

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 1 · febrer - maig de 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Tractament de la mossegada per escurçó en el nostre entorn: problemes de subministrament del sèrum antiofídic.
- Nova actualització de la tercera edició de la *Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya*.

Tractament de la mossegada per escurçó en el nostre entorn: problemes de subministrament del sèrum antiofídic ■

Raquel Aguilar Salmeron. Servei de Farmàcia.
Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona.

■ Introducció

Si s'exclouen les mossegades per serps no autòctones, l'accident ofídic en el nostre entorn és pràcticament sinònim d'una mossegada per escurçó. A Espanya, hi viuen tres espècies pertanyents al gènere *Vipera*: *Vipera aspis* (escurçó pirinenc), *Vipera latastei* (escurçó ibèric) i *Vipera ammodytes* (escurçó cornut). Generalment, no comparteixen l'hàbitat, i per això, si se sap el lloc on es va produir la mossegada, es pot deduir l'espècie d'escurçó que n'és la responsable.

A Catalunya habita la *Vipera aspis*, que és present al Pirineu, la zona prepirinenca i la vall de l'Ebre. Els ofidis hibernen, per la qual cosa les mossegades es produeixen durant el període del març a l'octubre, sent els mesos de major incidència entre el maig i l'agost.

La localització més freqüent de la mossegada és a les extremitats superiors, sobretot a les mans i al voltant de la primera comissura. Es creu que això és així perquè, ja que aquests escurçons no són agressius, solen atacar quan se senten amenaçats per l'ésser humà que se'ls apropa per fer-los una fotografia o perquè els agafa amb la mà.

El verí dels ofidis és una mescla complexa de factors procoagulants, proteases, hialuronidasa i cal·lidinogenasa, toxines que l'animal utilitza per defensar-se, caçar i iniciar el procés de digestió. La composició i l'activitat de la mescla són variables segons les espècies. En una recent revisió de Martín-Sierra C i col.,¹ es recullen les principals activitats dels esmentats verins.

■ Manifestacions clíniques

La clínica de la mossegada d'escurçó sol ser de caràcter locorregional i no és habitual que existeixin símptomes sistèmics. Els signes i símptomes que

denoten gravetat apareixen pràcticament des del començament, i la gravetat de l'enverinament pot augmentar en les següents 12-24 hores.² Habitualment, al lloc de la mossegada es poden apreciar dos orificis d'entrada, que són les marques dels ullals, a diferència de les mossegades de serps no verinoses, que solen deixar diverses files de ferides perquè no tenen ullals.

El primer símptoma de la mossegada és un dolor intens, que és constant en el cas que es produeixi l'enverinament. Si és lleu o no n'hi ha, cal sospitar que es tracta d'una mossegada seca, és a dir, que no s'hi ha produït la inoculació de verí. L'absència de signes i símptomes locals transcorregudes 4 hores pot considerar-se com a absència d'enverinament. Posteriorment al dolor, s'inicia l'edema de la zona. L'evolució de la inflamació i l'edema poden correlacionar-se amb la gravetat de l'enverinament. La presència de símptomes generals, com ara vòmits, malestar general, hipotensió arterial, nàusees, diarrea o dolors abdominals, encara que siguin poc importants, són signes de gravetat. Les complicacions sistèmiques, tals com l'afectació neurològica en particular dels parells cranials, insuficiència renal, rabdomiòlisi, hemorràgies o coagulació intravascular disseminada, solen derivar d'una mala evolució d'un quadre greu d'enverinament.

■ Gravetat de l'enverinament

La classificació més acceptada per valorar la gravetat de l'enverinament és la d'Audebert³, que divideix l'enverinament en quatre graus:

Grau 0

S'observen únicament les marques dels ullals, però no hi ha inoculació de verí. És el que comunament es coneix com a mossegada seca, i es calcula que la meitat de les mossegades són d'aquest tipus. El dolor és molt lleu i limitat a la zona de la mossegada.

Grau 1

S'ha produït una petita inoculació de verí. El dolor és moderat, amb inflamació local i sense afectació sistèmica, i habitualment desapareix al cap de 48-72 hores.

