

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 4, núm. 2 · junio – septiembre de 2021



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídots de Cataluña

- Caso clínico: Envenenamiento precoz por la mordedura de una serpiente autóctona y respuesta a la administración del suero antiofídico VIPERFAV®.
- Actualización en sueros antiofídicos para el tratamiento del envenenamiento por mordeduras de serpientes autóctonas de la Península Ibérica.

Caso clínico: Envenenamiento precoz por la mordedura de una serpiente autóctona y respuesta a la administración del suero antiofídico VIPERFAV®

Emilio Salgado García. Unidad de Toxicología Clínica.
Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona.

Anna San Gil Betriu. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Mútua de Terrassa.

■ Introducción

A pesar de que los accidentes por mordeduras de serpientes autóctonas son poco frecuentes en nuestro medio,¹ pueden causar envenenamientos de gravedad que requieran de la administración urgente de un suero antiofídico específico.

■ Exposición del caso

Hombre de 39 años, alérgico al ácido acetilsalicílico, sin antecedentes médico-quirúrgicos relevantes. A las 19.30 horas sufrió la mordedura de una serpiente en el cuarto dedo de la mano izquierda mientras practicaba escalada en el Parque Natural de Montserrat. No fue posible la identificación del ofidio, que escapó tras el accidente.

De forma inmediata presentó dolor en la zona de la mordedura que, al cabo de unos minutos, se extendió al antebrazo, junto con aumento progresivo y ascendente del diámetro de la extremidad superior izquierda (ESI) y disestesias hasta la región axilar. No presentó náuseas, vómitos, mareo ni otra manifestación clínica.

Tras la inmovilización de la extremidad, fue trasladado al servicio de Urgencias del Hospital Mútua de Terrassa, donde llegó 2 horas después del accidente, a las 21.28 horas. Estaba aquejado de gran dolor en toda la ESI hasta la axila. TA: 125/82 mmHg; frecuencia cardiaca: 62 lpm; Tª: 36,4°C; SatO₂ basal: 97%. En la exploración física destacó un edema azulado de la mano, el antebrazo izquierdo y la región

proximal del brazo (figuras 1 y 2), palpación de cordón linfático, con afectación axilar y cervical ipsilateral, además de dos lesiones milimétricas eritematosas en el dorso de la falange media del cuarto dedo de la mano izquierda (figura 3).

Figura 1. Extremidad superior izquierda, 2 horas después del accidente.



Figura 2. Extremidad superior izquierda, 2 horas después del accidente (detalle).



Figura 3. Lugar de mordedura del ofidio (marcas de colmillos).



Analítica inicial: hemograma: leucocitos: 10.530 mm³ (N: 56%; L: 38%). Hb: 16,9 g/dL; Hto: 49,7%. Plaquetas: 188.000 mm³. Bioquímica: PCR: < 1 mg/L; glucosa: 89 mg/dL; urea: 43 mg/dL; Cr: 1,2 mg/dL. Na/K: 144/4 mEq/L. AST/ALT: 18,6/19,2 UI/L; GGT/FA: 22,8/52,8 UI/L. Bilirrubina total: 0,7 mg/dL. Hemostasia: tiempo de protrombina (TP): 98%. Gasometría venosa: pH: 7,46; pCO₂: 33 mmHg; bicarbonato estándar: 24,5 mmol/L.

A las 22.30 horas –3 horas después del accidente– se contactó con la Unidad de Toxicología Clínica del Hospital Clínic de Barcelona que, dada la rápida progresión local del envenenamiento, recomendó la administración intravenosa (iv) de un vial de 4 ml de suero antiofídico VIPERFAV®. Dicho antídoto se trasladó desde el servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínic al Hospital Mútua de Terrassa. Se inició también tratamiento analgésico con paracetamol (1 g iv), antihistamínico con dexclorfeniramina (5 mg iv) y antibiótico con amoxicilina-clavulánico (1 g/200 mg iv). A la 1.00 de la madrugada –5 horas y media después del

accidente—, se administró el antídoto, según su ficha técnica,² sin incidencias, y el paciente quedó en observación durante la noche.

