



Investigaciones en Costa Rica sobre la respuesta inmune innata en el envenenamiento ofídico

Lucía Figueroa-Protti¹

AFILIACIONES: ¹Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

RESUMEN. Los envenenamientos por mordedura de serpiente son un problema de salud pública importante en países tropicales como Costa Rica. El veneno de serpientes de la familia Viperidae, particularmente de *Bothrops asper*, conocida como “terciopelo”, provoca un daño local severo caracterizado por hemorragia, edema y mionecrosis, así como una regeneración tisular deficiente. Esta patología involucra una compleja interacción entre las toxinas del veneno, los mediadores inflamatorios y las células inmunológicas. En esta revisión se resumen las investigaciones que ha realizado el Instituto Clodomiro Picado en colaboración con otros grupos sobre la dinámica de los componentes de la inmunidad innata en el tejido muscular envenenado, con énfasis en la cinética de liberación de mediadores inflamatorios y la caracterización del infiltrado inflamatorio.

PALABRAS CLAVE. envenenamiento ofídico, inflamación, respuesta inmune innata, *Bothrops asper*, regeneración tisular.

ABSTRACT. Snakebite envenomation is a major public health concern in tropical countries such as Costa Rica. Bites from snakes of the Viperidae family, particularly *Bothrops asper*, cause severe local tissue damage characterized by hemorrhage, edema, and myonecrosis, as well as impaired tissue regeneration. This pathology results from a complex interplay between venom toxins, inflammatory mediators, and immune cells. In this review, we summarize research conducted at the Instituto Clodomiro Picado in collaboration with other groups on the dynamics of innate immune components in envenomed muscle tissue, with particular emphasis on the kinetics of inflammatory mediator release and the characterization of the inflammatory infiltrate.

KEYWORDS. snake poisoning, inflammation, innate immune response, *Bothrops asper*, tissue regeneration.

INTRODUCCIÓN. El envenenamiento por mordedura de serpiente es una enfermedad tropical desatendida que tiene un alto costo en términos de mortalidad y discapacidad a nivel mundial, especialmente en el África subsahariana, Asia y América Latina (Gutiérrez et al., 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 4,5 y 5,4 millones de personas son mordidas por serpientes cada año, lo que provoca entre 1,8 y 2,7 millones de envenenamientos, entre 81 000 y 138 000 muertes y al menos 400 000 personas que sufren secuelas físicas o psicológicas (Gutiérrez et al., 2022).

Dirección para correspondencia,
dirigida a:

Lucía Figueroa-Protti
lucia.figueroa@ucr.ac.cr

Recibido: 1 de octubre del 2025

Aceptado: 7 de enero del 2026

Publicado: 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

doi.org/10.66675/CQGS7220

En Costa Rica, la mayoría de las mordeduras (>70%) son provocadas por *Bothrops asper*, popularmente conocida como “terciopelo”, una especie que pertenece a la familia Viperidae (Gutiérrez et al., 2021).

El daño tisular local inducido por el veneno de vipéridos consiste en un conjunto de alteraciones patológicas que se generan rápidamente después de la inyección del veneno y que pueden resultar en secuelas permanentes como cicatrices hipertróficas, limitación funcional del miembro afectado y la necesidad de injerto de piel, pudiendo llegar hasta la amputación en casos muy graves (Brenes-Chacon et al., 2020). Después de la década de 1970, en la cual se aislaron y caracterizaron las primeras toxinas responsables de la patología local, las investigaciones avocadas a comprender la patogenia que subyace a estas alteraciones se enfocaron en la comprensión del mecanismo de acción de estas toxinas, con lo cual se han caracterizado muchos aspectos de la patología inducida por el veneno, como la mionecrosis, la hemorragia, la formación de ampollas, la degradación de la matriz extracelular y el daño a vasos linfáticos, arterias, venas y nervios intramusculares (Gutiérrez, Rucavado, et al., 2018). Paralelamente, se han estudiado mecanismos directos e indirectos asociados con la acción del sistema inmunológico innato ante el daño tisular provocado por la inyección de veneno de vipéridos, principalmente *B. asper*, y cómo estos contribuyen a las alteraciones patológicas en el ofidismo. En este artículo se presenta una revisión de las investigaciones realizadas en el Instituto Clodomiro Picado (ICP) en colaboración con otros grupos relacionadas con los procesos inflamatorios en el contexto del daño tisular inducido por la inyección de venenos de serpiente en el tejido muscular.

La inflamación y la regeneración tisular. La inflamación es una respuesta biológica fundamental del organismo frente a la agresión tisular, cuyo objetivo es contener el daño, eliminar el agente causal y promover la reparación del tejido. Este proceso se inicia con el reconocimiento de señales de peligro, conocidas como DAMPs (patrones moleculares asociados a daño) y PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), mediante receptores reconocedores de patrones (PRRs) en las células inmunológicas residentes. Adicionalmente, en los últimos años se ha señalado que algunos componentes del veneno de distintos animales podrían funcionar como patrones moleculares asociados a venenos (VAMPs) que también son capaces de provocar una estimulación del sistema inmunológico (Cavalcante et al., 2023; Ryan et al., 2021). La activación de las células inmunológicas residentes mediante los PRRs desencadena la producción de mediadores inflamatorios solubles que aumentan la permeabilidad vascular, favorecen la extravasación de proteínas plasmáticas y promueven el reclutamiento de leucocitos al sitio de lesión. Esta dinámica inflamatoria debe ser escrupulosamente regulada con el fin de que culmine con el restablecimiento de la homeostasis mediante la regeneración tisular.

