

# Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 4, núm. 2 · juny – setembre de 2021



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

## Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Cas clínic: Enverinament precoç per la mossegada d'una serp autòctona i resposta a l'administració del sèrum antiofídic VIPERFAV®.
- Actualització en sèrums antiofídics per al tractament de l'enverinament per mossegades de serps autòctones de la Península Ibèrica.

## Cas clínic: Enverinament precoç per la mossegada d'una serp autòctona i resposta a l'administració del sèrum antiofídic VIPERFAV® ■

Emilio Salgado García. Unitat de Toxicologia Clínica.  
Àrea d'Urgències. Hospital Clínic. Barcelona.

Anna San Gil Betriu. Servei de Medicina Interna.  
Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

### ■ Introducció

Malgrat que els accidents per mossegades de serps autòctones són poc freqüents al nostre medi,<sup>1</sup> poden causar enverinaments de gravetat que requereixin l'administració urgent d'un sèrum antiofídic específic.

### ■ Exposició del cas

Home de 39 anys, al·lèrgic a l'àcid acetilsalicílic, sense antecedents medicoquirúrgics rellevants. A les 19.30 hores va patir la mossegada d'una serp al quart dit de la mà esquerra mentre practicava escalada al Parc Natural de Montserrat. No va ser possible la identificació de l'ofidi, que va escapar després de l'accident.

De forma immediata va presentar dolor a la zona de la mossegada que, al cap d'uns minuts, es va estendre a l'avantbraç, juntament amb augment progressiu i ascendent del diàmetre de l'extremitat superior esquerra (ESE) i disestèsies fins a la regió axil·lar. No va presentar nàusees, vòmits, mareig ni cap altra manifestació clínica.

Després de la immobilització de l'extremitat, va ser traslladat al servei d'Urgències de l'Hospital Mútua de Terrassa, on va arribar 2 hores després de l'accident, a les 21.28 hores. Estava afectat per gran dolor a tota l'ESE fins a l'axil·la. TA: 125/82 mmHg; freqüència cardíaca: 62 lpm; T<sup>a</sup>: 36,4 °C; SatO<sub>2</sub> basal: 97%. En l'exploració física va destacar un edema blavós de la mà, l'avantbraç esquerre i la regió proximal del braç

(figures 1 i 2), palpació de cordó limfoangíctic, amb afectació axil·lar i cervical ipsilateral, a més de dues lesions mil·limètriques eritematoses al dors de la falange mitjana del quart dit de la mà esquerra (figura 3).

**Figura 1. Extremitat superior esquerra, 2 hores després de l'accident.**



**Figura 2. Extremitat superior esquerra, 2 hores després de l'accident (detall).**



**Figura 3. Lloc de mossegada de l'ofidi (marques d'ullals).**



Analítica inicial: hemograma: leucòcits:  $10.530 \text{ mm}^3$  (N: 56%; L: 38%). Hb: 16,9 g/dL; Ht: 49,7%. Plaquetes:  $188.000 \text{ mm}^3$ . Bioquímica: PCR:  $< 1 \text{ mg/L}$ ; 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. Bilirubina total: 0,7 mg/dl. Hemostàsia: temps de protrombina (TP): 98%. Gasometria venosa: pH: 7,46;  $p\text{CO}_2$ : 33 mmHg; bicarbonat estàndard: 24,5 mmol/L.

A les 22.30 hores –3 hores després de l'accident– es va contactar amb la Unitat de Toxicologia Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona que, atesa la ràpida progressió local de l'enverinament, va recomanar l'administració intravenosa (iv) d'un vial de 4 ml de sèrum antiofídic VIPERFAV®. L'antídote esmentat va ser traslladat des del Servei de Farmàcia Hospitalària de l'Hospital Clínic a l'Hospital Mútua de Terrassa. Es va iniciar també tractament analgèsic amb paracetamol (1 g iv), antihistamínic amb dexclorfeniramina (5 mg iv) i antibiòtic amb amoxicil·lina-clavulànic (1 g/200 mg iv). A la 1.00 de la matinada –5 hores i mitja després de l'accident–, es va administrar l'antídote, segons la seva fitxa tècnica,<sup>2</sup>

sense incidències, i el pacient va quedar en observació durant la nit.