Fue valorado 12 horas después de su llegada a Urgencias –14 horas después del accidente— constatándose una franca mejoría sintomática y exploratoria del edema de la ESI, aunque con equimosis residual de la región axilar (figura 4). Las analíticas seriadas no mostraron alteraciones en el hemograma ni en la coagulación. El paciente fue dado de alta domiciliaria 24 horas después de su llegada a Urgencias, con tratamiento analgésico (paracetamol) y antibiótico (amoxicilina-clavulánico). Una semana después, fue valorado en la Consulta Externa de Toxicología Clínica del Hospital Clínic de Barcelona con evidencia de leve equimosis en la región cubital de antebrazo izquierdo. A los 14 días del accidente no se constataron signos inflamatorios en la exploración del paciente, aunque persistían leves molestias en el lugar de la mordedura.

Figura 4. Equimosis en la región axilar y el tronco, 14 horas después del accidente.



■ Discusión

Se trata de un envenenamiento de grado 2a, según la clasificación propuesta por Boels *et al.*,³ producido por la mordedura de una serpiente no identificada que, por el área geográfica del accidente, por las características de la mordedura y por su comportamiento clínico, hace pensar que muy probablemente se tratara de una víbora autóctona (*Vipera aspis*). El caso presentado ilustra la importancia del factor tiempo en la progresión del envenenamiento, ya que, a mayor rapidez de instauración de la sintomatología, mayor probabilidad de que se presenten complicaciones graves, siendo obligada la administración precoz del antídoto. Por último, cabe destacar también la extraordinaria respuesta al suero antiofídico específico, que permitió dar de alta al paciente a las 24 horas de su ingreso en Urgencias.

■ Bibliografía

¹ Saz Z, Conde P, Bouza C, Amate JM. Fauna ponzoñosa en España y Europa: epidemiología e impacto sanitario. En: Amate Blanco JM y Conde Espejo P (Coords.). "Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos (I Panel de expertos en España)". IPE 2012/68. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2012.

² VIPERFAV®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <<https://mse.aemps.es/mse>>

³ Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Deguigne M, Harry P. European viper envenomings: Assessment of Viperfav® and other symptomatic treatments. Clin Toxicol (Phila). 2012; 50(3):189-96.

Actualización en sueros antiofídicos para el tratamiento del envenenamiento por mordeduras de serpientes autóctonas de la Península Ibérica ■

Emilio Salgado García. Unidad de Toxicología Clínica. Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona.

■ Introducción

Los accidentes por mordeduras de serpientes ponzoñosas en Europa, pese a ser un fenómeno poco frecuente, pueden causar envenenamientos graves e incluso mortales. Chippaux¹ estimó que su prevalencia en Europa era de unos 8.000 casos/año, un 15% de los cuales reunían criterios de gravedad, con una mortalidad de 4 casos/año. En España, su prevalencia estimada hasta el año 2012 fue de 133 casos/año, con una mortalidad de 1,2 casos/año.² Las principales serpientes venenosas de la Península Ibérica pertenecen al género *Vipera*. Las especies más prevalentes según el área geográfica son: *V. latastei* (víbora hocicuda), en el centro y sur peninsular; *V. seoanei* (víbora de Seoane), en la cornisa cantábrica, y *V. aspis* (víbora áspid), presente en el noreste y el área pirenaica. En los casos de envenenamientos graves, además de las medidas de soporte general que el paciente pueda precisar, se recomienda la administración de un suero antiofídico específico, es decir, con capacidad para neutralizar el veneno de la especie causante.³ A continuación se expondrán las ventajas e inconvenientes de los diferentes sueros antiofídicos europeos y su utilidad en los envenenamientos por las víboras de nuestro entorno.

■ VIPERFAV®

Desde principios de la pasada década, el suero antiofídico **VIPERFAV®** es el que ha demostrado una mayor eficacia y seguridad en el tratamiento de los envenenamientos por mordeduras de serpientes de nuestro entorno. Se trata de un suero polivalente que contiene fragmentos $F(ab')_2$ de inmunoglobulinas equinas específicas para los venenos de las víboras europeas más importantes: *V. aspis* (sur de Europa), *V. berus* (centro y norte de Europa) y *V. ammodytes* (península Balcánica). Dada su especificidad, su alto grado de purificación, su administración intravenosa y su escasa tasa de reacciones adversas, lo convierten en el antídoto de referencia en el tratamiento de estas intoxicaciones. La dosis recomendada es de un vial de 4 ml diluido en 100 mL de suero salino al 0,9%, a infundir por vía endovenosa en una hora.⁴ No está comercializado en nuestro país, pero es posible su importación como especialidad extranjera a través del Ministerio de Sanidad.

