

Envenenamiento por mordedura de *Vipera palaestinae* (Werner, 1938)

Pita Pita R¹, Mingo Regulez JT², Ruiz Ibáñez TJ³, Notario Pérez JR⁴, Ruiz Moreno MC⁵, Lozano Benito D⁶, Vega Alonso F⁷, Martín-Villaseñor López P⁸, Lillo Gutiérrez E⁹

Sanid. mil. 2010; 66 (1): 33-38; ISSN: 1887-8571

RESUMEN:

Vipera palaestinae (Werner, 1938) es una de las serpientes venenosas presentes en Oriente Próximo, incluido el sur del Líbano donde las Fuerzas Armadas españolas tienen desplegadas tropas que forman parte de la Fuerza Interina de las Naciones Unidas en el Líbano (UNIFIL) en la Operación Libre Hidalgo (L/H). En el presente trabajo se revisan los componentes del veneno de esta serpiente, así como la clínica y el tratamiento de los efectos tóxicos causados por su mordedura venenosa.

PALABRAS CLAVE: *Vipera palaestinae*, serpientes, veneno de serpientes.

Envenomations by *Vipera palaestinae* bites (Werner, 1938)

SUMMARY:

Vipera palaestinae (Werner, 1938) is one of the dangerous venomous snakes present in the Middle East, including the south of Lebanon where the Spanish Armed Forces have deployed troops as part of the United Nations Interim Force in Lebanon (UNIFIL) in Operation Libre Hidalgo (L/H). This article reviews the different components present in the venom, as well as the clinical signs and treatment of the toxicological effects caused by its venomous bite.

KEYWORDS: *Vipera palaestinae*, snakes, snake venom.

INTRODUCCIÓN

La especie *Vipera palaestinae* (Werner, 1938) es una de las serpientes venenosas presentes en Israel, Jordania, Líbano y Siria¹. En Israel se producen unos 100-300 casos de mordedura al año por esta especie^{2,3}. *V. palaestinae* es una víbora con una longitud media de 80 cm que pertenece a la subfamilia Viperinae de la familia Viperidae (Fig. 1). Antiguamente se le consideraba una subespecie de *Vipera xanthina* (Gray, 1849): *Vipera xanthina palaestinae* (Mertens, 1952). Más recientemente, estudios filogenéticos de biología molecular han concluido que debe considerarse una especie del género *Daboia*⁴ (propuesto ya por Obst⁵ en 1983), algo que ha sido aceptado por algunos autores que la identifican como *Daboia palaestinae*⁶, si bien la mayoría sigue refiriéndose a ella como *V. palaestinae*⁷.



Figura 1. *Vipera palaestinae* (Werner, 1938).

En el presente trabajo se hace una descripción de los distintos componentes del veneno de este ofidio, de la clínica descrita en casos de envenenamiento por mordedura en el hombre y en animales, así como del tratamiento de la intoxicación.

EL VENENO DE *V. PALAESTINAE*

En general, el veneno de las víboras se produce, almacena y distribuye en un aparato especializado de la mandíbula superior que dispone de glándulas de secreción especializadas: una glándula principal y una glándula accesoria⁸. La glándula principal vacía el vene-

¹ René Pita Pita, Cte. Farmacéutico. Escuela Militar de Defensa NBQ.

² Julián Tomás Mingo Regulez, Tcol. Médico. Cuartel General del Mando de Canarias.

³ Tomás Jacinto Ruiz Ibáñez, Cte. Médico. Regimiento de Caballería Lusitania núm. 8.

⁴ José Ricardo Notario Pérez, Cap. Médico. Cuartel General del Mando de Artillería Antiaérea.

⁵ María del Carmen Ruiz Moreno, Tte. Enfermera. V Batallón de Helicópteros de Transporte (FAMET).

⁶ Diego Lozano Benito, Tte. Veterinario. Agrupación de Sanidad 2.

⁷ Fernando Vega Alonso, Alf. Enfermero. Regimiento de Artillería Lanzacohetes de Campaña 62.

⁸ Pablo Martín-Villaseñor López, Alf. Enfermero. Cuartel General de la Comandancia General de Baleares.

⁹ Enrique Lillo Gutiérrez, Stte. CRCAB. Agrupación de Sanidad 1.

Nota: Durante la elaboración de este trabajo todos los autores formaban parte de la USAN en la Operación Libre Hidalgo IX en el Líbano.

