

**DETERMINACIÓN DE LAS ALTERACIONES  
ELECTROCARDIOGRÁFICAS CAUSADAS POR EL VENENO DEL  
ESCORPIÓN *Centruroides margaritatus*, EN RATAS *Rattus norvegicus* CEPA  
WISTAR**

**CLAUDIA JIMENA ARENAS BELALCÁZAR**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA**

**2010**

**DETERMINACIÓN DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS  
CAUSADAS POR EL VENENO DEL ESCORPIÓN *Centruroides margaritatus*,  
EN RATAS *Rattus norvegicus* CEPA WISTAR**

**CLAUDIA JIMENA ARENAS BELALCÁZAR**

**Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar por el Título  
de Bióloga**

**Director:**

**JOSÉ T. BELTRÁN VIDAL**

**M.Sc. Recursos Hidrobiológicos Continentales**

**Asesor:**

**JIMMY ALEXANDER GUERRERO VARGAS**

**M.Sc. Biología Animal**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN**

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA**

**2010**

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

Jurado

---

Jurado

---

José T. Beltrán Vidal  
Director del Trabajo de Grado

Ciudad y Fecha de Sustentación: Popayán \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## DEDICATORIA

A mi Madre María Eugenia Belalcázar

A mi Padre José Arenas

A mi Hermana Victoria E. Arenas B.

Y demás familia por ser mi apoyo e inspiración.

## AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus más sinceros agradecimientos a las siguientes instituciones y personas:

A Dios, por darme la inteligencia y sabiduría e iluminarme diariamente para la realización este trabajo.

A mi familia, especialmente a mis padres María Eugenia Belalcázar y José Arenas por su dedicación y grandiosa ayuda, a mi hermanita Vicky por su amor y apoyo, y demás familia, por su cariño en este proyecto.

Al Departamento de Biología de la Universidad del Cauca, por mi formación académica e investigativa como Bióloga.

Al Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBUC) con dirección del profesor José Beltrán, por brindarme la oportunidad de participar en actividades de monitoria en animales de experimentación y por facilitarme sus instalaciones para el desarrollo de este proyecto.

Al Grupo de Investigaciones Herpetológicas y Toxinológicas de la Universidad del Cauca (GIHT) por su apoyo, entrenamiento y aceptación.

Al laboratorio de Ensayos Biológicos de la Universidad de Costa Rica (LeBi) por entrenarme en el manejo adecuado de animales de experimentación y enseñarme las técnicas de administración de muestras.

A mi Director de Trabajo de grado M.Sc. José Beltrán Vidal por su apoyo incondicional, magnífica ayuda, meritorios comentarios y valiosos consejos y sugerencias.

A mi Asesor de Trabajo de Grado MSc. Jimmy Alexander Guerrero Vargas por su apoyo, ayuda, y valiosos aportes científicos y metodológicos en la asesoría de este estudio.

Al Médico Veterinario Daniel Rodríguez del Centro de Especialidades Veterinarias en Bogotá por entrenarme en el manejo del electrocardiográfico de papel y en la toma de electrocardiogramas en ratas.

Al Médico Fisiólogo Alain Riveros por capacitarme en el manejo del Polígrafo Digital Power Lab, por su apoyo, comentarios y sugerencias

Al Médico Javier Rodríguez M.Sc., por sus asesorías en cardiología y sus valiosos comentarios.

A Santiago Ayerbe M.D., por sus asesorías en la interpretación de electrocardiogramas.

Al Médico Veterinario Diego Vergara, por sus asesorías en el manejo animal, sugerencias y comentarios

Al químico Darwin Hoyos por su gran colaboración en la preparación de soluciones.

A mi tío Carlos Mauricio Arenas Ingeniero Electrónico, por la fabricación de los electrodos para las ratas.

A los monitores del CIBUC por su colaboración en el mantenimiento de los animales.

A Silvio Carvajal M.Sc., por sus asesorías en estadística para la interpretación de los resultados.

A mis compañeros del grupo de investigación GIHT por su valiosa amistad, apoyo y compañía.

