

Complicaciones hematológicas y renales como predictores de estancia prolongada y costos hospitalarios en envenenamiento por *Crotalus spp*: un análisis clínico en Sonora, México

Sánchez-Alcaraz, D. M.^a *; Pereida-León, R.^a; Flores-Rodríguez, J. D.^a; Mendoza-Aragón, I. J.^a; Villa-Guillén, D. E.^a

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de complicaciones hematológicas y renales en la estancia y costos de pacientes con envenenamiento por *Crotalus spp* en un hospital de segundo nivel en Sonora, México. **Metodología:** Evaluar el impacto de complicaciones hematológicas y renales en la estancia y costos de pacientes con envenenamiento por *Crotalus spp* en un hospital de segundo nivel en Sonora, México. **Resultado:** 12 pacientes (26.1%) presentaron complicaciones graves. Ningún biomarcador fue independiente; la urea mostró tendencia (OR 1.72; $p = 0.075$). El modelo presentó área bajo la curva (AUC) corregida 0.665 (IC *bootstrapped* 0.556–0.914), con sensibilidad 66.7% y especificidad 82.4%. La dosis total de faboterápico no se asoció con el tiempo a resolución de coagulopatía (HR multivariable 0.98; $p = 0.458$). La mediana de costos fue mayor en pacientes con complicaciones (\$9,307 vs \$907; $p = 0.003$) y la diferencia se mantuvo en el análisis de sensibilidad ($p = 0.0046$). **Conclusiones:** Las complicaciones graves se asocian con una mayor estancia y costos hospitalarios. Los biomarcadores tempranos mostraron capacidad predictiva moderada para la estratificación del riesgo de complicaciones graves por *Crotalus spp*.

Palabras clave: Mordedura de serpiente, *Crotalus*, Coagulopatía, Costos de hospitalización.

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento ofídico constituye un problema de salud pública relevante en México, especialmente en regiones rurales y agrícolas. En el estado de Sonora, las mordeduras por serpientes del género *Crotalus* (cascabel) son frecuentes debido a la diversidad de especies y a las actividades laborales de alto riesgo (1). Aunque la mortalidad ha disminuido gracias a la disponibilidad de faboterápicos polivalentes, la morbilidad asociada sigue siendo significativa, con complicaciones hematológicas (coagulopatía por consumo) y renales (lesión renal aguda por rbdomiólisis o hipoperfusión) que condicionan una evolución clínica prolongada (2, 3).

^a Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo, México. Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-BIENESTAR).

* david.sancheza019@gmail.com

El manejo hospitalario tradicional del envenenamiento ofídico se basa en clasificaciones clínicas de gravedad (leve, moderado, grave) para guiar la administración del antiveneno. Sin embargo, estas escalas presentan limitaciones pronósticas para predecir complicaciones tardías, estancia hospitalaria prolongada y la necesidad de intervenciones avanzadas como transfusiones o diálisis (4, 5). Estudios recientes sugieren que biomarcadores séricos clave, tales como el *International Normalized Ratio* (INR), la creatinfosfocinasa (CPK) y la creatinina, podrían tener un mayor valor predictivo para identificar tempranamente a pacientes con riesgo de evolucionar desfavorablemente (6, 7).

En el contexto del Hospital General del Estado de Sonora (HGES), un hospital de segundo nivel que atiende una población predominantemente rural, resulta crucial optimizar el uso de recursos ante la alta incidencia de estos envenenamientos. Una predicción más precisa de la estancia y los costos asociados permitiría una mejor planificación clínica y administrativa.

Este estudio tuvo como objetivo general evaluar el impacto de las complicaciones hematológicas y renales en la estancia hospitalaria y la necesidad de intervenciones avanzadas en pacientes con envenenamiento por *Crotalus spp.* Los objetivos específicos fueron: 1) identificar predictores de complicaciones graves mediante alteraciones de laboratorio iniciales; 2) evaluar la asociación entre la dosis de faboterapia y la resolución de coagulopatías; 3) evaluar factores de riesgo (como *diabetes mellitus* tipo 2 y etilismo) para intervenciones avanzadas, y 4) evaluar el impacto económico-estratégico de las complicaciones graves en los costos de hospitalización.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal. La población de estudio consistió en pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de envenenamiento crotálico atendidos en el servicio de Urgencias del HGES, hospitaliza-

dos entre enero de 2021 y diciembre de 2023. El diagnóstico se basó en la clínica compatible y la confirmación epidemiológica. La muestra final estuvo conformada por 46 pacientes, obtenidos mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, a partir de los registros del servicio de Epidemiología del HGES.

Criterios de selección

Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, diagnóstico confirmado de envenenamiento por *Crotalus spp.*, disponibilidad de valores de INR, plaquetas, CPK, creatinina y urea al ingreso, registro completo de la dosis de faboterápico administrado y seguimiento documentado hasta el egreso hospitalario.

