

Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país

Loxoscelism: epidemiology and clinical aspects of an endemic pathology in the country

Dra. Silvia Cabrerizo^a, Dra. Patricia Cynthia Docampo^a, Dra. Cristina Cari^a,
Dra. María Ortiz de Rozas^a, Dr. Mariano Díaz^a, Dr. Adolfo de Roodt^b y
Dr. Osvaldo Curci †

RESUMEN

Loxosceles es una araña de distribución mundial con características sinantrópicas. Su picadura se caracteriza por necrosis cutánea que, en un bajo porcentaje de casos, se acompaña de manifestaciones sistémicas. En los cuadros sistémicos la mortalidad puede ser elevada. No existen métodos de laboratorio para el diagnóstico asistencial, que se realiza por los signos clínicos y la identificación de los ejemplares. El tratamiento específico es la aplicación del antiveneno.

El objetivo de esta presentación es brindar una actualización sobre las características de este envenenamiento, su diagnóstico y tratamiento dirigidos hacia el paciente pediátrico.

Palabras clave: arañas, *Loxosceles laeta*, *Loxoscelismo*, antiveneno *Loxosceles*.

SUMMARY

Loxosceles is a global distribution spider with synanthropic characteristics. It is responsible for skin necrosis that in a low percentage is accompanied by systemic manifestations.

Mortality can be high when systemic manifestations are present. There is no laboratory methods available for diagnostic. Clinical signs and identification of individuals lead to it. The application of antivenom is the specific treatment.

The objective of this presentation is to update on the characteristics of this poisoning, its diagnosis and treatment directed toward the pediatric patient.

Key words: spiders, *Loxosceles laeta*, *Loxoscelismo*, *Loxosceles antivenom*.

INTRODUCCIÓN

Entre las decenas de miles de arañas identificadas en el mundo, las pertenecientes a cuatro géneros son las principales responsables de muertes humanas: *Phoneutria* (sólo en Sudamérica), *Atrax* (sólo en Australia) *Loxosceles* y *Latrodectus* (estas dos últimas las más importantes médicamente a nivel mundial).¹

Las arañas del género *Loxosceles* son de distribución mundial y mayormente presentan características sinantrópicas, lo que aumenta sus posibilidades de contacto con el ser humano. En el sur de Sudamérica la principal especie es *Loxosceles laeta* (Argentina, Chile, Perú y sur de Brasil). En Brasil, las más frecuentes son *Loxosceles gaucho* y *L. intermedia*. Todas las picaduras se producen en circunstancias bastante similares, con cuadros clínicos muy comparables que se engloban en la entidad nosológica denominada loxoscelismo.^{2,3}

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOXOSCELES

Pertenecen a la familia Scitodidae y a la subfamilia Loxoscelinae. La especie de mayor importancia en la República Argentina es *L. laeta*, pero también se han descrito *L. hirsuta* en Buenos Aires y Misiones y otras tres especies sin importancia sanitaria.⁴ Son arañas tejedoras sedentarias con amplia distribución en zonas templadas y tropicales.² Las principales especies de mayor interés médico en Sudamérica son *L. laeta*, *L. gaucho* y *L. intermedia* y en América del Norte: *L. reclusa*, *L. desértica*, *L. arizónica* y *L. rufescens*.

Son conocidas como "araña marrón", "araña de los rincones", "araña del violín", "araña asesina". Su nombre deriva del griego *loxos* (curva) y *kelos* (patas), por su característico as-

a. Centro Nacional de Intoxicaciones.

b. Instituto Nacional de Producción de Biológicos-ANLIS. Ministerio de Salud de la Nación.

Conflicto de intereses: Nada que declarar.

Correspondencia: Dra. Silvia Cabrerizo silviacabrerizo30@hotmail.com

Recibido: 12-01-09
Aceptado: 20-01-09

pecto circular o curvo (Fotografía 1). El tamaño promedio es de 10-12 mm (desde el cefalotórax hasta el abdomen) o 30 mm considerando las patas. Son de color marrón, pero pueden ser marrón grisáceo, tostado, marrón oscuro o negruzco. Poseen en la cara dorsal del cefalotórax una depresión más oscura en forma de violín, lo que justifica el nombre popular (Fotografía 1). El número y distribución de los ojos es característico, y permite la identificación del género: poseen tres pares de ojos en forma de "V" (Fotografía 2).

La tela que producen tiene un aspecto algodonoso, desordenado e irregular² (Fotografía 1).

