

Síndrome hemorrágico producido por contacto con orugas. Estudios clínicos y experimentales. Revisión.

Carmen Luisa Arocha-Piñango y Belsy Guerrero.

Laboratorio de Fisiopatología; Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela.

Palabras clave: *Lonomia achelous*, síndrome hemorrágico, alteración hemostática

Resumen. Pacientes afectados con un síndrome hemorrágico inducido por contacto con orugas del género *Lonomia* presentan desde el punto de vista clínico: hematomas, equimosis, hematuria, hemorragias digestivas, pulmonares y peritoneales que pueden conducir a la muerte. Los estudios de la hemostasia han demostrado: recuento de plaquetas normal, con alargamiento de las pruebas globales de coagulación (TP, aTPT y TT), disminución del Fg, FV, FXIII, Pg y α 2AP, elevación del Factor VIII:c, FvW, PDF y Dímeros D con un recuento plaquetario normal. La administración de sangre total o plasma fresco congelado induce una disminución severa del número de plaquetas con agravamiento del cuadro clínico. La administración de fibrinógeno humano purificado (grado terapéutico) ó crioprecipitado y antifibrinolíticos producen una recuperación clínica rápida sin modificación del número de plaquetas. Se concluye que en estos pacientes existe una hiperfibrinólisis con una coagulación intravascular diseminada (CID) leve que se manifiesta al administrar sangre total o plasma fresco congelado. Actualmente se recomienda para la terapia el fibrinógeno humano purificado (grado terapéutico) o crioprecipitado, de acuerdo a los valores del fibrinógeno. Se debe administrar también antifibrinolíticos como aprotinina, y en caso de no disponer de este inhibidor, usar EACA o ácido tranexámico, vigilando la evolución de las plaquetas. No debe administrarse sangre total ni plasma fresco congelado. En Brasil se está usando un suero *anti-Lonomia obliqua* producido en caballos. En la *Lonomia achelous* se han identificado activadores del FII, FV y del Pg; compuestos parecidos a la plasmina, al FXa y a la calicreína, además de una proteasa que degrada al FXIII y un inhibidor del FV. En la *Lonomia obliqua* se han identificado activadores del FII y del FX y un compuesto parecido a la fosfolipasa A2. El extracto crudo de la *Lonomia achelous* y una de las fracciones cromatográficas, al ser administrados subcutáneamente a conejos producen descenso del Fg, Pg y

FXIII. La inyección endovenosa de la proteasa que degrada al FXIII induce lisis de trombos preformados en la vena yugular de conejos, e inhibición del crecimiento posterior del trombo remanente, con descenso del Fg, Pg y FXIII. En la *Lonomia obliqua*, el activador de la protrombina administrado por vía endovenosa induce una CID.

Hemorrhagic syndrome induced by caterpillars. Clinical and experimental studies. Review.

Invest Clín 2003; 44(2): 155-163

Key words: *Lonomia achelous*, bleeding syndroms, hemostatic alteration.

Abstract. Patients affected with the hemorrhagic syndrome caused by contact with caterpillars of the *Lonomia* genus show digestive, pulmonary and intraperitoneal bleeding in combination with hematomas and echymosis. Hematuria is also frequently seen. Blood coagulation tests show prolongation of PT, aPTT and ThT. There is a decrease of Fg, FV, FXIII, Pg and α 2AP. Factor VIII and FvW are increased while the platelet count is unaffected. FDP's are increased and D-dimers are present in most cases. Treatment with whole blood or fresh frozen plasma worsens the clinical picture causing a severe drop in the platelet count often leading to renal failure and death. However, if antifibrinolytics, either alone or in combination with cryoprecipitate or purified fibrinogen, are administered, no change in the platelet count can be detected and the patients recover rapidly. It is concluded that this syndrome is caused by a mild disseminated intravascular coagulation (DIC) in combination with a hyperfibrinolytic state; the former being partially obscured by the latter, that manifests on administration of whole blood or fresh frozen plasma. Activators of FII, FV and Pg, and compounds showing FXa, plasmin and kallikrein-like activities have been identified in the *Lonomia achelous* venom. Proteases capable of degrading FXIII and extracellular matrix protein and an inhibitor of FV have also been isolated from these species. In *Lonomia obliqua*, activators of FII and FX and an enzyme with phospholipase-like activity have been identified. In rabbits, subcutaneous injection of crude extract and one of the chromatographically purified fractions of *Lonomia achelous* venom causes a decrease of Fg, Pg and FXIII. Intravenous administration of the same fraction causes lysis of preformed thrombus with decrease of Fg, Pg and FXIII in combination with inhibition of thrombus growth. It should be noted that, under the same conditions, injection of *Lonomia obliqua* prothrombin activator causes a DIC.