Se excluyeron pacientes con registros clínicos incompletos en las variables clave para el análisis, antecedentes documentados de trastornos de coagulación congénitos o adquiridos (ej., hemofilia, anticoagulación crónica) o enfermedad renal crónica previa (estadio 3 o superior), y aquellos que hubieran recibido la dosis inicial de faboterapia en otra unidad médica antes de su llegada al HGES.

Variables y recolección de datos

Las variables se extrajeron de las historias clínicas electrónicas y los formatos de urgencias. Se diseñó una base de datos en *Microsoft Excel* para su registro sistemático. Las variables estudiadas incluyeron:



Crotalus tigris - Cascabel tigre
Foto: Jorge Alberto Sánchez Ruiz

- Variables sociodemográficas y clínicas: edad, sexo, comorbilidades (*diabetes mellitus* tipo 2 - DM2, etilismo crónico), fecha de ingreso y egreso, evolución del grado de envenenamiento (escala 0-IV), ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI).
- Variables de laboratorio al ingreso: INR, recuento de plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), creatinfosfocinasa (CPK, U/L), creatinina sérica (mg/dL), urea (mg/dL).
- Variables terapéuticas y de desenlace: dosis inicial y total de mantenimiento de faboterápico (en viales), necesidad de transfusión de hemoderivados (glóbulos rojos, plasma, crioprecipitado), resolución de la coagulopatía al egreso (definida como INR normalizado y ausencia de sangrado activo). Respecto a complicaciones graves, se definieron estas como la presencia de al menos uno de los siguientes criterios durante la hospitalización: coagulopatía (INR $> 1,5$), lesión renal aguda (creatinina $> 1,5$ mg/dL o urea ≥ 40 mg/dL) o rabdomiólisis (CPK > 500 U/L).
- Variable económica: costo estimado de la estancia intrahospitalaria. Este costo se calculó multiplicando los días de estancia por las tarifas diarias oficiales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) 2025 para no derechohabientes en hospitales de segundo nivel: \$2,642 MXN por día en Urgencias, \$15,018 MXN por día en

áreas no críticas y \$72,381 MXN por día en UTI/áreas críticas (8). Las tarifas pueden no reflejar el costo real del hospital, por lo que se aplica un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de las diferencias encontradas ante variaciones en los costos unitarios, mitigando parcialmente este posible sesgo.

Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se ejecutaron con el *software R* versión 4.5.2, considerando significación estadística con $p < 0.05$ (bilateral).

Para describir a la población de estudio, las variables continuas se describieron con la mediana y rango intercuartílico (RIC) debido a su distribución asimétrica, y las variables categóricas como frecuencias absolutas y porcentajes. En términos de comparación de grupos de pacientes con y sin complicaciones graves durante la hospitalización, se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney para variables continuas, y la prueba de χ^2 o exacta de Fisher para variables categóricas.

Con el fin de evaluar la capacidad predictiva de los biomarcadores séricos al ingreso (creatinina, urea, plaquetas y CPK) sobre el desarrollo de complicaciones graves, se realizó un modelo ajustado de regresión logística con penalización de Firth, el cual es adecuado para muestras pequeñas y eventos escasos (9, 10). Los resultados se expresaron como razón de momios (odds ratios, OR) con intervalos de confianza del 95 (IC 95%). La discriminación del modelo predictivo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC) (11). Dado el riesgo de sobreoptimismo, se realizó una validación interna del modelo con *bootstrap* de 200 réplicas para obtener el AUC corregida y su IC 95% (12). Adicionalmente, se determinó el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden, calculando la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) (11).

Para analizar el tiempo hasta la resolución de la coagulopatía, se empleó un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron como covariables, la dosis inicial del faboterápico, la dosis total de man-



Crotalus sp.

Foto: Jorge Alberto Sánchez Ruiz



Crotalus scutulatus - Cascabel del altiplano. Foto: Jorge Alberto Sánchez Ruiz

tenimiento, el tiempo de retardo en la atención y el grado clínico inicial de envenenamiento. Se verificó el supuesto de proporcionalidad mediante la prueba de Schoenfeld. Se generaron curvas de Kaplan-Meier estratificadas por dosis total (dicotomizada por la mediana) y se compararon con la prueba de log-rank.

En términos del análisis económico, la robustez de las diferencias de costos entre los grupos se evaluó mediante un análisis de sensibilidad, aplicando factores multiplicativos de ajuste de $\pm 20\%$ (incrementos del 5%) a los costos observados y repitiendo la prueba *U* de Mann-Whitney en cada escenario.

Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio se basó en una investigación previa aprobada por el Comité de Ética e Investigación del HGES (Registro CEI 2024-50). Por su naturaleza retrospectiva y el uso de datos anonimizados de expedientes clínicos, se obtuvo dispensa del consentimiento informado individual (13, 14). Se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos y el anonimato de las y los pacientes, en cumplimiento de la *Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados* (15).

