, exámenes de laboratorio, imágenes entre otros que facilitan la toma de decisiones sobre todo en situaciones complejas, idealmente de fácil aplicación y que no ponen en riesgo la integridad del paciente, permitiendo detectar precozmente la probabilidad de desarrollar alguna enfermedad¹⁴.

Estos modelos de predicción o “score“ serían una pieza crucial para el manejo del loxoscelismo sistémico y contar con ello, nos permitiría clasificar y dar una información precoz y rápida sobre el diagnóstico y el pronóstico para el desarrollo de un cuadro severo así como sus complicaciones dándonos una herramienta útil para la toma de decisiones al momento de enfrentarnos a un paciente con mordedura de araña, siendo importante y necesario para poder brindar una atención médica sistemática, reducir la morbilidad y mortalidad, ahorrar los recursos de salud y generar más investigación, sin embargo, un estudio como ello requeriría un tamaño de muestra importante y el loxoscelismo es una patología infrecuente en los diferentes niveles de atención. Sin embargo, Xiao Han *et al*¹⁵ aplicaron una metodología para poder afrontar estos inconvenientes en un estudio del linfoma plasmablastico (entidad muy infrecuente), reclutando pacientes de dos orígenes, uno, a partir de reportes de caso publicados en bases de datos internacionales y otros, a partir de pacientes de un hospital nacional, donde se realizó el estudio, representando una vía de abordaje alternativa haciendo factible la realización de un estudio de diagnóstico y pronóstico para el loxoscelismo sistémico.

1.2. Formulación Del Problema

¿Es posible desarrollar y validar un protocolo de predicción para el loxoscelismo sistémico en pacientes atendidos en el hospital Vitarte entre los años 2007 al 2016 y reportes clínicos internacionales publicados?

1.3. Justificación De La Investigación

La falta de un reconocimiento precoz del loxoscelismo sistémico es una brecha que coloca una barrera importante entre el diagnóstico y el manejo oportuno del cuadro, incrementando los desenlaces fatales, la morbilidad y gastos innecesarios de los recursos de salud. Pese a ser un problema de salud pública y se cuente con una guía técnica nacional, el manejo de los pacientes presenta una amplia variabilidad con diferentes criterios para el diagnóstico y tratamiento por parte del personal médico del hospital Vitarte, siendo un problema para la salud de los pacientes que también se presenta en otros hospitales del territorio nacional. Por ello es importante poder contar con un recurso clínico capaz de cerrar esta brecha, siendo necesario un protocolo o modelo de predicción que nos permitiría predecir y detectar precozmente con una alta sensibilidad y especificidad la probabilidad de desarrollar loxoscelismo sistémico, basándose en datos clínicos del paciente.

El desarrollo de un modelo de predicción para el loxoscelismo sistémico es factible debido a que han sido estudiadas y descritas diferentes variables clínicas posiblemente con capacidad predictora como son la fiebre, ictericia, náuseas, vómitos, palidez, hemoglobinuria, oligo-anuria entre otros, así como el tiempo de protrombina, nivel de hemoglobina, urea, creatinina, bilirrubina directa e indirecta entre otros que son de fácil acceso, reporte y baja probabilidad de sesgo.

En el Hospital Vitarte se cuenta con un registro de los casos de loxoscelismo ocurridos en los diferentes años que son comunicados a la dirección general de epidemiología del Perú, que cuentan con una cantidad considerable de variables que pueden ser estudiadas.

Sin embargo, el número de casos de loxoscelismo es bajo, limitando la posibilidad de realizar diferentes estudios de investigación clínica. Debemos mencionar en base a este problema, que a nivel internacional, los reportes de caso clínicos de loxoscelismo

sistémico, últimamente, han ido incrementándose en la literatura mundial, que son de fácil acceso y sumado a la introducción de los lineamientos de la declaración Case Report (CARE) la transparencia en la comunicación a aumentado y la variabilidad entre los diferentes reportes de caso ha ido en descenso abriendo la posibilidad a la realización de estudios secundarios y que no violaría ningún principio ético, ni derechos de autor, haciendo factible el desarrollo del presente estudio. El estudio también resulta ser interesante, debido a que no contamos con protocolo de predicción para loxoscelismo sistémico derivada ni validada y de la cual se pueden derivar diferentes estudios que ayuden a mejorar los procesos en el manejo del loxoscelismo. Cabe mencionar en adición, que un diseño de estudio para responder la presente pregunta de investigación es éticamente adecuado debido a que el abordaje metodológico requerido trabaja bajo las normas de las buenas prácticas clínicas y no se violaría ningún apartado de las declaraciones ni reglamentos éticos internacionales para la investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki), sin experimentación y guardándose la confidencialidad de los datos. Por otra parte, el protocolo de predicción de loxocelismo sistémico también sería útil para la prevención de casos graves o fatales del accidente por mordedura de *Loxosceles laeta* ayudando a resolver muchos problemas de nuestra realidad y ámbito local.

1.4. Delimitación Del Problema:

Línea de Investigación

Accidentes por animales ponzoñosos (No está incluido en las prioridades nacionales de investigación en salud 2015-2021).

Lugar del estudio

Hospital Vitarte (Ministerio de Salud), Ate-Perú.

1.5. Objetivos De La Investigación

1.5.1. Objetivo General

- Elaborar y validar un protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico.

1.5.2. Objetivos Específicos

- Confeccionar una base de datos con las características clínica de los participantes del estudio.
- Determinar diferencias estadísticas de las manifestaciones clínicas y de laboratorio en casos cutáneos, sistémicos y cutáneos sistémicos en el curso natural del envenenamiento.
- Desarrollar protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico a partir de las variables estudiadas.
- Validar el protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico.
- Describir las complicaciones y mortalidad del loxoscelismo sistémico.

III. Capítulo II: Marco Teórico

2.1. Antecedentes De La Investigación

2.1.1. Nacionales:

- Webb *et al*¹², en un estudio de casos y controles que incluyó a los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre el 2000 y 2008, buscaron determinar los factores asociados a la forma víscero-hemolítica de loxoscelismo. Concluyendo que la mordedura en tórax y la presencia de fiebre y mal estado general durante las primeras 24 horas, están asociadas al desarrollo de la forma víscero-hemolítica de loxoscelismo.
- Quispe Avedaño¹⁶, en su tesis de grado describe las características clínicas y epidemiológicas del accidente loxoscélico en la población adulta hospitalaria. La región corporal más afectada fueron los miembros inferiores, los síntomas aparecen dentro de las primeras 24 horas siendo los más frecuente dolor y edema, solo el 13,4% evolucionaron a necrosis. En el loxoscelismo sistémico la clínica más frecuente fueron la anemia hemolítica, hemoglobinuria, ictericia y hematuria. La complicación más frecuente la insuficiencia renal aguda. Los posibles factores asociados al loxoscelismo sistémico fueron mordedura en el tórax, abdomen y ocurrir en época de verano.

2.1.2. Internacionales:

- Malaque *et al*¹⁷, en un estudio clínico y laboratorial del loxoscelismo observaron que se produjo hemólisis masiva sólo en 2 casos, sin embargo sí altos niveles séricos de bilirrubina y LDH sugestivos de hemólisis en 25 casos al ingreso. La anemia no fue frecuente (14,7%), y la reticulocitosis fue particularmente notada durante la semana 2 (56%). Los niveles altos de D-dímero fueron sugestivos de la activación de células endoteliales y generación de trombina intravascular, sin embargo, sólo se observó

trombocitopenia en 17,6% de los pacientes en la primera semana. La injuria renal aguda sólo se produjo en pacientes con hemólisis masiva. No pudo establecerse al inicio el diagnóstico definitivo de la coagulación intravascular diseminada. La fiebre se asoció con la presencia de hemólisis ($p=0,03$). En conjunto, estos hallazgos aportan evidencia de que la hemólisis leve es frecuente en el loxoscelismo y sugieren que la IRA es poco frecuente, ocurriendo exclusivamente en pacientes con hemólisis masiva.

- Sezerino *et al*¹⁸, en un estudio realizado en 267 casos de loxoscelismo del Centro de Información Toxicológica de Florianópolis describe las características clínicas y epidemiológicas, se observó loxoscelismo cutáneo-visceral en 35 pacientes (13,1%) con hemólisis intravascular, manifestada por ictericia (68,6%), oliguria (45,7%), orina oscura o hemoglobinuria (28,6%), hemorragia (25,7%), anuria (8,6%) y Shock (2,9%), además de los efectos cutáneos. Se administró antiveneno específico a 125 pacientes (46,8%) y sólo 8 (6,5%) tuvieron reacciones leves. Se observó insuficiencia renal aguda en 17 casos (6,4%); 4 pacientes (1,5%) murieron, todos ellos menores de 14 años.

2.2. Bases Legales

No se presentan bases legales.

2.3. Bases Teóricas

Los envenenamientos producidos por animales ponzoñosos son considerados por la OMS como accidentes, siendo un problema de salud pública¹⁹. Para que puedan ocurrir estos eventos, los animales ponzoñosos involucrados tienen que poseer glándulas de veneno capaces de producir una mezcla rica de componentes tóxicos y no tóxicos que conllevan a los cuadros clínicos resultantes²⁰. Los accidentes por animales ponzoñosos en Perú, son el ofidismo, producido por serpientes venenosas y el aracneísmo, producido por la mordedura de arañas venenosas, ambos tienen distribuciones diferentes, el primero generalmente en zonas rurales selváticas y desérticas y semidesérticas del norte y centro del país y el segundo, frecuente en zonas urbanas y urbano marginales de la costa y sierra del Perú²¹.

El aracneísmo es definido como el envenenamiento causado por un arácnido, que da por resultado en la aparición de una serie de signos y síntomas, que tienen como origen la

naturaleza del veneno²². La OMS reconoce a 4 géneros de arañas como de importancia médica en función a las manifestaciones clínicas y mortalidad, estas son *Loxosceles*, *Lactrodectus*, *Phoneutria* y *Atrax*. En el Perú, se han identificado los tres primeros, añadiéndose el género *Lycosa* como responsables de los accidentes ponzoñosos^{21,23}.

El género *Loxosceles* está asociado con la mayor parte de casos de aracneísmo, siendo reportado, en un estudio publicado por Segura *et al*²⁴, como la causa predominante (85,7%) del total de casos de accidentes por animales ponzoñosos en un Hospital Nacional del Perú.

