

La atención del problema de los envenenamientos por mordeduras de serpientes en Costa Rica: un proyecto nacional con proyección global

En: Gutiérrez, J.M. (2018) Reflexiones desde la academia: Universidad, ciencia y sociedad. Editorial Arlekín, San José, Costa Rica.

Introducción

Los envenenamientos por mordeduras de serpientes constituyen un serio problema de salud pública a nivel global. Esta enfermedad afecta principalmente a personas que viven en condiciones de vulnerabilidad social en áreas rurales de África, Asia, América Latina y algunos países de Oceanía. Se estima que, anualmente, ocurren alrededor de dos millones y medio de envenenamientos ofídicos, que resultan en 125.000 muertes; además, entre 300.000 y 400.000 personas que sobreviven el accidente quedan con algún tipo de secuela física o psicológica¹. No obstante, es muy probable que las cifras sean mayores, ya que en muchos casos quienes sufren la mordedura no acuden a centros de salud y los eventos no son detectados en las estadísticas oficiales.

Siendo esta una típica ‘enfermedad de la pobreza’², se le considera una de las llamadas ‘enfermedades tropicales desatendidas’, las cuales afectan casi exclusivamente a poblaciones rurales en condiciones de vulnerabilidad³. Estas enfermedades tienen un impacto especial en ciertos grupos humanos, tales como poblaciones indígenas y grupos de trabajadores agrícolas. Al carecer estos sectores afectados de voz política ante los entes tomadores de decisiones, estas enfermedades han recibido escasa atención por parte de autoridades de salud, organizaciones promotoras de la salud, agendas de investigación y la gran industria farmacéutica. En el caso de las mordeduras de serpientes, ello redundaría en la muerte de muchas personas por una enfermedad para la cual existe un tratamiento eficaz, cual es la administración de antivenenos o sueros antiofídicos. Los antivenenos han sido incluidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la lista de ‘medicamentos esenciales’; no obstante su acceso en varias regiones del mundo es limitado o nulo⁴.

En contraste con la situación que impera en muchos países, Costa Rica ha desarrollado un abordaje integral y efectivo para atender este tema. El país cuenta con un laboratorio productor de antivenenos, el Instituto Clodomiro Picado, adscrito a la Facultad de Microbiología de la

Universidad de Costa Rica (UCR), la cual desarrolla una intensa actividad de generación de conocimiento científico-tecnológico mediante la investigación. Además, coordina un programa de extensión dirigido a difundir conocimiento sobre la prevención y el adecuado manejo clínico de estos envenenamientos. Por otra parte, la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) atiende los casos de mordeduras de serpiente en sus hospitales, clínicas y algunos EBAIS (equipos básicos de atención integral en salud, que constituyen el nivel de atención primaria), y el Ministerio de Salud, como ente rector, dirige y coordina actividades relacionadas con este tema. Además, los profesionales de la salud reciben capacitación en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, tanto en sus estudios universitarios como en actividades de educación continua en sus centros de trabajo.

La información que se ha difundido sobre mordeduras de serpiente mediante diversas estrategias de comunicación, en las que participan varias instituciones, hace que la población del país conozca los aspectos básicos de la prevención de estos accidentes y qué se debe hacer cuando ocurren. Es decir, el país, al cabo de varias décadas de esfuerzos sostenidos de carácter interinstitucional e intersectorial, ha implementado un abordaje integral efectivo en el manejo de este problema de salud pública. Más aún, en las décadas recientes, el éxito de estos empeños ha trascendido las fronteras del país, y actualmente Costa Rica juega un papel de liderazgo a nivel global en el enfrentamiento del envenenamiento ofídico. ¿Cómo se ha logrado llegar a este punto?, ¿cómo se desarrolló este proyecto?, ¿qué factores han posibilitado este desarrollo integral, sostenible y de proyección internacional?, y ¿qué enseñanzas se podrían extraer de esta experiencia para el manejo de otros temas nacionales? El presente ensayo revisa los principales hitos y etapas que ha tenido este proyecto y ofrece algunas reflexiones generales sobre el mismo.

¿Cómo comienza esta historia?

Los orígenes de la atención del problema del ofidismo en Costa Rica se remontan a inicios del siglo XX, especialmente al calor del trabajo desarrollado por Clodomiro Picado Twight, aunque el mismo Picado reconoció que personas que lo antecedieron, como Anastasio Alfaro, se habían interesado por el estudio de las serpientes del país⁵. Picado efectuó, entre 1908 y 1913, estudios superiores en Francia, tanto en *la Sorbonne* como en el Instituto Pasteur, gracias a una beca otorgada por la Asamblea Legislativa y al apoyo de la Junta de Caridad de San José. A su regreso al país, asumió la dirección del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios (HSJD), el cual había sido establecido algunos años antes. Picado se insertó entonces en el principal centro médico

nacional, que había tenido importantes reformas gracias al impulso de personas como Carlos Durán Cartín y al creciente compromiso que el estado costarricense asumía con respecto a la promoción de la salud pública⁶. Desde su posición en dicho centro de salud, Picado desplegó una impresionante obra no solo implementando el diagnóstico de laboratorio como brazo esencial del trabajo hospitalario, sino además convirtiendo a dicho centro en un núcleo de investigación biomédica de alto nivel. La obra científica desplegada por Picado involucró muchos temas de trabajo en áreas tan diversas como la Biología, la Fitopatología, la Microbiología, los Análisis Clínicos, la Hematología, la Fisiopatología, la Inmunología y otras relacionadas con la Medicina Experimental, lo cual se evidencia en las más de 100 publicaciones que efectuó a lo largo de varias décadas de labor ininterrumpida⁷.

Uno de los temas que atrajo la atención de Picado y colaboradores fue el de los envenenamientos por mordeduras por serpientes. Al HSJD llegaban muchas personas, provenientes de zonas rurales, quienes sufrían estos envenenamientos. En ese entonces poco se podía hacer por ellas, salvo una atención sintomática que, en casos severos, no impedía la muerte. Picado se propuso abordar este tema, y lo hizo desarrollando una estrategia que podríamos calificar de integral. Esto significa que buscó no solo la solución inmediata a la falta de terapias eficaces, sino que estudió el tema desde múltiples ángulos y, además, promovió intervenciones en el ámbito de la salud pública dirigidas a una mejor prevención y manejo. Su trabajo en este tema se encuentra plasmado en la obra *Serpientes Venenosas de Costa Rica. Sus Venenos. Seroterapia Antiofídica*, publicada en 1931⁸.

Además de generar conocimiento científico original sobre la biología de las serpientes, los efectos de los venenos a nivel experimental y la acción inhibitoria de venenos por sustancias naturales y sintéticas, Picado buscó soluciones al problema. Siendo una persona que seguía de cerca los avances de la ciencia en el mundo, se percató que los venenos de serpientes de Brasil tenían semejanzas con los de Costa Rica, y conocía que en dicho país se producían, desde 1901, sueros antiofídicos en el Instituto Butantan, en São Paulo⁹. Picado estableció contacto con los científicos brasileños, especialmente con el fundador del Instituto Butantan, Vital Brazil Mineiro da Campanha y, en años posteriores, con Afranio do Amaral, también director de dicho instituto.

Mediante esta cooperación, Picado enviaba a Brasil venenos de la serpiente terciopelo (*Bothrops asper*) de Costa Rica, colectado por él mismo en su laboratorio. De Brasil enviaban de vuelta ampollas del suero antiofídico fabricado en el Instituto Butantan. Con esas ampollas, Picado

estableció un banco de sueros en el HSJD y con ellos eran tratadas las personas mordidas por serpientes que ingresaban al hospital. En su libro de 1931, Picado comentó que, desde que se introdujeron estos antivenenos, durante 10 años no había fallecido ninguna persona mordida por serpiente en el HSJD. En nuestras actividades de extensión en zonas rurales de Costa Rica, hemos encontrado gente adulta mayor que se referían al suero antiofídico como ‘suero Butantan’, como un eco de aquellas épocas cuando este producto de Brasil salvaba vidas en Costa Rica.