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se incluyeron 46 pacientes con envenenamiento crotálico confirmado. Todos ellos cumplieron los criterios de inclusión, por lo que no se excluyó ningún caso. La mediana de edad fue de 42 años (RIC: 33–59) y 36 de los pacientes (78,3%) eran hombres. Doce pacientes (26,1%) desarrollaron al menos una complicación

grave según los criterios de laboratorio (coagulopatía, lesión renal aguda o rabdomiólisis).

Las características basales de la población, estratificadas por la presencia de complicaciones graves, se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales de pacientes con envenenamiento crotálico según el desarrollo de complicaciones graves durante la hospitalización (periodo 2021-2023) (n=46).

Variable	Sin complicaciones (n = 36)	Con complicaciones (n = 10)	Valor p
Edad (años) mediana [RIC]	42.5 [33.0 – 59.3]	40.5 [34.5 – 47.8]	0.873 ¹
Sexo n (%)			0.393 ²
Masculino	30 (83.3)	10 (100.0)	
Femenino	6 (16.7)	0 (0.0)	
Ocupación n (%)			0.308 ³
Jornalero	25 (69.4)	6 (60.0)	
Vaquero	3 (8.3)	3 (30.0)	
Ganadero	1 (2.8)	0 (0.0)	
Otros	7 (19.4)	1 (10.0)	
Factores de riesgo n (%)			
Presencia de algún factor	20 (55.6)	7 (70.0)	0.647 ²
Diabetes mellitus tipo 2	2 (5.6)	0 (0.0)	1.000 ³
Etilismo	8 (22.2)	5 (50.0)	0.184 ³
Grado inicial n (%)			0.163 ³
0	7 (19.4)	0 (0.0)	
I	15 (41.7)	4 (40.0)	
II	13 (36.1)	4 (40.0)	
III	1 (2.8)	1 (10.0)	
IV	0 (0.0)	1 (10.0)	
Dosis inicial (viales) mediana [RIC]	5.0 [0.0 – 5.0]	5.0 [5.0 – 10.0]	0.066 ¹
Dosis total mantenimiento (viales) mediana [RIC]	0.0 [0.0 – 5.0]	11.0 [1.3 – 19.8]	0.039 ¹
Retardo en atención (horas) mediana [RIC]	3.0 [3.0 – 8.3]	5.5 [3.3 – 7.8]	0.441 ¹
Estancia hospitalaria (horas) mediana [RIC]	22.0 [7.8 – 44.0]	67.5 [50.5 – 100.3]	0.003 ¹
Costo de estancia (MXN) mediana [RIC]	907 [707 – 1,307]	9,307 [3,307 – 21,307]	0.003 ¹

RIC, rango intercuartílico (percentiles 25 y 75).

Nota: Los valores p se obtuvieron de ¹prueba U de Mann-Whitney; ²prueba de χ^2 ; ³prueba exacta de Fisher. Las frecuencias y porcentajes pueden no sumar 100% por redondeo.

Modelo predictivo de complicaciones graves por envenenamiento crotálico

Se evaluó la capacidad de los biomarcadores séricos al ingreso (creatinina, urea, plaquetas y CPK) con el fin de predecir el desarrollo de complicaciones graves durante la hospitalización mediante la regresión de Firth. La **Tabla 2** indica las razones de momios

(OR) ajustadas con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). Ninguno de los biomarcadores tempranos alcanzó significación estadística individual, aunque la urea mostró una tendencia (OR = 1.72; IC 95% 0.95 – 1.33 × 10⁸; p = 0.075). La extrema amplitud del intervalo de confianza para la urea refleja la inestabilidad debida al número reducido de eventos y la posible separación de datos.

Tabla 2. Razones de momios ajustadas para complicaciones graves durante la hospitalización por envenenamiento crotálico (regresión de Firth).

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Creatinina (estandarizada)	1.50	0.47 – 4.74	0.479
Urea (estandarizada)	1.72	0.95 – 1.33×10 ⁸	0.075
Plaquetas (estandarizadas)	0.85	0.40 – 1.83	0.674
CPK (estandarizada)	0.99	0.31 – 7.05	0.980

La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva ROC (AUC). El AUC aparente fue de 0.77. Para corregir el sobreoptimismo inherente al desarrollo del modelo en la misma muestra, se realizó una validación interna con *bootstrap* (200 réplicas), obteniendo un optimismo promedio de 0.105 y una AUC corregida de 0.665 (IC95% *bootstrap*: 0.556–0.914). La **Figura 1** presenta la curva ROC correspondiente.

