



## Artículo de revisión



doi: 10.35366/120898

# Avances en la investigación de venenos de serpientes mexicanas y sus antivenenos: una revisión actualizada

*Advances in mexican snake venom research and their antivenoms: an updated review*

Edgar Neri-Castro,<sup>\*,‡,¶</sup> Vanessa Gómez,<sup>‡</sup> Miguel Borja,<sup>\*</sup>  
Jorge López de León,<sup>§</sup> Alejandro Alagón<sup>‡,||</sup>

**Citar como:** Neri-Castro E, Gómez V, Borja M, López LJ, Alagón A. Avances en la investigación de venenos de serpientes mexicanas y sus antivenenos: una revisión actualizada. *Toxicol Clin.* 2025; 1 (1): 19-33. <https://dx.doi.org/10.35366/120898>

### Palabras clave:

serpientes venenosas, víboras, serpientes de coral, antivenenos mexicanos, venenonemia, venenos.

### Keywords:

venomous snakes, vipers, coral snakes, mexican antivenoms, envenomation, poisons.

**RESUMEN.** México se encuentra en el segundo lugar a nivel mundial en cuanto a diversidad de serpientes venenosas, y ocupa el primer puesto en el continente americano. A pesar de ello, es uno de los países con menos estudios sobre la caracterización de los venenos de serpientes en todo el mundo, y no se han documentado casos clínicos en la literatura al respecto. Durante la última década, hemos realizado importantes esfuerzos para llevar a cabo la caracterización bioquímica y biológica de los venenos de especies mexicanas, así como de los antivenenos. En el presente artículo, proporcionaremos información actualizada sobre la composición proteica de los venenos de serpientes, así como sobre los antivenenos. Nuestro objetivo principal es generar información que esté disponible para el personal médico especializado en esta área.

**ABSTRACT.** Mexico has the second-highest diversity of venomous snakes in the world and the first in the Americas. However, it is one of the countries with the fewest studies on snake venom characterization globally, and no clinical cases are documented in the literature. In the last 10 years, we have made important efforts in the biochemical and biological characterization of venoms of Mexican species as well as antivenoms. In the present article, we provide recent information on the protein composition of snake venoms and antivenoms and generate information that is available to medical personnel specialized in this area.

## INTRODUCCIÓN

Las serpientes están ampliamente distribuidas en todo el mundo, salvo en las regiones más frías del planeta. Han logrado colonizar una variedad de hábitats, incluyendo arborícolas, semiarborícolas, terrestres y asociados a cuerpos de agua dulce y salada. Hasta mayo de 2023, se han descrito un total de 4,056 especies de serpientes. De éstas, aproximadamente 20% produce secreciones tóxicas que pueden ocasionar problemas de salud en los seres humanos.<sup>1</sup> En México, hay un total de 447 especies de serpientes, de las cuales 20.8% (93 especies) son de importancia médica, lo que posiciona a México en el segundo lugar a nivel mundial en cuanto a diversidad de serpientes venenosas y el país líder en el con-

tinente americano. Las serpientes venenosas se encuentran representadas por dos familias principales: 1) Viperidae, comúnmente conocidas como víboras; y 2) Elapidae, conocidas como serpientes de coral o coralillos, las cuales son taxonómicamente cercanas a las cobras y las mambas en el Viejo Mundo.<sup>1,2</sup>

En el ámbito mundial ocasionan entre 1.8 a 2.7 millones de mordeduras de las cuales entre 81,410 y 137,880 son fatales.<sup>3,4</sup> En México, se reportan 3,800 mordeduras anuales, de las cuales 34 terminan en muerte;<sup>1</sup> sin embargo, estos datos se encuentran subestimados debido a distintas razones. Por ejemplo, en comunidades rurales, es común que los pacientes busquen tratamiento con curanderos locales,<sup>5</sup> lo que puede llevar a una falta de registro oficial de los casos. Además, en muchos centros

Correspondencia:  
**Edgar Neri-Castro**  
E-mail:

edgare.neri@sechi.mx;  
nericastroedgare@gmail.com

Recibido: 10-06-2023  
Aceptado: 19-11-2024



de salud, no se cuenta con la infraestructura necesaria para reportarlos adecuadamente.<sup>1</sup>

## OBJETIVO DE LA ACTUALIZACIÓN

Esta publicación es una actualización de nuestro artículo “Serpientes venenosas en México: una revisión del estudio de los venenos, los antivenenos y la epidemiología”, publicado en 2020. Para realizar esta actualización, llevamos a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de PubMed, Google Scholar y SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), utilizando palabras clave como “snake venom”, “antivenom”, y “México”, así como sus equivalentes en español. Además, revisamos tesis disponibles en el repositorio de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) para incluir investigaciones locales relevantes. Los resultados obtenidos fueron filtrados manualmente, enfocándonos en estudios que investigaron venenos de serpientes recolectadas en México, con el fin de proporcionar una visión detallada y actualizada sobre la composición bioquímica, los efectos clínicos y la eficacia de los antivenenos. Nuestro objetivo es ofrecer una revisión completa que abarque no sólo los avances recientes en el conocimiento de los venenos de serpientes mexicanas, sino también la evolución en la producción y aplicación de antivenenos y el manejo clínico de las mordeduras.

Es importante destacar que, debido a la escasez de estudios específicos sobre venenos de serpientes mexicanas, parte de la información presentada se complementa con datos obtenidos de investigaciones realizadas en otras regiones del mundo. Dado que los venenos de serpientes a menudo comparten familias de proteínas y toxinas, este conocimiento comparativo es fundamental para comprender mejor las funciones de estas proteínas en los envenenamientos y mejorar el desarrollo de tratamientos efectivos. Esta aproximación permite extrapolar hallazgos y aplicar conceptos generales que contribuyan al entendimiento y manejo de los envenenamientos por serpientes en México.

## SERPIENTES DE IMPORTANCIA MÉDICA EN MÉXICO

### Viperidae

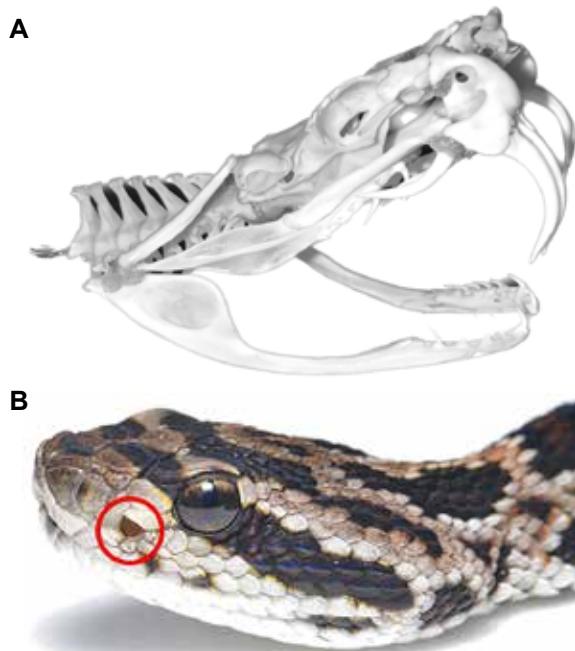
Las especies de la familia Viperidae, comúnmente conocidas como víboras, incluyen 382 especies en todo el mundo.<sup>6</sup> Esta familia se subdivide en tres subfamilias: Viperinae, Azemioinae, y Crotalinae. De éstas, sólo Crotalinae se distribuye en el continente americano.<sup>2</sup> Éstas se distinguen por su cuerpo robusto, escamas quilladas, dos colmillos inoculadores de veneno situados en la parte anterior de la mandíbula superior, con movimiento independiente y dos fosetas termorreceptoras ubicadas entre el ojo y el orificio nasal (*Figura 1*).

En México, se han registrado 76 especies de esta subfamilia, distribuidas en 10 géneros (*Figura 2*). Entre ellos, el género *Crotalus* (víboras de cascabel) es el más diverso, con 44 especies. Estas serpientes presentan una gran variedad de patrones de coloración y tamaños. Por ejemplo, *Crotalus triseriatus* alcanza una longitud de 60 cm, mientras que *Crotalus basiliscus* puede llegar a medir hasta 204 cm.<sup>2,7,8</sup>

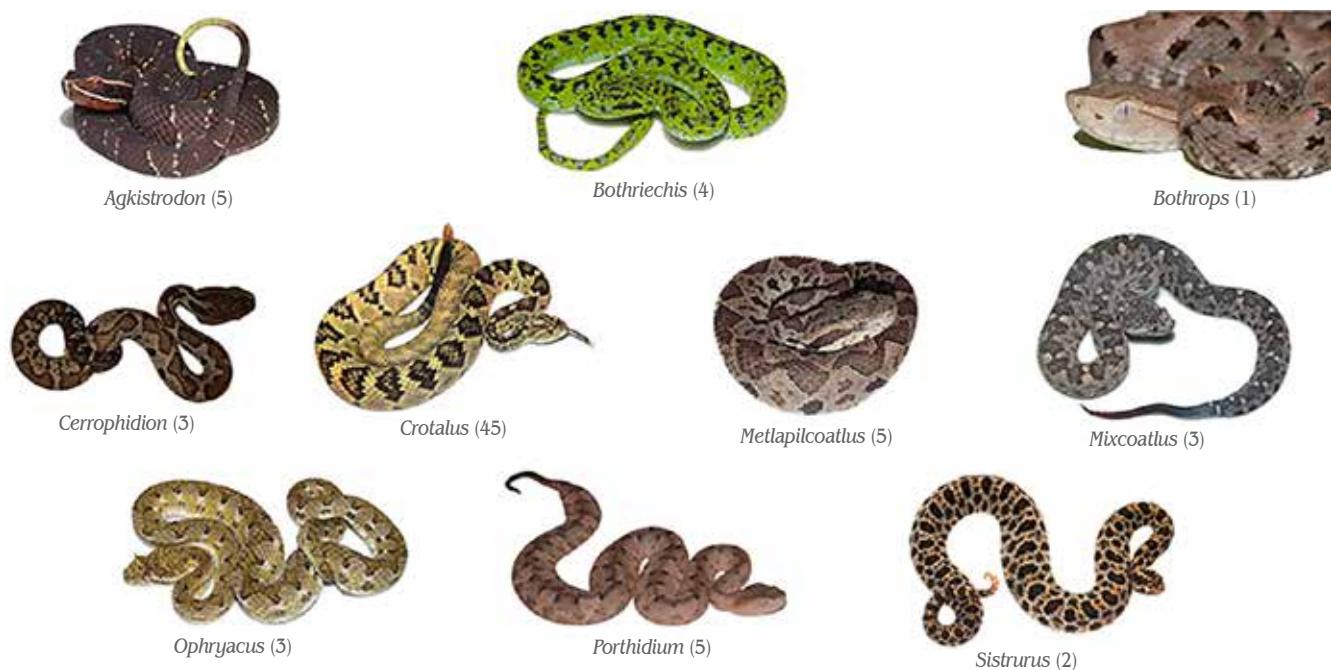
En México, el género *Bothrops* está representado por una única especie, *Bothrops asper*, conocida comúnmente como nauyaca, cuatro narices o terciopelo.<sup>2,9</sup> Esta especie puede alcanzar longitudes de hasta 250 cm y se caracteriza por su cuerpo delgado y ágil, capaz de adaptarse rápidamente a cambios en su hábitat. En México, su distribución abarca los estados de Campeche, Chiapas, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán.<sup>1</sup> Por otro lado, el género *Agkistrodon* está representado por cuatro especies, con longitudes que van de 80 a 100 cm. Además, en México contamos con dos géneros endémicos, *Ophryacus* con tres especies y *Mixcoatlus* con otras tres especies.<sup>10-14</sup>

### Elapidae

La familia Elapidae incluye 398 especies en el mundo,<sup>6,15</sup> la mayoría de estas especies tienen venenos muy potentes e



**Figura 1:** Características de la subfamilia Crotalinae. **A)** Cráneo de una víbora de cascabel en el que se aprecian los dientes inoculadores de veneno en la parte anterior de la mandíbula superior. **B)** *Crotalus ericsmithi* en la que se señala con círculo rojo la foseta termorreceptora, una característica presente en todas las víboras mexicanas.



