

Comparación de la efectividad del tratamiento de picadura de alacrán por Guía de Práctica Clínica versus Dosis reducida. Estudio de Cohorte

Comparison of the Effectiveness of Scorpion Sting Treatment by Clinical Practice Guideline versus Reduced Dose. Cohort study

Alberto Iram Villa-Manzano, * Jorge Alejandro Jiménez-Bernardino, ** Guadalupe Vázquez-Solís,*
Francisco Miguel Palomera-Ávila. ***

Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. México. Centro Regional de Información y Atención Toxicológica. UMA 52 del Instituto Mexicano del Seguro Social. **Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. *Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. México.

Correspondencia: Alberto Iram Villa Manzano. **Correo electrónico:** albertovillamanzano@yahoo.com
Fecha de recepción: 23-01-2019 **Fecha de Aceptación:** 28-02-2019

Resumen

Objetivos: Comparar la efectividad de tratamiento de picadura de alacrán por Guía de Práctica Clínica versus Dosis reducida. **Métodos:** Estudio de Cohorte. Se siguieron pacientes con picadura de alacrán con tratamiento de acuerdo a Guía de Práctica Clínica o Esquema de Dosis Reducida, evaluando: tiempo de respuesta, conversión, número de fáboterápicos, co- intervenciones, mortalidad y costos. Análisis estadístico: Con χ^2 , RR (IC 95%) y RRA y Unidades de Costo efectividad. Se consideró una significancia estadística de $p = 0.05$. Se utilizó Programa estadístico SPSS v. 22 y Epi-Info v. 5.2. **Resultados:** Se siguieron 63 pacientes con intoxicación por picadura de alacrán; 30 pacientes tratados bajo esquema de Guía de Práctica Clínica y 33 con esquema de dosis reducida. No hubo diferencias en variables sociodemográficas ni clínicas hasta la recuperación del paciente. Encontramos significancia en el número de frascos de fáboterápicos administrados 1(1-4) vs 1(0-1) $p=0.002$; en el Costo (54.96dls./paciente) vs (15.87 dls./paciente) $p=0.001$; Costo total (1649 dls. CE) vs (524 dls. CE) $p=0.001$; y Costo efectividad 5.5 vs. 0.07 $p = 0.001$. **Conclusión:** El tratamiento más costo- efectivo para picadura de alacrán es mediante esquema de dosis reducida. **Nivel evidencia:** Tratamiento II-A

Palabras Clave : Alacranismo, Tratamiento, Efectividad.

Abstract

Objectives: To compare the effectiveness of scorpion sting treatment by Clinical Practice Guideline versus Reduced Dose. **Methods:** cohort study. Scorpion sting patients were followed with treatment according to Clinical Practice Guide or Reduced Dose Scheme evaluating: response time, conversion, number of administered fabotherapics, co-interventions, mortality, and costs. Statistical analysis: was used χ^2 , RR (95% CI) , RRA and Cost Effective Units. A statistical significance with two-sided p of 0.05 was considered. SPSS software v. 22 and Epi-Info v. 5.2 was used. **Results:** 63 patients with scorpion sting were followed; 30 were treated with the Clinical Practice Guide scheme, and 33 with reduced dose scheme. There were no significant differences in sociodemographic or clinical variables until the recovery of the patient. However, we found statistical significance in the number of flasks of administered fabotherapic: 1 (1-4) vs 1 (0-1) $p = 0.002$; in Cost (54.96dls./patient) vs (15.87 dls./patient) $p = 0.001$; Total cost (1649 CE dls) vs (524 CE dls) $p = 0.001$; and Cost effectiveness 5.5 vs. 0.07 $p = 0.001$. **Conclusion:** The most cost-effective treatment for scorpion sting is by reduced Dose Schedule. **Level of evidence:** Treatment II-A

Keywords: Scorpion stings, Treatment, Effectiveness.

Introducción

México es uno de los países donde se registran los índices más altos del mundo en cuanto a morbilidad y mortalidad por alacranismo. La intoxicación por picadura de alacrán (IPPA) es una entidad frecuente en México, según el Boletín de vigilancia epidemiológica en el año 2018 se registraron a nivel nacional 292,242 casos, correspondiendo el primer lugar para el Estado de Jalisco con 52,625 casos, con una tasa de 648.81, seguido por los Estados de Guanajuato y Guerrero.¹ Existen más de 1,500 especies de alacranes a nivel mundial de los cuales solo nueve son de importancia médica.² En México todos los alacranes de importancia médica pertenecen a la familia *Buthidae* en donde está el género *Centruroides*.³ La especie *Centruroides suffusus* es reconocida como una de las más venenosas⁴.

