
INSTITUTO CLODOMIRO PICADO: CIENCIA Y TECNOLOGÍA ENDÓGENAS EN LA SOLUCIÓN DE UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN CENTROAMÉRICA

JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ y GUSTAVO ROJAS

El accidente ofídico representa un importante problema de salud pública en Centroamérica. En Costa Rica, por ejemplo, ocurren alrededor de 600 mordeduras por serpientes en humanos anualmente (Gutiérrez, 1995), en tanto que en el conjunto de la región centroamericana esta cifra puede ascender a 3000 casos. Estos envenenamientos afectan fundamentalmente a la población de trabajadores rurales, sobretodo a campesinos jóvenes. Los efectos fisiopatológicos de los envenenamientos son complejos y varían de acuerdo al grupo zoológico al que pertenece el ofidio agresor. Mordeduras por serpientes de la familia Viperidae se caracterizan por un pronunciado cuadro de efectos en el sitio de la mordedura, caracterizados por necrosis de piel y músculo, hemorragia e inflamación; además, estos venenos inducen alteraciones sistémicas como sangrado, alteraciones en la coagulación, choque cardiovascular e insuficiencia renal (Bolaños, 1982; Gutiérrez, 1995). Por otra parte, los envenenamientos por mordeduras de serpientes coral, clasificadas en la familia Elapidae, se

caracterizan por sus efectos neurotóxicos, con parálisis de diversos músculos que pueden incluir los respiratorios (Bolaños, 1982; Gutiérrez, 1995). Los envenenamientos severos, de no ser adecuadamente tratados, pueden causar la muerte del paciente o, alternativamente, en el caso de serpientes vipéridas, ocasionar importantes secuelas como pérdida de tejido, disfunción de la extremidad mordida o amputación.

Durante la primera mitad de este siglo, el Dr Clodomiro Picado Twilight, trabajando en el Hospital San Juan de Dios en Costa Rica, desarrolló una importante labor pionera en el estudio de las serpientes y sus venenos y en la introducción del uso de los antivenenos, o sueros antiofídicos, en el tratamiento de estos accidentes en Centroamérica (Picado, 1931). En las décadas de 1920 y 1930, el Dr Picado estimuló la importación de antivenenos de Brasil, cuyo uso demostró la eficacia de este producto inmunobiológico en el tratamiento de esta patología. No obstante, se ha demostrado claramente que existe una importante variación geográfica, tanto

inter- como intraespecífica, en la composición y propiedades de los venenos (Jiménez-Porras, 1964; Gutiérrez *et al.*, 1980), por lo que se hacía necesaria la producción de antivenenos específicos contra los venenos de serpientes centroamericanas.

El Programa de Sueros Antiofídicos y los orígenes del Instituto Clodomiro Picado

En la década de los 60 se dio un importante esfuerzo interinstitucional en Costa Rica, mediante la participación del Ministerio de Salubridad, la Universidad de Costa Rica y la Embajada de los Estados Unidos de Norteamérica. Dicho esfuerzo, en el que se dio una integración productiva y de cooperación entre estas entidades, se centró alrededor de lo que se denominó "Programa de Sueros Antiofídicos", liderado por los Dres. Róger Bolaños Herrera y Herschell Flowers (Gutiérrez *et al.*, 1990). El objetivo principal de este Programa era la producción de sueros antiofídicos en Costa Rica, y en 1967 se logró producir los pri-

PALABRAS CLAVES / Salud / Ciencia Endógena / Envenenamiento / Serpientes / Antivenenos /

José María Gutiérrez es Microbiólogo y tiene un Doctorado en Ciencias Fisiológicas. Ha sido investigador del Instituto Clodomiro Picado desde 1977 y profesor de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica. Fungió como Director del Instituto desde 1988 hasta 1996 y actualmente es investigador y coordinador de la División de Investigación. Sus actividades de investigación han girado alrededor del estudio de la bioquímica y mecanismo de acción de toxinas de venenos de serpientes costarricenses, en particular de aquellas que inducen mionecrosis y hemorragia. Además, ha trabajado en el estudio de la capacidad neutralizante de los antivenenos y en el mejoramiento de estos productos.