**Figura 2:** Víboras mexicanas. Se muestran los diez géneros de serpientes mexicanas. El número indica el número de especies que hay en cada género.  
Cortesía: Fotografías de *Bothriechis*, *Sistrurus*, *Ophryacus* y *Mixcoatlus* son de Jason Jones, HERP.MX.

incluyen a las cobras, las mambas, los taipanes, las serpientes marinas y, en nuestro continente, las serpientes de coral o coralillos (*Figura 3*). Los elápidos americanos se caracterizan por tener una cabeza poco diferenciada del cuello y una longitud total que generalmente no supera los 80 cm.<sup>2</sup> Poseen un par de dientes inoculadores de veneno situados en la parte anterior de la mandíbula superior; estos son pequeños y fijos. Muchas especies presentan anillos con patrones de coloración rojo, amarillo y negro, aunque no es una regla general, ya que algunas serpientes de coral carecen de anillos (*Figura 3*).<sup>16-19</sup>

En México, hay tres géneros de elápidos: *Micrurus* con 15 especies, y *Micruroides* e *Hydrophis* con una especie cada uno.<sup>6</sup>

Existen varias especies de serpientes que poseen colores similares a los de *Micrurus* y son comúnmente conocidas como “falsos coralillos”. La identificación de un verdadero coral (venenoso) frente a un falso coral (no venenoso) debe ser realizada por expertos, ya que las guías disponibles en internet pueden llevar a identificaciones erróneas por parte de los médicos.

### Serpientes “semivenenosas”

Es importante destacar que el adjetivo “semivenenosas” es relativo, ya que se usa coloquialmente para referirse a aquellas serpientes que poseen secreciones con baja toxicidad en pacientes humanos pero tóxicas para sus presas naturales.<sup>20-22</sup> En México, existen algunas especies de la familia *Colubridae* que generan secreciones tóxicas,

algunos ejemplos, incluye especies de culebras del género *Leptodeira*, *Trimorphodon*, *Leptophis*, entre otras.<sup>23-25</sup> Las especies de estos géneros tienen dentición opistoglifa, es decir, tienen dientes inoculadores pequeños de veneno situados en la parte posterior de la mandíbula superior, por lo que la inoculación de su veneno es poco eficiente, ya que para poder inyectar cantidades importantes de veneno, la serpiente debe mantener su mordida, lo cual generalmente no ocurre, ya que la persona hace todo lo posible por remover al animal.

### ESPECIES DE MAYOR IMPORTANCIA MÉDICA EN MÉXICO

Para definir una especie de importancia médica, se han considerado las siguientes características: su amplia distribución, la frecuencia con la que se registran casos clínicos, y la potencia letal de su veneno. En México, no existen registros exhaustivos sobre las especies involucradas en los envenenamientos,<sup>1,26,27</sup> lo que limita el conocimiento sobre el número exacto de casos atribuibles a cada especie. Nuestro grupo ha realizado estimaciones sobre las especies que probablemente causan el mayor número de envenenamientos, basándose en fotos de los animales involucrados en mordeduras y en la descripción de los cuadros clínicos. Hemos concluido que aproximadamente 98% de los casos son causados por víboras, mientras que el resto corresponde a serpientes de coral y serpientes exóticas.

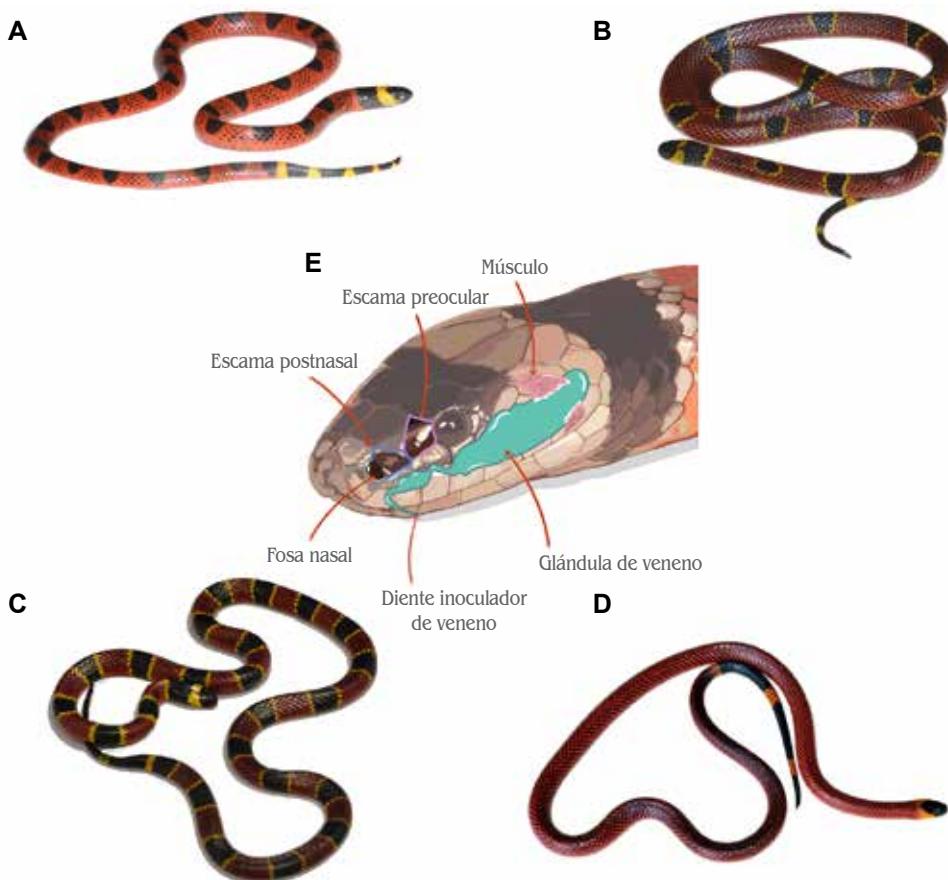
*Bothrops asper* es la víbora que ocasiona el mayor número de mordeduras, basado en el número de casos reportados en los estados donde se distribuye. En trabajos previos, estimamos que *B. asper* ocasiona de 20 a 30% de los envenenamientos en el ámbito nacional. Dentro de las especies de cascabeles, *C. atrox*, *C. basiliscus*, *C. culminatus*, *C. mictlantecuhtli*, *C. molossus molossus*, *C. molossus nigrescens*, *C. scutulatus scutulatus* y *C. tzabcan* son las especies de cascabeles que más envenenamientos ocasionan.<sup>2</sup> En algunas regiones del país, géneros como *Metlapilcuatlus*, también causan mordeduras; en Córdoba, Ver, *M. nummifer* es de importancia médica.<sup>26,28-30</sup>

Las serpientes de coral ocasionan 1 o 2% del total de envenenamientos. Por sus venenos neurotóxicos muy potentes, deben tratarse lo más rápido posible con antiveneno, ya que tienen alta probabilidad de entrar en paro respiratorio.<sup>1,16,31,32</sup>

### ESTUDIOS DE VENENOS DE SERPIENTES EN MÉXICO

Si bien México es reconocido por su producción de antivenenos, todavía existe una falta de conocimiento sobre la composición de los venenos de serpientes del país. En los

últimos cinco años, México ha generado más información sobre el estudio de venenos de serpientes que en todas las investigaciones acumuladas en años anteriores. En países como Costa Rica, Brasil y Estados Unidos, se han llevado a cabo estudios sobre la composición de venenos desde 1980.<sup>33-36</sup> Al realizar búsquedas en bases de datos científicas como PubMed con palabras clave como “veneno de serpiente + nombre del país”, se obtienen más de 100 resultados para Estados Unidos en 1992, mientras que para México sólo aparece un resultado. Sin embargo, en los últimos años se han realizado esfuerzos significativos en la investigación de los venenos de serpientes mexicanas, con un promedio de 17 publicaciones en los últimos cinco años. La generación de información sobre la composición de los venenos es de suma importancia para que los médicos puedan predecir y comprender los cuadros clínicos, diseñar tratamientos y terapias que ayuden a la recuperación de los pacientes, así como para mejorar los antivenenos disponibles. En reportes de casos clínicos estamos peor. Hasta la fecha, sólo se ha publicado el caso de un paciente mordido por una especie de elárido exótico, *Naja kaouthia*,<sup>27</sup> en el que se reportan la cuantificación de veneno en sangre a distintos tiempos y la evolución clínica.<sup>6</sup>



**Figura 3:**

Patrones de coloración en serpientes de coral mexicanas. **A, B, C y D)** Serpientes de coral con diferentes coloraciones. Algunas de ellas no presentan anillos y en otras sólo se observan manchas dorsales, por lo que, en México no existen reglas de patrón de coloración para la identificación de falsos o verdaderos coralillos. **E)** Esquema de la glándula de veneno de una serpiente de coral.

## PRINCIPALES COMPONENTES DE LOS VENENOS DE VÍBORAS

En una revisión bibliográfica<sup>37,38</sup> se analizaron las familias proteicas descritas en 90 especies de víboras cuyo proteoma era conocido. Se encontró que, en promedio, estas víboras presentan 11 familias proteicas, aunque la mayoría de ellas están presentes en cantidades muy bajas. Las tres familias de proteínas más abundantes son: las metaloproteasas (SVMPs, *Snake Venom MetalloProteases*), las serinoproteasas (SVSPs, *Snake Venom Serine Proteases*) y las fosfolipasas tipo A2 (PLA<sub>2</sub>). A continuación, se describen las principales características y actividades de estas familias.

### Metaloproteasas (SVMPs)

Las SVMPs son enzimas dependientes de zinc y tienen un peso molecular (PM) que oscila entre 24 y 74 kDa.<sup>39</sup> Se clasifican en tres tipos: las SVMP-I tienen un PM de aproximadamente 22 kDa y sólo tienen el dominio metaloproteasa; las SVMP-II, tienen el dominio de metaloproteasa y un dominio tipo desintegrina en el extremo carboxilo terminal; las SVMP-III presentan los mismos dominios que las SVMP-II, además de un dominio rico en cisteínas. Las SVMPs tienen diversas funciones, como la hidrólisis de proteínas que conforman la estructura de la lámina basal. Algunas SVMPs pueden degradar fibrinógeno, mientras que otras actúan como activadoras de la protrombina, lo que resulta en actividades biológicas como hemorragias y flictens locales, edema progresivo y hemorragias generalizadas.<sup>39-44</sup>

### Serinoproteasas

Las serinoproteasas son proteínas glicosiladas con un PM que varía entre 26 y 67 kDa. Su sitio activo contiene tres aminoácidos (serina, histidina y aspartato) que están altamente conservados en el sitio catalítico. Las serinoproteasas más abundantes y estudiadas son conocidas como "Thrombin-like";<sup>45-48</sup> debido a su actividad similar a la trombina endógena humana. Estas enzimas actúan sobre el fibrinógeno, convirtiéndolo en una fibrina anómala que es rápidamente removida, lo que causa hipofibrinogenemia. El consumo de fibrinógeno puede resultar en hemorragias generalizadas en encías, esófago, estómago, intestinos e incluso intracraneales.<sup>49,50</sup>

### Fosfolipasas tipo A<sub>2</sub>

Son proteínas de aproximadamente 14 kDa; las hay con actividad y sin actividad catalítica.<sup>51-53</sup> Las que tienen actividad enzimática son citotóxicas y varias de ellas son neurotoxinas muy potentes como la crotoxina. A las que

no son activas se les conoce como PLA<sub>2</sub> miotóxicas, ya que destruyen al músculo estriado.<sup>54</sup>

Dentro de las fosfolipasas neurotóxicas se encuentra la crotoxina. Esta toxina es un heterodímero compuesto por una subunidad ácida (CtxA) y una subunidad básica (CtxB), unidas por enlaces no covalentes.<sup>55-59</sup> Ambas subunidades son fosfolipasas, pero CtxA sufre un procesamiento postraduccional, en el que es cortada proteolíticamente. Este procesamiento libera tres péptidos y deja la proteína madura con los tres péptidos unidos por puentes disulfuro. La proteína procesada tiene un peso molecular cercano a 9 kDa y un punto isoeléctrico (pl) de 3.4, pero carece de toxicidad y no presenta actividad catalítica.