Estos casos de araneísmo son encontrados a nivel mundial, recibiendo la araña diferentes denominaciones según la región, como araña casera, araña de rincón, araña de los cuadros, araña homicida, araña violinista, entre otros²⁵. Fue descrito por primera vez por Heineken y Lowe en 1932 y hasta la fecha se han descrito un total de 130 especies de *Loxosceles* a nivel mundial^{20,26}. En Sudamérica predominan 3 especies *Loxosceles laeta* (de amplia distribución en el continente), *Loxosceles gaucha* (Brasil) y *Loxosceles intermedia* (Brasil y Argentina)^{8,27}. En Perú y Chile la especie asociada como mayor frecuencia es *Loxosceles laeta*^{28,29}, aparentemente, con mayor toxicidad en ratones que la especie reportada en Brasil (30). Es un problema de salud pública en el Perú, con un reporte de 3000 mordeduras anuales⁷. Zavaleta², lo definió como un problema de salud pública en el Perú y posteriormente junto a Sanabria²⁹, describieron la situación nacional, con una alta frecuencia en las épocas de verano y otoño. El primer estudio clínico fue realizado en Perú fue por Izu³¹ en 1953, posteriormente en 1967 Delgado-Quiroz en asesoría por el Dr. Hugo Pesce describen la fauna ponzoñoza del valle Rímac, destacando que diversas razas y variedades de loxosceles basados en una recolección de arañas en diversos distritos de Lima, donde predominó el *Loxosceles rufipes*, emergiendo a partir de ellos diversos estudios en todo el Perú¹. La Dirección General de Epidemiología (MINSa) reporta que en el año 2013 un total de 743 casos de los cuales 245 se registraron en Lima metropolitana, observándose una tendencia de incremento en los últimos años³. Son arácnidos que se han adaptado a las viviendas, por lo que pueden ser halladas en su interior y son capaces de colonizar nuevos lugares al ser transportadas en bultos u objetos por el ser humano³².

El nombre del Género, proviene del griego “loxos” que significa curvas y “kelos” que significa patas, la cual le da una característica circular o curva³³. Este Género pertenece al suborden LABIDOGNATHA (debido al posicionamiento de sus quelíceros, en sentido horizontal con entrecruzamiento durante la mordedura) y a la familia *Sicariidae*³⁴. Una característica esencial del Género y útil para su reconocimiento es la presencia de tres pares de ojos en distribución triangular, un cefalotórax con una mancha central que se asemeja a un violín invertido (ahí la denominación araña violín)³⁴. (Véase Figura 1)



Figura 1. Loxosceles adulto, puede observarse la disposición triagular de sus tres pares de ojos y el aspecto curvo de sus patas. Fuente: Adaptado de Cabrerizo Silvia, Docampo Patricia Cynthia, Cari Cristina, Ortiz de Rozas María, Díaz Mariano, de Roodt Adolfo et al . Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. Arch. argent. pediatr. 2009

Su cuerpo está cubierto por pelos que son erectos y no erectos, siendo los de las extremidades funcionalmente sensitivos³⁴. Presenta un aparato estriduratorio del tipo quelíceros encargadas de inyectar veneno al momento de la mordedura³⁴. Presentan metamorfosis incompleta (hemimetábola). Son arañas solitarias que cazan y se desplazan por la noche, sus presas son predominantemente artrópodos pequeños³⁴.

Se define como loxoscelismo a las manifestaciones clínicas producidas por la mordedura de la araña del Género *Loxosceles*³⁵. Se reporta que este género es el único que puede generar necrosis cutánea, siendo asociada fundamentalmente a la presencia de la esfingomielinasa D en su veneno que solo ha sido identificada en el Género de arañas *Sicarius* y bacterias⁴. Pese a múltiples estudios desarrollados sobre el veneno, el mecanismo fisiopatológico, del mismo no está dilucidado del todo³⁶. Han sido 60 años desde 1947 fecha en la que Macchiavello confirmó que el *Loxosceles laeta* era el causante de la necrosis cutánea al inocular experimentalmente, el veneno, en un cobayo³⁷ y se iniciara así el estudio del veneno de *Loxosceles* por diferentes grupos científicos alrededor del mundo basados y motivados por los reportes clínicos de loxoscelismo. La evolución del conocimiento del veneno ha pasado por diversas etapas, desde la identificación, clonación de los componentes y llegando en el año 2016 a la posibilidad de obtener toxinas dermonecroticas, mutantes; sin embargo, pese a todos estos avances, todavía hay componentes que no han podido ser identificados especialmente por su bajo nivel de expresión genética³⁸. La mayor parte de estudios han sido en *L.reclusa* y *L.intermedia* y en menor medida en *L.gaucha* y hay poca información sobre *L.laeta*³⁶. El veneno presenta diversos componentes, sin embargo, los más estudiados y relacionados a la actividad tóxica del mismo son las esfingomielinasas, metaloproteinasas, serinaproteasas y familia Knot inhibidoras de cistina y refieren que tiene un peso molecular entre 30-35 kDa sin embargo hay componentes que poseen un peso más bajo como lo presenta la loxoslisina A que poseen un peso de 20 kDa^{36,38}. La proteína de mayor importancia, por su relación a la dermonecrosis y otras actividades tóxicas, son las esfingomielinasas. Barbaro *et al*³⁹ en 1992 por medio de la filtración por gel identificó una fracción de 35 kDa del veneno de *Loxosceles gaucha*, la cual demostró actividad dermonecrotica e inmunogénica entre otras actividades, siendo la primera identificación de antígenos. La esfingomielinasa también denominada F35, poseen tres isoformas (P1, P2 y P3), siendo las de mayor importancia la P1 y P2 por demostrar actividad esfingomielinasa D con efectos dermonecroticos y hemólisis *in vivo*⁴⁰. Es importante mencionar que para que un ejemplar pueda producir esta enzima necesita ser ninfa de 3th. Estadio, debido a que en los dos primeros no ha sido hallada, siendo una enzima de arañas de mayor edad⁴¹. Se ha observado *in vitro* que las

enfingomielinasas poseen una alta homología hetero-específica y que las actividades dermonecróticas y hemolíticas son dependientes de complemento y que simulan en ratones el cuadro de un choque endotóxico similar al observado en la sepsis, elevando los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas 6 y 10 (IL6-10), factor estimulante de macrófagos y granulocitos y óxido nítrico (36). Otras proteínas como las metaloproteinasas que poseen actividades gelatinasas, fibronectinasas y fibrinógenasas como lo son la loxolisina A y B con pesos moleculares de 20 kDa y 30 kDa⁴², están asociadas a las hemorragias y coagulación intravascular diseminada (CID) por la degradación de la matriz extracelular permitiendo el sangrado y la difusión del veneno en el cuerpo así como poseer también una actividad dermonecrótica directa⁴³. Las serina proteasas presentan actividad gelatinolítica al igual que las proteinasas, sin embargo aparte de ello un grupo de proteínas denominadas, la familia Knot, inhibidoras de cistina que son moléculas pequeñas (polipeptidos) de 5.6 a 7.9 kDa que presentan actividad insecticida altamente destructivo de pestes, sin embargo se ha visto que tienen actividad sobre los canales de sodio dependiente de voltaje y canales sensibles al calcio³⁸.

El loxoscelismo se presenta bajo dos formas clínicas, cutánea (83,3 %) y visceral o sistémico(16%), reportándose una variación del cuadro cutáneo denominado loxoscelismo predominantemente edematoso (LPE) asociado a una localización de la mordedura a nivel de la cara, especialmente en el parpado (8,44). Como se mencionó previamente, en 1947 Macchiavello confirmó que *Loxosceles laeta* era causante de la necrosis cutánea³⁷. El cuadro cutáneo generalmente de buena evolución, presenta alteraciones vasculares graves en la piel, con áreas de vasoconstricción y de hemorragia con rápida isquemia local, constituyéndose una placa de centro pálido rodeado de un área roja edematosa que evoluciona a una lesión conocida como placa liveloide⁸, que termina en una necrosis cutánea definida. El cuadro visceral o sistémico, la forma más grave del loxoscelismo, presenta gran compromiso del estado general, ictericia, palidez, hematuria, hemoglobinuria y fiebre durante las 12 – 24 horas post mordedura⁸, llegando a ser fatal en algunos casos (ver tabla 1).

Tabla 1. Características de los cuadros clínicos del loxoscelismo

	Cutáneo (cutáneo-necrótico)	Sistémico (cutáneo-visceral)
Definición	Cuadro de necrosis limitado a la piel, en la zona de mordedura.	Cuadro toxico sistémico, con predominio de hemólisis intravascular.
Frecuencia	Aproximadamente entre 80-95%	Aproximadamente entre 15-20%
Signos y síntomas	en las primeras horas posterior al accidente, se inicia un dolor, urente, en la zona de la mordedura, seguida de eritema y edema leve indurado, que progresa a la aparición de un signo característico, la placa livedoide, con la posterior ulceración de la zona afectada. Ampollas con contenido hemático y formación de de una zona de necrosis.	en las primeras horas, el paciente comienza a manifestar fiebre, náuseas y vómitos, con malestar general, palidez progresiva, ictericia, hematuria, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico, con fallecimiento posterior.

Fuente: del autor.

La fisiopatología no está dilucidada del todo, esta se inicia al ocurrir el accidente, la araña inyecta un aproximado de 0,1 a 0,4 microlitros de veneno e ingresa al cuerpo por vía subcutánea⁶. Aquí se genera una respuesta inmunitaria y diseminación local, debido a la acción de las esfigmielinasas y otras proteínasas, las cuales incrementan los niveles de E-Selectina, Interleucina (IL) 6 y 8, (factor de necrosis tumoral-alfa) TNF-alfa y activación del complemento sérico, lo que ayuda a la migración leucocitaria, vasodilatación, apoptosis celular, activación y agregación plaquetaria así como los procesos inflamatorios relacionados⁷. Por medio de las metaloproteinasas (MPS), enzimas capaces de degradar la matriz extracelular (fbronectina, fibrinógeno, gelatinas entre otras)⁷, se promueve la diseminación de los componentes del veneno a otras partes del cuerpo como posiblemente a nivel intravascular, presumiblemente, por llegada directa del veneno a vasos sanguíneos superficiales de la piel. Se ha visto que el veneno puede ser detectable hasta 21 días posteriores a la exposición a nivel cutáneo⁴⁵, sin embargo no se ha determinado a nivel sérico.

En el diagnóstico se han propuestos protocolos para mejorar su precisión, como el elaborado por Ticona *et al*⁵, un algoritmo de decisiones frente a un determinado cuadro. Sin embargo, hasta la fecha no hay una sistematización que presente una gran sensibilidad y especificidad, dependiendo de la experiencia del médico asistente.

En el diagnóstico, son indispensables, el reconocimientos de algunas variables (signos y síntomas), que nos guían hacia el diagnóstico del cuadro⁵.

