**DISEÑO DE UN MODELO DE DIAGNÓSTICO PARA LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN PACIENTES CON MORDEDURA DE SERPIENTES DEL GRUPO BOTHROPS (ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO).**

**ESTUDIANTE**

**LINA MARIA PEÑA ACEVEDO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**FABIAN ALBERTO JAIMES BARRAGÁN**

**AÑO**

**2024**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

TABLA DE CONTENIDO

[PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 6](#_Toc163663830)

[JUSTIFICACIÓN. 9](#_Toc163663831)

[PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 11](#_Toc163663832)

[OBJETIVOS. 11](#_Toc163663833)

[4.1 Objetivo general. 11](#_Toc163663834)

[4.2 Objetivos específicos 11](#_Toc163663835)

[MARCO TEÓRICO 12](#_Toc163663836)

[Contexto epidemiológico de la MS. 12](#_Toc163663837)

[Efecto clínico de las toxinas del veneno de serpiente. 12](#_Toc163663838)

[Infecciones de piel y tejidos blandos en mordedura de serpiente. 12](#_Toc163663839)

[DEFINICIÓN DE INFECCIÓN. 13](#_Toc163663840)

[MÉTODOS DIAGNÓSTICOS 14](#_Toc163663841)

[PARACLÍNICOS COMO MARCADORES DE INFECCIÓN EN MS 15](#_Toc163663842)

[MODELOS DIAGNÓSTICOS EN IPTB NO RELACIONADAS CON MS. 17](#_Toc163663843)

[METODOLOGÍA 18](#_Toc163663844)

[TIPO DE ESTUDIO 18](#_Toc163663845)

[a. REVISIÓN DE LA LITERATURA 18](#_Toc163663846)

[b. CONSENSO DE EXPERTOS: 21](#_Toc163663847)

[c. DESARROLLO DE UN MODELO DIAGNÓSTICO DE IPTB EN MS POR MEDIO DE UN ESTUDIO TRANSVERSAL RETROSPECTIVO: 23](#_Toc163663848)

[d. VALIDACIÓN EXTERNA (PROSPECTIVA) DEL MODELO DIAGNÓSTICO DE IPTB EN MS: 28](#_Toc163663849)

[ASPECTOS ÉTICOS 33](#_Toc163663850)

[CRONOGRAMA 33](#_Toc163663851)

[PRESUPUESTO 33](#_Toc163663852)

[RESULTADOS ESPERADOS 35](#_Toc163663853)

[Relacionados con la generación de nuevo conocimiento: 35](#_Toc163663854)

[Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional: 35](#_Toc163663855)

[Relacionados con la apropiación social del conocimiento: 35](#_Toc163663856)

[PROCESO DE DIVULGACIÓN 35](#_Toc163663857)

[ABREVIATURAS 37](#_Toc163663858)

[GLOSARIO 37](#_Toc163663859)

[TABLA DE VARIABLES 40](#_Toc163663860)

[BIBLIOGRAFIA 45](#_Toc163663861)

[ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA EN EL MEDLINE 53](#_Toc163663862)

[ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO 54](#_Toc163663863)

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la mordedura de serpiente (MS) como una enfermedad tropical desentendida (1). En Colombia en el 2022, ocurrieron 5628 casos, el 68% de ellos fueron causados por víboras (2) pertenecientes a lo que se conoce como grupo Bothrops (3).

La infección de piel y tejidos blandos (IPTB) es la principal complicación local del accidente ofídico bothrópico (AOB), aunque también se presenta en las mordeduras por elápidos (ME) del viejo mundo, y suele manifestarse entre el tercer y sexto día en un sitio vecino a la mordedura (4–7). Su frecuencia oscila entre el 9 y el 77% de todas las mordeduras de serpientes (6,8–10).

En Colombia, los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA) muestran que la celulitis y los abscesos son las IPTB más frecuentes (20,5% y 3,1%, respectivamente), mientras otras complicaciones locales como la necrosis (2,29%), la fascitis necrotizante (FN) (0,95%) y la mionecrosis (0,9%) se reportan con menor frecuencia (11–13).

Una investigación retrospectiva realizada en tres hospitales de alta complejidad de la ciudad de Medellín, encontró que en 224 pacientes con diagnóstico de MS atendidos en un lapso de 2 años, la frecuencia de infección fue del 32,9% (n=74), en el 78% de los casos se diagnosticó una celulitis y en el 23% abscesos (14).

La gran variabilidad en la frecuencia y los tipos de IPTB que se reportan en los casos de MS podrían estar relacionadas con la ausencia de criterios clínicos y biomarcadores uniformes y precisos para su diagnóstico (8,10).

Las toxinas del veneno dañan significativamente los tejidos y activan una marcada respuesta inflamatoria, que se incrementa cuando secundariamente se desarrolla una IPTB. Aunque la infección y la toxicidad tisular del veneno no son necesariamente excluyentes entre sí, las manifestaciones clínicas de las IPTB son clínicamente indistinguibles de las producidas por las toxinas, lo que introduce una dificultad adicional para hacer el diagnóstico diferencial y lleva a que la toxicidad se diagnostique erróneamente como infección (8,10,15).

Aunque clásicamente se utilizan para el diagnóstico clínico de las IPTB en los pacientes con MS (8), algunos expertos piensan que los signos más comunes de las IPTB como el enrojecimiento, el calor, el edema, el dolor y la impotencia funcional generan más incertidumbre que certeza para el diagnóstico de infección (16). Otros autores consideran prácticamente imposible confirmar la existencia de una infección, aun en casos de necrosis y aislamiento de microrganismos (15), por lo que existe el reto de establecer diferencias entre la toxicidad local, la colonización y la verdadera infección (8).

Las bacterias solo se identifican en un limitado número de casos con evidencia clínica de infección (8,17), lo cual se explica por diferentes razones: los métodos existentes para la obtención de las muestras para el cultivo no se usan rutinariamente, porque no están estandarizados para confirmar las IPTB por MS (18) o no se cuenta con las condiciones técnicas que se requieren para su realización (4); la toma de muestras se realiza después de la administración de antibióticos profilácticos lo cual puede negativizar los cultivos (8,19); o se inicia antibioticoterapia empírica sin las muestras previas para intentar una confirmación microbiológica (8,10).

La antibioticoterapia empírica sin el aislamiento previo del germen y el conocimiento de su espectro de sensibilidad incrementa el uso irracional de los antibióticos (19) y las consecuencias derivadas de ello, como son el aumento de la morbilidad, la mortalidad, del tiempo de estancia hospitalaria, la resistencia a los antimicrobianos, los costos del tratamiento y el riesgo de efectos secundarios injustificados (20).

Un estudio realizado en Colombia por Valladales y cols. analizó 643 pacientes adscritos a un asegurador privado, atendidos entre 2015 y 2022 con MS, en los cuales se diagnosticó celulitis en 13.8% y abscesos en 2.2%. Se obtuvo información del uso de medicamentos en 170 pacientes y un 63.5% de ellos recibió antibióticos (50.6% para profilaxis y 12.9% para tratamiento). En el 91,7% de los casos, el uso de los antibióticos se consideró inadecuado, porque la profilaxis no estaba indicada o el antibiótico prescrito para el tratamiento de la infección no era el adecuado(21).

Si bien el diagnóstico de IPTB se confirmaría con la identificación del microrganismo responsable (8,22,23), la obtención de las muestras para el cultivo, como se mencionó previamente, puede tener dificultades técnicas y no está estandarizada (8,10). Por otra parte, si bien la presencia de abscesos facilita la recolección de una muestra mediante la técnica de la punción/aspiración (24), este tipo de lesiones se presentan en menos de un 20% de todos los casos de IPTB en MS (25). En algunos estudios de IPTB en MS se han realizado hemocultivos; sin embargo, se reporta un porcentaje mínimo de bacteriemias, por lo que su toma rutinaria se considera innecesaria (19).

El diagnóstico de una IPTB en un paciente con MS requiere un alto nivel de sospecha clínica y de comprensión del fenómeno fisiopatológico, tanto del envenenamiento como de la infección, dado que la superposición temporal de los signos clínicos de ambos eventos complejiza el diagnóstico y por ende el tratamiento. Esta dificultad se incrementa porque no existe un grupo de signos y síntomas patognomónicos, ni unas pruebas de laboratorio específicas que se consideren el estándar de diagnóstico, lo que retrasa el inicio de un tratamiento oportuno y efectivo. Frente a un paciente con una alta sospecha clínica de IPTB y ante la imposibilidad de obtener una confirmación microbiológica en un alto porcentaje de los casos, es necesario tener elementos semiológicos y ayudas diagnósticas que apoyen la decisión de iniciar antibióticos en aquellos pacientes que realmente lo requieran. Algo similar a lo que ocurre en los pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad en los cuales, sin tener confirmación de su etiología viral o bacteriana, el diagnóstico clínico puede ir ligado al inicio de antibióticos en presencia de ciertas manifestaciones clínicas, estudios de imagen y pruebas de laboratorio.

En la MS se ha sugerido que, junto con la clasificación clínica de la gravedad de la MS (18), el incremento en los valores de fibrinógeno, la alanina aminotransferasa (ALT), la proteína C reactiva (PCR) (18), la velocidad de eritrosedimentación (VES) y la leucocitosis (6), deben considerarse como criterios para apoyar el diagnóstico de una IPTB (19,20). Sin embargo, ni aislados ni en conjunto ninguno de estos marcadores se constituye como una herramienta de diagnóstico eficaz. Se ha estudiado también el papel de otros biomarcadores como la procalcitonina (26) y el cociente neutrófilos/linfocitos (neutrophil - lymphocyte ratio: NLR) (27), pero como indicadores de la gravedad de la MS y no para el diagnóstico de las IPTB de estos pacientes.

¿Cuáles son las características clínicas y los biomarcadores que permiten diagnosticar una IPTB en pacientes con accidente ofídico bothrópico (AOB)?

# JUSTIFICACIÓN.

LA OMS pretende reducir la mortalidad y la discapacidad secundarias a la MS en un 50% para el 2030 (28,29). Típicamente el paciente que sufre una MS vive en zonas rurales apartadas, se dedica a actividades del agro (17), no tiene seguridad social, ni vinculación laboral estable, no usa equipos de protección individual y en su hábitat tiene un contacto permanente con serpientes (17). Si sufre una MS, no cuenta con un transporte adecuado y los prolongados trayectos de viaje favorecen el uso de prácticas populares para el tratamiento local de la mordedura como: torniquetes, incisiones en la zona afectada, emplastos de diversos orígenes, todo lo cual retrasa la asistencia médica e incrementan el riesgo de infecciones bacterianas y necrosis (8,30–32). Las complicaciones, las secuelas y la discapacidad derivadas de las infecciones se convierten en un problema adicional para el paciente, al generar largas estancias hospitalarias y deterioro funcional que afectan su subsistencia y la de sus familias (28,33).

Las IPTB son la principal complicación en los pacientes con MS, especialmente aquellas de clasificación local moderada y grave (8,19,34). La falta de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno y dirigido favorece que una IPTB pueda evolucionar a complicaciones graves, como el desarrollo o el empeoramiento de una necrosis, o a infecciones potencialmente mortales como la FN y la sepsis (8,20,34). Algunos pacientes con IPTB requieren procedimientos quirúrgicos como amputaciones, injertos de piel y tendones o el drenaje de abscesos, y pueden desarrollar secuelas como la pérdida parcial o total de tejido, deformidades e impotencia funcional persistente, entre otras (17,19). El suero antiofídico (SAO) es muy efectivo para el control de las manifestaciones sistémicas del envenenamiento como la coagulopatía, pero no logra contrarrestar el efecto local de las toxinas, que por diversos mecanismos favorecen el desarrollo de la IPTB (32).

Los microrganismos, presentes tanto en la boca y el veneno de la serpiente como en la piel del paciente, se suman al efecto de las toxinas del veneno y predisponen al desarrollo de la IPTB. La superposición de las manifestaciones clínicas de la infección con aquellas de la toxicidad del veneno da lugar a falsas interpretaciones, obstaculiza el diagnostico diferencial e induce la prescripción de antibióticos sin que se hayan recolectado muestras para un cultivo. En otros casos, la toma de la muestra para el diagnóstico microbiológico se posterga hasta el momento del desbridamiento quirúrgico (4,17), del drenaje de colecciones, o se hace en pacientes con infecciones complicadas que ya estaban recibiendo antibióticos, por lo que no se logra el aislamiento del germen. Si bien el ideal es prescribir los antibióticos una vez está identificado el patógeno y su espectro de sensibilidad a los antibióticos (4), no se encontró en la literatura especializada evidencia que defina cuando está indicado realizar un aislamiento microbiológico en las IPTB que se desarrollan en los pacientes con MS, ni cuál es el estándar de referencia.

Brenes - Chacón y cols, en una revisión narrativa sobre el uso de los antibióticos en las IPTB en MS, encontraron que su prescripción no siempre se hizo en infecciones documentadas o sustentada en aislamientos microbiológicos o guías de tratamiento (33). El uso rutinario de antibióticos con fines profilácticos después de una MS es común. Sin embargo, es una práctica controvertida y según la mayoría de los estudios realizados parece haber consenso en contra de su uso, porque no ha demostrado efectividad (4) y no está respaldado por evidencia de ensayos controlados (33).

El uso de los antimicrobianos se enmarca en el concepto de su uso irracional, cuya principal característica es la preocupación por el riesgo de inducir resistencia a los antibióticos. Adicionalmente, la prescripción innecesaria de antibióticos puede poner en riesgo la vida del paciente, generar la necesidad de prescribir otros medicamentos e intervenciones e incrementar el riesgo de desarrollar efectos adversos (35). La prescripción de esquemas empíricos de antibióticos se ha asociado con fallo terapéutico, polimedicación de antimicrobianos, empeoramiento de la condición clínica del paciente y mayor número de secuelas, tratamientos y hospitalización prolongada, incremento en los costos de la atención médica, aumento en el número de reingresos hospitalarios y de la probabilidad de muerte (36). Por ello, es imperativo que se implementen acciones para reducir la incertidumbre diagnóstica en las IPTB que se desarrollan en la MS. (35,37,38).

Las guías nacionales (39) e internacionales para el diagnóstico y tratamiento de las IPTB postraumáticas o postquirúrgicas, reconocen el vacío de conocimiento que existe, y advierten que las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las IPTB no contemplan el contexto de las MS (40–42). Estas se diagnostican porque existe una sospecha clínica, pero no se dispone de pruebas de referencia estándar y la información disponible a partir de investigaciones se desprende de series de casos retrospectivas, donde no hay uniformidad en los criterios clínicos, paraclínicos y microbiológicos para confirmar el diagnóstico de IPTB (34,43,44).

La complejidad para hacer el diagnóstico diferencial de la IPTB en un paciente con una MS a partir de las manifestaciones clínicas, dada por la sobreposición de los signos típicos de la infección y la toxicidad del veneno, sumado a lo inespecíficos que estos pueden ser, junto con las dificultades técnicas para la toma o la interpretación de los cultivos, pone de manifiesto las dificultades existentes para identificar, diagnosticar y diferenciar las IPTB en los pacientes con MS. Lo anterior plantea un panorama complejo para el tratamiento de estos pacientes, que hasta ahora parece haber llevado a la prescripción irracional de antibióticos.

Para resolver este vacío de conocimiento es necesario desarrollar un modelo de diagnóstico que combine parámetros clínicos medibles a la cabecera del paciente y biomarcadores de fácil acceso, que sea útil, sencillo, reproducible y que se pueda aplicar en cualquier entorno clínico. La meta final es que pueda realizarse un diagnóstico rápido de la IPTB en estos pacientes, que facilite la toma de decisiones terapéuticas acerca del uso oportuno de antibióticos, que evite su prescripción irracional y que minimice el desarrollo de complicaciones y secuelas.

# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y los biomarcadores que permiten diagnosticar una IPTB en pacientes con accidente ofídico bothrópico (AOB)?

# OBJETIVOS.

## 4.1 Objetivo general.

Desarrollar un modelo de diagnóstico para la infección de piel y tejidos blandos (IPTB) en pacientes con accidente ofídico bothrópico (AOB).

## 4.2 Objetivos específicos

* Identificar las características clínicas de la IPTB en pacientes con AOB.
* Identificar el comportamiento de los biomarcadores relevantes en los pacientes con AOB e infección de piel y tejidos blandos.
* Identificar las bacterias aerobias y anaerobias implicadas en las IPTB de los pacientes con AOB.
* Seleccionar, con base en una revisión sistemática de la literatura y un consenso de expertos, las variables que se utilizarán para la construcción y validación del modelo de diagnóstico.