Dirección para correspondencia: Cte. René Pita, Departamento de Defensa Química, Escuela Militar de Defensa NBQ, 28240 Hoyo de Manzanares (Madrid). Correo electrónico: renepita@telefonica.net

Recibido: 27 de octubre de 2009

Aceptado: 8 de enero de 2010

no a través de un conducto primario en la glándula accesoria, desde donde alcanza la base del colmillo tubular a través de un conducto secundario. Las glándulas de veneno de las víboras se encuentran al lado de la mandíbula superior, detrás de los ojos. Al morder, los músculos las comprimen y el veneno es inyectado en la presa. Cuando el veneno se libera de forma manual, por extracción u «ordeño», o bien por ataque a una presa, de forma inmediata se inicia la síntesis de proteínas en la glándula principal con el fin de reponer el veneno⁹⁻¹¹. La reposición del veneno se completa en unos 16 días aproximadamente. La presencia de metalopeptidasas en el veneno de las víboras podría hacer pensar que éstas podrían inducir una autólisis endógena de los propios componentes del veneno. Sin embargo, esta acción es inhibida por una acidificación del mismo durante el almacenamiento glandular, que inhibe la acción de estas enzimas⁸.

El veneno presente en los ofidios tiene como objetivo inmovilizar a sus presas, evitando que éstas huyan o contraataquen. Normalmente esto se consigue inhibiendo el sistema locomotor o provocando una hipotensión arterial. Todos estos venenos se caracterizan por ser mezclas complejas de péptidos y proteínas que también tienen efectos tóxicos muy complejos en sus presas y en el hombre. De hecho, a pesar de que la mordedura por *V. palaestinae* sea frecuente en algunos países de Oriente Próximo, sorprende que la composición del veneno no esté completamente determinada e incluso que la descripción de casos de mordeduras en publicaciones biomédicas sea más bien escasa.

En el veneno de *V. palaestinae* se han descrito unos 30 componentes distintos (enzimas y toxinas), aunque de muchos de ellos se desconoce todavía su estructura química y su mecanismo de acción toxicológico. Entre los principales componentes se encuentran metalopeptidasas, una L-aminoácido oxidasa (LAAO) y una fosfolipasa A₂ (PLA₂), que se consideran los principales responsables de la alteración de los mecanismos hemostáticos y efectos hemotóxicos en el envenenamiento por mordedura de *V. palaestinae*.

Metalopeptidasas

Las metalopeptidasas (peptidasas cuya actividad catalítica depende de la presencia de un ión metálico, normalmente Zn⁺²) de venenos de serpientes actúan sobre el endotelio vascular y se asocian con la aparición de hemorragias a nivel local y sistémico, de ahí que se denominen también hemorraginas. De hecho, las primeras publicaciones sobre mordeduras de *V. palaestinae* ya apuntaban a que la hemorragia es el principal problema del envenenamiento por la mordedura¹². Lo mismo ocurre con los primeros estudios sobre los componentes del veneno de la serpiente y ensayos *in vitro*, en los que se veía que más del 80% de la actividad del veneno era hemorrágica, inhibiendo la formación de trombina a partir de protrombina, interfiriendo en la vía extrínseca de la coagulación a nivel del factor III (tromboplastina), inhibiendo la agregación plaquetaria y actuando a nivel del fibrinógeno y de la fibrina¹³⁻¹⁵.

Las metalopeptidasas de 20 a 70 kDa presentan fundamentalmente actividad enzimática fibrinolítica y fibrinogenolítica que degradan la cadena A α del fibrinógeno¹⁶⁻¹⁹. Ovadia²⁰ ha descrito tres metalopeptidasas de unos 60 kDa en el veneno de *V. palaestinae*. Se ha demostrado que las metalopeptidasas pueden alterar la actividad plaquetaria y la de los factores de la coagulación a distintos niveles. En concreto, metalopeptidasas presentes en el veneno de serpientes

de la familia Viperidae y Crotalinae inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP^{15,17}. Dos de las metalopeptidasas aisladas por Ovadia presentan también actividad proteolítica (gelatinasa y caseinasa)²⁰.

L-Aminoácido oxidasa (LAAO)

El veneno de *V. palaestinae* contiene una LAAO de 130 kDa^{21,22}. Las LAAO de algunas especies del género *Vipera* han mostrado tener actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria^{23,24}. Las LAAO catalizan la desaminación de L-aminoácidos para dar lugar a los α -cetoácidos correspondientes, peróxido de hidrógeno y amoniaco. Se desconoce, sin embargo, el mecanismo de acción por el cual las LAAO inhiben la agregación plaquetaria.