Grau 2

La inflamació traspasa la zona local, sense desbordar l'extremitat. L'edema local és marcat i es pot acompanyar d'extenses equimosis i limfangitis. El dolor sol ser intens i apareixen símptomes sistèmics lleus, com ara nàusees, diarrea, vòmits, marejos i hipotensió. Els símptomes podrien aparèixer fins i tot al cap de 16 hores de la mossegada, però normalment comencen durant les primeres 4 hores.

Grau 3

En la majoria dels casos, la inflamació traspasa l'extremitat i arriba al tronc. Els símptomes generals poden arribar a ser importants i inclouen l'afectació del sistema nerviós central, insuficiència renal, rabdomiòlisi, insuficiència respiratòria, coagulopatia, hemòlisi i xoc, entre d'altres, i fins i tot pot esdevenir-se una insuficiència multiorgànica.

■ Tractament

Després de controlar la presència dels signes i símptomes que s'han descrit prèviament, s'ha de començar immediatament la teràpia simptomàtica que correspongui, o sigui expansors plasmàtics si hi ha hipotensió arterial, antiemètics si existeixen nàusees o vòmits, analgèsia no salicilica si hi ha dolor, etc.

Antídote

El tractament específic de la mossegada d'escurçó és l'administració del seu antídote: el sèrum antiofídico. Està indicat per a enverinaments de grau 2 i 3 i, encara que és aconsellable la seva administració en les primeres 4 hores i s'ha demostrat que redueix l'edema, la impotència funcional i el temps d'hospitalització, també hi ha evidència que és útil quan s'administra tardanament.

El sèrum antiofídico no s'està comercialitzat a Espanya, però es pot importar com a especialitat estrangera a través del Ministeri de Sanitat. L'especialitat que ha estat disponible els últims anys és Viperfav[®], que conté fragments F (ab')₂ d'immunoglobulina equina específica per al verí dels ofidis de la família dels vipèrids europeus, *Vipera aspis*, *Vipera berus* i *Vipera ammodytes*. El juny de 2017, el laboratori Sanofi Pasteur (fabricant de Viperfav[®]) va comunicar

problemes de fabricació d'aquest sèrum i va anticipar que no disposaria de noves dosis fins a mitjan 2018 i que, d'acord amb els estudis d'estabilitat del medicament, es podia prolongar la data de caducitat de les dosis comercialitzades fins a finals del setembre de 2017. Recentment, el laboratori ha emès un nou comunicat en el qual prolonga la data de caducitat d'aquest mateix lot fins al setembre de 2018, però, al maig de 2018, encara no ha informat de quan tornarà a comercialitzar noves unitats de l'antídoto.

Per poder donar resposta a la necessitat de disposar d'aquest antídoto, el Ministeri de Sanitat ha tramitat la importació d'una altra especialitat de sèrum antiofídico, Snake Venom Antiserum®, del laboratori búlgar Bulbio. Per tant, actualment als hospitals es podria disposar de dues especialitats diferents de sèrum antiofídico. Aquestes dues especialitats no es poden considerar equivalents, i és important tenir present les diferències entre ambdues. En primer lloc, Snake Venom Antiserum® conté fragments F (ab')₂ d'immunoglobulina equina específica per a les espècies de *Vipera ammodytes* i *Vipera berus*, que no són les espècies autòctones al nostre medi, a diferència de Viperfav®, que cobreix les tres espècies que habiten a Espanya. I, en segon lloc, la seva posologia és diferent. Per a Viperfav®, la dosi inicial és de 4 ml (adults i nens) diluïts en 100 ml de sèrum fisiològic i administrats en 1 hora. Generalment, es tracta d'una dosi única, encara que podria renovar-se dues vegades en intervals de 5 hores, segons els criteris clínics o biològics (plaquetopenia, etc.). Encara que pot produir reaccions anafilàctiques, segons la fitxa tècnica del medicament, no és necessari realitzar el test d'hipersensibilitat.

Per a Snake Venom Antiserum®, la dosi inicial és de 100 UI (1 ampolla) per via subcutània al lloc de la mossegada i una segona dosi injectada per via intramuscular al gluti. Se'n poden repetir una o dues dosis més per via intramuscular, si la situació clínica ho requereix. El segon i tercer dia després de la mossegada (si hi ha criteris mèdics) se'n podrien injectar una o dues dosis més. Pel que fa a aquesta presentació, és necessari realitzar un test d'hipersensibilitat, encara que un test amb resultat positiu no és una contraindicació absoluta per a

l'administració del sèrum. Per realitzar el test es prepara una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic a partir de 0,1 ml del sèrum i s'injecta per via intradèrmica a la superfície interna de l'avantbraç. L'avaluació de la reacció es du a terme al cap de 30 minuts. Si apareix enrogiment, el test es considera positiu.