A todas aquellas personas que contribuyeron para la realización y culminación de este trabajo de grado.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	14
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. MARCO TEÓRICO	19
3.1. Generalidades de los Escorpiones	19
3.2. Descripción General del Escorpión <i>C. margaritatus</i>	20
3.3. Toxinas Escorpiónicas	21
3.4. Signos y Síntomas de Envenenamiento	22
3.5. Electrocardiograma	22
3.5.1. Sistemas de Conducción en Mamíferos	23
3.5.2. Ondas Cardíacas Normales	23
3.5.3. Derivaciones Electrocardiográficas	24
3.5.4. Derivaciones bipolares de las extremidades	24
3.5.5. Componentes del Electrocardiograma normal	28
3.5.6. Interpretación del Electrocardiograma	29
3.5.7. Alteraciones Electrocardiográficas	30
3.5.7.1. Arritmia	31
3.5.7.2. Alteraciones en la Formación del Impulso Sinusal	31
3.5.7.3. Alteraciones en la Formación del Impulso Supraventricular	32
3.5.7.4. Alteraciones en la Formación del Impulso Ventricular	32
3.5.7.5. Alteración en la Conducción de los Estímulos	33
3.5.7.6. Alternancia Eléctrica	34
4. Clorhidrato de Adrenalina	34
5. ANTECEDENTES	36
6. OBJETIVOS	43
6.1. Objetivo General	43
6.2. Objetivos Específicos	43
7. MATERIALES Y MÉTODOS	44

7.1.	Descripción del Área de Estudio	44
7.2.	Colecta de Escorpiones	44
7.3.	Tipo de Estudio	44
7.4.	Método Experimental	45
7.4.1.	Mantenimiento de Ratas	45
7.4.2.	Mantenimiento de Escorpiones	45
7.4.3.	Extracción de Veneno	46
7.4.4.	Conservación y Limpieza del pool de Veneno	46
7.4.5.	Medición y Concentración en mg de proteína	46
7.4.6.	Administración del Veneno	47
7.4.7.	Diseño Experimental	47
7.4.8.	Interpretación del Electrocardiograma	49
7.4.9.	Método para la toma de Registros Electrocardiográficos	50
7.4.10.	Método para la Lectura de Registros Electrocardiográficos.	51
7.5.	VARIABLES A ESTUDIO	55
7.5.1.	Variables de Exposición	55
7.5.2.	Variables Clínicas	55
7.5.3.	Variables Electrocardiográficas	56
7.6.	TOMA DE DATOS	56
7.6.1.	ANÁLISIS DE DATOS	57
7.7.	ASPECTOS BIOÉTICOS	57
8.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	59
8.1.	Cuantificación de la Concentración de Veneno en mg de Proteína	59
8.2.	Características Clínicas	59
8.3.	Registros Electrocardiográficos	61
8.3.1.	Ciclo Cardíaco	61
8.3.2.	Onda P Positiva o Negativa	62
8.3.3.	Intervalo P-R	62
8.3.4.	Onda P seguida del Complejo QRS	64
8.3.5.	Complejo QRS Ancho o Estrecho	66
8.3.6.	Ondas R-R	67

8.3.7.	Frecuencia Cardíaca	72
8.4.	Arritmias Cardíacas	75
8.4.1.	Arritmia Sinusal	75
8.4.2.	Alteraciones en la Formación del Impulso Sinusal	76
8.4.3.	Alteraciones en la Formación del Impulso Supraventricular	79
8.4.4.	Alteraciones en la Formación del Impulso Ventricular	82
8.4.5.	Alteración en la Conducción de los Estímulos	85
8.4.6.	Alternancia Eléctrica	87
9.	COCLUSIONES	95
10	RECOMENDACIONES	96
11.	BIBLIOGRAFÍA	97
12.	ANEXOS	109

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Morfología externa de un escorpión	19
Figura 2. Escorpiones <i>Centruroides margaritatus</i> . Cauca – Colombia	21
Figura 3. Derivación I: ubicación de los electrodos en humanos	25
Figura 4. Derivación I: ubicación de los electrodos en ratas	25
Figura 5. Derivación II: ubicación de los electrodos en humanos	26
Figura 6. Derivación II: ubicación de los electrodos en ratas	26
Figura 7. Derivación III: ubicación de los electrodos en humanos	27
Figura 8. Derivación III: ubicación de los electrodos en ratas	27
Figura 9. Componentes del electrocardiograma	28
Figura 10. Anatomía del corazón	30
Figura 11. Adecuada colocación de los electrodos en la rata	51
Figura 12. Ondas electrocardiográficas normales en un ciclo cardíaco	61
Figura 13. Registro Electrocardiográfico con onda P positiva	62
Figura 14. Registro Electrocardiográfico con intervalo P-R normal	62
Figura 15. Registro Electrocardiográfico con intervalo P-R corto	64
Figura 16. Registro Electrocardiográfico en el que la onda P acompaña el Figura complejo QRS	65
Figura 17. Registro Electrocardiográfico en el que la onda P no acompaña el complejo QRS	65
Figura 18. Registro Electrocardiográfico que muestra un Complejo QRS normal	66
Figura 19. Registro Electrocardiográfico que muestra un Complejo QRS ancho	67
Figura 20. Registro Electrocardiográfico que muestra un Complejo QRS estrecho	67
Figura 21. Registro Electrocardiográfico con R-R rítmico	68
Figura 22. Registro Electrocardiográfico con R-R arrítmico	68
Figura 23. Registro Electrocardiográfico que muestra Bradicardia	77