Pese a ello, el laboratorio fabricante de **VIPERFAV®** viene presentando de forma recurrente roturas de stock. Ya en el año 2017, se anunció una primera limitación de abastecimiento,⁵ que se solucionó parcialmente alargando la fecha de caducidad del suero, lo que llevó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) a importar la especialidad de suero antiofídico **Snake Venom Antiserum®**.

A partir del año 2019 fue posible la adquisición del suero **VIPERFAV®** aunque, tras caducar la mayoría de los lotes disponibles en marzo de 2021, hubo que buscar una alternativa adecuada, en forma de otro suero de similar seguridad y con reactividad cruzada demostrada para el tratamiento de los envenenamientos por víboras autóctonas.

■ Alternativas

Como ya se describió en el *Boletín de Antídotos de Cataluña* del mes de mayo de 2018,⁵ la AEMPS ofreció como alternativa el **Snake Venom Antiserum®**, un suero monovalente específico que contiene fragmentos $F(ab')_2$ de inmunoglobulinas equinas para

el veneno de la *V. ammodytes*, de administración subcutánea e intramuscular. No se encontraron estudios de reactividad cruzada con otros venenos de víboras europeas hecho que, unido a sus problemas de seguridad –inmunológicos y de administración–, hicieron poco recomendable su uso en España.

Existen en el mercado europeo otros sueros de diferentes fabricantes, cada uno con sus particulares características.^{6,7}

✚ **Vetel polysera**[®] (Vetel Serum, Turquía), con F(ab')₂ de origen equino específicos para los venenos de la *V. ammodytes* y otras dos especies de serpientes venenosas de Turquía (*Macrovipera lebetina* y *Montivipera xanthina*); de administración intramuscular y sin reactividad cruzada frente a otros venenos.

✚ **Viekvin**[®] (Institute of Virology, Vaccines and Sera “Torlak”, Serbia), con F(ab')₂ de origen equino específicos para el veneno de la *V. ammodytes*, pero con reactividad cruzada contra el veneno de la *V. berus*; también de administración intramuscular.

✚ **Viper Venom Antitoxin**[®] (Biomed Sera and Vaccines Manufacturing Company, Polonia), con F(ab')₂ de origen equino específicos para el veneno de la *V. berus*; de administración intramuscular y sin reactividad cruzada frente a otros venenos.

✚ **European viper venom antiserum**[®] (Institute of Immunology, Croacia), con F(ab')₂ de origen equino específicos para el veneno de la *V. ammodytes*, pero con reactividad cruzada demostrada contra los venenos de *V. aspis*, *V. berus*, *V. ursinii* y *M. lebetina*; de uso intramuscular, pero con la posibilidad de ser administrado por vía intravenosa en casos muy graves. Se suspendió su fabricación en el año 2016.

✚ **ViperaTAB**[®] (MicroPharm, Reino Unido), con fragmentos de inmunoglobulinas F(ab)₂ de origen ovino, de alta purificación por inmunoafinidad, específico contra el veneno de la *V. berus*, pero con reactividad demostrada *in vitro* contra los venenos de *V. aspis*, *V. ammodytes* y *V. latastei*.⁸ Se trata de un suero de administración intravenosa, en viales de 4 ml (100 mg), con una dosis recomendada inicial de 8 ml (dos viales; 200 mg) diluidos en 100 mL de suero salino al 0,9% a infundir en 30 minutos. Es posible administrar

una segunda dosis de 200 mg en el caso de empeoramiento clínico o reaparición de los signos de envenenamiento. Dada la escasa frecuencia de reacciones anafilácticas, no es necesario realizar una prueba previa de intradermorreacción.⁹

De entre estos sueros, el ViperaTAB[®] parece ser *a priori* el suero que cumpliría con los requisitos de eficacia y seguridad; de hecho, fue el recomendado en Francia en el año 2017, tras la ruptura del stock del VIPERFAV[®],¹⁰ y la especialidad que, en 2021, la AEMPS, a través de la aplicación Medicamentos en situaciones especiales, ha tramitado para su importación como medicamento extranjero para ser utilizada en España.