Si el resultat del test és negatiu, cal realitzar-ne dos de nous: un amb una dilució 1:10 a partir de 0,1 ml del sèrum, que s'ha d'avaluar al cap de 30 minuts, i un últim test amb 0,1 ml sense diluir, que s'ha de tornar a llegir al cap de 30 minuts. Si ambdós són negatius, es pot administrar el sèrum. En cas que un dels tests doni positiu, cal realitzar una dessensibilització gradual amb dosis creixents administrades en intervals de 30 minuts. La pauta ha de ser la següent: 0,1 ml de sèrum d'una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic per via intradèrmica + 0,5 ml de sèrum d'una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic per via subcutània + 1 ml de sèrum d'una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic per via subcutània + 3 ml de sèrum d'una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic per via subcutània + 0,1 ml de sèrum d'una dilució 1:10 amb sèrum fisiològic per via intradèrmica + 0,5 ml de sèrum d'una dilució 1:100 amb sèrum fisiològic per via subcutània + 0,1 ml de sèrum no diluït per via intradèrmica + 0,5 ml de sèrum no diluït per via subcutània + 1 ml de sèrum no diluït per via subcutània + 3 ml de sèrum no diluït per via subcutània. El romanent de la dosi indicada de sèrum s'ha d'administrar per via intramuscular.

Existeixen sis especialitats més comercialitzades d'antisèrums per a les espècies d'escurçons europeus. De totes aquestes, Viperatab® és la que més similitud presenta amb Viperfav®. Es tracta d'un sèrum d'origen oví altament purificat que conté fragments F (ab')₂ d'immunoglobulina específica per al verí de l'escurçó europeu *Vipera berus*. S'administra per via endovenosa, la seva posologia és similar a la de Viperfav® (8 ml) i no requereix cap test d'hipersensibilitat, ja que, juntament amb Viperfav®, és la presentació d'antisèrum respecte de la qual s'han notificat menys reaccions.

En una recent publicació sobre antiverins per a escurçons europeus⁴ es revisa la capacitat de neutralització de les toxines de cada espècie que

tenen les vuit especialitats comercialitzades. *Vipera latastei* és l'única espècie d'escurçó present únicament al centre i al sud d'Espanya, i no existeix un sèrum específic per a aquesta espècie, però en aquest cas Viperatab® ha demostrat la seva eficàcia en tests preclínics. Respecte a *Vipera seoanei*, tampoc existeix un sèrum específic però sembla que els anitiverins específics de *Vipera berus* tindrien capacitat neutralitzant. En el cas de *Vipera aspis*, Viperfav® és l'únic antiverí específic. No existeixen experiències publicades amb l'especialitat búlgara i, en relació amb Viperatab®, els experts consultats opinen que no seria tan efectiu.

Atès que l'especialitat que ha importat França durant la falta de subministrament és Viperatab®, seria possible que durant els pròxims mesos es publiquessin experiències d'utilització en l'enverinament per *Vipera aspis*, espècie que habita al sud de França.

Disponibilitat als hospitals

Actualment el sèrum antiofídic es considera un dels antídots candidats a formar part de la Xarxa d'Antídots de Catalunya (www.redantidotos.org) pels problemes de disponibilitat existents. Ara coexisteixen dins de l'aplicació informàtica les especialitats Viperfav® i Snake Venom Antiserum®, ja que alguns hospitals encara conserven existències de Viperfav®. La recomanació del Grup d'Antídots sobre disponibilitat per a la nova especialitat és de 4 vials (en lloc de 2 de Viperfav®) per a hospitals d'alta tecnologia i referència en l'àmbit provincial i de 2 vials per a hospitals comarcals en zones endèmiques d'escurçons (en lloc d'1 vial de Viperfav®). El preu unitari de facturació, segons dades de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), per a Snake Venom Antiserum® és de 155,37 euros i per a Viperfav®, de 998,87 euros.

Atès que l'especialitat de sèrum de fabricació búlgara és la que ara hi ha majoritàriament disponible als hospitals i no es té prou coneixement sobre la seva utilització en el cas de mossegades per escurçons autòctons, el Grup d'Antídots agrairà que comuniqui les vostres experiències sobre la seva utilització a través del correu electrònic consultas@redantidotos.org.