Gustavo Rojas Céspedes es el Director del Instituto Clodomiro Picado. Microbiólogo con estudios de posgrado en Inmunología y Toxinología, ha trabajado en el Instituto desde 1984, así como en la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica donde es docente de la cátedra de Inmunología. Durante varios años fue el Coordinador de la Sección de Desarrollo Tecnológico del Instituto. Sus actividades de investigación se relacionan con los estudios sobre la capacidad neutralizante de los antivenenos y con el desarrollo de nuevas metodologías para purificar industrialmente las inmunoglobulinas de caballo.

meros lotes de antivenenos polivalente y anticoral, para el tratamiento de los envenenamientos por serpientes de las familias Viperidae y Elapidae, respectivamente. El éxito del programa, y los excelentes resultados clínicos obtenidos con el uso de estos antivenenos en Costa Rica, plantearon la necesidad de fundar un Instituto para darle seguimiento a este esfuerzo nacional. A principios de 1970 se creó el Instituto Clodomiro Picado y en 1972 dicho Instituto pasó a la jurisdicción de la Universidad de Costa Rica como unidad de investigación adscrita a la Facultad de Microbiología (Gutiérrez *et al.*, 1990).

Los primeros años: gestación de un modelo integral en el enfrentamiento del problema del ofidismo

El Instituto Clodomiro Picado, desde sus orígenes, se planteó enfrentar el problema del ofidismo desde una perspectiva integral, que incluyera no sólo la producción de antivenenos, sino también la investigación científico-tecnológica, la extensión o acción social y la docencia universitaria de grado y posgrado. Esta concepción filosófica integral permitió soslayar, desde el inicio, el peligro de centrar todo el trabajo en la mera producción de antivenenos, sin un componente científico-tecnológico endógeno paralelo. Asimismo, esta concepción dio gran importancia no sólo a la generación de nuevo conocimiento, sino a la difusión de dicho conocimiento a la población general del país, con el fin de asegurar una adecuada prevención y manejo de las mordeduras de serpiente. En suma, el Instituto se abocó a enfrentar un problema de salud pública desde varios ángulos y en colaboración con otras instituciones públicas y privadas nacionales. Este marco filosófico, que ha sido guía del trabajo durante casi tres décadas, ha quedado plasmado en la misión del Instituto: "Solucionar el problema del ofidismo en Costa Rica, y contribuir al desarrollo biotecnológico nacional, mediante un esfuerzo de grupo que involucra actividades de producción, investigación, docencia y acción social".

Durante la década de los 70 el Instituto mantuvo una producción de alrededor de 10.000 frascos de antiveneno anuales, los cuales satisfacían plenamente las necesidades costarricenses. En esa época, la actividad de venta de bienes y prestación remunerada de servicios no era una actividad que se estimulara al interior de la Universidad, por lo que la producción de antivenenos se concebía básicamente desde una perspectiva de aporte social y no como una forma de generar recursos para financiar activida-

