

Complicaciones Neurológicas de las Mordeduras de Arañas

*Neurological Complications of Spider Bites*Victor J. Del Brutto, MD¹, Oscar H. Del Brutto, MD²**Resumen**

Las arañas son artrópodos venenosos de distribución global. La mordedura de la mayoría de las arañas no tiene trascendencia clínica, debido a la dificultad que éstas tienen de inyectar veneno a los seres humanos por el pequeño tamaño de sus quelíceros. A pesar de esto, existen cientos de casos reportados con envenenamiento secundario a mordedura de arañas. El cuadro clínico es pleomórfico, aunque pueden distinguirse tres síndromes principales: latrodectismo, loxoscelismo y envenenamiento por la araña de “tela en embudo”. El latrodectismo se debe a una neurotoxina llamada alfa-latrotóxina presente en el veneno de las “viudas negras” (*Latrodectus sp.*). El cuadro cursa con dolor intenso en el sitio de la mordedura, y la complicación sistémica más común es la hipertensión arterial. Las complicaciones neurológicas consisten en cefalea, letargia, irritabilidad, mialgias, temblor, fasciculaciones, ataxia o parestesias. Estas últimas se relacionan con liberación excesiva de neurotransmisores colinérgicos a nivel de la unión neuromuscular. El loxoscelismo es causado por arañas de la familia *Sicariidae*, géneros *Loxosceles* y *Sicarius*. Existen dos tipos de presentación, la cutánea (cambios limitados al área de piel afectada) y la víscerocutánea. En esta última, puede ocurrir coagulopatía severa, asociada o no a insuficiencia renal aguda, ictericia, fiebre, falla multiorgánica y shock. El veneno de las arañas “tela de embudo” tiene potentes neurotoxinas llamadas delta-atracotoxinas, las que simulan neurotransmisores liberados por vesículas pre-sinápticas, causando hiperestimulación de los receptores pos-sinápticos, lo que resulta en alteraciones sensitivas y parálisis muscular. También pueden desarrollarse alteraciones del sistema nervioso simpático y parasimpático, tales como diaforesis, sialorrea, hipotensión arterial y arritmias cardíacas. Este caso sugiere la implicación de los ganglios basales a través de una patología inmunológicamente mediada.

Palabras clave: Mordeduras de araña, latrodectismo, loxoscelismo, envenenamiento.

Abstract

Spiders are venomous arthropods with worldwide distribution. Most spider bites are clinically insignificant, as the size of their chelicerae is too small to inject enough amount of venom to human beings. Despite this, there are hundreds of reported cases of human envenoming related to spider bites. While clinical manifestations related to spider-bite envenoming are pleomorphic, three main clinical syndromes could be recognized: latrodectism, loxoscelism, and funnel-web spider envenoming. Latrodectism is caused by the potent neurotoxin α -latrotoxin present in the venom of widow spiders (*Latrodectus sp.*). Most cases present with severe pain at the site of the bite, with arterial hypertension being the most frequent systemic manifestation. Neurological complications mostly consist of headache, lethargy, irritability, generalized myalgia, tremor, fasciculations, ataxia, or paresthesias. The latter manifestations are related to an exhaustive release of cholinergic neurotransmitters at the neuromuscular junction. Loxoscelism is caused by envenoming by spiders of the family *Sicariidae*, genera *Loxosceles* and *Sicarius*. It presents in two different forms, cutaneous (with changes restricted to the affected skin) area and viscerocutaneous. In the latter, a severe coagulopathy may occur, associated or not with acute renal failure, jaundice, fever, multi-organ failure and shock. The venom of funnel-web spiders have potent neurotoxins, called δ -atracotoxins, that stimulates neurotransmitter release from the presynaptic vesicle, causing hyperstimulation of post-synaptic receptors resulting in sensory disturbances and muscle paralysis. Also, sympathetic and parasympathetic manifestations, including diaphoresis, hypersalivation, arterial hypotension, and cardiac arrhythmias may occur.

Keywords: Spider bites, latrodectism, loxoscelismo, envenoming.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 1, 2017

¹Department of Neurology, University of Chicago, Chicago, IL, USA.

²School of Medicine, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Guayaquil, Ecuador.

