

SERPIENTES VENENOSAS EN MÉXICO: UNA REVISIÓN AL ESTUDIO DE LOS VENENOS, LOS ANTIVENENOS Y LA EPIDEMIOLOGÍA

VENOMOUS SNAKES IN MEXICO: A REVIEW OF THE STUDY OF VENOMS, ANTIVENOM AND EPIDEMIOLOGY

EDGAR NERI-CASTRO¹, MELISA BÉNARD-VALLE¹, GUILLERMO GIL², MIGUEL BORJA³, JORGE LÓPEZ DE LEÓN⁴ & ALEJANDRO ALAGÓN^{1*}

¹Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 2001, Colonia Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, C.P. 62210, México

²Secretaría Ejecutiva de la Reserva Ecológica del Pedregal de San Ángel. Coordinación de la Investigación Científica, UNAM. Edificio de Programas Universitarios, Planta Alta. Circuito de la Investigación Científica. Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México

³Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Juárez del Estado de Durango, Av. Universidad s/n. Fracc. Filadelfia, C.P. 35010 Gómez Palacio, Durango, México

⁴Hospital General Norberto Treviño Zapata, Ciudad Victoria, Tamaulipas, México

*Correspondencia: alagon@ibt.unam.mx

Abstract.— The study of Mexican snake venoms has increased in importance in the past five years. A significant number of venoms have been characterized, including studies of intraspecific variation in species of major medical importance. However, there is a lack of clinical case reports and studies on the neutralizing potency of antivenoms on the venom of Mexican species. The present work is a review of the studies on the venoms of Mexican species, as well as a compilation of epidemiological data of snake bites occurring in the country. These types of reviews are necessary since they bring attention to the limited information available in the country, even though it has the largest number of species of venomous snakes on the Americas.

Keywords.— Viperids; elapids; venoms; snake bites; epidemiology.

Resumen.— El estudio de los venenos de serpientes mexicanas ha retomado importancia en los últimos cinco años. Se han caracterizado un número importante de venenos, que incluyen estudios sobre la variación intraespecífica de las especies de mayor importancia médica. Sin embargo, hay una falta de reportes de casos clínicos y estudios sobre la potencia neutralizante de los antivenenos hacia el veneno de las especies mexicanas. En el presente trabajo se realizó una revisión sobre los estudios de los venenos de especies mexicanas, además, se presenta una recopilación de la epidemiología de los accidentes ofídicos que ocurren en el país. Es necesario realizar este tipo de revisiones ya que hacen notar la poca información que se tiene en el país, aunque éste tiene el mayor número de especies de serpientes venenosas en el continente americano.

Palabras clave.— Vipéridos; Elapidae; venenos; mordeduras de serpientes; epidemiología.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la gran diversidad de serpientes venenosas con las que cuenta México, poco se sabe de la composición de sus venenos. En los últimos cinco años se han realizado esfuerzos

importantes en la caracterización de los venenos de especies mexicanas. Se han realizado estudios de caracterización bioquímica y de las actividades biológicas de los venenos de varias especies de serpientes, contribuyendo al entendimiento y a la predicción de los cuadros clínicos y para ayudar a los médicos a

mejorar la atención hospitalaria. Otros estudios, han realizado evaluaciones de la capacidad neutralizante de la actividad letal, que pueden ser utilizados por los productores de antivenenos mexicanos para mejorar sus productos (Segura et al., 2017; Sánchez et al., 2020). Por otro lado, los estudios proporcionan información básica de nuevas moléculas que componen los venenos que pudieran servir para generar posibles fármacos o llevar al conocimiento de nuevos mecanismos moleculares que permitan entender procesos celulares (Saviola et al., 2015; Rivas Mercado et al., 2020).

El accidente ofídico es un problema a nivel mundial, se estima que ocurren 2.7 millones de envenenamientos de los cuales 100,000 terminan en muertes, 400,000 de los sobrevivientes quedan con secuelas importantes que impiden que las personas desarrollen sus actividades cotidianas (Chippaux et al., 2019; Gutiérrez et al., 2010), lo que conlleva a un problema económico. Estas secuelas se encuentran poco documentadas debido a que algunas personas al salir de la emergencia no regresan al hospital y, por tanto, no se les da seguimiento (López de León, comunicación personal, noviembre 2019). Las cifras tanto de mortalidad como de morbilidad pudieran estar subestimadas debido a que hay países donde no se cuenta con un registro adecuado de los casos.

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una recopilación de los estudios realizados con venenos y antivenenos mexicanos, así como recabar la incidencia y mortalidad ocasionada por la mordedura de serpientes en México.

SERPIENTES VENENOSAS EN MÉXICO

En México, se han registrado 439 especies de serpientes, de éstas el 20% son de importancia médica (Uetz et al., 2020). México, es el país con mayor número de serpientes venenosas en el continente Americano y es considerado el segundo lugar a nivel mundial después de Australia (Uetz et al., 2020). Las serpientes venenosas se clasifican dentro de la familia Viperidae y Elapidae de las cuales se hablará con detalle más adelante. Existe una tercera familia, Colubridae, que contiene algunas especies denominadas semivenenosas, pero éstas, con raras excepciones, no son consideradas de importancia médica (ver sección 6).

VIPERIDAE

La familia Viperidae en el continente Americano está representada por la subfamilia Crotalinae, conocidas comúnmente como víboras. Su característica principal es la presencia de un par de fosetas termorreceptoras que se ubican entre el ojo y narina

y su dentición es de tipo solenoglifa. Actualmente, se han descrito 260 especies de las cuales 74 se distribuyen en territorio mexicano, éstas se encuentran agrupadas en diez géneros de los cuales dos son endémicos para México (Jadin et al., 2011; Carbajal-Márquez et al., 2020; Uetz et al., 2020). Los estudios taxonómicos constantemente modifican el número de especies, por lo que, es necesario estar actualizándose constantemente. Estos estudios son muy valiosos para el campo de la toxicología, ya que permiten entender las variaciones intra e interespecíficas de la composición de los venenos, así como la evolución de ciertas toxinas (Castro et al., 2013).

ELAPIDAE

Los elápidos americanos comprenden dos géneros de serpientes terrestres, *Micrurus* y *Micruroides*, y un género de serpiente marina, *Hydrophis*, cuyo único representante en el continente es la serpiente marina pelágica, *Hydrophis platurus* (Uetz et al., 2020). Todos los representantes de la familia Elapidae son venenosos, tienen dentición proteroglifa, cuerpos con escamas lisas y poca diferenciación entre el cuerpo y la cabeza. Los géneros terrestres son conocidos como coralillos o serpientes de coral, y se caracterizan por tener coloraciones brillantes de rojo, negro y amarillo o blanco, generalmente dispuestas en patrones de anillos. Son serpientes de tamaño pequeño a mediano, con ejemplares adultos cuya longitud total puede estar entre 30 y 150 cm, aunque las especies presentes en México rara vez exceden los 100 cm (Roze, 1996). El género *Micruroides*, cuenta con una sola especie, *Micruroides euryxanthus*, que se distribuye en el Noroeste de México y Suroeste de EU, mientras que el género *Micrurus* se distribuye desde el Sur de EUA hasta el Norte de Argentina y cuenta con aproximadamente 90 especies (Campbell & Lamar, 2004; Uetz et al., 2020).

En México, el género *Micrurus* está presente en prácticamente todo el territorio, con excepción de la península de Baja California y algunas regiones del Norte del país (Roze, 1996). Cuenta con 12 especies reconocidas por la Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad (CONABIO; <http://www.conabio.gob.mx/informacion/gis/>), aunque aquí se excluye a dos especies previamente reconocidas (*M. nebularis* y *M. bogerti*) (Campbell & Lamar, 2004). Recientemente, Reyes-Velasco et al. (2020) analizaron la taxonomía del complejo *M. diastema*, el cual comprende 13 especies mexicanas con 24 subespecies en total, utilizando marcadores moleculares; proponen una modificación substancial de la taxonomía del complejo *M. diastema*, donde reconocen diez especies en este grupo. También señalan que las designaciones actuales, tanto de especies como de subespecies, han estado principalmente basadas en caracteres morfológicos,

como la coloración, que no son suficientes para establecer claramente las diferencias entre las especies de *Micrurus*.

VENENOS

VENENOS DE VIPÉRIDOS

Los venenos de las serpientes están compuestos principalmente de proteínas (Calvete et al., 2009; Durban et al., 2013; Tasoulis and Isbister, 2017) que se pueden clasificar en familias proteicas con base en la similitud de su secuencia de aminoácidos (Wu et al., 2003). En una revisión de los proteomas de los venenos de las principales familias y subfamilias de serpientes venenosas publicados hasta el año 2017, Tasoulis & Isbister (2017) reportaron que en el veneno de las serpientes de la subfamilia Viperine se pueden encontrar al menos once familias proteicas listadas a continuación, también se muestra como se conocen por sus siglas en inglés: fosfolipasas A2 (PLA2s), serino proteasas (SVSPs), metaloproteinasas (SVMPs), L-amino oxidasas (LAAOs), proteínas secretadas ricas en cisteína (CRiSPs), lectinas tipo C (CTLs), desintegrinas (DIS), péptidos natriuréticos (NP), péptidos tipo Kunitz (KUN), factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y cistatinas (CYS). Por su parte, los venenos de las serpientes de la subfamilia Crotaline presentan ocho de las once familias anteriores con excepción de KUN, VEGF y CYS, y exhiben dos familias proteicas adicionales denominadas defensiva o crotamina (DEF) e inhibidores de metaloproteinasas de venenos de serpiente (MPi).

