

Aguijón neutralizado

Imagen aumentada
de una colmena de
abejas africanizadas
en el centro de
investigaciones de la
Unesp, en Botucatu

Investigadores desarrollan un suero contra las picaduras de las abejas africanizadas, responsables de 30.000 accidentes al año en Brasil

SUZEL TUNES

Publicado en julio de 2024

En el municipio de Vitória da Conquista, en el estado brasileño de Bahía, un hombre de 55 años murió tras haber recibido más de 100 picaduras de abejas. En Santa Cruz do Rio Pardo, en el interior de São Paulo, ocurrió un caso similar. La víctima fatal tenía 84 años y también fue víctima de más de un centenar de picaduras. En Bertioga, en el litoral paulista, un cartero de 58 años fue atacado por un enjambre mientras hacía una entrega y no sobrevivió. Todos estos casos fatales se sucedieron con pocos días de diferencia, entre febrero y marzo de este año.

“En Brasil se registran alrededor de 30.000 incidentes de este tipo cada año con abejas africanizadas, que causan unas 150 muertes”, informa el médico veterinario Rui Seabra Ferreira Júnior, director del Centro de Estudios de Venenos y Animales Ponzonhos (Cevap) de la Universidade Estadual Paulista (Unesp), en su campus de Botucatu, citando datos del Ministerio de Salud nacional. Él cree que las cifras oficiales que se manejan están infravaloradas. “Los pacientes a menudo son internados en una Unidad de Terapia Intensiva con insuficiencia renal aguda, debido a la acción del veneno, y tras su fallecimiento, días más tarde, éste no queda registrado como producto de accidentes con abejas”, explica.

Seabra Ferreira es el autor de la patente de un suero inédito contra las picaduras de abejas que, según los ensayos clínicos ya realizados, podría disminuir estas muertes. La patente, aprobada en noviembre de 2023 por el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI), es el resultado de las investigaciones que llevó a cabo el Cevap junto al Instituto Butantan, de São Paulo, y el Instituto Vital Brazil, de Niterói, en Río de Janeiro. El dictamen del INPI certificó la originalidad, la creatividad y la aplicabilidad industrial de la tecnología.

Los ensayos clínicos de fases I y II se completaron en 20 pacientes adultos que habían recibido entre 7 y 2.000 picaduras de abejas. Esta etapa se extendió durante tres años, de 2016 a 2018, y se llevó a cabo en los hospitales de clínicas de Botucatu [São Paulo] y Nossa Senhora da Conceição, en Tubarão [Santa Catarina].

“Al igual que otros sueros antiveneno, el nuestro se administra por vía intravenosa, gota a gota. Hemos definido un protocolo basado en el número de picaduras recibidas”, dice Seabra Ferreira. Según él, como el veneno ingresa al organismo en forma aguda, el fármaco debe administrarse cuanto antes sea posible para evitar daños.

Los resultados de los ensayos clínicos, coordinados por el médico Benedito Barraviera, investigador del Cevap y coautor de la patente, se publicaron en 2021 en la revista *Frontiers in Immunology*, e indicaron que el suero es seguro y eficaz. Tras su inoculación, se constató una mejoría en todos los pacientes. Tan solo dos presentaron efectos adversos leves, como irritación cutánea. Ahora, el equipo realizará un test con una cantidad mayor de pacientes para confirmar estadísticamente las primeras observaciones.

“Realizaremos el ensayo clínico de fase III en una muestra más representativa de la población brasileña, con unos 400 participantes, todos ellos víctimas de picaduras de abejas africanizadas”, dice Seabra Ferreira. “El proyecto está listo y a la espera de financiación del gobierno federal, ya que en Brasil no existen empresas farmacéuticas privadas que produzcan contravenenos”. Una vez concluida esta etapa, que se prevé que durará unos dos años, podrá solicitarse a la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) el registro del nuevo suero, siempre que los resultados sean positivos.

UN VENENO FATAL

Tras casi dos décadas de estudios, el suero obtenido podría convertirse en el primer antídoto específico del mundo contra el veneno de las abejas. Seabra Ferreira empezó a investigar la sueroterapia en 2002, durante sus estudios de maestría en enfermedades tropicales en la Facultad de Medicina de la Unesp y en el Cevap, bajo la dirección de Barraviera.

Continuó con esta misma línea en su doctorado, también dirigido por Barraviera, quien actualmente coordina el Centro de Ciencia Traslacional y Desarrollo de Biofármacos, con sede en el Cevap. La unidad, financiada por la FAPESP a través del Programa de Centros de Ciencia para el Desarrollo (CCD), apoya el proyecto del suero antiapílico.