# MARCO TEÓRICO

## Contexto epidemiológico de la MS.

Desde el 2007 la OMS considera la MS como una enfermedad tropical desentendida(1) y fue oficialmente reconocida como tal en el 2017(45). Se estima que globalmente cada año, entre 4.5 – 5.4 millones de personas sufren una MS, 1.8 – 2.7 millones desarrollan un envenenamiento, 400.000 quedan con secuelas permanentes (46,47), entre 38.900 – 78.600 mueren y se estiman 38 años de vida perdidos por discapacidad por 100.000 (48). En la región de las Américas se presentan unos 57.500 casos y 370 muertes/año (49). En Latinoamérica, entre el 80 - 90% de los envenenamientos se deben a serpientes de la familia *Viperidae* (víboras), subfamilia *Crotalinae*, siendo *B. asper* y *B. atrox* las responsables del 50 - 80% de estos casos (43,50). En Colombia en el año 2022 se reportaron 5628 casos y 33 muertes, las víboras causaron el 68% del total de casos (2).

## Serpientes de importancia médica

Existen cerca de 4000 especies de serpientes, distribuidas por todo el globo. Cerca de 400, pertenecientes a las familias *Colubridae* (culebras), *Elapidae* (corales, cobras, mambas, kraits y serpientes marinas) y *Viperidae* (víboras y cascabeles), son consideradas de importancia médica por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (51).

Los efectos clínicos del envenenamiento son fundamentalmente de tres tipos: neurotoxicidad, hemotoxicidad y citotoxicidad. Algunos venenos combinan los tres tipos de efectos(52).

Las neurotoxinas afectan por diferentes mecanismos la neurotransmisión en la placa neuromuscular que lleva entre otras manifestaciones a parálisis respiratoria, los elápidos tienen un veneno neurotóxico, al igual que algunos viperidos .

El ve La hemotoxicidad

El veneno de muchos elápidos del viejo y del nuevo mundo, (cobras, kraits, corales y serpientes marinas) y de miembros de la subfamilia *Crotalinae*, producen parálisis flácida y falla ventilatoria. El envenenamiento se desarrolla rápidamente y la muerte ocurre en pocas horas. los elápidos del viejo y del nuevo mundo tienen un componente especialmente neurotóxico

## Efecto clínico de las toxinas del veneno de serpiente.

Las toxinas del veneno de las víboras trabajan individualmente y en conjunto para producir las manifestaciones características del envenenamiento. Las toxinas de 3 dedos (three finger toxins: 3FTs), la fosfolipasa A2 (PLA2), las metaloproteinasas (snake venom metalloproteinases: SVMPs), las serinoproteasas (snake venom serine proteases SVSP) y las L-aminoácido oxidasas alteran la coagulación, dañan los tejidos y favorecen la inflamación, dando como resultado los signos y síntomas locales y sistémicos característicos de este tipo de envenenamiento(43,53,54).

La hemotoxicidad (VICC: venom-induced consumption coagulopathy) es el efecto sistémico más común y significativo (54 % de los pacientes) y es la principal causa de muerte. Cursa con alteración de las pruebas de coagulación, hemorragia en diferentes órganos y sistemas o sangrado sistémico (11,12). Estos pacientes también desarrollan rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda (SAKI: snake bite-associated acute kidney injury)(56).

Las enzimas que producen daño tisular, se dividen en citotoxinas directas e indirectas. Las que tienen un efecto directo pertenecen a las 3FTs y a las PLA2, las 3FTs han sido descritas en los elápidos del viejo mundo, ellas producen poros en la membrana celular y ruptura de los lisosomas, y trabajan sinérgicamente son las PLA2, lo que potencia el efecto citotóxico.

La superfamilia de las PLA2, se ha descrito tanto en los venenos de elápidos (PLA2 grupo I) como de vipéridos (PLA2 grupo II), su efecto citotóxico se debe a la hidrólisis de los fosfolípidos de membrana. A las citotoxinas con efecto indirecto pertenecen las SVMPs, las cuales por acción enzimática degradan los componentes y la estructura general de la matriz extracelular, con lo que se rompen las uniones intracelulares y la membrana basal, en los miocitos, la piel y los capilares, esto adicionalmente libera factores de crecimiento que activan la respuesta inflamatoria y contribuyen al daño tisular(54).

Otras toxinas con efecto citotóxico indirecto son las hialuronidasas, al degradar el ácido hialurónico contribuyen al daño de la matriz extracelular. El daño de la matriz extracelular facilita la difusión de las toxinas a la circulación sistémica y los tejidos vecinos, potenciando así el daño local de las citotoxinas directas(54).

De manera colaborativa el efecto global de las toxinas a nivel tisular, activa la inmunidad innata, el infiltrado de neutrófilos y macrófagos y la generación de especies reactivas de oxígeno, por lo que los mecanismos de defensa propios contribuyen al daño.

Como consecuencia localmente se produce daño al tejido linfático y edema, necrosis de los musculos y la piel, flictenas, extravasación de sangre y plasma, aumento de la presión intracompartimental, isquemia, hematomas y hemorragias, dolor intenso, eritema, lesión de los nervios periféricos e infecciones secundarias(47,54).

Para la clasificación de la gravedad del AOB local y sistémico se utilizan los criterios definidos por la Guía para el Manejo de Emergencias Toxicológicas - Ministerio de Salud y la Protección Social de Colombia (57).

## Infecciones de piel y tejidos blandos en mordedura de serpiente.

Las IPTB son la principal complicación local que se presenta en las MS (4,5). Su frecuencia varía según las series entre el 9 y el 77% y suelen aparecer entre el tercer y sexto día en un sitio vecino a la MS. Se manifiestan como celulitis (21.8%), FN (16.4%) y abscesos (69.1%)(34,43,58).

Se han considerado varios orígenes para las bacterias, el principal de ellos es su presencia en la cavidad oral y el veneno de la serpiente, la flora nativa de la piel de la víctima, la manipulación de la MS (succión, emplastos, cortes, torniquetes) o el contacto con gérmenes intrahospitalarios. El daño en la piel, y los tejidos a causa del envenenamiento favorecen la colonización bacteriana y se constituyen en un nicho para la infección. Por otro lado, estas IPTB, pueden llegar a complicaciones como choque séptico, infecciones sistémicas y empeoramiento de la necrosis (22,34,44).

El tipo de bacterias puede variar dependiendo del área geográfica y del género de la serpiente involucrada. De la cavidad oral y del veneno de las víboras se han aislado gérmenes como estreptococos del grupo D y enterobacterias como *M. morganii*; de los tejidos infectados se han aislado gérmenes especialmente de tipo gram negativo como *A. hydrophila, M. morganii, E. faecalis, P. rettgeri*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. coli, gram positivos como S. aureus y anaerobios como Bacteroides* y *Clostridium* (10,44,58–60)*.*

## DEFINICIÓN DE INFECCIÓN.

La infección de una herida se debe a la invasión y proliferación de microorganismos en ella, en un grado que activa unas acciones en el sistema inmunológico del hospedero, suficientes para atacar y destruir los factores de virulencia que producen los patógenos (61). Las características de base del paciente (edad, anemia e insuficiencia renal), o de la lesión (etiología y tamaño de la herida, localización, heridas contaminadas o sucias, presencia de tejido necrótico o desvitalizado, deterioro en la perfusión tisular y edema), se deben considerar como factores que contribuyen su desarrollo(40).

Las IPTB comprometen cualquiera de las tres capas de la piel, fascia o músculo, pueden ser purulentas, no purulentas y necrotizantes. Se pueden clasificar según el sitio anatómico, el agente causal, la profundidad de la infección, la velocidad de progresión y su gravedad (62). Una IPTB complicada es aquella que se origina en zonas de traumas o quemaduras(63).

En las MS la marcada destrucción y desvitalización de los tejidos y la respuesta inflamatoria prolongada o excesiva secundaria a las toxinas proteolíticas presentes en el veneno retardan la síntesis de colágeno, la epitelialización y la cicatrización, con lo que predisponen el desarrollo de una infección (4,64).

Existen unos signos clásicos de la infección de una herida: eritema, calor local, edema, induración, dolor nuevo o que aumenta, drenaje purulento, mal olor, aumento de temperatura y tejido de granulación anormal(23,40). Sin embargo, en la práctica clínica, suele ser difícil diferenciar entre la toxicidad local del veneno y la IPTB secundaria, especialmente cuando el envenenamiento local es moderado o grave (34), el edema, la isquemia y la neuropatía suelen ser marcados, pudiendo enmascarar el eritema y la intensidad del dolor(65).

Para ello la literatura recomienda usar la reaparición o el empeoramiento de los síntomas inflamatorios locales luego de las 48 o 72 horas de la MS, como un indicador de la estabilización o la resolución del efecto tóxico (relacionado con el envenenamiento) y como una señal del inicio de la IPTB (34), aunque solo se podrá hacer un diagnóstico definitivo cuando se aísle el microorganismo responsable (34). Las manifestaciones que deben tenerse en cuanta son: la reaparición o empeoramiento del dolor, del eritema, del calor local y del edema, la presencia de linfangitis, la crepitación en los tejidos blandos, la secreción purulenta, el retraso en la cicatrización, un tejido de granulación descolorido o friable y la ruptura de la herida, alternativamente se ha considerado la fiebre con o sin escalofrío y al menos uno de los anteriores signos (8).

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de IPTB suele realizarse a partir de las características clínicas en el 98% de los casos, seguido de los síntomas que reporta el paciente (88%) y por cultivos (70% de los casos) (23). Cuando están presentes los signos clínicos (dolor, calor, rubor edema, fiebre), la literatura recomienda realizar un cultivo como método para confirmar el diagnóstico, además de que permite conocer el espectro de sensibilidad del germen y dirigir la antibioticoterapia específica (4,23,59). La muestra para el cultivo puede tomarse mediante hisopo, biopsia de tejido o punción/aspiración, cada técnica tiene sus ventajas y desventajas (40) y ninguna de ellas está validada como tal para la toma de cultivos en las IPTB de las MS.

Se ha estudiado el valor de los hemocultivos en las IPTB. Un estudio realizado en una población pediátrica encontró que los hemocultivos fueron positivos solo en el 12,5% de las IPTB complicadas y en ningún caso en las no complicadas, adicionalmente el estudio encontró que solo el 25% de los pacientes con IPTB presentó temperatura >37.9°C (fiebre), También se presentaron leucocitosis y neutrofilia, sin embargo, el estudio no reporta su frecuencia(63). Estudios en adultos han encontrado frecuencias de hemocultivos positivos en solo el 13,3%, por lo que su uso se recomienda solo en casos seleccionados(66,67)

En el contexto de las IPTB de los pacientes con MS, se obtienen cultivos para confirmar el diagnóstico solo entre un 3,9% - 58 % (25,34). Parte de la información disponible corresponde a estudios retrospectivos, donde la confirmación microbiológica de la infección no se realizó de manera rutinaria (5). Cuando esta se realizó, la muestra se tomó por punción (68), durante el drenaje quirúrgico de un absceso (24) o del drenaje espontáneo de material purulento de las lesiones (44), método que no se considera el idóneo por el riesgo de contaminación cruzada, razón por la que algunos estudios no incluyen a estos pacientes al momento de realizar el análisis (17) y en algunos casos no se especificó la manera en que se obtuvo la muestra para el cultivo (69).

## ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO PARA LA INFECCIÓN EN MS

La dificultad para establecer un diagnóstico diferencial entre las manifestaciones clínicas del envenenamiento y las secundarias a la IPTB por MS ha motivado el desarrollo de escalas para pronosticar el desarrollo de la IPTB. En un estudio retrospectivo que involucró 726 pacientes con mordedura de víboras en Taiwán, en el que se diagnosticó IPTB en 22.45% (n=163), Lin y cols (19), desarrollaron la escala BITE. Usaron la regresión logística múltiple, para predecir la probabilidad de desarrollar IPTB y orientar la prescripción de antibióticos, utilizaron dos parámetros: la necesidad de hospitalizar al paciente (4 puntos) y el producto entre el conteo total de leucocitos (WBC: White Blood Cells, 1000/µL) y el cociente entre los neutrófilos y los linfocitos (NLR: neutrophil - lymphocyte ratio): [WBC x NLR ≥ 19,84], al que se le asignó 1 punto. Un puntaje de 5 alcanzó una sensibilidad del 82.31%, una especificidad del 79.71%, un VPP de 57.87% y un VPN de 92.38%. Un total de 230 pacientes (31,68%) requirieron hospitalización y la media de la estancia hospitalaria fue de 7.5 días. A estos pacientes no se les tomaron rutinariamente muestras para cultivos, solo durante los procedimientos quirúrgicos o si había drenaje espontáneo de pus, los cultivos fueron positivos solo en 7 pacientes. El área bajo la curva ROC para la puntuación BITE fue 0,839. En el punto de corte óptimo de 5, la puntuación BITE tuvo una exactitud del 79,58 %, una sensibilidad del 82,31 % y una especificidad del 79,71 % para predecir la IPTB en pacientes con MS. Del total de pacientes infectados, en 46 de ellos se realizaron 43 desbridamientos quirúrgicos, 42 fasciotomías y 26 injertos. Los pacientes con desbridamientos y fasciotomías tenían mayor edad y un NLR más alto, además los pacientes que fueron hospitalizados recibieron más dosis de SAO sugiriendo que tenían envenenamientos más graves y por este motivo ser más proclives a desarrollar IPTB. Los autores definieron como criterios para la definición de infección: tener un cultivo de tejido positivo, diagnóstico de celulitis o absceso al ingreso y paciente que requirió desbridamiento quirúrgico. Sin embargo, los autores no mencionan que proporción de pacientes tuvo un BITE > 5, ni tampoco cuales fueron los criterios para el diagnóstico clínico de la infección, los cultivos fueron positivos en solo 7 pacientes, y los antibióticos que utilizaron no son los que usualmente reporta la literatura como eficaces para tratar estas infecciones.

En un estudio observacional prospectivo realizado en la India, Narvencar y cols, analizaron las complicaciones que presentaron 156 pacientes con MS: la celulitis se diagnosticó en el 34,6% de los pacientes y el análisis univariado encontró que un conteo bajo de hemoglobina y de linfocitos, un conteo alto de neutrófilos, un mayor tiempo para el inicio del SAO y un tiempo de hospitalización prolongado, se asociaron significativamente con el riesgo de desarrollar complicaciones como la celulitis. En el análisis multivariado, la neutrofilia y un tiempo mayor de hospitalización se asociaron con el desarrollo de complicaciones (27). En el estudio no informan la proporción de pacientes que sufrieron mordeduras de víbora o de elápidos; sin embargo, mencionan que la serpiente de mayor importancia epidemiológica es la víbora de Russell. Encontraron además que los bajos valores de hemoglobina se asociaron con el desarrollo de celulitis y si bien los autores lo atribuyen a condiciones nutricionales, no se puede dejar de desconocer que las víboras tienen un veneno hemotóxico que puede producir hemorragias y la anemia se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de infección (40). El aumento en el NLR se ha considerado en los últimos años como un biomarcador confiable de bacteriemia, sepsis, SIRS y otro tipo de enfermedades inflamatorias (70,71) cuando se calculó en pacientes con MS, se encontró una relación entre sus valores aumentados y la gravedad del envenenamiento (72), sin embargo, a la fecha no se analizado su valor como marcador diagnóstico en las IPTB de las MS.

El estudio de Houcke y cols, (73) realizado en la Guyana Francesa, analizó de manera retrospectiva a 172 pacientes hospitalizados con MS e infección, en 66 pacientes la serpiente responsable de la mordedura fue *B. atrox*. La infección se desarrolló en 55 personas (32%), distribuidos así: abscesos en el 69,1%, FN en 16,4% y celulitis en el 21,8%. El 28.1% de los casos requirió cirugía (48 pacientes). El estudio encontró como factores independientes para el desarrollo de infección la presencia de necrosis (p < 0.001, OR 13.15, 95% CI: 4.04–42.84), rabdomiolisis (p = 0.002, OR: 3.37, 95% CI: 1.59–7.16) y trombocitopenia (p = 0.046, OR: 2.29, 95% CI: 1.02–5.19). En los pacientes con IPTB observaron un mayor número de flictenas, insuficiencia renal aguda y mayor tiempo para su recuperación, lo mismo que mayores valores de PCR y de la media del conteo de leucocitos totales, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El aislamiento microbiológico se hizo en el 58% de los casos (32 pacientes), sin aclarar cómo se tomó la muestra para el cultivo, 48 pacientes requirieron cirugía (27,9%) y el tiempo de hospitalización promedio fue de 14 días para los pacientes con infección en comparación con 7 días en los pacientes sin infección. Los autores consideraron el empeoramiento de los signos locales como criterio clínico para definir el inicio de la infección y reconcen la necesidad de que exista un set de criterios para el diagnóstico de la IPTB en MS. Si bien el cultivo permite documentar la infección, este no siempre está disponible y si el paciente previamente ha recibido antibióticos su resultado puede ser negativo.

