



PRODUCCIÓN DE ANTIVENENOS: TRAZABILIDAD EN EL MANEJO DE SERPIENTES Y EXTRACCIÓN DE VENENO OFÍDICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Gualberto Marcas¹, Martín Zorrilla¹

La producción de antivenenos en el Instituto Nacional de Salud (INS) se realiza desde finales de 1970, gracias a la iniciativa del médico veterinario Oswaldo Meneses García, quien dedicó gran parte de su vida a estudiar la biología y comportamiento de las principales especies ponzoñosas del Perú^[1,2].

En la actualidad, se fabrican tres tipos de antivenenos líquidos: suero antibotrópico polivalente, suero antilachésico monovalente y suero anticrotálico monovalente; cuya manufactura se encuentra a cargo del Centro Nacional de Productos Biológicos (CNPB) del INS. Estos antivenenos son heterólogos, es decir que su composición consta de inmunoglobulinas específicas purificadas, las mismas que se obtienen a partir del plasma hiperinmune de equinos sanos. En el INS, este procedimiento se realiza en equinos seroproductores mediante la inoculación de dosis mínimas de veneno de especies nativas del Perú, consideradas de importancia en Salud Pública.



Figura 1. Sueros antiofídicos producidos por el Instituto Nacional de Salud a partir de las especies representativas y de importancia en Salud Pública que causan accidentes ofídicos en diferentes zonas geográficas del Perú.

¹ Centro Nacional de Productos Biológicos (CNPB), Instituto Nacional de salud (INS)

Citar como: Marcas G, Zorrilla M. Producción de antivenenos: Trazabilidad en el Manejo de serpientes y extracción de veneno ofídico. Bol Inst Nac Salud. 2020;26 (1-2):8-16.

Zoocriadero “Oswaldo Meneses”

El primer paso para la fabricación de los antivenenos consiste en la extracción del veneno de serpientes venenosas representativas. Esta labor se encuentra a cargo del Área de Animales Venenosos del CNPB/INS, también conocido como el “Serpentario”. Para realizar una extracción adecuada y obtener una materia prima óptima, se recolectan especímenes de los principales géneros pertenecientes a la familia *Viperidae* (*Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*) en diferentes puntos estratégicos del País. Si bien estos géneros son los responsables de la mayor cantidad de accidentes ofídicos reportados, el Perú posee una herpetofauna muy diversa y quedan aún muchas especies de ofidios por investigar^[5].

La extracción del veneno ofídico se realiza en el Zoocriadero “Oswaldo Meneses” (ZOM) del CNPB/INS, localizado en el distrito de Chorrillos; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se recomienda que toda actividad extractiva de veneno ofídico en condiciones de campo debe ser descontinuada, ya que no se alinea a los estándares de control de calidad y trazabilidad exigidas por las BPM, que aseguren el origen del veneno^[4]. Todas estas actividades se registran y estos registros se conservan de manera que sirvan como evidencia para garantizar la trazabilidad de la información.

El ZOM es considerado como un Centro de Referencia Nacional especializado en la crianza en cautiverio de serpientes venenosas, además, cumple con tener instalaciones climatizadas de acuerdo a los lineamientos del Servicio Nacional Forestal y Fauna Silvestre (SERFOR) y las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM). Mediante la inspección, el Organismo de Supervisión de los Recursos Forestales y de Fauna Silvestre (OSINFOR) verifica periódicamente la documentación correspondiente a infraestructura, permiso de colecta, de funcionamiento, historia clínica, origen taxonómico y geográfico de los animales silvestres criados en cautiverio. Asimismo, cuenta con personal especializado en el manejo y extracción de veneno ofídico. Este zoocriadero tiene autorización de funcionamiento otorgado por SERFOR para albergar especies de ofidios de Importancia en Salud Pública, de origen amazónico, andino y costeño, mediante Resolución Jefatural N° 43-98-INRENA.

Selección de especímenes

Para la crianza en cautiverio se consideran a aquellas serpientes que causan la mayor cantidad de accidentes en diferentes zonas geográficas y son representativas del Perú, de acuerdo a los registros epidemiológicos de Animales Ponzosñosos del Ministerio de Salud. Los animales recolectados en el campo utilizados para la producción de veneno ofídico, son previamente registrados por personal del SERFOR, entidad que verifica datos importantes como la identificación taxonómica de la especie, condiciones físicas, recipiente contenedor, lugar geográfico de captura y el propósito final de la colecta; emitiendo un documento oficial a título habilitante del INS según Ley Forestal y de Fauna Silvestre N°29763 y el Decreto Supremo N° 019-2015 que aprueba el reglamento para la gestión de fauna silvestre. De esta manera se garantiza la trazabilidad taxonómica y geográfica de las especies productoras de veneno.