Empleando el punto de corte óptimo según el índice de Youden (0.261), se clasificaron a las y los pacientes como de alto o bajo riesgo de complicaciones. La matriz de confusión resultante (**Tabla Suplementaria 1**) muestra 8 verdaderos positivos, 28 verdaderos negativos, 6 falsos positivos y 4 falsos negativos. Las métricas derivadas fueron: sensibilidad 66.7%, especificidad 82.4%, valor predictivo positivo 57.1% y valor predictivo negativo 87.5%.

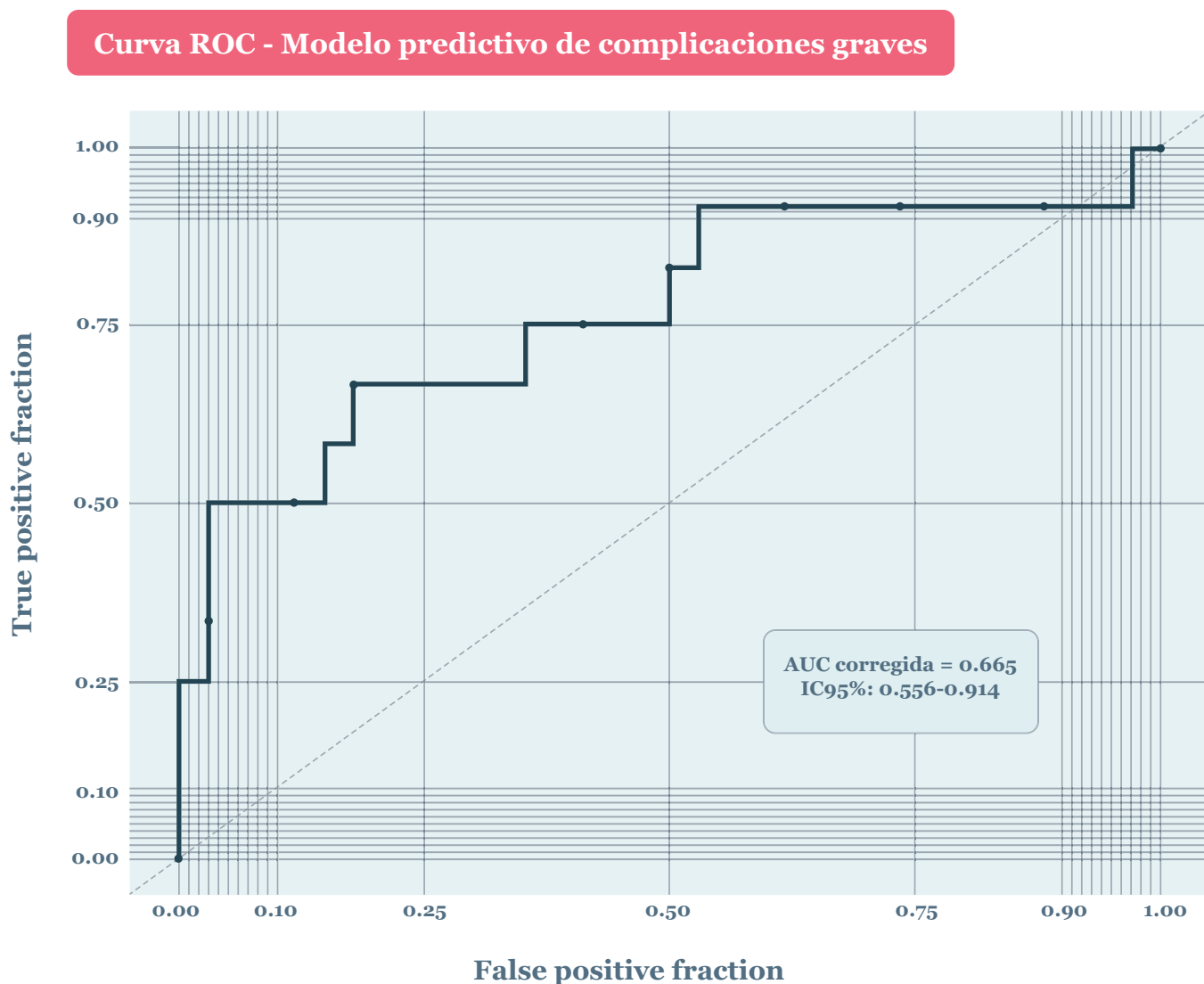
En conjunto, estos resultados indican que el modelo posee un rendimiento predictivo moderado (AUC corregida 0.665), con mejor capacidad para

descartar complicaciones (VPN 87.5%) que para confirmarlas (VPP 57.1%). La falta de predictores individuales significativos y la amplia variabilidad de los intervalos de confianza reflejan las limitaciones impuestas por el tamaño muestral y el bajo número de eventos, por lo que estos hallazgos deben considerarse exploratorios y requieren validación externa en cohortes más amplias.