Por otra parte, Picado trabajó sobre este tema en el ámbito de las políticas públicas. Siendo un individuo con amplias conexiones con sectores académicos, salubristas y políticos del país¹⁰, promovió, junto con el Ministro de Salubridad Pública Solón Núñez Frutos, una ley pionera en el continente, denominada ‘Ley de Defensa contra el Ofidismo’. Aprobada por la Asamblea Legislativa y rubricada por el ministro y por el presidente Ricardo Jiménez Oreamuno, la ley establecía, entre otras cosas, la prohibición de venta de talismanes para el tratamiento de las mordeduras; la obligación de los finqueros y hospitales de tener suero antiofídico y equipo para su administración; la obligación de los conductores de ferrocarril de transportar a personas mordidas por serpientes y un acompañante; y, en el caso de fallecimiento de una persona jornalera por una mordedura de serpiente en una finca donde el dueño no dispusiera de un depósito de suero, la obligatoriedad del dueño de pagar, a los deudos de la víctima, durante un año, el sueldo que devengaba la persona¹¹.

Este abordaje integral que desarrolló Picado sobre el problema del ofidismo, que comprendía investigación científica y tecnológica, introducción de sueros antiofídicos al país, suministro de información sobre el tema a diversos sectores sociales, y trabajo para desarrollar políticas públicas para su control, sentó las bases filosóficas para lo que ha sido la estrategia nacional en el tema. La misma soslayó las tentaciones de corte reduccionista que pretenden abordar una determinada situación desde un único ángulo, como podría ser simplemente producir sueros antiofídicos, algo que ha ocurrido en otros países latinoamericanos y de otras latitudes.

De Clodomiro Picado Twight al Programa de Sueros Antiofídicos de la década de 1960

Luego de la muerte de Picado, en 1944, el trabajo en el Laboratorio Clínico del HSJD continuó a cargo de personas que se habían formado con él, como Luis Bolaños, Hernán Badilla y Alfonso Trejos Willis. Específicamente en lo que atañe a ofidismo, se mantuvo el serpentario en el hospital, así como el acceso a sueros antiofídicos brasileños, aunque la investigación en el tema

decajó. En las décadas siguientes se importaron sueros de México, Alemania y Estados Unidos de América (USA) para el tratamiento de los envenenamientos en Costa Rica, aunque la especificidad de los mismos y su eficacia fue cuestionada en varias ocasiones.

El interés académico por el tema de los venenos fue retomado, a inicios de la década de 1960, por un joven profesor del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UCR, Jesús María Jiménez Porras, quien desarrolló sus estudios doctorales en la Universidad Estatal de Louisiana, USA. Jiménez investigó, desde el punto de vista bioquímico, venenos de varias especies de serpientes de Costa Rica, y efectuó destacadas publicaciones sobre el tema. Además, hacia el final de la década, publicó una excelente revisión bibliográfica sobre venenos de serpientes¹². El gobierno de Francisco J. Orlich (1962-1966) se planteó la necesidad de que el país produjera sus propios sueros antiofídicos, para lo cual se solicitó el apoyo técnico de la Embajada de USA en Costa Rica. Como parte de ese convenio, en 1965, ingresó al país Herschel Flowers, un médico veterinario militar estadounidense quien había efectuado estudios con venenos y antivenenos y quien jugaría un papel fundamental en este proceso en Costa Rica. El Ministro de Salubridad Pública del gobierno de José Joaquín Trejos Fernández (1966-1970), Álvaro Aguilar Peralta, se comprometió decididamente con el proyecto y se estableció una alianza entre el Ministerio, la Misión Militar de USA en el país, a través de Flowers, y la UCR, inicialmente a través de Jiménez Porras. Desavenencias entre Jiménez y Flowers hicieron que el primero se separara del programa, al cual se incorporó, en 1966, Róger Bolaños Herrera, a la sazón coordinador de la cátedra de Inmunología de la Facultad de Microbiología de la UCR¹³.

De esta manera dio origen el denominado *Programa de Sueros Antiofídicos*, adscrito al Ministerio de Salubridad Pública y coordinado en sus aspectos técnicos y científicos por Róger Bolaños. Gracias a este programa, y al compromiso y dedicación de quienes lo integraron, se logró producir, en marzo de 1967, el primer lote de 'suero antiofídico polivalente', el antiveneno eficaz para tratar los envenenamientos por mordeduras de la mayoría de las serpientes de Centroamérica, excepto las corales y la serpiente marina. Ese mismo año se produjo el primer lote del 'suero antiofídico anticoral', eficaz en los envenenamientos por serpientes corales. Vale destacar que, pese a que el impulso principal de este programa iba dirigido a producir sueros antiofídicos en el país, la filosofía integral que se originó con Picado Twilight se mantuvo, ya que en 1967 se creó, mediante decreto presidencial, la Comisión Nacional contra el Ofidismo, la cual tenía funciones tan variadas como investigación y estudio de las serpientes y los envenenamientos;

asesoramiento técnico a organismos oficiales sobre el tema; establecimiento de relaciones con instituciones extranjeras afines; organización de actividades para divulgar conocimientos sobre ofidismo; y elaboración de proyectos de ley o reglamentos sobre la materia¹⁴. Este abordaje integral ha marcado en gran medida la estrategia mediante la cual el país ha enfrentado este problema. De igual manera, la acción mancomunada del Ministerio de Salubridad Pública, la CCSS y la UCR, sumando fortalezas y favoreciendo sinergias, permitió que esos primeros pasos fueran exitosos y quedaran sentadas las bases de un proyecto nacional de largo aliento.

El nacimiento del Instituto Clodomiro Picado

El éxito del Programa de Sueros Antiofídicos motivó al Ministerio de Salubridad Pública a plantearse la creación de un instituto seroterápico, responsable de la producción de los antivenenos y donde se concentraran los esfuerzos que el país efectuaba en este tema. Surgió así, en abril de 1970, el Instituto Clodomiro Picado (ICP), como una dependencia del ministerio. Por el liderazgo natural que había desarrollado Róger Bolaños, quien continuaba como profesor de la UCR a tiempo completo, este académico fue designado director del instituto. Además de su reconocida capacidad científica, Bolaños mostró grandes dotes como gestor y un gran compromiso con el proyecto. Desde el inicio del instituto, él promovió la filosofía de integralidad comentada anteriormente. Bolaños tuvo la claridad para comprender que el proyecto estaría mejor ubicado en la UCR, a raíz de lo cual se iniciaron negociaciones entre esta universidad y el ministerio, las cuales culminaron con un convenio, firmado en 1972, mediante el cual el ICP pasó a ser una dependencia de la UCR. Esta decisión fue fundamental ya que aseguró el control del proyecto por parte de esta institución de educación superior, cuyos fines se enmarcan en una filosofía de excelencia académica y búsqueda de la equidad y el bien común, aspectos esenciales para un proyecto cuya misión central es solucionar un problema de salud que afecta a sectores vulnerables de las áreas rurales. Además, pertenecer a la UCR soslayó los vaivenes de carácter político que hubiesen podido afectar la continuidad del programa.

Desde sus inicios, Bolaños y quienes lo acompañaron en el ICP se plantearon un desarrollo holístico, que incluyera cuatro brazos principales: la producción y control de calidad de los sueros antiofídicos; la investigación científica y tecnológica para conocer las serpientes, sus venenos y los envenenamientos, para innovar la tecnología de producción de antivenenos y para generar nuevos productos; la extensión o acción social para fomentar la prevención y al adecuado manejo de los envenenamientos; y la docencia universitaria de grado y posgrado para contribuir en la formación

de cuadros profesionales y académicos en el país y la región. Esta concepción de cuatro brazos principales que se debían fortalecer simultáneamente y con fuertes vasos comunicantes entre sí se ha mantenido y consolidado a lo largo de los casi 50 años de existencia del ICP, y constituyen un bastión sobre el cual se desarrolla el crecimiento de este proyecto.

