



# Clodomiro Picado Twight y la “inmunidad entrenada”

José María Gutiérrez<sup>1</sup> y Javier Mora<sup>2</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales y Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

**RESUMEN** En 1927 y 1933, Clodomiro Picado Twight publicó dos trabajos de investigación en los cuales describió que la administración de preparados de levaduras tenía un efecto terapéutico favorable en pacientes con infecciones de diversos tipos, en particular fiebres tifoidea y paratifoidea. Picado interpretó estos hallazgos como resultado de “inmunidad no específica” y denominó esta intervención “vacunación curativa no específica”. Los hallazgos de Picado pueden interpretarse a la luz del concepto de “inmunidad entrenada”, mediante el cual las células del sistema inmune innato, cuando se exponen a *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), generan una “memoria” basada en una reprogramación epigenética y metabólica de estas células, la cual induce una respuesta de mayor magnitud en caso de un reconocimiento posterior de un PAMP, el cual puede ser distinto al que generó el estímulo inicial. Una de las moléculas con un mayor efecto sobre la inmunidad entrenada es el glucano, presente en la pared celular de levaduras, como las que empleó Clodomiro Picado. Estos estudios de Picado muestran la creatividad y originalidad que caracterizaron al trabajo de este renombrado científico costarricense.

**PALABRAS CLAVE:** Clodomiro Picado; levaduras; PAMP; infecciones; inmunidad no específica; inmunidad entrenada; inmunidad innata.

**ABSTRACT** In 1927 and 1933 Clodomiro Picado Twight published two contributions describing positive therapeutic results in patients suffering from various types of infections, especially typhoid and paratyphoid fevers, after the administration of preparations of yeasts. Picado interpreted these findings as the result of ‘non-specific immunity’ and named this intervention ‘nonspecific curative vaccination’. The findings of Picado can be interpreted in the light of the concept of ‘trained immunity’, whereby cells of the innate immune system, when exposed to *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), develop a ‘memory’ based on epigenetic and metabolic reprogramming that allows these cells to generate a stronger immune response when exposed to PAMPs, which might be of different nature to the one that caused the initial stimulus.

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

José María Gutiérrez

josemorama@gmail.com

**Recibido:** 5 de agosto, 2024

**Aceptado:** 15 de setiembre, 2024

**Publicado:** 15 de octubre, 2024

## Revisión

Coincidentalmente,  $\beta$ -glucan, present in the cell walls of yeasts such as those used by Picado, is known to be a potent stimulus for trained immunity. These pioneer studies of Picado highlight the great creativity and originality that characterized the work of this renowned Costa Rican scientist.

**KEY WORDS:** Clodomiro Picado; yeast; PAMP; infections; non-specific immunity; trained immunity; innate immunity.

**INTRODUCCIÓN** En 1927, Clodomiro Picado Twilight, mientras trabajaba en el Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, publicó un corto artículo cuyo título sorprende: “Vacuna curativa no específica” (Picado, 1927). Picado continuó con esta línea de investigación y, en 1933, complementó sus observaciones al respecto con otro trabajo titulado “Inmunoterapia no específica (tifoidea-pneumonía)” (Picado, 1933). ¿De qué trataron estas investigaciones? y ¿cómo se pueden interpretar a la luz de los conocimientos actuales de inmunología?

**LOS ESTUDIOS DE CLODOMIRO PICADO** En el primer trabajo, Picado mencionó que publicaciones previas de varios investigadores describieron que la inyección de levaduras y de cloruro de manganeso tiene un efecto protector contra ciertas infecciones. Sobre esa base, Picado elaboró una preparación con levaduras de destilería, a la que agregó cloruro de manganeso y, luego de un procesamiento descrito a detalle en el trabajo, lo colocó en ampollas de un mililitro. El autor relató que esta preparación aporta una proteínoterapia no tóxica, suministra vitaminas y aldehídos, contiene un catalizador mineral (cloruro de manganeso), así como 2 % de alcohol y sales de jugos vegetales empleados en el cultivo. En la publicación de 1927, Picado describió que inyectaba esta preparación en personas que sufrían diversas infecciones (forunculosis, dermatitis, blefaritis estafilocócica, chancro blando y laringitis ulcerosa), con lo cual obtuvo resultados favorables, siendo particularmente eficaz en el tratamiento de fiebres tifoidea y paratifoidea. Picado continuó con estas observaciones y, en el trabajo publicado en 1933, describió que este tratamiento había sido exitoso en múltiples casos de fiebres tifoidea y paratifoidea, así como en neumonías. Como evidencia, Picado presentó gráficos con curvas de temperatura corporal, mostrando un claro efecto de disminución de la fiebre luego de aplicaciones repetidas de la preparación de levaduras. Además de la administración de la “vacuna”, Picado preconizó que era importante ofrecerle a la persona paciente una dieta carente de albúminas de origen animal y constituida por jugos de frutas y legumbres molidas, y que la administración de las levaduras debía continuar durante tres o cuatro días luego de controlada la fiebre. La interpretación que ofreció Picado a estos hallazgos, tomando como base su amplio conocimiento de la literatura científica de la época en el tema, fue que la administración de las levaduras, así como de otros productos derivados de microorganismos, generaba una respuesta inmune “paraespecífica”,

la cual protegía contra enfermedades causadas por otros microorganismos. En apoyo a este concepto, Picado mencionó en su trabajo que la mortalidad infantil causada por diversas enfermedades es menor en niños vacunados con BCG, cuando se comparan con grupos de niños que no reciben esta vacuna.