El diagnóstico de loxoscelismo no presenta un algoritmo validado, sin embargo las siguientes variables nos conducen hacia una determinada decisión⁵:

Cuadro de loxoscelismo en general:

Característica de la mordedura

Hora (día, tarde o noche)

Estación del año

Tiempo de enfermedad (agudo)

Visión y reconocimiento del arácnido

Edema y eritema en el lugar de lesión

Cuadro de loxoscelismo cutáneo:

Dolor

Placa livedoide

Necrosis cutánea en el lugar de lesión

Úlceración del lugar de lesión

Inflamacion en el lugar de lesión

No aparición de signos y síntomas de loxoscelismo sistémico

Cuadro de loxoscelismo sistémico:

Fiebre

Ictericia

Hemoglobinuria

Palidez

Astenia

Desarrollo de los síntomas en menos de 24 horas

Pruebas de laboratorio: No hay un “gold standard” o patrón de oro para el diagnóstico a pesar del desarrollo de pruebas rápidas de inmunoensayos (ELISA) para detectar las fracciones antigénicas presentes en el veneno de la araña. Aunque son específicas para las especies de loxosceles norteamericanas, han podido ser utilizadas con éxitos en otros

países⁹⁻¹¹ como lo son países europeos, sin embargo no están disponibles en nuestro medios y son inaccesibles. Pese a ello es posible evaluar junto a las manifestaciones clínicas de un paciente, exámenes de laboratorios básicos que nos ayudan a obtener una mayor certeza en el diagnóstico enfocado para el descarte o seguimiento de un posible cuadro sistémico⁵. Las pruebas a solicitar y los resultados esperados son los siguientes⁵:

Hemograma: Disminución (<) de recuento de eritrocitos, < de hemoglobina, leucocitosis, aumento (>) del recuento de reticulocitos.

Lactato deshidrogenasa sérica: > de la concentración

Perfil hepático: > de bilirrubina indirecta y > bilirrubina total

Examen completo de orina:

Examen físico: hematuria o color coca cola, disminución de volumen.

Examen químico: Reacción positiva para sangre en orina por tira reactiva.

Examen microscópico: Sedimento de hemoglobina

Prueba de función renal: > Creatinina, > Urea

Pruebas de coagulación: > Tiempo protrombina, > Tiempo tromboplastina, < fibrinógeno y > Dímero D (el más importante)

Estudio de la araña: Cuando ha sido posible su captura, la araña se estudia mediante estereoscopio, enfocándose en la observación de la distribución de los ojos en diadas en forma triangular (característica del género) y la mancha color café en forma de violín invertido.

El tratamiento se basa principalmente en el uso del suero antiloxoscélico siendo el tratamiento de primera línea, sin embargo con confiabilidad un poco baja debido a la frecuencia de reacciones alérgicas, sumándose el inconveniente de una distribución solo para centros de salud con equipamientos para manejos de reacciones adversas⁴⁶. El suero viene

en presentación en una ampolla de 5ml, compuesto de inmunoglobulinas contra por lo menos 80 glándulas de arañas⁴⁶. El segundo tratamiento más usado es el uso de dapsona y demostrando una eficacia y seguridad por Maguiña *et al*⁴⁷, a una dosis de 100 mg por vía oral. En niños la dosis recomendada es de 1 a 2 mg/Kg/d. Otros fármacos incluidos son el uso de corticoides, antihistamínicos, antibióticos, cirugía y vacuna para el tétanos⁵. Se ha investigado el uso de azúcar granulada como tratamiento tópico de las lesiones, con muy buenos resultados⁴⁸.

Los pacientes según el cuadro presentan diferente pronóstico; en el caso del loxoscelismo cutáneo, la evolución es generalmente favorable, sin complicaciones, sin embargo, con mayor frecuencia la presencia de una cicatriz deformante⁵. La complicación más importante es la infección de la lesión ulcerosa, que puede conllevar a una celulitis y a una septicemia si no es tratada correctamente⁵. En los casos de loxoscelismo sistémico la evolución depende de diversos factores, sin embargo los más importantes son el grado de hemólisis, el tiempo de enfermedad y tratamiento con suero anti-loxoscélico⁵. Aquellos con un tiempo de enfermedad largo no tratados, presentan mayores complicaciones en comparación a los tratados y un corto tiempo de enfermedad. La susceptibilidad individual al veneno es una variable que carece de una investigación adecuada. Se presume que serían importantes, entre otros factores, la cantidad de veneno inoculado, si éste está concentrado por ayuno de la araña, por la profundidad de la inoculación en la piel, el estadio evolutivo de la araña, la susceptibilidad anafiláctica de la persona, entre otras.

2.4. Definición De Conceptos Operacionales

LOXOSCELISMO SISTÉMICO: Paciente con historia de mordedura de araña del género *Loxosceles* con o sin identificación (por personal entrenado) de la misma que presente anemia hemolítica intravascular (disminución repentina de eritrocitos y hemoglobina y hemoglobinuria) y/o falla renal aguda (elevación rápida de urea y creatinina) y/o características clínicas de accidente por loxoscelismo (placa livedoide, úlcera necrótica, dolor tipo lancetazo, contacto con araña del género loxosceles).

ACCIDENTE POR LOXOSCELISMO: Mordedura por una araña del género *Loxosceles* producido en situaciones no intencionadas por el afectado.

ANEMIA HEMOLÍTICA INTRAVASCULAR: Disminución del tiempo de vida media del eritrocito por aumento de su destrucción dentro de los vasos sanguíneos caracterizado por palidez, ictericia, hemoglobinuria con disminución del nivel sérico de hemoglobina <12 mg/dl, aumento de reticulocitos, LDH >221 U/L y bilirrubina indirecta >0,9 mg/dl o 15,2 μ mol/L.

FALLA RENAL AGUDA: Disminución brusca de la función renal caracterizado por aumento del nivel sérico de creatinina en tres veces de su nivel basal, disminución del filtrado glomerular >75% con una diuresis <0,3 ml/Kg/h x 24 horas o anuria por 12 horas.

IV. Capitulo III: Hipótesis Y Variables

3.1. Hipótesis: General, Específicas, Estadísticas

3.1.1. General:

- El protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico desarrollado es válido en los pacientes atendidos en el Hospital Vitarte en los años 2007-2016 y reportes clínicos internacionales publicados.

3.1.2. Específicas:

- Hay diferencias estadísticas en las manifestaciones clínicas y de laboratorio entre los casos cutáneos, sistémicos y cutáneos sistémicos en el curso natural del envenenamiento.
- El protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico a partir de las variables estudiadas sexo masculino, fiebre, vómito y hemoglobinuria se desarrolló.

3.2. Variables Principales De Investigación

3.2.1. Variable Dependiente:

- Loxoscelismo sistémico

3.2.2. Variables Independientes:

3.2.2.1. Variables epidemiológicas

- Accidente en época de verano
- Accidente en otras épocas del año

3.2.2.2. Variables clínicas:

- Sexo
- Edad
- Mordedura en tórax
- Mordedura en abdomen
- Mordedura en otras zonas del cuerpo que no sea el abdomen
- Fiebre en las primeras 24 horas
- Náuseas en las primeras 24 horas
- Vómitos en las primeras 24 horas
- Mal estado general en las primeras 24 horas
- Ictericia
- Palidez
- Hemoglobinuria

3.2.2.3. Variables de exámenes de laboratorio:

- Nivel bajo de Hemoglobina
- Nivel elevado de Bilirrubina indirecta
- Nivel elevado de creatinina
- Nivel elevado de LDH
- Prolongación del tiempo de protrombina

3.2.3. Variables Complementarias

- Complicaciones del loxoscelismo sistémico
- Muerte por loxoscelismo sistémico

V. Capítulo IV: Metodología

4.1. Tipo Y Diseño De Investigación

Se llevó a cabo un estudio observacional de derivación y validación de un modelo de predicción clínica con validación de prueba diagnóstica basada en una cohorte histórica de un solo brazo en pacientes atendidos en el Hospital Vitarte entre los años 2007 al 2016 y reportes clínicos internacionales publicados.

Por ser una patología de baja frecuencia, se replicó el método de reclutamiento de dos orígenes de pacientes aplicado por Xian Han *et al*¹⁵ en un estudio prospectivo de una neoplasia hematológica muy infrecuente. Unos de los orígenes de pacientes son aquellos que son atendidos en un hospital y otros aquellos presentados en publicaciones científicas (Case Reports o Cross-Seccional study). En el Anexo 5 se presenta la matriz de consistencia del presente estudio.

4.2. Población Y Muestra

Población o Universo de estudio: Pacientes atendidos en el Hospital Vitarte durante los años 2007 al 2016 con diagnóstico confirmado de loxoscelismo registrados en el servicio de estadística y reportes y serie de caso clínicos internacionales publicados en bases de datos internacionales.

Marco muestral: Listado de pacientes atendidos en el año 2007 al 2016 en el Hospital Vitarte y reportes y series de caso publicados en las bases de datos internacionales: PubMed, Web of Science, Scopus, Ovid Pubmed, Scielo, LILACs, LIPECS, Open Grey.

Técnica muestral: Muestreo no probabilístico.

Selección y tamaño de muestra:

El tamaño muestral será calculado mediante la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha}}{d} \right)^2 \times (P) \times (1 - P)$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra

$Z_{\alpha} = 1.96$

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

1 - p = en este caso 1-0.05 = 0.95

d = precisión, en este caso se usará un 5%.

Requiriendo un tamaño total de 73 participantes para completar el estudio.

Selección de muestra: Sera por conveniencia, incluyendo todos los casos encontrados.

Unidad de análisis y observación: Pacientes atendidos en el Hospital Vitarte durante los años 2007 al 2016 con diagnóstico confirmado de loxoscelismo registrados en el servicio de estadística y reportes y serie de caso clínicos internacionales publicados en bases de datos internacionales.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Cohorte:

- Paciente atendido en el Hospital Vitarte entre los años 2007 al 2015.
- Paciente con diagnóstico confirmado de loxoscelismo (cutáneo y sistémico)
- Paciente registrado en el servicio de estadística del Hospital Vitarte.

- Reporte de caso publicado en bases de datos internacionales (web of science, scopus, pubmed, scielo)
- Paciente que presentó las variables de estudio (mordedura en tórax, abdomen, inicio de fiebre, náuseas, vómitos y mal estado general en las primeras 24 horas de evolución, ictericia, hemoglobinuria, niveles elevados de bilirrubina total, creatinina y LDH) posterior a la mordedura.