A continuación se describe brevemente la función de las familias proteicas más abundantes en los venenos de los vipéridos. Las SVSPs son glicoproteínas con pesos moleculares que van desde los 26 kDa hasta los 67 kDa y que ejercen su efecto en el sistema hemostático hidrolizando componentes clave de la cascada de coagulación, las plaquetas y en los sistemas fibrinolítico y calicreína-cinina (Matsui et al., 2000; Serrano, 2013). La hidrólisis de los componentes anteriores da como resultado efectos biológicos tales como procoagulación, anticoagulación, agregación plaquetaria, consumo de fibrinógeno y liberación de cinina (Mackessy et al., 2010). Las SVMPs se clasifican en tres clases (P-I, P-II y P-III) de acuerdo a la organización de sus multidominios. Las SVMPs tipo P-III están constituidas por un dominio metaloproteinasas, un dominio tipo desintegrina, un dominio rico en cisteína y adicionalmente, algunas de ellas pueden presentar dos dominios tipo lectina tipo C; las SVMPs tipo P-II tienen los dominios anteriores con excepción del dominio rico en cisteína y los dominios tipo lectina tipo C; y las SVMPs tipo P-I únicamente tienen el dominio metaloproteinasas. Aunado a lo anterior, las SVMPs pueden sufrir otras modificaciones postraduccionales como

son la escisión de algunos dominios y la formación de dímeros (Fox & Serrano, 2008; Terra et al., 2009; Herrera et al., 2015; Gutiérrez et al., 2016b; Roldán-Padrón et al., 2019). Las SVMPs son capaces de degradar proteínas clave en la microvasculatura, la matriz extracelular, la membrana basal de la piel, la cascada de coagulación y las plaquetas, generando, de manera directa y/o indirecta, efectos locales (edema, hemorragia, isquemia, mionecrosis, flictenas y dermonecrosis) y sistémicos (hemorragia en órganos, shock cardiovascular, desfibrinación e hipoagregación plaquetaria) (Kini & Evans, 1992; Gutiérrez & Rucavado, 2000; Gutiérrez et al., 2005, 2010, 2016a). Las PLA2s son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace éster del ácido graso sn-2 de los fosfoglicéridos sn-3, liberando ácidos grasos libres y lisofosfolípidos (Kini & Evans, 1987,1989; Kini, 2003). Específicamente en el veneno de los vipéridos, las PLA2s están conformadas por 120 a 125 aminoácidos y en algunas de ellas se ha sustituido el aminoácido ácido aspártico en la posición 49 (D49) por otros residuos -mayormente lysina (K49)-, lo que resulta en la pérdida de su actividad catalítica. Sin embargo, aún careciendo de su actividad catalítica, algunas PLA2s son capaces de ejercer efectos biológicos tales como miotoxicidad y citotoxicidad (Lomonte & Gutiérrez, 1989; Lomonte et al., 2003; Lomonte & Rangel, 2012; Teixeira et al., 2003; Harris & Scott-Davey, 2013; Ghazaryan et al., 2015). De forma interesante, se han reportado diferentes efectos farmacológicos en las PLA2s presentes en el veneno de los vipéridos entre los que se encuentran neurotoxicidad, miotoxicidad, cardiotoxicidad, actividad anticoagulante, edema y actividad anticoagulante (Glenn & Straight, 1989; Chen et al., 2004; Fernández et al., 2010; Calvete et al., 2012; Lomonte et al., 2015; Xiao et al., 2017; Neri-Castro et al., 2018, 2020).

Es importante mencionar que la presencia y abundancia relativa de cada uno de estos componentes es variable entre y dentro de las especies (Castro et al., 2013; Vélez et al., 2017) y en la mayoría de los casos no todos los componentes están presentes en un mismo veneno (Sunagar et al., 2014; Gren et al., 2017; Strickland et al., 2018). El que una toxina en particular pueda estar presente o no en un veneno y su abundancia relativa puede ser atribuido a la presencia/ausencia del gen que codifica para esa toxina o la regulación en su expresión a nivel transcripcional (a través de elementos *cis* y *trans*) y/o postranscripcional (por medio de corte y empalme alternativo y microRNAs) (Durban et al., 2017; Zancolli & Casewell, 2020).

Durante muchos años se consideró que los venenos de los vipéridos mexicanos estaban compuestos casi exclusivamente de componentes sin actividad neurotóxica. Estudios recientes han demostrado que algunos vipéridos pueden presentar

fosfolipasas neurotóxicas tipo crotolina (una fosfolipasa neurotóxica de acción presináptica compuesta de una subunidad ácida sin actividad enzimática y una subunidad básica con actividad catalítica) (Lomonte et al., 2015; Neri-Castro et al., 2019a). Incluso, a través de análisis genómicos se ha propuesto que el ancestro común de los vipéridos contenía en su veneno una fosfolipasa tipo crotolina que posteriormente se perdió en la mayoría de las especies de vipéridos actuales (Dowell et al., 2016, 2018). Aunque también, se ha propuesto a la hibridación como otro mecanismo para que una especie pueda obtener los genes que codifican para neurotoxinas (Rokyta et al., 2015).

Específicamente en las serpientes de cascabel norteamericanas, en las que se incluyen las mexicanas, las familias proteicas más comúnmente reportadas en los venenos de las serpientes del género *Crotalus* son las PLA2s, las SVSPs y las SVMPs tipo III, mientras que las familias proteicas más comunes en las serpientes del género *Sistrurus* fueron BPPs, CRISPs, DIS y las SVMPs tipo I y III (Deshwal et al., 2020), en el resto de los géneros no hay suficiente información, en los pocos estudios se mantienen como principales familias a las PLA2s, las SVSPs y las SVMPs (Lomonte et al., 2012; Neri-Castro et al., 2019b; García-Osorio et al., 2020). Sin embargo, es importante destacar que, en muchos estudios, las investigaciones se centran en caracterizar específicamente ciertas familias proteicas y son éstas las que finalmente se reportan, lo que no necesariamente significa que sean los únicos componentes en los venenos.

Mackessy (2008) propuso clasificar el veneno de las serpientes de cascabel en dos grandes grupos, por un lado, los venenos con una elevada actividad de metaloproteinasas y con menor toxicidad (dosis letal media $>1.0 \mu\text{g/g}$) fueron clasificados como Tipo I, y los venenos con menor actividad proteolítica ligada a metaloproteinasas y mayor toxicidad (dosis letal media $<1.0 \mu\text{g/g}$) fueron clasificados como Tipo II (Mackessy, 2008). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que existe una importante variación intraespecífica en muchas de las especies de serpientes de cascabel, lo que hace poco práctica esta clasificación ya que dentro de una especie se pueden encontrar poblaciones con venenos altamente variables (Castro et al., 2013; Rivas et al., 2017; Borja et al., 2014, 2018a, 2018b).

ESTUDIOS DE VENENOS DE VÍBORAS EN MÉXICO

Se han realizado pocos estudios de venenos de serpientes y los estudios del pasado reportan algunas actividades biológicas de sus venenos, sin embargo, la mayoría de éstos no muestran información sobre la edad de las serpientes, longitud, sexo o de la localidad de donde provienen los especímenes. Actualmente, se

sabe que estos datos son fundamentales ya que en la mayoría de las especies mexicanas han presentado variación intraespecífica en distintas escalas (Castro et al., 2013; Rivas et al., 2017; Borja et al., 2014, 2018a, 2018b). A continuación mencionaremos de manera general, los principales estudios realizados con venenos de especies mexicanas.

Variación intraespecífica

El primer estudio formal de variación intraespecífica en México se realizó comparando el veneno de lo que se consideraba complejo *Crotalus simus*, éste incluía a *C. s. simus*, *C. s. culminatus* y *C. s. tzabcan*, los resultados mostraron alta variación en la actividad letal de sus venenos (expresada como dosis letal media -DL50-). Actualmente, el complejo presenta cambios taxonómicos importantes que no serán abordados en esta revisión. Aún con estos cambios taxonómicos, es evidente la variación intraespecífica en especímenes de *C. culminatus* y *C. tzabcan*, puesto que en ambas especies hay diferencias en su letalidad (DL50), hemorragia y actividad fosfolipasa (Castro et al., 2013). En otro estudio se determinaron los proteomas de un individuo cría y de adulto de las especies mencionadas (Durban et al., 2017) (Tabla 1), los resultados demuestran que existe variación ontogénica y posiblemente variación geográfica, aunque falta realizar un estudio con mayor número de muestras que permitan concluir si la variación de sus venenos se encuentra asociada a algún factor ambiental.

Otra especie que presentó variación fue *Crotalus s. scutulatus*, ésta especie en México presenta los tres tipos de venenos (Tipo I, II y I+II, también conocidos como Tipo B, A y A+B, respectivamente), hasta el momento los de tipo II se encuentran reportados en Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, San Luis Potosí, Estado de México y Zacatecas, los tipo I+II a Coahuila, Nuevo León y Jalisco, los tipo I+II a Zacatecas y Jalisco, mientras que los tipo I al resto de la distribución (Borja et al., 2014, 2018a; Strickland et al., 2018). Los resultados actuales no permiten delimitar las zonas de los distintos tipos de venenos en *C. s. scutulatus*. Para el caso de *C. scutulatus salvini*, aparentemente la subespecie presenta únicamente veneno tipo II, aunque son necesarios más estudios (Strickland et al., 2018). Otra especie que posiblemente presenta variaciones geográficas importantes es *Crotalus ruber lucasensis*, sin embargo, el número de especímenes fue muy limitado, por lo que, se requiere aumentar el número de muestras (Pozas-Ocampo et al., 2020).

Los estudios de variación intraespecífica son relevantes para predecir los cuadros clínicos, ya que los cambios en la composición de veneno dentro de una misma especie son de gran

Table 1. Protein families reported in Mexican viper venoms.**Tabla 1.** Familias proteicas reportadas en venenos de víboras mexicanas.

ESPECIE	Crotamina	Crotoxin-like	BIP	CTL	CRiSP	DIS	LAO	PLA ₂	SVSP	SVMP	Otras	REFERENCIAS
<i>Crotalus basiliscus</i>	-	4.3	-	-	-	-	-	9.7	11	68	3	(Segura et al., 2017)
<i>Crotalus culminatus</i> (adulto)	6	-	-	-	5.6	-	11.6	3.8	16.5	45.9	10.7	(Durban et al., 2017)
<i>Crotalus culminatus</i> (juvenil)	11.1	-	-	-	3.7	1.7	8.9	13.5	13.1	41.6	6.7	(Durban et al., 2017)
<i>Crotalus molossus nigrescens</i> Aguascalientes (adulto)	0	-	-	-	-	-	-	-	14.8	44.8	-	(Borja et al., 2018)
<i>Crotalus molossus nigrescens</i> Durango (juvenil)	48.6	-	-	-	-	-	-	-	18.7	14	-	(Borja et al., 2018)
<i>Crotalus polystictus</i> (adulto)	-	-	36.3	7.8	4.4	9.1	4.3	7.5	7.8	19.5	6	(Mackessy et al., 2018)
<i>Crotalus scutulatus scutulatus</i> Aguascalientes Tipo A	-	27.7	-	-	-	-	-	-	-	11	-	(Borja et al., 2018)
<i>Crotalus scutulatus scutulatus</i> Coahuila Tipo B	-	0	-	-	-	-	-	-	-	40	-	(Borja et al., 2018)
<i>Crotalus scutulatus scutulatus</i> Jalisco Tipo A + B	-	21	-	-	-	-	-	-	-	23	-	(Borja et al., 2018)
<i>Crotalus culminatus</i> Morelos (adulto)	3.3	-	11.6	0.8	3.5	3.8	4.7	3.4	15.9	48.5	4.5	(Neri et al., 2013)
<i>Crotalus mictlantecuhtli</i>	-	14.3	8.1	0.6	1	1.5	5.7	8.1	30.4	27.4	4.5	(Neri et al., 2013)
<i>Crotalus mictlantecuhtli</i> (adulto)	-	16.8	-	-	3.9	4.3	3.5	3.9	23.7	38.4	10.9	(Durban et al., 2017)
<i>Crotalus mictlantecuhtli</i> (juvenil)	-	26.2	-	-	11.1	-	2	10.1	32.7	7	13.9	(Durban et al., 2017)
<i>Crotalus tigris</i>	-	66.2	-	-	1.9	0.2	-	-	26.8	0.1	-	(Calvete et al., 2012)
<i>Crotalus tzcaban</i> (adulto)	18.5	3	2.6	10.4	-	5.1	-	2.6	15.4	31.8	7.2	(Durban et al., 2017)
<i>Crotalus tzcaban</i> (juvenil)	37.9	0.2	5.3	5.3	-	-	4.6	14.6	19.8	7.2	4.2	(Durban et al., 2017)
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i> (Adulto)	-	-	-	-	3	3	-	31	27	24	12	(García-Osorio et al., 2020)
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i> (juvenil)	-	-	-	-	-	-	-	-	30	55	15	(García-Osorio et al., 2020)
<i>Ophryacus sphenophrys</i>	-	12.9	-	-	4.9	-	6.5	11.9	17.1	34.9	11.7	(Neri-Castro et al., 2018)

BIP: péptidos inhibidores de bradiquinina; CTL: Proteínas tipo lectinas; CRiSP: Proteínas de secreción ricas en cisteína; Dis: Desintegrinas; LAO: L-amino oxidasas; PLA₂: fosfolipasas tipo A₂; SVSP: serino proteasas de venenos de serpientes; SVMP: metaloproteasas de venenos de serpientes; Otras: refiere a todas aquellas proteínas que se encuentran en baja proporción (< 4%) y también incluye todas aquellas que son marcadas como "no identificadas"

relevancia para alertar a los médicos sobre la posible variación en los síntomas aún dentro de la misma especie.