El ZOM asegura el correcto cumplimiento de la legislación local sobre vida silvestre alineada a la normativa del SERFOR y las directrices sobre la colecta, transporte y aprovechamiento de especies en crianza en cautiverio; para tal efecto cuentan con procedimientos e instructivos aprobados por el Sistema de Gestión de la Calidad sobre manejo de ofidios y extracción de veneno ofídico. Así también, el cumplimiento de la legislación respecto a la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies en Peligro de Extinción (CITES). Las actividades realizadas en el Área de Animales Venenosos del CNPB/INS, son acreditadas por la Resolución de Dirección General N° 142-2018-MINAGRI-SERFOR-DGGSPFFS, que autoriza la actividad y el traslado de estos especímenes a las instalaciones del ZOM para fines de investigación científica orientada a la producción de antivenenos. Por lo general, las recomendaciones en este respecto exhortan un transporte por vía aérea; sin embargo, ante la existencia de alguna eventualidad, también se puede realizar por vía terrestre, tomando las precauciones respectivas. La finalidad de las autorizaciones es controlar y evitar el uso de animales silvestres en mal estado u obtenidos de la caza ilegal.

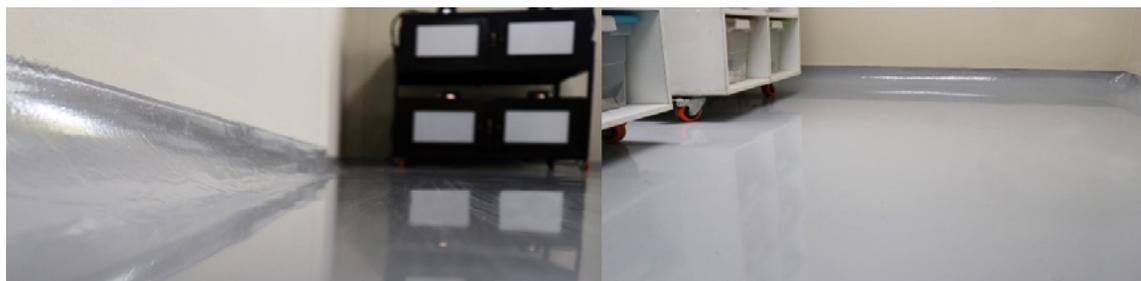


Figura 2. Sala de serpientes venenosas (ZOM), con piso sanitario de acuerdo a las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura). Brinda condiciones higiénicas y de fácil limpieza para la crianza de ofidios.



Figura 3. Serpiente *Bothrops atrox*: Variación fenotípica de las diferentes regiones geográficas de la Amazonía peruana endémicas a esta especie. Es la causante de la mayor cantidad de accidentes por mordedura de serpientes venenosas en el Perú.



Figura 4. Terrarios climatizados en la sala (ZOM) de serpientes venenosas con fuente térmica, refugio y ventilación para una mejor adaptación al cautiverio.

Registro y tratamiento de especímenes

Cuando los animales colectados son incorporados al ZOM, son registrados mediante una ficha de ingreso del Sistema de Calidad: "Ficha de Ingreso". Posteriormente se depositan en terrarios limpios y desinfectados. Estos recipientes cuentan con un sustrato, fuente de agua y con cierre seguro, aislados de las demás serpientes para mantener la cuarentena, según procedimiento aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS.

Durante este tiempo los animales son inspeccionados diariamente bajo supervisión profesional para identificar alguna patología, esta evaluación se registra en el formato de historia clínica: "Ficha de Historia Clínica". En seguida, se inicia el control sanitario preventivo, que incluye pruebas de laboratorio y eliminación de parásitos internos y externos. Toda esta información se registra en la historia clínica individual y se detalla información importante como el peso, longitud o anomalías físicas; según el procedimiento "Manejo y Mantenimiento de serpientes y otros reptiles", aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS; además de todo tipo de tratamiento médico que haya indicado el Coordinador Médico Veterinario, señalando también los productos empleados y la dosis proporcionada, según recomendación de la Guía para la Producción, Control y Regulación de Inmunoglobulinas de Antivenenos de Serpientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^[4]

Posteriormente, una vez que ha finalizado la cuarentena, son depositadas en la sala de serpientes venenosas y pasan a formar parte del plantel de animales destinados a la producción de veneno ofídico, materia prima para la elaboración de los antivenenos. Este proceso se realiza cumpliendo los procedimientos de limpieza y sanitización de ambientes y de jaulas, y se registra en el formulario: "Registro de Limpieza y Desinfección de los ambientes del CNPB", aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS. Las serpientes son inspeccionadas para identificar alguna patología y cambio de conducta con la finalidad de iniciar un tratamiento sanitario bajo supervisión profesional de un médico veterinario.