Criterios de exclusión:

Cohorte:

- Paciente con historia clínica extraviada e incompleta.
- Paciente con mordedura de araña con diagnóstico no confirmado de loxoscelismo cutáneo o sistémico
- Paciente con ántrax cutáneo, mordedura de araña de otro género o picadura de insectos, herpes simple infectado crónico, úlcera diabética, necrosis epidérmica tóxica, eritema nodoso multiforme.

4.3. Operacionalización De Variables

Variable	Tipo	Definición	Indicador	Unidad de análisis	de Escala de medición
Sexo	Cualitativa	Identidad sexual del paciente sea masculino o femenino	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Varón Mujer	Nominal
Edad	Cuantitativa	Número de años	Confinado en la	Nº de años	Continua

		transcurridos desde el nacimiento del paciente hasta la fecha	historia clínica o reporte de caso		
Accidente en época de verano	Cualitativa	Mordedura por araña del género loxosceles ocurrida en época de verano	Confinado en la historia clínica o reporte de caso.	Si No	Nominal
Accidente en otras épocas del año	Cualitativa	Mordedura por araña del género loxosceles ocurrida fuera de la época de verano	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Mordedura en tórax	Cualitativa	Mordedura de la araña a nivel del tórax	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Mordedura en abdomen	Cualitativa	Mordedura de la araña a nivel del abdomen	Confinado en la historia	Si No	Nominal

			clínica o reporte de caso		
Mordedura en otras zonas del cuerpo que no sea el abdomen	Cualitativa	Mordedura de la araña en el cuerpo que no sea a nivel del tórax ni abodomen	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Fiebre en las primeras 24 horas	Cualitativa	Fiebre ocurrida en el paciente dentro de las 24 horas posterior a la mordedura	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Náuseas en las primeras 24 horas	Cualitativa	Náuseas ocurridas en el paciente dentro de las 24 horas posterior a la mordedura	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Vómitos en las primeras 24 horas	Cualitativa	Vómitos ocurridos en el paciente dentro de las 24 horas posterior a la mordedura	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal

Mal estado general en las primeras 24 horas	Cualitativa	Mal estado general ocurrido en el paciente dentro de las 24 horas posterior a la mordedura	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Ictericia	Cualitativa	Presencia de coloración amarillenta en piel y mucosas debido a la elevación de las bilirrubinas en sangre	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Palidez	Cualitativa	Disminución del color rojizo o rosado de la piel y mucosas por disminución de la masa eritrocitaria corporal	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal
Hemoglobinuria	Cualitativa	Presencia de hemoglobina en la orina calificada por el paciente	Confinado en la historia clínica o reporte de	Si No	Nominal

		como una orina color coca cola.	caso		
Niveles bajos de hemoglobina	Cualitativa	Reducción del nivel de hemoglobina por debajo de los límites normales. (mujeres <12g/dl y varones <13g/dl)	Si: <12 g/dl para mujeres y <13 g/dl para varones. Si: >12 g/dl para mujeres y >13 g/dl para varones.	Si No	Nominal
Niveles elevados de bilirrubina indirecta	Cualitativa	Bilirrubina indirecta sérica por encima de los valores normales	Si: Bilirrubina indirecta > 0,9 mg/dl o 15,2 µmol/L No: Bilirrubina indirecta < 0,9 mg/dl o 15,2 µmol/L	Si No	Nominal

Niveles elevados de creatinina	Cualitativa	Creatinina sérica por encima de los valores normales	Si: > 0,9 mg/dl en mujeres y > 1,2 mg/dL en varones Si: < 0,9 mg/dl en mujeres y <1,2 mg/dL en varones	Si No	Nominal
Niveles elevados de LDH	Cualitativa	LDH sérica por encima de los valores normales	Si: > 221 U/L de LDH Si: < 221 U/L de LDH	Si No	Nominal
Prolongación del tiempo de protrombina	Cualitativa	Tiempo de protrombina mayor al límite superior del tiempo normal	Si: Tiempo de protrombina >15,4 segundos No: Tiempo de protrombina <15,4 segundos	Si No	Nominal

Complicaciones del loxoscelismo sistémico	Cualitativa	Evento originado por el loxoscelismo que origine mayor tiempo de hospitalización, incapacidad e invalidez, secuelas o que ponga en riesgo la vida del paciente	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Nombre de la complicación	Nominal
Muerte por loxoscelismo sistémico	Cualitativa	Fallecimiento originado por el cuadro de loxoscelismo o sus complicaciones	Confinado en la historia clínica o reporte de caso	Si No	Nominal

4.4. Técnicas E Instrumentos De Recolección De Datos

Técnicas de recolección de datos: Documentación.

Instrumentos: Ficha de datos elaborada en base a los objetivos (véase anexo 6).

Métodos para el control de calidad de los datos:

Se realizó una prueba piloto en 2 historias clínicas y 2 reportes de caso o serie para garantizar la disponibilidad de variables y hacer los ajustes finales del instrumento.

La base de datos y las fichas fueron revisados independientemente por el investigador y el asesor, para la detección de faltas de datos, errores de omisión, mal llenado u otro factor que pueda alterar la integridad de los mismos. Posterior a la revisión de cada uno, se procedió al análisis estadístico de los datos.

4.5. Recolección De Datos

La muestra fue conformada a partir de dos orígenes, uno de datos de pacientes publicados en la literatura mundial (reportes de caso y series de casos) y otro a partir de pacientes atendidos en el hospital Vitarte.

Recolección de datos de publicaciones internacionales

Se colocaron los descriptores de ciencias de la salud (DECs) y "Medical Subject Headings" (MESH): Loxoscelismo, loxoscelism, loxosceles, loxosceles Reclusa, Case Reports, reporte de caso, serie de caso, series case, Spider Venom, Brown Recluse Spider. En las diferentes bases de datos internacionales: PUBMED, Web of Science, Ovid PubMed, LILACS, LIPECS, SCIELO y Open Grey. Se incluyeron aquellos reportes y series de caso donde el accidente fue compatible con la clínica del loxoscelismo, confirmándose el diagnóstico y/o se identificó la araña. Se excluyeron aquellos que presentaron datos incompletos y no cumplieron con los criterios de selección del presente estudio.

Recolección de datos de pacientes atendidos en el hospital Vitarte:

Se envió una solicitud de aceptación y ejecución del proyecto de tesis a la oficina de apoyo a la docencia e investigación (OADI) del hospital Vitarte posterior a la aprobación del proyecto de tesis (Véase anexo 1 y 2) por parte del consejo de facultad y el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB) de la facultad de Medicina Humana "Manuel Huaman Guerrero" de la Universidad Ricardo Palma anexando en la solicitud la carta de aprobación.

Posterior a la aprobación y recojo del proveído de investigación (Véase anexo 3) brindada por la OADI se solicitó el número de casos de loxoscelismo refiriendo el código CIE-10 de

veneno de araña: T63.3, al servicio de estadística, obteniendo el número de pacientes y su número de historia clínica desde el año 2007 hasta el 2016 con accidente por arácnido.

Se solicitó el acceso a las historias clínicas mediante el envío de una carta de solicitud al servicio de archivo clínico del hospital.

Se ubicó cada historia clínica y se seleccionaron a los que cumplieron con los criterios de selección.

Conformación de los grupos de estudio y ejecución:

Al identificarse a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se conformó el grupo de cohorte.

Se revisó cada historia clínica en un lapso de 30 minutos, durante 4 horas al día, cuatro veces por semana. Y los reportes de caso y series de caso en un tiempo de 30 minutos durante 4 horas por semana por la facilidad de obtención de datos.

Tiempo de seguimiento:

Grupo cohorte: Fueron seguidos desde el ingreso por mordedura registrado en la historia clínica y en los tiempos registrados en los reportes de caso y series de caso hasta 1 semana posterior a la mordedura.

Se llenó cada ítem, siguiendo las instrucciones escritas en cada ficha.

Al ser completado todos los ítems, se tabularon los resultados en una matriz de datos elaborada en Microsoft Excel con codificación a doble-back-up para la protección de datos en base a los principios de la Declaración de Helsinki.

4.6 Procedimientos Para Garantizar Los Aspectos Éticos En La Investigación En Seres Humanos

En acorde con las disposiciones sobre normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos publicadas en 1996 por la Organización

Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respaldadas en la declaración de Helsinki y a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación del Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud (INS) la investigación biomédica debe realizarse en conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia. La presente investigación se clasifica como categoría I o A: Investigación sin riesgo al no realizarse experimentos en seres humanos, sin riesgos de daños psicológicos o físicos al documentarse los datos a partir de registros clínicos e historias clínicas.

Respeto por las personas

Abarca dos consideraciones éticas fundamentales:

Protección de los datos de los individuos incluidos en el estudio.

Protección más severa de los datos de las personas con deficiencias o disminución de su autonomía.

Beneficencia

Se respetó la confidencialidad de los datos y se guardó el anonimato tanto en la recolección como el proceso de análisis. Se codificaron los datos a doble Back-up para asegurar la protección digital de los mismos.

Justicia

Todos tuvieron el derecho al anonimato de sus datos.

En referencia a los reportes y series de casos de publicaciones científicas, las publicaciones científicas son aportes al mundo siendo estos datos de libre utilización universal, por lo que no se incumplirá normas éticas de publicación ni exposición al paciente, ni de derechos de autor. El presente estudio, presentó un porcentaje de coincidencias del 1% al ser sometido al software anti-plagio Turnitin (Ver Anexo 4), demostrando la originalidad del estudio (para considerarse plagio el porcentaje de coincidencias calculadas por Turnitin debe ser mayor del 25%).

4.7. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Métodos y modelos de análisis de datos según tipo de variables

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con presentación de porcentaje y frecuencias para las variables cualitativas y medias y desviación estándar o mediana y rango para las cuantitativas en base a los resultados de las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilks, se considerará estadísticamente significativo un $P > 0,05$). Posteriormente se realizó el análisis bivariado evaluando la asociación entre posibles predictores (se considerará estadísticamente significativo a un $P < 0,05$). Para la asociación estadística entre variables cualitativas con más de dos categorías, se realizó la prueba Post Hoc de Bonferroni al Chi cuadrado de Pearson, considerándose estadísticamente significativo un valor de $P < 0,05$. Aquellas variables con un valor de "p" menor a 0.05 fueron incluidos en el modelo de regresión logística binaria por el método "Stepwise". A las variables seleccionadas por el modelo de regresión de nuestro protocolo de predicción, se presentaron sus respectivos coeficientes, así como el Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC-95%) y P valor. La capacidad discriminativa del protocolo se evaluó mediante el análisis de curvas operativas del receptor (ROC). Los puntos de corte para el protocolo fueron obtenidos en base a la determinación de likelihood ratio (LR) positivo (LR+) y negativo (LR-) y el índice de Youden. Se calcularon: sensibilidad, especificidad para el mejor punto de corte. Para la determinación de la validez interna del modelo se realizó un re-muestreo con 50 repeticiones por medio de la técnica Bootstrapping presentando sus respectivos coeficientes de origen, arranque y sesgo. Cada coeficiente representó un puntaje específico para cada variable constituyendo el protocolo de predicción, presentando para cada puntaje, así como a cada síntoma o sumatoria de ellos su respectiva probabilidad para el desarrollo de loxoscelismo sistémico. Se elaboró un nomograma de Fagan basado en el LR+ y las probabilidades pre-test y post-test a partir de la simulación de tres escenarios clínicos diferentes en las que se aplicó el protocolo de predicción.