“Fue en 2006, durante mi posdoctorado en inmunoquímica en el Butantan, que comencé con los estudios para crear el suero”, relata Seabra Ferreira. Las abejas africanizadas son el resultado del cruzamiento de abejas europeas (*Apis mellifera*) con africanas de la subespecie *Apis mellifera scutellata*, introducidas en Brasil en 1956 porque eran más productivas y resistentes a las enfermedades. En 1957, unas 25 abejas reinas escaparon de un colmenar en cuarentena situado en un bosque de eucaliptos de la Facultad de Filosofía, Ciencias y Letras de Rio Claro (São Paulo), que en la década de 1970 se convertiría en una de las unidades de la Unesp. Las abejas fugitivas se cruzaron con ejemplares de subespecies europeas, lo que dio lugar a una nueva generación de abejas polihíbridas africanizadas, que se caracterizan por presentar un fuerte instinto de defensa. A partir de entonces, comenzaron a sucederse los informes de ataques de enjambres en Brasil y otros países del continente americano.

Según Seabra Ferreira, hay que distinguir entre dos tipos de accidentes con ápidos. El más frecuente es el que tiene como resultado unas pocas picaduras. En este caso, en individuos no alérgicos, habrá una reacción inflamatoria local que se resuelve sin intervención médica. En las personas sensibles al veneno puede producirse una reacción alérgica grave con riesgo de anafilaxia, que requiere tratamiento inmediato con fármacos antialérgicos.

El segundo tipo es el que involucra ataques masivos, con gran cantidad de picaduras, que pueden llegar a ser fatales. “El veneno inoculado en grandes cantidades puede provocar insuficiencia respiratoria y renal aguda”, explica Seabra Ferreira. Los daños se deben a dos componentes del veneno, un péptido denominado melitina y la enzima fosfolipasa A2 (PLA2), que tiene una acción citotóxica, dañando las células, y hemolítica, al destruir los glóbulos rojos.

Hasta ahora, el tratamiento contra la acción de estas sustancias, mediante antihistamínicos y antiinflamatorios, consiste en reducir los síntomas, lo que puede no ser suficiente para evitar la muerte. El objetivo del suero, que debe mantenerse refrigerado a entre 2 y 8 grados Celsius [°C], es actuar sobre la causa del problema, neutralizando la acción del veneno.

Los investigadores tuvieron que superar algunos retos biotecnológicos para producir el suero. Uno de ellos fue la necesidad de obtener una buena cantidad de veneno y de calidad estándar. Para sortear esta dificultad, instalaron en las colmenas alambres de cobre conectados a pequeñas placas de vidrio. Cuando las abejas tocaban los alambres recibían una leve descarga eléctrica, inofensiva para ellas, pero que les hacía depositar una gota de veneno en la placa. Este trabajo se llevó a cabo con otro de los coautores de la patente, el biólogo Ricardo Orsi, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Unesp.

Eficacia contra la necrosis

Un estudio confirma que el suero contra la picadura de la araña violinista reduce el riesgo de lesiones en la piel

El Instituto Butantan concluyó recientemente un estudio observacional sobre la eficacia de un suero contra la lesión necrótica causada por la picadura de la araña violinista, también conocida como araña del rincón (*Loxosceles* spp.). El suero antiarácido trivalente, que también está indicado para los accidentes con la araña errante brasileña o araña del banano (*Phoneutria* spp.) y los escorpiones (*Tityus* spp.), lo fabrica el Instituto Butantan desde hace décadas, pero no había ningún estudio científico que comprobara su eficacia para reducir el riesgo de necrosis cutánea causado por el veneno de la araña violinista; los accidentes con la araña del banano y los escorpiones no producen necrosis. La investigación, publicada en 2022 en la revista *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vino a llenar esta laguna.

“Estudios experimentales realizados ya en la década de 1970 habían demostrado que, entre los tratamientos disponibles, el que surtía mejor efecto para evitar la necrosis era el suero específico contra el veneno de *Loxosceles*”, dice la médica Ceila Malaque, investigadora del Hospital Vital Brazil y coordinadora del estudio científico. “Pero aún no existía ningún estudio en humanos como este que se llevó a cabo en el Instituto Butantan”.