Habitano en general en el interior de las casas o viviendas. En la Argentina más del 85% de los accidentes se producen en el domicilio o el peridomicilio.⁵ Son lucífugas y sensibles a la humedad, por lo que se las puede hallar en lugares secos y oscuros. En el domicilio se pueden hallar detrás de cuadros, muebles, espejos, ropa que ha estado guardada, bibliotecas. En el peridomicilio pueden ser halladas en grietas de paredes, leños y galpones. Son de baja agresividad y la picadura se produce por defensa ante la imposibilidad de huida o cuando resulta aplastada contra el cuerpo. Son solitarias, pero con condiciones ambientales favorables pueden hallarse en grandes cantidades, en cuyo caso generan infestaciones con numerosos ejemplares, tanto en construcciones como en espacios peridomiciliarios.

En la Argentina las picaduras producidas por *Loxosceles laeta* representan el 4% del total de accidentes por animales ponzoñosos y ocupan el segundo lugar entre los producidos por picaduras

de arañas, según el Instituto Nacional de Producción de Biológicos.⁵ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no es la única araña marrón intradomiciliaria y la mayoría de los pacientes picados por arañas concurren a la consulta sin el presunto animal agresor. Las *Loxosceles* suelen confundirse con las *Kukulcania* o con las *Pholcus*, también de color marrón, pero inofensivas y muy comunes en todos los hogares de la Argentina. La sobrenotificación no ocurre sólo en nuestro país, sino que sería común,⁶ por una mala identificación del ejemplar o por adjudicarle a *Loxosceles* una dermonecrosis de origen desconocido.^{7,8}

Son arañas muy poco agresivas, hecho constatado directamente por los autores mediante el hallazgo de construcciones altamente infestadas por *Loxosceles laeta* y habitadas por seres humanos desde hace casi un siglo, en las que jamás se comunicó un accidente debido a estas arañas. Justamente, las características del hábitat de las *Loxosceles*, revisten importancia en pediatría. *Loxosceles* puede encontrarse en el peridomicilio en lugares no directamente iluminados por el sol, entre junturas de ladrillos, pilas de madera, aparatos abandonados, muebles en desuso, cajones con elementos con poca movilidad y detrás de cuadros o carteleras, razón por la cual constituye, cuando infesta en gran número, un alto riesgo para los niños dada su natural curiosidad y capacidad de ingreso a lugares inaccesibles o poco frecuentados por adultos.

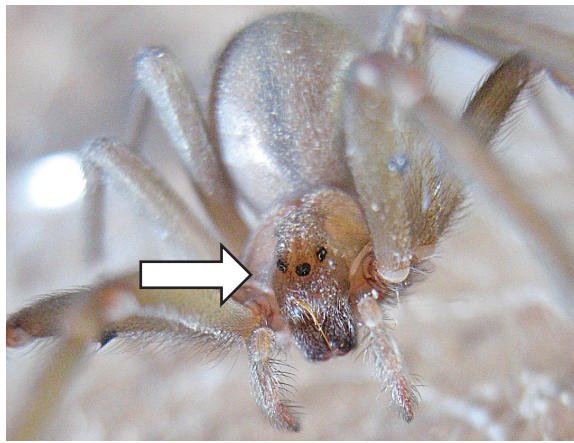
FISIOPATOLOGÍA DEL LOXOSCELISMO

El veneno, producido en poca cantidad, tiene una acción dermonecrotizante, hemolítica, vascu-

FOTOGRAFÍA 1. Aspecto circular o curvo del género *Loxosceles*. Obsérvese en el cefalotórax una depresión más oscura en forma de violín, lo que le da el nombre popular. Tela de aspecto algodonoso, desordenado e irregular



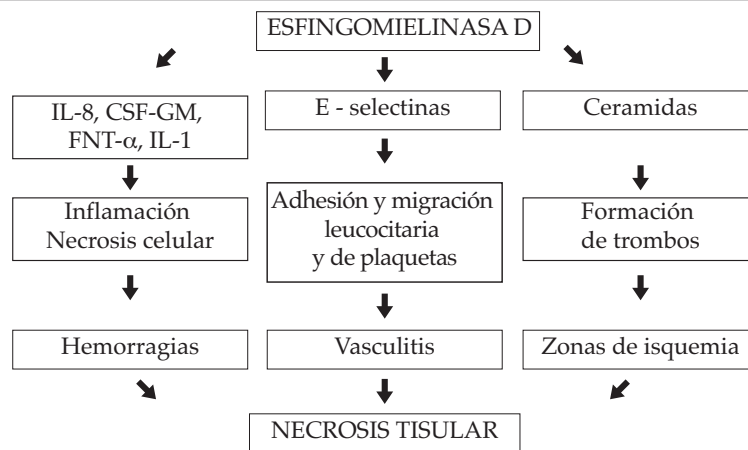
FOTOGRAFÍA 2. *Loxosceles laeta*, se aprecian los tres pares de ojos en forma de V, característica que permite la identificación del género *Loxosceles*. Flecha blanca