El proceso de regeneración del tejido muscular es complejo e involucra la remoción completa del tejido necrótico y la activación de células miogénicas (células satélites) en el contexto de un suministro vascular y de innervación adecuados y la presencia de una lámina basal intacta (Karami et al., 2025; Lee et al., 2025).

Las células inmunológicas son fundamentales para la remoción de los restos celulares y, además, tienen un rol destacado en la liberación de factores solubles que coordinan todo el proceso regenerativo. Universalmente, se describe que en la fase aguda del daño predominan los neutrófilos, que cumplen funciones fagocíticas de eliminación de detritos y, posteriormente, se reclutan monocitos y se diferencian macrófagos que regulan la transición hacia una fase resolutoria, la cual implica la limpieza del tejido, la liberación de factores pro-regenerativos y la modulación de la fibrosis.

Las células inmunológicas se caracterizan por su plasticidad, la cual implica que su polaridad y, consecuentemente, sus mecanismos efectoros van a variar según el microambiente tisular en el que se encuentren (Margraf & Perretti, 2022). Para la resolución adecuada de un proceso inflamatorio, los macrófagos se deben diferenciar en un fenotipo regulador pro-resolución que garantiza que se suprima la respuesta inflamatoria que daña el tejido y se restablezca su arquitectura normal y la homeostasis (Chazaud, 2020; Mantovani et al., 2013). Este fenotipo regulador pro-resolución es uno de los fenotipos que se inclina hacia la diferenciación de macrófagos de tipo 2 (M2), los cuales se distinguen por tener una baja expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y una alta expresión de arginasa 1 (Vannella & Wynn, 2017). Si el microambiente del tejido inflamado no permite que los macrófagos se diferencien hacia este fenotipo pro-resolución y, por el contrario, mantienen un fenotipo pro-inflamatorio (M1), la inflamación persiste y no se da una reparación adecuada del tejido inflamado (Li et al., 2021).

El envenenamiento del tejido muscular por vipéridos se caracteriza por la inducción de un daño tisular agudo que conlleva a la necrosis de las fibras musculares con un proceso de regeneración tisular inadecuado, responsable de muchas de las secuelas físicas presentadas en los pacientes (Gutiérrez, Escalante, et al., 2018). Diversos proyectos llevados a cabo en el ICP y también en conjunto con el Instituto Butantán en Brasil, han incursionado en la descripción del posible rol de los mediadores inflamatorios y las células inmunológicas en la patología del envenenamiento ofídico por *B. asper*. A continuación, se resumirán los hallazgos de estas investigaciones, las cuales se han realizado principalmente en modelos murinos con la inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea del veneno de *B. asper* completo o de las principales toxinas que lo componen: la BaP1, una metaloproteinasa con actividad hemorrágica, y las fosfolipasas A₂ miotóxicas. Además, se abordarán las principales interrogantes que persisten en este campo y se plantearán las preguntas de investigación que actualmente están en desarrollo.

Mediadores inflamatorios. Una de las principales características del tejido muscular envenenado por *B. asper* es un aumento en la permeabilidad vascular que conduce a la formación de edema en pocos minutos (Lomonte et al., 1994). Se ha evidenciado que, en las fases tempranas (i.e. 1 hora post-inyección) el aumento de la permeabilidad vascular es inducido principalmente por la acción directa de las toxinas del veneno; mientras que, en etapas posteriores (i.e. 24 horas post-inyección) adquieren mayor relevancia los mediadores inflamatorios liberados localmente (Rucavado et al., 2016).

Adicionalmente, se ha demostrado que el aumento de la permeabilidad vascular 24 horas post-inyección es dependiente de TLR4, un tipo de PRR que se ubica en la membrana celular, lo cual sustenta que en etapas avanzadas el aumento en la permeabilidad vascular es dependiente de la acción del sistema inmunológico, probablemente desencadenado por el reconocimiento de DAMPs en el microambiente tisular envenenado (Rucavado et al., 2016). Algunos de los DAMPs liberados en el tejido envenenado por *B. asper* han sido identificados (Rucavado et al., 2016; Zornetta et al., 2012), sin embargo, queda por determinar cuáles de estos DAMPs son reconocidos por el TLR4 y cuáles desencadenan la activación de otros PRRs.

Los principales mediadores inflamatorios involucrados en el aumento de la permeabilidad vascular son las aminas vasoactivas (e.g. histamina y serotonina) y las cininas (e.g. bradicinina), las cuales inducen la activación de las enzimas óxido nítrico sintasa y ciclooxigenasa, que son las encargadas de producir los agentes moduladores de la permeabilidad vascular: el óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico (i.e. prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), respectivamente (Wautier & Wautier, 2022). En el contexto del envenenamiento por *B. asper* se ha demostrado la producción de óxido nítrico a nivel local y sistémico (Chaves et al., 2006; Petricevich et al., 2000), así como la liberación del leucotrieno LTB4 y el tromboxano TXA₂ (Zamuner et al., 2005). La inhibición sistémica de la iNOS aumenta la letalidad de los ratones envenenados, lo cual sugiere que el óxido nítrico tiene un rol protector en las manifestaciones fisiológicas sistémicas que conllevan a letalidad (Chaves et al., 2006). Además, se ha reportado que la histamina es mediadora del edema inducido por la miotoxina MT-III mediante el uso de fármacos anti-histamínicos (Chaves et al., 1998; Gutiérrez, Lomonte, et al., 1986). A nivel general, las fracciones C3a y C5a del sistema de complemento son de los principales desencadenantes de la liberación de histamina (Markiewski & Lambris, 2007). Sin embargo, la depleción del complemento mediante el uso de un homólogo de C3 en ratones no alteró la formación de edema al inyectar veneno de *B. asper*, lo cual sugiere que en el envenenamiento ofídico el complemento no tiene un papel importante en la inducción del aumento de permeabilidad vascular (Lomonte, 1994).