Programas a utilizar para análisis de datos

Los datos fueron procesados y analizados en el software estadístico STATA Versión 14 (Stata Corp. Texas, U.S.).

VI. Capítulo V: Resultados Y Discusión

5.1. Resultados

Se incluyeron para el análisis a 73 pacientes, de los cuales 49 provinieron de reportes y series de caso y 25 del hospital Vitarte. Del total, el loxoscelismo sistémico se presentó en el 32,9 % (n=24) de casos, de los cuales 21 casos provinieron de los reportes y series de caso y 3 casos del hospital Vitarte. Las características clínicas de los pacientes con loxoscelismo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con loxoscelismo

	Loxoscelismo sistémico (n=24)	Loxoscelismo cutáneo (n=49)	P valor
Edad	11 años Rango (0,3-92)	28 años Rango (1-80)	P=0,02
Sexo			
Femenino	6 (25%)	30 (61,2%)	P=0,04
Masculino	18 (75%)	19 (38,8%)	
Tiempo de enfermedad			
Menor de 24 horas	9 (37,5%)	25 (51%)	P=0,27
Mayor de 24 horas	15 (62,5%)	24 (49%)	

Lugar de lesión			
Abdomen	5 (20,8%)	2 (4,1%)	P=0,08
Cara	1 (4,2%)	7 (14,3%)	
Cuello	2 (8,3%)	1 (2%)	
Dorso	1 (4,2%)	0 (0%)	
Escroto	0 (0%)	1 (2%)	
Mama	0 (0%)	1 (2%)	
Miembro inferior	6 (25%)	19 (28,8%)	
Miembro superior	7 (29,2%)	11 (22,4%)	
Oreja	1 (4,2%)	2 (4,1%)	
Parpado	0 (0%)	5 (10,2%)	
Tórax	1 (4,2%)	0 (%)	
Mordedura en Tórax			No calculable*
Si	1 (4,2%)	0 (0%)	
No	23 (95,8%)	0 (0%)	
Mordedura en Abdomen**			
Si	5 (20,8%)	2 (4,1%)	P=0,02
No	19 (79,2%)	47 (95,9%)	

Mordedura en otras partes
del cuerpo que no es el
abdomen

Si	18 (75%)	47 (95,9%)	P<0,007
No	6 (25%)	2 (4,1%)	

Vómito

Si	12 (50%)	2 (4,1%)	P=0,001
No	12 (50%)	47 (95,9%)	

Fiebre

Si	16 (66,7%)	6 (12,2%)	P=0,001
No	8 (33,3%)	43 (87,8%)	

Palidez

Si	15 (62,5%)	0 (0%)	No calculabl e
No	9 (37,5%)	49 (100%)	

Ictericia

Si	10 (41,7%)	0 (0%)	No calculabl e
No	14 (58,3%)	49 (100%)	

Hemoglobinuria

Si	12 (50%)	1 (2%)	P=0,001
----	----------	--------	---------

No	12 (50%)	48 (98%)
Muerte		
Si	4 (15%)	2 (4,1%)
No	20 (75%)	47 (95,9%)

*Dentro de la tabla de contingencia se presenta el 0 que hace incalculable los análisis bivariados. ** Resultado estadísticamente significativo de la prueba de Post Hoc de Bonferroni para el Chi Cuadrado de Pearson.

Las variables accidente en época de verano, en otras épocas del año, náuseas, mal estado general, nivel bajo de hemoglobina, nivel elevado de bilirrubina indirecta, creatinina, LDH, prolongación del tiempo de protrombina y complicaciones presentaron datos perdidos en más del 50% haciendo imposible su utilización y aplicación de métodos estadísticos para la imputación de datos o análisis por intención de tratar.

Para el análisis bivariado, las variables que demostraron presentar una asociación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) fueron la edad, sexo, mordedura en otras partes del cuerpo que no es el abdomen, vómito, fiebre y hemoglobinuria. Las variables mordedura en tórax, palidez e ictericia presentaron dentro de la tabla de contingencia el valor de 0, el cual hace imposible el cálculo de los análisis estadísticos bivariados, motivo por el que no se utilizó los resultados para los análisis estadísticos siguientes. La prueba de Post Hoc de Bonferroni para el Chi Cuadrado de Pearson dio un resultado estadísticamente significativo ($P = 0,02$) para mordedura en abdomen en comparación a las diferentes categorías. Ver resultados en la Tabla 1.

El análisis de regresión incluyó para el análisis a las variables: sexo, vómito, fiebre y hemoglobinuria. No se incluyeron dentro del modelo a las variables edad, mordedura en abdomen ni mordedura en otras partes del cuerpo que no es el abdomen. En la Tabla 2 se resumen los resultados.

Tabla 3. Resultados del análisis de Regresión logística

	Coeficiente	OR	IC-95%	P valor
Sexo	1,8	6,6	1,1-40,2	0,0399
Vómito	2,3	10	1,8-55,6	0,0086
Fiebre	3,1	21,7	2,2-215,7	0,0084
Hemoglobinuria	3,9	52,6	2,9-928,1	0,0068

El modelo de predicción mostró un área bajo la curva de 0,91 ($P < 0,05$), con un índice de Youden de 0,73 y criterio de clasificación de 0,35 para el valor de predicción calculado por el modelo. La sensibilidad fue de 79,1% y la especificidad de 93,8%, el LR+ fue de 12,9 y LR- de 0,22. En la Figura 1 se observa la curva ROC del modelo predictivo.

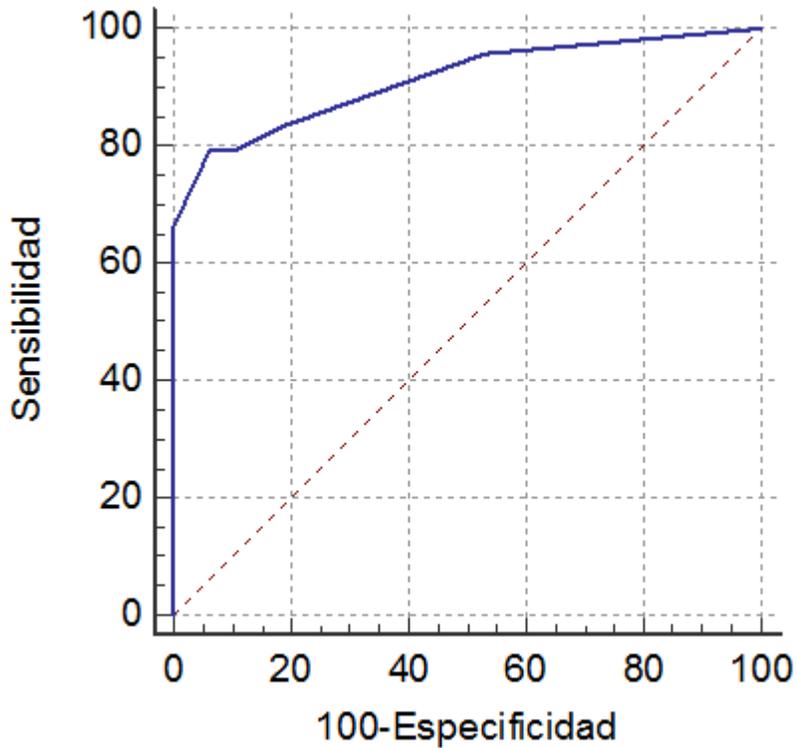


Figura 2. Curva ROC del protocolo de predicción clínica del loxoscelismo sistémico. Fuente: Del mismo autor.

El bootstrapping para la determinación de la validez interna del modelo para 50 repeticiones mostró coeficientes de origen y de arranque de 0,68 y 0,69 (IC-95%: 0,68-0,70) y el sesgo solo fue de 0,008 (IC-95%: 0,007-0,009), corroborando la validez interna del modelo.

El modelo derivado o protocolo de predicción con sus respectivos puntajes se muestra en la Tabla 3:

Tabla 4: Protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico	
	Puntaje
Sexo masculino	2

Vómito	2
Fiebre	3
Hemoglobinuria	4

Los resultados de los puntajes del protocolo derivado son:

2 Puntos: 14% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico

3 Puntos: 22% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico

4 Puntos: 57% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico

9 Puntos: 98% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico

11 Puntos: 99% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico

Al combinar las probabilidades de los síntomas presentados por los pacientes obtenemos:

Sexo masculino: 14% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Fiebre: 22% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Vómito: 14% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Hemoglobinuria: 57% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Sexo masculino + Fiebre: 62% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Sexo masculino + fiebre + hemoglobinuria: 98 % de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

Sexo masculino + fiebre + vómito + hemoglobinuria: 99% de probabilidad de presentar loxoscelismo sistémico.

En la figura 2 se presenta el nomograma de Fangan que muestra tres escenarios clínicos simulados diferentes: Escenario 1 (Línea Roja) un clínico presenta una probabilidad pre-prueba del 10% en un paciente que acude a su consulta por mordedura de araña y al aplicar el modelo predictivo presenta una probabilidad post-test de 64% de padecer loxoscelismo sistémico. Escenario 2 (Línea verde) el mismo clínico presenta una probabilidad pre-prueba del 50% en un paciente con otra mordedura de araña, la probabilidad post-test sube al 95%. Escenario 3 (Línea azul) el mismo clínico presenta una probabilidad pre-test de 80% en un paciente que presenta otra mordedura de araña, al aplicar el modelo predictivo la probabilidad post-test sube a un 99%.