Bolaños y sus colegas del ICP lograron además generar una cultura grupal basada en el trabajo en equipo y la cooperación, y en la convicción de que el aporte de cada persona es esencial para el logro de las metas comunes. Se logró instilar en el proyecto el respeto por la agenda colectiva y la convicción de que las agendas individuales deben inscribirse en el contexto de las metas colectivas, en el marco de un propósito común. Esta valoración del trabajo de cada persona es un elemento central de la cultura del ICP. También esencial fue la introducción de una ética del trabajo y un compromiso para cumplir con las metas institucionales. Estos elementos han quedado plasmados en la misión del ICP, cual es *Contribuir a la solución del problema de envenenamientos por mordeduras y picaduras de animales ponzoñosos en Costa Rica y otros países, así como al desarrollo científico-tecnológico nacional, mediante un esfuerzo de grupo que involucra actividades de investigación, docencia, acción social y producción*. Es importante destacar que, a lo largo de casi cinco décadas, las personas que han ocupado la Dirección del ICP (Róger Bolaños, Luis G. Cerdas, José María Gutiérrez, Gustavo Rojas, Yamileth Angulo y Alberto Alape) han mantenido y acrecentado este tronco filosófico central, con matices diversos de acuerdo a las circunstancias de cada momento, lo cual ha permitido que el proyecto haya tenido continuidad y direccionalidad estratégica. A continuación se describen los principales aspectos del desarrollo de las líneas principales de acción del ICP.

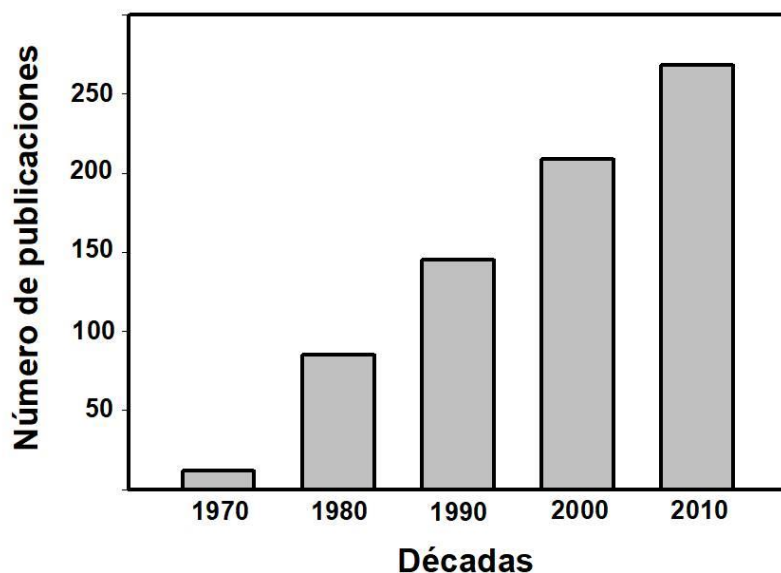
Generación de conocimiento mediante la investigación

El ICP, desde sus inicios, desarrolló un fuerte programa de investigación en temas de serpientes, venenos, envenenamientos y antivenenos; Bolaños fue claro en fomentar este aspecto del trabajo institucional. Esto debe ser valorado en el contexto de lo que era el ICP en sus inicios; se trataba de un pequeño grupo de personas, la mayoría de las cuales se dedicaba a funciones relacionadas con la producción de antivenenos. En esas circunstancias existió el riesgo de enfocar los escasos recursos existentes en lo que constituía la función esencial: producir los antivenenos que el país requería. Eso ha ocurrido en varios laboratorios productores en América Latina, donde la manufactura de antivenenos ocupa toda la energía y donde la investigación casi no tiene cabida. Bolaños tuvo la visión para soslayar ese riesgo y, con las limitaciones del caso, promovió y apoyó la

investigación. El ICP publicó trabajos de investigación desde sus inicios¹⁵ y, paulatinamente, se fueron integrando al proyecto estudiantes de grado y posgrado, así como algunos investigadores. Bolaños no solo fomentó la investigación, sino que desde el inicio favoreció un equilibrio entre la investigación básica y la aplicada o tecnológica; es decir, comprendió claramente que el desarrollo científico debía ser integral.

En medio del trajín administrativo que tenía como Director del ICP, Bolaños dedicaba tiempo a formar a los estudiantes en investigación. A cada estudiante le asignaba un proyecto diferente y lo estimulaba para que revisara las revistas científicas, las cuales él mismo traía de la Biblioteca de la UCR. Les enseñó a escribir artículos científicos, mediante un trabajo tutorial encomiable. Así, se fue gestando un núcleo de investigación en el ICP que fue madurando con el paso del tiempo. Los contactos internacionales existieron desde los inicios y, en 1976, Bolaños organizó en Costa Rica un congreso mundial de la *International Society on Toxinology*, al que asistieron más de 250 personas. Esta actividad puso al personal del ICP en contacto con las más destacadas personalidades de la ciencia de la Toxinología en el mundo, lo cual catalizó los procesos académicos endógenos.

Ese desarrollo inicial continuó con una espiral ascendente basada en la conformación de un selecto grupo de investigadoras e investigadores con formación de posgrado, el cual se ha acrecentado y consolidado a través de las décadas y constituye actualmente un núcleo de excelente nivel académico y alta productividad científica. Se ha desarrollado una amplia agenda de investigación en temas relacionados con la biología de las serpientes venenosas, la bioquímica y toxicología de los venenos y sus toxinas, el análisis del mecanismo de acción de los venenos en el organismo, la búsqueda de inhibidores para toxinas de venenos, la epidemiología de los accidentes ofídicos, el estudio de la eficacia preclínica de antivenenos, y el mejoramiento continuo de las tecnologías de producción de antivenenos, así como nuevos temas relacionados con toxinas bacterianas y venenos de otros grupos de animales¹⁶. El desarrollo e impacto de la investigación del ICP se evidencia en el crecimiento cuantitativo y cualitativo de las publicaciones científicas y en el incremento en el número de citas que tienen los trabajos del ICP en la literatura científica internacional¹⁷. El siguiente gráfico muestra el número de publicaciones en las que aparecen autoras y autores del ICP en las casi cinco décadas de existencia de instituto, cubriendo hasta el año 2017.



Desde sus inicios, pero especialmente a partir de la década de 1990, el ICP estableció fuertes vínculos internacionales en el ámbito de la investigación, participando de redes académicas con grupos de todos los continentes¹⁸. Este escenario internacional ha traído varias consecuencias positivas: Ha permitido acceder a tecnologías y métodos de laboratorio con los que no se cuenta en el país, favoreciendo el abordaje de preguntas científicas ambiciosas; ha fomentado el intercambio de investigadores y estudiantes entre Costa Rica y el exterior, lo cual ha consolidado la formación académica del personal de investigación del ICP; ha favorecido experiencias en el extranjero de estudiantes nacionales y contribuido con grupos de otros países, sobre todo de América Latina, en la formación de sus propios cuadros académicos; y ha permitido visibilizar la actividad científica nacional en auditorios académicos variados, lo cual ha catalizado nuevas colaboraciones, en un proceso creciente de conexiones y alianzas. La dinámica académica del ICP ha jugado también un papel positivo en la consolidación de la comunidad de investigación de Costa Rica, ya que estudiantes de grado y posgrado han efectuado sus tesis en el ICP, para luego continuar sus carreras académicas y profesionales en otras instituciones nacionales y del exterior. Las investigadoras y los investigadores del ICP han desempeñado funciones docentes de grado y posgrado en otras unidades académicas de la UCR, especialmente en la Facultad de Microbiología, a la cual está adscrito el ICP. En la siguiente figura se muestran los países en los que hay grupos de investigación con los cuales el ICP ha establecido colaboraciones académicas; cada círculo corresponde a un país donde se ha desarrollado cooperación con uno o varios grupos.