Durante un lapso de seis años, se evaluó a 146 pacientes atendidos en el Vital Brazil, 74 de los cuales recibieron el suero mientras que el resto no. Los resultados demostraron que el antídoto tiene un efecto protector contra la necrosis, especialmente si se lo administra en las primeras 48 horas posteriores a la picadura.



Araña violinista: su picadura causa necrosis cutánea

“Queríamos haber podido efectuar el mismo análisis con pacientes ingresados dentro de las 36 horas posteriores al incidente, pero desafortunadamente no fue posible hacer este recorte. A menudo, por desconocimiento, las víctimas de picaduras de arañas buscan atención médica muy tarde, más de dos días después del accidente”, lamenta Malaque.



2

La trampa diseñada por los investigadores del Cevap para recolectar el veneno de las abejas (*arriba*) y el vial que contiene el suero elaborado

El siguiente desafío consistió en estandarizar el proceso de purificación y aislamiento de las principales partículas del veneno, los compuestos que causan la muerte de personas y animales que sufren picaduras múltiples. Esta etapa contó con la colaboración del biomédico Daniel Pimenta, del Instituto Butantan. “El secreto tecnológico implicado en la producción del suero reside en que está hecho solamente con anticuerpos para neutralizar la acción destructiva de la melitina y la fosfolipasa A2”, dice Seabra Ferreira. “Se elimina el resto de los componentes, que pueden causar dolor y alergia en los pacientes”.

Este procedimiento ha mejorado el bienestar y la seguridad para los caballos a los que se les inyecta el veneno para la producción de anticuerpos, suprimiendo el riesgo de que sufran un *shock* alérgico. Para la producción del suero en el Instituto Vital Brazil, elaborado en forma conjunta con el veterinario Luís Eduardo da Cunha Ribeiro, coautor de la patente, los equinos recibieron tres o cuatro dosis del conjunto de toxinas purificadas del veneno en pequeñas concentraciones, lo que provoca una respuesta inmunológica. A continuación, se extrae una muestra de la sangre de los animales para separar la fracción que contiene los anticuerpos. Una vez aislados y concentrados, se obtiene el suero antiapílico.

El investigador de la Unesp todavía no sabe cuál será el costo final de cada dosis. “La elaboración de sueros antiveneno es costosa, ya que demanda fondos para el mantenimiento de los animales que producen el veneno y de los caballos que serán inmunizados, como así también para el proceso biotecnológico de producción”, subraya. “Esperamos que haya una negociación entre el Ministerio de Salud y los laboratorios públicos que producen los sueros, y que pueda ser distribuido gratuitamente por el Sistema Único de Salud [el SUS, la red nacional de salud pública de Brasil]”.



3

En simultáneo al desarrollo del suero, otro proyecto que contó con la participación de investigadores de la Unesp apunta a clasificar rápidamente la gravedad del cuadro clínico de las víctimas de las picaduras. La *startup* Triad for Life, con el apoyo del Programa de Investigación Innovadora en Pequeñas Empresas (Pipe) de la FAPESP, está trabajando en la elaboración de un kit de diagnóstico de la gravedad de las picaduras, también inédito.

La bióloga Bruna Cavecci Mendonça, responsable del desarrollo del kit, explica que el procedimiento estándar actual consiste en el recuento de los agujeros presentes en el cuerpo de la víctima, en la observación clínica del paciente y en análisis bioquímicos inespecíficos. “Estas son las únicas fuentes de información para evaluar el grado de envenenamiento. Además de ser un proceso lento, sabemos que la cantidad de veneno inyectada puede variar según la abeja. Algunas picaduras pueden ser ‘vacías’, es decir, sin inoculación de veneno”.

A partir de una gota de sangre del paciente, el kit cuantifica la presencia de la toxina fosfolipasa A2 del veneno de la abeja. El análisis se realiza mediante una prueba inmunoenzimática (inmuno-cromatografía de flujo lateral), que utiliza los anticuerpos del veneno como reactivo. “El resultado se revela en un máximo de 10 minutos por cambio de color, como en un test clásico de embarazo”, compara la investigadora.

Como el test mide la concentración de fosfolipasa en el torrente sanguíneo, también puede utilizarse para monitorear el tratamiento y evaluar si está surtiendo efecto. La patente fue depositada en 2022. A la fecha, la empresa está produciendo más anticuerpos con miras al montaje del primer lote del kit, que será probado masivamente en los hospitales. ●

Los proyectos y artículos científicos consultados para la elaboración de este reportaje figuran en una lista en la versión online de este número.