Adicional a la acción de los mediadores inflamatorios en la permeabilidad vascular y su consecuente contribución en la formación de edema; se ha demostrado que el veneno de *B. asper* induce la contracción de los vasos linfáticos colectores cuando el mesenterio de ratones anestesiados es expuesto directamente, lo que se asocia con una reducción de la luz vascular y la detención del flujo linfático, que también podría contribuir a la formación de edema en el envenenamiento ofídico (Mora et al., 2008).

Las citoquinas pro-inflamatorias clásicas (i.e. TNF- α , IL-1 β e IL-6) se liberan de manera local y también sistémicamente ante un estímulo inflamatorio agudo para mediar la activación de la respuesta inmune en el sitio de inflamación y de manera central desde la médula ósea (Zhang & An, 2007).

La inyección del veneno o de toxinas aisladas de *B. asper* induce un aumento en la liberación local y sistémica de TNF- α , IL-6 e IL-1 β (Chaves et al., 2005; Fernandes et al., 2006; Lomonte et al., 1993; Petricevich et al., 2000; Rucavado et al., 2002; Zamuner et al., 2005; Zuliani et al., 2005), aunque cabe señalar que el aumento TNF- α no se observó en todos los modelos de estudio, únicamente cuando se utilizó la inyección intraperitoneal.

En los experimentos referidos en los párrafos anteriores, la cinética de producción de los factores vasoactivos y las citoquinas pro-inflamatorias refleja un incremento rápido en las primeras horas post-inyección del veneno de *B. asper* regresando a valores normales a las 24-48 horas, lo cual se relaciona con la liberación rápida y transitoria que caracteriza a estos mediadores (Lacy & Stow, 2011). Este mismo comportamiento se observó en la concentración de citoquinas circulantes en algunos pacientes pediátricos con accidentes ofídicos ocasionados por serpientes de la familia Viperidae atendidos en hospitales costarricenses; sin embargo, no hubo correlación entre la severidad del cuadro clínico y la concentración de citoquinas sistémicas (Ávila-Agüero et al., 2001).

Una de las principales interrogantes que se plantea en las investigaciones sobre los mediadores inflamatorios es su posible rol en la patología y la fisiopatología del envenenamiento ofídico a nivel local y sistémico. La evidencia apunta a que, si bien contribuyen localmente al aumento de la permeabilidad vascular, el edema y la quimiotaxis de células inmunológicas, estos no contribuyen directamente a la hemorragia y la necrosis que ocurre en el tejido muscular (Chaves et al., 2005, 2006), las cuales son mediadas principalmente por la acción directa de las toxinas (Gutiérrez, Rucavado, et al., 2018). Asimismo, la liberación de los mediadores inflamatorios no parece estar relacionada con la actividad de las toxinas hemorrágicas en el veneno pues su aumento se mantiene cuando el veneno es previamente neutralizado con antiveneno (Lomonte et al., 1993). Sin embargo, se sugiere que la liberación de las citoquinas pro-inflamatorias y el óxido nítrico podría tener un papel relevante en la fisiopatología de las alteraciones sistémicas que se inducen en el envenenamiento ofídico por *B. asper* (Petricevich et al., 2000).

Como se mencionó anteriormente, la activación y la polarización de las células inmunológicas depende de la señalización que reciban en determinado microambiente celular. Si bien el estudio individual de la secreción de mediadores inflamatorios revela información valiosa sobre los mecanismos efectores de los actores de la inflamación en el contexto de cierta patología, este enfoque clásico dificulta la comprensión de un microambiente tan complejo como el de un tejido muscular envenenado por vipéridos, en el que las células responderán a las señales de su entorno de manera integral y no de manera individual. Con esto en mente, surge el interés por caracterizar mediante tecnologías de alta resolución el microambiente molecular del exudado en el músculo que sufre un envenenamiento ofídico por *B. asper* y otros vipéridos.

Los análisis proteómicos del exudado de tejido muscular inyectado con veneno de *B. asper* revelan que los mediadores inflamatorios no son los principales componentes proteicos (Escalante et al., 2009; Herrera et al., 2016; Rucavado et al., 2011), sin embargo, es conocido que estas moléculas ejercen su potente actividad fisiológica en bajas concentraciones (Henry & Garner, 2003), por lo que su relevancia en el proceso patológico podría ser opacada al analizar globalmente el proteoma completo. En los análisis subproteómicos específicos de citoquinas y quimioquinas en los exudados del tejido muscular en diferentes tiempos posterior a la inyección de veneno de *B. asper* (Rucavado et al., 2016, 2018), así como en la comparación de la expresión génica de las citoquinas y quimioquinas en tejido muscular envenenado vs. no envenenado (Oliveira et al., 2024), se demuestra el aumento de varios de estos mediadores inflamatorios a nivel local, de los cuales destacan el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6, y las quimioquinas CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CXCL1/GRO- α , CXCL2/GRO- β y CXCL10/IP-10. Además, se refleja la misma cinética que la descrita anteriormente con un pico de concentración alrededor de las 3 horas post-inyección (Rucavado et al., 2020).