Correspondence

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970, Miami, FL 33152-2970

Email: oscaridelbrutto@hotmail.com

Taxonomía y Distribución de las Arañas Venenosas

Las arañas son artrópodos de la clase *Arachnida*, orden *Araneae*. Estas criaturas han sido consideradas potencialmente letales desde el origen de la humanidad y el miedo a ellas ha formado parte de un sinnúmero de mitos y leyendas. Con excepción de la familia *Uloboridae*, todas las arañas son venenosas; sin embargo, muy pocas de las más de 40.000 especies descritas son capaces de producir daños sistémicos en el ser humano. Esto se debe a que las arañas son demasiado pequeñas para atravesar la piel humana con sus quelíceros. Las arañas venenosas con importancia en la práctica médica se clasifican en siete familias: *Theridiidae*, *Sicariidae*, *Hexathelidae*, *Ctenidae*, *Actinopodidae*, *Areneidae* y *Oxiopidae*.

Los teridiidos (*Theridiidae*) se encuentran distribuidos en todo el mundo con excepción de la Antártica. Esta familia posee más de 100 especies, de las cuales la mayoría son inofensivas. Sin embargo, el género *Latrodectus* es altamente venenoso y potencialmente fatal para el ser humano.^{1,2} Las especies del género *Lactrodectus* son popularmente conocidas como “viudas negras” porque usualmente las hembras matan y se comen al macho después del apareamiento.³ Solo las hembras son peligrosas para el ser humano debido al gran tamaño de las glándulas venenosas y colmillos (quelíceros). Las viudas negras poseen marcas rojas o de otros colores en su abdomen, lo que se considera como un signo de advertencia (aposematismo). La especie *L. hasselti* conocida como “araña de espalda roja” (redback spider) es la araña venenosa más común en Australia; el cuerpo de las hembras es de color negro con una banda roja en el abdomen. Otros miembros de la familia *Theridiidae* con importancia clínica en los humanos son las especies incluidas en los géneros *Steatoda* y *Achaearanea*.⁴

La familia *Sicariidae* incluye dos géneros: *Loxosceles* y *Sicarius*. Ambos son altamente venenosos para los seres humanos. El género *Loxosceles sp* se encuentra ampliamente distribuido en las zonas tropicales y subtropicales, mientras que el género *Sicarius sp* (arañas asesinas) se encuentra en zonas desiertas de América del sur y África.⁵ Las especies de la familia *Sicariidae* se caracterizan por resistir climas extremos y ambientes deprivados de agua y nutrientes.

Los hexatélidos (*Hexathelidae*) se encuentran en las regiones selváticas de Australia, Nueva Zelanda y Asia.⁶ Una especie única se encuentra en la región del Mediterráneo y dos especies más, en América del Sur. Su nombre se deriva de su capacidad para construir telas en forma de embudo, las cuales utilizan como trampas para sus presas. Dentro de la familia *Hexathelidae* existen tres géneros con especies potencialmente peligrosas para el ser humano: *Atrax*, *Hadronyche* y *Macrothele*. A pesar de poseer un veneno altamente tóxico, son pocos los casos de envenenamiento en humanos reportados cada año.⁷

La familia *Ctenidae* (araña peine) habita en Centroamérica y América del Sur. Las especies del género *Phoenutria* (banana, araña armada) son cazadoras nocturnas, muy agresivas y venenosas, y suponen un grave peligro para los humanos.⁸ Otras arañas con importancia clínica son aquellas que pertenecen al género *Missulena* (familia *Actinopodidae*); comúnmente conocidas como “mouse spiders” y se encuentran principalmente en Australia y en ciertas regiones de Chile.⁶ Por último, es posible que arañas de las familias *Araneidae* y *Oxyopidae* sean también peligrosas para el ser humano; sin embargo, los reportes de envenenamiento por estos artrópodos son escasos.

Existen varias familias que han sido catalogadas como peligrosas para el ser humano. En realidad, el daño que producen es mínimo y está asociado a injuria mecánica local en el sitio de mordedura y no a la inyección de veneno.⁹⁻¹¹ Dentro de estas, se encuentran los miembros de las familias *Sparassidae* (arañas cangrejo gigantes, arañas de la madera), *Salticidae* (arañas saltadoras), *Lamponidae* (arañas de cola blanca), *Lycosidae* (arañas lobo), *Desidae* (arañas intermareales), *Miturgidae* (arañas con saco amarillo) y *Agelenidae* (araña vagabunda).