La construcción de este cuerpo de conocimiento sobre serpientes, venenos, antivenenos y envenenamientos por mordeduras, aparte de su aporte científico como tal, ha brindado insumos de muy variada índole para el mejoramiento del manejo de los envenenamientos. Por un lado, ha permitido comprender mejor la fisiopatología de los mismos y la identidad de las toxinas de los venenos que determinan dicha fisiopatología. Esta información ha sido trasladada al personal de salud del país y del exterior mediante actividades de educación continua. Los estudios epidemiológicos efectuados han dado información para identificar las regiones del país donde ocurren más envenenamientos y relacionarla con la distribución de los centros de salud; estos datos son de utilidad para los tomadores de decisiones en lo relativo a distribución de antivenenos. Además, se ha generado conocimiento que apoya los programas de conservación de las serpientes y otros reptiles. El estudio a profundidad de los venenos y de la reactividad inmunológica de los antivenenos hacia los mismos ha generado evidencia para conocer cuáles de estos productos son eficaces contra cuáles venenos, tanto en Costa Rica como en otras latitudes. En el ICP se ha desarrollado una plataforma metodológica para evaluar la capacidad neutralizante de antivenenos contra efectos tóxicos de venenos. Dicha metodología se ha empleado para

caracterizar antivenenos de varias regiones del mundo, lo cual ha suministrado datos que permiten saber si un antiveneno es eficaz en una determinada región¹⁹.

La perspectiva de que la investigación debe desarrollarse de una manera integral, la cual ha prevalecido en el desarrollo del ICP, coincide con la manera como la investigación ha evolucionado en la UCR en general, en el sentido de que nuestra universidad ha fomentado la generación de conocimiento en todas las áreas académicas y desde muy diversas perspectivas. Esta filosofía ha contrastado con las posiciones dominantes de las autoridades nacionales en ciencia y tecnología, así como de otros sectores, los cuales han privilegiado una visión de que la investigación requiere centrarse en áreas y temas que tengan un impacto económico directo, distorsionando lo que debe ser un desarrollo científico integral. En el ICP se ha tratado de mantener un equilibrio entre la investigación científica básica y la investigación aplicada o tecnológica, en el marco de la misión de este instituto.

Promoción del conocimiento sobre ofidismo en la población

El país ha realizado un esfuerzo importante en divulgar, a través de variados medios y estrategias, información básica sobre serpientes y envenenamientos, fomentando así un conocimiento de este tema por parte de la población. El ICP implementó, desde el inicio, un programa de acción social que se ha consolidado con el tiempo. El desarrollo de estas iniciativas, a inicios de la década de 1970, vino aparejada del establecimiento de la acción social como uno de los tres ejes fundamentales de la UCR, a partir del III Congreso Universitario (1971-1972). Dicho programa en el ICP ha permitido brindar conocimiento sobre el tema a amplios sectores, tales como comunidades en regiones con alta incidencia de envenenamientos, grupos laborales del campo y la ciudad, instituciones públicas, empresas y sectores estudiantiles, entre otros. Para ello se ha contado con la participación de estudiantes universitarios, a través de un proyecto de Trabajo Comunal Universitario (TCU) de la UCR, además del aporte que efectúa el personal docente y de investigación en estas actividades. Un proyecto destacado se efectuó en las comunidades cabécar de Alto Chirripó, mediante el cual se editó un manual de prevención y manejo de estos accidentes en lengua cabécar²⁰, lo cual luego se extendió a comunidades Bribri y Ngäbe. Los medios de comunicación, sobre todo los de la UCR, han coadyuvado con estos esfuerzos, al divulgar con regularidad noticias y comentarios con instrucciones sobre cómo prevenir y manejar un accidente de este tipo. La participación comunitaria ha sido importante en

este marco de acción, ya que sectores organizados frecuentemente solicitan los servicios del ICP y proveen insumos de información y visiones que enriquecen el trabajo en la UCR.

Un foco muy importante de acción por parte del ICP ha sido el programa de educación continua dirigido al personal de salud, principalmente médico y de enfermería, sobre el diagnóstico y tratamiento de los envenenamientos. Dicha actividad se ha realizado durante muchos años en hospitales y clínicas de la CCSS, así como en facultades y escuelas universitarias del área de la salud. También se han realizado simposios médicos y de enfermería sobre el tema. Estos esfuerzos, junto con actividades de docencia de la propia CCSS, han permitido que los profesionales de la salud tengan un conocimiento actualizado sobre el diagnóstico y manejo clínico de estos casos. Este es un aspecto clave dentro del conjunto de acciones necesarias para tener este problema bajo control. Dichas actividades de educación continua se han extendido a otros países de la región centroamericana, así como a Colombia y Ecuador.

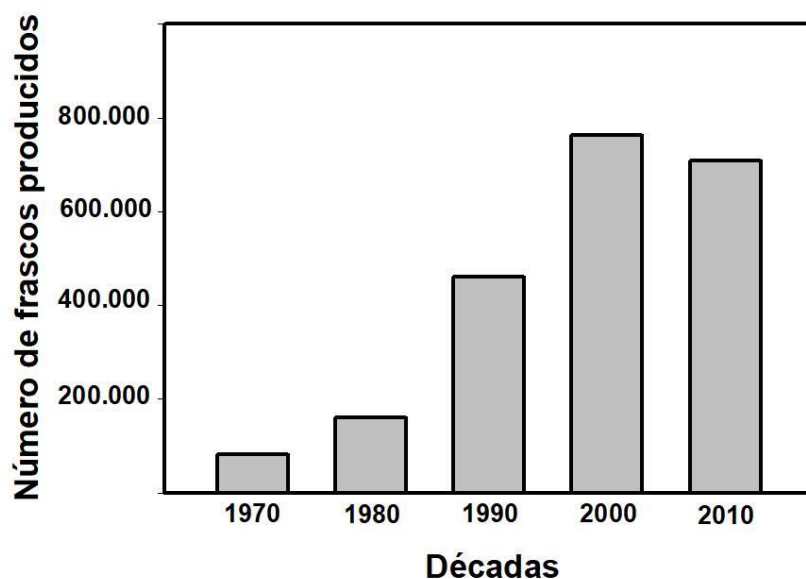
El desarrollo tecnológico y la producción de antivenenos: de lo local a lo global

Inicialmente, el ICP producía la dotación de sueros antiofídicos que requería el país en la década de 1970, que era de alrededor de 8000 frascos al año, los cuales se distribuían a la CCSS y, al inicio, al Ministerio de Salubridad Pública. La experiencia que fue acumulando el grupo de profesionales y personal técnico encargados de la producción, y las permanentes innovaciones que dicho grupo generaba, permitieron incrementar paulatinamente el volumen de producción de antivenenos. La misma inserción universitaria del ICP catalizó la innovación y se fomentó el desarrollo de proyectos de tesis dirigidos a mejorar dicha producción, inicialmente con la Escuela de Ingeniería Química de la UCR y luego con otras unidades académicas, entre las que destaca la Facultad de Microbiología con amplia participación estudiantil alrededor de los Trabajos Finales de Graduación de la licenciatura, lo cual ha complementado las investigaciones desarrolladas por el mismo grupo del ICP.

Un salto cualitativo ocurrió a inicios de la década de 1990, cuando se adaptó en el instituto una nueva metodología para la producción de sueros antiofídicos²¹; esta tecnología es actualmente utilizada en varios laboratorios productores de antivenenos en el mundo. Dos factores adicionales importantes en el desarrollo de la producción de antivenenos fueron la construcción de una planta de producción en 1991, junto con la decisión de especializar al personal de producción para que se dedicara exclusivamente a esta actividad, y la creación de la

Sección de Desarrollo Tecnológico (SEDETEC), la cual aglutinó a un grupo de investigadores e investigadoras que se dedicaron de lleno al mejoramiento de la tecnología para producir antivenenos y al desarrollo de nuevos productos. Esto aceleró los procesos de innovación en la producción de sueros antiofídicos. Como consecuencia de dichos procesos, el grupo de SEDETEC desarrolló una nueva metodología para el fraccionamiento de plasma humano, con el objetivo de purificar inmunoglobulinas y albúmina²². Esta novedosa tecnología, la cual fue patentada por la UCR, también se puede aplicar para la producción de antivenenos²³ y se planea que la misma sea implementada en la planta de manufactura de antivenenos del ICP en el futuro.

