

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 1 · febrero - mayo de 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Tratamiento de la mordedura por víbora en nuestro entorno: problemas de suministro del suero antiofídico.
- Nueva actualización de la tercera edición de la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña*.

Tratamiento de la mordedura por víbora en nuestro entorno: problemas de suministro del suero antiofídico ■

Raquel Aguilar Salmeron. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona.

■ Introducción

Si excluimos las mordeduras por serpientes no autóctonas, el accidente ofídico en nuestro entorno es prácticamente sinónimo de mordedura por víbora. En España viven tres especies pertenecientes al género *Vipera*: *Vipera aspis* (víbora áspid), *Vipera latastei* (víbora hocicuda) y *Vipera ammodytes* (víbora cantábrica). Generalmente, no comparten hábitat, por lo que, sabiendo el lugar donde se produjo la mordedura, se puede deducir la especie de víbora responsable.

En Cataluña habita la *Vipera aspis*, que está presente en los Pirineos, la zona prepirenaica y el valle del Ebro. Los ofidios hibernan, por lo que las mordeduras

se producen durante el período de marzo a octubre, siendo los meses de mayor incidencia entre mayo y agosto.

La localización más frecuente de la mordedura es la extremidad superior, sobre todo en la mano y alrededor de la primera comisura. Se cree que esto es así porque, dado que estas víboras no son agresivas, suelen atacar cuando se sienten amenazadas por el ser humano que se acerca para hacerles una fotografía o cogerlas con la mano.

El veneno de los ofidios es una compleja mezcla de factores procoagulantes, proteasas, hialuronidasa y cininogenasa, toxinas que el animal utiliza para defenderse, cazar e iniciar el proceso de digestión, cuya composición y actividad es variable según las especies. En una reciente revisión de Martín-Sierra C y col¹, se recogen las principales actividades de dichos venenos.

■ Manifestaciones clínicas

La clínica de la mordedura de víbora suele ser de carácter localregional y no es habitual que existan síntomas sistémicos. Los signos y síntomas que denotan gravedad aparecen prácticamente desde el comienzo, y la gravedad del envenenamiento puede aumentar en las siguientes 12-24 horas². Habitualmente, en el lugar de la mordedura se pueden apreciar dos orificios de entrada, que son las

marcas de los colmillos, a diferencia de las mordeduras de serpientes no venenosas, que suelen dejar varias filas de heridas al carecer de colmillos.

El primer síntoma de la mordedura es un dolor intenso, que es constante en el caso de que se produzca envenenamiento. Si es leve o está ausente, hará sospechar que se trata de una mordedura seca, es decir, que no se ha producido inoculación de veneno. La ausencia de signos y síntomas locales transcurridas 4 horas puede considerarse como ausencia de envenenamiento. Posteriormente al dolor se inicia el edema de la zona. La evolución de la inflamación y el edema pueden correlacionarse con la gravedad del envenenamiento. La presencia de síntomas generales, como vómitos, malestar general, hipotensión arterial, náuseas, diarrea o dolores abdominales, aunque sean banales, son signos de gravedad. Las complicaciones sistémicas, tales como afectación neurológica en particular de los pares craneales, insuficiencia renal, rhabdomiolisis, hemorragias o coagulación intravascular diseminada, suelen derivar de una mala evolución de un cuadro grave de envenenamiento.

■ Gravedad del envenenamiento

La clasificación más aceptada para valorar la gravedad del envenenamiento es la de Audebert³ que divide el envenenamiento en cuatro grados:

Grado 0

Se observan únicamente las marcas de los colmillos, pero no hay inoculación de veneno. Es lo que comúnmente se conoce como mordedura seca, y se calcula que la mitad de las mordeduras son de este tipo. El dolor es muy leve y limitado a la zona de la mordedura.

Grado 1

Se ha producido una pequeña inoculación de veneno. El dolor es moderado, con inflamación local y sin afectación sistémica, y habitualmente desaparece a las 48-72 horas.

Grado 2

La inflamación traspasa la zona local, sin desbordar la extremidad. El edema local es marcado y se puede acompañar de extensas equimosis y linfangitis. El dolor suele ser intenso y aparecen síntomas sistémicos leves, como náuseas, diarrea, vómitos,

mareos e hipotensión. Los síntomas podrían aparecer hasta 16 horas después de la mordedura, pero normalmente comienzan en las primeras 4 horas.