El término “tarántula” ha sido utilizado erróneamente durante siglos. Originalmente fue usado para nombrar a una araña del Viejo Continente, de la familia *Lycosidae* (*Lycosa tarantula*), a la cual se le tenía miedo injustificado ya que su mordedura en realidad no es tan grave como la de arañas más pequeñas. Las tarántulas incluso originaron el popular baile italiano llamado “tarantela”, debido a la creencia que la agitación constante del cuerpo curaba los efectos de la mordedura. Cuando los europeos conquistaron América y África, llamaron tarántulas a todas las arañas grandes que encontraron en esas nuevas tierras. En la actualidad, el término debe ser utilizado exclusivamente para referirse a miembros de la familia *Theraphosidae*, las cuales son usualmente inofensivas para el ser humano, o producen problemas mínimos relacionados a urticaria ocular, cuando se pone en contacto la araña con la esclera y no hay efectos de envenenamiento sistémico.¹²

Epidemiología

Poco se conoce de la incidencia y prevalencia global de las mordeduras de arañas venenosas. Uno de los problemas en la estimación exacta de los datos es el sobre-diagnóstico de lesiones dérmicas no relacionadas a mordeduras, y el hecho que el agente agresor muy pocas veces es identificado por expertos.¹³⁻¹⁵ La mayoría de información disponible proviene de países desarrollados. En los Estados Unidos, la Asociación Americana de Control de Envenenamientos (American Association of Poison Control Centers) reportó 18.000 víctimas de mordeduras de arañas en un periodo de 4 años.¹⁶ Solamente 4.000 de estos sujetos fueron admitidos a centros de salud, 54 pacientes tuvieron un mal pronóstico, pero ningun-

no murió a consecuencia del envenenamiento. En un estudio epidemiológico realizado en Australia, se confirmaron 750 casos de mordedura de arañas venenosas en un periodo de 27 meses.¹⁷ La escasa información proveniente de países en vías de desarrollo sugiere que en regiones como América del Sur, las mordeduras de arañas son incluso más comunes que las de serpientes venenosas. En áreas rurales de Brasil, se reportaron aproximadamente 2,000 eventos de envenenamiento por animales durante 12 años, 59% de los que correspondieron a mordeduras de arañas y solo 17% a serpientes.¹⁸ Sin embargo la mayoría de casos de mordeduras de arañas fueron clínicamente leves, a diferencia de las mordeduras de serpientes, que cursan con morbi-mortalidad elevada.

Composición del Veneno de Arañas

El veneno de las arañas es una combinación de múltiples sustancias activas que pueden ser agrupadas de acuerdo a su naturaleza química en: (a) sustancias de bajo peso molecular (aminas biógenas, carbohidratos, sales minerales e iones), (b) péptidos (lineares y con puentes de di-sulfuro) y (c) sustancias de elevado peso molecular (proteínas enzimáticas y no enzimáticas).¹⁹⁻²⁴ El aparato venenoso de las arañas consiste en un par de glándulas localizadas en la parte cefálica del artrópodo. Dichas glándulas están conectadas a los quelíceros, que son apéndices ubicados en la boca de las arañas. En la parte distal de cada quelíceros existe un colmillo móvil que penetra la piel durante la mordedura, inyectando el veneno en la presa.²⁵ Las arañas han evolucionado en tal manera que son capaces de calcular la cantidad de veneno inyectado dependiendo del tamaño de la víctima y de su resistencia al mismo. Más aun, el veneno puede ser específico por especie, mostrando alta toxicidad para algunas presas (insectos) y siendo inofensivos para otras. Esta es la base de la producción de insecticidas basados en componentes del veneno de arañas.²⁶

Los principales componentes del veneno pueden tener actividad necrótica (citolítica) o neurotóxica.²³ Estas sustancias se encuentran relacionadas con los objetivos primarios del veneno, que son inmovilizar y matar a la presa. Los compuestos citolíticos incluyen péptidos lineares y enzimas con actividad necrótica que actúan en contra de la membrana citoplasmática de sus presas, mientras que los componentes neurotóxicos son poliaminas, péptidos di-sulfuro y proteínas que actúan en contra de membranas excitables a través de varios mecanismos, tales como activación de canales de iones regulados por voltaje, liberación exhaustiva de neurotransmisores y antagonismo de los receptores de glutamato.^{24,27} Algunas aminas biogénicas encontradas en el veneno de las arañas son responsables de causar intenso dolor, mientras que otras interfieren con la fisiología vascular de la presa aumentando la permeabilidad vascular e inhibiendo

la enzima convertidora de angiotensina.²³ Probablemente las toxinas de mayor importancia sean las proteínas de alto peso molecular, esfingomielinasas y alfa-latrotóxina. La primera es una toxina con actividad necrótica en el veneno de *Loxosceles sp* con capacidad de causar hemólisis intravascular y dermonecrosis y la segunda, es una neurotoxina potente que forma parte del veneno de *Lactrodectus sp*.²⁸