Saborío y cols (74), en un estudio retrospectivo realizado en Costa Rica, analizaron 80 casos de niños con MS e identificaron que en el 58,4% de los casos la serpiente responsable fue una víbora. Se presentaron abscesos en el 11,25% y necrosis en el 10% de los casos. Como factores de riesgo para el desarrollo de abscesos encontraron: el bajo peso, las mordeduras ubicadas en la parte proximal de las extremidades, el tiempo de protrombina <2%, fibrinógeno <100 g/dl y los envenenamientos moderados y graves. La presencia de dos o más factores de riesgo mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 67% en los pacientes con absceso, y una sensibilidad de 87% con una especificidad de 88% en los pacientes con necrosis. El diagnóstico de la infección se hizo con parámetros clínicos y en ningún caso se tomaron muestras de los abscesos para el cultivo microbiológico.

Un ensayo clínico realizado en Brasil por Sachett y cols (18) que compara la eficacia de los antibióticos contra placebo para prevenir el desarrollo de IPTB, analizó a 345 personas con AOB, el cual se confirmó por inmunoensayo en el 100% de los participantes. La infección se desarrolló en el 35% de los pacientes del grupo de intervención y en el 44% del grupo de placebo. La investigación encontró que un fibrinógeno > 400 mg/dL (OR = 4.78; 95%CI = 2.17- 10.55; p<0.001), la PCR > 6.5 mg/L (OR = 2.98; 95%CI = 1.40 - 6.35; p = 0.005), el dolor moderado (OR = 24.3; 95%CI = 4.69 - 125.84; p<0.001), la ALT > 44 IU/L (OR = 2.52; 95%CI = 1.06 - 5.98; p = 0.037) y el grado de envenenamiento moderado (OR = 2.43; 95%CI = 1.07 - 5.50; p = 0.034), se asociaron de manera independiente con el desarrollo de IPTB. En este estudio el diagnóstico de la IPTB fue clínico y solo se tomó muestra para cultivo cuando se detectó la presencia ecográfica de abscesos.

## MODELOS DIAGNÓSTICOS EN IPTB NO RELACIONADAS CON MS.

Muchas condiciones clínicas carecen de patrones de referencia para su diagnóstico y las IPTB no son ajenas a esta situación. Por lo que en los últimos años se han desarrollado diversas metodologías con el objetivo de aproximarse con la máxima certeza posible a su diagnóstico.

La clasificación de Dundee(75) clasifica la gravedad de las celulitis y otras IPTB, con el fin de optimizar su tratamiento y los desenlaces clínicos. Utiliza parámetros clínicos, paraclínicos y se basa a su vez en la clasificación de Eron y cols (65), la cual utilizó las recomendaciones de un panel de expertos sobre la clasificación y el tratamiento de las IPTB.

La clasificación ALT-70(76), se diseñó a partir de parámetros clínicos, con el objetivo de reducir el sobrediagnóstico de celulitis y orientar decisiones clínicas. En ninguna de estas clasificaciones se utilizó la confirmación microbiológica de la infección como patrón de referencia. Recientemente, ambos modelos predictivos (Dundee y ALT-70) se compararon en un grupo de 56 pacientes con diagnóstico clínico de celulitis, a cada participante se le aplicaron ambas reglas predictivas y se le realizaron cultivos para gérmenes aerobios, anaerobios y hongos. El estudio encontró que ambos modelos tuvieron baja sensibilidad y especificidad para predecir una celulitis confirmada con un cultivo positivo. Ambos modelos arrojaron valores de AUC no superiores a 0,74 para cada resultado clínico analizado y los cambios no se correspondieron linealmente con las puntuaciones de gravedad crecientes. Los autores recomiendan que se desarrollen estudios para encontrar un patrón de referencia para clasificar la celulitis, mejorar el diagnóstico y los modelos de riesgo(77).

Las reglas de predicción clínica LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis)(78) y SIARI (Site other than lower limb, Immunosuppression, Age, Renal impairment, and Inflammatory markers) (79) se diseñaron para ayudar a diferenciar entre una FN y otras infecciones de tejidos blandos. LRINEC utiliza solo parámetros de laboratorio y SIARI involucra además elementos clínicos y demográficos. En la mayoría de los estudios estas herramientas se han validado de manera retrospectiva y recientemente se realizó una validación prospectiva (80), en la que se comparó el rendimiento entre ellas. El estudio incluyó 41 pacientes con FN y 11 con celulitis grave. Para una puntuación LRINEC ≥ 6 el estadístico C para FN fue 0,839 (IC95 %: 0,682-0,995, P 0,001), que fue mejor que la puntuación SIARI ≥ 4, con un estadístico C de 0,608 (IC del 95 %: 0,43-0,787, p 0,297). Ambas puntuaciones predijeron con precisión la mortalidad a los 30 días. El LRINEC mostró un estadístico C de 0,912 (IC95%: 0,798-1; p: 0,001). La sensibilidad de SIARI fue del 70% y su especificidad del 77%, con un estadístico C de 0,805 (0,62-0,99, P = 0,017).

# METODOLOGÍA

## TIPO DE ESTUDIO

MODINTAOB (Modelo Diagnóstico de Infección de Tegumentos en Accidente Ofídico Bothrópico) es un estudio mixto para el diseño de un modelo diagnóstico de infección de piel y tejidos blandos en pacientes con MS.

La investigación se desarrollará en 4 fases: a). Revisión sistemática de la literatura; b). Consenso de expertos; c). Desarrollo de un modelo diagnóstico de IPTB en MS por medio de un estudio transversal retrospectivo (cohorte de desarrollo y validación interna); d). Cohorte de validación externa fase I.

### FASE 1. REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA (DE ALCANCE)

Dado que se quieren identificar los vacíos de conocimiento en el tema de los métodos diagnósticos de las IPTB en MS y la literatura disponible es heterogénea en sus métodos y características, se realizará una revisión sistemática exploratoria (RSE) de la literatura (revisión de alcance o *scoping review*). Para la elaboración del protocolo y del informe se utilizarán los lineamientos propiestos en la declaración PRISMA-ScR (PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation) y en la guía del Joanna Briggs Institute (JBI scoping review guide - 2020) (81,82) y se registrará en PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)(83), para el informe de sus hallazgos se utilizarán las recomendaciones derivadas de la declaración PRISMA 2020 (84).

#### INTRODUCCIÓN:

##### Justificación:

La infección de piel y tejidos blandos (IPTB) es la complicación local más frecuente de las mordeduras de serpiente (MS) y se presenta entre el 9 y el 77% de los casos (85) (4 – 10). La gran variabilidad en su frecuencia podría estar relacionada con la ausencia de criterios clínicos y biomarcadores uniformes y precisos para su diagnóstico, el cual requiere un alto nivel de sospecha clínica dada la superposición temporal de las manifestaciones clínicas de la toxicidad y la infección (8,10). Si bien el diagnóstico se confirmaría con la identificación del microrganismo responsable (8,22,23), la obtención de las muestras para el cultivo puede tener dificultades técnicas y no está estandarizada (8,10). La inexistencia de un grupo de signos y síntomas patognomónicos y de unas pruebas de laboratorio específicas que se consideren el estándar de diagnóstico, retrasan el inicio de un tratamiento oportuno y efectivo, y favorecen la prescripción irracional de los antibióticos. La literatura carece de guías o recomendaciones específicas para el diagnóstico de las IPTB en pacientes con MS y la información disponible a partir de investigaciones se desprende de series de casos retrospectivas, donde no hay uniformidad en los criterios clínicos, paraclínicos y microbiológicos para confirmar el diagnóstico de IPTB (34,43,44).

##### Objetivos:

El objetivo de este estudio es encontrar la mejor evidencia disponible sobre los signos clínicos y las pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico de IPTB en pacientes con MS. Esta revisión alcance quiere responder estas preguntas:

* ¿Cuáles características clínicas se presentaron en los pacientes con IPTB en MS?
* ¿Cuál fue la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas que se presentaron en los pacientes con diagnóstico de IPTB en MS?
* ¿Cuáles fueron los tipos de IPTB que se diagnosticaron y su frecuencia?
* ¿Cuáles pruebas de laboratorio o reactantes de fase aguda se encontraron relacionados con el desarrollo de la IPTB en MS?
* ¿Cuál fue la frecuencia de confirmación microbiológica en las IPTB de los pacientes con MS?
* ¿Cuál fue el método que se utilizó para la toma del cultivo o el aislamiento microbiológico de la IPTB en MS?

#### MÉTODOS:

##### Criterios de elegibilidad para considerar los artículos para la revisión:

* **Tipo de estudios:** estudios transversales, casos y controles, cohortes, series de casos y ensayos clínicos aleatorizados, tanto de cohortes prospectivas como retrospectivas, en idiomas inglés, francés, portugués y castellano, publicados desde 1 de enero de 1990, hasta el 31 de diciembre de 2024.
* **Tipo de participantes:** se aceptarán estudios conpacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de IPTB y MS de las familias *Viperidae* y *Elapidae*.
* **Tipo de exposición:** estudios que presenten la confirmación de la IPTB mediante criterios clínicos, aislamiento microbiológico, estudios de química sanguínea, estudios radiológicos o una combinación de los anteriores.
* **Comparadores:** se considerarán aquellos estudios donde se hagan comparaciones entre el diagnóstico clínico vs. diagnóstico microbiológico vs. exámenes de química sanguínea vs. estudios de imágenes.
* **Desenlaces:** se incluirán aquellos estudios que reporten las medidas de frecuencia y asociación para cada uno de los parámetros analizados (clínicos, laboratorio, microbiológicos, radiológicos), con los cuales se confirmó la IPTB en los pacientes con MS.
* **Criterios de exclusión:** Se excluirán estudios que analicen IPTB en pacientes con mordeduras por otros animales venenosos o no venenosos, MS secas y MS no venenosas, así como los artículos con datos incompletos, los resúmenes de artículos no relacionados con el tema, las revisiones narrativas o editoriales y los estudios experimentales en animales.

##### Fuentes de información:

Se realizarán búsquedas en las bases de datos referenciales: Medline/PubMed Central, Scopus, Embase, Web of Science, Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Redalyc, Lilacs, Scielo y en el motor de búsqueda Google Scholar. También se buscará en repositorios de universidades para localizar estudios publicados y no publicados y se revisaran las referencias de los artículos seleccionados para identificar otros potenciales estudios. Además, se buscarán resúmenes de congresos y se contactarán expertos en el tema.

##### Estrategia de búsqueda:

La búsqueda se orientará con base en las recomendaciones de la estrategia PRESS (Peer Review of Electronic Search Strategies)(86). Inicialmente se realizará una búsqueda en Medline/PubMed Central y una vez finalizada se adaptará a los otros motores de búsqueda. Se utilizarán términos MeSH/DeCS, así como palabras de texto libre relacionadas con la exposición (snake bite, viper bite, Bothrops snake, mordedura de serpiente, mordedura de víbora, serpiente Bothrops) y el desenlace (wounds infections, biomarkers, gold standard, clinical rules, likelihood, latent class analysis, infecciones de piel y tejidos blandos, biomarcadores, diagnóstico, regla clínica, razón de verosimilitud, análisis de clases latentes). Para la traducción de los términos al francés y portugués se utilizará el traductor de Google. (ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN MEDLINE).

##### Selección de estudios y manejo de datos:

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se procesarán con el software Rayyan QCRI(87). Dos revisores (LP y FJ) evaluarán de forma independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados y definirán si cumplen con los criterios de inclusión. Para la resolución de cualquier desacuerdo con respecto a la selección de los estudios y la extracción de datos se pedirá el concepto de un tercer revisor (IF). Los estudios considerados potencialmente relevantes se leerán en texto completo. Los artículos que cumplan con los criterios de selección se incluirán en la revisión sistemática. Cualquier desacuerdo entre los revisores se resolverá mediante consenso. Se dejarán consignados los motivos por los cuales se excluyeron estudios. Ninguno de los autores de la revisión estará cegado a los títulos de las revistas, ni a los autores o a las instituciones del estudio. En caso de alguna duda sobre la información de un estudio se contactará a sus autores. El proceso de selección se documentará en un diagrama de flujo PRISMA.

##### Lista de datos:

De cada artículo se extraerán los datos de título, país, autor(es), año, diseño del estudio, número de participantes, edad, género, número de personas con IPTB secundaria a la MS, frecuencia y tipo de infección, frecuencia y tipo de las manifestaciones clínicas de la IPTB, frecuencia y tipo de alteraciones de laboratorio, frecuencia de aislamiento microbiológico y manera de obtener la muestra para el cultivo. La información que se obtenga de cada artículo se depositará en una hoja de datos que se elaborará en Microsoft Excel® por cada revisor de manera independiente, luego de la comparación y los desacuerdos resueltos por consenso.

##### Resultados esperados y priorización

Se espera encontrar la frecuencia y el tipo de manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes con diagnóstico clínico de IPTB en MS; el tipo y frecuencia de las IPTB; el comportamiento (rango de valores) o la frecuencia de alteración de los reactantes de fase aguda y otros parámetros de laboratorio como: PCR, eritrosedimentación, plaquetas, leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos, transaminasas y fibrinógeno; la frecuencia de aislamiento microbiológico y los métodos para la toma del cultivo; frecuencia y tipo de otros métodos utilizados para realizar el diagnóstico (ej: radiológicos).

##### Evaluación del riesgo de sesgo:

Se utilizará la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para evaluar los estudios de cohortes, casos y controles y su versión adaptada para los de tipo transversal y series de casos. En esta escala los estudios de cohortes, casos y controles recibirán un máximo de nueve puntos en elementos relacionados con la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación del resultado de interés y las series de casos podrán optar por un máximo de seis puntos. Esto será realizado por dos revisores separados. En caso de desacuerdo, se utilizará un tercer revisor como árbitro (81,88,89).

### CONSENSO DE EXPERTOS:

**Grupo coordinador:** a partir del problema identificado durante la revisión de la literatura, se identifica un problema que requiere ser tratado por un grupo de expertos. Inicialmente se definirá un grupo coordinador constituido por 2 a 3 personas, cuyas funciones serán las de elaborar el protocolo completo de trabajo, proponer y seleccionar los expertos, elaborar las preguntas del cuestionario, analizar las respuestas de las rondas, preparar los siguientes cuestionarios/preguntas, instaurar correctivos, procesar los datos e interpretarlos.

**Grupo de expertos**: se convocará un grupo independiente de al menos veinte expertos, constituido por médicos toxicólogos, infectólogos, urgentólogos y ortopedistas. Se invitarán profesionales del ámbito nacional e internacional, reconocidos por su experiencia clínica, prestigio en la comunidad científica y ausencia de conflictos de interés. Se les enviará por correo electrónico una invitación para participar, con un plazo de 20 días para responder, y a aquellos que respondan afirmativamente se les enviará un cuestionario de Google Forms para el diligenciamiento de sus datos, el formato para la firma del consentimiento de participación en el grupo de expertos, las instrucciones necesarias para continuar el proceso la metodología del panel y el cronograma de trabajo. Las dudas se podrán resolver vía mail o llamada telefónica con la investigadora principal.

El consenso de expertos se hará mediante la metodología Delphy modificada(90):

* Fase 1: vía web se le envía a cada experto el informe sobre la síntesis de la evidencia, la explicación sobre la manera de calificar las preguntas y el enlace para el diligenciamiento del formulario de preguntas realizado en Google Forms, (este transcribe de manera automática y en tiempo real los datos a una hoja de cálculo tipo Excel). Cada experto tendrá un código o número que lo identifica. La investigadora principal y los panelistas podrán comunicarse vía mail o teléfono para resolver sus dudas y los panelistas no deben tener comunicación entre ellos. Las preguntas serán calificadas mediante una escala Likert que irá de 1 a 5 (1 = Muy en desacuerdo / 2 = En desacuerdo / 3 = Indiferente / 4 = De acuerdo / 5 = Muy de acuerdo). Se dará un plazo de 20 días para su diligenciamiento. De manera individual, cada participante evalúa y califica las preguntas del cuestionario y envía sus respuestas.