Análisis de supervivencia: tiempo hasta la resolución de la coagulopatía

Se realizó un análisis de supervivencia para evaluar los factores asociados con el tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la resolución de la coagulopatía en pacientes con envenenamiento crotálico. De los 46 pacientes iniciales, se excluyó un caso por traslado a otra unidad, quedando 45 pacientes para el análisis. La mediana de edad fue de 42 años (rango intercuartílico [RIC]: 33-59) y el 80% eran hombres. La resolución de la coagulopatía ocurrió en 42 pacientes (93.3%), mientras que tres pacientes (6.7%) fueron censurados al egreso sin haber alcanzado la resolución (**Tabla Suplementaria 2**).

Figura 1: Curva ROC del modelo predictivo de complicaciones graves por envenenamiento crotálico



Tiempos de estancia según resolución de coagulopatía

Las y los pacientes que alcanzaron la resolución de la coagulopatía presentaron una mediana de estancia hospitalaria de 30.5 horas (RIC: 9.25-55.5), mientras que aquellos que no resolvieron (censurados) tuvieron una mediana de 82 horas (RIC: 72-664). Esta diferencia refleja que pacientes con resolución más tardía o sin resolución permanecieron más tiempo hospitalizados, como era esperable.

Factores asociados con el tiempo hasta resolución de la coagulopatía

Se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la asociación de la dosis de fabotérrápico, el tiempo de retardo y el grado clínico inicial con la rapidez de resolución de la coagulopatía. En el análisis univariado, tanto la dosis inicial como la dosis total de mantenimiento mostraron una asociación significativa con el tiempo hasta la resolución, aunque en dirección inversa a la esperada: a

mayor dosis de faboterápico, hubo una resolución más lenta (Tabla Suplementaria 3). Sin embargo, al ajustar por el grado inicial y el tiempo de retardo en el modelo multivariado, estas asociaciones perdieron significación estadística, sugiriendo que el efecto de la dosis está confundido por la gravedad del envenenamiento.

El modelo multivariado (Tabla Suplementaria 3) mostró una tendencia no significativa para el grado inicial (HR = 0.55; IC 95%: 0.30-1.02; $p = 0.059$) y para el tiempo de retardo (HR = 0.99; IC 95%: 0.98-1.00; $p = 0.087$), indicando que pacientes con mayor gravedad y mayor retardo tienden a tener una resolución más lenta, aunque sin alcanzar significación estadística en esta muestra. La prueba de proporcionalidad de riesgos no mostró evidencia de violación del supuesto (test global de Schoenfeld: $\chi^2 = 3.70$; $gl = 4$; $p = 0.448$).

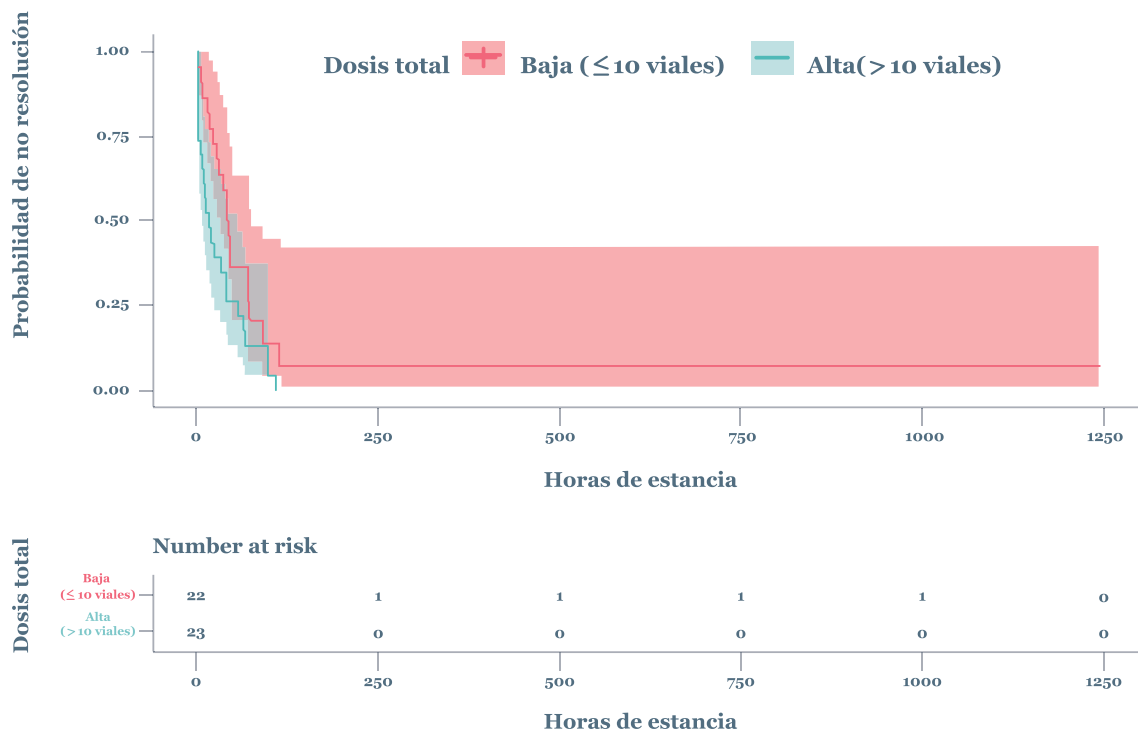
Resolución de la coagulopatía estratificado por dosis total de faboterápico