Recibido: 15-05-2002. Aceptado: 27-02-2003

INTRODUCCIÓN

En 1967 se describió en Venezuela (1) un síndrome hemorrágico inducido por contacto con orugas. Las orugas fueron posteriormente identificadas como larvas de una mariposa (Lepidoptera) *Lonomia achelous* (Cramer) (2). A partir de esa fecha se describieron nuevos casos en Venezuela (3-8), además en el norte de Brasil (9), Guayana Francesa (10, 11) y Colombia (comunicación personal). En el sur de Brasil y norte de Argentina este síndrome ha sido también descrito; en el primero, el agente causal es la *Lonomia obliqua*, en el segundo, aún no ha sido identificado.

ASPECTOS CLÍNICOS

Cuadro clínico

La sintomatología de la enfermedad se inicia con dolor, ardor y sensación de quemadura en el sitio de contacto, seguido de dolor a lo largo de la extremidad en la cual ha ocurrido el contacto; cefalea y fiebre en niños; a las pocas horas (en algunos casos en días) comienzan a aparecer manifestaciones hemorrágicas: equimosis, hematomas, epistaxis, gingivorragia, hematuria y melena. Las heridas cicatrizadas recientemente se abren y sangran de nuevo. En casos muy graves se presentan hemorragias pulmonares, intracraneales y/o peritoneales; algunos pacientes ingresan en coma. En algunos casos, especialmente por emponzoñamiento por la *Lonomia obliqua*, se presenta insuficiencia renal (1,3-6, 9-14).

Estudios de laboratorio

Los análisis de rutina muestran anemia severa o discreta, de acuerdo a la cuantía del sangramiento y leucocitosis. La glicemia y la exploración funcional hepática suelen ser normales y la urea y la creatinina están elevadas en casos de insuficiencia renal (1, 3,9-14).

Desde el punto de vista del laboratorio de hemostasia se encuentra: plaquetas normales o discretamente disminuidas, prolongación marcada del tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (aTPT) y tiempo de trombina (TT), en ocasiones no cuantificables. Estas alteraciones son corregidas totalmente por la adición de plasma normal. Tanto el fibrinógeno (Fg) como los factores V (FV) y XIII (FXIII) están muy disminuidos. Los factores VIII:c (FVIIIc), y von Willebrand (FvW) se encuentran elevados. Los factores VII (FVII), y X (FX) están normales. La protrombina o factor II (FII) esta generalmente normal, sin embargo en casos muy severos se ha encontrado disminuida. La proteína (PC) y la antitrombina III (ATIII) en algunas ocasiones están discretamente disminuidas (3-6).

El sistema fibrinolítico está muy alterado, con tiempos de lisis de los coágulos de sangre total y de euglobulina muy cortos, con formación de áreas de lisis muy grandes al colocar una gota de plasma del paciente en placas de fibrina. Tanto el plasminógeno (Pg) como la α_2 antiplasmina (α_2 AP) están muy disminuidos, con aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y presencia de dímeros -D (D-D). El activador tisular del Pg (t-PA), y el inhibidor del activador tisular del Pg tipo 1 (PAI-1) están normales (1,3-6); En la Tabla I se hace un resumen de estas alteraciones.