Variación ontogénica

La variación del veneno en víboras dependiendo de su edad (ontogenia) se ha documentado en distintas especies de EUA y Centroamérica. Para la especie mexicana *Metlapilcoatlus nummifer* (anteriormente conocida como *Atropoides nummifer*), se describió la variación de sus actividades biológicas en el veneno de crías (≤ 8 meses), adultos jóvenes (18 meses) y adultos (> 24 meses). En los resultados proteómicos se observó que los venenos de crías poseen un porcentaje alto (55%) de SVMPs y 30% de SVSPs, además no presentaron cantidades detectables de fosfolipasas, mientras que los adultos presentaron 24% de SVMPs y 27% de SVSPs y 31% de PLA₂ (Tabla 1) (García-Osorio et al., 2020). El veneno de *M. nummifer* es un veneno con valores altos de DL₅₀ (veneno poco letal) (Tabla 2), pero es un veneno difícil de neutralizar con los antivenenos mexicanos, por lo que, se recomienda que los pacientes mordidos por esta especie sean monitoreados constantemente y el daño local sea supervisado constantemente.

El veneno de crías de *C. molossus nigrescens* contiene crotamina en proporciones importantes, mientras que los adultos la reducen prácticamente a cero (Tabla 1; Borja et al., 2018b). *Crotalus polystictus* también presenta variación entre el veneno de crías y adultos, ya que poseen diferencias importantes en la presencia y ausencia de SVMP-I, SVMP-III y DES, lo que correlaciona muy bien con las actividades medidas en los venenos. Por otro lado, la

DL₅₀ de las crías fue de 4.5 $\mu\text{g/g}$ y de adultos 5.5 $\mu\text{g/g}$ (Mackessy et al., 2018).

Hace falta realizar estudios de variación ontogénica en el resto de las especies mexicanas, así como los factores ambientales que pudieran influir en estos cambios y los mecanismos moleculares implicados.

Variación individual

Hasta el momento no existen estudios que demuestren la variación individual del veneno de especies mexicanas. Este tipo de estudios son complicados de realizar, se necesita un número grande de muestras lo que requiere de recursos humanos y económicos importantes. Hay evidencias de que *C. tzabcan* presenta variación individual (Castro et al., 2013; Neri-Castro et al., 2019a) y en breve se espera tener resultados sólidos que demuestren o refuten estos hallazgos.

Venenos sin variación en sus venenos

Hasta la fecha no hay trabajos en México que reporten que los venenos de una misma especie sean homogéneos a lo largo de su distribución y su edad. Sin embargo, en un trabajo en el que se estudió el veneno de las tres especies de *Agkistrodon* mexicanas se demostró que en el caso de *A. bilineatus* el veneno de los adultos de distintas zonas de su distribución no cambiaba la composición de su veneno (Román-Domínguez et al., 2019). También se comparó el veneno de crías y adultos de *A. bilineatus* del estado de Morelos, se observaron cambios muy pequeños, lo cual podría dar indicios para inferir que el veneno de *A. bilineatus* podría ser

Table 2. Protein composition of the venoms of Mexican elapids.

Tabla 2. Composición proteica de los venenos de elápidos mexicanos.

ESPECIE	PLA ₂	3FTx	KUN	SVMP	LAO	CTL	Otras	Sin ID	REFERENCIAS
<i>Micruroides euryxanthus</i>	14.2	43.6 + 18.7 α NTx	?	?	?	?	1.4	22.1	(Bénard-valle et al., en revisión)
<i>Micrurus browni</i>	41.7 + 5.9 β NTx	26.4 + 4.9 α NTx	2.7	6.7 (P-III)	1.8	1.6	3.4	4.1	(Bénard-Valle et al., 2020)
<i>M. laticollaris</i>	31 + 36 β NTx	4 + 2 α NTx	?	?	?	?	19	8	(Carbajal, 2014)
<i>M. tener</i>	20 + 14 β NTx	42 + 4 α NTx	?	?	?	?	10	10	(Bénard-Valle et al., 2014)
<i>Hidrophis platurus</i> (CR)	32.9	49.9	-	0.9	-	-	5.8	1.4	(Lomonte et al., 2014)

PLA₂: fosfolipasas tipo A₂; 3FTx: toxinas de tres dedos; KUN: kunitz; LAO: L-amino oxidasas; CTL: Proteínas tipo lectinas; Otras: refiere a todas aquellas proteínas que se encuentran en baja proporción; Sin ID: proteínas sin identificar. ?: refiere a qué no se sabemos si esta presente o ausente la familia proteica

igual en composición a lo largo de su vida. No obstante, aún hace falta que se analice un número mayor de especímenes para poder realizar una conclusión.

VÍBORAS CON COMPONENTES NEUROTÓXICOS

La primera neurotoxina se describió en la cascabel sudamericana *Crotalus durissus terrificus* (Faure & Bon, 1988; Faure et al., 1993, 1991), a la cual se le llamó crotoxina. En EUA se reportó en especímenes de *C. s. scutulatus* y se le llamó toxina de mojave; las isoformas de éstas son 98 y 100% idénticas a crotoxina (Faure et al., 1991; Massey et al., 2012; Durban et al., 2017). Recientemente, se ha encontrado en distintas especies y subespecies de cascabeles mexicanas como *C. basiliscus*, *C. ehecatl*, *C. simus*, *C. s. salvini* y *C. tigris*. En *C. lepidus klauberi*, *C. tzabcan* y *C. s. scutulatus* se ha reportado polimorfismo para crotoxina, es decir, hay especímenes positivos y negativos para crotoxina; no se sabe si hay delimitaciones geográficas entre los positivos y negativos, por lo que, es importante seguir realizando estudios. En 2010 en Costa Rica se reportó por primera vez un complejo proteico parecido a crotoxina, la nigroviriditoxina en *Bothriechis nigroviridis* (Fernández et al., 2010), sin embargo, su potencia letal es menor a la de la crotoxina clásica (Lomonte et al., 2015).

En México, se ha documentado que *Ophryacus sphenophrys* posee esfenotoxina (Neri-Castro et al., 2018) y *Mixcoatlus melanurus* tiene melanurutoxina (Neri-Castro et al., 2020), con 81% y 85% de similitud con crotoxina, respectivamente. La potencia letal de ambas es muy similar a la crotoxina de las cascabeles.

VENENOS DE ELÁPIDOS

Al igual que en todas las serpientes que poseen veneno, los venenos de coralillos están compuestos en más de un 95% de proteínas. Los cuadros clínicos ocasionados por estos venenos son principalmente neurotóxicos y se caracterizan por la generación de una parálisis flácida progresiva tanto en humanos como en sus presas naturales, generalmente serpientes o lagartijas pequeñas (Urdaneta et al., 2004; Bucarechi et al., 2016). Existen pocos efectos locales excepto dolor moderado y un poco de inflamación y, aunque se ha descrito daño renal y miotoxicidad en algunos modelos experimentales (De Roodt et al., 2012; Braga et al., 2020), clínicamente son de poca relevancia.

Los componentes responsables de la parálisis flácida son neurotoxinas presinápticas o beta neurotoxinas (β NTx), pertenecientes a la familia de las PLA₂, y neurotoxinas

postsinápticas o alfa neurotoxinas (α NTx), integrantes de una familia proteica no enzimática denominada toxinas de tres dedos (3FTx) (Gutiérrez, 2002). Ambos tipos de neurotoxinas evitan la contracción de los músculos esqueléticos a nivel de la placa neuromuscular, ya sea bloqueando los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) en el caso de las α NTxs (Nirthanan & Gwee, 2004; Barber et al., 2013), o evitando la liberación del neurotransmisor y eventualmente generando una destrucción del botón presináptico en el caso de las β NTxs (Montecucco et al., 2008).

En términos de su composición proteica, se han identificado un total de 22 familias proteicas en los venenos de coralillos del género *Micrurus*. De éstas, las PLA₂ y 3FTx son los componentes con mayor abundancia. La mayoría de los venenos poseen también SVMPs, LAOs, KUN y CTLs, aunque en menor proporción que las otras dos (Fernández et al., 2015; Lomonte et al., 2016; Aird et al., 2017). Se ha propuesto que existe una dicotomía en la composición de los venenos de coralillos en el continente, de manera que las especies sudamericanas tienen mayor proporción de 3FTx, mientras que las norteamericanas tienen mayor abundancia de PLA₂ (Fernández et al., 2015). Sin embargo, aún existe una gran cantidad de venenos cuya composición proteica no ha sido estudiada, incluyendo a la mayor parte de las especies mexicanas.

Los venenos de coralillos mexicanos permanecieron prácticamente sin estudiar hasta hace aproximadamente una década. Actualmente, existen análisis generales del perfil proteico de algunas especies pero sólo hay caracterizaciones bioquímicas y biológicas de los venenos de tres especies: *M. laticollaris* (Carbajal-Saucedo et al., 2013a, 2013b), *M. tener* (Bénard-Valle et al., 2014) y *M. browni* (Bénard-Valle et al., 2020). En las tres especies, los componentes más abundantes pertenecen a las PLA₂, seguidas por 3FTx (Tabla 2), lo cual concuerda el patrón dicotómico antes mencionado.

En estos estudios, se ha hecho evidente que las β NTx juegan el papel principal en la letalidad y se han aislado parcialmente PLA₂ neurotóxicas con alta potencia letal en los tres venenos. También se ha caracterizado su neurotoxicidad, mostrando que son capaces de bloquear la comunicación neuromuscular mediante mecanismos principalmente presinápticos (Carbajal-Saucedo et al., 2013a; Bénard-Valle et al., 2020). No obstante, también se han identificado y purificado componentes de tipo 3FTx con alta potencia letal y se ha comprobado que son α NTx activas que se encuentran en baja proporción en comparación con las β NTx antes mencionadas. Algunas de éstas han sido también clonadas y expresadas en la bacteria *Escherichia coli* (Carbajal-Saucedo et

al., 2013b; Guerrero-Garzón et al., 2018) con el fin de analizar sus características inmunogénicas y proponer estrategias para mejorar su neutralización por los antivenenos disponibles.