En contraste, la subunidad básica CtxB tiene un peso molecular cercano a 14 kDa y un pl de 8.2. Esta subunidad exhibe actividad catalítica y es tóxica. Cuando CtxB está en el heterodímero, su actividad letal se incrementa aproximadamente diez veces en comparación con cuando está sola. Por lo tanto, el heterodímero presenta una menor LD<sub>50</sub> que CtxB por sí sola.<sup>60</sup>

La crotoxina clásica tiene equivalentes "crototoxin-like", como la mojave-toxina, la sphenotoxina, mixcoatlutoxina y la melanurotoxina. Los venenos que contienen estas toxinas, como los de *Crotalus s. Scutulatus* y *Crotalus tigris*, *C. basiliscus*, *Ophryacus sphenophrys*, *Mixcoatlus melanurus*, *Mixcoatlus browni*, entre otras especies que poseen toxicidades muy elevadas<sup>12,14,61-68</sup> (*Tabla 1*).

### Crotamina

Otra toxina que puede estar presente en venenos de cascabels es la crotamina, una proteína muy pequeña de 42 aminoácidos. La crotamina tiene actividad miotóxica y es conocida por ocasionar parálisis rígida al afectar los canales de potasio en las células musculares. Algunas personas la consideran una neurotoxina debido a su acción en la placa neuromuscular, pero la mayoría de los expertos la clasifican como una miotoxina, dada su principal actividad sobre los músculos.<sup>69-71</sup>

## VARIACIÓN INTRAESPECÍFICA DE VENENO DE VÍBORAS MEXICANAS

Los venenos de serpientes son el resultado de adaptaciones evolutivas que les permiten capturar y digerir a sus presas.<sup>72-74</sup> Estos venenos, particularmente en los víperidos, están compuestos por diversas familias de proteínas. Se ha demostrado que, en muchas especies, tanto el número de toxinas dentro de cada familia proteica como su abundancia relativa en el veneno pueden variar entre individuos de diferentes regiones geográficas. Estas diferencias geográficas en la composición del veneno dentro de una misma especie pueden manifestarse en variaciones sutiles en la

abundancia relativa de las mismas familias de toxinas o incluso en la presencia o ausencia total de ciertas familias proteicas.<sup>13,29,75-80</sup>

En México se ha evaluado la variación geográfica del veneno de algunas especies como *C. basiliscus*, *C. molossus nigrescens*, *C. lepidus*, *C. morulus*, *C. willardi*, *C. scutulatus*,

*C. simus*, *C. culminatus*, *C. tzabcan*, *Crotalus helleri caliginis* y *Crotalus ruber lucasensis*.<sup>30,62,66,75,81-87</sup> Para estas especies, las familias proteicas que tienden a diferir más en presencia y abundancia en el veneno son las PLA<sub>2</sub>s, las SVMPs y la crotamina. Por ejemplo, algunas poblaciones de *C. basiliscus*, *C. tzabcan* y *C. scutulatus* contienen crotoxina.<sup>7,66,82</sup>

**Tabla 1:** Potencias letales de los venenos de serpientes mexicanas.

Vipéridos				
Especie	Estado	DL <sub>50</sub> (μg/g)	Componentes neurotóxicos	Referencia
<i>Agkistrodon bilineatus</i>	Colima, Nayarit y Chiapas	1.9	X	125
<i>A. russeolus</i>	Yucatán	1.2	X	125
<i>A. taylori</i>	Tamaulipas	1.4	X	125
<i>Bothrops asper</i>	Desconocido	2.4	X	126
<i>Crotalus atrox</i>	Desconocido	2.5	X	126
<i>C. aquilus</i>	Zacatecas y Aguascalientes	2.37-8.57	X	99
<i>C. basiliscus</i>	Colima y Michoacán	0.2-15.5	✓ X	127
<i>C. catalinensis</i>	Baja California Sur	2.98*	X	128
<i>C. culminatus</i>	Morelos	15.9	X	82,83
<i>C. culminatus</i> (cría)	Morelos	8.53	✓	82,83
<i>C. ericsmithi</i>	Guerrero	1.3	X	129
<i>C. ericsmithi</i> (cría)	Guerrero	1.17	X	129
<i>C. e. enyo</i>	Baja California	1.56*	ND	128
<i>C. l. lepidus</i>	Nuevo León	1.66	ND	130
<i>C. l. klauberi</i>	Aguascalientes	0.40-1.70	✓	99
<i>C. lannomi</i>	Colima	0.99	X	129
<i>C. mictlantecuhtli</i>	Veracruz	0.18	✓	82,83
<i>C. m. mitchelli</i>	Baja California Sur	0.35*	✓	131
<i>C. m. nigrescens</i>	Zacatecas y Durango	1.13-4.50	X	30
<i>C. morulus</i>	Nuevo León	5.9	X	130
<i>C. polystictus</i>	Estado de México	5.5*	X	127
<i>C. polystictus</i> (cría)	Estado de México	4.5*	X	127
<i>C. ruber lucasensis</i>	Baja California	6.8	ND	81
<i>C. s. scutulatus</i> "A+B"	Zacatecas	0.136	✓	66
<i>C. s. scutulatus</i> "A"	Aguascalientes	0.092	✓	66
<i>C. s. scutulatus</i> "B"	Chihuahua	0.8	X	66
<i>C. stejnegeri</i>	Sinaloa	1.79	X	129
<i>C. tigris</i>	Sonora	0.052	✓	1,68
<i>C. tzabcan</i>	Quintana Roo	1.8	✓ X	82,83
<i>C. tzabcan</i> (cría)	Yucatán	8.2	✓ X	82,83
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i>	Veracruz	6.9	X	29
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i> (cría)	Veracruz	9.7	X	29
<i>Mixcoatlus melanurus</i>	Puebla	0.82	✓	14
<i>Ophryacus smaragdinus</i>	Veracruz	1.45	X	12
<i>O. sphenocephalus</i>	Oaxaca	0.88	✓	12
<i>O. undulatus</i>	Guerrero	3.05	X	12
Elápidos				
<i>Micruroides e. euryxanthus</i>	Sonora	1.39	✓	132
<i>Micrurus b. browni</i>	Chiapas	0.17	✓	31
<i>M. laticollaris</i>	Morelos	0.6	✓	102
<i>M. tener</i>	Tamaulipas	1.2	✓	21
<i>M. nigrocinctus</i>	Desconocido	2.3	✓	126

Las DL<sub>50</sub> están expresadas como microgramos de veneno por gramo de ratón.

\* Determinación intraperitoneal.

✓ = presencia de crotoxina en vipéridos o de fosfolipasas neurotóxicas y αNTx en elápidos. X = ausencia de crotoxina.

ND = no determinado, es decir, no se ha descrito su presencia o ausencia formalmente.

Sin embargo, otras poblaciones de estas tres especies carecen de esta toxina en su veneno, pero contienen elevadas cantidades de SVMPs. Se ha demostrado que la ausencia de fosfolipasas neurotóxicas tipo crotoxina en el veneno de las serpientes de cascabel se debe a la ausencia de los genes que codifican para cada una de las dos subunidades de dicha toxina; sin embargo, se desconoce con exactitud cuáles son los factores ecológicos involucrados en este fenómeno.

Otro ejemplo, la cantidad de crotamina en el veneno de especies como *C. basiliscus* y *C. molossus nigrescens* tiende a variar entre individuos de diferentes tallas y también en individuos de distintas localidades.<sup>7,30,88</sup> La variación geográfica en la abundancia de crotamina en los venenos se debe a diferencias en el número de genes que codifican para dicha toxina.<sup>89-91</sup> Farstad y colaboradores reportaron que el genoma de diferentes individuos de *C. adamanteus* tienen número distinto de genes de crotamina, con ejemplares contenido arriba de 40 copias y ejemplares careciendo completamente del gen. Adicionalmente, reportaron una relación positiva entre el número de genes para la crotamina y su expresión en el veneno.<sup>92</sup>

#### **Las variaciones en la composición del veneno a nivel geográfico tienen implicaciones importantes desde el punto de vista médico y de efectividad de los antivenenos**

Por un lado, las diferencias en el número y abundancia de las toxinas en el veneno entre serpientes de la misma especie, pero de diferente región geográfica pueden verse reflejadas en manifestaciones fisiopatológicas distintas en las personas que son envenenadas por estas serpientes.<sup>93</sup> Por ejemplo, la presencia de la Mojave toxina en el veneno de la serpiente de cascabel Ilanera (*C. s. scutulatus*) puede generar síntomas neurotóxicos como parestesias, fallo respiratorio y letargo, mientras que los envenenamientos por serpientes de esta especie, pero carentes de la Mojave toxina producen principalmente alteraciones en el sistema hemostático.<sup>61,94</sup> Así, se reportó que los envenenados por la cascabel Ilanera de Cochise, Arizona (con Mojave toxina en su veneno) tienen 10 veces más riesgo de morir que en Pima, Arizona (sin Mojave toxina en su veneno).<sup>95</sup>

Por otra parte, la variación geográfica en la composición del veneno de las serpientes de la misma especie también puede tener implicaciones en la eficacia de los antivenenos.<sup>96,97</sup> Sin embargo, se ha demostrado que los antivenenos mexicanos, aunque altamente efectivos para neutralizar la mayoría de las toxinas, tienen dificultades reconociendo proteínas de bajo peso molecular como son la Mojave toxina (~ 24 kDa) y la crotamina (~ 4kDa). De esta forma, los envenenamientos por poblaciones de serpientes contenido estos dos componentes pudieran

requerir una mayor cantidad de antiveneno a lo que normalmente se utiliza en envenenamientos por poblaciones que carecen de estas toxinas.<sup>30,88,98</sup>

## **VÍBORAS CON VENENOS NEUROTÓXICOS EN MÉXICO**

Durante mucho tiempo, se ha sostenido erróneamente que los únicos venenos de serpientes mexicanas con componentes neurotóxicos son los de las serpientes de coral. Sin embargo, en EE. UU., Centroamérica y Sudamérica, ya se había descrito la existencia de serpientes de cascabel con crotoxina. Lo mismo ocurre en México con algunas especies de cascabel. En 2013, se publicó el primer reporte sobre la presencia de crotoxina en los venenos de *Crotalus simus* de Veracruz (actualmente *C. mictlantecuhtli*), *C. simus* de Chiapas y en algunos ejemplares de *C. tzabcan* de la Península de Yucatán.<sup>83</sup> En publicaciones posteriores reportamos otras especies con proteínas similares a crotoxina en venenos de *Ophryacus sphenophrys* y *Mixcoatlus melanurus* a las cuales nombramos Sphenotoxina y Melanurotoxina, respectivamente. Ambas generan cuadros neurotóxicos en ratones y su secuencia de aminoácidos es cerca de 80% similar a la crotoxina clásica.<sup>12-14</sup> Las especies en las que siempre se han encontrado neurotoxinas semejantes a la crotoxina son: *Crotalus basiliscus*, *Crotalus lepidus klauberi*, *Crotalus mictlantecuhtli*, *Crotalus mitchelli*, *Crotalus scutulatus*, *Crotalus scutulatus salvini*, *Crotalus simus*, *Crotalus tigris*, *Crotalus tzabcan*, *Mixcoatlus melanurus* y *Ophryacus sphenophrys*, mientras que los venenos de *Crotalus basiliscus*, *Crotalus lepidus klauberi*, *Crotalus scutulatus* y *Crotalus tzabcan* pueden estar presentes o ausentes.<sup>7,12,14,66,68,99-101</sup>

Algunas de las especies mencionadas en el párrafo anterior poseen venenos con niveles de letalidad superiores a los de las serpientes de coral (*Tabla 1*) y, además, una mordedura de víbora puede inyectar entre 20 y 50 veces más veneno que una serpiente de coral.<sup>76,99</sup> Estos estudios son de gran utilidad para los médicos, ya que les permiten predecir y comprender los cuadros clínicos, de modo que no será una sorpresa cuando reciban pacientes mordidos por víboras que presenten síntomas neurotóxicos.