Va ser valorat 12 hores després de la seva arribada a Urgències –14 hores després de l'accident– i es va constatar una franca millora simptomàtica i exploratòria de l'edema de l'ESE, encara que amb equimosi residual de la regió axil·lar (figura 4). Les analítiques seriades no van mostrar alteracions ni en l'hemograma ni en la coagulació. El pacient va ser donat d'alta domiciliària 24 hores després de la seva arribada a Urgències, amb tractament analgèsic (paracetamol) i antibiòtic (amoxicil·lina-clavulànic). Una setmana després, va ser valorat a la Consulta Externa de Toxicologia Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona amb evidència de lleu equimosi a la regió cubital d'avantbraç esquerre. Després de 14 dies de l'accident no es van constatar signes inflamatoris en l'exploració del pacient, encara que persistien lleus molèsties en el lloc de la mossegada.

**Figura 4. Equimosi a la regió axil·lar i el tronc, 14 hores després de l'accident.**



## ■ Discussió

Es tracta d'un enverinament de grau 2a, segons la classificació proposada per Boels *et al.*,<sup>3</sup> produït per la mossegada d'una serp no identificada que, per l'àrea geogràfica de l'accident, per les característiques de la mossegada i pel seu comportament clínic, fa pensar que molt probablement es tractés d'un escurçó autòcton (*Vipera aspis*). El cas presentat il·lustra la importància del factor temps en la progressió de l'enverinament, ja que, a més rapidesa d'instauració de la simptomatologia, més probabilitat que es presentin complicacions greus, fet que fa obligatòria l'administració precoç de l'antídot. Finalment, cal destacar també l'extraordinària resposta al sèrum antiofídic específic, que va permetre donar d'alta el pacient 24 hores després del seu ingrés a Urgències.

## ■ Bibliografia

<sup>1</sup> Saz Z, Conde P, Bouza C, Amate JM. Fauna ponzoñosa en España y Europa: epidemiología e impacto sanitario. A: Amate Blanco JM i Conde Espejo P (Coords.). "Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos (I Panel de expertos en España)". IPE 2012/68. Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries (AETS). Madrid: Institut de Salut Carlos III; 2012.

<sup>2</sup> VIPERFAV®. Fitxa tècnica del medicament. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Disponible a: <<https://mse.aemps.es/mse>>

<sup>3</sup> 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.

# Actualització en sèrums antiofídics per al tractament de l'enverinament per mossegades de serps autòctones de la Península Ibèrica ■

Emilio Salgado García. Unitat de Toxicologia Clínica. Àrea d'Urgències. Hospital Clínic. Barcelona.

## ■ Introducció

Els accidents per mossegades de serps verinoses a Europa, malgrat ser un fenomen poc freqüent, poden causar enverinaments greus i fins i tot mortals. Chippaux<sup>1</sup> va estimar que la seva prevalença a Europa era d'uns 8.000 casos/any, uns 15% dels quals reunien criteris de gravetat, amb una mortalitat de 4 casos/any. A Espanya, la seva prevalença estimada fins a l'any 2012 va ser de 133 casos/any, amb una mortalitat d'1,2 casos/any.<sup>2</sup> Les principals serps verinoses de la Península Ibèrica pertanyen al gènere *Vipera*. Les espècies més prevalents segons l'àrea geogràfica són: *V. latastei* (escurçó ibèric), al centre i sud peninsular; *V. seoanei* (escurçó de Seoane), a la cornisa cantàbrica, i *V. aspis* (escurçó pirinenc), present al nord-est i l'àrea pirinenca. En els casos d'enverinaments greus, a més de les mesures de suport general que el pacient pugui necessitar, es recomana l'administració d'un sèrum antiofídic específic, és a dir, amb capacitat per neutralitzar el verí de l'espècie causant.<sup>3</sup> A continuació s'exposen els avantatges i inconvenients dels diferents sèrums antiofídics europeus i la seva utilitat en els enverinaments pels escurçons del nostre entorn.