Micruroides euryxanthus

Recientemente, se analizó por primera vez a detalle el veneno del coralillo del desierto Sonorense, *Micruroides euryxanthus* (Bénard-Valle et al., en revisión). Se observó que, a diferencia de los otros venenos de coralillos mexicanos estudiados a la fecha, tiene mayor proporción de 3FTx que de PLA2, y es por tanto similar en composición general a los venenos de algunos coralillos sudamericanos (Aird et al., 2017). También se identificó una α NTx, denominada Eurytoxina, la cual es responsable de la mayor parte de la letalidad de este veneno. No se encontró ninguna PLA2 con alta potencia letal. Los pocos envenenamientos causados por esta especie han sido leves y no existe ningún caso de muerte registrado (Russell, 1967; Juckett & Hancox, 2002;). Sin embargo, es importante hacer notar que el antiveneno comercial, Coralmyl[®], producido en México, no es capaz de neutralizar el efecto letal de este veneno en ratones (Bénard-Valle et al., en prensa).

Hydrophis platurus

Aunque el veneno de la serpiente marina *Hydrophis platurus* de México no ha sido estudiado, existen trabajos sobre los venenos de esta especie en otras áreas de su distribución como Costa Rica. En éstos, se ha observado que posee alta potencia letal (0.21 μ g/g) y se compone en su mayoría de 3FTx (Lomonte et al., 2014). Posee un veneno relativamente simple y similar al de otras serpientes marinas, ya que las 3FTx, junto con PLA2 y KUN, representan el 91.9% del veneno. De manera similar a lo que ocurre en *Micruroides euryxanthus*, una sola toxina denominada *Pelamitoxina*, es la principal responsable de la actividad letal (Tu et al., 1975).

En nuestro país, no existe ningún caso documentado de envenenamiento por este elápidico y no hay ningún antiveneno específico. Sin embargo, con base en su composición proteica, es probable que el antiveneno antielápidico mexicano, producido con venenos marcadamente predominantes en PLA2, tenga una capacidad neutralizante muy limitada contra el veneno de esta especie. En ensayos preclínicos, el antiveneno del Instituto Clodomiro Picado, en Costa Rica, que utiliza como inmunógeno el veneno del coralillo centroamericano *Micrurus nigrocinctus*, no mostró capacidad neutralizante. En contraste, el antiveneno australiano CSL Ltd, producido utilizando el veneno de la serpiente marina *Enhydra schistosa*, probó ser capaz de neutralizar la actividad letal de este veneno (Lomonte et al., 2014).

VENENOS DE COLÚBRIDOS

En los últimos años la familia Colubridae ha tenido cambios taxonómicos importantes, destacando que algunos de los grupos mencionados en esta sección ya no pertenecen a la familia Colubridae (para más información ver Zaher et al., 2019). De lo que anteriormente se consideraba Colubridae (Lawson et al., 2005) se estimaba que alrededor de 700 especies poseen dentición opistoglifa y una glándula venenosa conocida como glándula de Duvernoy, homóloga a la glándula venenosa de vipéridos y elápidos (Mackessy, 2002). La naturaleza de sus venenos, en términos de letalidad y composición, es generalmente desconocida, ya que pocas de estas especies representan un riesgo grave en casos de envenenamientos humanos. A la fecha, sólo existen reportes de envenenamientos con desenlaces fatales por cinco especies de colúbridos a nivel mundial: *Dispholidus typus*, *Thelotornis capensis*, *Rhabdophis tigrinus*, *Philodryas olfersii* y *Tachymenis peruviana* (Mackessy, 2002).

Los venenos de colúbridos que se han estudiado tienen las mismas familias proteicas encontradas en los venenos de vipéridos y elápidos, sin embargo, parecen ser de menor complejidad (Mackessy, 2002). Actualmente, existen proteomas de los venenos de cinco especies de colúbridos, en los que se observa que las familias proteicas más abundantes son SVMP, 3FTx, CRiSP y, en menor abundancia, PLA2 (Tasoulis & Isbister, 2017).

Aunque no existen casos reportados de envenenamientos severos por colúbridos mexicanos, Zavala y colaboradores (2002) mencionan que los géneros *Conophis*, *Leptodeira*, *Oxybelis* y *Trimorphodon* podrían ser de importancia clínica. En uno de los pocos trabajos que incluyen la caracterización de veneno de colúbridos (Hill & Mackessy, 2000) analizaron los venenos de 12 especies, 6 de ellas distribuidas en México, de los géneros *Diadophis*, *Heterodon*, *Hypsiglena*, *Salvadora*, *Tantilla* y *Trimorphodon*. Todos los venenos poseen actividad proteasa y los venenos de *T. biscutatus lambda* y *Diadophis punctatus regalis* presentaron también actividad PLA2. Ninguno de los venenos mostró actividad hialuronidasa, tipo trombina o tipo kallicreína.

Dada la similitud en composición con los venenos de serpientes de las familias Viperidae y Elapidae y que la potencia letal de los venenos de las especies de colúbridos mexicanos es desconocida, se recomienda tomar precauciones al trabajar con ellas para evitar accidentes.

¿QUÉ SERPIENTE MEXICANA ES MÁS "PELIGROSA"?

Hablar de la “peligrosidad” de una serpiente en una región determinada es un tema complejo, existen muchos factores que influyen para etiquetar a una serpiente como más peligrosa que otra. Por mencionar algunos factores: A) abundancia de la especie en la comunidad; B) temperamento de la especie, es decir, qué tan probable es que la especie se encuentre a la defensiva frente a un posible depredador; C) cantidad de veneno que puede inocular; D) potencia letal del veneno (incluye la composición del veneno), y E) capacidad neutralizante del antiveneno para esa especie. Existen otros factores más que van a influir en mayor o menor medida, por ejemplo, acceso a atención médica, disponibilidad de antiveneno, creencias religiosas, preferencia por acudir a remedios caseros, chamanes y curanderos locales. Los factores mencionados cambiarán en orden de importancia dependiendo la región.

POTENCIA LETAL DE VENENOS DE SERPIENTES MEXICANAS

En estudios de laboratorio es importante conocer la potencia letal de un veneno, existen distintas formas de expresarla, la más usada es la dosis letal media (DL₅₀), definida como la cantidad de veneno necesaria para matar a la mitad de una población animal. La DL₅₀ es una medida que permite comparar la letalidad entre dos o más venenos, y la evaluación de la eficacia de un antiveneno para neutralizar la actividad letal. Es importante aclarar que comparar la DL₅₀ de los venenos solo nos dice cuál es más potente (letal) probado en las mismas condiciones (vía de administración, modelo animal, entre otros) pero no toma en cuenta los factores mencionados en la sección 7.

Teniendo en cuenta lo anterior, los venenos con DL₅₀ más bajas (venenos más potentes) son *Crotalus tigris* (0.052 µg/g), *C. s. scutulatus* (tipo A) (0.098 µg/g), *C. mictlantecuhli* (0.15 µg/g), *Micrurus b. browni* (0.17 µg/g) y *M. laticollaris* (0.6 µg/g), y los venenos menos potentes *C. culminatus* (15.9 µg/g) y *Metlapilcoatlus nummifer* (9.7 µg/g). En la Tabla 3 se muestran las DL₅₀ de algunos de los venenos de varias especies.

ANTIVENENOS MEXICANOS

Hasta la fecha el único tratamiento específico para el tratamiento de una mordedura por serpiente son los antivenenos. Los antivenenos mexicanos son de origen equino y su composición se basa en fragmentos de anticuerpos F(ab')₂. Antivenenos que en la actualidad son muy seguros y para la mayoría de las especies eficaces para neutralizar la actividad letal, así como algunas de las principales actividades bioquímicas y biológicas de los venenos. En el mercado existen dos antivenenos para el tratamiento de la mordedura de víbora: A) Faboterápico Polivalente Antiviperino,

Table 3. Examples of LD₅₀ of Mexican snakes.

Tabla 3. Ejemplos de DL₅₀ de serpientes mexicanas.

Especie	DL ₅₀ (µg/g)	Cita
<i>Agkistrodon bilineatus</i>	1.9	(Román-Domínguez et al., 2019)
<i>A. russeolus</i>	1.2	(Román-Domínguez et al., 2019)
<i>A. taylori</i>	1.4	(Román-Domínguez et al., 2019)
<i>Crotalus culminatus</i> (Morelos)	15.9	(Castro et al., 2013)
<i>C. culminatus</i> (Morelos)	8.53	(Castro et al., 2013)
<i>C. mictlantecuhli</i>	0.18	(Castro et al., 2013)
<i>C. polystictus</i>	5.5	(Mackessy et al., 2018a)
<i>C. polystictus</i> (cría)	4.5	(Mackessy et al., 2018a)
<i>C. ruber lucasensis</i>	6.8	(Pozas-Ocampo et al., 2020)
<i>C. s. scutulatus</i> "A +B"	0.136	(Borja et al., 2018a)
<i>C. s. scutulatus</i> "A"	0.092	(Borja et al., 2018a)
<i>C. s. scutulatus</i> "B"	1.09	(Borja et al., 2018a)
<i>C. tigris</i>	0.052	Generada para este trabajo
<i>C. tzabcan</i> (Chetumal)	1.8	(Castro et al., 2013)
<i>C. tzabcan</i> (Mérida)	8.2	(Castro et al., 2013)
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i>	6.9	(García-Osorio et al., 2020)
<i>Metlapilcoatlus nummifer</i> (cría)	9.7	(García-Osorio et al., 2020)
<i>Micruroides e.</i> <i>euryxanthus</i>	1.39	(Bénard-Valle et al., en revisión)
<i>Micrurus b. browni</i>	0.17	(Bénard-Valle et al., 2020)
<i>M. laticollaris</i>	0.6	(Carbajal, 2014)
<i>M. tener</i>	1.2	(Bénard-Valle et al., 2014)
<i>Mixcoatlus melanurus</i>	0.82	(Neri-Castro et al., 2020)
<i>Ophryacus smaragdinus</i>	1.45	(Neri-Castro et al., 2019b)
<i>O. spehnophrys</i>	0.88	(Neri-Castro et al., 2019b)
<i>O. undulatus</i>	3.05	(Neri-Castro et al., 2019b)

DL₅₀: Dosis letal media, expresada como miligramos de veneno por miligramo de ratón.

"A", "B" y "A+B" son letras que identifican a los venenos tipo II, I y I+II, respectivamente.

Los venenos son de adultos, excepto los que tienen "cría".

fabricado por BIRMEX y cuyos inmunógenos son el veneno de *Bothrops asper* y *C. basiliscus*; B) Antivipmyn, producido por el Instituto Bioclon de los Laboratorios Silanes que usa los venenos de *B. asper* y *C. simus* como inmunógenos. Por otro lado, sólo existe un antiveneno para la mordedura de serpiente de coral, Coralmyn, de Bioclon, que utiliza veneno de *M. nigrocinctus*.