Fosfolipasa A₂ (PLA₂)

Las fosfolipasas A₂ (PLA₂) son enzimas que hidrolizan glicerosfosfolípidos en la posición *sn*-2 del glicerol, dando lugar a fosfolípidos y ácidos grasos. Estas enzimas son uno de los principales componentes de los venenos de serpientes y presentan actividades muy variadas: neurotóxicas, miotóxicas, cardiopépticas y anticoagulantes, entre otras^{25,26}. Pero no todas las PLA₂ presentan todas estas actividades, sino que cada una presenta una actividad específica. Puesto que las más de 280 PLA₂ conocidas presentan una coincidencia del 40-99% en la secuencia de aminoácidos, queda clara la dificultad para establecer una relación entre su estructura y el mecanismo de acción toxicológico^{25,27}.

La acción anticoagulante de las PLA₂ presentes en el veneno de la especie *Naja nigricollis* es independiente de su actividad enzimática, interaccionando directamente con factores de la coagulación^{25,27-29}. Sin embargo, a una acción similar en el proceso de coagulación que pudiese tener la PLA₂ de *V. palaestinae* no se debe descartar la actividad enzimática, ya que la conversión de protrombina en trombina por la acción del factor Xa y Va en presencia de iones calcio se lleva a cabo en fosfolípidos de membrana plaquetaria. Igualmente, la activación del factor X por la vía intrínseca de la coagulación tiene lugar en la superficie fosfolipídica de la membrana plaquetaria. La PLA₂ de *V. palaestinae* es un complejo heterodimérico en el que una subunidad ácida es la propia enzima y la subunidad básica es una proteína no enzimática, ambas de unos 15 kDa³⁰⁻³³. La coadministración de ambas en estudios *in vivo* ha mostrado un efecto tóxico sinérgico. Sin embargo, su mecanismo de acción sobre la coagulación es todavía desconocido^{30,34}.

Otras enzimas y toxinas que actúan sobre la hemostasia

No se debe descartar que, al igual que ocurre con otras especies del género *Vipera*, en el veneno de *V. palaestinae* puedan existir también componentes que en vez de inhibir la coagulación promuevan la misma, como es el caso de activadores de factores V, X y protrombina^{19,35-46}. La generación de trombina y el consumo de factores de la coagulación puede dar lugar a una coagulación intravascular diseminada (CID), con la aparición de hemorragias y de trombosis obstructivas de la microcirculación. Aroch et al⁷ observaron hiper-

coagulación por una acción combinada de activación de trombina, factor XIIIa y plasmina en 39 perros intoxicados por mordedura de *V. palaestinae*. No se conoce el mecanismo exacto por el que se induce la coagulación y la fibrinólisis, pero la presencia de serín-peptidasas y fosfolipasas que alteran la coagulación, fibrinólisis y agregación plaquetaria puede dar lugar a hipercoagulación, con el consiguiente consumo de factores, y producir CID^{37,39}. Igualmente, metalopeptidasas de 50-70 kDa son capaces de activar el factor X o la protrombina^{16,38}.

Nucleósidos con bases purínicas

Desde hace algunos años, la toxicología ha empezado a descubrir la importancia de los nucleósidos con bases purínicas en los efectos tóxicos de los venenos de las serpientes y se plantea incluso que el mecanismo de acción de ciertas enzimas presentes en los venenos puede ser la generación de bases purínicas en las presas⁴⁷. Algunos autores incluso describen estos nucleósidos como toxinas «elegantes» ya que son sustancias endógenas presentes en todas las presas, por lo que no se desarrollan mecanismos de resistencia frente a las mismas.

Los nucleósidos con bases purínicas contribuyen a la inmovilización de la presa provocando parálisis e hipotensión arterial y favorecen su posterior digestión. La adenosina, a través de receptores A₁, inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y la liberación de neurotransmisores excitatorios en el sistema nervioso central, mientras que por interacción con receptores A₂ induce hipotensión. La inosina potencia además la acción vasodilatadora a nivel coronario de la adenosina. Tanto la inosina como la adenosina activan receptores A₃, liberando sustancias que aumentan la permeabilidad vascular. La presencia de 5'-nucleotidasas, fosfodiesterasas y fosfomonoesterasas en el veneno de *V. palaestinae* podría permitir la producción de bases purínicas en la presa o incluso generar adenosina a partir de nucleótidos presentes en el propio veneno^{10,47-53}.

Hialuronidasas

Las hialuronidasas degradan componentes de la matriz extracelular y del tejido conectivo de los vasos sanguíneos, facilitando la diseminación del veneno y produciendo una lesión tisular local en el lugar de la mordedura⁵⁴.