Manifestaciones Clínicas y Complicaciones Neurológicas

El cuadro clínico de las mordeduras de arañas es pleomórfico. De hecho, existen pocos estudios que han descrito con detalle las manifestaciones clínicas luego de un evento confirmado de mordedura de araña. Isbister y White²⁹ revisaron los datos encontrados en 750 casos de mordeduras de arañas, encontrando lesiones en la piel en el sitio de la mordedura en el 69% de los casos, dolor local intenso en 27% y complicaciones sistémicas en solo 13% de los casos. Por razones prácticas, los síndromes clínicos por mordedura de araña se clasifican según el agente agresor en: latrodectismo, loxoscelismo y envenenamiento por la araña de “tela en embudo”. Los envenenamientos por otras clases de especies son anecdóticos y no merecen una discusión separada.^{30,31}

Latrodectismo.- Las manifestaciones clínicas del latrodectismo están relacionadas a una potente neurotoxina llamada alfa-latrotóxina presente en el veneno de las llamadas viudas negras (*latrodectus sp*). La mayoría de los casos se presentan con dolor intenso en el sitio de la mordedura, el cual característicamente se vuelve más intenso luego de una hora. Las marcas de los colmillos son pequeñas y el edema local es raro. La complicación sistémica más común es la hipertensión arterial, especialmente en niños. Otras manifestaciones sistémicas del latrodectismo incluyen diaforesis profusa, náuseas y vómitos, angina de pecho y calambres o dolores abdominales.^{32,33} El dolor abdominal puede ser tan intenso, que se confunda con abdomen agudo y se realice laparotomía innecesaria.³⁴ Algunos pacientes pueden desarrollar miocarditis³⁵ o insuficiencia renal aguda.³⁶ Las complicaciones neurológicas son leves y consisten en cefalea, letargia, irritabilidad y mialgias generalizadas.^{32,37-40} Son muy raras las ocasiones en las que los pacientes desarrollan temblor, fasciculaciones, ataxia o parestesias. Estas manifestaciones se relacionan básicamente con la liberación excesiva de neurotransmisores colinérgicos a nivel de la unión neuromuscular.²⁷ Algunos autores han propuesto el término steatodismo para describir las manifestaciones clínicas luego de la mordedura de *Steatoda sp*. Sin embargo, el cuadro clínico es casi indistinguible del latrodectismo con la excepción de no presentar diaforesis y ser un cuadro clínica más leve.^{41,42}

Loxoscelismo.- El loxoscelismo es causado por mordeduras de arañas que pertenecen a la familia de las *Sicariidae*, géneros *Loxosceles* y *Sicarius*. Existen dos tipos de presentación, la cutánea y la viscerocutánea. En la primera, los cambios se limitan al área de piel afectada. La mordedura inicialmente no es dolorosa, el edema y la necrosis de la piel inician a partir de las 12 a 24 horas.⁴³ Los cambios locales pueden ser de larga duración dejando una escara necrótica dolorosa en el área de la mordedura.⁴⁴ En la forma de presentación viscerocutánea puede ocurrir una coagulopatía severa, asociada o no a insuficiencia renal aguda, ictericia, fiebre, falla multiorgánica y shock.^{40,45}

Envenenamiento de la araña de "tela de embudo".- El veneno de estas arañas tiene potentes neurotoxinas llamadas delta-atracotoxinas. Estas sustancias simulan neurotransmisores liberados por la vesícula pre-sináptica, causando hiperestimulación de los receptores pos-sinápticos, lo que resulta en alteraciones sensitivas y parálisis muscular. También pueden desarrollarse alteraciones del sistema nervioso simpático y parasimpático, tales como diaforesis, sialorrea, hipotensión arterial y arritmias cardíacas. Afortunadamente los casos reportados por envenenamiento de la araña de "tela de embudo" (*Hexathelidae*) son raros y se han encontrado solamente en Australia.²⁹