El equipo investigador hará el análisis cuantitativo de las respuestas mediante el programa R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>) y obtendrá las medidas de tendencia central y dispersión para cada pregunta. Se definirá como idónea (apropiada, inapropiada) una pregunta cuando logre que más del 80% de los panelistas vote de acuerdo (4) o muy de acuerdo (5) en al menos 2 rondas(91).

Se calculará el coeficiente τde Kendall para medir el nivel de concordancia entre los expertos a partir de las siguientes hipótesis: H0: no hay concordancia entre los expertos; H1: si hay concordancia entre los expertos y un valor de alfa de 0,05. Un valor τ de 0 indica una falta de correlación entre las calificaciones, un valor de 1, indica una concordancia perfecta o una correlación positiva completa, un valor de -1 indica una discordancia perfecta o una correlación negativa perfecta.

Fase 2: cada experto recibe un documento con sus propias calificaciones (identificadas) y el consolidado de la calificación del grupo. Durante la revisión el moderador de la reunión señala las áreas de desacuerdo o confusión para discusión y se tiene, adicionalmente, la posibilidad de añadir, modificar, retirar y recalificar las variables y aclarar dudas que puedan surgir por la falta de compresión en los ítems. Se anima a los expertos a explicar el razonamiento detrás de las respuestas de cada pregunta. También se distribuirán resúmenes de estas explicaciones o comentarios a todos los expertos en la ronda de revisión para brindarles información adicional que pueda ayudarlos a clarificar sus respuestas (metodología Delphi modificada). Para terminar, cada uno califica cada ítem de manera anónima (online), usando los mismos parámetros de calificación previamente explicados.

Se elaborará un informe final del consenso, utilizando las recomendaciones de la guía ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document) (91)

### DESARROLLO Y VALIDACIÓN INTERNA DE UN MODELO DIAGNÓSTICO DE IPTB EN MS POR MEDIO DE UN ESTUDIO TRANSVERSAL RETROSPECTIVO:

#### POBLACIÓN

Para la cohorte de desarrollo se revisarán y recolectarán los datos de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AOB (paciente con MS de los géneros Bothrops, Bothriechis, Bothrocophias o Porthidium), para lo cual se buscaran registros correspondientes a los siguientes códigos CIE - 10: T630 (Efecto tóxico del contacto con animales venenosos: veneno de serpiente, culebra); T631: (Efecto tóxico del contacto con animales venenosos: veneno de otro reptil); T639: (Efecto tóxico del contacto con animal venenoso no especificado); X200 - X209: contacto traumático con serpientes y lagartos venenosos) (92), de clasificación leve, moderada o grave, que hayan ingresado a una institución hospitalaria de alta complejidad de la ciudad de Medellín, entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2023.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

##### Criterios de inclusión

1. Paciente de cualquier edad y sexo que haya ingresado al hospital participante con diagnóstico clínico de AOB de clasificación leve, moderada o grave.

##### Criterios de exclusión

1. Paciente que al momento de sufrir el AOB tuviera el diagnóstico de una IPTB u otro tipo de infección.

#### FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información serán primarias: historia clínica, registros de enfermería, resultados de laboratorio y estudios radiológicos.

#### TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos de los pacientes se recolectarán mediante un cuestionario estructurado, diseñado específicamente para el proyecto, el cual contiene las variables identificadas en la revisión de alcance y aprobadas por el consenso de expertos, así como otras variables relacionadas con aspectos demográficos y clínicos (ver cuadro de operacionalización de las variables). La información será recolectada por la investigadora principal a partir de las historias clínicas de los pacientes, en la institución y tiempo definidos, una vez se haya obtenido la autorización del comité de ética de la investigación de la universidad y del hospital.

Cada participante tendrá asignado un código que se utilizará para su identificación, la de su historia clínica, sus exámenes y todos sus datos. La información de cada participante se transcribirá en tiempo real a un formato digital diseñado en Google Forms, que guarda la información en una hoja de cálculo tipo Excel, la cual posteriormente se exportará para su análisis al software estadístico R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>) en la versión que se encuentre disponible al momento del procesamiento estadístico de los datos. Previamente a la transferencia secundaria de datos al software R®, se hará un curado de estos para filtrar y organizar la información, verificar errores de digitación, datos perdidos o atípicos. Los datos atípicos o perdidos que se encuentren mediante el análisis exploratorio se verificarán directamente con la historia clínica del paciente. Se llevará un registro digital de las correcciones que sea necesario realizar.

Esta fase de desarrollo del modelo se llevará a cabo dentro del Hospital San Vicente Fundación (HSVF) sede Medellín, donde se atiende un rango de 70 a 100 pacientes con MS cada año, por lo que se espera obtener una cohorte de entre 900 y 1300 casos. La información que se haya obtenido de los participantes en formato físico se digitalizará y se guardará por 5 años. Semanalmente se realizará una copia de la base de datos, en un disco duro externo o en un repositorio virtual. Una vez finalizada la investigación, la información disponible en formato digital se guardará encriptada en un disco duro físico o en la nube.

#### PRUEBA PILOTO

Con el fin de identificar posibles dificultades con el formulario de recolección de datos, se realizará una prueba piloto con la historia clínica de 10 pacientes, estos datos se incluirán en el análisis completo.

#### VARIABLES

A cada una se le creará un nombre abreviado, se definirán su tipo, su escala de medición y su descripción (Ver la Tabla 1).

**Variable dependiente** (desenlace): Infección piel y tejidos blandos: variable cualitativa dicotómica: 0 = No/1 = Si.

Se considerará como infectado aquel paciente, que haya recibido el diagnóstico de IPTB por criterios clínicos, radiológicos, confirmación microbiológica o una combinación de cualesquiera de los anteriores y que por tal motivo haya recibido tratamiento con antibióticos sistémicos. Este diagnóstico debió ser realizado por un especialista en toxicología clínica, pediatra, especialista de cuidado crítico, cirujano plástico, cirujano general u ortopedista. Los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos se describen a continuación.

**- CRITERIOS CLÍNICOS:** Uno o más de los siguientes: eritema, calor local, edema, induración, dolor nuevo o que aumenta, zona fluctuante nueva, mal olor, drenaje purulento o tejido de granulación anormal o creciente en el sitio de la mordedura, aumento de temperatura corporal mayor a 37,6 oC (23,40).

**- CRITERIO RADIOLÓGICO:** durante una ecografía o resonancia nuclear magnética(66) se observa una colección ubicada en los tejidos blandos vecinos al sitio de la mordedura.

**- CRITERIO MICROBIOLÓGICO:** paciente en quien se haya realizado un cultivo cuya muestra se haya tomado por punción/aspiración percutánea en la zona sospechosa, dirigida o no por ecografía, o que se haya tomado por aspiración aséptica de una flictena, o que se haya tomado mediante hisopado, aspirado durante un lavado o desbridamiento quirúrgico, drenaje quirúrgico de un absceso o colección o mediante biopsia de piel o tejido blando (23,40). Se evaluarán estos cultivos con un especialista en infectología, para descartar aquellos cultivos positivos en los que se hayan aislado comensales de piel o un germen que se considere contaminación.

**Variables independientes**: entre aquellas potencialmente identificadas con la revisión sistemática y el consenso de expertos, se incluirán la gravedad local y sistémica del envenenamiento, las flictenas, la diferencia de perímetro al nivel de la mordedura menor o mayor a 4 cm antes de la infección, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, sedimentación, AST, ALT, creatinina, creatina quinasa (CK), fibrinógeno, proteína C reactiva, fiebre, eritema local, calor, fluctuación local.

#### PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

##### CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo del tamaño de muestra para la cohorte de desarrollo se realizó con base en lo propuesto por Riley y cols para desenlaces binarios en modelos predictivos (93). Este cálculo requiere que se especifiquen previamente tres criterios:

i) Un pequeño sobreajuste, definido por una reducción esperada de los efectos de los predictores de un 10% o menos (Shrinkage, S ≥ 0,9)

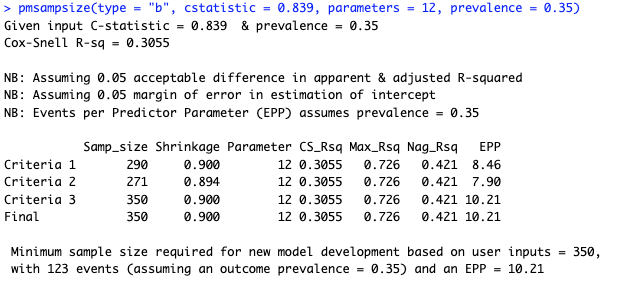
ii) Una diferencia absoluta pequeña en el valor del R2 de Nagelkerke aparente y ajustado del modelo (< 0,05). En caso de que este no pueda obtenerse de la literatura, puede usarse en reemplazo el “estadístico C” o el AUROC.

iii) Una estimación precisa del error absoluto (±0,05) del riesgo promedio en la población.

Para el cálculo se utilizó el paquete “pmsampsize”: sample size for development of a prediction model, del software estadístico R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/)(93>(94).

A partir de lo anterior se calculó el tamaño de muestra:

Frecuencia de infección del 35% (14), se definió un número de 12 predictores, y al no disponerse de un valor de estadístico C, se utilizó un AUROC obtenido de la literatura de 0.839 (19). La literatura define que se debe seleccionar el cálculo que arroje un mayor tamaño de muestra (93), en este caso se obtiene una muestra de 350 pacientes y un número de 8 eventos por variable predictora (EPP).



*> pmsampsize(type = "b", cstatistic = 0.839, parameters = 12, prevalence = 0.35)*

*Given input C-statistic = 0.839 & prevalence = 0.35*

*Cox-Snell R-sq = 0.3055*

*NB: Assuming 0.05 acceptable difference in apparent & adjusted R-squared*

*NB: Assuming 0.05 margin of error in estimation of intercept*

*NB: Events per Predictor Parameter (EPP) assumes prevalence = 0.35*

*Samp\_size Shrinkage Parameter CS\_Rsq Max\_Rsq Nag\_Rsq EPP*

*Criteria 1 290 0.900 12 0.3055 0.726 0.421 8.46*

*Criteria 2 271 0.894 12 0.3055 0.726 0.421 7.90*

*Criteria 3 350 0.900 12 0.3055 0.726 0.421 10.21*

*Final 350 0.900 12 0.3055 0.726 0.421 10.21*

*Minimum sample size required for new model development based on user inputs = 350, with 123 events (assuming an outcome prevalence = 0.35) and an EPP = 10.21*

##### PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables sociodemográficas y las características clínicas de los pacientes se usarán estadísticas descriptivas: para variables cualitativas se calcularán frecuencias o proporciones; para las variables cuantitativas se calcularán media y desviación estándar para los datos que tienen distribución normal y mediana y rango intercuartílico para los que no.

Dado que la variable de desenlace (dependiente) es binaria (infección SI/NO) y las variables independientes (predictoras) son de carácter cuantitativo y cualitativo, se utilizará la regresión logística múltiple para encontrar el modelo más parsimonioso que permita predecir el desarrollo de infección ( a partir las variables clínicas y de laboratorio más importantes (95):

Donde:

𝛽0: es la ordenada en el origen, se corresponde con el valor promedio de la variable respuesta cuando todos los predictores son cero.

𝛽𝑝: es el efecto promedio que tiene sobre la variable respuesta el incremento en una unidad de la variable predictora 𝑥𝑝, manteniéndose constantes el resto de las variables. Se conocen como coeficientes parciales de regresión(95).

Para los predictores categóricos se crearán variables *dummy,* en las cuales solo una variable *dummy* por predictor adquirirá el valor de cero o de referencia. El valor del coeficiente parcial de regresión de cada variable *dummy* indicará el porcentaje promedio en el que influye dicho nivel sobre el logaritmo de la odds de la variable dependiente y en comparación con el nivel de referencia de dicho predictor.

La selección del mejor modelo se hará por medio de la comparación de los valores de discriminación y calibración de las diferentes combinaciones posibles.

Para la discriminación del modelo se medirán el área bajo la curva ROC (Area Under Curve - Receiver Operating Characteristic: AUROC), la cual se construirá graficando la sensibilidad y 1 - especificidad correspondientes a cada punto de corte para la probabilidad predicha por el modelo y se reportará su IC95% (96). Para su cálculo se utilizará el paquete "pROC" del programa estadístico R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>). Los valores de corte óptimos para el modelo se determinarán y evaluarán a partir de los mejores estimadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud (Likelihood Ratios), que se calcularán mediante la función “BDtest” del paquete “bdpv” de R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>).

La calibración refleja la concordancia entre las probabilidades estimadas por el modelo y las que realmente se observan en el conjunto de datos. Para su análisis se construirán gráficas de calibración ubicando en el eje “x” los deciles de los valores estimados y en el eje “y” los deciles de los valores observados. Un modelo bien calibrado muestra predicciones que se encuentran en o alrededor de la línea de 45° del gráfico de calibración; la calibración perfecta muestra una pendiente de 1 y una intersección de 0. Una pendiente <1 sugiere que la dispersión de los riesgos estimados es demasiado extrema (es decir, demasiado alta para las personas con alto riesgo y demasiado baja para las de bajo riesgo). La pendiente >1 sugiere que la dispersión de los riesgos estimados es demasiado estrecha. También se calculará el puntaje de Brier como una medida de la reducción de los errores en la estimación de predicción (un valor cercano a 0 sugiere una buena calibración y un valor > 0.3 sugiere una mala calibración)(96).

Para la validación interna del modelo existen diversas metodologías, considerando las técnicas de remuestreo o arranque (k-fold y bootstrapping) dentro de las más usadas (97). El bootstrapping crea nuevos conjuntos de datos mediante la realización de muestreos aleatorios repetidos con reemplazo de una muestra existente de pacientes. El modelo se ajusta por separado dentro de cada muestra de arranque y se calculan los estadísticos que miden la capacidad predictiva del modelo dentro de la muestra de arranque correspondiente. Se usará un muestreo de arranque de 1000 y una validación cruzada de 10 veces(98). Estos análisis se realizarán con el paquete estadístico “rms” de R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>)(99)

### VALIDACIÓN EXTERNA PROSPECTIVA (FASE I) DEL MODELO DIAGNÓSTICO DE IPTB EN MS:

Es importante aclarar que pueden detectarse diferencias importantes en el tipo y la calidad de las variables candidatas que se consideran para el modelo predictivo, así como en las definiciones de la prueba de referencia, dado que varios aspectos clínicos de los pacientes no se registran en la historia o necesitan inspección directa. Por tal razón, esta validación prospectiva se considera preliminar (Fase I) ante la posible necesidad de una segunda validación de los datos a partir de la nueva información disponible. Para obtener un conjunto de datos adecuados se seleccionarán 5 instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín: a. HSVF; b. Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU); c. Hospital Alma Mater de Antioquia (HAMA); d. Hospital General de Medellín (HGM); e. Clínica SOMA. En cada institución se contará con la participación de un coinvestigador médico, con título de especialista en toxicología o medicina de emergencias. Se utilizará un grupo de pacientes nuevos que no hayan participado de la cohorte de desarrollo, pero se aplicará el modelo como originalmente se especificó y se procederá a cuantificar la exactitud de las predicciones obtenidas. Con la inclusión de hospitales diferentes, al que originalmente se utilizó para la cohorte de desarrollo del modelo, se busca garantizar un espectro de población diferente a la analizada inicialmente (93).

#### POBLACIÓN

Para la cohorte de validación externa, se incluirán pacientes con diagnóstico de AOB (paciente con MS de los géneros Bothrops, Bothriechis, Bothrocophias o Porthidium), de clasificación leve, moderada o grave, definida según los criterios de la Guía para el Manejo de Emergencias Toxicológicas - Ministerio de Salud y la Protección Social Colombia (57), que ingresen a instituciones hospitalarias de alta complejidad de la ciudad de Medellín, entre el 1 de enero de 2026 y el 31 de julio de 2027.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

##### Criterios de inclusión

1. Paciente de cualquier edad y sexo que haya ingresado al hospital participante con diagnóstico clínico de AOB, de clasificación leve, moderada o grave.

##### Criterios de exclusión

1. Paciente que al momento de sufrir el AOB, estuviera con el diagnóstico de una IPTB u otro tipo de infección.

#### ESTANDAR DE REFERENCIA

* + **CALIFICACIÓN POR EXPERTOS:** los expertos analizarán las fotografías de cada paciente y los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos para decidir si tiene o no el diagnóstico de IPTB.