## **PRINCIPALES COMPONENTES DE VENENOS DE ELÁPIDOS**

Esta sección describe las principales familias proteicas de los venenos de elápidos americanos. Hasta la fecha, se han identificado 22 familias proteicas en los venenos de *Micruurus*. La mayoría de los estudios sobre este género se han llevado a cabo en Centroamérica y Sudamérica. En el caso de México, se reportó la caracterización general del veneno de *M. laticollaris*<sup>102</sup> y *M. tener*.<sup>21</sup> Otro estudio con el veneno de *M. browni*, es el más completo de las

especies del género *Micrurus* en México.<sup>31</sup> Las familias proteicas más abundantes en los venenos de coralillos son las PLA<sub>2</sub> y las toxinas de tres dedos. Este patrón dicotómico ha sido reportado en la mayoría de las especies estudiadas previamente en EE. UU., Centro y Sudamérica.<sup>16</sup>

### Fosfolipasas de venenos de elápidos

Las fosfolipasas son enzimas que degradan glicerofosfolípidos. Tanto los víperidos como los elápidos tienen fosfolipasas A<sub>2</sub> que liberan el ácido graso de la posición 2 del glicerol. Las fosfolipasas de venenos de elápidos pueden ser neurotóxicas y no neurotóxicas (generalmente, llamadas digestivas). A las neurotóxicas se les conoce como β-neurotoxinas (βNTx) que impiden la liberación de acetilcolina (ACh) en la unión neuromuscular inhibiendo la contracción muscular. Si no son neutralizadas con antiveneno, terminan por degradar al botón presináptico de la neurona motora. Las βNTx han sido estudiadas en venenos de otros elápidos, por ejemplo, *Bungarus multicinctus* y *Pseudonaja textilis*.

En especies mexicanas como *Micrurus laticollaris* se ha descrito que 67% de su veneno está compuesto por PLA<sub>2</sub>,<sup>21</sup> de las que 36% son βNTx, mientras que el resto son PLA<sub>2</sub> digestivas. El veneno de *M. tener* contiene 34% de PLA<sub>2</sub>s siendo 14% βNTx.<sup>11</sup> Finalmente, en *M. browni* 47% corresponde a fosfolipasas de las cuales el 5.9% son βNTx.<sup>31</sup> En la coralillo de Florida de EE. UU. el contenido de βNTx es de 37% y el total de PLA<sub>2</sub>s de 62%.<sup>21,103,104</sup>

### Toxinas de tres dedos (3FTx)

Las 3FTx son proteínas pequeñas (6-7 kDa) sin actividad enzimática.<sup>72,74,105,106</sup> Poseen un núcleo hidrofóbico y cuatro puentes disulfuro que les brinda gran estabilidad, con tres asas conformadas por estructuras lámina beta que, en algunos casos, poseen un puente disulfuro adicional.<sup>72,105,107</sup> Estas toxinas se encuentran presentes en porcentajes importantes en venenos de colúbridos y elápidos; sin embargo, no se conoce la función de buena parte de ellas.<sup>21,31</sup> Las 3FTx relevantes para la toxicidad en mamíferos son las alfa-neurotoxinas (αNTx). Éstas son antagonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina, lo que ocasionan que no haya contracción muscular. Similar a lo que pasa con las PLA<sub>2</sub>, las 3FTx representan porcentajes importantes en los venenos de coral, sin embargo, las αNTx son la minoría. En *M. tener* el 46% son 3FTx de las cuales sólo 2% son αNTx. En *M. laticollaris* son 6 y 2% para 3FTx y αNTx, respectivamente, y en *M. browni* 30.1 y 4.9%.<sup>108</sup>

### VARIACIÓN EN VENENOS DE CORAL

Para las especies mexicanas no existen publicaciones que reporten la variación intraespecífica. Actualmente, estamos

realizando estudios que nos permitirán conocer si estas diferencias existen.

## POTENCIA LETAL DE VENENOS DE SERPIENTES MEXICANAS

La determinación de la letalidad del veneno de una serpiente es importante para poder evaluar la eficacia de los antivenenos. También nos aporta información sobre la peligrosidad en caso de una mordedura. La potencia letal se mide dosis letal media (DL<sub>50</sub>), esta se define como la cantidad de veneno que mata a la mitad de los individuos de una población experimental. Las determinaciones de DL<sub>50</sub> se hacen en ratones por vía intravenosa (IV) o intraperitoneal (IP). Entre más bajo sea el número de la DL<sub>50</sub> más potente es el veneno. Es muy importante mencionar que en condiciones reales las DL<sub>50</sub> apenas nos dan una idea de lo complicado que puede ser el caso, ya que existen una gran cantidad de factores a tomar en cuenta; por mencionar algunos, estado de salud y peso del paciente, cantidad de veneno inoculada por la serpiente, sitio de la mordedura, tiempo en el que se administra el antiveneno, entre otras variables. En la Tabla 1 se muestra una recopilación de las DL<sub>50</sub> reportadas en distintos trabajos.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

En el ámbito mundial, se reportan entre 1.8 y 2.7 millones de mordeduras por serpientes, de las cuales entre 81,410 y 137,880 son fatales.<sup>109</sup> En México, se registran alrededor de 3,800 mordeduras anuales, de las cuales 34 resultan en muerte.<sup>1</sup> Sin embargo, estos datos están subestimados debido a varias razones. En comunidades rurales, por ejemplo, es común que los pacientes busquen tratamiento con curanderos locales, lo que puede llevar a la falta de registro oficial de los casos.<sup>5</sup> Además, muchos centros de salud carecen de la infraestructura necesaria para reportar adecuadamente estos incidentes.<sup>5</sup>

En el continente americano, ocurren aproximadamente 60,000 mordeduras por serpientes venenosas cada año, de las cuales 370 resultan en muerte.<sup>109</sup> En México, de 2004 a 2022, se reportó un promedio anual de 3,885 casos de mordeduras por serpientes. En la Tabla 2 se presentan los datos desglosados por estado de 2019 a 2022, mientras que los promedios anuales de 2004 a 2022 se muestran en la Figura 4. De 2007 a 2017, se registró un promedio de 34 muertes anuales. Se estima que entre 98 y 99% de las mordeduras por serpientes venenosas son ocasionadas por víboras, mientras que el resto corresponde a serpientes de coral y especies exóticas.<sup>1,27</sup> Es probable que estos datos también estén subestimados, ya que en México muchas personas no acuden a los centros

**Tabla 2:** Incidencia por mordedura de serpiente en los estados de la República Mexicana del año 2014 a 2019.

Estado	2019	2020	2021	2022	Promedio
Aguascalientes	10	17	3	10	10.0
Baja California	23	22	36	41	30.5
Baja California Sur	15	13	8	13	12.3
Campeche	41	42	43	53	44.8
Coahuila	38	29	46	29	35.5
Colima	16	14	17	24	17.8
Chiapas	241	188	183	204	204.0
Chihuahua	90	86	103	83	90.5
Distrito Federal	39	52	32	19	35.5
Durango	33	27	28	27	28.8
Guanajuato	77	70	72	73	73.0
Guanajuato	289	196	171	198	213.5
Hidalgo	245	280	302	300	281.8
Jalisco	108	105	68	106	96.8
México	234	180	242	250	226.5
Michoacán	119	90	86	100	98.8
Morelos	16	26	44	38	31.0
Nayarit	55	53	47	45	50.0
Nuevo León	68	63	43	33	51.8
Oaxaca	413	292	311	412	357.0
Puebla	379	337	422	304	360.5
Querétaro	35	26	35	25	30.3
Quintana Roo	111	92	93	38	83.5
San Luis Potosí	364	347	346	258	328.8
Sinaloa	65	35	45	65	52.5
Sonora	76	79	100	73	82.0
Tabasco	94	100	67	53	78.5
Tamaulipas	92	55	101	96	86.0
Tlaxcala	77	47	51	55	57.5
Veracruz	399	286	424	422	382.8
Yucatán	123	100	81	124	107.0
Zacatecas	85	103	96	74	89.5
Total	4,070	3,452	3,746	3,645	3,728.3

Datos obtenidos del Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información.

de salud u hospitales, sino que buscan tratamiento con curanderos o chamanes locales.

### TRATAMIENTOS CASEROS O POR CURANDEROS PARA TRATAR LA MORDEDURA POR SERPIENTES VENENOSAS

Hemos escuchado mucho sobre tratamientos caseros utilizados por personas que han sido mordidas o picadas por animales venenosos; sin embargo, ninguno de estos tratamientos ha sido comprobado científicamente. Hasta la fecha el único tratamiento validado es el uso de antivenenos específicos, junto con terapia de soporte. Desde hace siglos las plantas han sido utilizadas empíricamente, lo que ha acumulado un gran conocimiento herbolario y han desempeñado un papel importante en el descubrimiento de nuevos fármacos en el mundo. El uso de plantas para tratar personas mordidas por serpientes es muy frecuente.

En Colombia, Otero y colaboradores documentaron 578 especies de plantas vasculares con algún tipo de actividad antiofídica.<sup>110,111</sup> Las formas de administrar las plantas o sus derivados son variadas, en algunos casos se realizan extractos alcohólicos que son administrados por vía oral o tópicamente, vapores y cataplasma.<sup>110,112,113</sup> De los pocos casos documentados para México, se encuentra un tratamiento usado en Oaxaca por curanderos locales en los que se aplica cataplasma de siete plantas distintas y cubiertas de una hoja de *Dorstenia contrajerva*, una especie herbácea distribuida desde México hasta Sudamérica; los curanderos acompañan sus tratamientos con rituales conocidos como “limpias”.<sup>114</sup>

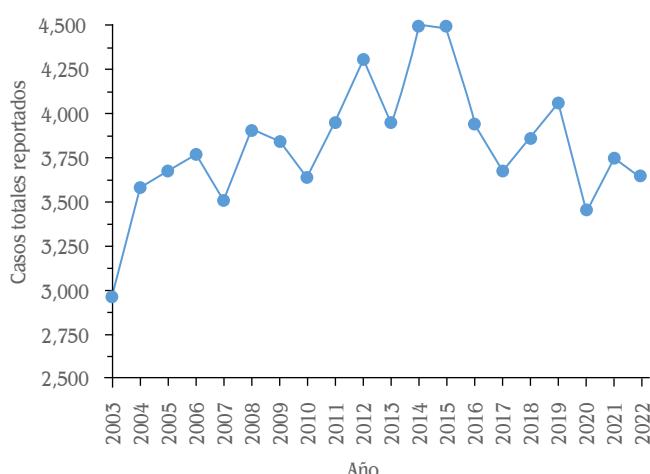
Como se mencionó previamente, los venenos son mezclas complejas de toxinas que tienen blancos distintos en el organismo. Hasta la fecha no se ha demostrado que algún extracto o las infusiones de una planta tengan moléculas que inhiban o neutralicen el veneno completo de serpientes. En la literatura existen distintas publica-

ciones que pueden confundir a las personas en los que se muestran resultados ya que no pueden extrapolarse a situaciones reales.