Infiltrado inflamatorio. Los primeros trabajos sobre el infiltrado inflamatorio en el tejido muscular expuesto al veneno de *B. asper* fueron publicados en la década de los 1980s, en los cuales se describe un aumento sostenido a partir de las 6 horas y hasta las 72 horas posterior a la inyección del veneno (Gutiérrez, Chaves, et al., 1986; Gutiérrez et al., 1980). Se caracterizó que a las 24 horas el infiltrado está conformado principalmente por neutrófilos, mientras que a las 72 horas hay un predominio de macrófagos. Histológicamente, las células inmunológicas infiltrantes se localizaron en el interior de fibras musculares necróticas, así como en el espacio intersticial; sin embargo, una observación importante es que algunas áreas necróticas prácticamente no tenían células inflamatorias. Este hallazgo se relacionó con áreas en las que hay una remoción incompleta de los restos de células necróticas una semana posterior al envenenamiento. Desde entonces, se plantea que la deficiencia en la eliminación de restos celulares por parte de las células inflamatorias fagocíticas que son reclutadas al tejido muscular inyectado con veneno podría estar relacionada con la carencia de un proceso regenerativo adecuado. Adicionalmente, la medición de la creatina quinasa (CK) muscular revela que las células inflamatorias que comienzan a infiltrarse no están generando un daño tisular adicional a lo desencadenado directamente por las toxinas del veneno (Gutiérrez, Chaves, et al., 1986).

Las toxinas MT-III y BaP1 inyectadas por vía intraperitoneal reproducen este comportamiento e inducen una infiltración leucocitaria importante en la que inicialmente predominan los neutrófilos; adicionalmente, al inhibir la actividad enzimática de estas toxinas, se disminuye parcialmente el infiltrado inflamatorio, lo que indica que la atracción de células inmunológicas es inducida en parte por la actividad enzimática de estas toxinas (Fernandes et al., 2006; Jiménez et al., 2008; Zuliani et al., 2005).

El proceso de transmigración celular, o quimiotaxis, es dirigido por quimioquinas liberadas en el sitio de inflamación y conducido por moléculas de adhesión que permiten la interacción cercana entre los leucocitos circulantes y las células endoteliales (Kolaczowska & Kubes, 2013). Ante la inyección del veneno completo de *B. asper*, la infiltración de neutrófilos es dependiente de las moléculas de adhesión L-selectina, LFA-1, CD18, ICAM-1 y PECAM-1 (Zamuner et al., 2005); sin embargo, la dependencia de ICAM-1 y PECAM-1 se pierde cuando se inyectan únicamente las toxinas BaP1 y MT-III aisladas (Fernandes et al., 2006; Zuliani et al., 2005). Por otro lado, se ha demostrado que la migración de neutrófilos en respuesta al veneno completo y la BaP1 es dependiente del complemento (Farsky et al., 2000).

Para estudiar el papel de las células inmunológicas infiltrantes en la patología del envenenamiento ofídico por *B. asper*, se ha utilizado un modelo murino de depleción de neutrófilos (Texeira et al., 2003). En este se observa que, al eliminar los neutrófilos circulantes previo al envenenamiento, no hay un cambio en el daño agudo provocado por el veneno, determinado mediante la evaluación de los niveles de hemorragia, edema y mionecrosis. En cambio, a los 7 días se observaron diferencias histológicas importantes. El tejido muscular expuesto al veneno extraído de los ratones con depleción de neutrófilos tiene un mayor número y tamaño de áreas con debris necrótica sin remover y, a la vez, escasas áreas de regeneración muscular, en comparación con los ratones que sí tenían neutrófilos circulantes. Estos resultados sugieren que el infiltrado de neutrófilos tiene un papel fundamental en el proceso de regeneración del tejido muscular posterior al daño con el veneno de *B. asper*, lo cual, como se planteó anteriormente, parece estar relacionado con la remoción de restos de células necróticas.

Adicionalmente, en esa misma investigación se evidenció que, cuando hay depleción de neutrófilos circulantes, el infiltrado inflamatorio del tejido muscular expuesto al veneno tiene un menor número de macrófagos, lo cual sugiere que los neutrófilos median directa o indirectamente la liberación de sustancias quimiotácticas que son esenciales para la atracción de monocitos que se diferencien en macrófagos (Texeira et al., 2003). En general, ante el daño muscular, se ha descrito que conforme avanza la inflamación tisular, los neutrófilos liberan la quimioquina CCL2/MCP-1, la cual permite la atracción de monocitos que posteriormente se podrían diferenciar en macrófagos tipo M2 (Torres-Ruiz et al., 2023). En los análisis de los exudados mencionados en el apartado anterior, se evidenció la presencia de esta quimioquina, sin embargo, no se ha investigado si esta u otra quimioquina es liberada por neutrófilos en el contexto del envenenamiento por *B. asper*, ni tampoco el tipo de células inmunológicas que estas quimioquinas reclutan en el microambiente tisular de envenenamiento.

Por otro lado, la capacidad y el tipo de respuesta de las células inmunológicas ante el veneno de vipéridos ha sido explorada en diferentes modelos experimentales en el Instituto Butantán (Moreira et al., 2021; Teixeira et al., 2019). Estas investigaciones sustentan la inducción de un rol

pro-inflamatorio en los neutrófilos y los macrófagos infiltrantes, que se puede asociar con un fenotipo M1. Hasta el momento, en el contexto de envenenamientos por vipéridos no ha sido explorado si los macrófagos son capaces de modular la polarización hacia un fenotipo regulador. Tampoco se ha explorado el nivel de activación de los neutrófilos en este contexto patológico, lo cual es una interrogante de interés porque se ha descrito que la sobreactivación de los neutrófilos puede impedir que se desarrolle un proceso de regeneración adecuado (Torres-Ruiz et al., 2023).