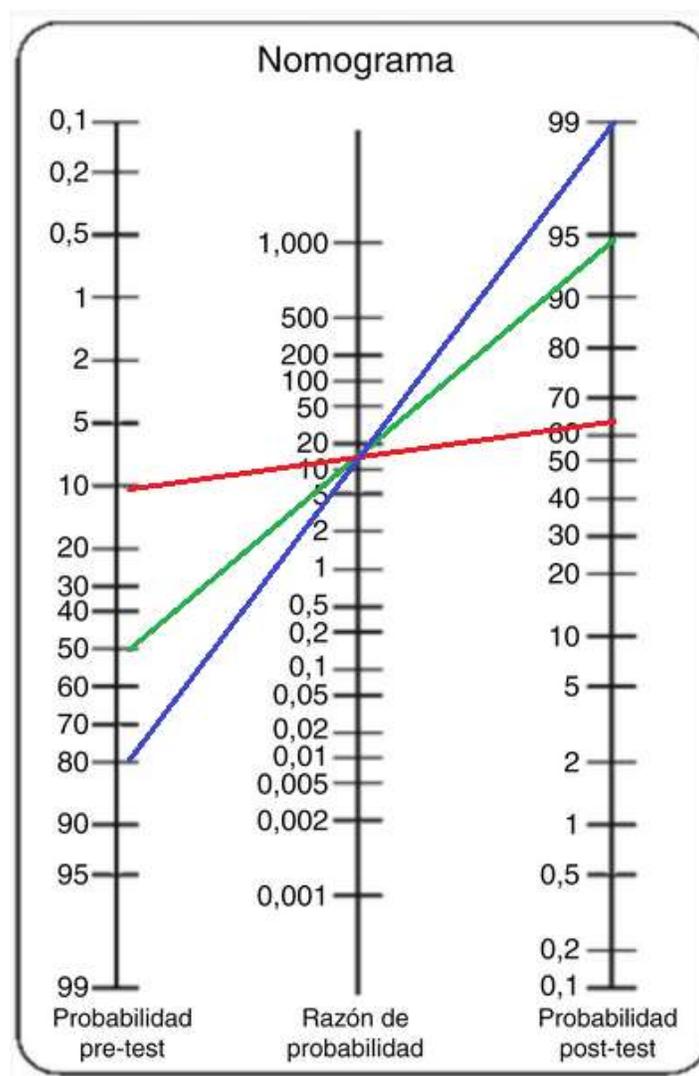


Figura 3. Nomograma de Fangan en la que se muestra tres escenarios clínicos simulados diferentes (Línea azul, roja y verde). Fuente: Del mismo autor.

5.2. Discusión De Resultados

De acuerdo con el objetivo del estudio, se logró elaborar y validar un protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico, sin embargo, si bien es cierto, este resultaría en una herramienta útil para la práctica clínica y la toma de decisiones en escenarios clínicos individuales, hay limitaciones que son importantes mencionar. La primera limitación es el número reducido del tamaño de muestra, que afecta directamente al poder estadístico y generalización de los resultados a poblaciones más grandes, sin embargo, la diversidad de los casos incluidos pertenecientes a diferentes partes del mundo hace aplicable el modelo también a poblaciones que se encuentran tanto dentro como fuera del país, convirtiendo a la metodología utilizada en un aporte para el estudio de enfermedades raras. La segunda limitación, es la importante cantidad de datos perdidos, que condicionaron la eliminación a una parte considerable de las variables operacionalizadas para el análisis estadístico, sin embargo, que no fueron determinantes para el desarrollo de la presente investigación ni para la derivación del modelo de predicción, sin embargo, limitaron la inclusión de otras variables. Motivo por el que recomendamos replicar el presente estudio en una población amplia y multicéntrica para garantizar el poder muestral, resultados robustos, inclusión de otras variables y mayor generalización de los resultados y beneficiar a poblaciones que no compartan las mismas características de la población estudiada.

Si bien las reglas de predicción clínica son una herramienta útil para guiar la toma de decisiones en dos escenarios clínicos específicos, como lo son el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades y otros desenlaces clínicos, son solo una guía mas no un determinante en la toma de decisiones⁴⁹. El protocolo de predicción del loxoscelismo derivado es el primero en su tipo y se espera que pueda ayudar a guiar las decisiones clínicas, tanto para mejorar la detección de casos hasta el ahorro de recursos en salud. Llama la atención que las variables incluidas dentro del modelo de predicción (vómito, fiebre, hemoglobinuria) son variables que han sido estudiadas y que han demostrado asociación estadística en investigaciones previas, como lo reportan los estudios de Webb *et al* y otros^{8, 12, 16, 17} sin embargo, se incluye también a otra variable como el sexo masculino que no presenta investigaciones respecto a su asociación con el loxoscelismo sistémico. Por otro lado, Dahod *et al*⁵⁰, determinó los predictores de falla renal aguda en mordedura de

serpiente, encontrando que la hipotensión, albuminuria, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, hemoglobina, bilirrubina total y tiempo de mordedura hasta el ingreso al hospital predijeron adecuadamente el desarrollo de falla renal aguda. No obstante, en nuestro estudio estas variables no pudieron ser incluidas en el análisis estadístico por la presencia de la gran cantidad de datos perdidos, que podría ser producto de la gran variabilidad del manejo clínico por parte del personal médico. Es importante poder considerar en futuros estudios, la evaluación de estas variables en el loxoscelismo sistémico debido a que el cuadro producido por la mordedura de serpiente con efecto vásculo-tóxico es parecido al cuadro originado por el *Loxosceles* que también incluyen a la falla renal aguda. La capacidad discriminativa del protocolo de predicción clínica fue buena y en efecto, en las tres simulaciones de los diferentes escenarios clínicos, presentó un papel importante para la determinación de la probabilidad de desarrollar loxoscelismo sistémico y así en la toma de decisiones clínicas en el manejo de los pacientes. Esperamos que tenga una influencia importante en el manejo y que reduzca los gastos innecesarios de los recursos de salud.

La mediana de edad del grupo que presentó loxoscelismo sistémico fue significativamente diferente a la mediana de edad del grupo que no lo padeció. Webb *et al*¹², reporta que el rango de edad de los pacientes con loxoscelismo sistémico se encuentra dentro de los 21 a 61 años y que no hay diferencias significativas entre los dos grupos. Por otro lado, Malaque *et al*¹⁷, también reportan que no hay diferencias entre los rangos de edad de los pacientes con loxoscelismo sistémico y cutáneo y en otro estudio realizado muestran que el rango de edad más frecuente es de 30 a 44 años. Si bien, la edad juega un rol importante al momento del diagnóstico debido a que los pacientes que se encuentran en los grupos de edades extremas (2 años o 90 años), son los más propensos a desarrollar loxoscelismo sistémico y esta variable en nuestro estudio demostró ser una variable significativamente asociada que no ha demostrado asociación en otros estudios. Sin embargo, en base a la variabilidad entre los reportes de casos y series de caso, deberían realizarse más estudios para evaluar su comportamiento en estudios posteriores.

El género más afectado por el loxoscelismo sistémico fue el masculino. Si bien el loxoscelismo es conocido por afectar con mayor frecuencia al género femenino, como lo

reporta el informe de la dirección general de epidemiología de la situación del loxoscelismo en Perú en el año 2013³, al igual que la frecuencia reportada Nuñez *et al*⁵¹, en un estudio realizado en un hospital del seguro social-EsSalud en Perú y por Valverde⁵², en estudio realizado en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Webb *et al*¹², encuentran que el loxoscelismo sistémico afecto con mayor frecuencia a varones en comparación a las mujeres. Malaque *et al*¹⁷, reporta que el género masculino predomino en los casos de loxoscelismo sistémico y en los cuales la bilirrubina indirecta era mayor a 7. Recomendamos que, al momento del abordaje clínico, una variable a considerar para el diagnóstico y manejo de un paciente con sospecha de loxoscelismo sistémico, sería el género masculino, si bien, en nuestro estudio, no fue incluido dentro del modelo de predicción por parte del análisis de regresión, es una variable clínicamente importante.

El tiempo de enfermedad mayor a 24 horas, fue el más frecuente en el grupo de loxoscelismo sistémico. Se conoce que el loxoscelismo sistémico, en un paciente que con mordedura de araña se presenta dentro de las primeras 24 horas, siendo más probable que se trate de un loxoscelismo cutáneo al pasar este periodo de tiempo⁵. Una revisión actual realizada por Maguiña *et al*⁵³, mencionan que el tiempo para el desarrollo del loxoscelismo sistémico podría llegar hasta 36 horas posterior al accidente. Nuestros resultados afirman que, si es probable que se presente posterior a este periodo de tiempo, por lo que podemos concluir que independientemente del tiempo de evolución, el diagnóstico debería basarse en otras características del paciente que sumando nos deben dar una probabilidad aproximada del caso. Nuestro protocolo de predicción podría resolver esta brecha en el ámbito local.

Al momento del accidente, diferentes partes del cuerpo son afectadas, siendo más frecuente en las extremidades⁵. Nuñez *et al*⁵¹, reporta que el lugar de presentación más frecuente del loxoscelismo fue en los miembros inferiores, siendo similar a los resultados encontrados en nuestra población de estudio. Por otro lado, hubo zonas del cuerpo como la mordedura a nivel del abdomen que estuvo asociada significativamente a la presentación de loxoscelimo sistémico en compatibilidad a lo reportado por Webb *et al*¹², quienes encuentran que una mordedura en abdomen está asociado estadísticamente al desarrollo del loxoscelismo sistémico. Esta variable, pese a mostrar asociación no fue incluida en el modelo de

predicción, por lo que necesita una evaluación en una población más amplia en futuro, sin embargo, podría guiar nuestras decisiones clínicas. La mordedura en otras partes del cuerpo que no fuera el abdomen se asoció estadísticamente a una menor probabilidad de desarrollar loxoscelismo sistémico, si bien la causa fisiopatológica no se conoce, posiblemente esta asociación sea debido a las características anatómicas y fisiológicas de las diferentes zonas cuerpo. Es clínicamente importante considerar, en todo paciente con mordedura a nivel del abdomen, la posibilidad de desarrollar loxoscelismo sistémico.

Al evaluar la asociación estadística y la capacidad predictora de las diferentes variables estudiadas, la variable que presentó una mayor importancia por su fuerza de asociación y alta capacidad de predecir un loxoscelismo sistémico fue la hemoglobinuria. Se sabe que la hemoglobinuria es producto de la hemólisis y la saturación de la haptoglobina, que lleva a la excreción elevada de la hemoglobina por parte de los riñones, observándose clínicamente como una orina oscura o hemoglobinuria causando daño renal debido a un taponamiento renal y que los cambios inflamatorios que produce en los túbulos renales pueden hacer evolucionar al paciente hacia una necrosis tubular aguda en muchos casos⁵⁴. Si bien, se conoce que la falla renal aguda, principal complicación y causa de mortalidad del loxoscelismo sistémico es causado por el taponamiento renal, se ha demostrado que el veneno también presenta efectos directos sobre las células de los túbulos renales y que el sistema inmune cumple un papel fundamental dentro de la patología^{54,55}. Sezerino *et al*¹⁸, reporta que solo el 28,6% de los pacientes con loxoscelismo sistémico presenta hemoglobinuria. Webb *et al*¹², reportan una cifra diferente, llegando a presentar hemoglobinuria hasta en un 48% los pacientes con loxoscelismo sistémico. Alva-Medina *et al*⁵⁶, reportan una frecuencia de hemoglobinuria en niños con loxoscelismo sistémico del 61,1% en Perú. Al comparar estas evidencias con nuestros resultados, en efecto, la hemoglobinuria es una variable importante a considerar al momento del diagnóstico del loxoscelismo sistémico, demostrando su alto poder predictivo en nuestros hallazgos. Sin embargo, puede no presentarse en todos los casos, por tal motivo el modelo de predicción clínica debe ser validado en una población más amplia.