Tampoco están recomendados el uso de torniquetes, incisiones en el sitio de la mordedura y extractores de veneno, ya que sólo ocasionan retrasos en la aplicación de los antivenenos y en algunos casos complican los tratamientos al enmascarar algunos de los síntomas.<sup>1,27</sup>

### MEDICIÓN DE VENENO EN SANGRE DE PACIENTES (VENENONEMIA)

Se define venenonemia como la concentración de veneno en sangre de pacientes mordidos por un animal venenosos. Cuando un paciente mordido por serpiente llega al hospital, se le realiza una evaluación general sobre su estado de salud y se toman muestras de sangre para enviarlas a pruebas de laboratorio. Al mismo tiempo, antes de administrar el antiveneno, se extrae una muestra de sangre de 3 a 5 mL para obtener suero que será analizado por ELISA para cuantificar el veneno.<sup>27</sup> Después de la administración del antiveneno se toman muestras a distintos tiempos, por ejemplo, a las cuatro, ocho, 24 y 48 horas para medirlas la concentración de veneno. Si bien, los resultados se obtienen varios días después de la mordedura, son de gran ayuda para que el médico adquiera experiencia y mejore o refuerce el tratamiento realizado. Los casos leves suelen tener concentraciones de veneno menores a 10 ng/mL, mientras que los casos moderados oscilan entre 20 y 150 ng/mL y casos graves suelen presentar concentraciones mayores a 150 ng/mL. Además, los resultados nos indican si las cantidades de antiveneno administradas fueron suficientes o insuficientes para neutralizar el veneno presente en el paciente.



**Figura 4:** Incidencia por mordedura de serpiente del año 2003 al 2022. Datos obtenidos del Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información.

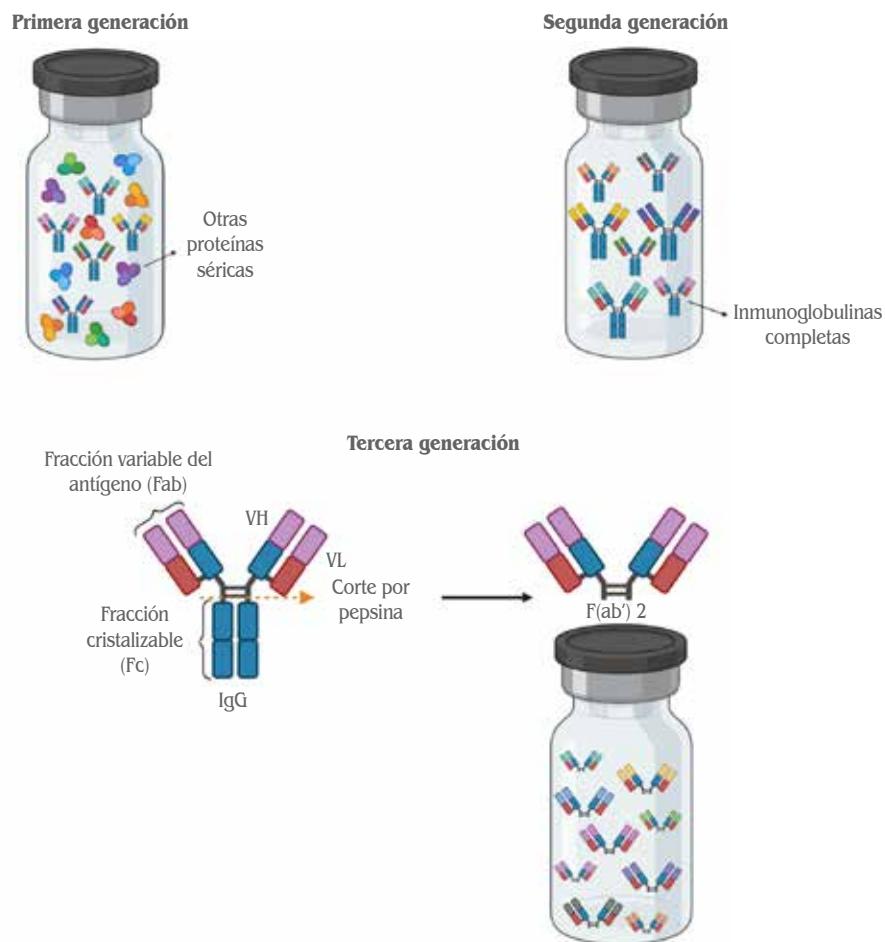
### FARMACOCINÉTICA EN VENENOS

La farmacocinética se ocupa de esclarecer lo que ocurre con el veneno desde el momento en que es inoculado, su absorción y distribución, hasta que es eliminado.<sup>115</sup> Como se mencionó anteriormente, los venenos de serpientes contienen moléculas de diferentes pesos moleculares, lo que significa que su absorción desde el sitio de la mordedura hacia sus blancos puede ocurrir a través de la sangre y del sistema linfático. Hasta ahora, sólo se han realizado dos estudios que han evaluado la participación del sistema linfático en la absorción del veneno utilizando borregos como modelo animal.<sup>101,103</sup>

El primer estudio que evaluó la participación del sistema linfático utilizó el veneno de la coralillo *M. fulvius* en borregos. Un veneno poco complejo en el que sus proteínas más abundantes son las PLA<sub>2</sub> y las 3FTx, proteínas con PM de 14 y 6 kDa, respectivamente. Los resultados mostraron que el sistema linfático juega un papel importante en la absorción del veneno, ya que 25% de la dosis absorbida (durante el experimento que duró seis horas) fue a través del sistema linfático, demostrando que, aunque la absorción linfática no impactó en las concentraciones máximas alcanzadas en suero, fueron importantes para mantener el estado estacionario, es decir, las concentraciones del veneno a lo largo de las seis horas.<sup>103</sup>

Nuestro grupo realizó el primer estudio sobre la absorción linfática del veneno de una víbora. Utilizamos el veneno de *C. simus*, actualmente *C. mictlantecuhtli*,<sup>116</sup> inoculado intramuscularmente en borregos.<sup>101</sup> Con una cánula en el conducto torácico recolectamos muestras de linfa de forma continua y tomamos muestras de sangre a lo largo de las 12 horas que duró el experimento. La cuantificación de veneno en linfa y en sangre mostró que el sistema linfático contribuyó sólo con 2% del veneno completo, un porcentaje menor en comparación con el veneno de *Micruurus*. Sin embargo, este porcentaje fue muy importante para mantener el veneno en la sangre a lo largo del tiempo. También explica el fenómeno de reenvenenamiento con rebotes de veneno en sangre si no se administran dosis adicionales de antiveneno.<sup>117,118</sup>

En el mismo estudio, se evaluó la absorción diferencial de las SVMPs, SVSPs y crotoxina. Se observó que las SVMPs se absorbieron en menor medida, ya que tienden a quedarse en el sitio de la mordedura formando un “depósito de veneno”. Por otro lado, las SVSPs y la crotoxina presentaron una mayor absorción a través de la linfa, lo que contribuyó a mantener concentraciones constantes de las toxinas la sangre.<sup>99</sup> Los estudios de farmacocinética son muy importantes para poder entender la evolución de los síntomas y establecer los mejores tiempos y dosis de antivenenos.

**Figura 5:**

Las diferentes generaciones de antivenenos: seroterapia (primera generación), inmunoglobulinoterapia (segunda generación) y faboterapia (tercera generación). Los antivenenos que se producen en México son faboterápicos.

## ANTIVENENOS

Los antivenenos están compuestos por anticuerpos o sus fragmentos producidos por animales (normalmente caballos) hiperinmunizados con veneno. Son el único tratamiento específico reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tratar los envenenamientos por mordedura de serpientes.<sup>3,4,119</sup> Hay tres generaciones de antivenenos: 1) de primera generación, constituidos por sueros crudos de caballo; los sueros, además de anticuerpos, contienen muchas proteínas séricas que ocasionan reacciones alérgicas y enfermedad del suero en los pacientes; 2) de segunda generación, en los que las inmunoglobulinas -los anticuerpos- están purificadas con lo que las reacciones indeseables disminuyen mucho; 3) de tercera generación en los que las inmunoglobulinas se digieren con papaina o pepsina generando fragmentos Fab o F(ab')<sub>2</sub>, respectivamente (*Figura 5*).

En México, los antivenenos son de origen equino y se componen de fragmentos de inmunoglobulinas F(ab')<sub>2</sub>, por lo que son conocidos como faboterápicos. Los fragmentos reconocen a las toxinas de los venenos de las serpientes. Al

interactuar, forman un complejo que neutraliza los efectos del veneno y ayuda al cuerpo a eliminarlo.<sup>97</sup> Es importante señalar que no revierten los daños ocasionados por el envenenamiento, por lo que, ante un accidente ofídico es importante administrar el antiveneno a la brevedad posible.<sup>4,120-122</sup>

En el mercado mexicano, se encuentran disponibles dos antivenenos para el tratamiento de mordeduras de víboras. El primero es el Faboterápico Polivalente Antiviperino, producido por BIRMEX, el cual utiliza como inmunógenos el veneno de las especies *B. asper* y *C. basiliscus*. El segundo es el Antivipmyn®, elaborado por Laboratorios Silanes, que utiliza los venenos de *B. asper* y *C. simus* como inmunógenos. En el caso de las mordeduras por serpientes de coral, sólo existe un antiveneno llamado Coralmyn®, también producido por Laboratorios Silanes, que utiliza el veneno de la especie *M. nigrocinctus* para inmunizar a los caballos.<sup>7,123</sup>

Si bien los antivenenos mexicanos neutralizan una amplia variedad de venenos de distintas especies de víboras mexicanas, hay algunas toxinas que escapan a su neutralización, por lo que es posible mejorar su capacidad neutrali-

zante.<sup>7,30,88</sup> Para mejorarla, los productores de antivenenos deben tomar en cuenta las variaciones interespecíficas e intraespecíficas de los venenos, abarcando las diferencias geográficas y ontogénicas existentes entre las especies. Por ejemplo, los antivenenos mexicanos no neutralizan los efectos ocasionados por la crotamina (parálisis rígida y fibrilaciones musculares), lo que puede remediararse a corto plazo.<sup>4,30,83,88,97,98</sup>

Dicho sea de paso, el antiveneno utilizado para tratar los casos de mordedura por arañas del género *Loxosceles* aunque utiliza una proteína recombinante (esfingomielina D) como inmunógeno, sigue clasificándose como un antiveneno de tercera generación (un faboterápico y no como un antiveneno de cuarta generación).<sup>124</sup>

## CONCLUSIÓN

En los últimos diez años se han estudiado varios venenos de serpientes mexicanas; sin embargo, aún quedan muchas especies por investigar. Se han logrado avances importantes en el desarrollo y mejoramiento de antivenenos, y se espera continuar en esta dirección. A medida que se vayan caracterizando los venenos de especies no estudiadas, es probable que surjan nuevas necesidades y desafíos. Por lo tanto, es crucial mantener al personal médico actualizado con la literatura científica relevante para mejorar los tratamientos hospitalarios.