Figura 24. Registro Electrocardiográfico que muestra Taquicardia	78
Figura 25. Registro Electrocardiográfico que muestra Arresto Sinusal	79
Figura 26. Registro Electrocardiográfico que muestra Complejos Prematuros Auriculares.	80
Figura 27. Registro Electrocardiográfico que muestra Fibrilación auricular	81
Figura 28. Registro Electrocardiográfico que muestra Complejos Prematuros Ventriculares.	83
Figura 29. Registro Electrocardiográfico que muestra Taquicardia Ventricular	84
Figura 30. Registro Electrocardiográfico que muestra Fibrilación Ventricular	85
	86
Figura 31. Registro Electrocardiográfico que muestra Bloqueo de rama.	87
Figura 32. Registro Electrocardiográfico sin Alternancia Eléctrica	88
Figura 33. Registro Electrocardiográfico sin Alternancia Eléctrica	88
Figura 34. Convulsión en la rata expuesta al veneno de <i>C. margaritatus</i>	110
Figura 35. Sialorrea en la rata expuesta al veneno de <i>C. margaritatus</i>	110
Figura 36. Midriasis en la rata expuesta al veneno de <i>C. margaritatus</i>	110
Figura 37. Rigidez de las patas traseras (Hipoactividad) en la rata expuesta al veneno de <i>Centruroides margaritatus</i>	111
Figura 38. Piloerección en la rata expuesta al veneno de <i>C. margaritatus</i>	111

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de variables	49
Tabla 2. Presencia de Signos y síntomas en ratas cepa WISTAR por grupos de 6 individuos, posterior a la administración i.p. del veneno.	60
Tabla 3. Resumen de la evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en Ratas (Control Negativo)	69
Tabla 4. Resumen de la evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en Ratas (50%DL50)	69
Tabla 5. Resumen de la evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en Ratas (30%DL50)	70
Tabla 6. Resumen de la evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en Ratas (10%DL50)	71
Tabla 7. Resumen de la evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en Ratas (Control Positivo)	72
Tabla 8. Promedios de las Frecuencias Cardíacas en latidos por minuto con sus respectivas medidas de variabilidad y n repeticiones, obtenidos para cada uno de los tratamientos experimentales del veneno de <i>C. margaritatus</i>	73
Tabla 9. Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (Control Negativo)	90
Tabla 10. Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (50%DL50)	91
Tabla 11. Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (30%DL50)	92
Tabla 12. Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (10%DL50)	93
Tabla 13. Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (Control Positivo)	94

## INTRODUCCIÓN

En el reino animal, uno de los grupos de invertebrados más interesantes, desde el punto de vista clínico, son los escorpiones, estos se caracterizan por la producción de veneno altamente tóxico para el humano, ocasionando alteraciones sistémicas que pueden ser mortales particularmente en niños.

Los escorpiones están distribuidos en regiones tropicales y subtropicales del mundo, excepto en los polos y nieves perpetuas, algunas especies presentan hábitos extradomiciliarios encontrándose con frecuencia escondidos en grietas, bajo piedras, troncos, hojarasca y corteza de los árboles, y otras presentan hábitos intradomiciliarios, hallándose bajo ladrillos sueltos, en paredes, techos y dentro de las habitaciones. (Gómez, 2002)

Se reporta que en el mundo existen cerca de 1.500 especies de escorpiones ubicadas en 21 familias; los géneros de interés médico pertenecen a la familia Buthidae y en América se encuentran representantes de los géneros *Rophalurus*, *Anantheris*, *Centruroides*, y *Tityus*, este último con aproximadamente 130 especies (Flórez, 2001). En nuestro país tenemos dos géneros de interés médico *Centruroides*, con dos especies *C. gracilis* y *C. margaritatus*, siendo esta última la especie más común y con más altas densidades de población y *Tityus*, con 29 especies, donde se encuentra *T. pachyurus* aportando una gran importancia médica por ser el más venenoso y al que le atribuyen picaduras mortales. (Barona *et al.* 2004; Flórez, 2001; Guerrero, 2002).