La fiebre, es un síntoma asociado al loxoscelismo sistémico y podría alertarnos de la presencia de un loxoscelismo sistémico en un paciente con mordedura de araña⁵³. Además,

la fiebre se asocia a la presencia de hemólisis¹⁷. Sin embargo Malaque *et al*⁵⁷, reporta que solo el 16% de los pacientes con loxoscelismo presenta un bajo grado de fiebre. En otro estudio realizado por el mismo autor y colaboradores encuentran lo contrario, que la fiebre se presenta en el 68% de los pacientes con sospecha de loxoscelismo sistémico¹⁷. La capacidad predictora de la fiebre ha mostrado un importante papel en nuestro protocolo, siendo importante, su consideración al momento del abordaje de un paciente con sospecha de loxoscelismo sistémico. El vómito es otra variable importante a considerar en el diagnóstico, y es descrita como un síntoma que pueden ser observado en el loxoscelismo sistémico^{53,58}. Esta variable, junto a las anteriores, son clínicamente relevantes para el diagnóstico, como resultado obtenemos una mejora en el manejo del loxoscelismo sistémico y una reducción de gastos de los recursos de salud. Podemos también predecir, cuando un paciente puede desarrollar o no un loxoscelismo sistémico posterior a una mordedura, que sería valor agregado de nuestro modelo de predicción.

La mortalidad en ambos grupos fue baja. En este aspecto toma importancia el manejo clínico del loxoscelismo sistémico, el cual es principalmente de soporte⁵³. Un manejo adecuado determina la buena o mala evolución del paciente e influyendo directamente sobre la mortalidad. En este sentido, al parecer el manejo de estos casos fue adecuado y por lo tanto la mortalidad fue baja en el loxoscelismo sistémico.

VII. Capítulo VI: Conclusiones Y Recomendaciones

6.1. Conclusiones

- El protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico derivado es válido y aplicable a poblaciones que se encuentran dentro y fuera del país. La metodología utilizada es un aporte para el estudio de enfermedades raras.
- El sexo masculino, el vómito, la fiebre, la hemoglobinuria mostraron ser variables predictoras del loxoscelismo sistémicos además fueron incluidas dentro del modelo de predicción por parte del análisis de regresión. Lo que deriva en base a los antecedentes a ser también clínicamente significativas.
- La mortalidad en el loxoscelismo sistémico fue baja posiblemente por el manejo de soporte adecuado brindado.

6.2. Recomendaciones

- Replicar la presente investigación en una población más amplia incluyendo otras variables posiblemente predictoras, así como una validación externa del presente protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico.
- Difusión y publicación de los resultados para la comunicación eficaz del presente informe para la aplicación del modelo de predicción en los diferentes niveles de atención.
- En todo paciente que presente las variables incluidas en el protocolo de predicción y aquellas que demostraron asociación estadística debería considerarse como un paciente con una alta probabilidad de desarrollar loxoscelismo sistémico.
- Elaborar guías de práctica clínica a nivel nacional e internacional para mejorar los procesos en el manejo del loxoscelismo sistémico.

- Evaluar a futuro el impacto en la práctica clínica del modelo y su costo-efectividad en el presupuesto nacional de salud.

Referencias Bibliográficas

1. Delgado-Quiroz A. La fauna ponzoñosa del valle del Rimac. *An Fac Med.* 1967;50(1):105-207.
2. Zavaleta A. Loxoscelismo, un problema de salud en el Peru. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1987;103(4):378–86.
3. Vargas E. Situación del loxoscelismo en el Perú. 2013. *Bol Epidemiol.* 2013;23(5):74–5.
4. Manríquez M, Juan J, Silva V Sergio. Loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral: Revisión sistemática. *Revista chilena de infectología.* 2009;26(5):420–32.
5. Mendoza-Ticona C, Cabezas-Sánchez C. Loxoscelismo: Evaluación Clínica, Tratamiento y Prevención. *Revista SPEIT.* 2006;1:2–8.
6. Cabrerizo S, Docampo PC, Cari C, Ortiz de Rozas M, Díaz M, de Roodt A, et al. Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. *Archivos argentinos de pediatría.* 2009;107(2):152–9.
7. Sánchez-Olivas MA, Valencia-Zavala MP, Sánchez-Olivas JA, Sepulveda-Velázquez G, Vega-Robledo G. Loxoscelismo cutáneo necrótico. Informe de un caso. *Rev Alergia Mex.* :171–6.
8. Harz-Fresno I, Manterola P, Ruiz M, Abud C. Loxoscelismo cutáneo visceral: actualización en el manejo a propósito de un caso. *Revista chilena de infectología.* 2015;32(2):230–3.
9. Akdeniz S, Green JA, Stoecker WV, Gomez HF, Keklikçi SU. Diagnosis of loxoscelism in two Turkish patients confirmed with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and non-invasive tissue sampling. *Dermatol Online J.* 2007;13(2):11.
10. Stoecker WV, Wasserman GS, Calcara DA, Green JA, Larkin K. Systemic loxoscelism confirmation by bite-site skin surface: ELISA. *Mo Med.* 2009;106(6):425–7, 431.
11. Gomez HF, Krywko DM, Stoecker WV. A new assay for the detection of *Loxosceles* species (brown recluse) spider venom. *Ann Emerg Med.* 2002;39(5):469–74.

12. Webb C, María C, Maguiña C, González E. Factores asociados a la presentación víscero-hemolítica de loxoscelismo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre el 2000 y 2008. *Acta Médica Peruana*. 2010;27(1):29–36.
13. Pichardo-Rodríguez R. Posibles criterios clínicos-epidemiológicos para el diagnóstico de loxoscelismo. *Revista chilena de infectología*. 2013;30(4):453–453.
14. Ferrero F. Reglas de predicción clínica. *Archivos argentinos de pediatría*. 2010;108(1):6–7.
15. Han X, Duan M, Hu L, Zhou D, Zhang W. Plasmablastic lymphoma. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 [citado 28 Mar 2017];96(9). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340428/>
16. Quispe AJ. Loxoscelismo en adultos morbi-mortalidad y factores asociados al desarrollo de la forma visceró - hemolítica [Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano]. [Arequipa]: Universidad Nacional de San Agustín; 1997.
17. Malaque CMS, Santoro ML, Cardoso JLC, Conde MR, Novaes CTG, Risk JY, et al. Clinical picture and laboratorial evaluation in human loxoscelism. *Toxicon*. 2011;58(8):664–71.
18. Sezerino UM, Zannin M, Coelho LK, Gonçalves Júnior J, Grando M, Mattosinho SG, et al. A clinical and epidemiological study of *Loxosceles* spider envenoming in Santa Catarina, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92(5):546–8.
19. WHO Neglected tropical diseases–Summary.int [Internet]. WHO; 2017. [Actualizado 14 Feb 2017; citado 27 Mar 2018]. Disponible en: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/summary/en/
20. Evangelista GF, Azevedo CS de, Evangelista GF, Azevedo CS de. Arachnidism, scorpionism and ophidism in Ouro Preto Municipality, Minas Gerais State, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016;49(6):786–9.
21. [INSN] Instituto Nacional de Salud del Niño. Norma técnica sobre prevención y tratamiento de accidentes por animales ponzoñosos. 2004;1–59.
22. Schenone F. Cuadros tóxicos producidos por mordeduras de araña en Chile: latrodectismo y loxoscelismo. *Revista médica de Chile*. 2003;131(4):437–44.

23. Vargas CM, Arquíñigo LS, Belaúnde AJ, Arfinengo BM, Valenzuela ACV, Plenge FO. Primer reporte de Phoneutrismo en el Perú. Presentación de dos casos. *Revista Medica Herediana*. 2012;19(3):128.
24. Segura M, Hernández H, Falcón N, Silva W. Accidentes por animales ponzoñosos en pacientes internados en un hospital de niños en Lima, Perú. Estudio retrospectivo en el periodo 2000-2009. *Salud tecnol vet*. 2013;1(2):52–9.
25. Vetter RS, Hinkle NC, Ames LM. Distribution of the brown recluse spider (Araneae: Sicariidae) in Georgia with comparison to poison center reports of envenomations. *J Med Entomol*. 2009;46(1):15–20.
26. Lucas SM. The history of venomous spider identification, venom extraction methods and antivenom production: a long journey at the Butantan Institute, São Paulo, Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* [Internet]. 2015 [Citado 27 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470033/>
27. Van Den Berg CW, De Andrade RMG, Magnoli FC, Marchbank KJ, Tambourgi DV. Loxosceles spider venom induces metalloproteinase mediated cleavage of MCP/CD46 and MHCI and induces protection against C-mediated lysis. *Immunology*. 2002;107(1):102–10.
28. Manríquez M, Juan J, Silva V. Loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral: Revisión sistemática. *Revista chilena de infectología*. 2009;26(5):420–32.
29. Sanabria H, Zavaleta A. Panorama epidemiológico del loxoscelismo en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 1997;14(2):33–41.
30. Guimarães G, Dias-Lopes C, Duarte CG, Felicori L, Machado de Avila RA, Figueiredo LFM, et al. Biochemical and immunological characteristics of Peruvian *Loxosceles laeta* spider venom: neutralization of its toxic effects by anti-loxoscelic antivenoms. *Toxicon*. 2013;70:90–7.
31. Yzu W. Aracneismo por *Loxosceles laeta* en el Perú: Estudio clínico y experimental [Tesis de Bachiller en Medicina]. [Lima-Perú]: UNMSM; 1953.
32. Dragulev B, Bao Y, Ramos-Cerrillo B, Vazquez H, Olvera A, Stock R, et al. Upregulation of IL-6, IL-8, CXCL1, and CXCL2 dominates gene expression in human fibroblast cells exposed to *Loxosceles reclusa* sphingomyelinase D: insights into spider venom dermonecrosis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):1264–6.