Si bien la deficiencia en el proceso de regeneración posterior a la mionecrosis inducida por el veneno de vipéridos ha sido asociada a varias causas: (1) el daño a la microvasculatura muscular; (2) el daño a los nervios intramusculares; (3) la degradación de la membrana basal de las células musculares; (4) la degradación generalizada de la matriz extracelular; y (5) la persistencia de componentes del veneno en el tejido dañado (Gutiérrez, Escalante, et al., 2018), queda por explorar si alguna de estas causas está relacionada con una sobreactivación o polarización inadecuada de las células inmunológicas infiltrantes. Adicionalmente, surge la interrogante de si la persistencia de componentes del veneno en el tejido dañado podría conllevar a una sobreactivación de neutrófilos y macrófagos, lo cual podría impedir la polarización hacia un fenotipo pro-resolutivo (Saravia-Otten et al., 2013).

Preguntas de investigación en desarrollo. La comprensión del papel de los componentes de la inmunidad innata en el envenenamiento ofídico tiene como meta final identificar posibles estrategias terapéuticas que modulen la respuesta inmune local para promover la resolución de la inflamación y la regeneración muscular efectiva. La caracterización de los mediadores inflamatorios y de las células inmunológicas reclutadas ha permitido esclarecer aspectos relevantes sobre la patología que se desencadena ante un envenenamiento ofídico; sin embargo, el conocimiento acumulado de la comunidad científica sobre las células inmunológicas revela que su mera presencia no es suficiente para comprender el papel que desempeñan en un microambiente tisular determinado, ya que su función depende de la interacción dinámica con su entorno.

En este sentido, continúan abiertas diversas interrogantes respecto al perfil de activación y la polarización de las células inmunológicas reclutadas en el tejido muscular expuesto al veneno de serpientes, y su papel en la evolución clínica del envenenamiento. Además, no se ha caracterizado la activación temprana de las células inmunológicas residentes del tejido muscular, como las células dendríticas, ni se ha esclarecido cómo estas contribuyen a la configuración del microambiente inflamatorio que se establece tras el envenenamiento.

Actualmente, se están ejecutando proyectos de investigación que permitirán responder tres preguntas clave para dilucidar de manera más profunda la participación del sistema inmunológico innato en la patología del envenenamiento por *B. asper*:

(1) ¿cuál es el efecto que tienen las toxinas del veneno sobre la maduración de las células dendríticas?, (2) ¿cuáles células inmunológicas son atraídas por los exudados de los tejidos musculares envenenados? y (3) ¿cuál es la polarización de las células inmunológicas innatas en el tejido muscular envenenado?

CONCLUSIONES. Las investigaciones realizadas en el ICP en colaboración con otros grupos sobre la inflamación y el daño tisular inducidos por el veneno de *B. asper* han permitido delinear la secuencia de eventos que determinan la respuesta inmunológica innata y el resultado patológico en el tejido muscular afectado (Figura 1).