El veneno de los escorpiones está compuesto por péptidos básicos de bajo peso molecular que se caracterizan por ser neurotóxicos, y actuar en membranas excitables del tejido nervioso, glandular y muscular, sobre canales iónicos dependientes del voltaje ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ ), modificando su permeabilidad iónica, despolarizándolas y produciendo liberación de neurotransmisores en las terminaciones postganglionares simpáticas y parasimpáticas, causando efectos

nicotínicos como sialorrea, paro respiratorio y cardíaco. (Barona *et al.* 2004; Loret *et al.*, 2001; Xian-Chun *et al.*, 2004; Rodríguez de la Vega *et al.*, 2005)

Por lo anterior se realiza esta investigación, con el objetivo de determinar mediante bioensayo, en modelos animales *in – vivo*, si el veneno total del escorpión *Centruroides margaritatus* en dosis subletales, produce alteraciones cardíacas evaluables utilizando el registro electrocardiográfico de ratas, *Rattus norvegicus* de la cepa WISTAR, tratadas con diferentes dosis del veneno, teniendo como referentes grupos control positivo y negativo.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país existe un desconocimiento general acerca del accidente escorpiónico y de su cuadro clínico; comúnmente se eligen tratamientos inadecuados, como la automedicación o la medicina tradicional que incluye baños locales con orina, compresas con plantas medicinales o con el alacrán macerado, sin tener en cuenta los posibles síntomas sistémicos y complicaciones de tipo neurológico, cardiovascular o digestivo que puede presentar el paciente (Pineda et al., 1998; Gómez *et al.*, 2002; Rodríguez, 2008 ). En medicina humana y veterinaria no existen suficientes investigaciones en cuanto al envenenamiento por escorpión, por lo tanto, el conocimiento de la actividad biológica de estas toxinas es limitado, especialmente en nuestro país, trayendo como consecuencia tratamientos médicos inespecíficos para el accidente escorpiónico que pueden poner en riesgo la vida humana.

En ratones experimentales, tratados con veneno de escorpión, se han encontrado signos de envenenamiento como sialorrea, piloerección, sudoración generalizada, somnolencia, convulsiones, pérdida del control de esfínteres y trastornos cardiovasculares, que llegan a ocasionarles incluso la muerte. (Dueñas, 2009).

Estos hechos hacen pertinente un estudio donde se evalúen, las alteraciones que puede causar el veneno de escorpiones, en funciones fisiológicas como la actividad cardíaca.

Revisiones bibliográficas en diferentes bases de datos como Medline, Science Direct, Medscape, ProQuest, JSTOR, relacionadas con el escorpionismo en Colombia, demuestran la no existencia de reportes en concordancia con el tema alteraciones electrocardiográficas causadas por el veneno del escorpión *Centruroides margaritatus*, lo que indica que en nuestro país no hay registros que permitan definir con certeza la magnitud del escorpionismo y resalta la importancia de realizar estudios que clarifiquen esta problemática.

A partir de lo anterior, surge la siguiente pregunta:

¿Puede el veneno total del escorpión *C. margaritatus*, en dosis subletales, producir alteraciones cardíacas posibles de identificar en registros electrocardiográficos obtenidos en ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR expuestas por vía intraperitoneal?

## 2. JUSTIFICACIÓN

Los escasos estudios con escorpiones encontrados en Colombia traen como consecuencia un conocimiento limitado sobre el veneno, su acción, y hasta su posible uso biotecnológico. (Guerrero, 2008). Es importante resaltar que las alteraciones electrocardiográficas relacionadas con el envenenamiento por escorpiones presentes en Colombia hasta el momento no han sido objeto de estudio, por consiguiente, las publicaciones acerca de este tema no existen.

La noción de características epidemiológicas de envenenamiento, resaltan la necesidad de generar nuevas investigaciones que amplíen el conocimiento en el campo del escorpionismo de la especie *C. margaritatus*; es de vital importancia entonces, incluir estudios de evaluación cardiotóxica, realizados a partir de electrocardiogramas, que permitan observar las posibles alteraciones de las corrientes eléctricas emanadas del músculo cardíaco de la rata *Rattus norvegicus* cuando ha sido inoculada vía intraperitoneal con dosis subletales de veneno . Esta investigación, nos ayudará a entender que tan tóxico puede ser, en músculo cardíaco, el veneno total del escorpión *C. margaritatus*. Por otra parte, las manifestaciones de signos y síntomas a causa del envenenamiento, permitirán obtener una mayor información, con el objetivo de extrapolar los resultados a la población humana y de esta forma contribuir con la implementación de un tratamiento clínico adecuado para el escorpionismo en Colombia.