## ■ VIPERFAV®

Des de principis de la passada dècada, el sèrum antiofídic **VIPERFAV®** és el que ha demostrat una

eficàcia més alta i més seguretat en el tractament dels enverinaments per mossegades de serps del nostre entorn. Es tracta d'un sèrum multivalent que conté fragments  $F(ab')_2$  d'immunoglobulines equines específiques per als verins dels escurçons europeus més importants: *V. aspis* (sud d'Europa), *V. berus* (centre i nord d'Europa) i *V. ammodytes* (península Balcànica). Atesa la seva especificitat, el seu alt grau de purificació, la seva administració intravenosa i la seva escassa taxa de reaccions adverses, el converteixen en l'antídot de referència en el tractament d'aquestes intoxicacions. La dosi recomanada és d'un vial de 4 ml diluït en 100 mL de sèrum salí al 0,9%, a infondre per via endovenosa en una hora.<sup>4</sup> No està comercialitzat al nostre país, però n'és possible la importació com a especialitat estrangera a través del Ministeri de Sanitat.

Malgrat això, el laboratori fabricant de **VIPERFAV®** ha anat presentant de forma recurrent ruptures d'estocs. Ja l'any 2017, es va anunciar una primera limitació de proveïment,<sup>5</sup> que es va solucionar parcialment allargant la data de caducitat del sèrum, la qual cosa va portar l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) a importar l'especialitat de sèrum antiofídic **Snake Venom Antiserum®**.

A partir de l'any 2019 va ser possible l'adquisició del sèrum **VIPERFAV®** tot i que, després de caducar la majoria dels lots disponibles el març de 2021, es va haver de buscar una alternativa adequada, en forma d'un altre sèrum de similar seguretat i amb reactivitat encreuada demostrada per al tractament dels enverinaments per escurçons autòctons.

## ■ Alternatives

Com ja es va descriure al *Butlletí d'Antídots de Catalunya* del mes de maig de 2018,<sup>5</sup> l'AEMPS va oferir com a alternativa l'**Snake Venom Antiserum®**, un sèrum monovalent específic que conté fragments  $F(ab')_2$  d'immunoglobulines equines per al verí de la *V. ammodytes*, d'administració subcutània i intramuscular. No es van trobar estudis de reactivitat encreuada amb altres verins d'escurçons europeus fet que, unit als seus problemes de seguretat

–immunològics i d’administració–, en van fer poc recomanable l’ús a Espanya.

Hi ha al mercat europeu altres sèrums de diferents fabricants, cada un amb les seves característiques particulars.<sup>6,7</sup>

✚ **Vetel polysera**<sup>®</sup> (Vetel Serum, Turquia), amb F(ab')<sub>2</sub> d’origen equí específics per als verins de la *V. ammodytes* i unes altres dues espècies de serps verinosos de Turquia (*Macrovipera lebetina* i *Montivipera xanthina*); d’administració intramuscular i sense reactivitat encreuada davant d’altres verins.

✚ **Viekvin**<sup>®</sup> (Institute of Virology, Vaccines and Sera “Torlak”, Sèrbia), amb F(ab')<sub>2</sub> d’origen equí específics per al verí de la *V. ammodytes*, però amb reactivitat encreuada contra el verí de la *V. berus*; també d’administració intramuscular.

✚ **Viper Venom Antitoxin**<sup>®</sup> (Biomed Sera and Vaccines Manufacturing Company, Polònia), amb F(ab')<sub>2</sub> d’origen equí específics per al verí de la *V. berus*; d’administració intramuscular i sense reactivitat encreuada davant d’altres verins.

✚ **European viper venom antiserum**<sup>®</sup> (Institute of Immunology, Croàcia), amb F(ab')<sub>2</sub> d’origen equí específics per al verí de la *V. ammodytes*, però amb reactivitat encreuada demostrada contra els verins de *V. aspis*, *V. berus*, *V. ursinii* i *M. lebetina*; d’ús intramuscular, però amb la possibilitat de ser administrat per via intravenosa en casos molt greus. Se’n va suspendre la fabricació l’any 2016.