Gracias a estos factores, el ICP logró mejorar su producción tanto cualitativa como cuantitativamente. El volumen anual promedio de antiveneno producido ha pasado de 8.000 frascos en la década de 1970 a 110.000 frascos en el año 2016. El siguiente gráfico muestra el número de frascos de antivenenos producidos en el ICP en cada una de sus cinco décadas de existencia, hasta el año 2016.



Es importante recalcar que el ICP, y la UCR en general, han defendido la conveniencia de que la producción de un producto estratégico para la salud pública como los antivenenos, los cuales tienen un margen de rentabilidad económica limitado, se desarrolle en el sector público. Los ejemplos de productores privados que han suspendido su línea de manufactura de antivenenos, por razones estrictamente de rentabilidad económica, confirman lo correcto de esta

posición de la UCR²⁴. Esta opción, no obstante, demanda políticas de inversión pública para mantener y hacer crecer esta producción y para cumplir con las regulaciones internacionales en esta materia, algo que se torna difícil en el escenario fiscal del país. Por otra parte, ha habido algunas dudas en el pasado sobre este incremento en la producción por parte de algunos sectores universitarios, los cuales han planteado que el crecimiento de la esfera productiva del ICP podría menoscabar su desarrollo académico. La evidencia indica que esto no ha ocurrido, sino que, por el contrario, se ha dado un fuerte desarrollo simultáneo de estas dos líneas de acción, sumadas a las actividades de extensión y de docencia.

Conforme la producción de antivenenos se incrementó, surgió la posibilidad de distribuir esos productos a otros países, para colaborar en la solución del problema más allá de nuestras fronteras. Además del aporte que esto ha significado en términos de salud pública, el incremento en la producción y distribución de antivenenos ha generado ingresos importantes que han permitido, por un lado, la operación del mismo instituto, especialmente en lo que se refiere a producción de antivenenos y, por otro, realizar inversiones en infraestructura, equipo y en contratación de nuevo personal, todo lo cual ha posibilitado una dinámica de crecimiento sostenido. En la evolución del ICP, las racionalidades académica, social y económica han evolucionado de la mano. Esta expansión allende Costa Rica se inició en todas las naciones de la región centroamericana, y más recientemente se ha cubierto la demanda de sueros antiofídicos del Ecuador, y se plantea la distribución a Colombia y Perú, además de la isla caribeña de Santa Lucía. A partir del nuevo milenio se han iniciado varios proyectos de cooperación sur-sur que han permitido desarrollar nuevos antivenenos para algunos países del África sub-Sahariana, Papua Nueva Guinea y Sri Lanka. Es interesante notar que algunos documentos de las épocas iniciales del ICP dejan ver que Róger Bolaños tenía, desde los inicios del programa, la visión de que al ICP le correspondía colaborar en el enfrentamiento del problema en otros países y se planteaba ya la expansión de la producción para cubrir la región centroamericana; Bolaños propuso iniciativas en este sentido a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y al Consejo Superior Universitario Centroamericano (CSUCA). Esta ambiciosa meta se cumplió varias décadas después.

La importancia de la inserción en la UCR

Los procesos descritos anteriormente, que traslucen un abordaje integral y de corte solidario ante un tópico de salud pública, se gestaron y consolidaron en un contexto institucional favorable y compatible con los fundamentos que guiaron estos esfuerzos. Un proyecto de este

tipo difícilmente pudo haberse desarrollado en un entorno en el que predominaran los valores y visiones que han prevalecido en la arena ideológica de Costa Rica en las últimas décadas, especialmente a partir de 1980, caracterizado por corrientes neoliberales que introdujeron una visión que prioriza en la rentabilidad económica, la desregulación, el cuestionamiento al papel del estado en la vida nacional y el debilitamiento de los valores de solidaridad y procura de la equidad. La UCR, en medio de situaciones difíciles y contradictorias, ha sabido mantener los fundamentos de excelencia y búsqueda del bien común que están plasmados en su Estatuto Orgánico. El proyecto desarrollado en el ICP encaja muy bien en estos fundamentos, por lo que los procesos descritos han sido apoyados y nutridos por las autoridades de la UCR y por la comunidad universitaria en general. Este es un elemento que debe ser tomado en cuenta a la hora de comprender los procesos que se discuten en el presente ensayo.

El papel del desarrollo de la salud pública en Costa Rica

No menos importante para comprender el éxito del país en el enfrentamiento del problema del ofidismo es analizar los notables desarrollos nacionales en el tema de la salud pública²⁵. En este contexto, los esfuerzos desarrollados en el ICP se han ubicado en un marco institucional nacional que ha facilitado su proyección. Por un lado, la amplia cobertura en servicios de salud, la cual se extiende en todo el territorio de Costa Rica, ha permitido que las personas que sufren envenenamientos ofídicos puedan acceder, en pocas horas, a un centro de salud. Por otra parte, la CCSS tiene una política de adquisición de sueros antiofídicos que garantiza la provisión de este medicamento esencial a todos los centros de salud que lo requieran, incluyendo hospitales, clínicas y EBAIS en regiones de alta incidencia de mordeduras de serpiente.

También ha existido una coordinación permanente entre el Ministerio de Salud, la CCSS y el ICP, de manera que se han elaborado conjuntamente protocolos de tratamiento y discusiones compartidas sobre este tema. Esto se ha complementado, de manera coordinada, con programas permanentes de educación continua para capacitar al personal de salud de la CCSS en los aspectos básicos del manejo de estos envenenamientos. En los análisis realizados a nivel internacional sobre cómo abordar exitosamente este problema de salud, se ha destacado la relevancia de estos aspectos, o sea la adquisición y distribución amplia de antivenenos por instituciones de salud, la capacitación del personal médico y de enfermería y, sobretodo, el fortalecimiento del sistema de salud en general²⁶. En los paradigmas de salud global que prevalecen actualmente, el manejo de enfermedades específicas no se concibe desde una perspectiva 'reduccionista', sino que se

enmarca en el desarrollo del sistema público de salud como un todo, con abordajes de carácter ‘diagonal’ mediante los cuales el manejo de un problema determinado fortalece el sistema de salud en general y viceversa²⁷. Un sistema de salud pública sólido y con amplia cobertura permite la prevención y atención de múltiples enfermedades y favorece sinergias de muy diverso tipo. Eso es precisamente lo que ha ocurrido en Costa Rica con respecto al envenenamiento ofídico.

Trascendiendo las fronteras en un sentido amplio: las redes de cooperación regionales en América Latina

El marco de acción del ICP y de Costa Rica en el tema del ofidismo tuvo, a partir del nuevo milenio, un salto cualitativo en su proyección internacional. En el ámbito de América Latina, el ICP ha liderado iniciativas regionales para generar redes de cooperación. Desde sus inicios, el ICP brindó asesoría en materia de producción y control de calidad de antivenenos a instituciones de Colombia, Ecuador y Perú, y ha fungido como centro de referencia para la OPS en este tema. En la década de 1990 el ICP fue declarado centro de referencia en el tema de ofidismo en la región centroamericana por el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA). Además, se han generado proyectos de investigación cooperativos e intercambios académicos con grupos de México, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Colombia, Venezuela, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil y Argentina. Estos procesos se consolidaron a partir del 2006, mediante un proyecto regional financiado inicialmente por la organización iberoamericana CYTED (‘Ciencia y Tecnología para el Desarrollo’) y luego por el programa FEMCIDI de la Organización de Estados Americanos (OEA). En estos programas regionales se ha contado con la participación del Instituto de Biomedicina de Valencia, España, el cual pertenece al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de ese país.