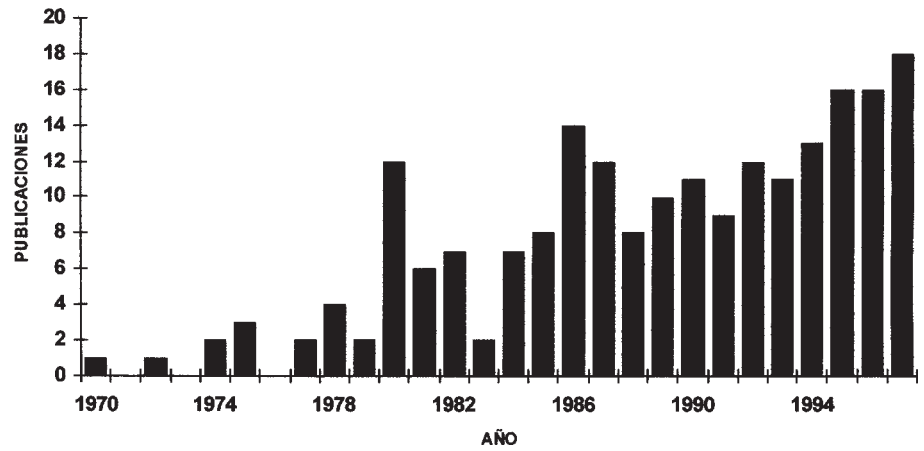


Figura 1. Número total de publicaciones científicas de los investigadores del Instituto Clodomiro Picado desde 1970 hasta 1997.

des de investigación, desarrollo y extensión. Paralelamente, a principios de los 70 se inició un programa de investigación científico-tecnológica en el Instituto, el cual estuvo orientado en sus inicios a un conocimiento de la distribución de las serpientes venenosas de Costa Rica y al estudio de las características inmunológicas de los venenos, con miras a mejorar las mezclas de inmunización utilizadas en la producción de los antivenenos. Asimismo, se inició la actividad de extensión y se integró un equipo inicial de docentes-investigadores.

La investigación científico-tecnológica: hacia la comprensión del envenenamiento ofídico y hacia mejores formas de tratamiento

Los esfuerzos del Instituto en investigación científico-tecnológica han transitado por diversas etapas. Luego de una fase inicial con énfasis en estudios taxonómicos de las serpientes y

de caracterización inmunológica de los venenos, a partir de los años 80 se inició un esfuerzo por investigar la fisiopatología del envenenamiento ofídico y la bioquímica de los venenos. Se centró el interés en el veneno de la serpiente *Bothrops asper* (llamada localmente "tercio-pelo" o "barba amarilla"), por ser la de mayor importancia médica en Centroamérica. Inicialmente se caracterizó los efectos patológicos inducidos por el veneno total o crudo y, posteriormente, se purificó la primera miotoxina (toxina que produce necrosis muscular) de este veneno (Gutiérrez *et al.*, 1984). Con ello se abrió un campo fructífero de investigación relacionado con el estudio bioquímico, inmunológico y patológico de miotoxinas, enfrentándose preguntas cada vez más complejas y ambiciosas y publicándose trabajos en revistas especializadas de alto nivel internacional.

Esta tónica de avanzar en profundidad en los temas de estudio se ha mantenido como norte de los es-

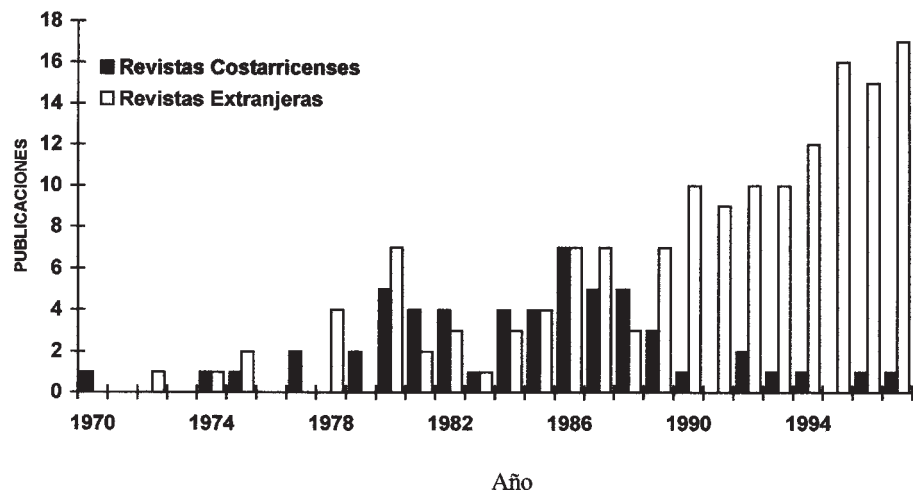


Figura 2. Número de publicaciones científicas de los investigadores del Instituto, de acuerdo a si fueron publicadas en revistas nacionales o internacionales, desde 1970 hasta 1997.