La IPPA produce un cuadro sindromático muy variado, ocasionado por la picadura de alacrán cuyo veneno afecta a diferentes órganos y sistemas, produciendo una amplia gama de signos y síntomas causados por estimulación simpática o parasimpática⁵. Las moléculas responsables de iniciar la cascada patogénica en la IPPA son llamadas escorpaminas, estas afectan la apertura de los canales de sodio y bloquean los canales de potasio dependientes de calcio de los nervios periféricos somáticos y autónomos, de tal forma que se producen potenciales de acción espontáneos.⁶

La presentación clínica de esta intoxicación consiste en dolor y parestesias en el sitio de la picadura, sensación de cuerpo extraño en faringe debido a la irritación de los nervios glossofaríngeo y neumogástrico, contracciones musculares y fasciculaciones linguales por alteración de la conducción nerviosa periférica, sialorrea, nistagmus por irritación nerviosa,^{7,8} hasta sudoración profusa, agitación, vómitos, taquicardia e hipertensión; en casos severos arritmia, edema pulmonar, coma y, puede ocurrir la muerte en las primeras 24 horas después de la picadura.⁹ La parálisis flácida aguda ha sido descrita en dos casos como parte de las manifestaciones clínicas a considerar en la intoxicación severa por picadura de alacrán: un caso por picadura de alacrán de la especie *Parabuthus*, endémico en África, que causó falla respiratoria severa, efectos sistémicos que incluían debilidad muscular y disfunción bulbar, cuadro desarrollado 8 horas después del envenenamiento¹⁰ y, un segundo caso por picadura de alacrán especie *Buthidae*, endémico en México, con manifestaciones similares.¹¹ Los signos y síntomas han sido descritos ampliamente y clasifican el cuadro en leve o grado I (cuando se presentan dolor, edema, hiperemia o parestesias locales en el sitio de la picadura); moderado o grado II (cuando se agregan estos mismos síntomas en regiones lejanas al sitio de picadura), severo o grado III (cuando hay alteraciones neurológicas, neuromusculares, cardiovasculares o afectación de algún órgano o sistema por acción de las escorpaminas) y grado IV cuando hay a la vez, presencia de dos o más de las alteraciones mencionadas.¹²

Otra de las clasificaciones más difundidas es, cuadro leve para cuadros clínicos con síntomas locales, cuadros moderados para síntomas sistémicos y cuadros graves para síntomas sistémicos que ponen en peligro la vida; recomendando no dar tratamiento faboterápico en pacientes con cuadros leves debido al alto costo y a la poca diferencia que ofrece la faboterapia en comparación al manejo de sostén.¹³ Una recomendación de tratamiento es utilizar de manera inicial, 1 frasco para los cuadros leves en pacientes de cualquier edad; en cuadros moderados utilizar un frasco si el paciente tiene 15 años o más y 2 frascos en caso de que sea menor de 15 años; para casos severos en pacientes de 15 años o más utilizar dos frascos y en menores de 15 años utilizar tres frascos¹⁴.

Un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en pediátricos con presencia de intoxicación severa se demostró la alta efectividad de la aplicación de 3 frascos de faboterápico presentaron niveles indetectables de veneno en sangre a la primera hora de la aplicación y remisión clínica del cuadro a las 4 horas posteriores a la aplicación¹⁵. Las dosis utilizadas en el estudio anterior difieren con la dosis recomendada por la Guía de Práctica Clínica (GPC) de nuestro país, lo que motiva para realizar un este estudio en busca de la dosis adecuada para la atención de esta intoxicación que refleje un beneficio clínico y

disminución de los efectos secundarios del tratamiento. Además de los beneficios clínicos, encontrar la dosis ideal conlleva beneficios en la administración de recursos para el sistema público de salud y el gasto que los pacientes cubren para tener acceso a la atención, ya que un solo paciente puede llegar a pagar más de 20 veces el salario mínimo actual de México.¹⁶ Tanto la GPC como el esquema de dosis reducida (EDDR) comparten la misma clasificación de cuadros clínicos en leve, moderado y severo. La principal diferencia se encuentra en la cantidad de frascos faboterápicos recomendados en cada grado de intoxicación. Para un cuadro leve, en el EDDR no debe administrarse faboterápico; en contraste, el esquema de la GPC indica administrar mínimo un frasco. Para casos moderados el EDDR recomienda la administración de un frasco, mientras la GPC recomienda dos como mínimo y, en el caso de cuadros clínicos severos el EDDR recomienda dos frascos en comparación con la GPC que recomienda como mínimo el doble. Por lo que este estudio busca encontrar las diferencias entre la efectividad del EDDR en comparación al esquema recomendado por la GPC.