**CRITERIOS CLÍNICOS:** Uno o más de los siguientes: eritema, calor local, edema, induración, dolor nuevo o que aumenta, zona fluctuante nueva, mal olor, drenaje purulento o tejido de granulación anormal o creciente en el sitio de la mordedura, aumento de temperatura corporal mayor a 37,6 oC (23,40).

**CRITERIO RADIOLÓGICO:** durante una ecografía o resonancia nuclear magnética(66) se observa una colección ubicada en los tejidos blandos vecinos al sitio de la mordedura.

**CRITERIO MICROBIOLOGICO:** paciente en quien se haya realizado un cultivo cuya muestra se haya tomado por punción/aspiración percutánea en la zona sospechosa, dirigida o no por ecografía, o que se haya tomado por aspiración aséptica de una flictena, o que se haya tomado mediante hisopado, aspirado durante un lavado o desbridamiento quirúrgico, drenaje quirúrgico de un absceso o colección o mediante biopsia de piel o tejido blando (23,40). Se evaluarán estos cultivos con un especialista en infectología, para descartar aquellos cultivos positivos en los que se hayan aislado comensales de piel o un germen que se considere contaminación(23,40)

El diagnóstico del estándar de referencia se realizará mediante una adaptación de la metodología BED (Best Estimate Diagnosis) descrita por Leckman et al (100). Se diseñará un formulario para la calificación del caso, los datos de cada paciente serán analizados de manera independiente y ciega por dos equipos de expertos, cada equipo estará constituido por un infectólogo y un toxicólogo clínico. Cada miembro del equipo analizará la historia clínica, las fotografías y los exámenes del paciente y calificarán de manera independiente si el paciente tiene o no tiene (SI/NO) una IPTB. Se asigna un diagnóstico definitivo a un paciente si hay acuerdo entre ambos expertos del equipo y en caso de desacuerdo se solicitará una recalificación ciega del caso por el otro equipo en conjunto. En los casos donde persista el desacuerdo entre los miembros del segundo equipo se solicitará la opinión de un tercer equipo de expertos y se calificará el caso según el criterio conjunto de este tercer equipo. Se calculará el coeficiente K de Cohen (κ) para establecer la concordancia y la fiabilidad interevaluador en la calificación de los criterios para el diagnóstico. Para ello se usaráel paquete estadístico “irr” de R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>).

**VARIABLES INDEPENDIENTES**: adicional a las variables confirmadas en la fase de desarrollo, se verificará nuevamente de las candidatas iniciales si hay cambios en su frecuencia, variabilidad o magnitud de asociación con el diagnóstico.

#### FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información serán primarias: el paciente y su historia clínica, de la cual se analizarán las notas de evolución médica, los registros de enfermería, las descripciones operatorias, los resultados de exámenes de laboratorio, los cultivos microbiológicos y los estudios radiológicos.

El investigador principal junto con un investigador asociado designado en cada institución participante realizará la evaluación clínica a cada paciente al menos una vez al día desde el ingreso hasta que al paciente se le diagnostique una IPTB o sea dado de alta, ya sea por la mejoría de su infección o por mejoría de su cuadro de envenenamiento sin que haya desarrollado infección. La información recolectada de cada paciente será consignada en un formulario digital en tiempo real. La información será recolectada por la investigadora principal o el coinvestigador asignado en cada institución a partir de las historias clínicas de los pacientes, en la institución y tiempo definidos, una vez se haya obtenido la autorización del comité de ética de la investigación de la universidad y del hospital.

Cada participante tendrá asignado un código que se utilizará para su identificación, la de su historia clínica, sus exámenes y todos sus datos. La información de cada participante se transcribirá en tiempo real a un formato digital diseñado en Google Forms, que guarda la información en una hoja de cálculo tipo Excel, la cual posteriormente se exportará para su análisis al software estadístico R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>) en la versión que se encuentre disponible al momento del procesamiento estadístico de los datos. Previamente a la transferencia secundaria de datos al software R®, se hará un curado de estos para filtrar y organizar la información, verificar errores de digitación, datos perdidos, o atípicos. Los datos atípicos o perdidos que se encuentren mediante el análisis exploratorio se verificarán directamente con la historia clínica del paciente. Se llevará un registro digital de las correcciones que sea necesario realizar.

A cada paciente, durante la hospitalización se le realizarán los exámenes previamente definidos, se le realizarán fotografías del sitio de la mordedura y de la infección (de frente, de lado y comparativamente con la otra extremidad cuando sea el caso).

La investigadora principal hará el entrenamiento del coinvestigador en cada institución, en todo lo concerniente al protocolo de investigación, la evaluación clínica del paciente, la toma de las fotografías, la recolección de datos, el diligenciamiento del formulario y la técnica de punción aspiración.

Toda la información que se recopile de cada una de las fases de la investigación se guardará en archivos y bases de datos digitales por 5 años.

Semanalmente se realizará una copia de la base de datos, en un disco duro externo o en un repositorio virtual. Una vez finalizada la investigación, la información disponible en formato digital, se guardará encriptada en un disco duro físico o en la nube.

#### PRUEBA PILOTO

Con el fin de identificar posibles dificultades con el proceso, se realizará una prueba piloto con 5 pacientes por institución participante, estos datos se incluirán en el análisis completo.

#### PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

##### CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

La validación externa del modelo se realizará en una muestra de al menos 150 eventos y 150 no eventos, recolectados desde la cohorte prospectiva, aunque eventualmente este tamaño puede cambiar a partir de los estimadores encontrados en el desarrollo y la validación interna del modelo. Para estos potenciales ajustes se considerarán la metodología y las simulaciones propuestas por Snell y cols (101).

##### PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables sociodemográficas y características clínicas de los pacientes se usarán estadísticos descriptivos, para variables cualitativas se calcularán frecuencias o proporciones; para las variables cuantitativas, se calcularán media y desviación estándar, para los datos que tienen distribución normal y mediana y rango intercuartílico, para los que no. Se realizará un análisis exploratorio con el objetivo de comprender la distribución de los datos, encontrar valores atípicos o erróneos, detectar datos faltantes, establecer correlaciones entre las variables y abordar la multicolinealidad previo al modelado estadístico de los datos.

Se aplicará el modelo de predicción existente en el nuevo set de datos para obtener unos nuevos valores de probabilidad, los cuales se graficarán en un histograma comparando ambos modelos con sus respectivos valores promedio y su desviación estándar. Para la discriminación del modelo se medirán el área bajo la curva ROC (Area Under Curve - Receiver Operating Characteristic: AUROC), la cual se construirá graficando la sensibilidad y 1 - especificidad correspondientes a cada punto de corte para la probabilidad predicha por el modelo y se reportará su IC95% (96). Para su cálculo se utilizará el paquete "pROC" del programa estadístico R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>). Los valores de corte óptimos para el modelo se determinarán y evaluarán a partir de los mejores estimadores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud (Likelihood Ratios), que se calcularán mediante la función “BDtest” del paquete “bdpv” de R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org/>). La calibración se determinará mediante el cálculo del Brier score y del Cox- Snell R2, (101) y para el informe de los resultados se utilizarán las recomendaciones del consenso TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable model for Individual prognosis or diagnosis) (102)

# ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los principios establecidos en la Resolución 8430/1993 (103), esta investigación se clasifica como de riesgo **mayor que el mínimo**, para obtener la información se emplearan procedimientos comunes como: entrevistas al paciente o sus familiares, cuestionarios, acceso y toma de datos de las historias clínicas y reporte de paraclínicos (muestras de sangre, orina, cultivos de secreciones, estudios de imagen).

Antes de iniciar su ejecución, se solicitará la aprobación de los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de cada una de las instituciones hospitalarias involucradas.

Cada participante o su representante deberá firmar un consentimiento informado, los investigadores guardarán el original y una copia se le entregara al participante. (**Anexo 2**)

Cada participante será identificado con un código, la información e identidad de cada participante se mantendrá en reserva y no aparecerá durante el proceso de discusión con expertos, ni en ninguna de las publicaciones. Atendiendo al principio de justicia, ni la raza, ni la etnia, ni la religión son criterios de exclusión en este estudio.

# CRONOGRAMA

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Actividad** | | **Inicio** | **Final** | **Tiempo** |
| 1 | Escritura del anteproyecto, ajustes y aprobación del protocolo por comité de ética Universidad de Antioquia y pares evaluadores. | Mes 1 | Mes 6 | 6 meses |
| 2 | Presentación y autorización por comites de ética e investigación de las instituciones participantes. Presentación y aprobación entes financiadores | Mes 7 | Mes 12 | 6 meses |
| 3 | Revisión de la literatura (RS) | Mes 7 | Mes 10 | 4 meses |
| 4 | Concenso de expertos | Mes 11 | Mes 15 | 5 meses |
| 5 | Prueba piloto y ajustes al protocolo | Mes 16 | Mes16 | 1 mes |
| 6 | Recolección de datos cohorte desarrollo. | Mes 16 | Mes 27 | 12 meses |
| 7 | Análisis de datos cohorte desarrollo | Mes 28 | Mes 28 | 1 mes |
| 8 | Recolección de datos cohorte validación | Mes 29 | Mes 40 | 12 meses |
| 9 | Análisis de resultados, escritura del informe final | Mes 41 | Mes 42 | 2 meses |
| 10 | Presentación y sustentación de informe final | Mes 43 | Mes 46 | 3 meses |
| 11 | Escritura de artículo científico | Mes 47 | Mes 48 | 2 meses |

# PRESUPUESTO

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rubros | FUENTES DE FINANCIACIÓN | | | | | | | Total |
| **FINANCIADOR** | **UDEA** | | **ENTIDADES (HOSPITALES)** | | **OTRAS ENTIDACES** | |
| **Rec. Fresco** | **Rec. Especie** | **Rec. Fresco** | **Rec. Especie** | **Rec. Fresco** | **Rec. Especie** |
| Personal | $ 0 | $ 0 | $ 308.713.835 | $ 0 | $ 111.758.538 | $ 0 | $ 62.088.077 | **$ 482.560.450** |
| Pasantías | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 0** |
| Pasajes, inscripciones y Viáticos | $ 20.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 20.000.000** |
| Servicios técnicos | $ 162.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 1.195.620.000 | $ 0 | $ 99.635.000 | $ 0 | **$ 1.357.620.000** |
| Material fungibles | $ 2.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 2.000.000** |
| Equipos | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 0** |
| Telecomunicaciones | $ 2.400.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 2.400.000** |
| Trabajo de campo | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 0** |
| Software | $ 2.000.000 | $ 0 | $ 5.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 7.000.000** |
| Publicaciones | $ 45.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 45.000.000** |
| Bibliografía | $ 1.000.000 | $ 0 | $ 5.000.000 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 | **$ 6.000.000** |
| SUBTOTAL | **$ 234.400.000** | **$ 0** | $ 318.713.835 | $ 1.195.620.000 | $ 0 | $ 99.635.000 | $ 62.088.077 | **$ 1.922.580.450** |
| Administración 5% | $ 11.720.000 |  |  |  |  |  |  | **$ 11.720.000** |
| TOTAL | **$ 246.120.000** | **$ 0** | $ 318.713.835 | $ 1.195.620.000 | $ 0 | $ 99.635.000 | $ 62.088.077 | **$ 1.934.300.450** |

# RESULTADOS ESPERADOS

## Relacionados con la generación de nuevo conocimiento:

Desarrollar un modelo diagnóstico para la IPTB en los pacientes con AOB, que reúna elementos clínicos y paraclínicos y que pueda utilizarse en cualquier contexto clínico, y que facilite la toma de decisiones terapéuticas, encaminados al mejor pronóstico del paciente y al uso racional de los antibióticos. El tema es de absoluta relevancia y se enmarca en los objetivos de la estrategia mundial para la prevención y el control del envenenamiento por mordedura de serpiente de la OMS.

## Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Esta investigación contribuye a la formación de una estudiante de doctorado, incrementará las habilidades y la experiencia de otros investigadores, permitirá el fortalecimiento de redes de investigación entre la Universidad de Antioquia y las unidades de investigación de los hospitales participantes y la creación de nexos de investigación con instituciones extranjeras (universidad de Manitoba). Se espera que la experticia adquirida por los investigadores se refleje en la calidad de futuras investigaciones.

## Relacionados con la apropiación social del conocimiento:

Los resultados de esta investigación se presentarán en eventos científicos nacionales o internacionales, y se publicarán en revistas científicas de alto impacto (A1/A2). Las publicaciones que se generen le dan visibilidad a los investigadores y a la universidad, lo que puede facilitar y fomentar el trabajo colaborativo con otros centros a nivel nacional e internacional, para el desarrollo de futuras investigaciones o grupos de trabajo multidisciplinarios. Se espera que los resultados que se deriven de la investigación sean apropiados por la comunidad médica y científica, y se implementen para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

# PROCESO DE DIVULGACIÓN

* Presentación semestral en la reunión GRAEPIC y grupo de profesores del doctorado en Medicina Clínica.
* Presentación anual en Jornadas de investigación Facultad de Medicina.
* Inscripción de la revisión sistemática en la base de datos PROSPERO.
* Los resultados se postularán para su presentación en eventos científicos nacionales e internacionales de Toxicología Clínica o Enfermedades Infecciosas y ante la comunidad médica general que atiende pacientes con mordedura de serpiente.
* Inscripción en el Repositorio Institucional de la Biblioteca de la Universidad de Antioquia: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>
* Publicación de resultados finales en una revista de alto impacto.

# ABREVIATURAS

ALT: alanina aminotransferasa

AOB: accidente ofídico bothrópico

CDS: Cellulitis Decision Support

FN: fascitis necrosante

IPTB: infección de piel y tejidos blandos

LRINEC: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis

ME: mordeduras de elápidos

MS: mordedura de serpiente

NLR: neutrophil - lymphocyte ratio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: proteína C reactiva

SAKI: snake bite-associated acute kidney injury

SAO: suero antiofídico

SIARI: Site other than lower limb, Immunosuppression, Age, Renal impairment, and Inflammatory markers)