INTOXICACIONES POR MORDEDURA DE *V. PALAESTINAE*

Como se ha visto en el apartado anterior, los distintos componentes, tanto enzimas como toxinas, presentes en el veneno de *V. palaestinae* así como su mecanismo de acción toxicológico son todavía poco conocidos. Por otro lado, la cantidad de veneno y la concentración de cada componente del mismo en una determinada especie de ofidio puede variar en función de muchos factores, entre los cuales se incluye la edad, el sexo, la localización geográfica, la dieta y la época del año⁵⁵⁻⁶⁰, si bien algunos autores cuestionan la influencia de los dos últimos factores⁶¹. Todo esto y las circunstancias específicas de cada caso hace que sea difícil determinar la cantidad

de veneno inyectada por la víbora y, por tanto, la evolución que presentará el paciente. Algunos autores indican que la cantidad inyectada en una mordedura de serpiente suele variar entre el 10 y el 50% de la capacidad de la glándula⁶², aunque en algunos casos puede ser incluso nula por un mal funcionamiento del aparato mecánico de administración⁵⁷.

Los escasos estudios epidemiológicos realizados tanto en el hombre como en animales domésticos muestran que los efectos tóxicos de la mordedura de *V. palaestinae* son fundamentalmente a nivel local, provocando una lesión tisular, y no sistémicos, con una mortalidad que varía entre el 0 y el 15%^{2,3,7,12,63-68}. La muerte, en la mayoría de los casos, se produce por shock hipovolémico y hemorragias internas. Se recomienda monitorizar al paciente al menos durante 72 horas después de la mordedura, puesto que se ha descrito la aparición de efectos tóxicos graves varias horas después de la mordedura^{68,69}. Durante este periodo de observación, las pruebas analíticas de coagulación, hemograma y bioquímica permitirán detectar a tiempo la aparición de coagulopatías o shock hipovolémico. El tiempo de protrombina y, en menor medida, el tiempo parcial de tromboplastina activada se han visto aumentado en algunos casos moderados y graves de intoxicación por mordedura por *V. palaestinae*^{7,12,66,67,70}. La trombocitopenia es frecuente en casos graves descritos de mordedura en el hombre y en animales^{7,12,63-67,70-74}. Winkler et al⁷⁵ observaron también una correlación entre la disminución de los niveles de colesterol en suero y la gravedad de la intoxicación, presuntamente debido a la acción de PLA₂ que altera el metabolismo y transporte de las lipoproteínas.

Tras una mordedura, de forma inmediata se produce dolor intenso y hemorragia en el lugar de penetración de los colmillos, así como edema local por un efecto directo sobre la permeabilidad vascular en la zona afectada, que continúa con una liberación de mediadores del proceso inflamatorio^{2,3,7,12,63-68,70,72,74,76-80}. En casos graves, el cuadro edematoso-inflamatorio puede dar lugar a shock hipovolémico o a un síndrome compartimental por aumento de la presión en las celdas fasciales de los miembros afectados, que a su vez puede degenerar en una necrosis del tejido muscular y nervioso (contractura isquémica de Volkman)^{3,67,69,74}. También es frecuente que se observen hemorragias locales y, en menor medida, mionecrosis e infecciones que se relacionan con la presencia de bacterias en el veneno. En cuanto a los efectos sistémicos descritos en casos graves de intoxicación, se han observado hemorragias, coagulopatías, alteraciones hemodinámicas y shock anafiláctico. A pesar de que no se ha identificado ninguna toxina con actividad específicamente cardiotoxica, se han descrito casos de arritmias en personas y animales intoxicados por mordedura de *V. palaestinae* que podrían ser consecuencia directa de algún componente del veneno sobre el tejido cardíaco^{2,3,12,63,64,66,67,70,73,78,80,81}. Los cuadros de intoxicación sistémica leve o moderada cursan con hipotensión arterial acompañada de náuseas, vómitos, diarrea, mareo y dolor abdominal. Su aparición durante los primeros minutos tras la mordedura podría no ser debida a la acción del veneno sino al miedo del paciente a las consecuencias de la misma.

TRATAMIENTO

Puesto que los efectos de la intoxicación son sobre todo a nivel local se debe tranquilizar al paciente e inmovilizar la zona afectada.



Figura 2. Aplicación de repelente de serpientes en un refugio de la Base Miguel de Cervantes (Líbano).

Algunas técnicas de primeros auxilios para evitar la dispersión sistémica del veneno pueden dar lugar a complicaciones graves. Por ejemplo, se han descrito casos en los que la aplicación de un torniquete durante varias horas fue la responsable de la amputación final del miembro afectado⁸². La simple aplicación de un vendaje compresivo firme que impida el flujo linfático es más eficaz y tiene menos complicaciones que un torniquete^{3,12,83,84}. Sin embargo, en el caso de mordeduras por *V. palaestinae* no está indicado el uso de métodos de inmovilización por presión, con el fin de evitar complicaciones por inflamación y necrosis local.