Métodos

Estudio de cohorte dinámica y prospectiva con estudio de costo minimización anidado. Se analizaron 63 pacientes que ingresaron al Centro Regional de Información y Atención Toxicológica (CRIAT) con diagnóstico por intoxicación por picadura de alacrán, siendo tratados por el médico de guardia asignado. Evaluamos el tratamiento otorgado y se formaron dos grupos de estudio. Una cohorte correspondió a 30 pacientes tratados con el esquema recomendado por la GPC vigente en nuestro país y se comparó con una segunda cohorte de 33 pacientes tratados con el EDDR. En ambos esquemas se utilizó faboterápico específico anti alacrán F(ab')₂ del Instituto Bioclon. (Gráfico I.) Se investigaron las siguientes variables: características sociodemográficas (género, edad, escolaridad, ocupación, procedencia), sitio anatómico de la picadura, manifestaciones clínicas (cuadro leve, moderado o severo), tiempo de primera aplicación, tiempo de evolución, tiempo de recuperación, número de frascos de faboterápico administrados en el tratamiento, manejo previo, co-intervenciones, embarazo, conversión, desenlace (alta, muerte, traslado), costos directos, costo efectividad.

Gráfico I. Flujograma de la investigación



Análisis estadístico: Se aplicó la prueba de Kolmogorov- Smirnov, resultando una distribución anormal de los datos por lo que se optó por un análisis no paramétrico para muestras independientes con U de Mann Whitney. Se utilizó χ^2 con prueba exacta de Fisher para comparación de variables cualitativas. Se utilizó RR con IC 95% y RRA. Se consideró una significancia estadística con p a dos colas de 0.05. La comparativa de costos se realizó en dólares estadounidenses (USD) desde el ingreso hospitalario hasta el alta del paciente. Utilizando una tasa de conversión de \$1 dólar estadounidense (USD) equivalente a \$19.80 nuevos pesos mexicanos (MXN). Los análisis se realizaron en el programa estadístico SPSS v. 22 de IBM y aplicación móvil Epi-Info v. 5.2. **Consideraciones éticas:** esta investigación es considerada Clase II, y realizada bajo consentimiento informado. Toda la información fue confidencial y usada solo para fines de investigación científica. **Conflictos de interés:** El presente estudio no tuvo apoyo ni financiamiento por ninguna compañía farmacéutica o institución. El estudio fue realizado por los investigadores participantes quienes declaran no tener interés comercial por el presente estudio.

Resultados

Entre ambas cohortes se registró a 35 casos leves, 26 moderados y solo 2 casos severos. El cuadro No.1 muestra las variables generales de los pacientes de ambos grupos de estudio (tratados de acuerdo a GPC vs EDDR), sin existir alguna diferencia significativa entre ellos al inicio del estudio. En nuestro estudio no hubo conversión del cuadro leve al moderado ni del moderado al severo. El 100% de los pacientes fueron dados de alta por mejoría al remitir el cuadro clínico o al cumplir tres horas de observación hospitalaria, asintomáticos. No hubo reingresos. En la Tabla II se muestran las comparaciones de efectividad estudiadas;

Tabla I. Variables generales de los pacientes de ambos grupos de estudio (tratados de acuerdo a GPC vs EDDR), sin existir alguna diferencia significativa entre ellos al inicio del estudio.

Variables	GPC n= 30	EDDR n= 33	P
Género femenino n (%)	23 (53%)	20 (60%)	0.19
Edad (años) \pm DE	26 (17)	29 (17)	0.88
Educación básica	8 (27%)	12 (36%)	0.43
Empleados	10 (33%)	13 (39%)	0.79
Con pareja	9 (30%)	14 (42%)	0.43
Rurales	4 (13%)	8 (24%)	0.27
Hogar	27 (90%)	28 (85%)	0.71
Inoculación en extremidades	22 (73%)	27 (82%)	0.54
Manejo empírico	12 (40%)	7 (21%)	0.09
Manejo médico previo	3 (10%)	2 (6%)	0.66
Cuadro leve	13 (43%)	22 (66%)	0.08
Cuadro moderado	15 (50%)	11 (33%)	0.20
Cuadro grave	2 (6.7%)	0 (0%)	0.22
Alta por mejoría	30 (100%)	33(100%)	0.99
Tiempo de evolución	120(15-260)	120(10-220)	0.25

no existen diferencias en la efectividad clínica, pero en el análisis de costos observamos diferencias muy marcadas. El esquema recomendado por la GPC quintuplicó el costo en comparación al esquema de dosis reducida; por lo que el tratamiento de dosis reducida implicó una mayor eficiencia de los recursos.