SIVIGILA: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica

VES: velocidad de eritrosedimentación

VICC: venom-induced consumption coagulopathy

WBC: White Blood Cell

# GLOSARIO

* **Accidente ofídico bothrópico** (AOB): es el que se produce por serpientes de los géneros Bothrops*, Bothriechis, Bothrocophias* o *Porthidium*(3)
* **Antibiótico:** Es un medicamento natural o sintético que administrado por vía sistémica o tópica tiene la capacidad de destruir o inhibir el crecimiento bacteriano (40).
* Absceso: Se define como la presencia de una colección de material purulento dentro de la dermis o en sus capas subyacentes. Puede desarrollarse en una zona de celulitis(39). Para ser considerado un absceso simple, la induración y el eritema no deben extenderse más allá de los bordes del absceso. Los abscesos simples no deben tener extensión a tejidos más profundos, ni ser multiloculados.(62)
* Celulitis: Es una IPTB, aguda y difusa que compromete la epidermis, el sistema linfático cutáneo y puede llegar a afectar el tejido celular subcutáneo y en casos graves la fascia muscular, se caracteriza por eritema, edema, induración, calor, linfangitis y dolor o sensibilidad de la zona afectada, sus bordes son mal definidos. Se acompaña de malestar general, fiebre (>38°C), escalofrío, taquicardia, linfadenopatía regional y leucocitosis. Requiere que se realicen cultivo y sensibilidad y manejo con antibióticos sistémicos (41,62).
* Colonización: La colonización se refiere a la presencia de microorganismos dentro de la herida que están experimentando una proliferación limitada. No se provoca ninguna reacción significativa del huésped y no se observa clínicamente ningún retraso en la cicatrización de la herida.
* Contaminación: se refiere a la presencia dentro de la herida de microorganismos que no están proliferando. No se provoca ninguna reacción significativa del huésped y no se observa clínicamente ningún retraso en la cicatrización de la herida (40).
* Cultivo de herida: Muestra de tejido o líquido extraída del lecho de la herida para pruebas de laboratorio. En el laboratorio, la muestra se coloca en una sustancia que promueve el crecimiento de los organismos y se evalúa mediante microscopía el tipo y la cantidad de organismos que crecen (40).
* Eritema: enrojecimiento superficial de la piel; sin embargo, cabe señalar que el eritema no se presenta como “rojo” en todos los tonos de piel (40).
* Fiebre: Elevación anormal de la temperatura corporal central (por encima de 37,6°C), que generalmente ocurre debido a la respuesta inflamatoria del huésped a la infección (40).
* Fascitis necrosante (FN): Son infecciones invasivas de la piel y tejidos blandos, rápidamente progresivas y potencialmente mortales, con un componente necrotizante que afecta a cualquiera o todas las capas de los tejidos blandos, desde la dermis superficial y el tejido subcutáneo hasta la fascia y el músculo más profundos (39,62).Inicialmente se diagnostican como celulitis, pero cursan con un dolor muy intenso, que usualmente no se relaciona con los hallazgos físicos. La triada de edema, eritema y un dolor intenso y desproporcionado, son compatibles con el desarrollo de una infección necrotizante. Además, la presencia de ampollas, crepitación, hipotensión, fiebre, taquicardia y choque. Se diseñó la escala Lrinec, sin embargo, tiene baja sensibilidad y mala precisión diagnóstica, para las infecciones necrotizantes. (62)
* IPTB: infección de piel y tejidos blandos
* Infección: cuando la cantidad de microorganismos en una herida se desequilibra de tal manera que la respuesta del huésped se ve abrumada y la cicatrización de la herida se ve afectada (40).
* Infección local: la infección local se refiere a la presencia y proliferación de microorganismos dentro de la herida que provocan una respuesta del huésped que a menudo incluye un retraso en la cicatrización de la herida. La infección local está contenida dentro de la herida y en la región perilesional inmediata (menos de 2 cm). La infección local a menudo se presenta como signos sutiles (encubiertos) que pueden convertirse en signos clásicos (expresos) de infección (40).
* LRINEC: Indicador de Riesgo de Laboratorio para FN
* ME: mordeduras de elápidos
* MS: mordedura de serpiente
* PROFILAXIS: En el contexto de la infección de una herida, las intervenciones profilácticas pueden incluir el uso de antisépticos tópicos y el desbridamiento, para prevenir el desarrollo de una infección. A veces se utilizan antibióticos profilácticos para prevenir la infección del sitio quirúrgico; sin embargo, la administración de antimicrobianos debe guiar la prescripción para evitar el uso excesivo. Para la mayoría de los procedimientos, no se recomienda la profilaxis con antibióticos. Las indicaciones apropiadas incluyen infección prequirúrgica, alto riesgo de infección posquirúrgica (por ejemplo, cirugía contaminada) o cuando las consecuencias de la infección son altas (por ejemplo, cirugía de válvula cardíaca) (40).
* Resistencia a los antimicrobianos: la resistencia a los antimicrobianos ocurre cuando los microorganismos cambian con el tiempo de manera que hacen que los medicamentos utilizados para tratar las infecciones que causan sean ineficaces (40).
* Velocidad de sedimentación globular (VSG): análisis de sangre que proporciona un indicador no específico de la actividad inflamatoria en el cuerpo (40).
* Tejido necrótico/necrosis: Tejido muerto (desvitalizado) de color oscuro y compuesto por células de tejido muertas y deshidratadas. El tejido necrótico actúa como una barrera para la curación al impedir la reparación completa del tejido y promover la colonización microbiana (40).

# TABLA DE VARIABLES

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| # | Código de  la variable | Definición operativa | Naturaleza y nivel de medición | Instrumento | Unidades o categorías |
| 1 | NÚMERO\_CASO | Número de caso asignado | ---- | Historia clínica (HC) | Número entero |
| 2 | CÓDIGO ASIGNADO POR EL ESTUDIO | Código asignado por el estudio | --- | HC | Número entero |
| 3 | NOMBRE | Nombres y apellidos del paciente | ---- | HC | - |
| 4 | ID | Identificación del paciente (cédula o tarjeta de identidad) | --- | HC | Número entero |
| 5 | ZONA\_MUNICIPIO | Si se presentó el accidente en zona rural o urbana | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = Rural 1 = Urbana |
| 6 | NOMBRE DEL MUNICIPIO | Nombre del municipio | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | Nombre |
| 7 | EDAD | Edad en años cumplidos | Cuantitativa discreta | Historia clínica / paciente | Años cumplidos Número entero |
| 8 | SEXO | Sexo biológico del paciente | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = Masculino 1 = Femenino |
| 9 | PESO | Peso del paciente al ingreso al hospital | Cuantitativa continua | Historia clínica / paciente | Número en kilogramos |
| 10 | ESCOLARIDAD | Nivel de escolaridad cumplido en su totalidad | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Ninguna 1 = Primaria 2 = Bachillerato 3 = Técnico  4 = Universitario 5 = Postgrado |
| 11 | TIPO\_ACCIDENTE | Clasificación etiológica del accidente ofídico | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Bothrópico 1 = Laquético 2 = Crotálico |
| 12 | Mecanismo para confirmar accidente | Manera en que se confirmó que el paciente fue mordido por una víbora | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0= No se confirma  1= Pte. trae foto / video  2= Paciente trae el animal  3= Pte. conoce la serpiente  4 = Pte. identifica la serpiente por foto  4 = Pba. todo o nada  5 = Cuadro clínico |
| 13 | TTO\_PRE\_HOSP | Medidas realizadas por el paciente o familiares previas a la consulta a un centro de salud | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Ninguna 1 = Cortada 2 = Quemadura 3 =Torniquete 4 = Gasolina / Hidrocarburo untado 5 = Succión 6 = Tomar gasolina 7 = Lavar con agua y jabón 8 = Punción  9= Emplasto planta, parte serpiente u otro 9 = Otra |
| 14 | FECH\_MORD | Fecha en la que el paciente fue mordido por la serpiente | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año/hora militar números, 4 dígitos |
| 15 | SITIO\_MORD | Sitio anatómico donde fue mordido el paciente | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Dedos mano  1 = Mano  2 = Antebrazo  3 = Brazo  4 = Dedos pie  5 = Pie  6 = Pierna  7 = Muslo 8 = Genitales 9 = Cabeza  10 = Cuello 11 = Tronco |
| 16 | FECH\_ING\_1er | Fecha de ingreso al hospital local (primera atención) | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año/hora militar 4 dígitos |
| 17 | FECH\_TTO\_1er | Fecha de inicio del SAO en el hospital local (primera atención) | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año/hora militar 4 dígitos |
| 18 | CLASI\_LOCAL\_1ER | La clasificación local del envenenamiento del primer nivel de atención | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Leve 1= Moderado 2 = Grave |
| 19 | CLASI\_SIST\_1ER | La clasificación local del envenenamiento del primer nivel de atención | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Leve 1= Moderado 2 = Grave |
| 20 | PBA\_TODO\_NADA | Realización de la prueba del todo o nada | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = NO  1 = SI |
| 21 | RESULT PBA\_TODO\_NADA | Resultado de la prueba del todo o nada. | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0= NO ALTERADA  1= ALTERADA |
| 22 | RECIBIÓ SAO  HOSPIT LOCAL | Paciente recibe SAO en el Hospital local donde es atendido inicialmente | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = NO  1 = SI |
| 23 | NUMERO AMPOLLAS  SAO  HOSPIT LOCAL | Número de ampollas de que el paciente recibe en el Hospital local donde es atendido inicialmente | Cuantitativa  discreta | Historia clínica / paciente | Número entero |
| 24 | MARCA SAO | Empresa fabricante del SAO | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0: BIOCLÓN  1= INS  2= OTRO |
| 25 | RXN SAO | Aparición de reacción adversa temprana durante la infusión de SAO en el hospital local. | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = NO  1 = SI |
| 26 | TIPO RXN SAO temprana | Tipo de reacción adversa temprana que el paciente presenta durante la infusión de SAO en el hospital local. | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0= febril  1= anafiláctica |
| 27 | RXNSAOCONTRAINDICA SAO | Suspensión definitiva del SAO por la reacción adversa temprana en el hospital local | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = NO  1 = SI |
| 28 | RECIBIO ESTEROIDES POR SAO | El paciente recibe esteroides sistémicos para tratamiento o prevención de la reacción alérgica en el hospital local | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = NO  1 = SI |
| 29 | FECH\_ING\_HOSPITPARTIC | Fecha de ingreso al Hospital participante | ---- | Historia clínica / paciente | día/mes/año/hora militar 4 dígitos |
| 30 | CLA\_GRAV\_LOC | Clasificación de gravedad del envenenamiento local en Hospital participante | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Leve 1= Moderado 2 = Grave |
| 31 | CLA\_GRAV\_SIS | Clasificación de gravedad del envenenamiento sistémico en Hospital participante | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Leve 1= Moderado 2 = Grave |
| 32 | MARCOLMILLOS | Presencia de marca de los colmillos de la serpiente al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 33 | ERITEMA\_ING | Presencia de eritema en el sitio de mordedura al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 34 | CALOR\_ING | Presencia de calor en el sitio de mordedura al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 35 | EDEMA\_ING | Presencia de edema en el sitio de mordedura al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 35 | GRADO\_edema | Número de segmentos corporales o de la extremidad, con edema, al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0: 1 segmento  1= 2 segmentos  2= 3 segmentos  3= llega al tronco |
| 36 | DOLOR\_ING | Presencia de dolor al momento ingreso al Hospital participante | Cualitativa dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 37 | FLUCTUANTE\_ING | Presencia de fluctuación del tejido alrededor de la lesión al momento ingreso al Hospital participante | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 38 | FLICTENAS\_ING | Presencia de flictenas alrededor de la lesión al momento del ingreso al Hospital participante | Cualitativa dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 39 | FLICTENAS- CLARAS | Si el contenido de las flictenas es transparente | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 40 | FLICTENAS - HEMORRÁGICAS | Si el contenido de las flictenas es hemorrágico | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 41 | DIFERENCIA DE PERÍMETRO inicial | Diferencia del perímetro en cm entre la extremidad mordida y la sana. Tomada a la altura de la mordedura al momento del ingreso al Hospital participante. | Cuantitativa continua | HC | Número en cm |
| 42 | TP | Valor del tiempo de protrombina en segundos | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero (segundos) |
| 43 | TPT | Valor del tiempo parcial de tromboplastina en segundos | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero (segundos) |
| 44 | INR | Valor del INR en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número entero sin unidades |
| 45 | PCR | Valor de la proteína C reactiva en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mg/dl) |
| 46 | LEU | Número de leucocitos totales en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero  (cel x 109/L) |
| 47 | NEU | Número de neutrófilos totales en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero  (cel x 109/L) |
| 48 | HB | Valor de la hemoglobina en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mg/dl) |
| 49 | HTO | Valor del hematocrito en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (%) |
| 50 | PLT | Número de plaquetas totales en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero  (cel x 109/L) |
| 51 | FIBRINOGENO | Valor del Fibrinógeno en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mg/dl) |
| 52 | DÍMERO D | Valor del Dímero D en sangre | Cuantitativa | HC | Número (ug/mL) |
| 53 | CREATININA | Valor de creatinina sérica en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mg/dl) |
| 54 | ALT (TGO) | Valor de la aspartato aminotransferasa (transaminasa glutámico  oxaloacética) en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero (U/L) |
| 55 | ALT (TGP) | Valor de la aspartato alaninotransferasa (transaminasa glutámico  pirúvica) en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero (U/L) |
| 56 | PCT | Valor de la procalcitonina en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (ng/mL) |
| 57 | CK | Valor de la CK en sangre | Cuantitativa  discreta | HC | Número entero (U/L) |
| 58 | SODIO (Na++) | Valor del sodio en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mEq/L) |
| 59 | POTASIO(K+) | Valor del potasio en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mEq/L) |
| 60 | Glicemia | Niveles de glicemia en sangre | Cuantitativa  continua | HC | Número (mg/dl) |
| 61 | L-RINEC | Puntaje de L-RINEC calculado con los datos de la HC desde 48 h previas, hasta las 24 h después de la infección. Sólo se calculará 1 vez | Cuantitativa  discreta | HC | 1 a 11 puntos |
| 62 | INFECCIÓN TEJ BLAND | El paciente desarrolla una IPTB en el sitio vecino a la mordedura | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 63 | FECH\_DX\_INFCC | Fecha en que se sospecha clínicamente la infección | --- | Historia clínica | día/mes/año números |
| 64 | TIPO\_ INFECCIÓN | Tipo de infección que se le diagnosticó clínicamente al paciente | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 1 = celulitis 2 = absceso  3 = fascitis 4 = sepsis |
| 65 | AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO | Se tomó muestra para confirmación microbiológica de la infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 66 | METODO\_MUESTRA | Método con el que se toma la muestra para el diagnóstico de infección | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | 0 = Punción absceso guiada por ecografía 1 = Punción absceso no guiada por ecografía 2 = Punción flictena 3 = Hemocultivos 4 = Biopsia quirúrgica de tejido óseo 5 = Biopsia quirúrgica de tejido blando |
| 67 | Microrganismo aislado 1 | Género y especie de la bacteria aislada en el cultivo | Cualitativa  politómica | HC | Nombre de la bacteria |
| 68 | Microrganismo aislado2 | Género y especie de la bacteria aislada en el cultivo | Cualitativa  politómica | HC | Nombre de la bacteria |
| 69 | FIEBRE | Temperatura axilar >37,5 oC | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 70 | FECH\_FIEBRE | Fecha en que presenta el primer episodio febril | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año números |
| 71 | ERITEMA\_ INFECCIÓN | Presencia de eritema en el sitio de la infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 72 | CALOR LOCAL\_ INFECCIÓN | Presencia de calor en el sitio de la infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 73 | EDEMA\_ INFECCIÓN | Presencia de edema en el sitio de la infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 74 | DIFERENCIA DE PERÍMETRO INFECCIÓN | Diferencia en cm a nivel de la mordedura entre la extremidad sana y la afectada al momento de diagnóstico de la infección. | Cuantitativa continua | HC | Número en cm |
| 75 | DOLOR\_INFECCIÓN | Si presenta dolor en el sitio de la infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 76 | FLUCTUANTE\_ INFECCIÓN | Presencia de fluctuación del tejido alrededor de la lesión al momento del diagnóstico de infección | Cualitativa  dicotómica | Historia clínica / paciente | 0 = No 1 = Si |
| 77 | ATB\_1 | Primer esquema recibido | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | Nombre del antibiótico |
| 78 | FECH\_ATB1 | Fecha de inicio del primer antibiótico | ---- | Historia clínica / paciente | día/mes/año números |
| 79 | ATB\_2 | Segundo esquema recibido | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | Nombre del antibiótico |
| 80 | FECH\_ATB2 | Fecha de inicio del Segundo antibiótico recibido | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año números |
| 81 | ATB\_3 | Tercer esquema recibido | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | Nombre del antibiótico |
| 82 | FECH\_ATB3 | Fecha de inicio del Tercer antibiótico recibido | --- | Historia clínica / paciente | día/mes/año números |
| 83 | ATB\_4 | Cuarto esquema recibido | Cualitativa  politómica | Historia clínica / paciente | Nombre del antibiótico |
| 84 | FECH\_ATB4 | Fecha de inicio del Cuarto esquema antibiótico | ---- | Historia clínica / paciente | día/mes/año números |
| 85 | TTO\_LOCAL | Tratamiento local durante la hospitalización | Cualitativa  politómica | HC | 0 = Ninguna 1 = Paños de SO4Mg2 2 = Furacin 3 = Domeboro 4 = Sulfaplata |
| 86 | COMPLICACIÓN | Complicaciones locales secundarias al AO | Cualitativa  politómica | HC | 0 = Ninguna 1 = Necrosis 2 = Artritis 3 = Osteomielitis 4 = Neuropatía 5 = Contracturas 6 = Fascitis necrotizante 7 = Sd. compartimental |
| 87 | TTO\_QX | Intervenciones quirúrgicas realizadas para el manejo de las complicaciones locales del AO | Cualitativa  politómica | HC | 0 = Ninguno 1 = Lavado o drenaje 2 = Amputación 3 = Injerto |
| 88 | IRA | Diagnóstico de insuficiencia renal aguda durante la hospitalización | Cualitativa  politómica | HC | 0 = No 1 = Si 2 = Diálisis |
| 89 | RXN SAO TARDIA | Si el paciente presenta enfermedad del suero | Cualitativa  dicotómica | HC | 0 = No 1 = Si |
| 90 | COMORBILIDADES | Enfermedades de base | Cualitativa  politómica | HC | 0 = Ninguno 1 = IRA 2 = IRC 3 = Fumador  4=DM  5=Cardiopatía crónica |
| 91 | CONDIC\_EGRE | Condición de egreso | Cualitativa  dicotómica | HC | 0 = Vivo 1 = Muerto |
| 92 | FECH\_EGRESO | Fecha que se da egreso de la hospitalización o muerte | --- | HC | día/mes/año números |

# BIBLIOGRAFIA

1. WHO (World Health Organization). Rabies and envenomings: a neglected public health issue. Report of a consultative meeting [Internet]. Geneva, 2007;

2. Gómez Gómez J. Informe de evento - Accidente Ofídico, Colombia, 2022. Instituto Nacional de Salud. 2022.

3. Carrasco PA, Venegas PJ, Chaparro JC, Scrocchi GJ. Nomenclatural instability in the venomous snakes of the Bothrops complex: Implications in toxinology and public health. Toxicon. 2016;119:122–8.

4. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Parija SC. Wound infections secondary to snakebite. J Infect Dev Ctries. 2009;3(3):221–3.

5. Soares Coriolano Coutinho JV, Fraga Guimarães T, Borges Valente B, Gomes Martins de Moura Tomich L. Epidemiology of secondary infection after snakebites in center-west Brazil. Vinetz JM, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2023 Mar 6;17(3):e0011167.

6. Cavalcante TTA, de Souza MBS, Neves JCF, Ibiapina HNS, Barbosa FBA, Bentes KO, et al. Inflammatory Profile Associated with Secondary Infection from Bothrops atrox Snakebites in the Brazilian Amazon. Toxins (Basel). 2023;15(9):524.

7. Chen CM, Wu KG, Chen CJ, Wang CM. Bacterial infection in association with snakebite: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(6):456–60.

8. Resiere D, Mehdaoui H, Névière R, Olive C, Severyns M, Beaudoin A, et al. Infectious Complications Following Snakebite by Bothrops lanceolatus in Martinique: A Case Series. Am J Trop Med Hyg. 2020 Jan 8;102(1):232–40.

9. Bammigatti C, Reddy PA, Hanumanthappa N, Harichandrakumar KT, Swaminathan RP. Serum procalcitonin concentration and its relationship with local manifestations after snakebites. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2019;100(1):146–9.

10. Resiere D, Gutiérrez JJM, Névière R, Cabié A, Hossein M, Kallel H. Antibiotic therapy for snakebite envenoming. J Venom Anim Toxins incl Trop Dis. 2020;26:(e20190098):1–2.

11. Instituto Nacional de Salud- SIVIGILA. Informe final del evento: Accidente Ofídico - Colombia, 2014. 2014.

12. Instituto Nacional de Salud- SIVIGILA. Informe final del evento: Accidente Ofídico - Colombia, 2015. 2015.

13. Instituto Nacional de Salud- SIVIGILA. Informe final del evento: Accidente Ofídico - Colombia, 2016. 2016.

14. Mejía López S, Zuluaga, Hoyos L, Quintero J, Barros Liñán C, Vallejo Bocanumen C. Complicaciones infecciosas en pacientes atendidos con accidente ofídico, atendidos en tres hospitales de referencia de la ciudad de Medellín, entre enero de 2018 y diciembre de 2019: estudio de corte transversal. Universidad de Antioquia; 2021.

15. Smith LK, Vardanega J, Smith S, White J, Little M, Hanson J. The Incidence of Infection Complicating Snakebites in Tropical Australia: Implications for Clinical Management and Antimicrobial Prophylaxis. Zhang QX, editor. J Trop Med. 2023 Oct 12;2023:1–10.

16. Mota FAR, Pereira SAP, Araújo ARTS, Passos MLC, Saraiva MLMFS. Biomarkers in the diagnosis of wounds infection: An analytical perspective. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2021 Oct;143:116405.

17. Wagener M, Naidoo M, Aldous C. Wound infection secondary to snakebite. South African Medical Journal. 2017;107(4):315–9.

18. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC, Oliveira SS, Sampaio VS, do Vale FF, et al. Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial. Chippaux JP, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 10;11(7):e0005745.

19. Lin CC, Chen YC, Goh ZNL, Seak CK, Seak JCY, Shi-Ying G, et al. Wound infections of snakebites from the venomous protobothrops mucrosquamatus and Viridovipera stejnegeri in Taiwan: Bacteriology, antibiotic susceptibility, and predicting the need for antibiotics—A BITE Study. Toxins (Basel). 2020;12(9):575.

20. Senthilkumaran S, Salim A, Almeida J, Williams J, Vijayakumar P, Thirunavukarasu A, et al. The Effectiveness of Antibiotics in Managing Bacterial Infections on Bite Sites following Snakebite Envenomation. Toxins (Basel). 2023 Mar 3;15(3):190.

21. Valladales-Restrepo LF, Rojas-Ramirez AS, Santander-Pai MJ, Lozada-Castaño V, Bedoya-Duque LV, Sabogal-Sanchez DY, et al. Clinical characteristics and use of antibiotics in a group of patients with snake bites in Colombia. Ther Adv Infect Dis. 2023 Jan 8;10:1–11.

22. Esmaeilishirazifard E, Usher L, Trim C, Denise H, Sangal V, Tyson GH, et al. Bacterial adaptation to venom in snakes and arachnida. Microbiol Spectr. 2022;10(3).

23. Li S, Renick P, Senkowsky J, Nair A, Tang L. Diagnostics for Wound Infections. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021;10(6):317–27.

24. Jorge MT, Ribeiro LA, Da Silva MLR, Kusano EJU, de Mendonça JS. Microbiological studies of abscesses complicating Bothrops snakebite in humans: A prospective study. Toxicon. 1994;32(6):743–8.

25. Mendes V, Pereira H, Elias I, Soares G, Santos M, Talhari C, et al. Secondary infection profile after snakebite treated at a tertiary referral center in the Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2022;55:e0244.

26. Icme F, Avci A, Yilmaz N, Urfalıoglu AB, Avci BS, Yesiloglu O, et al. The Role of Procalcitonin in Predicting Necessity of Antivenom Administration and Clinical Severity in Snake Bites. Tohoku J Exp Med. 2022;257:291–9.

27. Narvencar KPS, Favas TT, Dias A. Predictors of complications in venomous snakebites. Indian J Med Sci. 2022 Aug 4;74(2):86.

28. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Informe de evento: Accidente Ofídico, 2021. SIVIGILA, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, D. C., Colombia.;

29. Williams DJ, Faiz MA, Abela-Ridder B, Ainsworth S, Bulfone TC, Nickerson AD, et al. Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(2):12–4.

30. Mahmood MA, Halliday D, Cumming R, Thwin KT, Myitzu M, White J, et al. Inadequate knowledge about snakebite envenoming symptoms and application of harmful first aid methods in the community in high snakebite incidence areas of Myanmar. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(2):e0007171.

31. Singaravelu KP, Pandit VR, Chinnakali P, Bammigatti C. Pre-hospital care and its association with clinical outcome of snakebite victims presenting at a tertiary care referral hospital in South India. Trop Doct. 2021 Jan 27;51(1):77–80.

32. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. Nat Rev Dis Primers. 2017 Sep 14;3(1):17063.

33. Brenes-Chacon H, Gutiérrez JM, Avila-Aguero ML. Use of Antibiotics following Snakebite in the Era of Antimicrobial Stewardship. Toxins (Basel). 2024 Jan 11;16(1):37.

34. Houcke S, Resiere D, Lontsingoula GR, Cook F, Lafouasse P, Pujo JM, et al. Characteristics of snakebite-related infection in French Guiana. Toxins (Basel). 2022;14(2):1–12.

35. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Antimicrobial Resistance & Infection Control.

36. Blanes Hernández R, Rodríguez Pérez M, Fernández Navarro J, Salavert Lletí M. Current approach to skin and soft tissue infections. Thinking about continuity of care. Revista Española de Quimioterapia. 2023 Nov 24;36(Suppl1):37–45.

37. Kasse GE, Humphries J, Cosh SM, Islam MS. Factors contributing to the variation in antibiotic prescribing among primary health care physicians: a systematic review. BMC Primary Care. 2024 Jan 2;25(1):8.

38. WHO. People-centred framework for addressing antimicrobial resistance in the human health sector. Draft for public consultation. 2022.

39. Valderrama-Beltrán S, Cortés JA, Caro MA, Cely-Andrade L, Osorio-Pinzón JV, Gualtero SM, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de las infecciones de piel y tejidos blandos en Colombia. Infectio. 2019;23(4):318–46.

40. Swanson T, Angel D. International Wound Infection Institute (IWII). Wound Infection in Clinical Practice. Wounds International. 2022;24(8):1–59.

41. WHO (World Health Organization). The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva; 2022.

42. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2014;59(2).

43. Silva FS, Ibiapina HNS, Neves JCF, Coelho KF, Barbosa FBA, Lacerda MVG, et al. Severe tissue complications in patients of Bothrops snakebite at a tertiary health unit in the Brazilian Amazon: clinical characteristics and associated factors. Rev Soc Bras Med Trop. 2021;54(e0374-2020):1–5.

44. Jorge M, Ribeiro L. Infections in the bite site after envenoming by snakes of the Bothrops genus. J Venomous Animals and Toxins. 1997;264–72.

45. WHO. Carga mundial de mordeduras de serpiente - EB142/17 [Internet]. 2017. p. 1–7. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/EB142/B142\_17-en.pdf

46. WHO. Control of Neglected Tropical Diseases [Internet]. Available from: https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/snakebite-envenoming/prevalence

47. Knudsen C, Jürgensen JA, Føns S, Haack AM, Friis RUW, Dam SH, et al. Snakebite envenoming diagnosis and diagnostics. Front Immunol. 2021;12:9–12.

48. Roberts NLS, Johnson EK, Zeng SM, Hamilton EB, Abdoli A, Alahdab F, et al. Global mortality of snakebite envenoming between 1990 and 2019. Nat Commun. 2022;13(1):1–11.

49. Chippaux J. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. Negl Trop Dis. 2017;11(6):(e0005662).

50. Mora-Obando D, Pla D, Lomonte B, Guerrero-Vargas JA, Ayerbe S, Calvete JJ. Antivenomics and in vivo preclinical efficacy of six latin american antivenoms towards Southwestern Colombian bothrops asper lineage venoms. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15(2):(e0009073).

51. Avella I, Wüster W, Luiselli L, Martínez-Freiría F. Toxic Habits: An analysis of general trends and biases in snake venom research. Toxins (Basel). 2022;14(12):1–17.

52. Ferraz CR, Arrahman A, Xie C, Casewell NR, Lewis RJ, Kool J, et al. Multifunctional toxins in snake venoms and therapeutic implications: From pain to hemorrhage and necrosis. Commun Biol. 2024;7(3):1142–8.

53. Harrison R, Cook D, Renjifo C, Casewell N, Currier R, Wagstaff S. Research strategies to improve snakebite treatment: Challenges and progress. J Proteomics. 2011;74(9):1768–80.

54. Bittenbinder MA, van Thiel J, Cardoso FC, Casewell NR, Gutiérrez JM, Kool J, et al. Tissue damaging toxins in snake venoms: mechanisms of action, pathophysiology and treatment strategies. Commun Biol [Internet]. 2024 Mar 22;7(1):358. Available from: https://www.nature.com/articles/s42003-024-06019-6

55. Silva de Oliveira S, Campos Alves E, dos Santos Santos A, Freitas Nascimento E, Tavares Pereira JP, Mendonça da Silva I, et al. Bothrops snakebites in the Amazon: recovery from hemostatic disorders after Brazilian antivenom therapy. Clin Toxicol. 2020;58(4):266–74.

56. Sarkar S, Sinha R, Chaudhury AR, Maduwage K, Abeyagunawardena A, Bose N, et al. Snake bite associated with acute kidney injury. Pediatric Nephrology. 2020;36(12):3829–40.

57. Rodríguez Vargas A. Accidente ofídico. Guía para el Manejo de Emergencias Toxicológicas - Ministerio de Salud y la Protección Social Colombia. 2017. 499–507 p.

58. Otero R, Gutiérrez J, Mesa M, Duque E, Rodríguez O, Luis Arango J, et al. Complications of Bothrops, Porthidium, and Bothriechis snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. Toxicon. 2002;40(8):1107–14.

59. Otero-Patiño R. Snake bites in Colombia. In: Clinical Toxinology. Springer Netherlands; 2014. p. 1–42.

60. Chuang PC, Lin WH, Chen YC, Chien CC, Chiu IM, Tsai TS. Oral bacteria and their antibiotic susceptibilities in taiwanese venomous snakes. Microorganisms. 2022;10, 951.

61. Kirketerp-Møller K, Stewart PS, Bjarnsholt T. The zone model: A conceptual model for understanding the microenvironment of chronic wound infection. Wound Repair and Regeneration. 2020;28(5):593–9.

62. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. World Journal of Emergency Surgery. 2022 Jan 15;17(1):3.

63. Malone JR, Durica SR, Thompson DM, Bogie A, Naifeh M. Blood Cultures in the Evaluation of Uncomplicated Skin and Soft Tissue Infections. Pediatrics. 2013 Sep 1;132(3):454–9.

64. Calvete JJ. Proteomic tools against the neglected pathology of snake bite envenoming. Expert Rev Proteomics. 2011;8(6):739–58.

65. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: Expert panel recommendations on key decision points. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;52(SUPPL. 1).

66. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis. JAMA [Internet]. 2016 Jul 19;316(3):325. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.8825

67. van Daalen F V., Kallen MC, van den Bosch CMA, Hulscher MEJL, Geerlings SE, Prins JM. Clinical condition and comorbidity as determinants for blood culture positivity in patients with skin and soft-tissue infections. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases [Internet]. 2017 Oct 7;36(10):1853–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3001-0

68. Ngo ND, Le QX, Pham AQ, Nguyen NT, Ha HT, Dinh MMQ, et al. Clinical Features, Bacteriology, and Antibiotic Treatment Among Patients with Presumed Naja Bites in Vietnam. Wilderness Environ Med. 2020 Jun;31(2):151–6.

69. Resiere D, Houcke S, Pujo JM, Mayence C, Mathien C, NkontCho F, et al. Clinical features and management of snakebite envenoming in French Guiana. Toxins (Basel). 2020;12(10):1–13.

70. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal. 2021;122(07):474–88.

71. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022 Mar 26;23(7):3636.

72. Aktar F, Tekin R. Mean platelet volume, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in determining the diagnosis or outcome in children with snakebite. Arch Argent Pediatr. 2017;115(6):576–87.

73. Houcke S, Resiere D, Lontsingoula GR, Cook F, Lafouasse P, Pujo JM, et al. Characteristics of snakebite-related infection in French Guiana. Toxins (Basel). 2022;14(2):1–12.

74. Saborío P, González M, Cambronero M. Accidente ofídico en niños en Costa Rica: epidemiología y detección de factores de riesgo en el desarrollo de absceso y necrosis. Toxicon. 1998 Mar;36(2):359–66.

75. Marwick C, Broomhall J, McCowan C, Phillips G, Gonzalez-McQuire S, Akhras K, et al. Severity assessment of skin and soft tissue infections: Cohort study of management and outcomes for hospitalized patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66(2):387–97.

76. Raff AB, Weng QY, Cohen JM, Gunasekera N, Okhovat JP, Vedak P, et al. A predictive model for diagnosis of lower extremity cellulitis: A cross-sectional study. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):618-625.e2.

77. Walker TD, Gilkey TW, Trinidad JC, Chung CG, Wang H, Mostaghimi A, et al. Evaluation of Dundee and ALT-70 predictive models for cellulitis in 56 patients who underwent tissue culture. Arch Dermatol Res. 2022 Oct 23;315(3):665–8.

78. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med. 2004 Jul;32(7):1535–41.

79. Cribb BI, Wang MTM, Kulasegaran S, Gamble GD, MacCormick AD. The SIARI Score: A Novel Decision Support Tool Outperforms LRINEC Score in Necrotizing Fasciitis. World J Surg. 2019 Oct 15;43(10):2393–400.

80. R K, Tandup C, Reddy D, Jayant D, Naik K, Sahu S, et al. Prospective Validation and Comparison of Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) and Site Other Than Lower Limb, Immunosuppression, Age, Renal Impairment, and Inflammatory Markers (SIARI) Scoring Systems for Necrotizing Fasciitis. Journal of Surgical Research. 2023 Mar;283(26):719–25.

81. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ [Internet]. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647–g7647. Available from: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647

82. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev [Internet]. 2015 Dec 1;4(1):1. Available from: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-4-1

83. Yale University. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews [Internet]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/

84. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71.

85. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Parija SC. Wound infections secondary to snakebite. J Infect Dev Ctries. 2009;3(3):221–3.

86. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol [Internet]. 2016 Jul;75:40–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

87. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: https://rayyan.ai

88. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol [Internet]. 2010 Sep 22;25(9):603–5. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10654-010-9491-z

89. Wells G, Shea B, O’Connel D et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quailty of nonrandomised studies in meta-analyses. 2009;2009.

90. Fitch K, Bernstein S, Aguilar M, Burnand B, LaCalle J, Lázaro P, et al. The RAND / UCLA Appropriateness Method User’s Manual [Internet]. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001. Available from: https://www.rand.org/pubs/monograph\_reports/MR1269.html

91. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, Price A, Hughes EL, Blazey P, et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): A reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. PLoS Med [Internet]. 2024 Jan 23;21(1):e1004326. Available from: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004326

92. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud - Décima revisión: CIE 10. [Internet]. EUA; 1995. Available from: https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf

93. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. BMJ [Internet]. 2020 Mar 18;368(March):m441. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m441

94. Ensor J. Sample Size for Development of a Prediction Model. Package ‘pmsampsize’ [Internet]. 2023. Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/pmsampsize/pmsampsize.pdf

95. Ebrahimi-Kalan M, Jebai R, Zarafshan E, Bursac Z. Distinction between two statistical terms: multivariable and multivariate logistic regression. Nicotine & Tobacco Research [Internet]. 2021 Aug 4;23(8):1446–7. Available from: https://academic.oup.com/ntr/article/23/8/1446/5812038

96. Staffa SJ, Zurakowski D. Statistical Development and Validation of Clinical Prediction Models. Anesthesiology [Internet]. 2021 Sep 1;135(3):396–405. Available from: https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/135/3/396/116300/Statistical-Development-and-Validation-of-Clinical

97. Riley RD, Snell KIE, Ensor J, Burke DL, Harrell FE, Moons KGM, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes. Stat Med. 2019;38(7):1276–96.

98. Collins GS, Dhiman P, Ma J, Schlussel MM, Archer L, Van Calster B, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. BMJ [Internet]. 2024 Jan 8;(part 1):e074819. Available from: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2023-074819

99. Harrell Jr F. Regression Modeling Strategies - Package ‘rms’ [Internet]. 2024. Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/rms/rms.pdf

100. Leckman J, Sholomskas M, Thompson W, Belanger A, Weissman M. Best Estimate of Lifetime Psychiatric Diagnosis. Archio Gen Psychiatry [Internet]. 1982 Aug 1;39(8):879–83. Available from: http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.1982.04290080001001

101. Snell KIE, Archer L, Ensor J, Bonnett LJ, Debray TPA, Phillips B, et al. External validation of clinical prediction models: simulation-based sample size calculations were more reliable than rules-of-thumb. J Clin Epidemiol [Internet]. 2021 Jul;135:79–89. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.011

102. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. Eur J Clin Invest [Internet]. 2015 Feb 5;45(2):204–14. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.12376

103. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución No 008430 del 4 de Octubre de 1993. Republica de Colombia; 1993.

# ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA EN EL MEDLINE

# ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Nombre del paciente: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Fuentes: Declaración de Helsinki 2002, Resolución 008430 de 1993 del Ministerio Nacional de Salud, Normas éticas internacionales para la investigación en humanos. Decreto 2378 de 2008.

**Título del proyecto**. **DISEÑO DE UN MODELO DE DIAGNÓSTICO PARA LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN PACIENTES CON MORDEDURA DE SERPIENTES DEL GRUPO BOTHROPS (ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO).**

Es probable que el presente formulario de consentimiento contenga palabras o conceptos que usted no entienda. Por favor, pídale al médico investigador o a los asistentes del estudio que le expliquen todas las palabras, conceptos o información que no comprenda con claridad. Igualmente, puede realizar todas las preguntas que considere sean necesarias para tomar la decisión, tómese el tiempo necesario para pensar y, si es del caso, consulte a familiares, amigos o personas allegadas que le ayuden a comprender mejor las razones para aceptar su inclusión en la investigación.

**Identificación de los investigadores**.

LINA MARIA PEÑA ACEVEDO.

Dirección: Carrera 51D # 62 – 29.

Teléfonos: 320 6769017

Correo electrónico: [lina.pena@udea.edu.co](mailto:lina.pena@udea.edu.co)

Sitio de trabajo: Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia.

Investigador 2: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Investigador 3: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Investigador 4: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Investigador 5: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Sitio donde se llevará a cabo el estudio.**

Hospital #1: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hospital #2: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hospital #3: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hospital #4: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Hospital #5: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Entidad que respalda la investigación.**

Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia

**Entidad que patrocina la investigación.**

Ninguno

**Información para el paciente**.

La mordedura de serpiente víbora, es una situación que afecta cada año a cerca de 5000 habitantes de Colombia y a cerca de 5 millones de personas en todo el mundo. Una de las principales complicaciones que se presentan en algunos pacientes luego de la mordedura, es que en el sitio donde mordió la culebra se desarrolla una infección, la cual requiere tratamiento con antibióticos, toma de exámenes para diagnosticar la bacteria que produce la infección, como muestras de pus, exámenes de sangre u orina, para saber cómo está respondiendo la infección a los tratamientos y ocasionalmente se requieren cirugías, para limpiar o lavar el sitio donde se está presentando la infección. Las infecciones en estos pacientes son de muchos tipos.

El día de hoy lo estamos invitando a usted o a su familiar para que participe en una investigación denominada: “**DISEÑO DE UN MODELO DE DIAGNÓSTICO PARA LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN PACIENTES CON MORDEDURA DE SERPIENTES DEL GRUPO BOTHROPS (ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO)**“.

El día de hoy usted o su familiar, se encuentra en el hospital, porque tiene una mordedura de serpiente y una alta probabilidad de desarrollar una infección, así que lo estamos invitando a participar de esta investigación, en la que queremos observar cuáles son las características clínicas y las alteraciones de laboratorio que presentan los pacientes que desarrollan una infección de piel y tejidos blandos luego de sufrir una mordedura de serpiente de la familia Viperidae, a su familiar no se le realizará ningún tratamiento o procedimiento distinto al que habitualmente se realiza en este tipo de casos, solo obtendremos la información de sus registros médicos o del paciente mismo, la cual se procesará con métodos estadísticos especiales.

La investigación se desarrollará dentro de los hospitales: Hospital 1, Hospital 2, Hospital 3, Hospital 4, Hospital 5.

El proyecto es muy importante porque no solo beneficiará a su familiar, sino también a otros pacientes, que en el futuro sufran mordeduras de serpiente y le ayudará al personal médico a saber cómo diagnosticarlos y tratarlos de una mejor manera, ya que debido a las infecciones, los pacientes con mordedura de serpiente, permanecen más tiempo en el hospital, requieren más exámenes, más tratamientos, más procedimientos quirúrgicos.

Saber cuáles son las características clínicas de la infección y como hacer su diagnóstico mucho más rápido, puede reducir o evitar que los pacientes lleguen a presentar otras complicaciones y cirugías, además salir más rápido del hospital y necesitar menos medicamentos y exámenes.

Es fundamental que usted comprenda todo lo que se le está explicando, tiene todo el derecho a tomarse unos minutos para pensar su decisión, y además tiene derecho a pedir que se le explique todo aquello que usted no entienda o que le genere dudas. Usted recibirá información durante el estudio, aunque esta pudiera afectar su decisión de continuar participando.

El tiempo que dura el estudio es el mismo tiempo que el paciente permanezca en el hospital.

**Procedimientos del estudio**.

Métodos no experimentales: al paciente se le administraran el suero antiofídico, analgésicos, la vacuna para prevenir el tétano, medicamentos para proteger el estómago y medicamentos para evitar que se le coagule excesivamente la sangre. También podrá recibir emplastos preparados en el hospital, para desinflamar la parte mordida. Además se le podrán administrar otros medicamentos, como los que se usan para tratar la presión alta, el azúcar en la sangre o cualquier otro, en caso de que el paciente ya los tomara previamente por padecer de alguna enfermedad crónica antes de la mordedura de serpiente, o de cualquier otra enfermedad o complicación que se le diagnostique durante su tiempo de permanencia en el hospital.

Al paciente se le tomarán diariamente exámenes de sangre, orina y otro tipo de exámenes según su evolución clínica lo requiera y son los mismos que se le toman de manera rutinaria a cualquier paciente en la misma situación clínica.

Diariamente al paciente lo visitará el médico especialista tratante, y otros que se requieran según su evolución y además lo visitará una persona del equipo del proyecto de investigación, para hacer preguntas y examinar la evolución del paciente, evaluar la historia clínica, y tomar datos de esta, adicionalmente se le tomarán fotografías a la parte del cuerpo mordida por la serpiente, las cuales se requieren para poder evaluar la evolución clínica de la mordedura.

Todos los exámenes de laboratorio (muestras de sangre, orina), serán tomados por el personal hospitalario de la sala donde se encuentre el paciente, serán trasladados y procesados en el laboratorio bajo los protocolos rutinarios que tenga cada institución para ello. El manejo de muestras sobrantes, estará a cargo del laboratorio del hospital y no se recolectarán o guardarán muestras en bancos de muestras, para futuras investigaciones. Todas las muestras que se le toman al paciente, hacen parte de los exámenes que rutinariamente se le toman a los pacientes mordidos de serpiente y son para mirar cómo va la evolución clínica del paciente y su respuesta al tratamiento.

Los riesgos y las incomodidades en principio son los que se derivan de los efectos del veneno de serpiente. En caso de desarrollar una infección, al paciente se le tomaran exámenes para identificar la bacteria, se le ordenarán unos antibióticos, los cuales pueden producir reacciones alérgicas en cualquier persona, así no haya sido mordida por una serpiente. Si esto ocurre, el fármaco será suspendido y se le administraran medicamentos para corregir las manifestaciones de la alergia. Todas estas situaciones serán tratadas por el médico del hospital, que este a cargo del paciente.

Usted o su familiar son libres de participar en esta investigación, por ello se le pide que firme un consentimiento informado. Igualmente es libre de tomar la decisión de no seguir participando en la investigación y retirarse en cualquier momento, rehusarse a las preguntas, a la realización del examen clínico o de la toma de los exámenes de laboratorio, si así lo considera. En caso de que usted decida retirarse, se lo puede informar al personal de la sala en que se encuentra hospitalizado, sin tener que dar ninguna explicación sobre los motivos para retirarse. Estas decisiones de su parte en ningún momento afectaran que usted u otros pacientes continúen recibiendo la atención medica que requieran, el paciente y sus familiares seguirán obteniendo el mismo trato y recibirán cualquier información que soliciten. Retirarse no afectará cualquier beneficio o derechos que usted, su familia o comunidad tengan, así como tampoco su acceso a la atención en salud, ahora o más adelante. Todos los tratamientos, exámenes y procedimientos que su condición clínica o evolución requieran, se continuarán de igual manera como se le brindan a cualquier otro paciente con su misma condición.

**Condiciones bajo las cuales termina la participación de una persona en el proyecto.**

La información que se recolecte de usted, las fotografías de sus lesiones, sus exámenes y su condición clínica, se manejarán confidencialmente entre el personal del hospital y los investigadores. En las publicaciones científicas que se deriven de los resultados de la investigación no se mencionará el nombre o la identificación de ningún paciente. Usted será atendido igual que cualquier otro paciente, los costos derivados de su atención, los exámenes de laboratorio, los medicamentos, procedimientos y la atención hospitalaria, serán cargados a la cuenta del paciente o a su EPS, decida o no participar en el estudio.

**Alternativas del estudio**.

En caso de que usted o su familiar acepten participar, no se hará nada diferente con usted o su familiar, a lo que habitualmente se hace en estos mismos casos. No existen alternativas diferentes a lo que se le realizará a su familiar, con motivo de la participación en la investigación. Todo lo que se haga, hace parte de lo que esta nacional e internacionalmente aceptado para realizar en estos casos.

**Beneficios para el participante**.

Ni usted ni ningún otro participante recibirán algún tipo de remuneración económica por la participación en el estudio. Al paciente se le ofrecerán todas las condiciones necesarias para su tratamiento. Con los resultados de esta investigación se espera que en el futuro se beneficien personas que sufran de mordeduras de serpiente y poder ofrecerles un mejor tratamiento.

**Obligaciones del participante**

Una vez usted acepte participar y firme el consentimiento informado, se le tomarán muestras de sangre, y se le realizaran exámenes radiológicos, el equipo de investigadores hará evaluaciones permanentes de su condición clínica y de los resultados de sus exámenes. Nada de esto es diferente a lo que se le hace a otros pacientes con la misma enfermedad que no estén participando en el estudio. Es posible que luego del alta, tengamos que comunicarnos con usted vía telefónica para corroborar algún dato o enterarnos de su condición clínica. Esto solo tomará unos minutos de su tiempo. Es muy poco probable que luego del alta los investigadores tengamos que citarlo de nuevo al hospital.

**Obligaciones del investigador**.

Al paciente se le realizará un seguimiento clínico diario, por parte del equipo médico del hospital y al menos cada 2 días del equipo de investigación. El paciente recibirá información permanente de su condición clínica. Y de la evolución de su tratamiento.

Hasta donde nos lo permita la ley, guardaremos privacidad acerca de su identidad, los registros e información que usted aporte para la investigación. Cada participante será identificado con un código, lo que nos permitirá manejar su información de manera anónima. Todos los procedimientos, resultados de exámenes quedan consignados en su historia clínica y usted tiene derecho a solicitarla a su institución de salud, cuando lo requiera. La investigación está aprobada por la universidad y por este hospital, al firmar el consentimiento informado, usted nos autoriza a acceder a su historia clínica y a su información, única y exclusivamente para los efectos de la investigación estos datos serán depositados en un formato diseñado para la investigación y se construirá una base de datos digital a la que solo tendrán acceso los investigadores. De allí se tomarán los datos necesarios para la investigación, y serán manejados confidencialmente por los investigadores. En las publicaciones no se mencionará su nombre ni el de ningún participante.

No se espera que en ningún caso, haya problemas para su familiar o para usted por estar participando en esta investigación. Estar participando en esta investigación no significa que usted o su familiar vayan a recibir algún tipo de trato médico o personal diferente.

**Resultados esperados**

* Todos los resultados del estudio, se analizarán y las conclusiones se escribirán y se enviarán a publicar en revistas médicas especializadas, para que personal médico en este u otros países puedan usarlos en la atención de otros pacientes, y realizar otro tipo de investigaciones.
* Los resultados de esta investigación también podrán mostrarse en conferencias y congresos en nuestro país y en otros países.
* Se espera que los resultados de esta investigación mejoren las condiciones de salud de los pacientes con mordedura de serpiente, en la medida en que complicaciones como las infecciones se puedan diagnosticar más rápida y eficazmente, lo que traerá bienestar y salud para otras personas.

**Personas a contactar para información**

LINA MARIA PEÑA ACEVEDO.

Dirección: Carrera 64C # 48 – 51.

Teléfonos: 320 6769017

Correo electrónico: [lina.pena@udea.edu.co](mailto:lina.pena@udea.edu.co)

Sitio de trabajo: Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia.

**Declaración de consentimiento**

Me han explicado con toda claridad las condiciones del Estudio“**DISEÑO DE UN MODELO DE DIAGNÓSTICO PARA LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS EN PACIENTES CON MORDEDURA DE SERPIENTES DEL GRUPO BOTHROPS (ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO)**“

He leído o (me han leído) este formato de consentimiento y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, las cuáles han sido respondidas a mi entera satisfacción. He recibido una copia de este formato de consentimiento para futura referencia.

**Manifiesto que no he recibido presiones verbales, escritas y/o mímicas para participar en el estudio; que dicha decisión la tomo consciente y libremente, en pleno uso de mis facultades mentales, sin encontrarme bajo efectos de medicamentos, drogas o bebidas alcohólicas.**

Estoy de acuerdo, con plena libertad, en que yo, mi familiar o mi representado, participe en este estudio.

**Firma del paciente, padre o representante Huella**

**Fecha**

Declaración del doctor encargado del estudio: He explicado la naturaleza, las necesidades y los riesgos previsibles del estudio al participante, familiar o representante mencionado anteriormente y he sido testigo de la realización del formato de consentimiento.

**Firma del doctor encargado del estudio Huella**

**Fecha**

Observé el proceso de consentimiento. El potencial participante, su familiar o su representante, leyó este formato (o le fue leído), tuvo oportunidad de hacer preguntas, estuvo conforme con las respuestas y firmó (o puso su huella digital) para ingresar al estudio.

**Firma de un testigo Huella**

**Fecha**