33. Wendell RP. Brown recluse spiders: a review to help guide physicians in nonendemic areas. *South Med J*. 2003;96(5):486–90.
34. Parra D, Torres M, Morillas J, Espinoza P. *Loxosceles laeta*, identificación y una mirada bajo microscopía de barrido. *Parasitología latinoamericana*. 2002;57(1–2):75–8.
35. Schenone H, Suarez G. Venoms of Scytodidae. Genus *Loxosceles*. In: Bettini PDS, editor. *Arthropod Venoms* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1978 [citado 5 Jul 2017]. p. 247–75. (*Handbook of Experimental Pharmacology / Handbuch der experimentellen Pharmakologie*). Disponible en: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-45501-8_11
36. Sánchez-Olivas MA, Valencia-Zavala MP, Sánchez-Olivas JA, Sepulveda-Velázquez G, Vega-Robledo G. *Loxoscelismo* cutáneo necrótico. Informe de un caso. *Rev Alergia Mex*. 2011;58(6):171–6.
37. Sams HH, Hearsh SB, Long LL, Wilson DC, Sanders DH, King LE. Nineteen documented cases of *Loxosceles reclusa* envenomation. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):603–8.
38. Chaves-Moreira D, Senff-Ribeiro A, Wille ACM, Gremski LH, Chaim OM, Veiga SS. Highlights in the knowledge of brown spider toxins. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2017;23:6.
39. Barbaro KC, Cardoso JL, Eickstedt VR, Mota I. Dermonecrotic and lethal components of *Loxosceles gaucho* spider venom. *Toxicon*. 1992;30(3):331–8.
40. Tambourgi DV, Magnoli FC, van den Berg CW, Morgan BP, de Araujo PS, Alves EW, et al. Sphingomyelinases in the venom of the spider *Loxosceles intermedia* are responsible for both dermonecrosis and complement-dependent hemolysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(1):366–73.
41. Paixão-Cavalcante D, van den Berg CW, de Freitas Fernandes-Pedrosa M, Gonçalves de Andrade RM, Tambourgi DV. Role of matrix metalloproteinases in HaCaT keratinocytes apoptosis induced by *Loxosceles* venom sphingomyelinase D. *J Invest Dermatol*. 2006;126(1):61–8.
42. Feitosa L, Gremski W, Veiga SS, Elias MC, Graner E, Mangili OC, et al. Detection and characterization of metalloproteinases with gelatinolytic, fibronectinolytic and

- fibrinogenolytic activities in brown spider (*Loxosceles intermedia*) venom. *Toxicon*. 1998;36(7):1039–51.
43. Nunnelee JD. Brown recluse spider bites: a case report. *J Perianesth Nurs*. 2006;21(1):12–5.
44. Barra Cánepa P de la, Vial V, Labraña Y, Alvarez A, Seguel H. Loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso, a propósito de un caso. Cutaneous loxoscelism mainly edematous, a case report [Internet]. 2015 [citado 23 Agost 2016]; Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/135574>
45. McGlasson DL, Green JA, Stoecker WV, Babcock JL, Calcara DA. Duration of *Loxosceles reclusa* venom detection by ELISA from swabs. *Clin Lab Sci*. 2009;22(4):216–22.
46. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Producción de Biológicos. Suero antiloxoscélico monovalente heterólogo (equino). Lima. 2004;
47. Maguiña C, Alvarez H, Terashima A, Falconi E, Legua P, Fernández E, et al. La dapsona (D.D.S.) en el loxoscelismo cutáneo; Dapsone in cutaneous loxoscelism. *Diagnóstico (Perú)*. 1987;20(2):58–64.
48. Maguiña C, Hinojosa J, Gutierrez R, Guerra O, Tello A. Uso de azúcar granulada en úlcera cutánea moderada a severa por Loxoscelismo. *Folia Dermatol*. 2004;15(87):87–93.
49. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55–63.
50. Dharod MV, Patil TB, Deshpande AS, Gulhane RV, Patil MB, Bansod YV. Clinical Predictors of Acute Kidney Injury Following Snake Bite Envenomation. *N Am J Med Sci*. 2013;5(10):594–9.
51. Núñez-Moscoso L, Chacón-Arévalo S. Aspectos clínicos y epidemiológicos del loxoscelismo en un hospital de primer nivel. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2013;26(1):14–6.
52. Valverde J. Aspectos clínicos y epidemiológicos del loxocelismo, Hospital Regional Docente de Trujillo, enero 2001 a noviembre 2003. *Folia Dermatol*. 2003;14(2):15–9.
53. Vargas CM, Vásquez VF, Ugarte RP. Actualización sobre manejo de araneismo en Perú. *Revista Medica Herediana*. 2017;28(3):200.

54. Anwar S, Torosyan R, Ginsberg C, Liapis H, Morrison AR. Clinicopathological course of acute kidney injury following brown recluse (*Loxosceles reclusa*) envenomation. *Clin Kidney J.* 2013;6(6):609–12.
55. Nag A, Datta J, Das A, Agarwal AK, Sinha D, Mondal S, et al. Acute kidney injury and dermonecrosis after *Loxosceles reclusa* envenomation. *Indian J Nephrol.* 2014;24(4):246–8.
56. Medina A, Jhosep D. *Loxoscelismo En Niños: Epidemiología, Aspectos Clínicos Y Tratamiento.* Hospital Belén De Trujillo, 1990 - 2010. Universidad Nacional de Trujillo [Internet]. 2013 [Citado 7 Ener 2018]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/624>
57. Málaque CMS, Castro-Valencia JE, Cardoso JLC, França FO de S, Barbaro KC, Hui WF. Clinical and epidemiological features of definitive and presumed loxoscelism in São Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.* 2002;44(3):139–43.
58. Mendoza C, Cabezas C. *Loxoscelismo: Evaluación Clínica, Tratamiento y Prevención.* *Revista Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.* 2006;5(1):2–8.

ANEXOS

ANEXO A

PLANTEAMIENTO O DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	MUESTRA	DISEÑO	INSTRUMENT O
------------------------------------	-----------	-----------	-----------	---------	--------	-----------------

Anexo A.1: Matriz De Consistencia

<p>¿Es posible desarrollar y validar un protocolo de predicción para el loxoscelismo sistémico en pacientes atendidos en el hospital Vitarte entre los años 2007 al 2016 y reportes clínicos internacionales publicados?</p>	<p>General: Elaborar y validar un protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico.</p> <p>Específicos: Confeccionar una base de datos con las características clínica de los participantes del estudio.</p> <p>Determinar diferencias</p>	<p>El protocolo de predicción del loxoscelismo sistémico desarrollado en pacientes atendidos en el Hospital Vitarte entre los años 2007 al 2016 y reportes clínicos internacionales publicados es válido.</p>	<p>VARIABLE DEPENDIENTE: Loxoscelismo sistémico</p> <p>VARIABLES INDEPENDIENTES: 3.2.2.1. Variables epidemiológicas Accidente en época de verano Accidente en otras épocas del año 3.2.2.2. Variables clínicas: Sexo Edad</p>	<p>Muestreo no probabilístico o por conveniencia.</p> <p>El tamaño muestral fue calculado mediante la siguiente fórmula:</p> $n = \left(\frac{Z_{\alpha}}{d}\right)^2 \times (P) \times (1 - P)$ <p>Donde: n = Tamaño</p>	<p>Observación de derivación y validación de un modelo de predicción clínica con validación de prueba diagnóstica.</p>	<p>Ficha de datos elaborada en base a los objetivos de estudio.</p>
--	---	---	---	---	--	---

	<p>estadísticas de las manifestaciones clínicas y de laboratorio en casos cutáneos, sistémicos y cutáneos sistémicos en el curso natural del envenenamiento .</p> <p>Desarrollar protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico a partir de las variables</p>		<p>Mordedura en tórax</p> <p>Mordedura en abdomen</p> <p>Mordedura en otras zonas del cuerpo que no es el abdomen</p> <p>Fiebre en las primeras 24 horas</p> <p>Naúseas en las primeras 24 horas</p> <p>Vómitos en las primeras 24 horas</p> <p>Mal estado general en las primeras 24 horas</p> <p>Ictericia</p> <p>Palidez</p>	<p>de la muestra</p> <p>$Z_{\alpha} = 1.96$</p> <p>$p =$ proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)</p> <p>$1 - p =$ en este caso $1 - 0.05 = 0.95$</p> <p>$d =$ precisión, en este caso se usará un 5%.</p> <p>Requiriendo un tamaño total de 73 participantes</p>		
--	--	--	---	--	--	--

	<p>estudiadas.</p> <p>Validar el protocolo de predicción clínica para loxoscelismo sistémico.</p> <p>Objetivo complementario :</p> <p>Describir las complicaciones y mortalidad del loxoscelismo sistémico.</p>		<p>Hemoglobinuria</p> <p>3.2.2.3. Variables de exámenes de laboratorio:</p> <p>Nivel bajo de Hemoglobina</p> <p>Nivel elevado de Bilirrubina indirecta</p> <p>Nivel elevado de creatinina</p> <p>Nivel elevado de LDH</p> <p>Prolongación del tiempo de protrombina</p> <p>3.2.3.VARIABLES COMPLEMENTARIAS</p>	<p>para completar el estudio.</p>	
--	---	--	--	-----------------------------------	--

			Complicaciones del loxoscelismo sistémico			
			Muerte por loxoscelismo sistémico			

Anexo A.2: Ficha De Recolección De Datos

FICHA DE DATOS

Sexo	a) Si b) No
Edad	_____ años
Mordedura en <u>torax</u>	a) Si b) No
Mordedura en abdomen	a) Si b) No
Mordedura en otras zonas del cuerpo	c) Si d) No
Accidente en época de verano	a) Si b) No
Accidente en otras épocas del año	e) Si f) No
Fiebre en las primeras 24 horas	a) Si b) No
Nauseas en las primeras 24 horas	a) Si b) No
Vómitos en las primeras 24	a) Si b) No

horas

Mal estado
general en las
primeras 24
horas

- a) Si
- b) No

Ictericia

- a) Si
- b) No

Palidez

- a) Si
- b) No

Hemoglobinuria

- a) Si
- b) No

Niveles bajos
de
hemoglobina

- a) Si
- b) No

Niveles
elevados de
bilirrubina
indirecta

- a) Si
- b) No

Niveles
elevados de
creatinina

- a) Si
- b) No

Niveles
elevados de

- a) Si
- b) No

LDH

Prolongación
del tiempo de
protrombina

- a) Si
- b) No

Complicaciones
del
toxoscelismo
sistémico

_____ -
-

Muerte por
toxoscelismo
sistémico

- a) Si
- b) No