lítica y coagulante.⁹ La picadura inyecta alrededor de 0,1-0,4 µl de veneno que alcanza el espesor dérmico.⁵ Su componente principal es una esfingomielinasa D, enzima responsable de la acción necrótica característica y de la hemólisis, cuando se presenta.^{10,11} La participación de los otros componentes no está del todo clara, si bien las hialuronidasas se relacionarían con la difusibilidad del veneno.¹² Localmente se produce una reacción inflamatoria con aumento de la liberación de citoquinas,¹³ expresión de selectinas, activación del complemento, agregación plaquetaria y

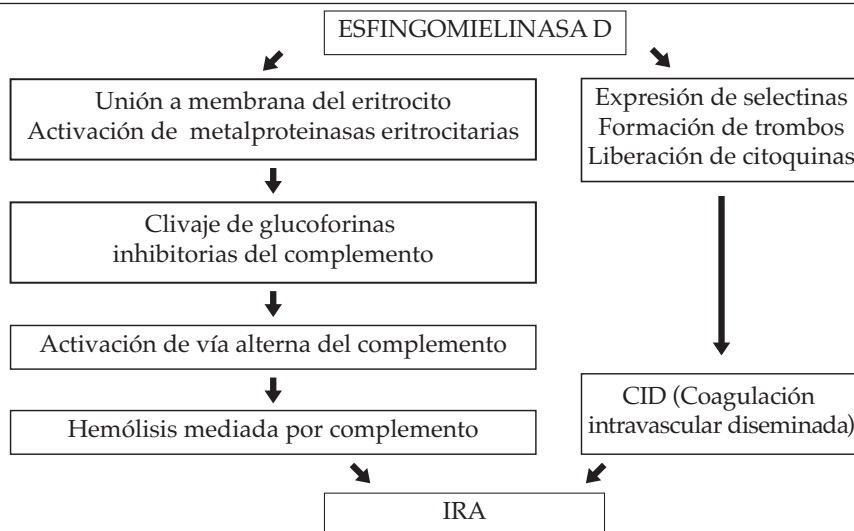
abundantes neutrófilos en los tejidos (Figura 1), con producción de zonas de obstrucción (isquemia), hemorrágicas (equimosis) e inflamatorias y necróticas que le confieren aspecto marmóreo a la lesión.¹⁴ Acompañando el cuadro cutáneo puede existir compromiso sistémico que se manifiesta por hemólisis. Ésta se debería a la activación de proteasas endógenas de la membrana eritrocitaria, por las esfingomielinasas del veneno¹⁵ que clivan las glucoforinas que protegen al eritrocito del complemento y provocan la hemólisis mediada por complemento, lo que conduciría a la insuficiencia

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos que explicarían la lesión típica del loxoscelismo cutáneo



IL-8: interleuquina 8, CSF-GM: factor estimulante de colonias granulocito macrofágico, FNT-α: factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 interleuquina 1.
Adaptado de: de Roodt A, Salomón O, Orduna T, et al. Envenenamiento por arañas del género *Loxosceles*. Medicina Buenos Aires, 2002;62:83-94.

FIGURA 2. Mecanismos fisiopatológicos que explicarían la hemólisis intravascular y la insuficiencia renal aguda (IRA)



Adaptado de: de Roodt A, Salomón O, Orduna T et al. Envenenamiento por arañas del género *Loxosceles*. Medicina Buenos Aires 2002;62:83-94.

renal (Figura 2). Por otro lado, se discute la acción directa del veneno en el riñón.¹⁶

Del veneno de *Loxosceles* se han aislado varios componentes, pero las responsables del cuadro de envenenamiento (tanto cutáneo como sistémico) serían sus esfingomielinasas, que son parecidas en todas las especies pero no necesariamente iguales; las de *L. laeta* se diferencian más del resto.¹⁷

CLÍNICA

Existen dos formas clínicas: loxoscelismo cutáneo y loxoscelismo cutáneo-visceral.

Loxoscelismo cutáneo

Es la forma de presentación más frecuente, oscila en 84-97% según distintos autores.^{3,12,18}

La picadura suele producir dolor de poca intensidad inicialmente y, muchas veces, el paciente no sabe precisar cuándo ocurrió, pero también se ha descrito un dolor urente.