Tratamiento y Pronóstico

Las mordeduras por arañas venenosas usualmente causan efectos locales o sistémicos leves, y la mayoría de pacientes se recuperan satisfactoriamente, incluso en ausencia de tratamiento específico.³⁷ A pesar que muchos estudios han señalado la eficacia del antídoto para reducir la estadía hospitalaria en pacientes con latrodectismo,⁴⁶ su uso es controversial debido al peligro potencial que posee de causar reacciones alérgicas. Si se va a utilizar antídoto en un paciente con latrodectismo, los expertos recomiendan la vía intramuscular para disminuir la probabilidad de efectos adversos ya que ha demostrado tener la misma eficacia que la vía intravenosa, con menos efectos secundarios.⁴⁷

Referencias

1. Garb JE, Gonzalez A, Gillespie RG. The black widow spider genus *Latrodectus* (Araneae: Theridiidae): phylogeny, biogeography, and invasion history. *Mol Phylogenet Evol* 2004;31:1127-1142.
2. Lucas S. Spiders in Brazil. *Toxicon* 1988;26:759-772.
3. Andrade MCB. Female hunger can explain variation in cannibalistic behavior despite male sacrifice in redback spiders. *Behav Ecol* 1998;1:33-42.
4. Isbister GK, Gray MR. Effect of envenoming by comb-footed spiders of the genera *Steatoda* and *Achaearanea* (Family Theridiidae: Araneae) in Australia. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:809-819.
5. Newlands G, Atkinson P. Review of southern African spiders of medical importance, with notes on the signs and symptoms of envenomation. *S Afr Med J* 1988;20:235-239.
6. Isbister GK, Gray MR. Bites by Australian mygalomorph spiders (Araneae, Mygalomorphae), including funnel-web spiders (Atracinae) and mouse spiders (Actinopodidae: *Missulena* spp.). *Toxicon* 2004;43:133-140.
7. Isbister GK, Gray MR, Balit CR, et al. Funnel-web spider bite: a systematic review of recorded clinical cases. *Med J Aust* 2005;182:407-411.
8. Silva LM, Fortes-Dias CL, Schaffert PP. Developmental biology of the Brazilian "armed" spider *Phonutria nigriventer* (Keyserling, 1981): microanatomical and molecular analysis of the embryonic stages. *Toxicon* 2011;57:19-27.
9. Isbister GK, Framenau VW. Australian wolf spiders (Lycosidae): clinical effects and influence of species on bite circumstances. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:153-161.
10. Isbister GK, Gray MR. White-tail spider bite: a prospective study of 130 definitive bites by *Lampona* species. *Med J Aust* 2003;179:199-202.
11. Isbister GK, Hirst D. A prospective study of definite bites by spiders of the family Sparassidae (huntsman spiders) with identification to species level. *Toxicon* 2003;42:163-171.
12. Isbister GK, Seymour JE, Gray MR, et al. Bites by spiders of the family Theraphosidae in humans and canines. *Toxicon* 2003;41:519-524.
13. Vetter RS, Swanson DL. Of spiders and zebras: publication of inadequately documented loxocelism case reports. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:1063-1064.
14. Vetter RS, Cushing PE, Crawford RL, et al. Diagnoses of brown recluse spider bites (loxocelism) greatly outnumber actual verifications of the spider in four western American states. *Toxicon* 2003;42:413-418.
15. Diaz JH. The global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of spider bites. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:239-250.
16. Langley RL. Animal bites and stings reported by United States Poison Control Centers, 2001-2005. *Wilderness Environ Med* 2008;19:7-14.
17. Isbister GK, Gray MR. A prospective study of 750 definite spider bites, with expert spider identification. *QJM* 2002;95:723-731.
18. Cristiano MP, Cardoso DC, Raymundo MS. Contextual analysis and epidemiology of spider bite in southern Santa Catarina State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103:943-948.
19. Dias-Lopes C, Felicori L, Guimaraes G, et al. Cardiotoxic effects of *Loxosceles intermedia* spider venom and the recombinant toxin rLiD1. *Toxicon* 2010;56:1426-1435.