Está regulado que los productores de veneno, los fabricantes de antivenenos y laboratorios de control de calidad que usan animales se adhieran a los más altos estándares éticos, incluida la trazabilidad, reproducibilidad, precisión taxonómica y control e higiene de acuerdo a la supervisión del Sistema de Gestión de la calidad del CNPB/INS y comprende a todas las áreas del proceso de producción de antivenenos. Es así que las actividades desarrolladas en el ZOM con experimentación animal están sujetas a supervisión regulatoria por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y de fauna silvestre (SERFOR); se adoptan los principios de las 3 R, reemplazo, reducción y refinamiento, desarrolladas por el Consejo Internacional para Laboratorios de Ciencia Animal y el Consejo para la Organización Internacional de las Ciencias Médicas.

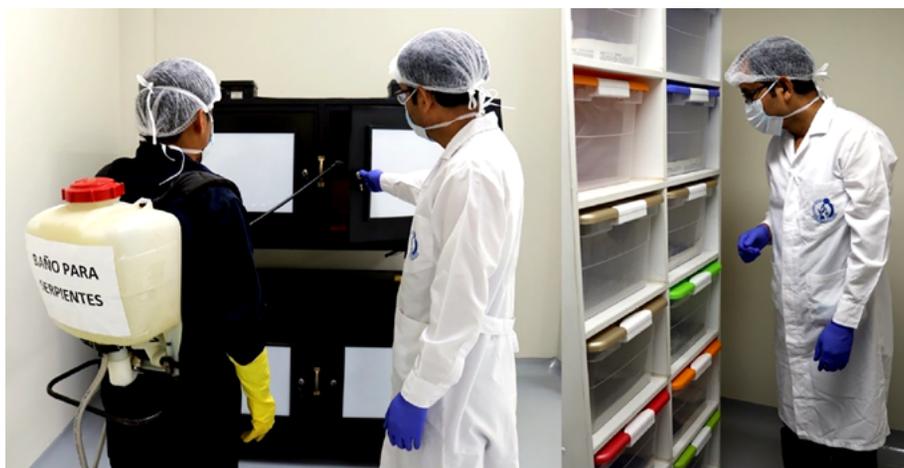


Figura 5. Instalaciones y enriquecimiento ambiental en la sala de serpientes venenosas (ZOM).



Figura 6. Especie *Bothrops atrox*: Programa de reproducción en cautiverio EX situ. Experiencia exitosa en ZOM.



Figura 7. Alimentación de ofidios mediante roedores, según programa de actividades y necesidad de los diferentes estadios de vida. El veneno de grupos de ofidios de diferente desarrollo ontogénico es usado en el proceso de inmunización a caballos seroprodutores.

El personal que realiza el manejo y mantenimiento de las serpientes está capacitado sobre la biología del comportamiento de las mismas, y tiene conocimiento práctico de las herramientas que se emplean en el proceso (ganchos herpetológicos y pinzas de seguridad), actividad que requiere de capacitación continua, en cursos de entrenamiento a nivel nacional e internacional con la finalidad de implementarlos y mejorar la calidad de vida de las especies en condiciones de cautiverio. Esta actividad está indicada en el procedimiento de “Manejo y Mantenimiento de serpientes y otros reptiles”, aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS. Cabe precisar que las serpientes son animales silvestres que requieren un manejo cauteloso, donde se evite los ruidos y los cambios medioambientales bruscos para evitar el estrés animal y, por ende, la mala adaptación al cautiverio. El área de animales venenosos, dentro de sus funciones desarrolla actividades de enriquecimiento ambiental, donde se colocan hojas vegetales en su alojamiento para simular su hábitat. Como complemento, aquellas serpientes que presentan mala muda son sometidas a baños medicados con plantas con propiedades medicinales, que facilitan la digestión, cambio de piel y la regulación de su temperatura, cumpliendo con el artículo 17 de la Ley de Protección y Bienestar Animal y los artículos 92 y 94 de la Ley Forestal y de Fauna Silvestre.



Figura 8. El alojamiento con enriquecimiento ambiental, fuente de agua y sustrato tienen como objetivo mejorar el proceso de adaptación de ofidios al cautiverio. Todas las serpientes colectadas en el campo son sometidas a una cuarentena sanitaria para garantizar el estado de salud del animal y la calidad del veneno.