La lesión inicial se caracteriza por edema, eritema y, a veces, dolor urente. Evoluciona en 24-36 h a la característica "placa marmórea o livedoide" (áreas intercaladas de palidez y equimosis) de bordes irregulares, bien definidos, circundada por eritema y edema indurado, dolorosa a la palpación (Fotografía 3). Más tarde pueden aparecer vesículas y flictenas en zonas declive.^{2,9,12} Las lesiones presentan un patrón de "necrosis hemorrágica gravitacional", posiblemente relacionada con la acción conjunta de las esfingomielinasas y la hialuronidasa.^{12,19} Como síntomas generales del loxoscelismo cutáneo pueden presentarse náuseas, vómitos y fiebre.

Entre el 5º y 7º día la lesión cutánea se circunscribe con la formación de una escara negra (Fotografía 4), que comienza a desprenderse a partir de la segunda semana. Ésta deja una úlcera con fondo

de granulación que tarda varios meses en cicatrizar y puede requerir cirugía reparadora.^{2,9,12}

La forma edematosa es una variante clínica del loxoscelismo por picadura en una zona de tejidos laxos, habitualmente la cara. Se caracteriza por eritema y edema sin evolucionar a la necrosis.^{12,19}

Las lesiones cutáneas, una vez establecidas, son muy difíciles de tratar, aun con un tratamiento precoz y adecuado, y pocas veces es posible detener su evolución.

Loxoscelismo cutáneo-visceral

Se considera un cuadro más grave que el anterior caracterizado por hemólisis intravascular y coagulación intravascular diseminada (CID) asociadas a la lesión cutánea anteriormente descrita. Se presenta entre 6-24 h posteriores a la picadura y menos frecuentemente 48 h más tarde.^{2,12} Existe compromiso sistémico: fiebre, escalofríos, decaimiento, ictericia y orina oscura (hemoglobinuria, hematuria), aumento de bilirrubina indirecta, láctico deshidrogenasa (LDH) y descenso del hematócrito como consecuencia del efecto hemolítico del veneno. Pueden observarse petequias y equimosis si existe CID. Los pacientes pueden evolucionar con insuficiencia renal aguda, principal causa de muerte por loxoscelismo. Otro factor que contribuye al daño renal es la rbdomiólisis secundaria a la necrosis local.²⁰

Es una forma clínica grave, de evolución tórpidada, que aumenta la morbimortalidad del paciente y puede alcanzar el 17% de mortalidad.³

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio específicas para loxoscelismo. En el diagnóstico se deben tener en cuenta tres aspectos:

- **Lesión compatible** que pasa por diferentes estadios dependiendo del tiempo de evolu-

FOTOGRAFÍA 3. Placa marmórea, 36 h de evolución



FOTOGRAFÍA 4. Escara necrótica, 8 días de evolución



ción, localización y presencia o no de sobreinfección.

- **Epidemiología**, que responde a las características propias del género *Loxosceles*: hábitat intradomiciliario o más raramente peridomiciliario en zonas oscuras y con poca humedad.
- **Identificación del arácnido**: El rescate de la araña es dificultoso porque la picadura, en la mayoría de los casos, pasa desapercibida inicialmente. Si se captura el ejemplar se procede a su identificación por personal especializado.

Frente al antecedente de una picadura de araña, cuya epidemiología y lesión característica en relación al tiempo de evolución coincidan con la del género *Loxosceles*, se deben buscar signos de hemólisis e insuficiencia renal: hemograma completo con frotis, medio interno, urea, creatinina, transaminasas, bilirrubina total, directa e indirecta, LDH y orina completa.

Se han descripto estudios para detectar anticuerpos antiesfingomielinasa D, pruebas de estimulación linfocitaria para detectar trazas de veneno³ y métodos inmunoenzimáticos para la detección de veneno circulante²¹ o tisular²²⁻²⁴ pero ninguno de ellos se aplica a nivel asistencial.

Diagnóstico diferencial

De acuerdo al momento evolutivo de la lesión se consideran distintos diagnósticos diferenciales: celulitis, erisipela, picaduras de otros artrópodos, pioderma gangrenoso, ectima, ántrax cutáneo, quemaduras, fascitis necrotizante.²⁵

TRATAMIENTO

Inespecífico

Incluye tratamiento de sostén, asepsia de la lesión, profilaxis antitetánica en caso de requerirla y analgésicos.¹⁹

Los corticoides, actualmente en uso, disminuirían la respuesta inflamatoria local en los casos graves con compromiso sistémico. Se utiliza prednisona: 0,5-1 mg/kg/día por 5-7 días. Se ha utilizado dapsona, por la inhibición de la migración de polimorfonucleares, y cámara hiperbárica, que mejoraría la vascularización de la zona afectada. Sin embargo, ninguno de ellos posee eficacia clínica avalada por estudios controlados prospectivos en seres humanos.^{5,12,24}