Dichos proyectos, que coordinó el ICP, contaron con la participación de instituciones públicas de once países. Al calor de esta iniciativa se desarrollaron talleres regionales sobre producción, control de calidad y distribución de antivenenos²⁸, se capacitó a personal profesional y técnico mediante pasantías y se desarrolló una investigación colaborativa para estudiar la capacidad neutralizante de los antivenenos producidos en estos países, que ha sido el proyecto de evaluación preclínica de antivenenos más grande en la región²⁹. Finalizadas estas iniciativas, quedó estructurada una red de cooperación que ha redundado en el fortalecimiento de la capacidad de producción y control de antivenenos en América Latina, con el objetivo de lograr que esta región sea autosuficiente en el abastecimiento de los sueros antiofídicos requeridos en nuestros países.

Actualmente el ICP participa en una iniciativa de la OPS para implementar un plan regional, en América Latina y el Caribe, sobre el tema de envenenamientos por animales ponzoñosos.

Más allá del continente: nuevos procesos de cooperación sur-sur

El ICP participó, en febrero del 2001, en una reunión de la OMS en la que se analizó la situación mundial de la producción y control de calidad de antivenenos³⁰. En dicha reunión se planteó, por parte de representantes de Nigeria, la grave situación de desabastecimiento de antivenenos en el África sub-Sahariana. Surgió entonces la iniciativa, presentada por varios participantes incluyendo el ICP, de una posible solución al problema, basada en que laboratorios productores de otras regiones del mundo comprometieran parte de su capacidad para generar antivenenos para África. El ICP se incorporó a una alianza internacional que incluyó al Ministerio de Salud de Nigeria y colegas de la Universidad de Oxford y del Instituto de Medicina Tropical de Liverpool, ambos del Reino Unido, para producir un antiveneno para Nigeria. Venenos de serpientes de Nigeria fueron enviados a Costa Rica y se logró producir el antiveneno, inicialmente denominado Pan-Africano y que luego se designó con la marca EchiTAB-plus-ICP³¹. Debe destacarse que este proyecto representó un esfuerzo especial por parte del ICP, ya que en esa época se pasaba por dificultades para producir el volumen de antivenenos requerido en países de América Latina; no obstante, privó en la dirigencia y el personal del ICP un sentido de solidaridad y se adquirió el compromiso para colaborar con los países de África en este tema.

Se produjeron varios lotes del antiveneno para Nigeria y se evaluó su capacidad neutralizante a nivel preclínico, es decir en modelos experimentales de laboratorio, con resultados satisfactorios. Seguidamente se donó este antiveneno para que fuera evaluado en un ensayo clínico en la comunidad de Kaltungo, en Nigeria. Los resultados del estudio fueron altamente satisfactorios en cuanto a la eficacia y la seguridad del antiveneno³² y el producto fue registrado en el Ministerio de Salud de Nigeria, iniciándose su exportación de manera regular a dicho país en el año 2011. Posteriormente, este antiveneno fue registrado en Burkina Faso y Mali, y recientemente se ha distribuido en Benin. Más aún, la organización Médicos sin Fronteras (MSF), ante el retiro del antiveneno que producía la empresa Sanofi-Pasteur en África, decidió utilizar el antiveneno del ICP en el tratamiento de envenenamientos en sus centros hospitalarios en la República Centroafricana. Más recientemente, el ICP ha desarrollado un nuevo antiveneno de mayor cobertura, el cual eventualmente podría ser empleado en otros países africanos, más allá de la región occidental del continente³³.

Luego de iniciado este proyecto en África, dio origen otro esfuerzo colaborativo con colegas de las universidades de Papua Nueva Guinea y de Melbourne (Australia), con el fin de producir un nuevo antiveneno para el tratamiento de los envenenamientos por la serpiente taipan (*Oxyuranus scutellatus*), que posee uno de los venenos más tóxicos del planeta. La motivación de este estudio fue que, aunque el productor de sueros de Australia ofrece un antiveneno eficaz contra la taipan, el costo de ese antiveneno para Papua Nueva Guinea es prohibitivo, lo cual genera una crisis de desabastecimiento. Se desarrolló entonces un nuevo antiveneno anti-taipan en el ICP³⁴, el cual mostró ser eficaz a nivel preclínico y luego fue evaluado en un ensayo clínico en Port Moresby, Papua Nueva Guinea. El antiveneno mostró ser seguro y eficaz y se planea producirlo de manera regular en el ICP en el futuro para su distribución a dicho país.

Estos proyectos intercontinentales sur-sur motivaron que una organización no gubernamental de California, *Animal Venom Research International* (AVRI) y colegas de la Universidad de Peradeniya, en Sri Lanka, le plantearan al ICP la necesidad de desarrollar un antiveneno específico para Sri Lanka, un país donde ocurren 30.000 casos de mordeduras de serpiente al año y que depende de antivenenos de la India para su tratamiento, siendo que dichos antivenenos han mostrado deficiencias en sus perfiles de seguridad y eficacia. Se ha iniciado un nuevo proyecto, esta vez dirigido a la transferencia de tecnología de Costa Rica a Sri Lanka, para que se desarrolle, en dicho país, una fábrica productora de antivenenos. Este constituye un nuevo paso en los procesos de proyección del ICP, ya que esta primera experiencia de transferencia de tecnología podría luego proyectarse a otros países que requieran establecer sus propios laboratorios productores. Como paso inicial, se desarrolló un lote piloto de un antiveneno polivalente para Sri Lanka el cual fue evaluado a nivel preclínico y actualmente se está analizando en un ensayo clínico en dicho país³⁵.

Más allá de la producción y la investigación: proyección de un modelo para enfrentar el ofidismo a nivel global

La experiencia que se ha acumulado en Costa Rica para enfrentar este problema de salud, basada en un enfoque holístico que contempla desarrollo de conocimiento mediante la investigación, producción y distribución de antivenenos, cooperación y capacitación, entrenamiento de profesionales en salud, campañas de prevención en comunidades y establecimiento de redes de cooperación internacional, le ha permitido a Costa Rica proyectar esta visión-país a escala internacional. Mediante una iniciativa del ICP y del Ministerio de Salud,

conjuntamente con el Ministerio de Relaciones Exteriores, a través de la Misión Permanente de Costa Rica ante los organismos de las Naciones Unidas en Ginebra, con la participación de 18 países de todos los continentes y con el apoyo de las organizaciones *Global Snakebite Initiative* (GSI) y *Health Action International* (HAI), se propuso la realización de un evento sobre envenenamiento ofídico en la Asamblea Mundial de la Salud, celebrada en Ginebra en mayo del 2016. La actividad tuvo como objetivo llamar la atención de la OMS y de los estados miembros sobre la gravedad del problema de los envenenamientos ofídicos.

A partir de dicho evento se ha aglutinado un conjunto de países y de otros participantes, los cuales han impulsado iniciativas a nivel internacional en el tema, con un destacado liderazgo de Costa Rica. Esto ha llevado a que el tópico del envenenamiento ofídico reciba la atención de OMS, OPS y de otras organizaciones internacionales, incluida la Fundación Kofi Annan; estos desarrollos han cambiado sustancialmente el escenario global de atención a este tópico. En el año 2017 Costa Rica, junto con un grupo de 21 países, presentó un dossier técnico ante el *Strategic and Technical Advisory Group* (STAG) de la OMS para enfermedades tropicales desatendidas en el que se solicitaba la inclusión de las mordeduras de serpiente en la lista oficial de la OMS de estas enfermedades. La solicitud fue aprobada y los envenenamientos por mordeduras de serpiente han sido catalogadas como enfermedad categoría A en la lista de enfermedades tropicales desatendidas³⁶. Este paso le dio un gran peso político al tema a nivel global y ha generado una serie de iniciativas impulsadas por diversos actores para dar mayor atención a este tema. A partir de esa decisión, el Departamento de Enfermedades Tropicales Desatendidas de OMS ha iniciado la elaboración de un plan global para el control de esta enfermedad.