La Figura 2 muestra las curvas de Kaplan-Meier

para el tiempo hasta resolución de la coagulopatía, estratificadas según la dosis total de mantenimiento (dicotomizada por la mediana: ≤ 10 viales vs. > 10 viales). La curva de Kaplan-Meier muestra la probabilidad de no haber resuelto la coagulopatía a lo largo del tiempo de estancia hospitalaria. Pacientes con dosis altas (> 10 viales) presentan una curva ligeramente superior (menor rapidez de resolución) en comparación con los de dosis baja, pero la prueba de log-rank no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Esto concuerda con los resultados del modelo de Cox multivariado, donde la dosis total no fue un predictor independiente tras ajustar por otras variables.

Acorde con lo anterior, el análisis de supervivencia no identificó predictores independientes significativos del tiempo hasta la resolución de la coagulopatía, probablemente debido al limitado tamaño muestral y al reducido número de eventos censurados. Las tendencias observadas sugieren que la gravedad inicial y el retardo en la atención podrían influir en la rapidez de resolución, justificando estudios con mayor potencia estadística.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta resolución de coagulopatía según dosis total de faboterápico (mediana: 10 viales). Las líneas azul y roja representan dosis baja (≤ 10 viales) y alta (> 10 viales), respectivamente.



Análisis de sensibilidad de costos por hospitalización

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de las diferencias en costos hospitalarios entre pacientes con y sin complicaciones graves, esto ante posibles variaciones en las tarifas institucionales de hospitales públicos mexicanos. Para ello, se aplicaron factores multiplicativos de ajuste a los costos observados en un rango de $\pm 20\%$ (incrementos del 5%), y se compararon las medianas ajustadas entre ambos grupos mediante la prueba *U* de Mann-Whitney.

Los resultados muestran que en el análisis basal (factor = 1.00), la mediana del costo de la estancia hospitalaria fue de \$907 MXN (RIC: \$707 - \$1,307) en el grupo sin complicaciones ($n = 34$) y de \$9,307 MXN (RIC: \$1,307 - \$19,307) en el grupo con complicaciones ($n = 12$). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0046$). Al aplicar los distintos factores de ajuste (0.80 a 1.20), el valor de p se mantuvo constante en 0.0046 para todos los escenarios evaluados, lo que indica que la significancia estadística de la diferencia de costos es robusta a variaciones de hasta $\pm 20\%$ en las tarifas hospitalarias (**Tabla Suplementaria 4**).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa el valor predictivo de biomarcadores séricos iniciales sobre la aparición de complicaciones graves por envenenamiento crotálico, así como su relación con la estancia hospitalaria y los costos en una muestra de pacientes atendidos en un hospital público de segundo nivel en Sonora, México. Los principales hallazgos de este estudio sugieren que un modelo predictivo basado en biomarcadores tempranos (creatinina, urea, plaquetas, y CPK al ingreso) presenta una capacidad discriminativa moderada (AUC corregida 0.665) para predecir complicaciones graves durante la hospitalización por envenenamiento crotálico, con un mejor rendimiento para su descarte (VPN 87.5%) que para su confirmación. La dosis de faboterápico no se asocia, independientemente, con la rapidez de la resolución de la coagulopatía tras ajustar por la gravedad del envenenamiento y el tiempo de retardo en la atención al paciente. Asimismo, los costos hospitalarios

son significativamente mayores en pacientes que presentan complicaciones graves por *Crotalus spp.*, una diferencia que se mantiene robusta incluso ante variaciones de $\pm 20\%$ en las tarifas.

Rendimiento predictivo de los biomarcadores tempranos

La regresión de Firth mostró que ninguno de los biomarcadores tempranos alcanzó una significancia individual, pese a que la urea presentó una tendencia (OR = 1.72, IC 95% (0.95 - 1,33 $\times 10^8$; $p = 0.075$) aunque con un amplio intervalo de confianza, lo que refleja la inestabilidad propia del tamaño de la muestra y la posible separación de datos, un fenómeno descrito en modelos de regresión logística con muestras pequeñas (9, 10). El AUC aparente de 0.77 se redujo a 0.665 después de la corrección por optimismo mediante bootstrap, lo que subraya la necesidad de validación interna para evitar estimaciones excesivamente optimistas (11, 12). La capacidad predictiva moderada de los biomarcadores tempranos se acerca más a lo observado en otros estudios con cohortes limitadas (16, 17). La sensibilidad (66.7%) y especificidad (82.4%) del modelo sugieren su utilidad como una herramienta de tamizaje para identificar a pacientes de bajo riesgo (alto VPN), pero su limitado VPP (57.1%) aconseja complementarlo con la evaluación clínica y otros marcadores.