Terapia y evolución

De acuerdo a las condiciones del paciente se establecen medidas generales de hidratación, esteroides y diuréticos en casos de hemorragia cerebral. Desde el punto de vista hemostático se ensayaron tres tipos de terapia: los primeros casos (Grupo 1) fueron tratados solo con terapia de reemplazo, consistente en transfusiones de sangre total y de plasma fresco congelado (PFC); a un segun-

TABLA I
PARÁMETROS DE LA COAGULACIÓN Y FIBRINÓLISIS EN PACIENTES CON SÍNDROME
HEMORRÁGICO INDUCIDO POR LA *Lonomia achelous*

Pruebas globales		Factores de Coagulación		Sistema Fibrinolítico	
TP	↑↑	Fg	↓↓↓↓	Pg	↓↓↓
aTPT	↑↑	FII	↔ ó ↓	α2AP	↓↓↓
TT	↑↑↑↑	FV	↓↓↓	t-PA	↔
Plq	↔	FVIII: C	↑↑↑	PAI-1	↔
T. Lisis coagulo	↓↓↓	FvW	↑↑↑	PDF	↑↑↑↑
Área de Lisis (Placa de Fibrina)	↑↑↑	FXII	↓↓↓↓	D-D	↑↑
		F VII, FIX, FX, PC, ATIII	↔ ó ↓		

↑ Aumento; ↓ disminución; ↔ sin modificación; Plq: plaquetas; TP: tiempo de protrombina; aTPT: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina; FII, FV, FVIII, FvW, FIX, FX: distintos factores de la coagulación; PC: proteína C; AT III: antitrombina III; Pg: plasminógeno; α2AP: alfa 2 antiplasmina; t-PA: activador tisular del Pg; PAI-1: inhibidor del activador del Pg tipo 1; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; D-D: dímeros D.

do grupo (Grupo II) se le aplicaron además anti-fibrinolíticos: ácido ε-aminocaproico (EACA) (Capramol, Choay, Francia) o aprotinina (Trasylol, Bayer, Alemania): y en un tercer grupo (Grupo III) se utilizó Fibrinógeno Humano Terapéutico (Inmuno AG, Austria) o crioprecipitado y aprotinina ó en su defecto EACA ó ácido tranexámico.

En el Grupo I se observó agravamiento del cuadro clínico con descenso muy marcado de las plaquetas y en algunos casos muerte. En el Grupo II el cuadro clínico se mantuvo estable, el número de plaquetas disminuyeron moderadamente y los pacientes se recuperaron muy lentamente, especialmente aquellos tratados con EACA. En el Grupo III, los pacientes dejaron de sangrar en pocas horas y la recuperación clínica fue muy rápida. Los factores de la coagulación y fibrinólisis que estaban alterados (FV, FXIII, Pg, α2AP) retornaron rápidamente a sus valores normales, con excepción del fibrinógeno, que en ocasiones tardó hasta 20 días después del inicio de la terapia para alcanzar los valores normales, a pesar de haber cesado las manifestaciones

hemorrágicas (3, 4). En la Tabla II se resumen todos estos datos.

Por los hallazgos de laboratorio y las alteraciones que se presentaron al administrar sangre completa o PFC se hizo el diagnóstico de: fibrinólisis severa coexistiendo con una coagulación intravascular diseminada (CID) muy leve, la cual se puso de manifiesto al transfundirse todos los factores de coagulación contenidos en la sangre total y el PFC (3).

Actualmente se recomienda en adultos: 1) Si los valores del Fg están por debajo de 100 g/L, administrar Fibrinógeno Humano Terapéutico (Inmuno Ag, Austria) en dosis de 2 g iniciales y luego adaptar la dosis de acuerdo a los valores del Fg plasmático. En caso de no haber fibrinógeno, usar de 4 a 8 unidades de crioprecipitado en 24 horas; 2) aprotinina diluida en 500 mL de suero fisiológico, a una dosis inicial de 400.000 KU en una hora, seguido de 200.000 KU cada 6 horas en infusión continua. En caso de no haber aprotinina se debe usar EACA 20 g/día, vía intravenosa (IV) u oral, o ácido tranexámico 15 g/día, vía oral o I.V.