Posteriormente, en enero del 2018, el Comité Ejecutivo de la OMS acogió una propuesta de resolución presentada por Costa Rica y Colombia, y apoyada por un grupo de 18 países, para que este organismo inste a los estados miembros a adoptar una serie de programas y políticas dirigidos a mejorar la prevención, el manejo y el tratamiento de los envenenamientos, resolución que fue aprobada en la Asamblea Mundial de la Salud de mayo del 2018³⁷. La aprobación de esta resolución en el máximo órgano de salud pública global constituye un hito en los esfuerzos por desarrollar intervenciones efectivas tendientes a reducir el flagelo de estos envenenamientos. Todos estos logros, en los que la participación de Costa Rica ha sido fundamental, auguran cambios de fondo en la atención que se le dará a este tema a nivel global. Los avances descritos a nivel internacional han sido posibles gracias a un proceso colectivo sin precedentes en el que los

esfuerzos de Costa Rica se han inscrito en un contexto muy bien coordinado al que se han sumado muchos otros países, la misma OMS y sus oficinas regionales, organizaciones que promueven la atención a este tema, sectores de la prensa y la comunidad académica. Se trata de un ejemplo claro de cómo iniciativas mancomunadas de actores diversos alrededor de un tema de salud pública, con una agenda claramente colectiva, rinde frutos muy positivos.

A manera de conclusión

Los esfuerzos colectivos y de larga data que Costa Rica ha desarrollado para comprender y buscar soluciones al flagelo de los envenenamientos por mordeduras de serpientes dan base para reflexionar sobre temas de carácter político, científico y tecnológico, los cuales trascienden el tema del ofidismo y permiten analizar otros tópicos y áreas de trabajo. Por un lado, es claro que el éxito en el manejo de un problema complejo requiere de la integración de múltiples sectores, en procesos de cooperación y sinergia, durante un tiempo prolongado. En Costa Rica se ha conjugado el papel de liderazgo del ICP junto con la atención a este tema por parte de las instituciones del sistema de salud y, más recientemente, del Ministerio de Relaciones Exteriores a través de la Misión Permanente de Costa Rica ante los organismos de las Naciones Unidas en Ginebra. Además, se han establecido sinergias con comunidades e instituciones nacionales e internacionales. Y se han estructurado redes de cooperación internacional con grupos de investigación, ministerios de salud, organizaciones no gubernamentales y fundaciones. Es precisamente esta trama de actores diversos y complementarios la que ha permitido abordar con éxito metas de gran complejidad y dificultad.

La consolidación de un programa como el que se ha gestado en el ICP tuvo un fuerte impacto en el país en gran medida gracias a que, durante varias décadas, Costa Rica ha impulsado un amplio desarrollo del sector salud, con provisión de servicios en todo el territorio nacional y con formación de personal calificado, acompañado de políticas de adquisición de medicamentos, como los antivenenos, que han asegurado su acceso a toda la población, sin costo directo para los pacientes. La historia de este esfuerzo nacional enseña también que el abordaje de problemas complejos requiere de un enfoque integrador, que combina la generación de conocimiento con la aplicación y transmisión de ese conocimiento a la sociedad. El equilibrio entre los objetivos académicos, sociales y económicos que ha marcado en desarrollo del ICP ha sido clave para mantener y enriquecer ese perfil integrador. Esa perspectiva holística ha sido posible, por otra

parte, gracias a la ubicación del ICP en la UCR, institución que combina la búsqueda de la excelencia con la procura del bien común.

Los importantes logros alcanzados deben motivar la gestación de nuevos empeños que aseguren continuidad y crecimiento. En el plano académico es clave la consolidación del equipo humano del ICP, así como el fomento de la investigación inter-y trans-disciplinaria mediante alianzas con grupos de variadas disciplinas dentro y fuera del país. En el plano de acción social, un tema que permanece desatendido es el del seguimiento y apoyo a las personas que han sobrevivido una mordedura y que han quedado con secuelas físicas o psicológicas. El sistema de salud nacional no está prestando atención de la manera debida a estas personas, lo cual genera sufrimiento individual y social. Se requiere elaborar legislación e implementar acciones a varios niveles para atender esta faceta del envenenamiento ofídico. En el plano de producción de antivenenos, es necesario garantizar la sostenibilidad de este proyecto, lo cual pasa por la consolidación del equipo humano encargado de este trabajo, así como la construcción y el equipamiento de una nueva planta de producción; ello demanda esfuerzos en consecución de fondos nacionales e internacionales que permitan consolidar lo que se ha logrado, aunado a un crecimiento en la gestión y administración de los fondos que se generan por ventas de antivenenos o por proyectos.

Finalmente, esta experiencia enseña que el desarrollo de un proyecto colectivo de este calibre permite trascender las fronteras nacionales, para coadyuvar en la solución del problema en otras latitudes. Esta extensión en el plano internacional ha mantenido la visión integradora del proyecto, al incluir la investigación, la distribución de antivenenos, la formación de recursos humanos, la capacitación en prevención y tratamiento de los envenenamientos y el establecimiento de redes de cooperación con laboratorios productores y de control de calidad. En el fondo, lo que ha guiado estos esfuerzos es la convicción de que la ciencia y la tecnología deben servir para mejorar la calidad de vida de las personas, en este caso para reducir el sufrimiento y el dolor causado por los envenenamientos por mordeduras de serpientes.

Notas

- (1) Chippaux, J.P. (1998) Snake-bites: appraisal of the global situation. Bulletin of the World Health Organization 76: 515-524.

- Gutiérrez, J.M., Calvete, J.J., Habib, A.G., Harrison, R.A., Williams, D.J., Warrell, D.A. (2017) Snakebite envenoming. *Nature Review Disease Primers* 3: 17079.
- (2) Harrison, R.A., Hardgreaves, A., Wagstaff, S.C., Faragher, B., Lalloo, D.G. (2009) Snake envenoming: a disease of poverty. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 3: e569.
- (3) Hotez, P.J. (2008) *Forgotten People, Forgotten Diseases. The Neglected Tropical Diseases and Their Impact on Global Health and Development.* American Society of Microbiology Press, Washington, D.C., 215 p.
- (4) Gutiérrez, J.M. (2012) Improving antivenom availability and accessibility: science, technology, and beyond. *Toxicon* 60: 676-687.
- (5) Picado, C. (1931) *Serpientes Venenosas de Costa Rica. Sus Venenos. Seroterapia Antiofídica.* Imprenta Alsina, San José, 219 p. Picado dedicó este libro a Anastasio Alfaro por sus aportes al estudio de las serpientes.
- (6) Palmer, S. (2003) *From Popular Medicine to Medical Populism. Doctors, Healers, and Public Power in Costa Rica, 1800-1940.* Duke University Press, Durham & London, 329 p.
- (7) Gutiérrez, J.M. (1986) Algunas reflexiones sobre Clodomiro Picado Twight y su contribución al desarrollo de las ciencias médicas y naturales en Costa Rica. *Revista de Filosofía de la Universidad de Costa Rica* 59: 105-110.
- (8) Picado, C. (1931) Op. Cit.
- (9) Brazil, V. (1911) *A defesa contra o Ophidismo.* Pocaí & Weiss, São Paulo, 147 p.
- (10) Granados Carvajal, R.E., Viales Hurtado, R.J. (2013) La construcción del ofidismo como problema científico-social en Costa Rica: una trayectoria histórica y relacional (1881-1988). En: *Redes y Estilos de Investigación. Ciencia, Tecnología, Innovación y Sociedad en México y Costa Rica* (Arellano, A., Chauvet, M., Viales, R., editores). Universidad Autónoma Metropolitana, Universidad Autónoma del Estado de México, Maporrúa, México, pp. 115-134.
- (11) El texto de esta ley se encuentra al final de la obra de Picado, C. (1931) Op. cit.
- (12) Jiménez-Porras, J.M. (1970) Biochemistry of snake venoms. *Clinical Toxicology* 3: 389-431.
- (13) Gutiérrez, J.M. (2010) *Orígenes del Instituto Clodomiro Picado.* Instituto Clodomiro Picado, San José, 60 p.
- (14) Gutiérrez, J.M. (2010) Op. cit.
- (15) Véase por ejemplo: Bolaños, R. (1972) Toxicity of Costa Rican snake venoms for the white mouse. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 21: 360-363.