## AGRADECIMIENTOS

El autor Edgar Enrique Neri Castro agradece sinceramente el apoyo del programa “Investigadores por México” del SECIHTI, bajo el cual está llevando a cabo investigaciones para el proyecto 2024. Gran parte de las investigaciones plasmadas en este artículo se realizaron con el apoyo de CONAHCYT (PRONAI #303045), FORDECYT PRONACES/1715618/2020, DGAPA-PAPIIT #IN207218. Agradecemos a Alejandro Olvera, Felipe Olvera y Melissa Bénard-Valle por su ayuda en los distintos proyectos. Agradecemos a Fátima Sánchez por las sugerencias a este manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Neri-Castro EE, Bénard-Valle M, Alagón A, Gil G, López de León J, Borja M. Serpientes venenosas en México: una revisión al estudio de los venenos, los antivenenos y la epidemiología. Rev Latin Herp. 2020;3(2):5-22.
2. Campbell JA, Lamar WW, Brodie ED. The venomous reptiles of the western hemisphere. Ithaca, New York, USA: Cornell University Press; 2004.
3. Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. Bull World Health Organ. 1998;76(5):515-24.
4. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. Toxicon. 1998;36(6):823-846. doi: 10.1016/S0041-0101(97)00160-8.
5. Vasquez C, Neri Castro E, Carter ED. Therapeutic itineraries of snakebite victims and antivenom access in southern Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2024;18(7):e0012301. doi: 10.1371/journal.pntd.0012301.
6. Uetz P. The Reptile Database. Disponible en: <http://www.reptile-database.org>
7. Colis-Torres A, Neri-Castro E, Strickland JL, Olvera-Rodríguez A, Borja M, Calvete J, et al. Intraspecific venom variation of Mexican West Coast Rattlesnakes (*Crotalus basiliscus*) and its implications for antivenom production. Biochimie. 2022;192:111-124. doi: 10.1016/j.biochi.2021.10.006.
8. Bryson RW Jr, Murphy RW, Lathrop A, Lazcano-Villareal D. Evolutionary drivers of phylogeographical diversity in the highlands of Mexico: a case study of the *Crotalus triseriatus* species group of montane rattlesnakes: phylogeography of the *Crotalus triseriatus* group. J Biogeogr. 2011;38(4):697-710. doi: 10.1111/j.1365-2699.2010.02431.x
9. Saldarriaga MM, Otero R, Núñez V, Toro MF, Díaz A, Gutiérrez JM. Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venoms from Colombia. Toxicon. 2003;42(4):405-411. doi: 10.1016/s0041-0101(03)00171-5.
10. Martínez-Vaca León OL, Bello-Sánchez EA, Morales-Mávil JE. Nuevos registros para la distribución geográfica de la serpiente cornuda mexicana esmeralda *Ophryacus smaragdinus*, en la zona centro del estado de Veracruz/ New distributional records of the Emerald Horned Pitviper *Ophryacus smaragdinus*, in central Veracruz. Acta Zool Mex. 2016;32(3):393-397. doi: 10.21829/azm.2016.323976
11. Grünwald CI, Jones JM, Ahumada-Carrillo IT, Franz-Chávez H. A new species of *Ophryacus* (Serpentes: Viperidae: Crotalinae) from eastern Mexico with comments of the taxonomy of related pitvipers. Mesoam Herpetol. 2015;2(4):388-416. <http://www.herp.mx/pubs/2015-Grunwald-et-al-Ophryacus.pdf>
12. Neri-Castro E, Lomonte B, Valdés M, Ponce-López R, Bénard-Valle M, Borja M, et al. Venom characterization of the three species of *Ophryacus* and proteomic profiling of *O. sphenophrys* unveils Sphenotoxin, a novel Crototoxin-like heterodimeric β-neurotoxin. J Proteomics. 2019;192:196-207. doi: 10.1016/j.jprot.2018.09.002.
13. Neri-Castro E, Zarzosa V, Lomonte B, Zamudio F, Hernandez-Orihuela L, Olvera-Rodríguez A, et al. Exploring venom diversity in *Mixcoatlus browni* and *Mixcoatlus barbouri*: a comparative analysis of two rare Mexican snake species with crototoxin-like presence. Biochimie. 2024;225:81-88. doi: 10.1016/j.biochi.2024.05.015.
14. Neri-Castro E, Sanz L, Olvera-Rodríguez A, Bénard-Valle M, Alagón A, Calvete JJ. Venomics and biochemical analysis of the black-tailed horned pitviper, *Mixcoatlus melanurus*, and characterization of Melanurutoxin, a novel crototoxin homolog. J Proteomics. 2020;225:103865. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103865.
15. Fix JD, Minton SA Jr. Venom extraction and yields from the North American coral snake, *Micruurus fulvius*. Toxicon. 1976;14(2):143-145. doi: 10.1016/0041-0101(76)90106-9.
16. Lomonte B, Rey-Suárez P, Fernández J, Sasa M, Pla D, Vargas N, et al. Venoms of *Micruurus* coral snakes: evolutionary trends in compositional patterns emerging from proteomic analyses. Toxicon. 2016;122:7-25. doi: 10.1016/j.toxicon.2016.09.008
17. Roze JA. Coral snakes of the Americas: biology identification and venoms. USA: Krieger Publishing Company; 1996.
18. Slowinski JB. A phylogenetic analysis of the New World coral snakes (Elapidae: Leptomicrurus, Micruroides, and Micruurus) based on allozymic and morphological characters. J Herpetol. 1995;29(3):325-338.
19. Reyes-Velasco J, Adams RH, Boissinot S, Parkinson CL, Campbell JA, Castoe TA, et al. Genome-wide SNPs clarify lineage diversity confused by coloration in coralsnakes of the *Micruurus diastema* species complex (Serpentes: Elapidae). Mol Phylogenet Evol. 2020;147:106770. doi: 10.1016/j.ympev.2020.106770.
20. Barber CM, Ibister GK, Hodgson WC. Alpha neurotoxins. Toxicon. 2013;66:47-58. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.019.
21. Bénard-Valle M, Carbalal-Saucedo A, de Roodt A, López-Vera E, Alagón A. Biochemical characterization of the venom of the coral snake *Micruurus tener* and comparative biological activities in the mouse and a reptile model. Toxicon. 2014;77:6-15. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.10.005.
22. Gibbs HL, Sanz L, Chiucchi JE, Farrell TM, Calvete JJ. Proteomic analysis of ontogenetic and diet-related changes in venom composition of juvenile and adult Dusky Pigmy rattlesnakes (*Sistrurus miliarius barbouri*). J Proteomics. 2011;74(10):2169-2179. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.013.
23. Huang P, Mackessy SP. Biochemical characterization of phospholipase A2 (trimorphin) from the venom of the Sonoran Lyre Snake *Trimorphodon biscutatus lambda* (family Colubridae). Toxicon. 2004;44(1):27-36. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.03.027.
24. Pawlak J, Mackessy SP, Sixberry NM, Stura EA, Le Du MH, Ménez R, et al. Iridotoxin, a novel covalently linked heterodimeric three-finger toxin with high taxon-specific neurotoxicity. FASEB J. 2009;23(2):534-545. doi: 10.1096/fj.08-113555.
25. Rodrigues CFB, Zdenek CN, Serino-Silva C, de Morais-Zani K, Grego KF, Bénard-Valle M, et al. BoaPLI from boa constrictor blood is a broad-