Los dos antivenenos, si bien son seguros, pueden mejorarse en cuanto a su capacidad neutralizante, tanto para cubrir los envenenamientos de las especies, como sus variantes geográficas y ontogénicas. En estudios de laboratorio, los venenos de especies neurotóxicas son bien neutralizados, mientras que especies como *C. culminatus*, *C. molossus nigrescens* y *M. nummifer* son difíciles de neutralizar, por lo que requieren que la cantidad de antiveneno que se debe neutralizar sea mayor. Una de las moléculas que los antivenenos no neutralizan es crotamina así que venenos con porcentajes altos de ésta serán mal neutralizados, tal es el caso de jóvenes de *C. molossus nigrescens* y *C. totonacus*, y posiblemente otras cascabeles que la contengan, jóvenes o adultas.

Aunque no se habló de los lagartos venenosos del género *Heloderma* es importante mencionar que no existe antiveneno para estas mordeduras, lo mismo para colúbridos, por lo que, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ACCIDENTE OFÍDICO EN MÉXICO

Al igual que en muchos otros países, en México los datos epidemiológicos referentes a envenenamientos por animales en general son deficientes. La incidencia de este tipo de accidentes empezó a ser registrada en el 2003 en los reportes epidemiológicos semanales del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), que pertenece a la Secretaría de Salud (SINAVE, 2019). El SINAVE recaba información de 20,005 unidades prestadoras de servicios de salud tanto públicos como privados. Esto representa el 49.9% de las 40,069 unidades prestadoras de servicios médicos registradas en el Catálogo de Clave Única de Establecimientos de Salud (CLUES), que pertenece a la Secretaría de Salud (http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinavis/s_clues.html).

En el país, se registraron un promedio de 3,893 envenenamientos por serpiente por año entre el 2003 y 2019, sin embargo, estos datos son subestimados ya que en algunas comunidades las personas mordidas son tratadas por curanderos y chamanes, además de un gran número de unidades prestadoras de servicio que no recaban información en el SINAVE. Estos registros proveen pocos datos sobre la naturaleza de los accidentes, pues mencionan solamente el

número de casos por municipio en donde los pacientes son atendidos, pero no registran la localidad en el que el paciente fue mordido, esto ocasiona un sesgo ya que los registros se realizan generalmente en los hospitales de las ciudades cercanas. Por otro lado, aunque se registra el sexo de la persona involucrada (Figura 1) no se registra la edad, la parte del cuerpo afectada, el desarrollo del envenenamiento, etcétera. Con los datos disponibles, puede observarse el mayor número de casos ocurrieron en los estados de Oaxaca, Veracruz, San Luis Potosí, Puebla e Hidalgo, mientras que el estado de Aguascalientes tiene, en promedio, el menor número de casos anuales. También, es evidente que en todos los estados existe una mayor incidencia en personas de sexo masculino, el porcentaje total del sexo masculino fue de 66.3% mientras que el femenino de 33.7%. No hay estudios que expliquen esta alta incidencia en hombres, sin embargo, se puede estar relacionado a que los hombres realizan principalmente actividades agrícolas, ganaderas y otras que implican presencia constante en zonas de campo. En pacientes recibidos en el Hospital General Norberto Treviño en Ciudad Victoria, Tamaulipas, varios pacientes reportan haber sido mordidos tratando de manipular o matar a las serpientes, lo cual incrementa la probabilidad de ser mordidos, esto sucede en menor medida con las mujeres (Figura 1).

Respecto a la época del año en que ocurren estos accidentes, se ha observado que existe una mayor cantidad de casos en los meses de julio, agosto y octubre en la zona centro y norte del país y en los meses de agosto, septiembre y octubre en la zona norte (Chippaux, 2017). Esto se correlaciona con la época de lluvias en muchas regiones del país, y por tanto posiblemente con periodos de mayor actividad de muchas especies de serpientes.

Existen algunos reportes epidemiológicos locales, que proporcionan datos sobre las especies de importancia médica en nuestro país. Por ejemplo, Luna-Bauza et al. (2004), reportan que, en la zona de Córdoba, Veracruz, la mayor parte de los envenenamientos involucran víboras, la mayoría *Bothrops asper* con 68.9%. Sin embargo, no existen reportes de este tipo a nivel nacional y la especie involucrada en los envenenamientos generalmente se desconoce. A pesar de que en el reporte no se documenta la especie implicada en el accidente, cada vez es más frecuente que algunos médicos lleven sus registros internos e identifiquen a la especie. En los casos que hemos recibido muchos de los pacientes llegan con la serpiente (generalmente, muerta) o con fotografías de la serpiente lo cual nos permite hacer la correcta identificación. En nuestra experiencia, las especies que ocasionan mayor número de mordeduras en el país son: *Bothrops asper*, *Crotalus atrox*, *C. basiliscus*, *C. culminatus*, *C. tzabcan*, *C. mictlantecuhtli*, *C. molossus* y sus subespecies, *C. simus*

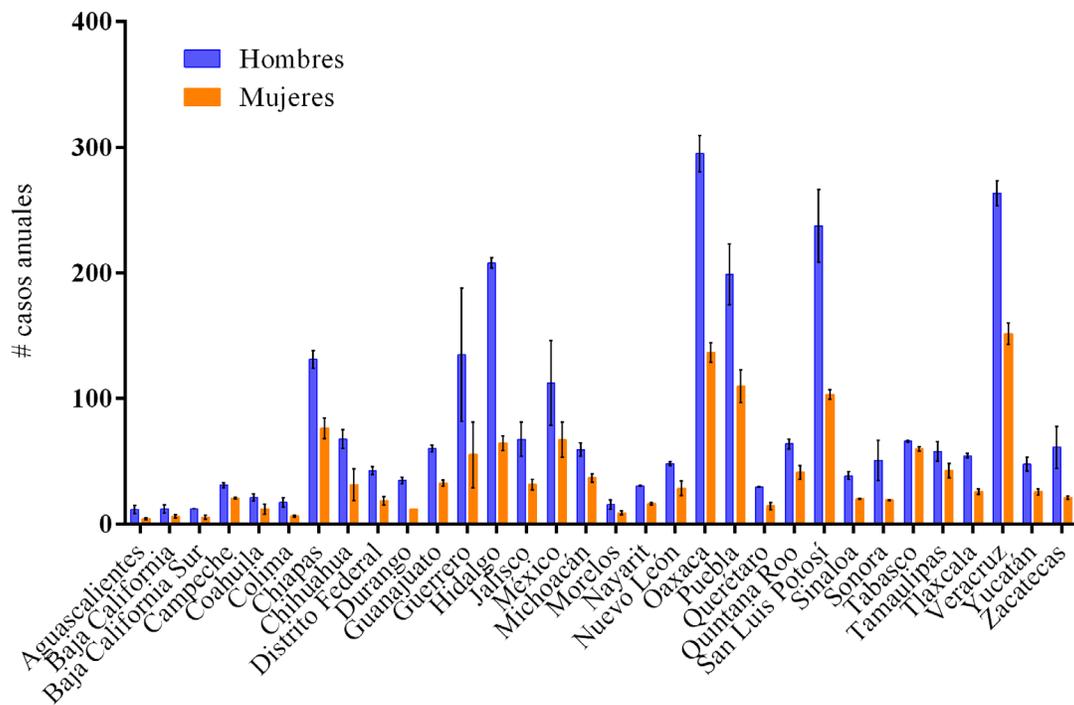


Figure 1. Average annual incidence by state between 2003 and 2019. Error bars represent standard deviation.

Figura 1. Incidencia promedio anual por estado entre los años 2003 y 2019. Las barras de error representan desviación estándar.

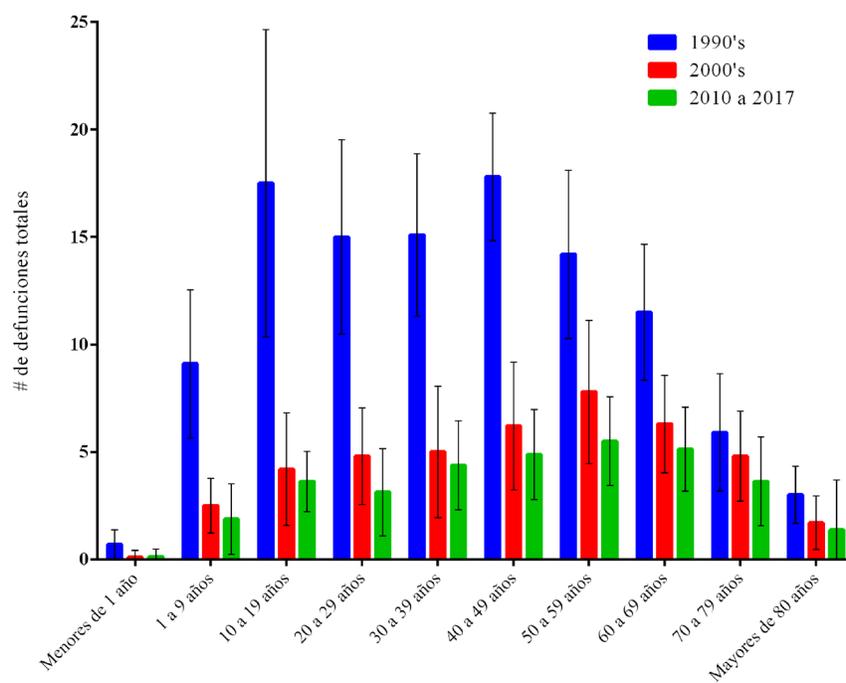


Figure 2. Annual average deaths by age group. Figura 2. Defunciones promedio anuales por grupo de edad.

y *Agkistrodon bilineatus*. Es importante enfatizar que los datos anteriores están basados en los casos clínicos que recibimos o de los que tenemos conocimiento directo.

La información de la mortalidad ocasionada por estos envenenamientos, la cual es recabada y publicada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), es más sólida que la previamente mencionada. Los datos aquí presentados consisten en defunciones registradas como “contacto traumático con serpiente o lagarto venenoso” (Código ICD10/12 X-201 a X-209) y “envenenamiento y reacciones tóxicas causadas por serpiente o lagarto venenosos” (Código ICD-9 9050). En la década de 1990, el número de defunciones promedio por año fue de 110.8, con una desviación estándar (DS) de 20. La mortalidad disminuyó significativamente durante la primera década del 2000, cuando se presentaron en promedio, $DS = 43.8 \pm 12.1$ defunciones al año, y ha bajado en la segunda década (Promedio 2010 a 2017, $DS = 34 \pm 6.6$ defunciones anuales). Es interesante notar que la disminución más drástica en la mortalidad se dio en niños (menores de 19 años) y adultos menores de 50 años, pero se mantuvo similar en adultos mayores de 50 años. No se observó una mortalidad mayor en un grupo de edad particular (Figura 2). Dado que la incidencia se ha mantenido relativamente estable desde el año 2003, puede suponerse que la disminución en mortalidad se debe a mejoras en la calidad y disponibilidad de

los tratamientos disponibles. La generalización del uso de los faboterápicos, que comenzó en el año 1997 (Alagón, 2002), es uno de los factores más importantes en este sentido.