TABLA II
RESULTADOS DE LA TERAPIA APLICADA A PACIENTES CON SÍNDROME HEMORRÁGICO
INDUCIDO POR LA *Lonomia achelous*

Tratamiento	Evolución
Grupo 1	↓ ↓ ↓ Plq, FII, FV, FVII, Pg, α 2-AP
Sangre Total o PFC	↑ Fg; ↑ ↑ PDF, D-D
Grupo 2	↓ Plq, FII, PDF, D-D
Sangre Total o PFC + Aprotinina o EACA (\pm)	↑ Fg, FV, FXIII, Pg, α 2-AP
Grupo 3	↔ Plq.
Fibrinógeno purificado o Crioprecipitado (\pm)	↑ ↑ ↑ Fg, FV, XIII, Pg, α 2-AP
+	
Aprotinina o (EACA) (\pm)	↓ PDF, D-D

↑ Aumento; ↓ disminución; ↔ sin modificación; Plq: plaquetas; FII, FV, FVII, FVIII, FvW, FIX, FX: distintos factores de la coagulación; PC: proteína C; AT III: antitrombina III; Pg: plasminógeno; α 2AP: alfa 2 antiplasmina; t-PA: activador tisular del Pg; PAI-1: inhibidor del activador del Pg tipo 1; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; D-D: dímeros D.

En niños se recomienda usar: 1) Fibrinógeno Humano Terapéutico 1 g inicial y luego adaptar la dosis a los valores del Fg plasmático; 2) aprotinina 30.000 KU (disueltas en solución fisiológica) en 1 hora, seguido de 600 KU/ Kg cada 6 horas. En caso de no haber aprotinina usar EACA, 20 g/ día, vía intravenosa (IV) u oral, o ácido tranexámico, 15 g / día vía oral o I.V. En niños usar: 1) Fibrinógeno Humano Terapéutico, 1 g inicial y luego adaptar la dosis a los valores del Fg plasmático; 2) aprotinina, 30.000 KIU (disueltas en 500 mL de solución fisiológica) en 1 hora, seguido de 600 KIU/Kg cada 6 horas. En caso de no haber aprotinina, usar EACA (25 mg/Kg) cada 8 horas, o ácido tranexámico (15 mg/Kg) IV u oral.

Tanto en adultos como en niños debe cuantificarse el fibrinógeno y las plaquetas cada 8 horas, para ajustar la terapia; especialmente las plaquetas en aquellos pacientes donde se usa ácido tranexámico ó EACA y crioprecipitado. Se recomienda no administrar plasma fresco congelado ni sangre total. En caso de anemia se debe usar transfusión de paquete de glóbulos rojos (4).

En el Instituto Butantan de Sao Paulo, Brasil, se ha elaborado un suero *anti-Lonomia obliqua* que ha demostrado tener buenos resultados cuando se hace la comparación con el empleo de ácido tranexámico (15-17).

ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

En la hemolinfa, secreción de los pelos y extracto total de la *Lonomia achelous*, se han identificado compuestos con actividades similares a las proteínas de los mecanismos de coagulación y fibrinólisis o que actúan sobre ellos: a) compuestos con actividad parecida a la plasmina; b) un activador y un inhibidor del factor V; c) un activador directo de la protrombina; d) un activador del FII parecido al factor Xa; e) una actividad parecida a la calicreina; f) una proteína que tiene acción activadora del plasminógeno (parecida a uroquinasa) y que degrada al factor XIII. Cada uno de estos compuestos se ha denominado Lonomina del I al VI (18-27), en orden cronológico de su identificación. Los compuestos con acción parecida a la plasmina (Lonomina II, Achelasa)