Específico

La medida específica es el uso del antiveneno. Se trata de un antisuero de origen equino que se realiza a partir del veneno de arañas del género

Loxosceles. Su mayor eficacia se ha observado dentro de las primeras 12 h. El plazo máximo de utilización del suero es controvertido: en la fase aguda se puede indicar hasta las 36 h del accidente y en la forma cutáneo-visceral se indica siempre que se constate hemólisis.^{5,12,24}

En nuestro país contamos con los producidos en la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", en el Instituto Butantan de San Pablo, Brasil y en el Instituto Nacional de Higiene del Perú. Los dos primeros son fracciones F(ab)₂ de inmunoglobulinas equinas, utilizándose como inmunógeno en el suero argentino el veneno de *Loxosceles laeta* y para el brasileño el de *Loxosceles gaucho*. El antiveneno peruano es inmunoglobulina G equina entera contra el veneno de *Loxosceles laeta*. Recientemente, en el sur de Brasil se está produciendo un antiveneno contra *L. intermedia* (Centro de Produção e Pesquisa de Imunobiológicos, Paraná, Brasil).

Son pocos los productores mundiales de estos antivenenos y su provisión, aun en los países productores, es limitada, lo que en parte se debe a la difícil obtención de estas arañas y su veneno. Si bien no están disponibles aún para uso terapéutico, se han desarrollado antivenenos con esfingomielinasas recombinantes, lo que podría ayudar sanitariamente en lo referente a la provisión de estos biológicos.^{26,27} Las indicaciones dependen del cuadro clínico y del antiveneno disponible (Tabla 1). La edad o peso del paciente no son variables que modifiquen la dosis a administrar.^{5,12,18,28}

Las potencias neutralizantes declaradas en los diferentes antivenenos no son comparables, ya que las pruebas de eficacia se realizan con distintas especies animales y se determinan por diferentes metodologías. Por ejemplo, la potencia del antiveneno peruano se determina en ratones de la cepa Balb-C y se expresa como dosis letales medias neutralizadas, mientras que el antiveneno del

TABLA 1. Esquema de tratamiento específico según la disponibilidad de antivenenos

	Antiveneno INPB-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán"	Antiveneno Instituto Nacional del Perú	Antiveneno Instituto Butantan (Brasil)
Loxoscelismo			
Cutáneo	5 ampollas EV	1 ampolla EV	5 ampollas EV
Cutáneo - Visceral	10 ampollas EV	2 ampollas EV	10 ampollas EV

Instituto Butantan se prueba en cobayos y expresa su potencia en dosis mortales mínimas neutralizadas, y el INPB lo prueba en conejos y expresa esta potencia como dosis necrotizantes neutralizadas.

Estos motivos hacen que las potencias nominales no sean comparables, debiendo referirse a las sugerencias del productor en cuanto a la dosificación en los diferentes cuadros clínicos de loxoscelismo.

Si bien los antivenenos anti-*Loxosceles* heterólogos pueden ser utilizados terapéuticamente,²⁹ los específicos anti-*L. laeta* presentarían mayor capacidad neutralizante sobre el veneno de esta especie de *Loxosceles*.^{16,26}

Siempre, ante la administración del antiveneno, se debe realizar la consulta a un Centro de Intoxicaciones y seguir las indicaciones sugeridas por el productor en cuanto a dosificación y vía por lo antes mencionado y por las diferentes formas farmacéuticas en que estos sueros se presentan. En este último punto cabe mencionar que los