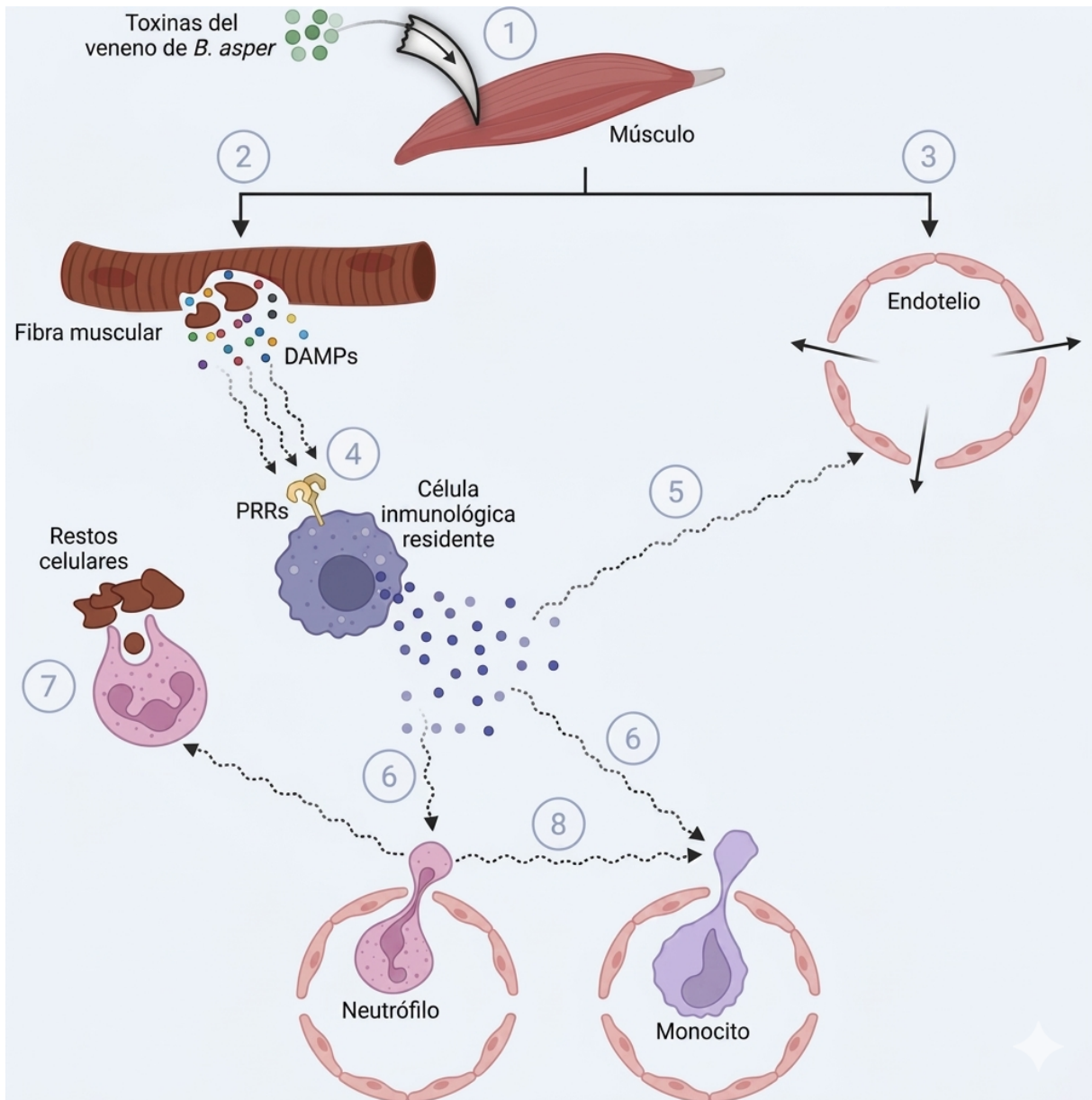


Figura 1. Papel de los componentes de la inmunidad innata en la fisiopatología local inducida por el veneno de *B. asper*. (1) Las toxinas del veneno inyectadas por la mordedura de *B. asper* inducen (2) la muerte celular de las fibras musculares y (3) un aumento prácticamente inmediato de la permeabilidad vascular con la consecuente formación de edema. (4) Los DAMPs liberados en el proceso de muerte celular son reconocidos por los PRRs de las células inmunitarias residentes del tejido muscular, lo cual desencadena la liberación de mediadores inflamatorios que contribuyen (5) al aumento de la permeabilidad vascular y (6) al reclutamiento de células inmunitarias, primero neutrófilos y luego monocitos que se diferencian en macrófagos. (7) Los neutrófilos remueven parcialmente los restos celulares y (8) contribuyen al reclutamiento de monocitos.

Se ha establecido que, en las fases tempranas, el daño tisular y la permeabilidad vascular dependen principalmente de la acción directa de las toxinas hemorrágicas y mionecróticas, mientras que en etapas posteriores los mediadores inflamatorios adquieren un papel protagónico en las alteraciones vasculares. El infiltrado leucocitario, caracterizado por un reclutamiento inicial de neutrófilos seguido de monocitos que se diferencian en macrófagos, contribuye al desarrollo de un proceso de regeneración tisular. Sin embargo, el microambiente del tejido envenenado no permite que este proceso culmine exitosamente e impide que se recupere la homeostasis tisular, con lo cual todavía quedan muchas interrogantes. La integración de estudios funcionales, moleculares y proteómicos ofrece un marco sólido para avanzar hacia posibles intervenciones terapéuticas que eventualmente reduzcan la morbilidad asociada al envenenamiento por *B. asper* en la población costarricense.

BIBLIOGRAFÍA

- Ávila-Agüero, M. L., París, M. M., Hu, S., Peterson, P. K., Gutiérrez, J. M., Lomonte, B., & Faingezicht, I. (2001). Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatric Emergency Care*, 17(6), 425–429. <https://doi.org/10.1097/00006565-200112000-00006>
- Brenes-Chacon, H., Gutiérrez, J. M., Camacho-Badilla, K., Soriano-Fallas, A., Ulloa-Gutierrez, R., Valverde, K., & Avila-Aguero, M. L. (2020). Long-term sequelae secondary to snakebite envenoming: A single centre retrospective study in a Costa Rican paediatric hospital. *BMJ Paediatrics Open*, 4(1), e000735. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000735>
- Cavalcante, J. S., de Almeida, D. E. G., Santos-Filho, N. A., Sartim, M. A., de Almeida Baldo, A., Brasileiro, L., Albuquerque, P. L., Oliveira, S. S., Sachett, J. A. G., Monteiro, W. M., & Ferreira, R. S. (2023). Crosstalk of Inflammation and Coagulation in Bothrops Snakebite Envenoming: Endogenous Signaling Pathways and Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11508. <https://doi.org/10.3390/ijms241411508>
- Chaves, F., León, G., Alvarado, V. H., & Gutiérrez, J. M. (1998). Pharmacological modulation of edema induced by Lys-49 and Asp-49 myotoxic phospholipases A2 isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon*, 36(12), 1861–1869. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(98\)00107-x](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(98)00107-x)
- Chaves, F., Teixeira, C. F. P., & Gutiérrez, J. M. (2005). Role of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom: An experimental assessment in mice. *Toxicon*, 45(2), 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.10.005>
- Chaves, F., Teixeira, C. F. P., & Gutiérrez, J. M. (2006). Role of nitric oxide in the local and systemic pathophysiological effects induced by *Bothrops asper* snake venom in mice. *Inflammation Research*, 55(6), 245–253. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-0078-9>
- Chazaud, B. (2020). Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! *Trends in Immunology*, 41(6), 481–492. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.006>
- Escalante, T., Rucavado, A., Pinto, A. F. M., Terra, R. M. S., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2009). Wound exudate as a proteomic window to reveal different mechanisms of tissue damage by snake venom toxins. *Journal of Proteome Research*, 8(11), 5120–5131. <https://doi.org/10.1021/pr900489m>
- Farsky, S. H. P., Gonçalves, L. R. C., Gutiérrez, J. M., Correa, A. P., Rucavado, A., Gasque, P., & Tambourgi, D. V. (2000). Bothrops asper snake venom and its metalloproteinase BaP-1 activate the complement system. Role in leucocyte recruitment. *Mediators of Inflammation*, 9(5), 213–221. <https://doi.org/10.1080/09629350020025728>
- Fernandes, C. M., Zamuner, S. R., Zuliani, J. P., Rucavado, A., Gutiérrez, J. M., & Teixeira, C. de F. P. (2006). Inflammatory effects of BaP1 a metalloproteinase isolated from *Bothrops asper* snake venom: Leukocyte recruitment and release of cytokines. *Toxicon*, 47(5), 549–559. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.01.009>
- Gutiérrez, J. M., Arroyo, O., & Bolaños, R. (1980). Mionecrosis, hemorragia y edema inducidos por el veneno de *Bothrops asper* en ratón blanco. *Toxicon*, 18(5–6), 603–610. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(80\)90087-2](https://doi.org/10.1016/0041-0101(80)90087-2)
- Gutiérrez, J. M., Borri, J., Giles-Vernick, T., Duda, R., Habib, A. G., Malhotra, A., Martín, G., Pintor, A. F. V., Potet, J., Scott, T., Bolon, I., & de Castañeda, R. R. (2022). Understanding and tackling snakebite envenoming with transdisciplinary research. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(11), e0010897. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010897>
- Gutiérrez, J. M., Chaves, F., & Cerdas, L. (1986). Inflammatory infiltrate in skeletal muscle injected with *Bothrops asper* venom. *Revista de Biología Tropical*, 34(2), 209–214.