TABLA III
ACTIVIDADES IDENTIFICADAS EN ORUGAS
DEL GÉNERO *Lonomia*

1. <i>Lonomia achelous</i>	
Parecida a Plasmina	Lonomina II (Aquelasa)
Parecida a FXa	Lonomina IV
Parecida a Calicreína	Lonomina VII
Activadora de la Protrombina	Lonomina III
Activadora del Pg/Proteolítica del FXIII	Lonomina I/V
Activadora del FV	Lonomina VI: a
Inhibidora del FV	Lonomina VI: i
Proteolítica de la matriz extracelular	Lonomina VIII
2. <i>Lonomia obliqua</i>	
Activadora de Protrombina	LOPAP
Activadora del factor X	SN
Semejante a fosfolipasa a2	Lonomiatoxina

FXa: factor X activado; SN: sin nombre; LOPAP: *Lonomia Obliqua* Prothrombin Activator.

tienen un peso molecular entre 22 y 24 kD y parecen ser proteasas del tipo serina; su secuencia de aminoácidos tiene cierta homología con proteasas aisladas de otros lepidópteros (18,19). La Lonomina II degrada el fibrinógeno formando productos de degradación diferentes a los que se forman por acción de la plasmina y a la vez es capaz in vitro de lisar coágulos de sangre total (20,21). El activador del FV (Lonomina VI:a) parece ser una metaloproteasa, mientras que el inhibidor de este factor (Lonomina VI:i), una proteasa del tipo serina (22). La proteasa que hidroliza el FXIII y activa el plasminógeno (Lonomina I/V) es una proteasa de tipo serina con una secuencia N-terminal que tiene un 75% de homología con la Lonomina II (Achelasa) (25-27). Recientemente se ha identificado una proteasa que degrada proteínas de la matriz extracelular (observación no publicada). Las

otras actividades identificadas no han sido aún bien caracterizadas.

En la *Lonomia obliqua* han sido identificados: un activador del FX; un activador de la protrombina dependiente del calcio; y un compuesto parecido a la fosfolipasa A2 (FLA₂). El activador de la protrombina tiene un peso molecular de 69 kD, es una proteasa del tipo serina y su secuencia de aminoácidos es diferente a todos los activadores de la protrombina descritos hasta ahora. Este activador se ha denominado LOPAP (*Lonomia obliqua* prothrombin activator) y ha sido clonado. El compuesto semejante a FLA₂ se denomina Lonomiatoxina (28-33).

En la Tabla III se enumeran todas las actividades identificadas en ambas especies de *Lonomia*.

EXPERIMENTOS EN ANIMALES

Inyecciones subcutáneas del veneno crudo y una fracción cromatográfica inducen una reducción del Fg, Pg y FXIII, (sin manifestaciones hemorrágicas), los cuales retornan a lo normal rápidamente (34).

En un modelo de trombosis experimental en conejos, la inyección intravenosa de Lonomina I/V produce lisis de coágulos preformados, con descenso del Fg, Pg y FXIII; sin ascenso de los PDF ni manifestaciones hemorrágicas. Este efecto trombolítico es seguido por una inhibición del crecimiento posterior del trombo remanente (35-37).

El activador de la protrombina (LOPAP) presente en la *Lonomia obliqua*, induce en conejos una CID (38).

CONCLUSIONES

Correlacionando las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas en los pacientes con las distintas actividades identificadas en los líquidos biológicos de la *Lonomia achelous*, podemos concluir: 1) El dolor y sensación de quemadura pueden ser