En la segunda parte de su publicación, Picado presentó el concepto de “seroterapia no específica” y describió los ejemplos de eficacia terapéutica experimental y clínica cuando empleaba sueros antiofídicos (antivenenos) para neutralizar toxinas bacterianas (diftérica, tetánica, disintérica) y el uso de antivenenos para el tratamiento de neumonías. Al final de su artículo de 1933, Picado planteó que “tanto la inmunoterapia no específica activa como la seroterapia no específica, deben ser instituidas en todos aquellos casos de intoxicaciones bacterianas o celulares para las cuales no tengamos los sueros específicos” (páginas 451-452).

A la luz de los conocimientos actuales, las conclusiones de Picado en relación con la neutralización cruzada (“seroterapia no específica”) de antivenenos contra toxinas bacterianas y su uso en neumonías carecen de validez. Sin embargo, sus observaciones sobre el efecto benéfico de las inyecciones de preparados de levaduras en el tratamiento de diversas infecciones merecen atención, pues pueden ser interpretadas a la luz de un concepto que ha emergido recientemente en la inmunología: la “inmunidad entrenada”.

**¿QUÉ ES LA INMUNIDAD ENTRENADA?** Durante una respuesta inmune ante algún agente infeccioso, el sistema inmunológico actúa de manera inicial activando mecanismos de inmunidad innata mediados por células tales como neutrófilos y macrófagos, entre otras. Posteriormente, se induce la activación de clones específicos de linfocitos T y B, los cuales representan los principales tipos celulares involucrados en la inmunidad adaptativa. En el contexto de una infección natural o con la aplicación de vacunas, estos mecanismos de inmunidad adaptativa generan una respuesta protectora a infecciones posteriores por un agente infeccioso específico. Esto ha sido ampliamente estudiado y se conoce como memoria inmunológica.

Recientemente se ha establecido que las células de la inmunidad innata poseen la capacidad de desarrollar un tipo distinto de memoria inmunológica, la cual se conoce como inmunidad entrenada (Netea et al., 2011). Las células de la inmunidad innata reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés) mediante receptores innatos conocidos como receptores reconocedores de patrones (PRR, por sus siglas en inglés), induciendo una respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que, posterior a esta activación, se genera una reprogramación epigenética y metabólica de estas células, la cual induce una respuesta de mayor magnitud en caso de un reconocimiento posterior por parte de los PRR; esto se ve reflejado por un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias.

Entre los PAMP más estudiados como inductores de inmunidad entrenada se encuentran el  $\beta$ -glucano y el muramil dipéptido, los cuales son componentes de la pared celular de levaduras y bacterias, respectivamente.

Un aspecto importante de la inmunidad entrenada, que lo diferencia de la memoria inmunológica mediada por mecanismos de inmunidad adaptativa, es que, al estar mediada por PRR, genera un tipo de memoria inespecífica; es decir, la activación inicial y secundaria de las células innatas puede darse por distintos PAMP provenientes de diversos microorganismos reconocidos por los PRR, y esto induce una protección heteróloga. Si bien es cierto que esta memoria inmune innata permite una mayor respuesta inflamatoria protectora ante diversos agentes infecciosos, también se ha asociado a la inmunopatología de infecciones crónicas e incluso de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias (Ochando et al., 2023).

### **CLODOMIRO PICADO Y LA INMUNIDAD ENTRENADA**

Como se mencionó en líneas anteriores, en las investigaciones de Clodomiro Picado se describe una respuesta terapéutica positiva tras aplicar una preparación de levaduras para el tratamiento de infecciones bacterianas, tales como fiebres tifoidea, paratifoidea, entre otras. Estos resultados de Picado se refieren a un tipo de protección heteróloga, tal como se ha descrito para la inmunidad entrenada, llamado por él como una respuesta inmune no específica.