- Gutiérrez, J. M., Escalante, T., Hernández, R., Gastaldello, S., Saravia-Otten, P., & Rucavado, A. (2018). Why is Skeletal Muscle Regeneration Impaired after Myonecrosis Induced by Viperid Snake Venoms? *Toxins*, 10(5), 182. <https://doi.org/10.3390/toxins10050182>
- Gutiérrez, J. M., Lomonte, B., Chaves, F., Moreno, E., & Cerdas, L. (1986). Pharmacological activities of a toxic phospholipase A isolated from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 84(1), 159–164. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(86\)90183-0](https://doi.org/10.1016/0742-8413(86)90183-0)
- Gutiérrez, J. M., Maduwage, K., Ilyasu, G., & Habib, A. (2021). Snakebite envenoming in different national contexts: Costa Rica, Sri Lanka, and Nigeria. *Toxicon X*, 9–10, 100066. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2021.100066>
- Gutiérrez, J. M., Rucavado, A., Escalante, T., Herrera, C., Fernández, J., Lomonte, B., & Fox, J. W. (2018). Unresolved issues in the understanding of the pathogenesis of local tissue damage induced by snake venoms. *Toxicon*, 148, 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.04.016>
- Henry, G., & Garner, W. L. (2003). Inflammatory mediators in wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 83(3), 483–507. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(02\)00200-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00200-1)
- Herrera, C., Macêdo, J. K. A., Feoli, A., Escalante, T., Rucavado, A., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2016). Muscle Tissue Damage Induced by the Venom of *Bothrops asper*: Identification of Early and Late Pathological Events through Proteomic Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004599>
- Jiménez, N., Escalante, T., Gutiérrez, J. M., & Rucavado, A. (2008). Skin pathology induced by snake venom metalloproteinase: Acute damage, revascularization, and re-epithelization in a mouse ear model. *Journal of Investigative Dermatology*, 128(10), 2421–2428. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.118>
- Karami, E., Bazgir, B., Shirvani, H., Mohammadi, M. T., & Khaledi, M. (2025). Unraveling the bidirectional relationship between muscle inflammation and satellite cells activity: influencing factors and insights. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* 2024 46:1, 46(1), 35–51. <https://doi.org/10.1007/s10974-024-09683-7>
- Kolaczowska, E., & Kubers, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 159–175. <https://doi.org/10.1038/nri3399>
- Lacy, P., & Stow, J. L. (2011). Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways. *Blood*, 118(1), 9–18. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-265892>
- Lee, J. E., Yoon, S. H., Shim, K. S., & Do, J. T. (2025). Regulatory Landscapes of Muscle Satellite Cells: From Mechanism to Application. *International Journal of Stem Cells*, 18(3), 237–253. <https://doi.org/10.15283/ijsc25037>
- Li, M., Hou, Q., Zhong, L., Zhao, Y., & Fu, X. (2021). Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Frontiers in Immunology*, 12, 681710. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681710>
- Lomonte, B. (1994). *Tissue damage and inflammation induced by snake venoms* [PhD Thesis, Göteborgs Universitet]. <https://doi.org/10.13140/2.1.2870.6888>
- Lomonte, B., Lundgren, J., Johansson, B., & Bagge, U. (1994). The dynamics of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom and myotoxin II on the mouse cremaster muscle: an intravital and electron microscopic study. *Toxicon*, 32(1), 41–55. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0041-0101(94)90020-5)
- Lomonte, B., Tarkowski, A., & Hanson, L. Å. (1993). Host response to *Bothrops asper* snake venom - Analysis of edema formation, inflammatory cells, and cytokine release in a mouse model. *Inflammation*, 17(2), 93–105. <https://doi.org/10.1007/BF00916097>
- Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A., & Locati, M. (2013). Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *Journal of Pathology*, 229(2), 176–185. <https://doi.org/10.1002/path.4133>
- Margraf, A., & Perretti, M. (2022). Immune Cell Plasticity in Inflammation: Insights into Description and Regulation of Immune Cell Phenotypes. *Cells*, 11(11), 1824. <https://doi.org/10.3390/cells11111824>
- Markiewski, M. M., & Lambris, J. D. (2007). The Role of Complement in Inflammatory Diseases From Behind the Scenes into the Spotlight. *The American Journal of Pathology*, 171(3), 715–727. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070166>
- Mora, J., Mora, R., Lomonte, B., & Gutiérrez, J. M. (2008). Effects of *Bothrops asper* snake venom on lymphatic vessels: Insights into a hidden aspect of envenomation. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(10), e318. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000318>
- Moreira, V., Leiguez, E., Janovits, P. M., Maia-Marques, R., Fernandes, C. M., & Teixeira, C. (2021). Inflammatory Effects of *Bothrops* Phospholipases A2: Mechanisms Involved in Biosynthesis of Lipid Mediators and Lipid Accumulation. *Toxins*, 13(12), 868. <https://doi.org/10.3390/toxins13120868>
- Oliveira, A. K. de, Rucavado, A., Escalante, T., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2024). A Complex Pattern of Gene Expression in Tissue Affected by Viperid Snake Envenoming: The Emerging Role of Autophagy-Related Genes. *Biomolecules*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/BIOM14030278>
- Petricevich, V. L., Teixeira, C. F. P., Tambourgi, D. V., & Gutiérrez, J. M. (2000). Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms. *Toxicon*, 38(9), 1253–1266. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(99\)00227-5](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(99)00227-5)