De encontrar alteraciones en los registros electrocardiográficos, se motiva y justifica la realización de futuras investigaciones que busquen determinar si el veneno total de *C. margaritatus* es cardiotóxico directo o indirecto y purificar la toxina responsable de dicho efecto, además se dará pie a investigaciones que permitan conocer la composición del veneno y separar por fraccionamiento las secuencias carditóxicas y sus efectos a nivel de las membranas de las células excitables del músculo cardíaco, con miras a aplicaciones biomédicas, farmacológicas y /o biotecnológicas.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Generalidades de los Escorpiones

Los escorpiones o alacranes son artrópodos pertenecientes al *Phylum Arthropoda*, Subphylum Chelicerata, clase *Arachnida*, Orden Scorpionida y desde el punto de vista evolutivo se consideran como fósiles terrestres vivientes que hicieron su aparición en el período silúrico; tienen cuerpo plano y estrecho dotado de dos pinzas similares a las de las langostas, ocho patas y una cola abdominal segmentada, que suele curvarse sobre el dorso del animal, normalmente termina en un aguijón alimentado por un par de glándulas venenosas. (Flórez, 2007).

El cuerpo de un escorpión se divide en dos regiones principales: el cefalotórax (prosoma), que lleva los ojos medios y los laterales, constituido por la cabeza y el tórax que forman una sola unidad, cubierto en su región dorsal por un caparazón quitinoso; y el abdomen (opistosoma), que se subdivide en mesosoma en posición anterior conformada por siete segmentos y una posterior metasoma, delgado a manera de cola y que lleva en su extremo terminal el telson con una vesícula que alberga un par de glándulas de veneno y un aguijón mediante el cual lo inocula. (Figura 1).

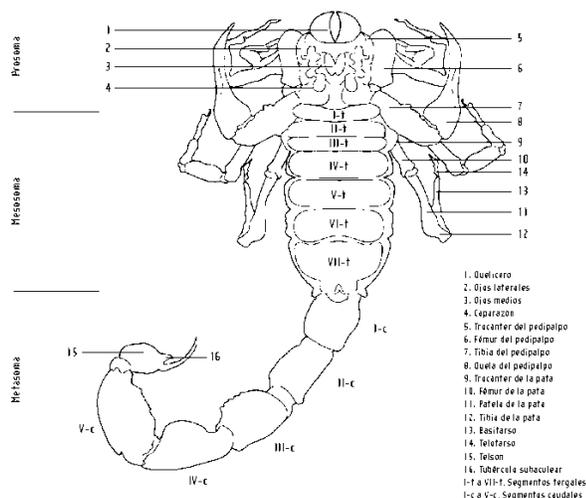


Figura 1: Morfología Externa de un Escorpión, tomado de Flórez, 2007.

A diferencia del veneno de ciertas serpientes (*Bothrops*) y algunas arañas, los polipéptidos del veneno escorpiónico carecen completamente de actividad necrótica. Por ello, y por lo agudo del aguijón, el emponzoñamiento escorpiónico no produce ninguna lesión local visible. Los polipéptidos constituyentes de los venenos de escorpiones son poderosos neurotóxicos y entre sus efectos están la liberación masiva de acetilcolina y adrenalina. Esta acción de las toxinas escorpiónicas produce hipertensión, hiperglicemia y paro cardio-respiratorio. (Flórez, 2007)

Los escorpiones no son agresivos y los accidentes se producen sólo cuando son aplastados. Viven en zonas oscuras, bajo cortezas, troncos, etc. e invaden las viviendas sólo cuando estas se construyen en su hábitat.

Dentro del orden de los escorpiones la familia Buthidae es la más diversificada, con mayor distribución geográfica sobre el planeta y con las especies potencialmente más peligrosas. Incluye 73 géneros, 165 especies y 5 subespecies. Esta familia se caracteriza por presentar en el Prosoma esternón triangular o subtriangular, así como una espina subacular (por debajo del aguijón) (Flórez, 1990). Aunque la mayor cantidad de géneros pertenecientes a la familia Buthidae existen en el viejo mundo, en América se encuentra el género *Tityus*, que cuenta con 130 especies de distribución cosmopolita, siendo considerado el más diverso entre los géneros de esta familia. En Colombia este género cuenta con 29 especies del total de especies de escorpiones descritas para el país.

### **3.2. Descripción General del Escorpión *Centruroides margaritatus*.**

La especie *C. margaritatus* es una de las más complejas del Nuevo Mundo y está ampliamente distribuida en Norte América, las Antillas, América Central y Sur América.

Esta especie se caracteriza por presentar una coloración café-amarillenta oscura en su caparazón, extremidades amarillas oscuras, pedipalpos, fémur y tibia café-amarillento oscuro. Su tamaño oscila entre los 60 y 110 mm de longitud y es de

hábitos intra y extra domiciliarios. Esta especie se encuentra distribuida entre los 600msnm y los 900msnm en el departamento del Cauca (Valle del Patía).