- spectrum inhibitor of venom PLA2 pathophysiological actions. *J Chem Ecol.* 2021;47(10-11):907-914. doi: 10.1007/s10886-021-01289-4.
26. Luna-Bauza E, Martínez-Ponce G, Salazar-Hernández AC. Mordeduras por serpiente. Panorama epidemiológico de la zona de Córdoba, Veracruz. *Rev Fac Med UNAM.* 2004;47(4):149-153.
27. Madrigal-Anaya J del C, Cruz-Ibarra A, Rodríguez-Uvalle NC, Gil-Alarcón G, Alagón A, Rodríguez-Flores G, et al. A case of exotic envenomation by *Naja kaouthia* in Mexico. *Lat Am J Clin Sci Med Technol.* 2022;4(1):1-8. doi: 10.34141/ljcs4666817
28. Antúnez J, Fernández J, Lomonte B, Angulo Y, Sanz L, Pérez A, et al. Antivenomics of *Atropoides mexicanus* and *Atropoides picadoi* snake venoms: relationship to the neutralization of toxic and enzymatic activities. *J Venom Res.* 2010;1:8-17.
29. García-Orsio B, Lomonte B, Bénard-Valle M, López de León J, Román-Domínguez L, Mejía-Domínguez NR, et al. Ontogenetic changes in the venom of *Metlapilcoatlus nummifer*, the mexican jumping viper. *Toxicon.* 2020;184:204-214. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.06.023.
30. Borja M, Neri-Castro E, Pérez-Morales R, Strickland JL, Ponce-López R, Parkinson CL, et al. Ontogenetic change in the venom of Mexican black-tailed rattlesnakes (*Crotalus molossus nigrescens*). *Toxins (Basel).* 2018;10(12):501. doi: 10.3390/toxins10120501.
31. Bénard-Valle M, Neri-Castro E, Yáñez-Mendoza MF, Lomonte B, Olvera A, Zamudio F, et al. Functional, proteomic and transcriptomic characterization of the venom from *Micrurus browni browni*: identification of the first lethal multimeric neurotoxin in coral snake venom. *J Proteomics.* 2020;225:103863. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103863.
32. Rosso JP, Vargas-Rosso O, Gutiérrez JM, Rochat H, Bougis PE. Characterization of alpha-neurotoxin and phospholipase A2 activities from *Micrurus venoms*. Determination of the amino acid sequence and receptor-binding ability of the major alpha-neurotoxin from *Micrurus nigrocinctus nigrocinctus*. *Eur J Biochem.* 1996;238(1):231-239. doi: 10.1111/j.1432-1033.1996.0231q.x.
33. Gutiérrez JM, Chaves F, Bolaños R. Estudio comparativo de venenos de ejemplares recién nacidos y adultos de *Bothrops asper*. *Rev Biol Trop.* 1980;28(2):341-351.
34. Lomonte B, Gutiérrez JM. A new muscle damaging toxin, myotoxin II, from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon.* 1989;27(7):725-33. doi: 10.1016/0041-0101(89)90039-1.
35. Moreno E, Gutiérrez JM. Body distribution of *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom myotoxin and its relationship to pathological changes. *Toxicon.* 1988;26(4):403-409. doi: 10.1016/0041-0101(88)90009-8.
36. Lomonte B, Gené JA, Gutiérrez JM, Cerdas L. Estudio comparativo de los venenos de serpiente cascabel (*Crotalus durissus durissus*) de ejemplares adultos y recien nacidos. *Toxicon.* 1983;21(3):379-384. doi: 10.1016/0041-0101(83)90094-6.
37. Tasoulis T, Isbister GK. A current perspective on snake venom composition and constituent protein families. *Arch Toxicol.* 2023;97(1):133-153. doi: 10.1007/s00204-022-03420-0.
38. Tasoulis T, Isbister GK. A review and database of snake venom proteomes. *Toxins (Basel).* 2017;9(9):290. doi: 10.3390/toxins9090290.
39. Fox JW, Gutiérrez JM. Understanding the snake venom metalloproteinases: an interview with Jay Fox and José María Gutiérrez. *Toxins (Basel).* 2017;9(1):33. doi: 10.3390/toxins9010033.
40. Fox JW, Serrano SM. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMp) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. *FEBS J.* 2008;275(12):3016-3030. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06466.x.
41. Gutiérrez JM, Escalante T, Rucavado A, Herrera C, Fox JW. A comprehensive view of the structural and functional alterations of extracellular matrix by Snake Venom Metalloproteinases (SVMPs): novel perspectives on the pathophysiology of envenoming. *Toxins (Basel).* 2016;8(10):304. doi: 10.3390/toxins8100304.
42. Terra RM, Pinto AF, Guimaraes JA, Fox JW. Proteomic profiling of snake venom metalloproteinases (SVMPs): insights into venom induced pathology. *Toxicon.* 2009;54(6):836-844. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.06.010.
43. Nikai T, Taniguchi K, Komori Y, Masuda K, Fox JW, Sugihara H. Primary structure and functional characterization of bilitoxin-1, a novel dimeric P-II snake venom metalloproteinase from *Agiistrodon bilineatus* venom. *Arch Biochem Biophys.* 2000;378(1):6-15. doi: 10.1006/abbi.2000.1795.
44. Fox JW, Bjarnason JB. Atrolysin: metalloproteinases from *Crotalus atrox* venom. *Methods Enzymol.* 1995;248:368-387. doi: 10.1016/0076-6879(95)48024-2.
45. Markland FS. Rattlesnake venom enzymes that interact with components of the hemostatic system. *J Toxicol Toxin Rev.* 1983;2(2):119-160. doi: 10.3109/15569548309012695.
46. Markland FS Jr. Snake venom fibrinogenolytic and fibrinolytic enzymes: an updated inventory. Registry of exogenous hemostatic factors of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1998;79(3):668-674.
47. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon.* 1998;36(12):1749-1800. doi: 10.1016/s0041-0101(98)00126-3.
48. Swenson S, Markland FS Jr. Snake venom fibrin(ogen)olytic enzymes. *Toxicon.* 2005;45(8):1021-1039. doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.027.
49. McCleary RJ, Kini RM. Non-enzymatic proteins from snake venoms: a gold mine of pharmacological tools and drug leads. *Toxicon.* 2013;62:56-74. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.09.008.
50. Serrano SM, Maroun RC. Snake venom serine proteinases: sequence homology vs. substrate specificity, a paradox to be solved. *Toxicon.* 2005;45(8):1115-132. doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.020.
51. Kini RM, Evans HJ. Structure-function relationships of phospholipases. The anticoagulant region of phospholipases A2. *J Biol Chem.* 1987;262(30):14402-14407.
52. Ponce-Soto LA, Lomonte B, Rodrigues-Simioni L, Novello JC, Marangoni S. Biological and structural characterization of crototoxin and new isoform of crototoxin B PLA<sub>2</sub> (F6a) from *Crotalus durissus collilineatus* snake venom. *Protein J.* 2007;26(4):221-230. doi: 10.1007/s10930-006-9063-y.
53. Gutiérrez JM, Ponce-Soto LA, Marangoni S, Lomonte B. Systemic and local myotoxicity induced by snake venom group II phospholipases A2: comparison between crototoxin, crototoxin B and a Lys49 PLA2 homologue. *Toxicon.* 2008;51(1):80-92. doi: 10.1016/j.toxicon.2007.08.007.
54. Lomonte B, Rangel J. Snake venom Lys49 myotoxins: from phospholipases A2 to non-enzymatic membrane disruptors. *Toxicon.* 2012;60(4):520-530. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.02.007.
55. Faure G, Bon C. Crototoxin, a phospholipase A2 neurotoxin from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*: purification of several isoforms and comparison of their molecular structure and of their biological activities. *Biochemistry.* 1988;27(2):730-738. doi: 10.1021/bi00402a036.
56. Faure G, Saul F. Crystallographic characterization of functional sites of crototoxin and ammodytoxin, potent β-neurotoxins from Viperidae venom. *Toxicon.* 2012;60(4):531-538. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.05.009.
57. Faure G, Porowinska D, Saul F. Crototoxin from *Crotalus durissus terrificus* and crototoxin-related proteins: structure and function relationship. *En: Toxins and drug discovery.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. p. 3-20.
58. Faure G, Copic A, Le Porrier S, Gubensek F, Bon C, Krizaj I. Crototoxin acceptor protein isolated from Torpedo electric organ: binding properties to crototoxin by surface plasmon resonance. *Toxicon.* 2003;41(4):509-517. doi: 10.1016/s0041-0101(02)00394-x.
59. Faure G, Harvey AL, Thomson E, Saliou B, Radvanyi F, Bon C. Comparison of crototoxin isoforms reveals that stability of the complex plays a major role in its pharmacological action. *Eur J Biochem.* 1993;214(2):491-496. doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb17946.x.
60. Faure G, Choumet V, Bouchier C, Camoin L, Guillaume JL, Monegier B, et al. The origin of the diversity of crototoxin isoforms in the venom of *Crotalus durissus terrificus*. *Eur J Biochem.* 1994;223(1):161-164. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18978.x.
61. Glenn JL, Straight RC, Wolfe MC, Hardy DL. Geographical variation in *Crotalus scutulatus scutulatus* (Mojave rattlesnake) venom properties. *Toxicon.* 1983;21(1):119-130.
62. Borja M, Castañeda G, Espinosa J, Neri E, Carbalaj A, Clement H, et al. Mojave Rattlesnake (*Crotalus scutulatus scutulatus*) with type B venom from Mexico. *Copeia [Internet].* 2014;2014(1):7-13.
63. Cate RL, Bieber AL. Purification and characterization of mojave (*Crotalus scutulatus scutulatus*) toxin and its subunits. *Arch Biochem Biophys.* 1978;189(2):397-408. doi: 10.1016/0003-9861(78)90227-8.
64. Glenn JL, Straight RC. Intergradation of two different venom populations of the Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus scutulatus*) in Arizona. *Toxicon.* 1989;27(4):411-418. doi: 10.1016/0041-0101(89)90203-1.
65. Rael ED, Lieb CS, Maddux N, Varela-Ramirez A, Perez J. Hemorrhagic and Mojave toxins in the venoms of the offspring of two Mojave rattlesnakes (*Crotalus scutulatus scutulatus*). *Comp Biochem Physiol B.* 1993;106(3):595-600. doi: 10.1016/0305-0491(93)90136-s.
66. Borja M, Neri-Castro E, Castañeda-Gaytán C, Strickland JL, Parkinson CL, Castañeda-Gaytán J, et al. Biological and proteolytic variation in the venom of *Crotalus scutulatus scutulatus* from Mexico. *Toxins (Basel).* 2018;10(1):35. doi: 10.3390/toxins10010035.
67. Strickland JL, Mason AJ, Rokuya DR, Parkinson CL. Phenotypic variation in Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus*) venom is driven by four toxin families. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):135. doi: 10.3390/toxins10040135.
68. Calvete JJ, Pérez A, Lomonte B, Sánchez EE, Sanz L. Snake venomics of *Crotalus tigris*: the minimalist toxin arsenal of the deadliest Nearctic

- rattlesnake venom. Evolutionary clues for generating a pan-specific antivenom against crotalid type II venoms [corrected]. *J Proteome Res.* 2012;11(2):1382-1390. doi: 10.1021/pr201021d.
69. Marinovic MP, Mas CD, Monte CG, Felix D, Campeiro JD, Hayashi MAF. Crotamine: function diversity and potential applications. En: *Snake Venoms*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2017. p. 265-293.
70. Brazil OV, Prado-Franceschi J, Laure CJ. Repetitive muscle responses induced by crotamine. *Toxicon.* 1979;17(1):61-57. doi: 10.1016/0041-0101(79)90256-3.
71. Peigneur S, Orts DJ, Prieto da Silva AR, Oguiura N, Boni-Mitake M, de Oliveira EB, et al. Crotamine pharmacology revisited: novel insights based on the inhibition of KV channels. *Mol Pharmacol.* 2012;82(1):90-96. doi: 10.1124/mol.112.078188.
72. Dashevsky D, Fry BG. Ancient diversification of three-finger toxins in *Micrurus* coral snakes. *J Mol Evol.* 2018;86(1):58-67. doi: 10.1007/s00239-017-9825-5.
73. Fry BG. From genome to "venome": molecular origin and evolution of the snake venom proteome inferred from phylogenetic analysis of toxin sequences and related body proteins. *Genome Res.* 2005;15(3):403-420. doi: 10.1101/gr.322840.5.
74. Fry BG, Wüster W, Kini RM, Brusic V, Khan A, Venkataraman D, et al. Molecular evolution and phylogeny of elapid snake venom three-finger toxins. *J Mol Evol.* 2003;57(1):110-129. doi: 10.1007/s00239-003-2461-2.
75. Borja M, Castañeda-Gaytán G, Alagón A, Strickland JL, Parkinson CL, Gutiérrez-Martínez A, et al. Venom variation and ontogenetic changes in the *Crotalus molossus* complex: insights into composition, activities, and antivenom neutralization. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2025;290:110129. doi: 10.1016/j.cbpc.2025.110129.
76. Neri-Castro E, Zarzosa V, Benard-Valle M, Rodríguez-Solís AM, Hernández-Orihueta L, Ortiz-Medina JA, et al. Quantifying venom production: a study on *Micrurus* snakes in Mexico. *Toxicon.* 2024;240:107658. doi: 10.1016/j.toxicon.2024.107658.
77. Minton SA, Weinstein SA. Geographic and ontogenetic variation in venom of the western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*). *Toxicon.* 1986;24(1):71-80. doi: 10.1016/0041-0101(86)90167-4.
78. Saravia P, Rojas E, Arce V, Guevara C, López JC, Chaves E, et al. Geographic and ontogenetic variability in the venom of the neotropical rattlesnake *Crotalus durissus*: pathophysiological and therapeutic implications. *Rev Biol Trop.* 2002;50(1):337-346.
79. Pla D, Sanz L, Sasa M, Acevedo ME, Dwyer Q, Durban J, Pérez A, et al. Proteomic analysis of venom variability and ontogeny across the arboreal palm-pitvipers (genus *Bothriechis*). *J Proteomics.* 2017;152:1-12. doi: 10.1016/j.jprot.2016.10.006.
80. Mackessy SP, Leroy J, Mociño-Deloya E, Setser K, Bryson RW, Saviola AJ. Venom ontogeny in the Mexican lance-headed rattlesnake (*Crotalus polystictus*). *Toxins (Basel).* 2018;10(7):271. doi: 10.3390/toxins10070271.
81. Pozas-Ocampo IF, Carbajal-Saucedo A, Gatica-Colima AB, Cordero-Tapia A, Arnaud-Franco G. Toxicological comparison of *Crotalus ruber lucasensis* venom from different ecoregions of the Baja California Peninsula. *Toxicon.* 2020;187:111-115. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.08.029.
82. Durban J, Sanz L, Trevisan-Silva D, Neri-Castro E, Alagón A, Calvete JJ. Integrated venomics and venom gland transcriptome analysis of juvenile and adult Mexican rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. tzabcan*, and *C. culminatus* revealed miRNA-modulated ontogenetic shifts. *J Proteome Res.* 2017;16(9):3370-3390. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00414.
83. Castro EN, Lomonte B, del Carmen Gutiérrez M, Alagón A, Gutiérrez JM. Intraspecies variation in the venom of the rattlesnake *Crotalus simus* from Mexico: different expression of crototoxin results in highly variable toxicity in the venoms of three subspecies. *J Proteomics.* 2013;87:103-121. doi: 10.1016/j.jprot.2013.05.024.
84. Franco-Servín C, Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Alagón A, Rosales-García RA, Guerrero-Alba R, et al. Biological and biochemical characterization of Coronado Island rattlesnake (*Crotalus helleri caliginis*) venom and antivenom neutralization. *Toxins (Basel).* 2021;13(8):582.
85. Borja M, Galan JA, Cantú E Jr, Zugasti-Cruz A, Rodríguez-Acosta A, Lazcano D, et al. Morulostatin, a disintegrin that inhibits ADP-induced platelet aggregation, isolated from the Mexican Tamaulipan rock rattlesnake (*Crotalus lepidus molurus*). *Rev Cient (Maracaibo).* 2016;26(2):86-94.
86. Borja M, Lazcano D, Martínez-Romero G, Morlett J, Sánchez E, Cepeda-Nieto AC, et al. Intra-specific variation in the protein composition and proteolytic activity of venom of *Crotalus lepidus molurus* from the Northeast of Mexico. *Copeia.* 2013;2013(4):707-716. doi: 10.1643/ot-13-005.
87. Saviola AJ, Gandara AJ, Bryson RW Jr, Mackessy SP. Venom phenotypes of the rock rattlesnake (*Crotalus lepidus*) and the ridge-nosed rattlesnake (*Crotalus willardi*) from México and the United States. *Toxicon.* 2017;138:119-129. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.08.016.
88. Borja M, Neri-Castro E, Gutiérrez-Martínez A, Bledsoe R, Zarzosa V, Rodríguez-López B, et al. Ontogenetic change in the venom composition of one Mexican black-tailed rattlesnake (*Crotalus molossus nigrescens*) from Durango, Mexico. *Toxicon.* 2023;234:107280. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107280.
89. Oguiura N, Collares MA, Furtado MF, Ferraretti H, Suzuki H. Intraspecific variation of the crotamine and crotasin genes in *Crotalus durissus* rattlesnakes. *Gene.* 2009;446(1):35-40. doi: 10.1016/j.gene.2009.05.015.
90. Tasima LJ, Serino-Silva C, Hatakeyama DM, Nishiduka ES, Tashima AK, Sant'Anna SS, et al. Crotamine in *Crotalus durissus*: distribution according to subspecies and geographic origin, in captivity or nature. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2020;26:e2019003.
91. Toyama OD, Boschero CA, Martins AM, Fonteles CM, Monteiro SH, Toyama HM. Structure-function relationship of new crotamine isoform from the *Crotalus durissus cascavella*. *Protein J.* 2005;24(1):9-19. doi: 10.1007/s10930-004-0601-1.
92. Marges MJ, Bigelow AT, Lemmon EM, Lemmon AR, Rokita DR. Selection to increase expression, not sequence diversity, precedes gene family origin and expansion in rattlesnake venom. *Genetics.* 2017;206(3):1569-1580. doi: 10.1534/genetics.117.202655.
93. Casewell NR, Jackson TNW, Laustsen AH, Sunagar K. Causes and consequences of snake venom variation. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Aug;41(8):570-581. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.006.
94. Farstad D, Thomas T, Chow T, Bush S, Stiegler P. Mojave rattlesnake envenomation in southern California: a review of suspected cases. *Wilderness Environ Med.* 1997;8(2):89-93. doi: 10.1580/1080-6032(1997)008[0089:MR]2.3.CO;2.
95. Massey DJ, Calvete JJ, Sánchez EE, Sanz L, Richards K, Curtis R, et al. Venom variability and envenoming severity outcomes of the *Crotalus scutulatus scutulatus* (Mojave rattlesnake) from Southern Arizona. *J Proteomics.* 2012;75(9):2576-2587. doi: 10.1016/j.jprot.2012.02.035.
96. Neri-Castro E, Ponce-López R. Variación ontogénica en el veneno de *Crotalus simus* en México. *Árido-Ciencia.* 2018;3(1):42-47.
97. Ponce-López R, Neri-Castro E, Borja M, Strickland JL, Alagón A. Neutralizing potency and immunochemical evaluation of an anti-*Crotalus mictlantecuhtli* experimental serum. *Toxicon.* 2020;187:171-180. doi: 10.1016/j.toxicon.2020.08.026.
98. Zarzosa V, Lomonte B, Zamudio F, Ponce-López R, Olvera-Rodríguez F, Borja M, et al. Venom of the neotropical rattlesnake, *Crotalus culminatus*: intraspecific variation, neutralization by antivenoms, and immunogenicity in rabbits. *Biochimie.* 2024;216:160-174. doi: 10.1016/j.biochi.2023.10.014.
99. Rivas E, Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Hernández-Dávila AI, Zamudio F, Alagón A. General characterization of the venoms from two species of rattlesnakes and an intergrade population (*C. lepidus x aquilus*) from Aguascalientes and Zacatecas, Mexico. *Toxicon.* 2017;138:191-195. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.09.002.
100. Durban J, Pérez A, Sanz L, Gómez A, Bonilla F, Rodríguez S, et al. Integrated "omics" profiling indicates that miRNAs are modulators of the ontogenetic venom composition shift in the Central American rattlesnake, *Crotalus simus simus*. *BMC Genomics.* 2013;14:234. doi: 10.1186/1471-2164-14-234.
101. Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Paniagua D, V Boyer L, D Possani L, López-Casillas F, et al. Neotropical rattlesnake (*Crotalus simus*) venom pharmacokinetics in lymph and blood using an ovine model. *Toxins (Basel).* 2020;12(7):455. doi: 10.3390/toxins12070455.
102. Carbajal-Saucedo A, Floriano RS, Dal Belo CA, Olvera-Rodríguez A, Alagón A, Rodrigues-Simioni L. Neuromuscular activity of *Micrurus laticollaris* (Squamata: Elapidae) venom in vitro. *Toxins (Basel).* 2014;6(1):359-370. doi: 10.3390/toxins6010359.
103. Paniagua D, Jiménez L, Romero C, Vergara I, Calderón A, Benard M, et al. Lymphatic route of transport and pharmacokinetics of *Micrurus fulvius* (coral snake) venom in sheep. *Lymphology.* 2012;45(4):144-153.
104. Vergara I, Pedraza-Escalona M, Paniagua D, Restano-Cassulini R, Zamudio F, Batista CV, et al. Eastern coral snake *Micrurus fulvius* venom toxicity in mice is mainly determined by neurotoxic phospholipases A2. *J Proteomics.* 2014;105:295-306. doi: 10.1016/j.jprot.2014.02.027.
105. Kini RM, Doley R. Structure, function and evolution of three-finger toxins: mini proteins with multiple targets. *Toxicon.* 2010;56(6):855-867. doi: 10.1016/j.toxicon.2010.07.010.
106. Nirathanan S, Gwee MCE. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. *J Pharmacol Sci.* 2004;94(1):1-17. doi: 10.1254/jphs.94.1.
107. Cardona-Ruda A, Rey-Suárez P, Núñez V. Anti-Neurotoxins from *Micrurus mipartitus* in the development of coral snake antivenoms. *Toxins (Basel).* 2022;14(4):265. doi: 10.3390/toxins14040265.