fuerzos científicos del Instituto, lo cual se traduce en un aumento cualitativo y cuantitativo de su producción científica (ver Figuras 1 y 2). Quizá el tema de trabajo que mejor refleja esta filosofía es el estudio de las miotoxinas de venenos, responsables por la necrosis muscular local que caracteriza estos envenenamientos. En el Instituto se han aislado y caracterizado más de 10 miotoxinas de venenos latinoamericanos, mediante trabajo realizado en el mismo Instituto y con valiosas colaboraciones de varios laboratorios en otros países. Se ha propuesto una hipótesis para explicar el mecanismo de acción de las miotoxinas (Gutiérrez y Lomonte, 1997) y se ha identificado el sitio de la molécula responsable por la toxicidad (Lomonte *et al.*, 1994). La experiencia ganada en el trabajo con miotoxinas se ha extendido a otros tipos de toxinas y actualmente se trabaja fuertemente en el estudio de las toxinas hemorrágicas de los venenos, de las fosfolipasas A2 tóxicas, de los inhibidores de toxinas presentes en los sueros sanguíneos de las mismas serpientes y de las neurotoxinas de venenos de serpientes coral. Es importante aclarar que la disminución observada en publicaciones en revistas locales (Figura 2) no debe interpretarse como una desvinculación de los investigadores con relación al medio nacional. Por el contrario, el Instituto desarrolla una intensa actividad de extensión (ver adelante), mediante la cual se trasladan los conocimientos generados por los investigadores a la población general del país. Lo que sí se ha fomentado es un aumento en la calidad de las publicaciones científicas y su presentación a revistas internacionales de alta exigencia académica.

Concomitantemente se han desarrollado otras líneas de investigación. Quizá la más fuerte se relaciona con el conocimiento de la capacidad neutralizante de los antivenenos y con el mejoramiento de la tecnología para producir este inmunobiológico. Dada la enorme variación bioquímica e inmunológica de los venenos de serpientes, la especificidad de los antivenenos producidos en diferentes países varía, por lo que un antiveneno producido en un país determinado no es necesariamente efectivo contra los venenos de especies distribuidas en otros países. Esta situación, que no se da con otros sueros hiperinmunes, motivó el desarrollo de una línea de investigación en el Instituto Clodomiro Picado. Inicialmente se adaptaron y desarrollaron métodos de laboratorio simples y económicos que permiten evaluar las principales actividades tóxicas de los venenos y su neutralización por antivenenos. Estas metodologías han sido utilizadas no sólo en el Instituto, sino que se