Tabla II. Comparaciones de efectividad estudiadas; no existen diferencias en la efectividad clínica, pero en el análisis de costos observamos diferencias muy marcadas.

Variables	GPC n=33	EDDR n= 30	P
Escolaridad (años)	9 (1-16)	9 (1-16)	0.25
Frascos mediana (mínimo y máximo)	1 (1-4)	0 (0-1)	0.002
Tiempo de evolución mediana (mínimo y máximo)	90 (15-260)	120 (10-220)	0.25
Tiempo de recuperación desde la inoculación**	147 (89 - 335)	140 (10-240)	0.71
Tiempo de aplicación del faboterápico desde el ingreso hospitalario**	5 (5 -90)	15 (1- 70)	0.96
Tiempo de recuperación desde la aplicación del faboterápico**	120 (82- 265)	142 (50-240)	0.06
Costo (USD**)	35 (35 -120)	6.4 (6.4-35)	0.001
Unidades Costo/efectividad	0.29(0.42-0.45)	0.04(0.13-0.14)	0.001

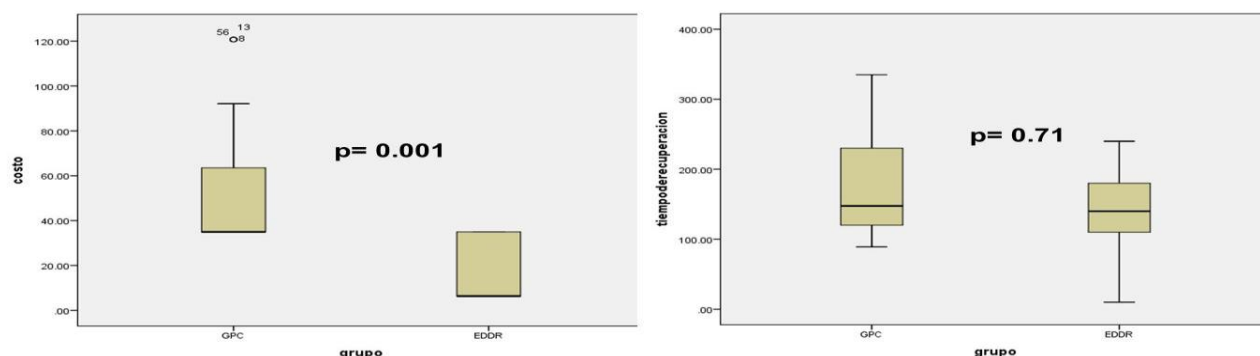
* minutos
** dólares norteamericanos

U de Mann Whitney

En el gráfico II. Se muestra la comparación cuantitativa de efectividad de las dos variables principales de desenlace del estudio (tiempo de recuperación y costos), observándose únicamente diferencias en los costos entre el esquema propuesto por GPC y el EDDR. Se calculó el Riesgo de costo más elevado en el tratamiento de la intoxicación por picadura de alacrán de acuerdo a GPC en los cuadros de intoxicación leve, resultando un RR = 21 (IC 95% 3-148) y para los cuadros moderados un RR= 11 (IC 95% 1.6-70) con una RRA al utilizar el EDDR de 90% para intoxicación leve y una RRA 80% para intoxicación moderada; mostrando un NNT de 1.2 para EDDR tanto en el tratamiento del cuadro leve como en el moderado.

Gráfico II. Comparación cuantitativa de efectividad de las dos variables principales de desenlace del estudio (tiempo de recuperación y costos), observándose únicamente diferencias en los costos entre el esquema propuesto por GPC y el EDDR.

Gráfico 1.- Comparación de principales variables de efectividad entre manejo de acuerdo a GPC vs EDDR



• Tiempo en minutos
• Costo en Dólares Americanos

U de Mann Whitney

Discusión

El esquema de dosis reducida es más costo-efectivo que el sugerido en la Guía de Práctica Clínica. Nuestro estudio demuestra que no existen diferencias clínicas, signos o síntomas al momento del alta en pacientes tratados con EDDR y el tratamiento sugerido por la actual GPC de prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la intoxicación por veneno de alacrán. Este es el primer estudio realizado en México, que compara el desenlace de los pacientes tratados con dos esquemas de diferentes dosis, sin encontrar un beneficio clínico en aquellos en los que se usó una dosis mayor de suero anti-alacrán (esquema sugerido por la GPC).