Algunas de las infecciones que trató Clodomiro Picado son causadas por especies bacterianas del género *Salmonella*, las cuales poseen una gran variedad de mecanismos de escape de la respuesta inmune, afectando la actividad bactericida de células innatas tales como neutrófilos y macrófagos (Wang et al., 2020). Esto implica que, durante el proceso infeccioso presente en las personas participantes del estudio de Picado, estas células podían haber estado “inactivadas” por estos microorganismos. Si se considera el conocimiento actual de los mecanismos de inmunidad entrenada, se puede postular que, al aplicar la preparación de levaduras, los PAMP de estas generaban una activación de las células de inmunidad innata, lo cual favorecía una mejor respuesta contra las bacterias causantes del cuadro clínico. Esto resulta evidente en los reportes de disminución del cuadro febril presentados por Picado en sus publicaciones. Si bien es cierto el concepto teórico de la inmunidad entrenada hace referencia a una memoria innata contra infecciones posteriores, actualmente se han propuesto aplicaciones de modulación de los mecanismos asociados a dicha inmunidad para el desarrollo de estrategias terapéuticas y de vacunación (Baydemir et al., 2024; Bindu et al., 2022), lo que coincide con los hallazgos de Picado. Otro aspecto importante de resaltar con respecto a los estudios de Clodomiro Picado es que, a pesar de las limitaciones de la época en cuanto al entendimiento de los mecanismos asociados a sus observaciones, él mencionó en sus trabajos que se conocía una asociación de la respuesta inmune “paraespecífica” observada en sus investigaciones con otros hallazgos,

los cuales hacen referencia a que la mortalidad infantil causada por diversas enfermedades es menor en infantes que han recibido vacunas con BCG, en comparación con quienes no la reciben. Esto fue muy acertado de su parte, pues el concepto de inmunidad entrenada fue inicialmente descrito al analizar la activación de células de la inmunidad innata en respuesta a la vacuna de BCG (Kleinnijenhuis et al., 2012), y luego se ha establecido como un modelo importante para su estudio (Mourits et al., 2020).

En conclusión, los resultados de Clodomiro Picado en las primeras décadas del siglo XX, que muestran una respuesta clínica favorable en pacientes con infecciones bacterianas tras la inyección de una preparación de levaduras, sería uno de los primeros hallazgos reportados de una aplicación terapéutica de lo que hoy se conoce como inmunidad entrenada. Ello confirma, una vez más, la enorme capacidad y creatividad intelectual de este extraordinario científico nacional, al hacer aportes pioneros en temas que luego cobrarían gran relevancia en el campo de la inmunología.

## REFERENCIAS

- Bindu, S., Dandapat, S., Manikandan, R., Dinesh, M., Subbaiyan, A., Mani, P., Dhawan, M., Tiwari, R., Bilal, M., Emran, T. B., Mitra, S., Rabaan, A. A., Mutair, A. A., Alawi, Z. A., Alhumaid, S. y Dhama, K. (2022). Prophylactic and therapeutic insights into trained immunity: A renewed concept of innate immune memory. *Hum Vaccin Immunother*, 18(1): 2040238. doi: 10.1080/21645515.2022.2040238.
- Kleinnijenhuis, J., Quintin, J., Preijers, F., Joosten, L. A., Ifrim, D. C., Saeed, S., Jacobs, C., van Loenhout, J., de Jong, D., Stunnenberg, H. G., Xavier, R. J., van der Meer, J. W., van Crevel, R. y Netea, M. G. (2012). Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 109(43): 17537-42. doi: 10.1073/pnas.1202870109
- Baydemir, I., Dulfer, E. A., Netea, M. G. y Domínguez-Andrés, J. (2024). Trained immunity-inducing vaccines: Harnessing innate memory for vaccine design and delivery. *Clinical Immunology*, 261: 109930. doi: 10.1016/j.clim.2024.109930
- Mourits, V. P., Koeken, V. A. C. M., de Bree, L. C. J., Moorlag, S. J. C. F. M., Chu, W. C., Xu, X., Dijkstra, H., Lemmers, H., Joosten, L. A. B., Wang, Y., van Crevel, R. y Netea, M. G. (2020). BCG-Induced Trained Immunity in Healthy Individuals: The Effect of Plasma Muramyl Dipeptide Concentrations. *J Immunol Res.*, 5812743. doi: 10.1155/2020/5812743.
- Netea, M. G., Quintin, J., van der Meer, J. W. (2011). Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, 9:355-61. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
- Ochando, J., Mulder, W. J. M., Madsen, J. C., Netea, M. G. y Duivenvoorden, R. (2023). Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol*, 19: 23-37. doi: 10.1038/s41581-022-00633-5
- Picado, C. (1927). Vaccine curatif non spécifique. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. En C. Picado, *Obras Completas*, volumen 5 (pp. 288-290). Editorial Tecnológica de Costa Rica.
- Picado, C. (1933). Inmunoterapia no específica (tifoidea-pneumonía). En C. Picado, *Obras Completas*, volumen 5 (pp. 435-452). Editorial Tecnológica de Costa Rica.
- Wang, M., Qazi, I. H., Wang, L., Zhou, G. y Han. H. (2020). Salmonella Virulence and Immune Escape. *Microorganisms*, 8(3): 407. doi: 10.3390/microorganisms8030407