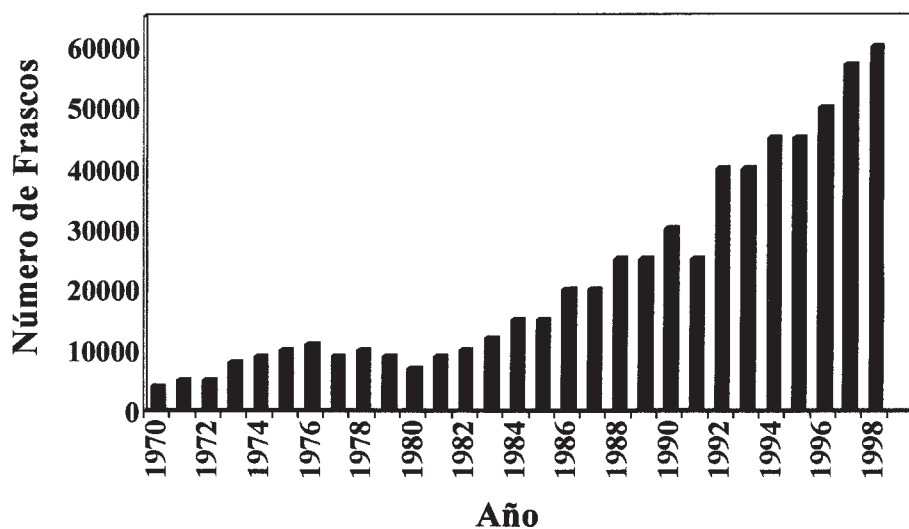


Figura 3. Evolución de la producción de antivenenos por el Instituto Clodomiro Picado desde 1970 hasta 1998. Se incluyen todos los tipos de antivenenos producidos (polivalente, anti-coral, anti-gargantilla), aunque la mayor parte de la producción corresponde al antiveneno polivalente.

han difundido a otros países de la región, mediante proyectos colaborativos, que han permitido una evaluación de antivenenos producidos en Costa Rica, México, Brasil, Colombia, Perú y Francia (Gutiérrez *et al.*, 1996). Más aún, se ha propuesto formalmente a las autoridades de salud de Centroamérica la adopción de estos métodos como normas para evaluar los antivenenos que se distribuyen en la región. El objetivo final de este esfuerzo es garantizar que los Ministerios de Salud de la región estén en capacidad de garantizar la calidad de los antivenenos que se están aplicando a los pacientes mordidos por serpientes. Paralelamente, y mediante colaboraciones con investigadores clínicos de Colombia y Costa Rica, se han efectuado estudios clínico-terapéuticos que han corroborado la eficacia y seguridad de los antivenenos producidos en Costa Rica.

El establecimiento de esfuerzos colaborativos y alianzas estratégicas con otros centros y grupos de investigación, tanto en Costa Rica como en el extranjero, ha sido un recurso que el ICP ha utilizado para superar las dificultades inherentes al medio y la carencia de ciertos equipos especializados. Ello ha llevado a desarrollar una serie de proyectos conjuntos con científicos de las Universidades de Costa Rica, Nacional de Costa Rica, Oklahoma, Wyoming, Tel Aviv, Roma, Valencia, Texas, Gotemburgo, Estadual Paulista, Sao Paulo, Pernambuco, Antioquia y Autónoma de México, entre otras, así como con los Institutos Butantan, Ezequiel Dias (FUNED), Pasteur y Karolinska, de Brasil, Francia y Suecia. Estas alianzas han permitido acometer el estudio de la estructura y mecanismo de

acción de toxinas con recursos inexistentes en Costa Rica. Paralelamente, muchas de estas colaboraciones han permitido el intercambio de investigadores, con el consecuente impacto en la formación de recursos humanos de alto nivel. La experiencia en este campo ha demostrado que es posible, para un grupo de investigación relativamente pequeño, potenciar sus posibilidades mediante las alianzas estratégicas, consolidando algunas áreas de fortaleza propias y recurriendo a las colaboraciones en otras líneas de trabajo. Cabe destacar que la labor científica de los investigadores del Instituto ha sido galardonada en dos ocasiones con el Premio Nacional de Ciencia y Tecnología y con el premio TWAS-CONICIT y en una ocasión con el galardón Sven Brohult que otorga la International Foundation for Science (IFS).