Los sistemas de extracción o aspiración de veneno únicamente han demostrado ser capaces de extraer una pequeña cantidad de veneno cuando se aplican rápidamente, pero, sobre todo en los venenos de serpientes que tienen efectos tisulares a nivel local, su uso puede aumentar la lesión en la zona de la mordedura^{68,85-88}. Por todo esto, su uso no está indicado frente a la mordedura de *V. palaestinae*. Tampoco está demostrada la eficacia de otras técnicas como la aplicación de descargas eléctricas o la aplicación de hielo (crioterapia) en la zona de la mordedura, que también podrían agravar la lesión local.

El tratamiento de la intoxicación es de tipo sintomático y de soporte, mediante el uso de analgésicos y antiinflamatorios, evitando aquellos que *a priori* puedan afectar la agregación plaquetaria y la hemostasia (p. ej. el uso de salicilatos si hay riesgo de hemorragia). Se recomienda desinfectar la herida y la profilaxis antitetánica, mientras que el uso preventivo de antibióticos de amplio espectro es motivo de controversia^{74,89-91}. Se debe también controlar la presión intracompartimental en las celdas fasciales del miembro afectado con el fin de evitar la aparición de síndrome compartimental. Una presión intracompartimental superior a 35-40 mm Hg durante varias horas implicaría un tratamiento quirúrgico (fasciotomía), ya que en caso contrario puede dar lugar a lesiones irreversibles.

El único tratamiento antidótico de la intoxicación consiste en utilizar el antiveneno o suero antiofídico. Sin embargo, puesto que los efectos son fundamentalmente a nivel local y dados los importantes riesgos de aparición de enfermedad del suero o reacción anafiláctica, su uso está indicado cuando estén presentes signos de intoxicación sistémica⁶⁴. De hecho, Shemesh *et al.*⁶⁸ observaron

complicaciones por la administración del suero en un 44% de los pacientes tratados.

Finalmente, es importante mencionar las medidas preventivas para evitar mordeduras basadas en el control de la población de serpientes, de las cuales cabe destacar las siguientes: medidas físicas de captura o barreras de protección; el control ecológico, mediante la alteración del hábitat natural de la población; el control biológico, mediante depredadores de serpientes (p. ej. mangostas) o mediante el uso de parásitos o microorganismos que afecten a una determinada especie, y el control químico, a través del uso de repelentes, como el Snake-A-Way® (una mezcla de naftaleno y azufre) empleado por la Sanidad Militar en los refugios de la Base Miguel de Cervantes y de las demás posiciones españolas en el sur del Líbano (Fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Coppola M, Hogan DE. Venomous snakes of Southwest Asia. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 230-236.
2. Ben Abraham R, Winkler E, Eshel G, Barzilay Z, Paret G. Snakebite poisoning in children—a call for unified clinical guidelines. *Eur J Emerg Med* 2001; 8: 189-192.
3. Paret G, Ben-Abraham R, Ezra D, Shrem D, Eshel G, Vardi A, *et al.* *Vipera palaestinae* snake envenomations: experience in children. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 683-687.
4. Lenk P, Kalyabina S, Wink M, Joger U. Evolutionary relationships among the true vipers (Reptilia: Viperidae) inferred from mitochondrial DNA sequences. *Mol Phylogenet Evol* 2001; 19: 94-104.
5. Obst FJ. Zur Kenntnis der Schlangengattung *Vipera*. *Zoologische Abhandlungen / Staatliches Museum für Tierkunde in Dresden* 1983; 38: 229-235.
6. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 37.
7. Aroch I, Yas-Natan E, Kuzi S, Segev G. Haemostatic abnormalities and clinical findings in *Vipera palaestinae*-envenomed dogs. *Vet J* 2009; en prensa.
8. Weinstein SA, Smith TL, Kardong KV. Reptile venom glands: form, function, and future. En: Mackessy SP (ed). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2010: 65-91.
9. Kochva E. The origin of snakes and evolution of the venom apparatus. *Toxicon* 1987; 25: 65-106.
10. Oron U, Bdolah A. Intracellular transport of proteins in active and resting secretory cells of the venom gland of *Vipera palaestinae*. *J Cell Biol* 1978; 78: 488-502.
11. Rotenberg D, Bamberger ES, Kochva E. Studies on ribonucleic acid synthesis in the venom glands of *Vipera palaestinae* (Ophidia, Reptilia). *Biochem J* 1971; 121: 609-612.
12. Efrati P, Reif L. Clinical and pathological observations on sixty-five cases of viper bite in Israel. *Am J Trop Med Hyg* 1953; 2: 1085-1108.
13. De Vries A, Gitter S. The action of *Vipera xanthina palestinae* venom on blood coagulation *in vitro*. *Brit J Haematol* 1957; 3: 379-386.
14. Gitter S, Kochwa S, De Vries A, Leffkowitz M. Studies on electrophoretic fractions of *Vipera xanthina palestinae* venom. *Am J Trop Med Hyg* 1957; 6: 180-189.
15. Grotto L, Jerushalmy Z, De Vries A. Effect of purified *Vipera palestinae* hemorrhagin on blood coagulation and platelet function. *Thromb Diath Haemorrh* 1969; 22: 482-495.
16. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 61.
17. Kamiguti AS. Platelets as targets of snake venom metalloproteinases. *Toxicon* 2005; 45: 1041-1049.
18. Leonardi A, Fox JW, Trampuš-Bakija A, Križaj I. Ammodytase, a metalloprotease from *Vipera ammodytes ammodytes* venom, possesses strong fibrinolytic activity. *Toxicon* 2007; 49: 833-842.
19. Samel M, Vija H, Subbi J, Siigur J. Metalloproteinase with factor X activating and fibrinolytic activities from *Vipera berus berus* venom. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2003; 135: 575-582.
20. Ovadia M. Isolation and characterization of three hemorrhagic factors from the venom of *Vipera palaestinae*. *Toxicon* 1978; 16: 479-487.