La incidencia de mordeduras de serpiente en las distintas zonas del país, así como los desenlaces de estos envenenamientos, son afectados por una gran variedad de factores. Entre ellos se destacan factores socioeconómicos, que afectan directamente la calidad y disponibilidad de los tratamientos, así como factores biológicos como diversidad de especies y abundancia de serpientes presentes en una región. En la Figura 3 se muestra la tasa de incidencia y mortalidad por estado y por zona del país. De esta manera, puede observarse que la zona sureste del país es la de mayor riesgo en cuanto a incidencia y mortalidad. Históricamente se menciona que *Bothrops asper* ocasiona entre el 50 y 60% de los envenenamientos en el país, sin embargo, al analizar el promedio de la incidencia del 2003 al 2019 en los estados donde se distribuye (Campeche, Chiapas, Hidalgo, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz y Yucatán) (Campbell & Lamar, 2004) se demuestra que ocurren el 55% de los accidentes a nivel nacional, sin embargo, no todas las mordeduras son ocasionadas por *B. asper* (hasta la fecha no existen registros de las especies involucradas), sumado a esto, es importante mencionar que en los estados de Hidalgo, Querétaro, Puebla, San Luis Potosí

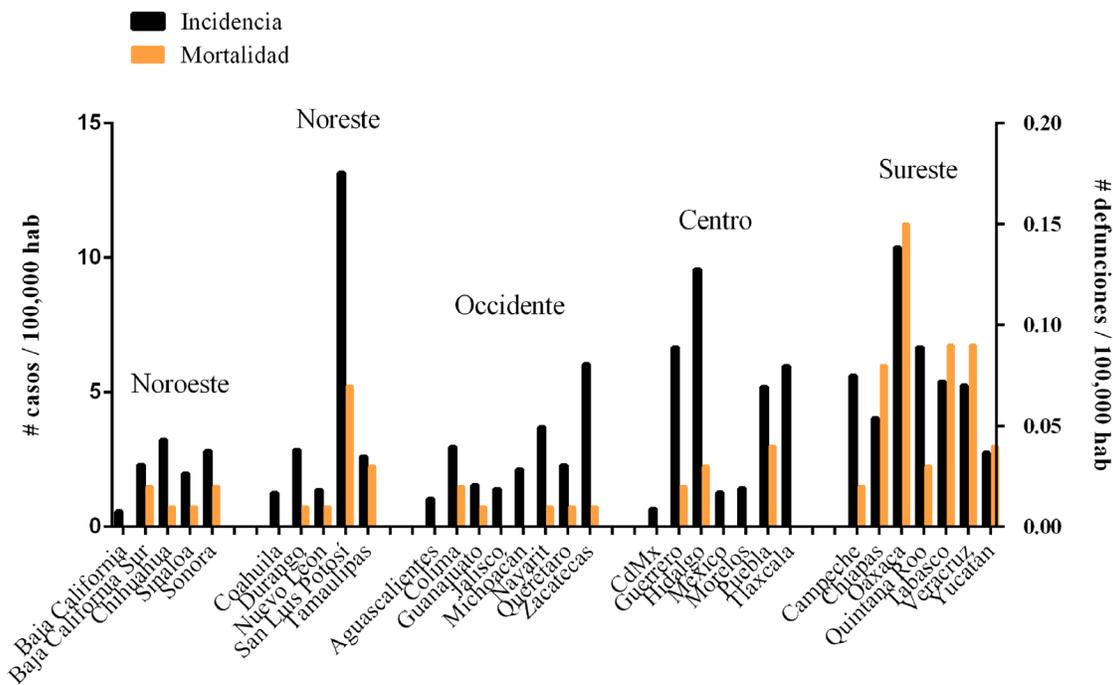


Figure 3. Incidence and mortality rate from snake bite. Annual average 2013 to 2018.

Figura 3. Tasa de incidencia y mortalidad por mordedura de serpiente. Promedio anual 2013 a 2018.

y Tamaulipas la distribución de *B. asper* es muy limitada, estos estados acumulan el 27.4% de los accidentes a nivel nacional, por lo que estimamos que las mordeduras ocasionadas por ésta nauyaca deben ser entre 20 y 30% de la incidencia nacional. Sin embargo, estas son estimaciones basadas en nuestra experiencia. Consideramos importante mencionarlo dado que son los únicos datos con los que se cuenta.

Los estados en la zona centro y occidente, por otro lado, presentan incidencias medias a altas, pero tasas de mortalidad mucho menores. Esta diferencia entre las zonas del país podría deberse a una gran cantidad de factores, entre los que podrían destacar: A) una mejor atención del accidente ofídico; B) disponibilidad de antiveneno; C) creencias que favorecen acudir con curanderos locales en algunas regiones; y D) especie de mayor abundancia (incluye el tipo de veneno); entre otros. Lo anterior refleja la importancia de realizar estudios epidemiológicos, etnoherpetológicos y culturales que permitan identificar zonas prioritarias para trabajar en cuanto al mejoramiento de acceso a sistemas de salud, la distribución de fáboterápicos, divulgación de la importancia de las serpientes en los ecosistemas y mejoramiento de la cobertura de los antivenenos.

Finalmente, es importante mejorar los registros epidemiológicos que incluyan datos de la especie involucrada, grado del envenenamiento, número de viales de antiveneno aplicados y secuelas del envenenamiento. Sin información correcta y adecuada no se pueden mejorar los antivenenos ni el tratamiento adicional.

CONCLUSIÓN

El estudio de los venenos de serpientes mexicanas es muy importante y está generando datos útiles para distintas áreas del conocimiento tanto en las áreas clínica, farmacéutica y biotecnológica, como en su biología (Fig. 4).

Agradecimientos.— Algunos proyectos realizados por nuestro grupo de venenos de serpientes ha sido parcialmente financiados por PAPIIT-DGAPA IN207218 y CONACyT-FORDECYT No. 303045 y No 1715618. Agradecemos a Vanessa Gómez Zarzosa por la ayuda en la realización de la tabla 1.

LITERATURA CITADA

- Aird, S.D., N. da Silva, L. Qiu, A. Villar-Briones, V. Saddi, M. Pires de Campos Telles, M., Grau & A. Mikheyev 2017. Coralsnake venomomics: Analyses of venom gland transcriptomes and proteomes of six Brazilian taxa. *Toxins* 9:2-64.
- Alagón, A. 2002. Anticuerpos seguros y eficaces: La revolución de los nuevos antivenenos. *Revista de la Universidad de México* 617.
- Barber, C.M., G.K. Isbister & W.C. Hodgson. 2013. Alpha neurotoxins. *Toxicon* 66: 47-58.
- Bénard-Valle, M., A. Carbajal-Saucedo, A. De Roodt, E. López-Vera & A. Alagón. 2014. Biochemical characterization of the venom of the coral snake *Micrurus tener* and comparative biological activities in the mouse and a reptile model. *Toxicon* 77:6-15
- Bénard-Valle, M., E. Neri-castro, N. Elizalde-Morales, A. Olvera-Rodríguez, J.L. Strickland, G. Acosta & A. Alagón. n.d. Protein composition and biochemical characterization of venom from Sonoran Coral Snakes (*Micruroides euryxanthus*). En revisión.
- Bénard-Valle, M., E.E. Neri-Castro, M.F. Yañez-Mendoza, B. Lomonte, A. Olvera, F. Zamudio, R. Restano-Cassulini, L.D. Possani, E. Jiménez-Ferrer & A. Alagón. 2020. Functional, proteomic and transcriptomic characterization of the venom from *Micrurus browni browni*: Identification of the first lethal multimeric neurotoxin in coral snake venom. *Journal of Proteomics* 225:103863
- Borja, M., G. Castañeda, J. Espinosa, E. Neri-Castro, A. Carbajal, H. Clement, O. García, & A. Alagón. 2014. Mojave Rattlesnake (*Crotalus scutulatus scutulatus*) with Type B Venom from Mexico. *Copeia* 2014:7-13.
- Borja, M., E. Neri-Castro, G. Castañeda-Gaytán, J.L. Strickland, C.L. Parkinson, J. Castañeda-Gaytán, R. Ponce-López, B. Lomonte, A. Olvera-Rodríguez, A. Alagón & R. Pérez-Morales. 2018a. Biological and proteolytic variation in the venom of *Crotalus scutulatus scutulatus* from Mexico. *Toxins (Basel)* 10:1-19.
- Borja, M., E. Neri-Castro, R. Pérez-Morales, J. Strickland, R. Ponce-López, C. Parkinson, J. Espinosa-Fematt, J. Sáenz-Mata, E. Flores-Martínez, A. Alagón & G. Castañeda-Gaytán, G., 2018b. Ontogenetic Change in the Venom of Mexican Black-Tailed Rattlesnakes (*Crotalus molossus nigrescens*). *Toxins* 10, 501:1-27
- Braga, J.R.M., A.R.C. Jorge, A.D. Marinho, J.A. Silveira, F.A. Nogueira-Junior, M.B. Valle, A. Alagón, R.R.P.P.B. de Menezes, A.M.C. Martins, L.X. Feijão, H.S.A. Monteiro & R.J.B. Jorge, , 2020. Renal effects of venoms of Mexican coral snakes *Micrurus browni* and *Micrurus laticollaris*. *Toxicon* 181:45-52.
- Bucarety, F., E. Mello de Capitani, J.V. Ronan, C.K Rodrigues, M. Zannin, Jr. N.J. da Silva, L.L. Casais-E-Silva & S. Hyslop. 2016.