■ Bibliografia

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 Gamo 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.

Nova actualització de la tercera edició de la Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya ■

Anna Maria Jambrina Albiach. Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

La *Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya* és un document actiu que parteix de la necessitat d'establir de forma coordinada la disponibilitat qualitativa i quantitativa d'antídots que han de tenir els diferents àmbits sanitaris de Catalunya.

La primera *Guia* per als serveis d'urgències es va crear l'any 1986, a càrrec de la Generalitat de Catalunya, i va ser modificada l'any 1988, amb la finalitat d'unificar els criteris de selecció i utilització dels fàrmacs adequats per als tractaments d'emergències toxicològiques en qualsevol dels serveis d'urgències dels centres hospitalaris de Catalunya.

L'any 2015, la Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària del Departament de Salut, en col·laboració amb el Grup de Treball d'Antídots de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC), va elaborar un estudi per conèixer si els

centres hospitalaris que atendien urgències toxicològiques disposaven dels antídots necessaris, amb l'objectiu de planificar actuacions d'optimització que permetessin l'accés als antídots i en facilitessin la disponibilitat. Arran d'aquest estudi, l'any 2016 es va elaborar una tercera edició actualitzada d'aquesta *Guia*.

Actualment, la constant evolució de la recerca en aquest camp i la necessitat d'optimització dels antídots disponibles fan que les sinèrgies establertes entre les autoritats sanitàries i els experts de les societats científiques marquin una línia estratègica de treball conjunt per tal de mantenir actualitzada la *Guia d'antídots*.

Per aquest motiu, els estudis d'investigació sobre la disponibilitat i la utilització dels antídots i els resultats obtinguts a partir de les consultes de la Xarxa Virtual d'Antídots de Catalunya durant l'any 2017 van promoure l'elaboració d'una nova actualització de la tercera edició de la *Guia d'antídots*. Aquesta actualització inclou la incorporació de nous antídots, una ampliació de la informació sobre les principals indicacions toxicològiques, la modificació, en alguns casos, de la posologia i les vies d'administració en la població adulta i pediàtrica, i l'adaptació de les recomanacions pel que fa a les disponibilitats qualitatives i quantitatives dels antídots, en funció de la complexitat assistencial de cada hospital.

Tres de les actualitzacions més rellevants han estat les relacionades amb informació addicional d'antídots com l'acetilcisteïna i el sèrum antiofídic, i la incorporació de tres nous fàrmacs oncològics. En el cas de l'acetilcisteïna, indicada per a les intoxicacions

per paracetamol, s'ha adaptat la pauta d'administració pel que fa als infants, ajustant la dosi al volum de sèrum glucosat al 5% en funció del pes (infants ≤ 20 kg i infants entre 20-40 kg). En relació amb el sèrum antiofídic, destaca la incorporació d'una nova presentació (Snake Venom Antiserum®) comercialitzada com a medicació estrangera, en forma de vial. Aquesta nova medicació té la mateixa pauta d'administració per als adults i infants, però requereix d'un test d'hipersensibilitat previ a l'administració, a diferència de Viperfav®, ja inclòs en la darrera actualització de la *Guia*, que presenta un baix risc de reaccions anafilàctiques. Finalment, cal destacar que s'han afegit tres nous antídots a la *Guia*, com són la **defibrotida**, per al tractament de la malaltia venooclusiva secundària a règims de condicionament amb busulfan en el trasplantament de progenitors hematopoètics; la **glucarpidasa**, per a la intoxicació per metotrexat, i el **triacetat d'uridina**, per a intoxicacions per 5-fluorouracil i capecitabina.

Aquesta nova versió de la *Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya* es presentarà a la tercera Jornada d'Antídots, que tindrà lloc el proper 21 de juny del 2018 a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (ACMCB) de Barcelona, i es publicarà en format digital al **Canal Medicaments i Farmàcia** del Departament de Salut.

Notícies: III Jornada d'Antídots

La jornada tindrà lloc el proper 21 de juny a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Clica [aquí](#) per veure el programa científic.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Subdirector: Josep Davins

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambina, Lúcia Martínez, Santiago Nogué, 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, indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN: En tramitació.

<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>