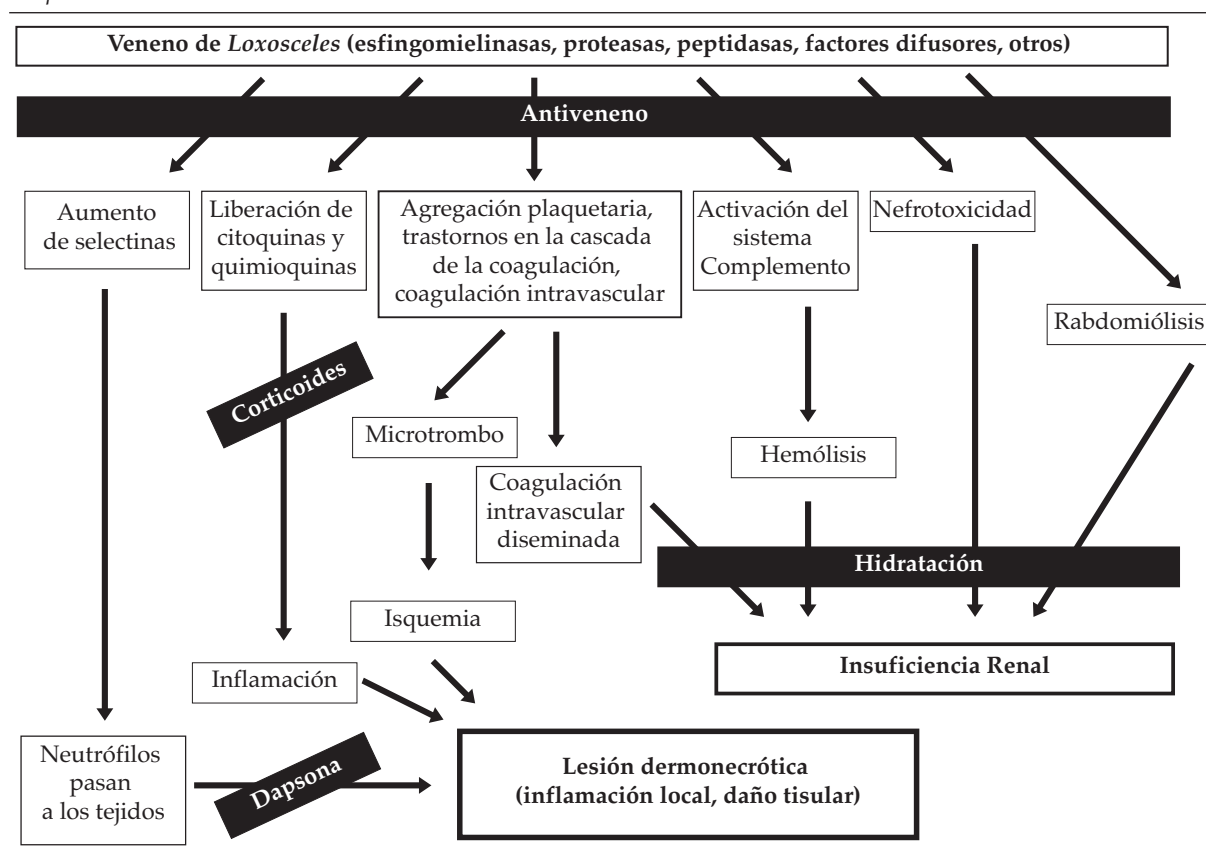
antivenenos menos purificados pueden producir reacciones anafilácticas o anafilactoides con mayor frecuencia que aquellos que poseen un buen proceso farmacéutico de purificación.

Treinta minutos antes de la administración del antiveneno podrían indicarse corticoides y difenhidramina EV, para disminuir los efectos de las reacciones alérgicas de tipo inmediato.^{12,18,30,31}

CONCLUSIÓN

Loxosceles es una araña de amplia distribución en la Argentina que por sus características biológicas se encuentra en estrecho contacto con el ser humano; no obstante, por su baja agresividad y hábitos, los accidentes no son muy frecuentes. Los niños, por sus actividades lúdicas, pueden estar más expuestos al contacto en los ambientes infestados. La lesión inicial puede ser confundida con la producida por otro artrópodo, pero la evolución a las pocas horas es característica y diferenciable de otras patologías cutáneas comunes en la infancia.

FIGURA 3. Eventos fisiopatológicos desencadenados por el veneno *Loxosceles* y sitios de acción de las principales medidas terapéuticas utilizadas en el loxoscelismo



Adaptado de Barbaro KC, Costa Cardoso JL. Mecanismo de Ação do veneno de *Loxosceles* e aspectos clínicos do Loxoscelismo. En: Costa Cardoso JL, de Siquiera Franca O et al. Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. San Pablo: Sarvier 2003;16:172.

Dada la necesidad de un tratamiento precoz para minimizar las lesiones locales, evitar o disminuir las sistémicas, el diagnóstico diferencial temprano y la aplicación del tratamiento adecuado en tiempo y forma son fundamentales para el manejo de estos cuadros de envenenamiento.

El envenenamiento sistémico puede conducir al óbito, pero los accidentes puramente cutáneos, sobre todo en pacientes pediátricos, pueden ser extremadamente complicados por la extensa pérdida de tejidos en pacientes con reducida masa corporal, que pueden conducir a la incapacidad funcional o a graves alteraciones psicológicas producto de estas lesiones. El conocimiento de la fisiopatología y de la disponibilidad de antiveneno es fundamental para encarar el tratamiento.