- Coral snake bites (*Micrurus* spp.) in Brazil: a review of literature reports. *Clinical Toxicology* 54: 222-234.
- Calvete, J.J., A. Pérez, B. Lomonte, E.E Sánchez & L. Sanz. 2012. Snake venomomics of *Crotalus tigris*: The minimalist toxin arsenal of the deadliest neartic rattlesnake venom. Evolutionary clues for generating a pan-specific antivenom against crotalid type II venoms. *Journal of Proteome Research* 11:1382-1390.
- Calvete, J.J., L. Sanz, Y. Angulo, B. Lomonte & J.M. Gutiérrez. 2009. Venoms, venomomics, antivenomics. *FEBS Letters* 583:1736-1743.
- Campbell, J.A. & W.W. Lamar. 2004. The venomous reptiles of the Western Hemisphere. Cornell University Press, Ithaca, New York, USA.
- Carbajal-Márquez, R.A., J.R. Cedeño-vázquez, A. Martínez-arce, E. Neri-Castro & S.C.M.-M. Rabet. 2020. Accessing cryptic diversity in Neotropical rattlesnakes (Serpentes: Viperidae: *Crotalus*) with the description of two new species. *Zootaxa* 4729:451-481.
- Carbajal-Saucedo, A., R.S. Floriano, C.A. Dal Belo, A. Olvera-Rodríguez, A. Alagón & L. Rodrigues-Simioni. 2013a. Neuromuscular activity of *Micrurus laticollaris* (Squamata: Elapidae) venom in Vitro. *Toxins (Basel)*. 63:59-370.
- Carbajal-Saucedo, A., E. López-Vera, M. Bénard-Valle, E.N. Smith, F. Zamudio, A.R. de Roodt & A. Olvera-Rodríguez. 2013b. Isolation, characterization, cloning and expression of an alpha-neurotoxin from the venom of the Mexican coral snake *Micrurus laticollaris* (Squamata: Elapidae). *Toxicon* 66:64-74.
- Carbajal, A., 2014. Caracterización biológica, bioquímica e inmunoquímica del veneno de *Micrurus laticollaris*: bases para el desarrollo del antiveneno de amplio espectro contra coralillos. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Castro, E.N., B. Lomonte, M. del Carmen Gutiérrez, A. Alagón & J.M. Gutiérrez. 2013. Intraspecific variation in the venom of the rattlesnake *Crotalus simus* from Mexico: Different expression of crotoxin results in highly variable toxicity in the venoms of three subspecies. *Journal of Proteomics* 87:103-121.
- Chen, Y.H., Y.M. Wang, M.J. Hseu & I.H. Tsai. 2004. Molecular evolution and structure-function relationships of crotoxin-like and asparagine-6-containing phospholipases A 2 in pit viper venoms. *Biochemical Journal* 381:25-34.
- Chippaux, J.P. 2017. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. *PLoS PLOS Neglected Tropical Diseases*. 11:e0005662.
- Chippaux, J.P., A. Massougbodji & A.G. Habib. 2019. The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: A sub-Saharan Africa plan. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 7:e837
- De Roodt, A.R., N.R. Lago & R.P. Stock. 2012. Myotoxicity and nephrotoxicity by *Micrurus* venoms in experimental envenomation. *Toxicon* 59:356-364.
- Deshwal, A., P. Phan, R. Kannan & S.K. Thallapuranam. 2020. Patterns in Protein Components Present in Rattlesnake Venom : A Meta-Analysis 17-22.
- Dowell, N.L., M.W. Giorgianni, S. Griffin, V.A. Kassner, J.E. Selegue, E.E Sanchez & S.B. Carroll. 2018. Extremely Divergent Haplotypes in Two Toxin Gene Complexes Encode Alternative Venom Types within Rattlesnake Species. *Current Biology* 28: 1016-1026.e4.
- Dowell, N.L., M.W. Giorgianni, V.A. Kassner, J.E. Selegue, E.E. Sanchez & S.B. Carroll. 2016. The Deep Origin and Recent Loss of Venom Toxin Genes in Rattlesnakes. *Current Biology* 26:2434-2445.
- Durban, J., A. Pérez, L. Sanz, A. Gómez, F. Bonilla, S. Rodríguez, D. Chacón, M. Sasa, Y. Angulo, J.M. Gutiérrez & J.J. Calvete. 2013. Integrated "omics" profiling indicates that miRNAs are modulators of the ontogenetic venom composition shift in the Central American rattlesnake, *Crotalus simus simus*. *BMC Genomics* 14:1-17.
- Durban, J., L. Sanz, D. Trevisan-Silva, E. Neri-Castro, A. Alagón & J.J. Calvete. 2017. Integrated Venomomics and Venom Gland Transcriptome Analysis of Juvenile and Adult Mexican Rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. tzabcan*, and *C. culminatus* Revealed miRNA-modulated Ontogenetic Shifts. *Journal of Proteome Research* 16:3370-3390.
- Faure, G. & C. Bon. 1988. Crotoxin, 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* 27:730-738.
- Faure, G., A.L Harvey, E. Thomson, B. Saliou, F. Radvanyi & C. Bon. 1993. Comparison of crotoxin isoforms reveals that stability of

- the complex plays a major role in its pharmacological action. *European Journal of Biochemistry*. 214:491-496.
- Faure, G., B. Saliou, C. Bon, J.L. Guillaume & L. Camoin. 1991. Multiplicity of Acidic Subunit Isoforms of Crotoxin, the Phospholipase A₂ Neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* Venom, Results from Posttranslational Modifications. *Biochemistry* 30:8074-8083.
- Fernández, J., B. Lomonte, L. Sanz, Y. Angulo, J.M. Gutiérrez & J.J. Calvete. 2010. Snake venomomics of bothriechis nigroviridis reveals extreme variability among palm pitviper venoms: Different evolutionary solutions for the same trophic purpose. *Journal of Proteome Research*. 9:4234-4241.
- Fernández, J., N. Vargas-Vargas, D. Pla, M. Sasa, P. Rey-Suárez, L. Sanz, J.M. Gutiérrez, J.J. Calvete & B. Lomonte. 2015. Snake venomomics of *Micrurus alleni* and *Micrurus mosquitensis* from the Caribbean region of Costa Rica reveals two divergent compositional patterns in New World elapids. *Toxicon* 107:217-233.
- Fox, J.W. & S.M.T. Serrano. 2008. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. *FEBS Journal*. 275:3016-3030.
- García-Osorio, B., B. Lomonte, M. Bénard-Valle, J. López de León, L. Román-Domínguez, N. Mejía-Domínguez, F. Lara-Hernández, A. Alagón & E. Neri-Castro. 2020. Ontogenetic changes in the venom of *Metlapilcoatlus nummifer*, the mexican jumping viper. *Toxicon* 184:204-214.
- Ghazaryan, N.A., L. Ghulikyan, A. Kishmiryan, T.V. Andreeva, Y.N. Utkin, V.I. Tsetlin, B. Lomonte & N.M. Ayvazyan. 2015. Phospholipases A₂ from Viperidae snakes: Differences in membranotropic activity between enzymatically active toxin and its inactive isoforms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1848:463-468.
- Glenn, J.L. & R.C. Straight. 1989. Intergradation of two different venom populations of the Mojave rattlesnake (*Crotalus scutulatus*) in Arizona. *Toxicon* 27:411-418.
- Gren, E.C.K., W. Kelln, C. Person, J.G. McCabe, R. Kornhauser, A.J. Hart, K. Erbas-White, L.R. Pompe & W.K. Hayes. 2017. Geographic Variation of Venom Composition and Neurotoxicity in the Rattlesnakes *Crotalus oreganus* and *C. helleri*: Assessing the Potential Roles of Selection and Neutral Evolutionary Processes in Shaping Venom Variation. Pp. 228-252. *The Biology of Rattlesnakes II*.
- Guerrero-Garzón, J.F., M. Bénard-Valle, R. Restano-Cassulini, F. Zamudio, G. Corzo, A. Alagón, A. Olvera-Rodríguez. 2018. Cloning and sequencing of three-finger toxins from the venom glands of four *Micrurus* species from Mexico and heterologous expression of an alpha-neurotoxin from *Micrurus diastema*. *Biochimie* 147:114-121.
- Gutiérrez, J.M. 2002. Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. *Revista de Biología Tropical*. 50:377-394.
- Gutiérrez, J.M., T. Escalante, A. Rucavado & C. Herrera. 2016a. Hemorrhage caused by snake venom metalloproteinases: A journey of discovery and understanding. *Toxins (Basel)* 8,93:1-19
- Gutiérrez, J.M., T. Escalante, A. Rucavado, C. Herrera & J.W. Fox. 2016b. 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)*. 8.
- Gutiérrez, J.M. & A. Rucavado. 2000. Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage. *Biochimie* 82:841-850.
- Gutiérrez, J.M., A. Rucavado, T. Escalante & C. Díaz. 2005. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: Biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon* 45:997-1011.
- Gutiérrez, J.M., D. Williams, H.W. Fan & D.A. Warrell. 2010. Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon* 56:1223-1235.
- Harris, J.B. & T. Scott-Davey. 2013. Secreted phospholipases A₂ of snake venoms: Effects on the peripheral neuromuscular system with comments on the role of phospholipases A₂ in disorders of the CNS and their uses in industry. *Toxins (Basel)*. 5:2533-2571.
- Herrera, C., T. Escalante, M.B. Voisin, A. Rucavado, D. Morazán, J.K.A. Macêdo, J.J. Calvete, L. Sanz, S. Nourshargh, J.M. Gutiérrez & J.W. Fox. 2015. Tissue Localization and Extracellular Matrix Degradation by PI, PII and PIII Snake Venom Metalloproteinases: Clues on the Mechanisms of Venom-Induced Hemorrhage. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9:1-20.

- Hill, R.E. & S.P. Mackessy. 2000. Characterization of venom (Duvernoy's secretion) from twelve species of colubrid snakes and partial sequence of four venom proteins. *Toxicon* 38:1663-1687.
- Jadin, R.C., E.N. Smith & J.A. Campbell. 2011. Unravelling a tangle of Mexican serpents: a systematic revision of highland pitvipers. *Zoological Journal of the Linnean Society* 163:943-958.
- Juckett, G. & J.G. Hancox. 2002. Venomous Snakebites in the United States: Management Review and Update. *American Family Physician* 65:1367-1374.
- Kini, R.M. 2003. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A2 enzymes. *Toxicon* 42:827-40.
- Kini, R.M. & Evans, H.J. 1992. Structural domains in venom proteins: Evidence that metalloproteinases and nonenzymatic platelet aggregation inhibitors (disintegrins) from snake venoms are derived by proteolysis from a common precursor. *Toxicon* 30:265-293.
- Kini, R.M., H.J. Evans. 1989. A model to explain the pharmacological effects of snake venom phospholipases A2. *Toxicon* 27:613-635.
- Kini, R.M. & H.J. Evans. 1987. Structure-function relationships of phospholipases. The anticoagulant region of phospholipases A2. *Journal of Biological Chemistry* 262: 14402-14407.
- Lawson, R., J.B. Slowinski, B.I. Crother & F.T. Burbrink. 2005. Phylogeny of the Colubroidea (Serpentes): New evidence from mitochondrial and nuclear genes. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 37:581-601.
- Lomonte, B., Y. Angulo & L. Calderón. 2003. An overview of lysine-49 phospholipase A2 myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon* 42:885-901.
- Lomonte, B. & J. Gutiérrez. 1989. A new muscle damaging toxin, myotoxin II, from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon* 27:725-733.
- Lomonte, B., D. Mora-Obando, J. Fernández, L. Sanz, D. Pla, J. María Gutiérrez & J.J. Calvete. 2015a. First crotoxin-like phospholipase A2 complex from a New World non-rattlesnake species: Nigroviriditoxin, from the arboreal Neotropical snake *Bothriechis nigroviridis*. *Toxicon* 93:144-154.
- Lomonte, B., D. Pla, M. Sasa, W.C. Tsai, A. Solórzano, J.M. Ureña-Díaz, M.L. Fernández-Montes, D. Mora-Obando, L. Sanz, J.M. Gutiérrez, J.J. Calvete. 2014. Two color morphs of the pelagic yellow-bellied sea snake, *Pelamis platura*, from different locations of Costa Rica: Snake venomomics, toxicity, and neutralization by antivenom. *Journal of Proteomics* 103:137-152.
- Lomonte, B. & J. Rangel. 2012. Snake venom Lys49 myotoxins: From phospholipases A2 to non-enzymatic membrane disruptors. *Toxicon* 60:520-530.
- Lomonte, B., P. Rey-Suárez, J. Fernández, M. Sasa, D. Pla, N. Vargas, M. Bénard-Valle, L. Sanz, C. Corrêa-Netto, V. Núñez, A. Alape-Girón, A. Alagón, J.M. Gutiérrez & J.J. Calvete. 2016. Venoms of *Micrurus* coral snakes: Evolutionary trends in compositional patterns emerging from proteomic analyses. *Toxicon* 122:7-25.
- Lomonte, B., W.C. Tsai, F. Bonilla, A. Solórzano, G. Solano, Y. Angulo, J.M. Gutiérrez & J.J. Calvete. 2012. Snake venomomics and toxicological profiling of the arboreal pitviper *Bothriechis supraciliaris* from Costa Rica. *Toxicon* 59:592-599.
- Luna-Bauza M., E., G. Martínez-Ponce & A. C. S. Hernández. 2004. Mordeduras por serpiente. Panorama epidemiológico de la zona de Córdoba, Veracruz. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 47:149-153.
- Mackessy S.P., J. Leroy, E. Mociño-Deloya, K. Setser, R. Bryson & A. Saviola. 2018a. Venom Ontogeny in the Mexican Lance-Headed Rattlesnake (*Crotalus polystictus*). *Toxins (Basel)*. 10, 271:1-19.
- Mackessy, S.P., 2008. Venom composition in rattlesnakes: Trends and biological significance. Pp. 495-510. In: W. K. Hayes, K. R. Beaman, M. D. Cardwell, and S.P.B. (Ed.), *The Biology of Rattlesnakes*. Loma Linda, California.
- Mackessy, S.P., 2002. Biochemistry and Pharmacology of Colubrid Snake Venoms. *J. Journal of Toxicology Toxin Reviews* 21:43-83.
- Massey, D.J., J.J. Calvete, E.E. Sánchez, L. Sanz, K. Richards, R. Curtis & K. Boesen. 2012. Venom variability and envenoming severity outcomes of the *Crotalus scutulatus scutulatus* (Mojave rattlesnake) from Southern Arizona. *Journal of Proteomics* 75: 2576-2587.
- Matsui, T., Y. Fujimura, K. Titani. 2000. Snake venom proteases affecting hemostasis and thrombosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* 1477:146-156.