Figura 2: Escorpiones *Centruroides margaritatus*. Cauca - Colombia

### 3.3.Toxinas Escorpiónicas

La composición química del veneno de estos arácnidos consta de sustancias biológicamente activas que incluyen mucina, neurotransmisores como la serotonina, enzimas como hialuronidasa, mediadores inflamatorios como la histamina, fosfolipasas, inhibidores de proteasas y otras sustancias relacionadas con la capacidad de penetración del veneno, además de diversas neurotoxinas de tipo peptídico responsables de su actividad biológica (Murthy et al., 2000), agrupados en tres grandes grupos de polipéptidos:

Polipéptidos de Cadena Corta con actividad bloqueadora específica sobre canales de  $K^+$

Polipéptidos de cadena mediana, cuya acción se enfoca principalmente sobre los canales de  $Na^+$ .

Polipéptidos de cadena larga cuya acción se centra sobre los canales de  $Ca^{++}$  en las membranas y su comportamiento intracelular.

### 3.4. Signos y Síntomas de Envenenamiento

En general el cuadro de envenenamiento escorpiónico se caracteriza por la aparición de diferentes signos y síntomas asociados con la picadura del animal, que incluyen desde el dolor local, hasta la presentación de síntomas neurológicos y cardiovasculares severos que pueden comprometer seriamente la vida del paciente (Motta et al., 1999).

Los signos más frecuentes de envenenamiento presentados en ratas inyectadas por vía intraperitoneal son: sialorrea, piloerección, midriasis, hipoactividad, y lagrimeo, que aparecen desde los 10 – 15 minutos posteriores a la inoculación del veneno y ataxia, disnea, temores, convulsiones e incoordinación entre los 20 – 30 minutos. (Motta et al., 1999; Barona *et al.* 2004; Gómez *et al* 2002; Gordillo 2000; Otero *et al* 2004; Tamassone *et al*, 2003; Dueñas 2009).

### 3.5. Electrocardiograma

La producción y conducción de estímulos o impulsos eléctricos que preceden a la contracción cardíaca origina corrientes eléctricas de muy pequeño voltaje que se distribuyen casi en forma homogénea por todo el cuerpo del animal y que pueden ser recogidas en la superficie y registradas en forma gráfica; estas corrientes constituyen el electrocardiograma. El electrocardiograma (ECG/EKG, del alemán *Elektrokardiogramm*) es el gráfico que se obtiene con el electrocardiógrafo para medir la actividad eléctrica del corazón en forma de cinta gráfica continua, a partir de electrodos colocados en la piel. Es el instrumento principal de la electrofisiología cardíaca y tiene una función relevante en el cribado y diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y la predisposición a una muerte súbita cardíaca. El nombre electrocardiograma está compuesto por *electro* que implica la actividad eléctrica, *cardio* del griego corazón y *grama*, también del griego, que significa escritura. (Giraldo et al., 2000)

El electrocardiograma nos brinda la siguiente información:

Frecuencia Cardíaca, Ritmo cardíaco, Conducción intracardíaca, Indicios de agrandamiento de las distintas cámaras cardíacas. (Belerenian et al., 2001)

### 3.5.1. Sistema de Conducción en Mamíferos

Según Belerenian *et al.*, 2001; El sistema de conducción cardíaco en mamíferos está conformado por un conjunto de células musculares modificadas, para optimizar la conductividad eléctrica y que se encuentran agrupadas en las siguientes estructuras anatómicas:

**Nodo Sinoauricular:** se encuentra ubicado en la aurícula derecha en relación a la desembocadura de las venas cavas.

**Nodo Auriculoventricular:** situado en la unión auriculoventricular derecha en relación a la base del tabique interventricular.

**Haz de His:** es un cordón que rápidamente se divide en dos ramas, izquierda y derecha; discurre por el tabique interventricular y luego da origen por ramificaciones posteriores a las fibras de Purkinje, las cuales se distribuyen en el miocardio ventricular.

### 3.5.2. Ondas Cardíacas Normales

**Onda P:** Deflexión positiva con amplitud baja, es la despolarización de las aurículas, o sístole auricular.

**Intervalo P-R:** Se trata del tiempo que transcurre desde la salida del impulso en el nódulo sinusal, hasta alcanzar el nódulo auriculoventricular.

**Complejo QRS:** Deflexión positiva de alta amplitud, indica la despolarización del miocardio ventricular o sístole ventricular.