Envenenamiento por mordedura de *Vipera palaestinae* (Werner, 1938)

21. Kochwa S, Perlmutter C, Gitter S, Rechin J, De Vries A. Studies on *Vipera palaestinae* venom fractionation by ion exchange chromatography. *Am J Trop Med Hyg* 1960; 9: 374-380.
22. Shaham N, Bdolah A. L-Amino acid oxidase from *Vipera palaestinae* venom: purification and assay. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 1973; 46: 691-698.
23. Samel M, Vija H, Rönnholm G, Siigur J, Kalkkinen N, Siigur E. Isolation and characterization of an apoptotic and platelet aggregation inhibiting L-amino acid oxidase from *Vipera berus berus* (common viper) venom. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1764: 707-714.
24. Tõnismägi K, Samel M, Trummal K, Rönnholm G, Siigur J, Kalkkinen N, et al. L-Amino acid oxidase from *Vipera lebetina* venom: isolation, characterization, effects on platelets and bacteria. *Toxicon* 2006; 48: 227-237.
25. Kini RM. Excitement ahead: structure, function and mechanism of snake venom phospholipase A₂ enzymes. *Toxicon* 2003; 42: 827-840.
26. Tan PTJ, Khan AM, Brusica V. Bioinformatics for venom and toxin sciences. *Brief Bioinform* 2003; 4: 53-62.
27. Kini RM. Anticoagulant proteins from snake venoms: structure, function and mechanism. *Biochem J* 2006; 397: 377-387.
28. Stefansson S, Kini RM, Evans HJ. The inhibition of clotting complexes of the extrinsic coagulation cascade by the phospholipase A₂ isoenzymes from *Naja nigricollis* venom. *Thromb Res* 1989; 55: 481-491.
29. Stefansson S, Kini RM, Evans HJ. The basic phospholipase A₂ from *Naja nigricollis* venom inhibits the prothrombinase complex by a novel nonenzymatic mechanism. *Biochemistry* 1990; 29: 7742-7746.
30. Križaj I, Bdolah A, Gubenšek F, Benčina P, Pungercar J. Protein and cDNA structures of an acidic phospholipase A₂, the enzymatic part of an unusual, two-component toxin from *Vipera palaestinae*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227: 374-379.
31. Ovadia M, Kochva E, Moav B. Purification and partial characterization of lethal synergistic components from the venom of *Vipera palaestinae*. *Toxicon* 1977; 15: 549-560.
32. Shiloah J, Klibansky C, De Vries A, Berger A. Phospholipase B activity of a purified phospholipase A from *Vipera palaestinae* venom. *J Lipid Res* 1973; 14: 267-278.
33. Simon T, Bdolah A, Kochva E. The two-component toxin of *Vipera palaestinae*: contribution of phospholipase A to its activity. *Toxicon* 1980; 18: 249-259.
34. Kordiš D, Bdolah A, Gubenšek F. Positive Darwinian selection in *Vipera palaestinae* phospholipase A₂ genes is unexpectedly limited to the third exon. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 613-619.
35. Boffa MC, Boffa GA. Correlations between the enzymatic activities and the factors active on blood coagulation and platelet aggregation from the venom of *Vipera aspis*. *Biochim Biophys Acta* 1974; 354: 275-290.
36. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 95-102.
37. Kini RM. Serine proteases affecting blood coagulation and fibrinolysis from snake venoms. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34: 200-204.
38. Morita T. Proteases which activate factor X. En: Bailey GS (ed.). *Enzymes from snake venom*. Fort Collins, Colorado, 1998: 179-208.
39. Petrovan R, Tans G, Rosing J. Proteases activating prothrombin. En: Bailey GS (ed.). *Enzymes from snake venom*. Fort Collins, Colorado, 1998: 227-252.
40. Samel M, Siigur J. Medium molecular weight factor X activating enzyme from *Vipera berus berus* venom. *Toxicon* 1995; 33: 41-52.
41. Siigur J, Aaspõllu A, Tõnismägi K, Trummal K, Samel M, Vija H, et al. Proteases from *Vipera lebetina* venom affecting coagulation and fibrinolysis. *Haemostasis* 2001; 31: 123-132.
42. Siigur E, Tõnismägi K, Trummal K, Samel M, Vija H, Subbi J, et al. Factor X activator from *Vipera lebetina* snake venom, molecular characterization and substrate specificity. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1568: 90-98.
43. Tans G, Rosing J. Snake venom activators of factor X: an overview. *Haemostasis* 2001; 31: 225-233.
44. Tokunaga F, Iwanaga S. Proteases activating factor V. En: Bailey GS (ed.). *Enzymes from snake venom*. Fort Collins, Colorado, 1998: 209-225.
45. Yamada D, Sekiya F, Morita T. Prothrombin and factor X activator activities in the venoms of Viperidae snakes. *Toxicon* 1997; 35: 1581-1589.
46. Yukelson LY, Tans G, Thomassen MCLGD, Hemker HC, Rosing J. Procoagulant activities in venoms from central Asian snakes. *Toxicon* 1991; 29: 491-502.