La docencia de grado y posgrado: hacia la formación de recursos humanos de alto nivel

Los investigadores del Instituto han estado permanentemente vinculados a la docencia de grado y posgrado en la Universidad de Costa Rica, en los temas de Inmunología, Bioquímica y Patología Celular, participando activamente en el Sistema de Estudios de Posgrado de dicha Universidad y en el Programa de Posgrado en Ciencias Biomédicas Centroamérica-Instituto Karolinska. Muchos de los aportes científicos del Instituto han salido de tesis de posgrado. Por otra parte, en el Instituto han efectuado pasantías muchos investigadores y estudiantes de Brasil, Argentina, España,

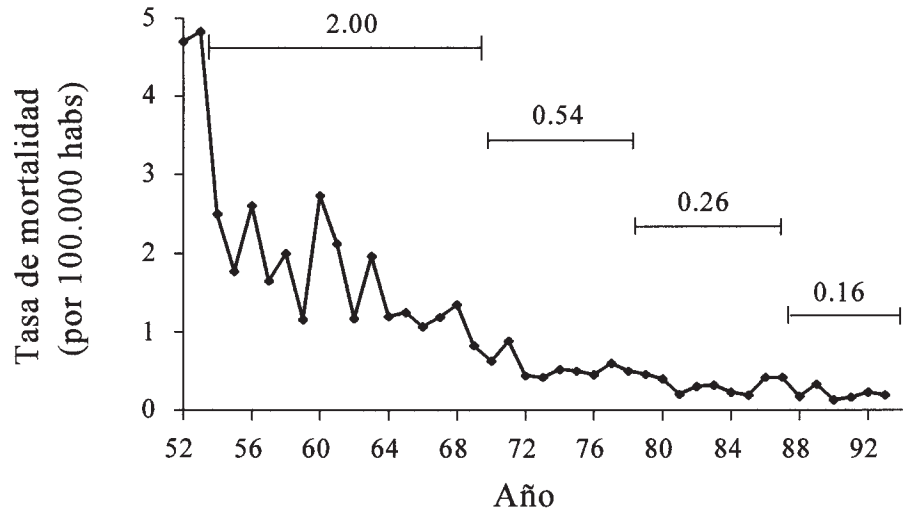
Ecuador, Perú, Colombia, Guatemala y Panamá. Esta intensa actividad docente ha fomentado importantes vínculos colaborativos con muchos grupos en el país y en el resto de Latinoamérica.

La producción de antivenenos y el desarrollo tecnológico: aportes a la biotecnología costarricense

La producción de antivenenos ha sido una constante en el trabajo del ICP. En un inicio se producían alrededor de 10.000 frascos al año, cantidad suficiente para satisfacer las necesidades nacionales. Sin embargo, a partir de los años 80 se planteó la necesidad de aumentar la producción, con miras a abastecer las necesidades de otros países de la región. Este fenómeno ocurrió concomitantemente con un cambio de actitud en la Universidad de Costa Rica en relación con las actividades de vinculación remunerada con el sector externo (Gutiérrez *et al.*, 1990). La producción de antivenenos dejó entonces de ser una actividad universitaria atípica, y muchas veces cuestionada, para convertirse más bien en un ejemplo de vinculación efectiva con el sector externo. La producción y venta de sueros antiofídicos se ha consolidado, tanto en sus aspectos tecnológicos como en su organización, existiendo actualmente en el ICP una División de Producción. La producción ha llegado a niveles de 55.000 frascos anuales (ver Figura 3), lo cual permite satisfacer las necesidades de antiveneno de toda la región centroamericana. En la actualidad el Instituto coordina esfuerzos con los Ministerios de Salud de los países centroamericanos para garantizar una adecuada distribución de antivenenos a toda la región y para establecer programas de capacitación en prevención y manejo del accidente ofídico.