Como en todos los casos de envenenamiento por animales, las medidas principales en lo referente al loxoscelismo deben dirigirse a la prevención de los accidentes.

Es fundamental la limpieza periódica de los hogares y evitar el depósito de materiales y objetos que pudieran dar lugar a la proliferación de artrópodos. La eliminación de los artrópodos intradomiciliarios es importante para disminuir el alimento de las arañas. Es importante el examen meticuloso de la ropa, sillas u otros muebles, juguetes, etc. que estuviesen en ambientes en los que se hayan detectado arañas, en especial aquellos que se ingresen desde esos sitios al interior de las viviendas. En estos casos, revisar el calzado previo a su colocación, sacudir la ropa y manteles extendidos para secarse al sol antes de doblarlos, alejar las camas de paredes y ventanas, utilizar mosquiteros en ventanas y puertas son medidas muy recomendables. Para mover objetos apilados o acumulados por mucho tiempo (cajas, ropa, ladrillos, leña, maderas, objetos de descarte, etc.) se deberían utilizar guantes y calzado adecuado.

La rapidez para llegar al diagnóstico correcto y a la conducta terapéutica apropiada cobra especial importancia, si se tiene en cuenta que muchas veces la picadura puede pasar inadvertida por producirse de noche o al sentarse o apretar al animal bajo la ropa. Se debe destacar la importancia del diagnóstico temprano cuando la picadura ocurre en niños, por el riesgo que revisten estos accidentes.

Debe tenerse en cuenta que la identificación de esta araña no requiere complejas determinaciones taxonómicas; se puede realizar fácilmente, con auxilio de una lupa común, conociendo las características morfológicas generales y el número y disposición de los ojos. Esta identificación es

importante para el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas, sobre todo cuando el cuadro presenta características inespecíficas con dermatosis de variadas etiologías.⁶

En conclusión, ante una picadura de araña desconocida con manifestaciones cutáneas características o compromiso sistémico debe realizarse el diagnóstico correcto y el seguimiento estricto del paciente. La clave para el abordaje diagnóstico es el interrogatorio dirigido, que permite instaurar un tratamiento precoz.

AGRADECIMIENTOS

A: Dra. María Rosa Llorens, Dra. Mónica Talamoni y Dr. Horacio Repetto por la predisposición a transmitirnos sus conocimientos y experiencias siempre que lo requerimos.

BIBLIOGRAFÍA

- White J, Cardoso JL, Fan HW. Clinical Toxicology of Spiders bites. En: Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons. Meier Jurg, White Julian eds. Boca Raton: CRS Press; 1995, Chapter 20. Págs. 261-329.
- Martino O, Mathet H, Masini R, et al. Araneismo por loxosceles (loxoscelismo) en Emponzoñamiento humano provocado por venenos de origen animal. Estudio epidemiológico, clínico y experimental. Buenos Aires, Ministerio de Bienestar Social de la Nación, Secretaría de Estado de Salud Pública; 1979. Págs. 19-76.
- Zavaleta Martínez Vargas A. Loxoscelismo, un problema de salud en el Perú. *Bol Of Sanit Panam* 1987;103: págs. 378-86.
- Ibarra Grasso A. Clase Arachnida. Araneae. En: *Primeras Jornadas Entomoepidemiológicas Argentinas* 1959. Págs. 587-89.
- de Roodt A, Salomón O, Orduna T, et al. Envenenamiento por arañas del género *Loxosceles*. *Medicina* (Bs. Aires) 2002;62:83-94.
- Vetter RS, Edwards GB, James LF. Reports of envenomation by brown recluse spiders (Araneae: Sicariidae) out-number verifications of *Loxosceles* spiders in Florida. *J Med Entomol* 2004;41(4):593-597.
- Vetter R. Identifying and misidentifying the brown recluse spider. *Dermatol Online J* 1999; 5(2):7.
- Vetter RS, Cushing PE, Crawford RL, Royce LA. Diagnosis of brown recluse spider bites (loxoscelism) greatly out-number actual verifications of the spider in four western American States. *Toxicon* 2003;42(4):413-418.
- Martino O, Orduna T. Arañas. En: Martino O, Orduna T. Patología cutánea ponzoñosa e infecciosa provocada por agresiones de animales. Buenos Aires: Asociación Médica Argentina; 1995. Págs. 11-14.
- Tambourgi DV, Magnoli FC, van den Berg CW, et al. Sphingomyelinases in the venom of the spider *Loxosceles intermedia* are responsible for both dermonecrosis and complement-dependent hemolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251(1):366-73.
- Ramos-Cerrillo B, Olvera A, Odell GV, et al. Genetic and enzymatic characterization of sphingomyelinase D isoforms from the North American fiddleback spiders *Loxosceles boneti* and *Loxosceles reclusa*. *Toxicon* 2004;44:507-514.
- Barbaro KC, Costa Cardoso JL. Mecanismo de Ação do veneno de *Loxosceles* e aspectos clínicos do Loxoscelismo. En: Costa Cardoso J L, de Siquiera Franca O, et al. Animais