108. Mackessy SP. Handbook of venoms and toxins of reptiles. Mackessy SP, editor. Second edition. Boca Raton: CRC Press; 2021.: CRC Press; 2021.
109. Chippaux JP. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(6):e0005662. doi: 10.1371/journal.pntd.0005662.
110. Núñez V, Otero R, Barona J, Saldarriaga M, Osorio RG, Fonnegra R, et al. Neutralization of the edema-forming, defibrinating and coagulant effects of *Bothrops asper* venom by extracts of plants used by healers in Colombia. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(7):969-977. doi: 10.1590/s0100-879x2004000700005.
111. Otero R, Fonnegra R, Jiménez SL, Núñez V, Evans N, Alzate SP, et al. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia: part I: traditional use of plants. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(3):493-504. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00243-9.
112. Kaur P, Charialiwa V, Yeo KS, Tan HZ, Tan JCS, Armugam A, et al. Biochemistry of envenomation. *Adv Clin Chem.* 2012;57:187-252. doi: 10.1016/b978-0-12-394384-2.00007-3.
113. Otero-Patiño R, Silva-Haad JJ, Barona-Acevedo MJ, Toro-Castaño MF, Quintana-Castillo JC, Díaz-Cadavid A, et al. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. *Iatreia.* 2007;20(3):244-262.
114. Bernard M, Neri E, Fry BC, Boyer L. Venomous reptiles and their toxins: evolution, pathophysiology, and biodiscovery. Oxford University Press; 2015.
115. Paniagua D, Vergara I, Boyer L, Alagón A. Role of lymphatic system on snake venom absorption. In: *Snake venoms.* Springer; 2017. p. 453-474.
116. Carabajal-Márquez RA, Cedeño-Vázquez JR, Martínez-Arce A, Neri-Castro E, Machkour-M'rabet SC. Accessing cryptic diversity in neotropical rattlesnakes (Serpentes: Viperidae: *Crotalus*) with the description of two new species. *Zootaxa.* 2020;4729(4):zootaxa.4729.4.1.
117. Boyer LV, Seifert SA, Cain JS. Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: part 2. Guidelines for clinical management with crotaline Fab antivenom. *Ann Emerg Med.* 2001;37(2):196-201. doi: 10.1067/mem.2001.113134.
118. Boyer LV, Seifert SA, Clark RF, McNally JT, Williams SR, Nordt SP, et al. Recurrent and persistent coagulopathy following pit viper envenomation. *Arch Intern Med.* 1999;159(7):706-710. doi: 10.1001/archinte.159.7.706.
119. WHO. WHO guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins. World Health Organization Press, Geneva; 2010.
120. Calvete JJ, Gutiérrez JM, Sanz L, Pla D, Lomonte B. Antivenomics: a proteomics tool for studying the immunoreactivity of antivenoms. En: *Analyzing biomolecular interactions by mass spectrometry.* Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2015. p. 227-239.
121. Gutiérrez JM, León G, Burnouf T. Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: the road ahead. *Biologicals.* 2011;39(3):129-142. doi: 10.1016/j.biologicals.2011.02.005.
122. Gutiérrez JM, León G, Lomonte B, Angulo Y. Antivenoms for snakebite envenomings. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011;10(5):369-380. doi: 10.2174/187152811797200669.
123. Guadarrama-Martínez A, Neri-Castro E, Boyer L, Alagón A. Variability in antivenom neutralization of Mexican viperid snake venoms. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(5):e0012152. doi: 10.1371/journal.pntd.0012152.
124. Olvera A, Ramos-Cerrillo B, Estévez J, Clement H, de Roodt A, Paniagua-Solís J, et al. North and South American loxosceles spiders: development of a polyvalent antivenom with recombinant sphingomyelinases D as antigens. *Toxicon.* 2006;48(1):64-74. doi: 10.1016/j.toxicon.2006.04.010.
125. Román-Domínguez L, Neri-Castro E, Vázquez-López H, García-Osorio B, Archundia IG, Ortiz-Medina JA, et al. Biochemical and immunochemical characterization of venoms from snakes of the genus *Agirostodon*. *Toxicon X.* 2019;4:100013. doi: 10.1016/j.toxcx.2019.100013.
126. de Roodt AR, Estévez-Ramírez J, Paniagua-Solís JF, Litwin S, Carvajal-Saucedo A, Dolab JA, et al. Toxicidad de venenos de serpientes de importancia médica en México. *Gac Med Mex.* 2005;141(1):13-21.
127. Mackessy SP, Leroy J, Mociño-Deloya E, Setser K, Bryson RW, Saviola AJ. Venom ontogeny in the Mexican lance-headed rattlesnake (*Crotalus polystictus*). *Toxins (Basel).* 2018;10(7):271. doi: 10.3390/toxins10070271.
128. Arnaud-Franco G, Cordero-Tapia A, Ortíz-Avila V, Moctezuma-González CL, Tejocote-Pérez M, Carballo-Saucedo A. Comparison of biological and biochemical characteristics of venom from rattlesnakes in the southern Baja California Peninsula. *Toxicon.* 2018;148:197-201. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.04.030.
129. Neri-Castro E, Zarzosa V, Colis-Torres A, Fry BG, Olvera-Rodríguez A, Jones J, et al. Proteomic and toxicological characterization of the venoms of the most enigmatic group of rattlesnakes: the long-tailed rattlesnakes. *Biochimie.* 2022;202:226-236. doi: 10.1016/j.biochi.2022.08.015.
130. Martínez-Romero G, Rucavado A, Lazcano D, Gutiérrez JM, Borja M, Lomonte B, et al. Comparison of venom composition and biological activities of the subspecies *Crotalus lepidus lepidus*, *Crotalus lepidus klauberi* and *Crotalus lepidus molurus* from Mexico. *Toxicon.* 2013;71:84-95. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.05.006.
131. Arnaud-Franco G, Ríos-Castro E, Velasco-Suárez A, García-de León FJ, Beltrán LF, Carballo-Saucedo A. Venom comparisons of endemic and micro-endemic speckled rattlesnakes *Crotalus mitchelli*, *C. polisi* and *C. thalassophorus* from Baja California Peninsula. *Toxicon.* 2023;224:107030. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107030.
132. Bénard-Valle M, Neri-Castro E, Elizalde-Morales N, Olvera-Rodríguez A, Strickland J, Acosta G, et al. Protein composition and biochemical characterization of venom from Sonoran coral snakes (*Micruroides euryxanthus*). *Biochimie.* 2021;182:206-216. doi: 10.1016/j.biochi.2021.01.003.