- (16)Gutiérrez, J.M. (2016) Understanding and confronting snakebite envenoming: The harvest of cooperation. *Toxicon* 109: 51-62.
- (17)Lomonte, B. (2012) Venenos de serpiente: de la investigación al tratamiento. *Acta Médica Costarricense* 54: 86-96.
- (18)Gutiérrez, J.M. (2016) Op. cit.
- (19)Véase por ejemplo: Segura, A., Castillo, M.C., Núñez, V., Yarlequé, A., Gonçalves, L.R.C., Villalta, M., Bonilla, C., Herrera, M., Vargas, M., Fernández, M., Yano, M.Y., Araújo, H.P., Boller, M.A.A., León, P., Tintaya, B., Sano-Martins, I.S., Gómez, A., Fernández, G.P., Geoghegan, P., Higashi, H.G., León, G., Gutiérrez, J.M. (2010) Preclinical assessment of the neutralizing capacity of antivenoms produced in six Latin American countries against medically-relevant *Bothrops* snake venoms. *Toxicon* 56: 980-989.
- (20)Instituto Clodomiro Picado (2009) *Tkäbe tso Costa Rica ska Tkäbe te sa shkawe wätkekwaklä* (serpientes venenosas de Costa Rica y prevención de mordeduras). Instituto Clodomiro Picado, San José, 20 p.
- (21)Rojas, G., Jiménez, J.M., Gutiérrez, J.M. (1994) Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: description of a simple procedure for antivenom production. *Toxicon* 32: 351-363.
- (22)Vargas, M., Segura, Á., Herrera, M., Villalta, M., Angulo, Y., Gutiérrez, J.M., León, G., Burnouf, T. (2012) Purification of IgG and albumin from human plasma by aqueous two phase system fractionation. *Biotechnology Progress* 28: 1005-1011.
- (23)Vargas, M., Segura, Á., Villalta, M., Herrera, M., Gutiérrez, J.M., León, G. (2015) Purification of equine whole IgG snake antivenom by using an aqueous two phase system as a primary purification step. *Biologicals* 43: 37-46.
- (24)En el caso de Brasil, el principal productor privado de antivenenos en dicho país en la década de 1980, la empresa transnacional Syntex do Brasil, tomó la decisión de cesar la producción a raíz de procesos de control de calidad efectuados por el gobierno brasileño, lo cual generó una crisis de desabastecimiento, ya que los laboratorios públicos no tenían en ese momento condiciones para llenar el vacío que se generó. El gobierno de Brasil respondió estableciendo un programa nacional integral que incluía el fortalecimiento de los laboratorios públicos productores de antivenenos. Esto llevó a que dicho país cuente actualmente con una base pública endógena muy sólida que lo convierte en autosuficiente en cuanto a provisión de antivenenos; además, el programa generó desarrollo en otros

aspectos del tema, como capacitación a profesionales de la salud, programas de control de calidad, investigación científica y programas de adquisición y distribución de antivenenos por parte del Ministerio de Salud. En el caso de la empresa Sanofi-Pasteur, esta tomó la decisión de suspender su producción de su antiveneno para África (FAV-Afrique) por razones de baja rentabilidad económica. Aunque la producción de este antiveneno era de todas formas limitada, esta decisión generó una crisis que ha motivado diversas iniciativas para sustituir este faltante. En ambos ejemplos, criterios empresariales de rentabilidad tuvieron un impacto negativo importante en la salud pública, una enseñanza que nunca debe perderse de vista.

- (25) Descripciones del desarrollo del sistema de salud pública costarricense se pueden encontrar en: Jaramillo Antillón, J. (1993) *Salud y Seguridad Social*. Editorial de la Universidad de Costa Rica, San José, 691 p. y Miranda Gutiérrez, G., Zamora Zamora, C. (editores) (2004) *La Construcción de la Seguridad Social*. Editorial Universidad Estatal a Distancia, San José, 384p.
- (26) Gutiérrez, J.M., Williams, D., Fan, H.W., Warrell, D.A. (2010) Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach. *Toxicon* 56: 1223-1235.
- (27) Kim, J.Y., Porter, M., Rhatigan, J., Weintraub, R., Basilio, M., van der Hoof Holstein, C., Farmer, P. (2013) Scaling up effective delivery models worldwide. En: *Reimagining Global Health. An Introduction* (Farmer, P., Kim, J.Y., Kleinman, A., Basilio, M., editors). University of California Press, Berkeley, pp. 184-211.
- (28) Véase por ejemplo: Gutiérrez, J.M., Higashi, H.G., Wen, F.H., Burnouf, T. (2007) Strengthening antivenom production in Central and South American public laboratories: report of a workshop. *Toxicon* 49: 30-35.
- (29) Segura, Á. et al. (2010) *Op. cit.*
- (30) Theakston, R.D.G., Warrell, D.A., Griffiths, E. (2003) Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon* 41: 541-557.
- (31) Gutiérrez, J.M., Rojas, E., Quesada, L., León, G., Núñez, J., Laing, G.D., Renjifo, J.M., Nasidi, A., Warrell, D.A., Theakston, R.D.G., Rojas, G. (2005) Pan-African polyspecific antivenom produced by caprylic acid purification of horse IgG: an alternative to the antivenom crisis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 99: 468-475.
- (32) Abubakar, I.S., Abubakar, S.B., Habib, A.G., Nasidi, A., Durfa, N., Yusuf, P.O., Larnyang, S., Garnvwa, J., Sokomba, E., Salako, L., Theakton, R.D.G., Juszczak, E., Alder, N., Warell, D.A.

- (2010) Randomised controlled double-blind non-inferiority trial of two antivenoms for saw-scaled or carpet viper (*Echis ocellatus*) envenoming in Nigeria. PLoS Neglected Tropical Diseases 4: e767.
- (33) Sánchez, A., Segura, Á., Vargas, M., Herrera, M., Villalta, M., Estrada, R., Wu, F., Litschka-Koen, T., Perry, M.A., Alape-Girón, A., León, G. (2017) Expanding the neutralization scope of the EchiTAB-plus-ICP antivenom to include venoms of elapids from Southern Africa. Toxicon 125: 59-64.
- (34) Vargas, M., Segura, Á., Herrera, M., Villalta, M., Estrada, R., Cerdas, M., Paiva, O., Matainaho, T., Jensen, S.D., Winkel, K.D., León, G., Gutiérrez, J.M., Williams, D.J. (2011) Preclinical evaluation of caprylic acid-fractionated IgG antivenom for the treatment of Taipan (*Oxyuranus scutellatus*) envenoming in Papua New Guinea. PLoS Neglected Tropical Diseases 5: e1144.
- (35) Villalta, M., Sánchez, A., Herrera, M., Vargas, M., Segura, Á., Cerdas, M., Estrada, R., Gawarammana, I., Keyler, D.E., McWhorter, K., Malleappah, R., Alape-Girón, A., León, G., Gutiérrez, J.M. (2016) Development of a new polyspecific antivenom for snakebite envenoming in Sri Lanka: Analysis of its preclinical efficacy as compared to a currently available antivenom. Toxicon 122: 152-159.
- (36) Chippaux, J.P. (2017) Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease! Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases 23: 38.
- (37) Véase:
http://www.who.int/snakebites/news/WHO_EB_recommends_resolution_snakebite_envenoming_WHA/en/