- Montecucco, C., J.M. Gutiérrez & B. Lomonte. 2008. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: Common aspects of their mechanisms of action. *Cellular and Molecular Life Sciences* 65:2897-2912.
- Neri-Castro, E., A. Hernández-Dávila, A. Olvera-Rodríguez, H. Cardoso-Torres, M. Bénard-Valle, E. Bastiaans, O. López-Gutiérrez & A. Alagón. 2019a. Detection and quantification of a β -neurotoxin (crotoxin homologs) in the venom of the rattlesnakes *Crotalus simus*, *C. culminatus* and *C. tzabcan* from Mexico. *Toxicon X* 2:100007.
- Neri-Castro, E., B. Lomonte, M. Valdés, R. Ponce-López, M. Bénard-Valle, M. Borja, J.L. Strickland, J.M. Jones, C. Grünwald, F. Zamudio & A. Alagón. 2019b. Venom characterization of the three species of *Ophryacus* and proteomic profiling of *O. sphenophrys* unveils Sphenotoxin, a novel Crotoxin-like heterodimeric β -neurotoxin. *Journal of Proteomics* 192:196-207.
- Neri-Castro, E., L. Sanz, A. Olvera-Rodríguez, M. Bénard-Valle, A. Alagón & J.J. Calvete. 2020. Venomics and biochemical analysis of the black-tailed horned pitviper, *Mixcoatlus melanurus*, and characterization of Melanurutoxin, a novel crotoxin homolog. *Journal of Proteomics* 225:103865.
- Nirthanan, S. & M.C.E. Gwee. 2004. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. *Journal of Pharmacological Sciences*. 94:1-17.
- Pozas-Ocampo, I.F., A. Carbajal-Saucedo, A.B. Gatica-Colima, A. Cordero-Tapia & G. Arnaud-Franco. 2020. Toxicological comparison of *Crotalus ruber lucasensis* venom from different ecoregions of the Baja California Peninsula. *Toxicon* 187:111-115.
- Reyes-Velasco, J., R.H. Adams, S. Boissinot, C.L. Parkinson, J.A. Campbell, T.A. Castoe, E.N. Smith. 2020. Genome-wide SNPs clarify lineage diversity confused by coloration in coral snakes of the *Micrurus diastema* species complex (Serpentes: Elapidae). *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 147:106770.
- Rivas-Mercado, E., E. Neri-Castro, M. Bénard-Valle, A.I. Hernández-Dávila, F. Zamudio & A. Alagón. 2017. General characterization of the venoms from two species of rattlesnakes and an intergrade population (*C. lepidus* x *aquilus*) from Aguascalientes and Zacatecas, Mexico. *Toxicon* 138:191-195.
- Rivas-Mercado, E., E. Neri-Castro, M. Bénard-Valle, A. Rucavado-Romero, A. Olvera Rodríguez, F. Zamudio Zuñiga, A. Alagón & L. Garza Ocañas. 2020. Disintegrins extracted from totonacan rattlesnake (*Crotalus totonacus*) venom and their anti-adhesive and anti-migration effects on MDA-MB-231 and HMEC-1 cells. *Toxicology in Vitro* 65:104809.
- Rokyta, D.R., K.P. Wray, J.J. McGivern & M.J. Margres. 2015. The transcriptomic and proteomic basis for the evolution of a novel venom phenotype within the Timber Rattlesnake (*Crotalus horridus*). *Toxicon* 98:34-48.
- Roldán-Padrón, O., J. Castro-Guillén, J. García-Arredondo, M. Cruz-Pérez, L. Díaz-Peña, C. Saldaña, A. Blanco-Labra & T. García-Gasca. 2019. Snake Venom Hemotoxic Enzymes : Biochemical Comparison between *Crotalus* Species from Central Mexico. *Molecules* 24:1-16.
- Román-Domínguez, L., E. Neri-Castro, H. Vázquez López, B. García-Osorio, I.G. Archundia, J.A. Ortiz-Medina, V.L. Petricevich, A. Alagón & M. Bénard-Valle. 2019. Biochemical and immunochemical characterization of venoms from snakes of the genus *Agkistrodon*. *Toxicon X* 4:100013.
- Roze, J.A. 1996. Coral Snakes of the Americas Biology Identification and Venoms. Krieger Publishing Company, Malabar, USA.
- Russell, F.E., 1967. Bites by the sonoran coral snake *Micruroides euryxanthus*, *Toxicon*. Persamon Press Ltd.
- Sánchez, M., G. Solano, M. Vargas, F. Reta-Mares, E. Neri-Castro, A. Alagón, A. Sánchez, M. Villalta, G. León, Á. Segura. 2020. *Toxicon* Toxicological profile of medically relevant *Crotalus* species from Mexico and their neutralization by a *Crotalus basiliscus* / *Bothrops asper* antivenom. *Toxicon* 179:92-100.
- Saviola, A.J., C.M. Modahl & S.P. Mackessy. 2015. Disintegrins of *Crotalus simus tzabcan* venom: Isolation, characterization and evaluation of the cytotoxic and anti-adhesion activities of tzabcanin, a new RGD disintegrin. *Biochimie* 116:92-102.
- Segura, Á., M. Herrera, F. Reta Mares, C. Jaime, A. Sánchez, M. Vargas, M. Villalta, A. Gómez, J.M. Gutiérrez & G. León. 2017. Proteomic, toxicological and immunogenic characterization of Mexican west-coast rattlesnake (*Crotalus basiliscus*) venom and its immunological relatedness with the venom of Central American rattlesnake (*Crotalus simus*). *Journal of Proteomics* 158:62-72.
- Serrano, S.M.T., 2013. The long road of research on snake venom serine proteinases. *Toxicon* 62:19-26.

- SINAVE, 2019. Boletín Epidemiológico. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2003 a 2019.
- Strickland, J.L., A.J. Mason, D.R. Rokyta & C.L. Parkinson. 2018. Phenotypic variation in Mojave Rattlesnake (*Crotalus scutulatus*) venom is driven by four toxin families. *Toxins (Basel)*. 10,4:1-23.
- Sunagar, K., E.A.B. Undheim, H. Scheib, E.C.K. Gren, C. Cochran, C.E. Person, I. Koludarov, W. Kelln, W.K. Hayes, G.F. King, A. Antunes & B.G. Fry. 2014. Intraspecific venom variation in the medically significant Southern Pacific Rattlesnake (*Crotalus oreganus helleri*): Biodiscovery, clinical and evolutionary implications. *Journal of Proteomics* 99:68-83.
- Tasoulis, T. & G.K. Isbister. 2017. A Review and Database of Snake Venom Proteomes. *Toxins (Basel)*. 9.
- Teixeira, C.F.P., E.C.T. Landucci, E. Antunes, M. Chacur & Y. Cury. 2003. Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A2. *Toxicon* 42:947-962.
- Terra, R.M.S., A.F.M. Pinto, J.A. Guimarães & J.W. Fox. 2009. Proteomic profiling of snake venom metalloproteinases (SVMPs): Insights into venom induced pathology. *Toxicon* 54:836-844.
- Tu, A.T., T.S. Lin & A.L. Bieber. 1975. Purification and chemical characterization of the major neurotoxin from the venom of *Pelamis platurus*. *Biochemistry* 14:3408-3413.
- Uetz, P. & J. Hosek (Eds.). 2020. The Reptile Database. <http://www.reptile-database.org>, [Consultado en Septiembre 2020].
- Urdaneta, A.H., F. Bolaños & J.M. Gutiérrez. 2004. Feeding behavior and venom toxicity of coral snake *Micrurus nigrocinctus* (Serpentes: Elapidae) on its natural prey in captivity. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part B: Biochemistry & Molecular Biology C* 138:485-492.
- Vélez, S.M., M. Salazar, H. Acosta de Patiño, L. Gómez, A. Rodríguez, D. Correa, J. Saldaña, D. Navarro, B. Lomonte, R. Otero-Patiño & J.M. Gutiérrez. 2017. Geographical variability of the venoms of four populations of *Bothrops asper* from Panama: Toxicological analysis and neutralization by a polyvalent antivenom. *Toxicon* 132:55-61.
- Wu, C.H., H. Huang, L.S.L. Yeh & W.C. Barker. 2003. Protein family classification and functional annotation. *Computational Biology and Chemistry* 27:37-47.
- Xiao, H., H. Pan, K. Liao, M. Yang & C. Huang. 2017. Snake Venom PLA2, a Promising Target for Broad-Spectrum Antivenom Drug Development. *BioMed Research International* 2017.
- Zaher, H., R.W. Murphy, J.C. Arredondo, R. Graboski, P.R. Machado-Filho, K. Mahlow, G.G. Montingelli, A.B. Quadros, N.L. Orlov, M. Wilkinson, Y.P. Zhang & F.G. Grazziotin. 2019. Large-scale molecular phylogeny, morphology, divergence-time estimation, and the fossil record of advanced caenophidian snakes (Squamata: Serpentes). *PLoS ONE* 14,5:e0216148.
- Zancolli, G. & N.R. Casewell. 2020. Venom Systems as Models for Studying the Origin and Regulation of Evolutionary Novelty. *Molecular Biology and Evolution* 37:2777-2790.
- Zavala, J.T., J. Gerardo, D. Sánchez, J. Trinidad, S. Vega, D.R. Sánchez, L. Castillo. 2002. Serpientes y reptiles de importancia médica en México. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 45:212-219.



Figure 4. *Crotalus culminatus*, Morelos, México. Photo: Edgar Neri.

Figura 4. *Crotalus culminatus*, Morelos, México. Foto: Edgar Neri.