Faboterapia y resolución de la coagulopatía

El análisis de supervivencia no evidenció una asociación independiente entre la dosis de faboterápico (inicial o total) y el tiempo hasta la resolución de la coagulopatía. En los modelos univariados, se observó, paradójicamente, que las dosis más altas se asociaron a una resolución más lenta (HR < 1) de la coagulopatía. Sin embargo, esta relación desapareció al ajustar por grado clínico de envenenamiento y retardo en la atención al paciente, indicando una confusión por gravedad: las y los pacientes más graves reciben más dosis de faboterápico y, por la gravedad del envenenamiento, tardan más en la resolución de la coagulopatía. Estos hallazgos concuerdan con la fisiopatología del envenenamiento crotálico, donde la dosis del antiveneno debe ser suficiente para neutralizar al veneno circulante, pero una vez alcanzado este umbral, las dosis adi-

cionales no aceleran la recuperación de los factores de coagulación consumidos (18). La tendencia no significativa del grado inicial del envenenamiento crotálico (HR = 0.55, $p = 0.059$) y del retardo en la atención (HR = 0.99, $p = 0.087$) apunta a que estos factores podrían ser determinantes más relevantes para la resolución de la coagulopatía, aunque el escaso poder estadístico impide obtener conclusiones definitivas al respecto. Las curvas de Kaplan-Meier (log-rank $p = 0.12$) refuerzan la ausencia de un efecto dosis-respuesta claro para los faboterápicos.

Impacto económico y robustez de los costo

La mediana de los costos por hospitalización fue hasta nueve veces superior en pacientes que presentaron complicaciones graves (\$9,307 vs. \$907; $p = 0.003$). El análisis de sensibilidad indica que esta diferencia se mantiene significativa, incluso con variaciones de $\pm 20\%$ en las tarifas hospitalarias (p constante = 0.0046), lo que respalda la validez de la comparación a pesar de las incertidumbres en la estimación de costos unitarios. Esta carga económica, similar a la reportada en otros contextos latinoamericanos (19), justifica la implementación de estrategias de identificación temprana de riesgos que permitan optimizar los recursos y reducir estancias hospitalarias prolongadas, sobre todo en el sector público de países en vías de desarrollo.

Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de esta investigación destaca el uso de métodos estadísticos avanzados para muestras pequeñas (regresión de Firth, validación *bootstrap*, análisis de sensibilidad), los cuales mitigan el sobreajuste y pueden proporcionar estimaciones más realistas del fenómeno. Además, la inclusión de variables clínicas detalladas y la evaluación de desenlaces relevantes (coagulopatía, costos) aportan una visión integral de los retos para el manejo del envenenamiento crotálico en el sector hospitalario público mexicano.

No obstante, los hallazgos presentados en este estudio deben ser interpretados con cautela, considerando las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo y unicéntrico, lo cual puede introducir sesgos de selección. Asimismo, el número reducido

de eventos en la muestra limita el poder para detectar asociaciones individuales y la precisión de los intervalos de confianza. La estimación de los costos por hospitalización se basó en las tarifas oficiales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), por lo que pueden no reflejar los costos reales del hospital en cuestión. Sin embargo, el análisis de sensibilidad realizado, que varió las tarifas en un $\pm 20\%$, mostró que la diferencia de costos entre grupos se mantuvo significativa en todos los escenarios ($p = 0.0046$ constante), lo que mitiga este posible sesgo y respalda la validez de la comparación. Adicionalmente, no se incluyeron otros predictores potenciales de la resolución de la coagulopatía por la ausencia de datos en los expedientes clínicos, tales como el tiempo de evolución previo al tratamiento o el monitoreo de marcadores inflamatorios.

Implicaciones clínicas e investigaciones a futuro

A pesar de las limitaciones inherentes al presente estudio, los hallazgos sugieren que un panel básico de biomarcadores integrado por creatinina, urea, recuento plaquetario y creatina quinasa (CPK) podría constituir una herramienta útil en el triaje inicial para identificar pacientes con bajo riesgo de desarrollar complicaciones graves tras envenenamiento por *Crotalus spp.*, dada su elevada capacidad para descartar eventos adversos (alto valor predictivo negativo, VPN). La implementación de este tipo de aproximaciones podría contribuir a optimizar la asignación de recursos asistenciales, particularmente en entornos con disponibilidad limitada.