47. Aird SD. Ophidian envenomation strategies and the role of purines. *Toxicon* 2002; 40: 335-393.
48. Aird SD. The role of purine and pyrimidine nucleosides in snake venoms. En: Mackessy SP (ed). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2010: 393-419.
49. Brown RS, Brown MB, Bdolah A, Kochva E. Accumulation of some secretory enzymes in venom glands of *Vipera palaestinae*. *Am J Physiol* 1975; 229: 1675-1679.
50. Dhananjaya BL, Vishwanath BS, D'Souza JM. Snake venom nucleases, nucleotidases, and phosphomonoesterases. En: Mackessy SP (ed). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2010: 155-171.
51. Levy Z, Bdolah A. Multiple molecular forms of snake venom phosphodiesterase from *Vipera palaestinae*. *Toxicon* 1976; 14: 389-391.
52. Nakar O, Ovadia M, Kochva E. Isolation and characterization of a proteolytic factor from the venom of *Vipera palaestinae*. *Toxicon* 1986; 24: 293-304.
53. Tan NH, Ponnudurai G. A comparative study of the biological properties of venoms from snakes of the genus *Vipera* (true adders). *Comp Biochem Physiol B* 1990; 96: 683-688.
54. Kemparaju K, Girish KS, Nagaraju S. Hyaluronidases, a neglected class of glycosidases from snake venom: beyond a spreading factor. En: Mackessy SP (ed). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2010: 237-258.
55. Arıkan H, Alpagut-Keskin N, Çevik E, Ilgaz Ç. Age-dependent variations in the venom proteins of *Vipera xanthina* (Gray, 1849) (Ophidia: Viperidae). *Türkiye Parazit Derg* 2006; 30: 163-165.
56. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 70-73.
57. Kochva E. A quantitative study of venom secretion by *Vipera palaestinae*. *Am J Trop Med Hyg* 1960; 9: 381-390.
58. Kochva E. Venomous snakes of Israel: ecology and snakebite. *Public Health Rev* 1998; 26: 209-232.
59. Latifi M. Variation in yield and lethality of venoms from Iranian snakes. *Toxicon* 1984; 22: 373-380.
60. Mackessy SP. The field of reptile toxinology: snakes, lizards, and their venoms. En: Mackessy SP (ed). *Handbook of venoms and toxins of reptiles*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, 2010: 3-23.
61. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 72.
62. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 55.
63. Aroch I, Harrus S. Retrospective study of the epidemiological, clinical, haematological and biochemical findings in 109 dogs poisoned by *Vipera xanthina palaestinae*. *Vet Rec* 1999; 144: 532-535.
64. Bentur Y, Raikhlin-Eisenkraft B, Galperin M. Evaluation of antivenom therapy in *Vipera palaestinae* bites. *Toxicon* 2004; 44: 53-57.
65. Efrati, P. Clinical manifestations and treatment of viper bite in Israel. *Toxicon* 1969; 7: 29-31.
66. Segev G, Ohad DG, Shipov A, Kass PH, Aroch I. Cardiac arrhythmias and serum cardiac troponins in *Vipera palaestinae* envenomation in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 106-113.
67. Segev G, Shipov A, Klement E, Harrus S, Kass P, Aroch I. *Vipera palaestinae* envenomation in 327 dogs: a retrospective cohort study and analysis of risk factors for mortality. *Toxicon* 2004; 43: 691-699.
68. Shemesh IY, Kristal C, Langerman L, Bourvin A. Preliminary evaluation of *Vipera palaestinae* snake bite treatment in accordance to the severity of the clinical syndrome. *Toxicon* 1998; 36: 867-873.
69. Kuzbari R, Seidler D, Deutinger M. Lokale Komplikationen nach einem Giftschlangenbiß. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1994; 26: 48-50.
70. Aroch I, Segev G, Klement E, Shipov A, Harrus S. Fatal *Vipera xanthina palaestinae* envenomation in 16 dogs. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46: 268-272.
71. Bentur Y, Zveibel F, Adler M, Raikhlin B. Delayed administration of *Vipera xanthina palaestinae* antivenin. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 257-261.
72. Djaldetti M, Har-Zahav L, Lewinski U, Gafter U. Ultrastructural alterations of peripheral blood cells due to *Vipera palaestinae* snake bite. *Toxicon* 1977; 15: 379-384.
73. Leisner S, Aroch I, Perl S, Levin-Harrus T, Harrus S. Acute myocardial necrosis associated with *Vipera xanthina palaestinae* bite in a dog. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 1999; 54: 81-85.
74. Michal MT, Eran L. Suspected *Vipera palaestinae* envenomation in three cats. *Vet Hum Toxicol* 1999; 41: 145-148.
75. Winkler E, Chovers M, Almog S, Pri-Chen S, Rotenberg M, Tirosh M, et al. Decreased serum cholesterol level after snake bite (*Vipera palaestinae*) as a marker of severity of envenomation. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 774-778.