Al no encontrarse un beneficio clínico con una dosis mayor, es importante considerar los beneficios éticos y económicos de brindar al paciente una dosis menor y por tanto más asequible para su tratamiento. Esto se ve respaldado también en el ensayo clínico publicado por Leslie y Boyer et al.¹⁷ realizado en 15 pacientes de 6 meses a 18 años atendidos en el servicio de terapia intensiva, con un cuadro clínico compatible con intoxicación severa por picadura de *Centruroides sculpturatus*, confirmándose la buena respuesta tras la aplicación de 3 viales de suero anti-alacrán; esto marca un antecedente importante dada la poca bibliografía disponible acerca del tratamiento de intoxicación por picadura de alacrán y es una dosis mucho menor a la sugerida por GPC.

Conclusión

No hay diferencia en la recuperación al tratar a un paciente con el Esquema de Dosis Reducida en contraste con el esquema sugerido por la Guía de Práctica Clínica y, resulta evidente que existe una gran diferencia en costos. Recomendamos una optimización de recursos y minimización de efectos secundarios mediante la reducción de dosis en el tratamiento de picadura de alacrán.

Referencias

1. Boletín epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2018;52(35):52.
2. <https://www.medicamentosplm.com>. México. PLM Latinoamérica. Citado 1 agosto 2019. Disponible en https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/alacramyn_solucion_inyectable/79/101/6181/162
3. Montoya C.M.A: Alacranismo. Gaceta Médica México. Vol. 136 No.6: 645.
4. Rivera Brenes Ramón. Envenenamiento por escorpión. Acta Pediátrica Costarricense 2003.17 (3):284
5. Prevención y Control de la Intoxicación por Picadura de Alacrán Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Primera edición, 2014.
6. De Roodt, Adolfo Rafael, Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2015;49(1):55-71. Disponible en: <http://www.w3.org/1999/xhtml> <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541285007>
7. Grupo de Expertos en Intoxicación por Picadura de Alacrán Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE). Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de la Intoxicación por Picadura de Alacrán. México, Distrito Federal. Secretaría de Salud. 2012.
8. O'Connor A , Ruha AM. Clinical course of bark scorpion envenomation managed without antivenom. J Med Toxicol.2012; 8 (3): 258-62. doi: 10.1007 / s13181-012-0233-3.
9. Gina d'Suze, CarLoS SevCik, JoSmary Brazón. Fisiopatología inducida por el veneno de alacranes del género Tityus de Venezuela. En: D Suze g, corzo-Burguete ga, PaniaguaSoLiS Jf (Ed.). Emergencia por animales ponzoñosos en las Américas. Ira ed. México: Instituto Bioclon, SA de CV, Dicresa; 2011 [consultado 2019]: 31-64.
10. Smith LR, Potgieter PD, Chappell WA. Scorpion sting producing severe muscular paralysis. A case report. S Afr Med J 1983; Jul 9; 64(2):69-70.
11. Villa-Manzano A, Ma. Guadalupe Vázquez-Solís, et al. Alacranismo severo causante de parálisis flácida aguda. Reporte de caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(2):265-8.

12. Montoya-Cabrera. Alacranismo. Gac Méd Méx Vol.132 No.6. [Internet]. Citado 1 de agosto 2019. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/1996-132-6-645-648.pdf
13. Chippaux J.P. Emerging options for the management of scorpion stings. Drug Des. Dev. Ther. [Internet] 2012 [consultado 2019]; 6:165–173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3401053/>
14. Prevención, diagnóstico, tratamiento y referencia de la intoxicación por picadura de alacrán. Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México. CENETEC; 2015 [consultado 2019]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-148-08/RR.pdf>
15. Leslie V. Boyer, M.D., Andreas A. Theodorou, M.D., Robert A. Berg, M.D., Joanne Mallie, R.N., Ariana Chávez-Méndez, B.S., Walter García-Ubbelohde, M.D (et al). Antivenom for Critically Ill Children with Neurotoxicity from Scorpion Stings. N Engl J Med [Internet] 2009 [consultado 2019]; 360:2090-2098. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808455>
16. Comisión Nacional de los salarios mínimos. México Comisión Nacional de los salarios mínimos; [consultado 1 de agosto 2019]. Salarios mínimos vigentes a partir del 01 de enero de 2019 [1 pantalla] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/426395/2019_Salarios_Minimos.pdf
17. Leslie V. Boyer, M.D., Andreas A. Theodorou, M.D., Robert A. Berg, M.D., Joanne Mallie, R.N., Ariana Chávez-Méndez, B.S., Walter García-Ubbelohde, M.D (et al). Antivenom for Critically Ill Children with Neurotoxicity from Scorpion Stings. N Engl J Med [Internet] 2009 [consultado 2019]; 360:2091. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808455>