✚ **ViperaTAB**<sup>®</sup> (MicroPharm, Regne Unit), amb fragments d’immunoglobulines F(ab')<sub>2</sub> d’origen oví, d’alta purificació per immunoafinitat, específic contra el verí de la *V. berus*, però amb reactivitat demostrada *in vitro* contra els verins de *V. aspis*, *V. ammodytes* i *V. latastei*.<sup>8</sup> Es tracta d’un sèrum d’administració intravenosa, en vials de 4 ml (100 mg), amb una dosi recomanada inicial de 8 ml (dos vials; 200 mg) diluïts en 100 mL de sèrum salí al 0,9% a infondre en 30 minuts. És possible administrar una segona dosi de 200 mg en el cas d’empitjorament clínic o reaparició dels signes d’enverinament. Atesa l’escassa freqüència de reaccions anafilàctiques, no és necessari realitzar una prova prèvia d’intradermoreacció.<sup>9</sup>

D’entre aquests sèrums, el ViperaTAB<sup>®</sup> sembla que és *a priori* el sèrum que compliria els requisits d’eficàcia i seguretat; de fet, va ser el recomanat a França l’any

2017, després de la ruptura d’estocs del VIPERFAV<sup>®</sup>,<sup>10</sup> i l’especialitat que, el 2021, l’AEMPS, a través de l’aplicació Medicamentos en situaciones especiales, ha tramitat per a la seva importació com a medicament estranger per ser utilitzada a Espanya.

Tanmateix, l’estudi retrospectiu de D. Boels *et al.*,<sup>10</sup> que va comparar l’eficàcia clínica del ViperaTAB<sup>®</sup> respecte al VIPERFAV<sup>®</sup> durant el període de desproveïment esdevingut a França entre 2017 i 2018, va trobar que ambdós sèrums van presentar diferents resultats quant a la seva eficàcia. Així doncs, mentre no hi va haver diferències significatives quant a mortalitat, aparició d’efectes adversos (reaccions al·lèrgiques), increment de l’estada hospitalària o l’estat funcional als 15 dies, sí que es va trobar que els pacients tractats amb ViperaTAB<sup>®</sup> van presentar una taxa d’empitjorament clínic més alta després de la seva administració respecte als tractats amb VIPERFAV<sup>®</sup> (1,7% vs. 15,8%; OR=12,05), especialment en els casos d’enverinament més greus. Això va suposar l’administració de noves dosis d’antídote, amb el consegüent increment en el cost econòmic del tractament. A més, el ViperaTAB<sup>®</sup> s’ha demostrat ineficaç en la neutralització dels símptomes neurològics en els enverinaments per *V. ammodytes*,<sup>11</sup> per la qual cosa és probable que tampoc no alteri la clínica neurològica en els enverinaments per *V. aspis*.

Finalment, cap assenyalar que es troba en fase preclínica el sèrum antiofídic multivalent **Inoserp Europe**<sup>®</sup> (Inosan Biopharma, Mèxic) per al tractament d’enverinaments per escurçons europeus (*V. aspis*, *V. latastei*, *V. berus* i *V. ammodytes*) i altres gèneres de serps verinosos europees (*Macrovipera lebetina* i *Montivipera xanthina*); que podria ser una alternativa viable en els propers anys.

## ■ Conclusió

Així doncs, malgrat que el sèrum VIPERFAV<sup>®</sup> continua sent el sèrum antiofídic d’elecció per al tractament dels enverinaments causats per mossegades de serps autòctones en el nostre entorn, el sèrum ViperaTAB<sup>®</sup> és una alternativa adequada malgrat les seves limitacions.

## ■ Bibliografia

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

<sup>2</sup> Saz Z, Conde P, Bouza C, Amate JM. Fauna ponzoñosa en España y Europa: epidemiología e impacto sanitario. A: Amate Blanco JM i Conde Espejo P. (Coords.). "Intoxicaciones por mordeduras de ofidios venenosos (I Panel de expertos en España)". IPE 2012/68. Agència d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries (AETS). Madrid: Institut de Salut Carlos III; 2012.

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

<sup>4</sup> VIPERFAV®. Fitxa tècnica del medicament. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. Disponible a: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 10 febrer 2021]

<sup>5</sup> 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 a: <[https://www.fetoc.es/asistencia/Boletin%20antidotos/BAC\\_num\\_1\\_febrero\\_mayo\\_2018.pdf](https://www.fetoc.es/asistencia/Boletin%20antidotos/BAC_num_1_febrero_mayo_2018.pdf)> [Consulta: 17 octubre 2021]

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Fitxa tècnica de ViperaTab®. Disponible a través de l'aplicació de Medicamentos Extranjeros de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Brvar M, Kurtović T, Grec 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.

<sup>12</sup> 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

**Comitè 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.

**Subscripcions:** Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica [butlletiantidots@gencat.cat](mailto:butlletiantidots@gencat.cat), indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

**ISSN:** 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

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