20. Diego-Garcia E, Peigneur S, Waelkens E, et al. Venom components from *Citharischius crawshayi* spider (family Theraphosidae): exploring transcriptome, venomics, and function. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:2799-2813.
21. Escoubas P, Diochot S, Corzo L. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins. *Biochimie* 2000;82:893-907.
22. Schroeder FC, Taggi AE, Gronquist M, et al. NMR-spectroscopic screening of spider venom reveals sulfated nucleosides as major components for the brown recluse and related species. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008;105:14283-14287.
23. Vassilevski AA, Kozlov SA, Grishin EV. Molecular diversity of spider venom. *Biochemistry (Moscow)* 2009;74:1505-1534.
24. Volkova TM, Pluzhnikov KA, Woll PG, et al. Low molecular weight components from black widow spider venom. *Toxicon* 1995;33:483-489.
25. Cavusoglu K, Bayram A, Maras M, et al. A morphological study of the venom apparatus of spider *Lariniodes Cornutus* (Araneae, Araneidae). *Turk J Zoo* 2005;29:351-356.
26. Rohou A, Nield J, Ushkaryov YA. Insecticidal toxins from black widow spider venom. *Toxicon* 2007;49:531-549.
27. Reyes-Lugo M, Sanchez T, Finol HJ, et al. Neurotoxic activity and ultrastructural changes in muscles caused by the brown widow spider *Latrodectus geometricus* venom. *Rev Inst Med Trop S. Paolo* 2009;51:95-101.
28. Ushkaryov YA, Volynski KE, Ashton AC. The multiple actions of black widow spider toxins and their selective use in neurosecretion studies. *Toxicon* 2004;43:527-542.
29. Isbister K, White J. Clinical consequences of spider bites: recent advances in our understanding. *Toxicon* 2004;43:477-492.
30. Ahmed N, Pinkham M, Warrell DA. Symptom in search of a toxin: muscle spasms following bites by the Old World tarantula spiders (*Lampropelma nigerrimum*, *Pterinochilus murinus*, *Poecilotherapia regalis*) with review. *Q J Med* 2010;103:203-204.
31. Bucaretychi F, Mello SM, Vieira RJ, et al. Systemic envenomation caused by the wandering spider *Phoenutria nigriventer*, with quantification of circulating venom. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:885-889.
32. Afshari R, Khadem-Rezaiyan M, Balali-Mood M. Spider bite (latrodectism) in Iran. *Human Exp Toxicol* 2009;28:697-702.
33. Woestman R, Perkin R, Van Stralen D. The black widow: is she deadly to children? *Pediatr Emerg Care* 1996;12:360-364.
34. Zumpt F. Latrodectism in South Africa. *South Afr Med J* 1968;42:385-390.
35. Crook R, Harrison N, Gibbons D. Myocarditis following katipo spider bite. *N Z Med J* 2010;123:119-121.
36. Karcioglu O, Gumustekin M, Tuncok Y, et al. Acute renal failure following latrodectism. *Vet Hum Toxicol* 2001;43:161-163.
37. Braitberg G, Segal L. Spider bites. Assessment and management. *Aust Fam Physician* 2009;38:862-867.
38. Dzelalija B, Medic A. Latrodectus bites in Northern Dalmatia, Croatia: clinical, laboratory, epidemiological, and therapeutic aspects. *Croatian Med J* 2003;44:135-138.
39. Muller GJ. Black and brown widow spider bites in South Africa. *S Afr Med J* 1993;83:399-405.
40. Schenone H. Cuadros tóxicos producidos por mordeduras de araña en Chile: latrodectismo y loxoscelismo. *Rev Med Chile* 2003;131:437-444.
41. Isbister GK, Gray MR. Latrodectism: a prospective cohort studies of bites by formally identified redback spiders. *Med J Aust* 2003;179:88-91.
42. Nimorakiotakis B, Winkel KD. Spider bite – the redback spider and its relatives. *Aust Fam Physician* 2004;33:153-157.
43. Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnoidism. *N Engl J Med* 2005;352:700-707.
44. Dyachenko P, Ziv M, Rozenman D. Epidemiological and clinical manifestations of patients hospitalized with brown recluse spider bite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1121-1125.
45. Da Silva PH, da Silveira RB, Appel MH, et al. Brown spiders and loxoscelism. *Toxicon* 2004;44:693-709.
46. Clark RF, Wethern-Kestner S, Vance MV, et al. Clinical presentation and treatment of black widow envenomation: a review of 163 cases. *Ann Emerg Med* 1992;21:782-787.
47. Isbister GK, Brown SG, Miller M, et al. A randomized controlled trial of intramuscular vs intravenous antivenom for latrodectism—the RAVE study. *Q J Med* 2008;101:557-565.