**Onda T:** Deflexión positiva con amplitud baja, indica la repolarización ventricular o diástole ventricular (Belerenian et al., 2001)

### **3.5.3. Derivaciones Electrocardiográficas**

En la actualidad el EKG clínico corriente consiste en 12 derivaciones (3 derivaciones bipolares de las extremidades, 3 derivaciones unipolares de las extremidades y 6 derivaciones unipolares precordiales corrientes) que forman el electrocardiograma escalar. (Giraldo et al., 2000), para este trabajo utilizaremos solamente las derivaciones bipolares de las extremidades ya que teniendo en cuenta que la rata es un animal muy pequeño comparado con el ser humano, se hace compleja la adecuada colocación de los electrodos.

### **3.5.4. Derivaciones Bipolares de las Extremidades**

Registran la diferencia de potencial entre dos polos. Se las conoce comúnmente como DI (de miembro anterior derecho a miembro anterior izquierdo), DII (de miembro anterior derecho a miembro posterior izquierdo) y DIII (de miembro anterior izquierdo a miembro posterior izquierdo); estudian las corrientes en el plano frontal. (Leib, et al., 1997).

Todos los electrocardiógrafos tienen, también un electrodo para la pierna derecha (RF); ella y el electrodo funcionan como polo a tierra y no intervienen en la génesis del EKG. Estas derivaciones bipolares representan la diferencia de potencial eléctrico entre dos sitios. (Giraldo, et al., 2000)

## Derivación I

Diferencia de potencial entre brazo izquierdo y brazo derecho (LA-RA)

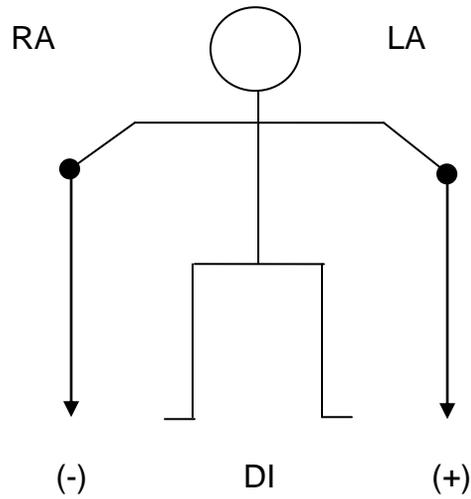


Figura 3: Derivación I. Tomado de Giraldo et al., 2000

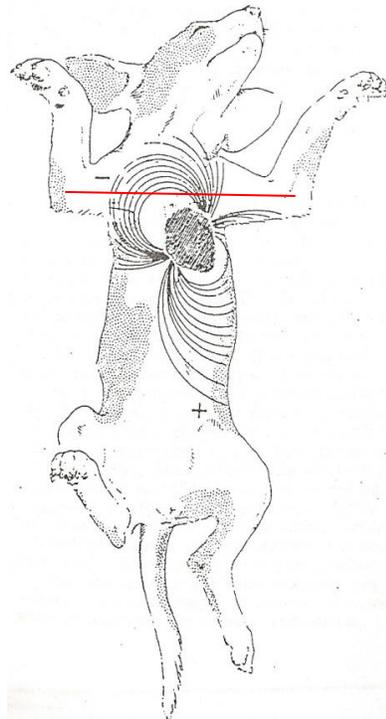


Figura 4: Derivación I. Diferencia de potencial entre pata delantera izquierda y pata delantera derecha (LA-RA). Tomado de Belerenian et al., 2001

## Derivación II

Diferencia de potencial entre la pierna izquierda y brazo derecho (LF-RA)