76. Ben-Ami M, Hagher H, Katzuni E, Arens R. Recovery from multiple bites by *Vipera xanthina palestinae*. Clin Pediatr (Phila) 1982; 21: 599.
77. Bentur Y, Cahana A. Unusual local complications of *Vipera palaestinae* bite. Toxicon 2003; 41: 633-635.
78. Blum A, Tatur I, Simsolo C. *Vipera palaestinae* envenomation-induced bradycardia (carta al editor). Eur J Intern Med 2004; 15: 134.
79. Lurie Y, Bentur Y. *Vipera palaestinae* bite and serum sickness during pregnancy. J Emerg Med 2009; en prensa.
80. Yeruham I, Avidar Y. Lethality in a ram from the bite of a Palestine viper (*Vipera xanthina palestinae*). Vet Hum Toxicol 2002; 44: 26-27.
81. Hoffman A, Levi O, Orgad U, Nyska A. Myocarditis following envenoming with *Vipera palaestinae* in two horses. Toxicon 1993; 31: 1623-1628.
82. White J. Ophidian envenomation; a South Australian perspective. Records of the Adelaide Children's Hospital 1981; 2: 311-421.
83. Pérez A, Presa MJ, Lacasa J, García R. Manual de animales peligrosos, tóxicos y ponzoñosos. Madrid: Ministerio de Defensa, 2007: 28.
84. Sutherland SK, Coulter AR, Harris RD. Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite. Lancet 1979; 1:183-186.
85. Alberts MB, Shalit M, LoGalbo F. Suction for venomous snakebite: a study of «mock venom» in a human model. Ann Emerg Med 2004; 43: 181-186.
86. Bush SP. Snakebite suction devices don't remove venom: they just suck. Ann Emerg Med 2004; 43: 187-188.
87. Bush SP, Hegewald KG, Green SM, Cardwell MD, Hayes WK. Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after rattlesnake envenomation in a porcine model. Wilderness Environ Med 2000; 11: 180-188.
88. Repetto M. Toxicología fundamental, 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997: 377.
89. Bentur Y, Raikhlin B. Suspected *Vipera palaestinae* envenomation in three cats (carta al editor). Vet Hum Toxicol 1999; 41: 406-407.
90. Chippaux JP. Snake venoms envenomations. Malabar, Florida: Krieger Publishing Company, 2006: 237.
91. Michal MT, Eran L. Suspected *Vipera palaestinae* envenomation in three cats (carta al editor). Vet Hum Toxicol 1999; 41: 407.