debidos a la actividad parecida a la calicreína, tal como ha sido descrito en algunos casos de emponzoñamiento con orugas del género *Euproctis* (39); 2) la actividad fibrinolítica incrementada y la disminución severa de los factores V y XIII debe ser consecuencia de la acción de los compuestos parecidos a la plasmina (Lonomina II), de la acción activadora del Pg, que degrada también al FXIII (Lonomina I/V) y del inhibidor del FV (Lonomina VI:i); 3) la corrección completa de los TP, TTP, y TT puede ser debida a que los PDF generados por el veneno son diferentes a los producido por la plasmina y no son inhibidores; 4) la presencia de activadores del complejo protrombinasa (Lonominas:III, IV y VI:a) parece corroborar la hipótesis de que en la patogenia del cuadro clínico coexisten dos procesos: una severa fibrinólisis inducida por las ya mencionadas Lonominas II, VI:i y Lonomina I/V y una CID leve, enmascarada por dicha hiperfibrinólisis; 5) la apertura de heridas cicatrizadas recientemente, se puede explicar por la presencia de una proteasa que actúa sobre proteínas de la matriz extracelular; además de la acción proteolítica sobre el FXIII; 6) la variabilidad en la severidad del síndrome puede estar influenciada por el número de orugas con las que el paciente tiene contacto, o con el estadio larval, ya que se han demostrado diferencias en las actividades presentes entre colonias (observación no publicada).

Los experimentos en animales parecen indicar que tanto compuestos con actividad fibrinolítica como la proteasa que hidroliza al FXIII, podrían ser útiles como trombolítico *per se* o como coadyuvantes de la terapia clásica, por su propiedad lítica y la capacidad de inhibir el crecimiento de los trombos remanentes.

REFERENCIAS

1. **Arocha-Piñango CL.** Fibrinólisis producida por contacto con orugas. *Acta Cient Ven* 1967; 18:136-139.
2. **Lemaire C.** Revision du genre *Lonomia* Walker (Lep attaccidae). *Ann Soc Ent Fr* 1972; 8:767-861.
3. **Arocha-Piñango CL, Blumenfeld-Bosch N, Nouel AL, Torres A, Perales J, Alonso ME, Rodríguez S, Carvajal Z, Ojeda A, Tasayco ML, Chitty W.** Fibrinolytic and procoagulant agents from a saturnidae moth caterpillar In: Pirkle H. and Markland FS, (eds). *Hemostasis and animal venoms*. Marcel Dekker Inc. Pub. New York 1988; pp 223-240.
4. **Arocha-Piñango CL, Blumenfeld-Bosch N, Torres A, Goldstein C, Nouel A, Arguello A, Carvajal Z, Guerrero B, Ojeda A, Rodríguez A.** Six new cases of caterpillar bleeding syndrome. *Thromb Haemostas* 1992; 67: 402-407.
5. **Arocha-Piñango CL, Bosch BN, Torres A, Nouel A, Caldera H, Pabón R, Carvajal Z, Rodríguez S, Ojeda A, Rodríguez A, Arguello A, Chacín A, Pabón N.** Síndrome hemorrágico producido por orugas de la región amazónica. *Estudio Clínico y Biológico*. IX Congreso Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. 1985. Rio de Janeiro, Brasil, p34.
6. **Vasquez A, Bastardo A, Zavala J, Ramirez N, Yepez N, Uriepero Y, Martinez M, Nouel A.** Enfermedad hemorrágica producida por contacto con orugas de la especie *Lonomia achelous*. A propósito de un caso clínico. *Resúmenes del V Congreso Venezolano de Hepatología*; 1997, Pto. Ordaz, Venezuela. p 93.
7. **García J, Rendon C, Brewster F, Guipe S, Gonzalez A, Nazzoure J, Flores L, Frontado C, Guillen A, Tilac C, Pernalet N.** Acute renal insuficiency due to *Lonomia achelous* envenomations. Abstracts of the 2nd Latin American Congress on Acute Renal Failure. 2000. Rio de Janeiro, Brasil, p 20.
8. **Fraiha-Neto H, Costa D, Quiroz de Leao RN, Ballarini AJ.** Accidentes hemorrágicos por larvas de *Lonomia*. In: S. Schvartsman, *Plantas venenosas e animais peçohentos*. (ed), Sarvier Pub. Sao Paulo Brazil. 1992; pp 241-244.
9. **Hommel D, Bouchareine L, Hulin A.** Envenimation par une chenille de lépi-