- Rucavado, A., Escalante, T., Camacho, E., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2018). Systemic vascular leakage induced in mice by Russell's viper venom from Pakistan. *Scientific Reports*, 8(1), 16088. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34363-1>
- Rucavado, A., Escalante, T., Kalogeropoulos, K., Camacho, E., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2020). Analysis of wound exudates reveals differences in the patterns of tissue damage and inflammation induced by the venoms of *Daboia russelii* and *Bothrops asper* in mice. *Toxicon*, 186, 94–104. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.07.025>
- Rucavado, A., Escalante, T., Shannon, J., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2011). Proteomics of wound exudate in snake venom-induced pathology: Search for biomarkers to assess tissue damage and therapeutic success. *Journal of Proteome Research*, 10(4), 1987–2005. <https://doi.org/10.1021/pr101208f>
- Rucavado, A., Escalante, T., Teixeira, C. F. P., Fernandes, C. M., Díaz, C., & Gutiérrez, J. M. (2002). Increments in cytokines and matrix metalloproteinases in skeletal muscle after injection of tissue-damaging toxins from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Mediators of Inflammation*, 11(2), 121–128. <https://doi.org/10.1080/09629350220131980>,
- Rucavado, A., Nicolau, C. A., Escalante, T., Kim, J., Herrera, C., Gutiérrez, J. M., & Fox, J. W. (2016). Viperid envenomation wound exudate contributes to increased vascular permeability via a DAMPs/TLR-4 mediated pathway. *Toxins*, 8(12), 349. <https://doi.org/10.3390/toxins8120349>
- Ryan, R. Y. M., Seymour, J., Loukas, A., Lopez, J. A., Ikonopoulou, M. P., & Miles, J. J. (2021). Immunological Responses to Envenomation. *Frontiers in Immunology*, 12, 661082. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661082>
- Saravia-Otten, P., Robledo, B., Escalante, T., Bonilla, L., Rucavado, A., Lomonte, B., Hernández, R., Flock, J. I., Gutiérrez, J. M., & Gastaldello, S. (2013). Homogenates of skeletal muscle injected with snake venom inhibit myogenic differentiation in cell culture. *Muscle and Nerve*, 47(2), 202–212. <https://doi.org/10.1002/mus.23489>
- Teixeira, C., Fernandes, C. M., Leiguez, E., & Chudzinski-Tavassi, A. M. (2019). Inflammation Induced by Platelet-Activating Viperid Snake Venoms: Perspectives on Thromboinflammation. *Frontiers in Immunology*, 10, 2082. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02082>
- Teixeira, C. F. P., Zamuner, S. R., Zuliani, J. P., Fernandes, C. M., Cruz-Hofling, M. A., Fernandes, I., Chaves, F., & Gutiérrez, J. M. (2003). Neutrophils do not contribute to local tissue damage, but play a key role in skeletal muscle regeneration, in mice injected with *Bothrops asper* snake venom. *Muscle and Nerve*, 28(4), 449–459. <https://doi.org/10.1002/mus.10453>
- Torres-Ruiz, J., Alcalá-Carmona, B., Alexandre-Aguilar, R., & Gómez-Martín, D. (2023). Inflammatory myopathies and beyond: The dual role of neutrophils in muscle damage and regeneration. *Frontiers in Immunology*, 14, 1113214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113214>
- Vannella, K. M., & Wynn, T. A. (2017). Mechanisms of Organ Injury and Repair by Macrophages. *Annual Review of Physiology*, 79, 593–617. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034356>
- Wautier, J. L., & Wautier, M. P. (2022). Vascular Permeability in Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3645. <https://doi.org/10.3390/ijms23073645>
- Zamuner, S. R., Zuliani, J. P., Fernandes, C. M., Gutiérrez, J. M., & Pereira Teixeira, C. D. F. (2005). Inflammation induced by *Bothrops asper* venom: Release of proinflammatory cytokines and eicosanoids, and role of adhesion molecules in leukocyte infiltration. *Toxicon*, 46(7), 806–813. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2005.08.011>
- Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>
- Zornetta, I., Caccin, P., Fernandez, J., Lomonte, B., Gutiérrez, J. M., & Montecucco, C. (2012). Envenomations by *Bothrops* and *Crotalus* snakes induce the release of mitochondrial alarmins. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(2), e1526. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001526>
- Zuliani, J. P., Fernandes, C. M., Zamuner, S. R., Gutiérrez, J. M., & Teixeira, C. F. P. (2005). Inflammatory events induced by Lys-49 and Asp-49 phospholipases A2 isolated from *Bothrops asper* snake venom: Role of catalytic activity. *Toxicon*, 45(3), 335–346. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.11.004>