Paralelamente a un aumento cuantitativo en el volumen de producción, la sección de Desarrollo Tecnológico del ICP finalizó con éxito, en 1994, un proyecto tendiente a adaptar una nueva tecnología para la producción de antivenenos, basada en la purificación de las inmunoglobulinas mediante precipitación con ácido caprílico (Rojas *et al.*, 1994). Esta tecnología ha reducido considerablemente los costos de producción y el tiempo requerido para fraccionar un lote de suero; además, con ella se obtiene un producto de mucho mayor pureza y que induce menos reacciones adversas en los pacientes. El éxito de este nuevo antiveneno ha sido demostrado en varios estudios clínico-terapéuticos efectuados en hospitales de Costa Rica. Esta situación evidencia la importancia de que los centros de producción de antivenenos cuenten con laborato-

Mortalidad por Accidente Ofídico en Costa Rica (1952-1993) *



* Rojas *et al.* (1997)

Figura 4. Evolución de la tasa de mortalidad por accidente ofídico en Costa Rica desde 1952 hasta 1993. La tasa de mortalidad se expresa como personas fallecidas por envenenamiento ofídico por 100.000 habitantes por año.

rios de investigación y desarrollo que permitan mejorar constantemente sus productos. El continuo intercambio entre las necesidades de la División de Producción del ICP y los proyectos de la División de Investigación constituyen un ingrediente básico en el trabajo cotidiano de este Instituto.

Los ingresos por venta de antivenenos aseguran la operación y crecimiento del ICP. El modelo desarrollado ha demostrado que la denominada "venta de bienes y prestación remunerada de servicios" es una actividad que no tiene por qué atentar contra las labores esenciales de la Universidad, siendo más bien un instrumento de apoyo para las mismas; lo importante, como ha ocurrido en el caso del ICP, es que este tipo de actividad se inscriba y planifique en un contexto académico y deba tener un impacto favorable en la calidad de vida y en desarrollo social y económico del país. La valiosa experiencia acumulada por el personal técnico y profesional del Instituto en la producción de antivenenos permitió, a inicios de la década de los 90, el planteamiento de una nueva etapa: el desarrollo tecnológico con miras a la producción de otras líneas de biológicos. Actualmente se trabaja en tecnologías para la producción de antitoxina tetánica, toxoide tetánico, suero anti-parvovirus y anticuerpos monoclonales de uso diagnóstico para Banco de Sangre.

La acción social: contribución a la prevención y tratamiento del accidente ofídico

La investigación científico-tecnológica y la producción de antivenenos se han complementado con una intensa actividad de extensión o acción social, basada en la difusión del conocimiento sobre las serpientes, los envenenamientos, su prevención y tratamiento. Esta actividad se ha desarrollado de muchas formas y ha permitido abarcar un auditorio social muy amplio; entre las modalidades de extensión se incluyen las exhibiciones de serpientes, las charlas y seminarios a grupos laborales, estudiantiles y comunales, la capacitación de personal técnico de instituciones públicas y privadas y los seminarios médicos. A lo largo de casi tres décadas se ha transmitido un conjunto de conocimientos a más de 500.000 personas, lo cual constituye el cimiento fundamental de la prevención y el adecuado tratamiento del accidente ofídico. Mediante esta actividad, el ICP se ha vinculado, intensa y eficazmente, a la sociedad costarricense.

Uno de los frutos de este esfuerzo sostenido en acción social es el hecho de que en muchas comunidades de Costa Rica prácticamente se ha abandonado el curanderismo como recurso para enfrentar los envenenamientos

ofídicos. Las personas mordidas por serpientes conocen que estos accidentes son emergencias médicas que deben ser atendidas en hospitales u otros centros de salud y no de manera empírica por curanderos. Como consecuencia, los mordidos por serpientes llegan relativamente rápido a los hospitales, facilitándose así el tratamiento seroterápico.