Grado 3

En la mayoría de los casos, la inflamación traspasa la extremidad y llega al tronco. Los síntomas generales pueden llegar a ser importantes e incluyen afectación del sistema nervioso central, insuficiencia renal, rhabdomiolisis, insuficiencia respiratoria, coagulopatía, hemólisis y shock, entre otros, e incluso puede ocurrir una insuficiencia multiorgánica.

■ Tratamiento

Tras controlar la presencia de los signos y síntomas que se han descrito previamente, deben empezar de inmediato la terapia sintomática que corresponda, o sea expansores plasmáticos si hay hipotensión arterial, antieméticos si existen náuseas o vómitos, analgesia no salicilica si hay dolor, etc.

Antídoto

El tratamiento específico de la mordedura de víbora es la administración de su antídoto: el suero antiofídico. Está indicado para envenenamientos de grado 2 y 3 y, aunque es aconsejable su administración en las primeras 4 horas y se ha demostrado que reduce el edema, la impotencia funcional y el tiempo de hospitalización, también hay evidencia de su utilidad cuando se administra tardíamente.

El suero antiofídico no está comercializado en España, pero se puede importar como especialidad extranjera a través del Ministerio de Sanidad. La especialidad que ha estado disponible en los últimos años es Viperfav®, que contiene fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina equina específica para el veneno de los ofidios de la familia de los vipéridos europeos, *Vipera aspis*, *Vipera berus* i *Vipera ammodytes*. En junio de 2017, el laboratorio Sanofi Pasteur (fabricante de Viperfav®) comunicó problemas de fabricación de este suero y anticipó que no dispondría de nuevas dosis hasta mediados del 2018 y que, de acuerdo con los estudios de estabilidad del medicamento, se podía prolongar la fecha de caducidad de las dosis comercializadas hasta finales de septiembre de 2017. Recientemente, el laboratorio ha emitido un nuevo comunicado en el

que prolonga la fecha de caducidad de ese mismo lote hasta septiembre de 2018, pero, a fecha de mayo de 2018, todavía no ha informado de cuándo volverá a comercializar nuevas unidades del antídoto.

Para poder dar respuesta a la necesidad de disponer de este antídoto, el Ministerio de Sanidad ha tramitado la importación de otra especialidad de suero antiofídico, Snake Venom Antiserum®, del laboratorio búlgaro Bulbio. Por tanto, actualmente en los hospitales se podría disponer de dos especialidades diferentes de suero antiofídico. Estas dos especialidades no se pueden considerar equivalentes, y es importante tener presente las diferencias entre ambas. En primer lugar, Snake Venom Antiserum® contiene fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina equina específica para las especies de *Vipera ammodytes* y *Vipera berus*, que no son las especies autóctonas en nuestro medio, a diferencia de Viperfav®, que cubre las tres especies que habitan en España. Y, en segundo lugar, su posología es diferente. Para Viperfav®, la dosis inicial es de 4 ml (adultos y niños) diluidos en 100 ml de suero fisiológico y administrados en 1 hora. Generalmente, se trata de una dosis única, aunque podría renovarse dos veces en intervalos de 5 horas, según criterios clínicos o biológicos (plaquetopenia, etc.). Aunque puede producir reacciones anafilácticas, según la ficha técnica del medicamento, no es necesario realizar el test de hipersensibilidad.

Para Snake Venom Antiserum®, la dosis inicial es de 100 UI (1 ampolla) por vía subcutánea en el lugar de la mordedura y una segunda dosis inyectada por vía intramuscular en el glúteo. Se pueden repetir una o dos dosis más por vía intramuscular, si la situación clínica lo requiere. El segundo y tercer día después de la mordedura (si hay criterios médicos) podrían inyectarse una o dos dosis más. Con esta presentación es necesario realizar un test de hipersensibilidad, aunque un test con resultado positivo no es contraindicación absoluta para la administración del suero. Para realizar el test se prepara una dilución 1:100 con suero fisiológico a partir de 0,1 ml del suero y se inyecta por vía intradérmica en la superficie interna del antebrazo. La evaluación de la reacción se lleva a cabo a los 30 minutos. Si aparece enrojecimiento, el test se considera positivo.