- doptera: *Lonomia achelous* Revue de la littérature. Á propos de deux cas en Guyane Française. Sem Hop Paris. 1995; 71:9-12.
10. Couppie P, Marty C, Sainte-Marie D, Pradinaud R. Poisonous caterpillars in French Guyana. 5 cases. Ann Dermatol Venereol 1998, 125(8):489-491.
 11. Kelen EMA, Picarelli ZP, Duarte AC. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturnidae, Hemileucinae). J Toxicol Rev 1995; 14: 283-308.
 12. Duarte AC, Crusius PS, Pires CA, Schilling MA, Fan H.W. Intracerebral haemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. Lancet 1996, 12; 348(9033):1033.
 13. Duarte CA, Caovilla J, Lorini I, Lorini D, Mantorani G, Sumida J, Manfre PC, Silveira R, Moura SP. Insuficiencia renal aguda por accidentes com lagartas. J Bras Nefrol 1990; 12:184-187.
 14. Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, Abdulkader RC. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. Clin Nephrol 1996; 46:337-339.
 15. Dias Da Silva W, Rocha-Campos ACM, Gonçalves LRC, Sousa e Silva MCC, Higashi HG, Yamagushi IK, Kelen EMA. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. Toxicon 1996; 34:1045-1049.
 16. Duarte AC, Coavilla JJ, Kelen EMA, Wen FH, Machado SMS, Herrman F, Renner LO, Santos SR, Tefilli AP, Rodriguez C, Butzke LMW. Estudo comparativo entre o soro anti-lonomico e o acido aminocaproico. 2º Encontro Nacional de acidentes com animais peçonhentos. 1997. Porto Alegre, Brasil. p 65.
 17. Rocha-Campos AC, Goncalves LR, Higashi HG, Yamagushi IK, Fernandes I, Oliveira JE, Ribela MT, Sousa E-Silva MC, da Silva WD. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. Am J Trop Med Hyg 2001, 64:283-289.
 18. Arocha-Piñango CL, Marsh NA, Robinson D. A proteolytic substances from a saturnidae moth caterpillar. Partial isolation and purification. Thromb Diat Haem. 1973; 29:135-142.
 19. Amarant T, Burkhart W, Levine H, Arocha-Piñango CL, Parikh I. Isolation and complete amino acid sequence of two fibrinolytic proteinases from the toxic Saturnid Caterpillar *Lonomia achelous*. Biochem Biophys Acta 1991; 1079:214-221.
 20. Arocha-Piñango CL, Perales J, Carvajal Z. Studies on the degradation of fibrinogen by proteolytic enzymes from the larvae of *Lonomia achelous* (Cramer). Thromb Haemostas 1981; 45:233-236.
 21. Coll-Sangrona E, Arocha-Piñango CL. Fibrinolytic action of whole body extracts and two semipurified fraction from *Lonomia achelous*, caterpillars studied by blood clot lysis. Brazilian J Med Biol Res 1998; 31:779-784.
 22. López M, Arocha-Piñango C.L. The action of *Lonomia achelous* caterpillars venom on human Factor V. Thromb Res 2000, 98, 103-110.
 23. Arocha-Piñango CL, Pepper DS. Studies of a fibrinolytic enzyme from the larvae of *Lonomia achelous* (Cramer) using chromogenic peptide substrates. Thromb Haemostas 1981; 46: 710-713.
 24. Guerrero B, Arocha-Piñango CL. Activation of human prothrombin by the venom of *Lonomia achelous* (Cramer) caterpillars. Thromb Res 1992; 66:169-178.
 25. Guerrero B, Arocha-Piñango CL, Gil-San Juan A. *Lonomia achelous* caterpillar venom (LACV) selectively inactivate blood clotting Factor XIII. Thromb Res 1997; 87: 83-93.
 26. Guerrero B, Gil San Juan A, Perales J, Arocha-Piñango C.L. Effect on platelet FXIII and partial characterization of Lonomin V, a proteolytic enzyme from *Lonomia achelous* caterpillars. Thromb Res 1999; 93:243-252.
 27. Guerrero B, Arocha-Piñango CL, Gil San Juan A. Degradation of human Factor XIII by Lonomin V, a purified fraction of *Lonomia achelous* caterpillar venom. Thromb Res 1997; 87:171-181.
 28. Rocha-Campos ACM, Alves EW, Melo PD, Machado OLT, Diaz da Silva W. *Lonomia*