Por otra parte, la ausencia de un efecto independiente de la dosis de faboterápico sobre la resolución de la coagulopatía, respalda la recomendación de ajustar la dosis en función de la gravedad clínica, sin que ello implique necesariamente un escalamiento sistemático. En conjunto, estos resultados subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos y multicéntricos, con mayor tamaño muestral, que permitan validar externamente los hallazgos aquí descritos y evaluar la utilidad de biomarcadores adicionales, como el fibrinógeno y el tiempo de protrombina, con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva del modelo de complicaciones graves por envenenamiento crotálico propuesto en esta investigación.

CONCLUSIONES

En este estudio realizado en un hospital público de segundo nivel en Sonora, el envenenamiento por *Crotalus spp.*, se asoció con una frecuencia de complicaciones graves del 26%. Se desarrolló un modelo predictivo basado en biomarcadores tempranos al ingreso, específicamente creatinina, urea, recuento plaquetario y creatina quinasa (CPK), el cual mostró una capacidad discriminativa moderada (AUC corregida de 0.665). Dicho modelo presentó un elevado valor predictivo negativo para descartar complicaciones (87.5%), aunque con un valor predictivo positivo limitado (57.1%).

La dosis de faboterápico no se asoció de manera independiente con la rapidez de resolución de la coagulopatía, lo que sugiere que la gravedad clínica inicial y el tiempo transcurrido hasta la atención médica constituyen determinantes clave en la evolución hemostática. Asimismo, los costos hospitalarios fueron significativamente mayores entre pacientes que desarrollaron complicaciones por envenenamiento crotálico, diferencia que se mantuvo incluso al considerar variaciones de $\pm 20\%$ en las tarifas. En conjunto, estos hallazgos subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos y multicéntricos que permitan validar externamente estos resultados y optimizar las estrategias de estratificación de riesgo en regiones endémicas de *Crotalus spp.*

Agradecimientos

Los autores expresamos nuestro más sincero agradecimiento a la Universidad Autónoma de Sinaloa y al Hospital General del Estado de Sonora por brindarnos la formación académica y los recursos necesarios para la realización de este proyecto. De manera especial, agradecemos a todos los profesionales de la salud del servicio de Urgencias y Epidemiología del HGES por su apoyo en la recolección de datos.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico. México; 2023.
2. Warrell DA. Snake bite. *Lancet*. 2010;375(9708):77-88.
3. Gutierrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17063.
4. Kang S, Moon J, Chun B. Does the traditional snakebite severity score correctly classify envenomated patients? *Clin Exp Emerg Med*. 2016;3(1):34-40. doi:10.15441/ceem.16.123.

5. Wood D. Clinical risk factors associated with poor outcomes in snake envenoming: a narrative review. *Toxins (Basel)*. 2023;15(12):675. doi:10.3390/toxins15120675.
6. Wedasingha S., Silva A, Fakes K, Siribaddana S, Isbister GK. Utility of three serum biomarkers for early detection of systemic envenoming following viper bites in Sri Lanka. *Ann Emerg Med*. 2024;84(6):619-627.
7. Johnston CI, Silva A, Hodgson WC, Isbister GK. Investigating skeletal muscle biomarkers for the early detection of Australian myotoxic snake envenoming: an animal model pilot study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2024;62(5):280-287.
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Acuerdo por el que se dan a conocer los costos unitarios por nivel de atención médica para no derechohabientes. Diario Oficial de la Federación. 13 de diciembre de 2024. ACDO. AS3.HCT.281124/434.P.DF.
9. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21(16):2409-2419.
10. Kosmidis I, Firth D. Bias reduction in exponential family nonlinear models. *Biometrika*. 2009;96(4):793-804. doi:10.1093/biomet/asp055.
11. Steyerberg EW, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38.
12. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):774-781.
13. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for health-related research involving humans. 4th ed. Geneva: CIOMS; 2016.
14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2024;332(9):749-756. doi:10.1001/jama.2024.21972.
15. México. Congreso de la Unión. Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Diario Oficial de la Federación. 26 de enero de 2017.
16. Benjamin JM, et al. Predictors of severe systemic effects after rattlesnake envenomation. *Clin Toxicol*. 2020;58(5):389-95.
17. Ruha AM, Kleinschmidt KC, Greene S, Spyres MB, Brent J, Wax P, Padilla-Jones A, Campleman S; ToxIC Snakebite Study Group. The epidemiology, clinical course, and management of snakebites in the North American Snakebite Registry. *J Med Toxicol*. 2017;13(4):309-320. doi:10.1007/s13181-017-0633-5.
18. Isbister GK. Procoagulant snake toxins: laboratory studies, diagnosis, and understanding snakebite coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(1):93-103.
19. Harrison RA, Hargreaves A, Wagstaff SC, Faragher B, Lalloo DG. Snake envenoming: a disease of poverty. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(12):e569.