Si el resultado del test es negativo, se realizarían dos nuevos test: uno con una dilución 1:10 a partir de 0,1 ml del suero, que se evaluaría a los 30 minutos, y un último test con 0,1 ml sin diluir, que se volvería a leer a los 30 minutos. Si ambos son negativos, se puede administrar el suero. En caso de que uno de los test dé positivo, sería necesario realizar una desensibilización gradual con dosis crecientes administradas en intervalos de 30 minutos. La pauta sería la siguiente: 0,1 ml de suero de una dilución 1:100 con suero fisiológico por vía intradérmica + 0,5 ml de suero de una dilución 1:100 con suero fisiológico por vía subcutánea + 1 ml de suero de una dilución 1:100 con suero fisiológico por vía subcutánea + 3 ml de suero de una dilución 1:100 con suero fisiológico por vía subcutánea + 0,1 ml de suero de una dilución 1:10 con suero fisiológico por vía intradérmica + 0,5 ml de suero de una dilución 1:100 con suero fisiológico por vía subcutánea + 0,1 ml de suero no diluido por vía intradérmica + 0,5 ml de suero no diluido por vía subcutánea + 1 ml de suero no diluido por vía subcutánea + 3 ml de suero no diluido por vía subcutánea. El remanente de la dosis indicada de suero se administraría por vía intramuscular.

Existen seis especialidades más comercializadas de antisueros para las especies de víboras europeas. De todas ellas, Viperatab® es la que mayor similitud presenta con Viperfav®. Se trata de un suero de origen ovino altamente purificado que contiene fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina específica para el veneno de la víbora europea *Vipera berus*. Se administra por vía endovenosa, su posología es similar a la de Viperfav® (8 ml) y no requiere test de hipersensibilidad, ya que, junto a Viperfav®, es la presentación de antisuero respecto de la que menos reacciones se han notificado.

En una reciente publicación sobre antivenenos para víboras europeas⁴ se revisa la capacidad de neutralización de las toxinas de cada especie que tienen las ocho especialidades comercializadas. *Vipera latastei* es la única especie de víbora presente únicamente en el centro y sur de España, y no existe un suero específico para esta especie, pero en dicho caso, Viperatab® ha demostrado eficacia en test preclínicos. Respecto a *Vipera seoanei*, tampoco existe un suero específico pero, antivenenos específicos de *Vipera berus* parece que tendrían capacidad neutralizante. En el caso de *Vipera aspis*,

Viperfav® es el único antiveneno específico. No existen experiencias publicadas con la especialidad búlgara y con respecto a Viperatab® los expertos consultados opinan que no sería tan efectiva.

Dado que la especialidad que ha importado Francia durante el desabastecimiento es Viperatab®, sería posible que durante los próximos meses se publicasen experiencias de su utilización en el envenenamiento por *Vipera aspis*, que habita en el sur de Francia.

Disponibilidad en los hospitales

Actualmente el suero antiofídico se considera uno de los antídotos candidatos a formar parte de la Red de Antídotos de Catalunya (www.redantidotos.org) por los problemas de disponibilidad existentes. Ahora coexisten dentro de la aplicación informática las especialidades Viperfav® y Snake Venom Antiserum®, ya que algunos hospitales todavía conservan existencias de Viperfav®. La recomendación del Grupo de Antídotos sobre disponibilidad para la nueva especialidad es de 4 viales (en lugar de 2 de Viperfav®) para hospitales de alta tecnología y referencia en el ámbito provincial y de 2 viales para hospitales comarcales en zonas endémicas de víboras (en lugar de 1 vial de Viperfav®). El precio unitario de facturación, según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para Snake Venom Antiserum® es de 155,37 euros y para Viperfav®, de 998,87 euros.

Dado que la especialidad de suero de fabricación búlgara es la que a día de hoy está disponible mayoritariamente en los hospitales y no se dispone de suficiente conocimiento sobre su utilización en caso de mordedura de víboras autóctonas, el Grupo de Antídotos agradecerá que comuniquéis vuestras experiencias sobre su uso a través del correo electrónico consultas@redantidotos.org.

■ Bibliografía

¹ Martín-Sierra C, Nogué-Xarau S, Pinillos Echeverría MA, Rey Pecharromán JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en España. *Emergencias* 2018;30:126-132.

² Estefanía Díez M, Alonso Peña D, García Canoa P, López Gamó A. Tratamiento de la mordedura por víbora en España. *Semergen* 2016;42:320-6.

³ Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: Clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum Exp Toxicol*. 1994 Oct;13(10):683-8.

⁴ Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston, M. Antivenom for European *Vipera* species envenoming, *Clin Toxicol (Phila)*. 2017 Jul;55(6):557-568.

Nueva actualización de la tercera edición de la Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña ■

Anna Maria Jambriña Albiach. Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.

La Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña es un documento activo que parte de la necesidad de establecer de forma coordinada la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de antídotos que deben tener los diferentes ámbitos sanitarios de Cataluña.

La primera *Guía* para los servicios de urgencias se creó en el año 1986, a cargo de la Generalitat de Catalunya, y fue modificada en el año 1988, con la finalidad de unificar los criterios de selección y utilización de los fármacos adecuados para los tratamientos de emergencias toxicológicas en cualquiera de los servicios de urgencias de los centros hospitalarios de Cataluña.

En el año 2015, la Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria del Departamento de Salud, en colaboración con el Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC), elaboró un estudio para conocer si los centros hospitalarios que atendían urgencias toxicológicas disponían de los antídotos necesarios, con el objetivo de planificar actuaciones de optimización que permitieran el acceso a los antídotos y facilitaran su disponibilidad. A raíz de este estudio, en el año 2016 se elaboró una tercera edición actualizada de esta *Guía*.

Actualmente, la constante evolución de la investigación en este campo y la necesidad de optimización de los antídotos disponibles hacen que las sinergias establecidas entre las autoridades sanitarias y los expertos de las sociedades científicas marquen una línea estratégica de trabajo conjunto con el fin de mantener actualizada la *Guía de antídotos*.

Por este motivo, los estudios de investigación sobre la disponibilidad y utilización de los antídotos y los resultados obtenidos a partir de las consultas de la Red Virtual de Antídotos de Cataluña durante el año 2017 promovieron la elaboración de una nueva actualización de la tercera edición de la *Guía de antídotos*. Esta actualización incluye la incorporación de nuevos antídotos, una ampliación de la información sobre las principales indicaciones toxicológicas, la modificación, en algunos casos, de la posología y las vías de administración en la población adulta y pediátrica, y la adaptación de las recomendaciones con respecto a las disponibilidades cualitativas y cuantitativas de los antídotos, en función de la complejidad asistencial de cada hospital.

Tres de las actualizaciones más relevantes han sido las relacionadas con información adicional de antídotos como la acetilcisteína y el suero antiofídico, y la incorporación de tres nuevos fármacos oncológicos. En el caso de la acetilcisteína, indicada para las intoxicaciones por paracetamol, se ha adaptado su pauta de administración con respecto a los niños, ajustando la dosis al volumen de suero glucosado al 5% en función del peso (niños ≤ 20 kg y

niños entre 20-40 kg). En relación con el suero antiofídico, destaca la incorporación de una nueva presentación (Snake Venom Antiserum®) comercializada como medicación extranjera, en forma de vial. Esta nueva medicación tiene la misma pauta de administración para los adultos y niños, pero requiere de un test de hipersensibilidad previo a la administración, a diferencia de Viperfav®, ya incluido en la última actualización de la *Guía*, que presenta un bajo riesgo de reacciones anafilácticas. Por último, hay que destacar que se han añadido tres nuevos antídotos a la *Guía*, como son la **defibrotida**, para el tratamiento de la enfermedad venooclusiva secundaria a regímenes de acondicionamiento con busulfán en el trasplante de progenitores hematopoyéticos; la **glucarpidasa**, para la intoxicación por metotrexato, y el **triacetato de uridina**, para intoxicaciones por 5-fluorouracil y capecitabina.

Esta nueva versión de la *Guía de antídotos para los centros hospitalarios de Cataluña* se presentará en la tercera Jornada de Antídotos, que tendrá lugar el próximo 21 de junio de 2018 en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (ACMCB) de Barcelona, y se publicará en formato digital en el **Canal Medicaments i Farmàcia** del Departamento de Salud.

Notícias: III Jornada de Antídotos

La jornada tendrá lugar el próximo 21 de junio en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Clica [aquí](#) para ver el programa científico.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Subdirector: Josep Davins

Comité editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambrina, Lúdia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

Suscripciones: Si desean recibir este boletín deberán hacernos llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y su dirección de correo electrónico dónde desean recibir el boletín.

ISSN: En tramitación.

<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>