- toxin: a 20 Kd protein present in bristles extracts of *Lonomia obliqua* extracts. Abstracts of 12th World Congress of the Intern Soc Toxin. Cuernavaca, México. 1997; Abstract P-033 Mo.
29. Donato JL, Moreno RA, Hyslop S, Duarte A, Antunes E, LeBonniec BF, Rendu F, de Nucci G. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of Factor X and prothrombin. *Thromb Haemostas* 1998; 79:539-542.
 30. Reis CV, Kelen EMA, Parasky SHP, Portaro FCV, Sampaio CAM, Fernandez BL, Camargo ACM, Chudzinski-Tavassi AM. A Ca⁺⁺ activated serin protease (LOPAP) could be responsible for the haemorrhagic syndrome caused by the caterpillar *Lonomia obliqua*. *Lancet* 1995; 353, 1942.
 31. Reis CV, Portaro FCV, Andrade SA, Oliva MLV, Fritzen M, Sampaio CAM, Camargo ACM, Chudzinski-Tavassi AM. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillars venom (LOPAP): biochemical characterization. *Thromb Res* 2001; 102:427-436.
 32. Reiss CV, HO PL, Pozner RG, Lazzari MA, Schattner M, Chudzinski-Tavassi AM: Characterization, molecular cloning and sequence analysis of cDNA coding for LOPAP a prothrombin activator from *Lonomia obliqua* caterpillars. Abstracts of the 1st. International Conference: Exogenous factor affecting thrombosis and haemostasis. 2001. Institut Pasteur, Paris. p 35.
 33. Chudzinski-Tavassi AM, Schattner M, Fritzen M, Pozner RG, Reis CV, Lourenco M, Lazzari MA. Effects of LOPAP on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis* 2001; 31:257-265.
 34. Marval E, Guerrero B, Arocha-Piñango CL. The action of *Lonomia achelous* caterpillar venom on some blood coagulation and fibrinolysis parameters of the rabbit. *Toxicon* 1999; 37:1491-1504.
 35. Guerrero B, Alves-Pinto M, Müller CA, Perales J, Gil A, Arocha-Piñango CL. Evaluation of dose and administration scheme of Lonomin V as thrombolytic agent in a rabbit jugular vein thrombosis model. Abstracts of the 20th Blankenese Conference Animal venoms: from neurotoxins to clotting factor. 2000. Hamburg-Blankenese, p 37.
 36. Guerrero B, Alver Pinto M, Arocha-Piñango CL, Müller CA, Gil San Juan, A, Chermont A, Perales J. Thrombolytic and systemic effects of Lonomin V, a protein isolated from *Lonomia achelous* caterpillar, in rabbits. *Blood Coag & Fibrinolysis* 2001; 12:1-9.
 37. Guerrero B, Perales J, Alves Pinto M, Müller CA, Gil San-Juan A, Amorin S, Arocha-Piñango CL. Enhancement of thrombolysis and inhibition of thrombus growth by Lonomin V. Abstracts of the XVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Paris, France, 2001, p 1298.
 38. Reis CV, Farsky SHP, Fernandes BL, Santoro ML, Oliva MLV, Mariano M, Chudzinski-Tavassi. "In vivo" characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb Res* 2001; 102: 437-443.
 39. Kawamoto F, Kumada N. Kininogenase activity and kinin-like substance in the venomous spicules and spines of lepidopteran larvae, *Adv Exp Biol Med* 1979; 120: 51-55.