- peçonhentos no Brasil. *Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. San Pablo; Sarvier. 2003. 16. Págs 160-172.
13. Dragulev B, Bao Y, Ramos C, Errillo B, et al. Upregulation of cytoquine expression in fibroblasts exposed to *Loxosceles* Sphingomyelinase D: That is the Trigger? *Investig Dermatol* 2007;127:1266-1267.
 14. Saracco AS, de Roodt A, Loxocelismo. En: *Revista Médica Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo, Argentina* 2008; Vol. 4 N° 1. [Acceso: 4-2-09]. Disponible en: http://revista.medicina.edu.ar/vol04_01/index.php
 15. Tambourgi DV, Morgan BP, de Andrade MRG, et al. *Loxosceles intermedia* spider envenomation induces activation of an endogenous metalloproteinase resulting in cleavage of glycoporphins from the erythrocyte surface and facilitating complement-mediated lysis. *Blood* 2000;95(2):683-691.
 16. Luciano MN, da Silva PH, Chaim OM, et al. Experimental evidence for a direct cytotoxicity of *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom in renal tissue. *J Histochem Cytochem* 2004;52(4):455-67.
 17. de Roodt AR, Estévez J, Magaña P, et al. Toxicity of Two North American *Loxosceles* ("brown spider") venoms and its neutralization by antivenoms. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(6):678-687.
 18. Schenone H, Saavedra T, Rojas A, Villarroel F. Loxoscelism in Chile. Epidemiologic, clinical and experimental studies. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1989;31:403-415.
 19. Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Brasília. 1999.
 20. Siqueira Franca FO, Barbaro KC, Abdulkader RCRM. Rhabdomyolysis in presumed viscerocutaneous loxocelism: report of two cases. VII Simposio da Sociedade Brasileira de Toxinologia. Pirenópolis, Brasil. 2002:130.
 21. Chávez-Olórtegui C, Bohórquez K, Alvarenga LM. Sandwich-ELISA detection of venom antigens in envenoming by *Phoneutria nigriventer* spider. *Toxicon* 2001;39(6):909-11.
 22. Cardoso JLC, Wen FH, Franca FOS, et al. Detection by enzyme-immunoassay of *Loxosceles gaucho* venom in necrotic skin lesions caused by spider bites in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:608-09.
 23. Krywko DM, Gomez HF. Detection of *Loxosceles* species venom in dermal lesions: a comparison of 4 venom recovery methods. *Ann Emerg Med* 2002;39(5):475-80.
 24. Parra D, Torres M. Loxoscelismo: una patología vigente. *Pediatría al día* 2000;16:178-183.
 25. Morton NS. Celulitis e infecciones del tejido subcutáneo. En: Mandell y col. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Buenos Aires: Churchill, Livingstone Editorial Panamericana; 2005. 78. Págs. 1277-1278.
 26. Olvera A, Ramos-Cerrillo B, Estévez J, et al. North and South American *Loxosceles* spiders: Development of a polyvalent antivenom with recombinant sphingomyelinases D as antigens. *Toxicon* 2006;48(1):64-74.
 27. De Almeida DM, Fernandes-Pedrosa M de F, de Andrade RM, et al. A new anti-loxoscelic serum produced against recombinant sphingomyelinase D: results of preclinical trials. *Am J Trop Med Hyg* 2008;463-470.
 28. Sanabria H, Zavaleta A. Panorama epidemiológico del loxoscelismo en el Perú. *Rev Med Exp* 1997;14:33-40.
 29. Barbaro KC, Knysak J, Martins R, et al. Enzymatic characterization, antigenic cross reactivity and neutralization of dermonecrotic activity of five *Loxosceles* spider venoms of medical importance in the Americas. *Toxicon* 2005;45:489-499.
 30. Curci O. Toxicología de los venenos de origen animal (Toxicología). En: Curci O. *Toxicología*. Buenos Aires: La Prensa Médica Argentina. 2005;14. Págs 315-317.
 31. Talamoni M. Animales venenosos. En: Talamoni M. y col. *Guía de diagnóstico y tratamiento en Toxicología*. Buenos Aires: Eudeba; 2004. 16. Págs. 197-204.