Sin embargo, el estudio retrospectivo de D. Boels *et al.*,¹⁰ que comparó la eficacia clínica del ViperaTAB[®] respecto al VIPERFAV[®] durante el período de desabastecimiento ocurrido en Francia entre 2017 y 2018, encontró que ambos sueros presentaron diferentes resultados en cuanto a su eficacia. Así, mientras no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad, aparición de efectos adversos (reacciones alérgicas), incremento de la estancia hospitalaria o el estado funcional a los 15 días, sí que se encontró que los pacientes tratados con ViperaTAB[®] presentaron una mayor tasa de empeoramiento clínico tras su administración respecto a los tratados con VIPERFAV[®] (1,7% vs. 15,8%; OR=12,05), especialmente en los casos de envenenamiento más graves. Esto supuso la administración de nuevas dosis de antídoto, con el consiguiente incremento en el coste económico del tratamiento. Además, el ViperaTAB[®] se ha demostrado ineficaz en la neutralización de los síntomas neurológicos en los envenenamientos por *V. ammodytes*,¹¹ por lo que es probable que tampoco altere la clínica neurológica en los envenenamientos por *V. aspis*.

Por último, cabe señalar que se encuentra en fase preclínica el suero antiofídico polivalente **Inoserp Europe**[®] (Inosan Biopharma, México) para el tratamiento de envenenamientos por víboras europeas (*V. aspis*, *V. latastei*, *V. berus* y *V. ammodytes*) y otros géneros de serpientes venenosas europeas (*Macrovipera lebetina* y *Montivipera*

xanthina), que podría ser una alternativa viable en los próximos años.

■ Conclusión

Así pues, pese a que el suero VIPERFAV® continúa siendo el suero antiofídico de elección para el tratamiento de los envenenamientos causados por mordeduras de serpientes autóctonas en nuestro entorno, el suero ViperaTAB® es una alternativa adecuada pese a sus limitaciones.

■ Bibliografía

¹ Chippaux JP. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicon*. 2012;59:86-99.

² Saz Z, Conde P, Bouza C, Amate JM. Fauna ponzoñosa en España y Europa: epidemiología e impacto sanitario. En: Amate Blanco JM y Conde Espejo P. (Coords.). "Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos (I Panel de expertos en España)". IPE 2012/68. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2012.

³ Martín-Sierra C, Nogué-Xarau S, Pinillos MA, Rey JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en España. *Emergencias*. 2018;30:126-32.

⁴ VIPERFAV®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. Disponible en: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 10 febrero 2021]

⁵ Aguilar R. Tratamiento de la mordedura por víbora en nuestro entorno: problemas de suministro del suero antiofídico. *Butll Antídots Cat*. 2018;01(01):1-4. Disponible en: <https://www.fetoc.es/asistencia/Boletin%20antidotos/BAC_num_1_febrero_mayo_2018.pdf> [Consulta: 17 octubre 2021]

⁶ Di Nicola MR, Pontara A, Kass GEN, Kramer NI, Avella I, Pampena R et al. Vipers of major clinical relevance in Europe: Taxonomy, venom composition, toxicology and clinical management of human bites. *Toxicology*. 2021;453:152724.

⁷ Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(6):557-68.

⁸ Ficha técnica de ViperaTAB®. Disponible a través del aplicativo de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

⁹ Casewell NR, Al-Abdulla I, Smith D, Coxon R, Landon J. Immunological cross-reactivity and neutralisation of European viper venoms with the monospecific *Vipera berus* antivenom ViperaTAB. *Toxins (Basel)*. 2014;6(8):2471-82.

¹⁰ Boels D, Hamel JF, Le Roux G, Labadie M, Paret N, Delcourt N et al. Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017-2018: comparison of two antivenoms Vipervav® and ViperaTab®. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(11):1050-7.

¹¹ Brvar M, Kurtović T, Grenc D, Lang Balija M, Križaj I, Halassy B. Vipera ammodytes bites treated with antivenom ViperaTAB: a case series with pharmacokinetic evaluation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(4):241-8.

¹² García-Arredondo A, Martínez M, Calderón A, Saldívar A, Soria R. Preclinical Assessment of a New Polyvalent Antivenom (Inoserp Europe) against Several Species of the Subfamily Viperinae. *Toxins (Basel)*. 2019;11(3):149.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Azucena Carranzo Tomàs

Subdirectora: Clara Pareja

Comité editorial: Raquel Aguilar, Mercè Armelles, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. Angels Gispert, Anna M. Jambrina, Lúdia Martínez, Santiago Nogué, Núria Pi, Manel Rabanal.

Suscripciones: Si desea recibir este boletín será necesario que nos haga llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y la dirección de correo electrónico donde desea recibir el boletín.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>

Algunos derechos reservados:



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>