Conclusión: el ICP como un modelo integral en la solución de un problema regional

Pese a ser una institución relativamente pequeña (en la actualidad cuenta con 35 funcionarios, incluyendo 10 investigadores), el ICP ha logrado metas de gran trascendencia en los planos científico, productivo y de extensión. Todos los esfuerzos se han integrado alrededor de un objetivo: solucionar el problema del ofidismo en Costa Rica. Prueba fehaciente del éxito obtenido lo constituyen los indicadores de productividad, tanto en publicaciones científicas como en frascos de antiveneno producidos y en actividades de extensión. Pero la principal evidencia de la labor del ICP quizá la constituye el drástico descenso en la tasa de mortalidad por mordedura de serpiente en el país (Figura 4). Por otra parte, la venta de antivenenos le ha permitido al ICP desarrollar un exitoso modelo de autogestión en medio de la dificultades presupuestarias propias de una universidad pública. Este modelo, que ha demos-

trado ser sostenible al cabo de los años, garantiza que gran parte del gasto operativo y de los planes de crecimiento del ICP sean financiados mediante la venta de antivenenos. En la actualidad se está iniciando un proceso de ampliación de las metas del Instituto a otros países de la región centroamericana, no sólo mediante el abastecimiento de antivenenos, sino también efectuando asesorías en materia de prevención y tratamiento y coadyuvando en la formación de recurso humano especializado en la región. Así, los logros obtenidos en Costa Rica podrían ser extendidos a toda la región centroamericana en el mediano plazo.

REFERENCIAS

- Bolaños, R. (1982): Las serpientes venenosas de Centroamérica y el problema del ofidismo. Primera parte. Aspectos zoológicos, epidemiológicos y biomédicos. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 3, 165-184.
- Gutiérrez, J.M. (1995) Clinical toxicology of snakebite in Central America. In: *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*, pp 645-665 (Meier, J and White, J., Eds.). Boca Raton, CRC Press.
- Gutiérrez, J.M. y Lomonte, B. (1997): Phospholipase A₂ myotoxins from *Bothrops* snake venoms. In: *Venom Phospholipases A₂: Structure, Function and Mechanism*, pp 321-352 (Kini, R.M., Ed.). Chichester, John Wiley & Sons.
- Gutiérrez, J.M.; Chaves, F. y Bolaños, R. (1980): Estudio comparativo de venenos de ejemplares recién nacidos y adultos de *Bothrops asper*. *Revista de Biología Tropical* 28, 341-351.
- Gutiérrez, J.M.; Ownby, C.L. y Odell, G.V. (1984): Isolation of a myotoxin from *Bothrops asper* venom: partial characterization and action on skeletal muscle. *Toxicon* 22, 115-128.
- Gutiérrez, J.M.; Segura, M. y Aymerich, R. (1990): Historia del Instituto Clodomiro Picado. In: *Ciencia y Tecnología en la Construcción del Futuro*, pp 203-222 (Ruiz, A., Ed.). San José, Asociación Costarricense de Historia y Filosofía de la Ciencia.
- Jiménez-Porras, J.M. (1964): Venom proteins of the fer-de-lance, *Bothrops atrox*, from Costa Rica. *Toxicon* 2, 155-166.
- Gutiérrez, J.M.; Rojas, G.; Bogarín, G. y Lomonte, B. (1996): Evaluation of the neutralizing ability of antivenoms for the treatment of snake bite envenoming in Central America. In: *Envenomings and Their Treatments*, pp 223-231 (Bon, C. and Goyffon, M., Eds.). Lyon, Fondation Marcel Mérieux.
- Lomonte, B.; Moreno, E.; Tarkowski, A.; Hanson, L.A. y MacCarana, M. (1994): Neutralizing interactions between heparins and myotoxin II, a lysine 49 phospholipase A₂ from *Bothrops asper* snake venoms. Identification of a heparin-binding and cytolytic toxin region by the use of synthetic peptides and molecular modeling. *Journal of Biological Chemistry* 269, 29867-29873.
- Picado, C. (1931) *Serpientes venenosas de Costa Rica. Sus venenos. Seroterapia anti-ofídica*. 222 pp. San José, Imprenta Alsina.
- Rojas, G.; Jiménez, J.M. y Gutiérrez, J.M. (1994) Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: description of a simple procedure for antivenom production. *Toxicon* 32, 351-362.