Extracción del veneno

Para las actividades de manejo de la serpiente durante la extracción de veneno ofídico, se trabaja en equipo y se cuenta con sueros antiofídicos (Antibotrópico, Antilachésico y Anticrotálico del INS) disponibles para ser usados en casos de accidentes por mordedura, según el instructivo “Ocurrencia de accidente por animal venenoso en el CNPB”, aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS. Sólo se extrae veneno de las serpientes que se encuentren en buen estado sanitario, sin signos de enfermedad (buen peso, sin heridas físicas ni infecciones, etc.), el cual está documentado en el Formulario “Historia Clínica”. Para evitar el estrés animal y disminuir el riesgo de accidente de los operarios, se puede usar el gas CO₂, cuya función es adormecer a la serpiente y permitir la manipulación del animal con éxito para la extracción. El origen de los animales debe ser de un Zoocriadero Autorizado y que cumpla con la infraestructura y equipamiento de acuerdo a los lineamientos de SERFOR y además de las BPM. Los ejemplares seleccionados para el ordeño del veneno corresponden a serpientes de diferentes edades dadas la variación de la composición del veneno, de acuerdo al grupo etario, dentro de una especie y poblaciones individuales; se procede a extraer el veneno según el procedimiento “Extracción de veneno ofídico” y con los cuidados necesarios para evitar que ocurra un accidente, lo cual se encuentra documentado y aprobado por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS.

Para garantizar la trazabilidad en la producción de los antivenenos, el veneno ofídico obtenido es codificado de acuerdo a la especie, peso y la fecha en que se produjo la extracción, así mismo se registran los códigos de las serpientes según el formulario “Extracción de veneno ofídico”. Por último, para que se conserve correctamente, el veneno es almacenado en una congeladora a -80 ° C.



Figura 9. Las serpientes tienen un comportamiento biológico que amerita mucha concentración y aplicación de técnicas de modificación ambiental durante la crianza, con la finalidad de mantener animales en condiciones fisiológicas óptimas en cautiverio.



Figura 10. El manejo de serpientes venenosas requiere personal altamente entrenado y el uso de equipo de protección personal.



Figura 11. Uso de cámara de CO₂: Se usa para la extracción de veneno ofídico y es el proceso que inicia la producción de antivenenos.



Figura 12. Proceso de centrifugado: Para la eliminación de impurezas que acompañan al veneno.



Figura 13. Medición del volumen de veneno ofídico colectado, codificados y almacenados a -80°C

Conclusión

La crianza de ofidios en cautiverio se desarrolla mediante procedimientos e instructivos aprobados por el Sistema de Gestión de la Calidad del CNPB/INS; asimismo con los más altos estándares éticos en animales de experimentación y con los requerimientos de las autoridades regulatorias SERFOR y DIGEMID, donde se reconocen las especies que son consideradas de importancia en Salud Pública y que ingresan al serpentario. Todas las actividades anteriormente mencionadas son documentadas en los registros respectivos, los cuales son la evidencia de que se han cumplido con los procedimientos y normativa aplicable. Periódicamente las instalaciones del serpentario son supervisadas para verificar el cumplimiento de sistema de gestión, y dentro de esta supervisión se verifica la trazabilidad de la información, en el manejo de serpientes y extracción de veneno ofídico, como parte del proceso de la producción de antivenenos, que garantice la eficacia del producto terminado en los Centros de Atención del Ministerio de Salud.



Figura 14. Los venenos ofídicos colectados son caracterizados mediante pruebas bioquímicas y toxicológicas en el Laboratorio de Control de Calidad del CNPB/INS.

Agradecimientos

Se agradece la participación de la Q.F. Eliana Siu Delgado, Directora Ejecutiva de Producción e Investigación Humana, del Centro Nacional de Productos Biológicos en la revisión del presente artículo.

Referencias bibliográficas

1. Meneses O. Ofidios y ofidismo en el Perú. I. Las serpientes venenosas del Perú. *Rev Inst Zoonosis E Investig Pecu* 1974;2(3-4):69-77.
2. Meneses O. Ofidios y ofidismo en el Perú. II.-Aspectos ecológicos de la fauna ofídica ponzoñosa. *Rev Inst Zoonosis E Investig Pecu* 1974;2(3-4):79-84.
3. Chippaux J-P. Incidence and mortality due to snakebite in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(6):e0005662.
4. World Health Organization. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [consultado, diciembre de 2019]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17033e/s17033e.pdf>
5. Campbell J, Lamar W. *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. New York: Corbell University; 2004, vol. 1, (78-83).