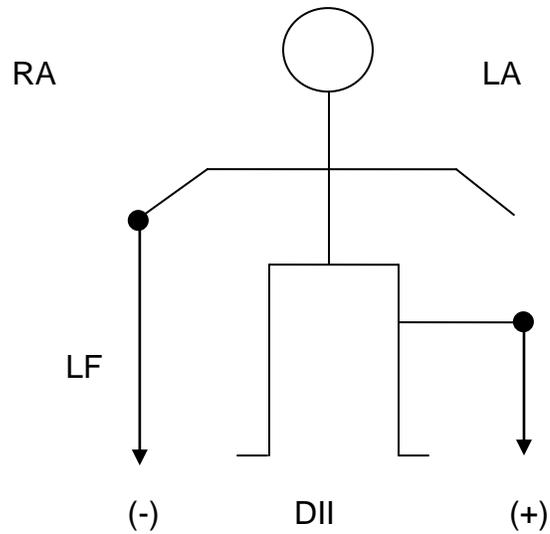


Figura 5: Derivación II. Tomado de Giraldo et al, 2000

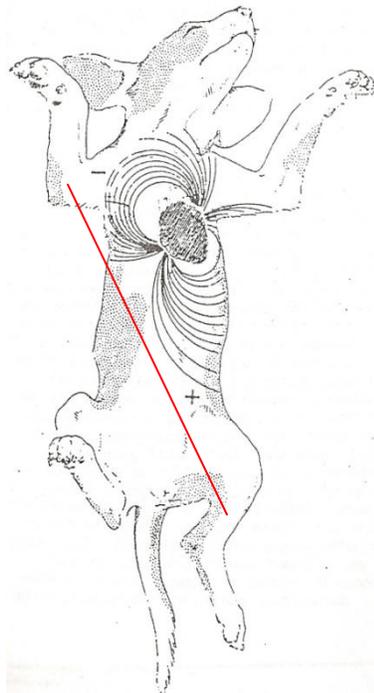


Figura 6: Derivación II. Diferencia de potencial entre pata trasera izquierda y pata delantera derecha (LF-RA). Tomado de Belerenian et al., 2001

### Derivación III

Diferencia de potencial entre la pierna izquierda y brazo izquierdo (LF-LA)

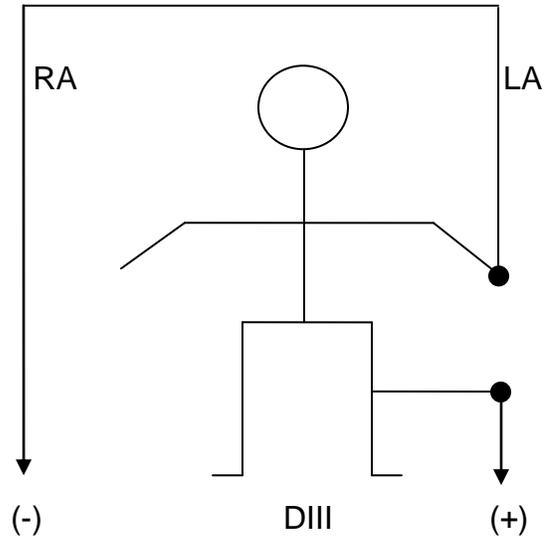


Figura 7: Derivación III. Tomado de Giraldo et al., 2000

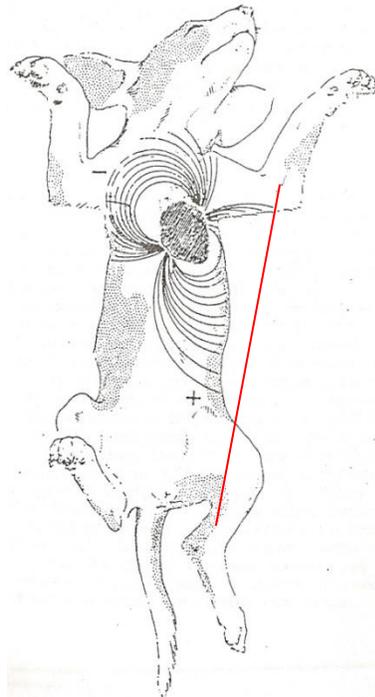


Figura 8: Derivación III. Diferencia de potencial entre pata trasera izquierda y pata delantera izquierda (LF-LA). Tomado de Belerenian et al., 2001

### 3.5.5. Componentes del EKG Normal

Para (Giraldo, et al., 2000) en un ciclo cardíaco normal la actividad auricular se inscribe antes que la ventricular. La despolarización auricular se representa por la onda P y la repolarización por la onda T, pero habitualmente ésta no se inscribe porque está oculta en el complejo ventricular o es de muy baja amplitud. Luego se inscribe el **segmento PR** en el que no se detecta actividad eléctrica y se define como **línea isoelectrica**. El intervalo desde el inicio de la onda P al complejo QRS (**PR**) representa el tiempo desde el inicio de la activación auricular a la activación ventricular. La **despolarización ventricular** es representada por el **complejo QRS**, que es el componente de mayor amplitud en el EKG. El término del complejo QRS se denomina "**punto J**" y da inicio al **segmento ST** (período en que los ventrículos aún están despolarizados), que separa el complejo QRS con la **onda T**; esta última corresponde a la **repolarización ventricular**. Posterior a la onda T suele inscribirse una pequeña onda de origen aún no definido, denominada **onda U**. El intervalo desde el inicio de la activación ventricular al término de la repolarización se denomina **intervalo QT**. Finalmente hay otra línea isoelectrica entre el final de la onda T o U y la onda P.

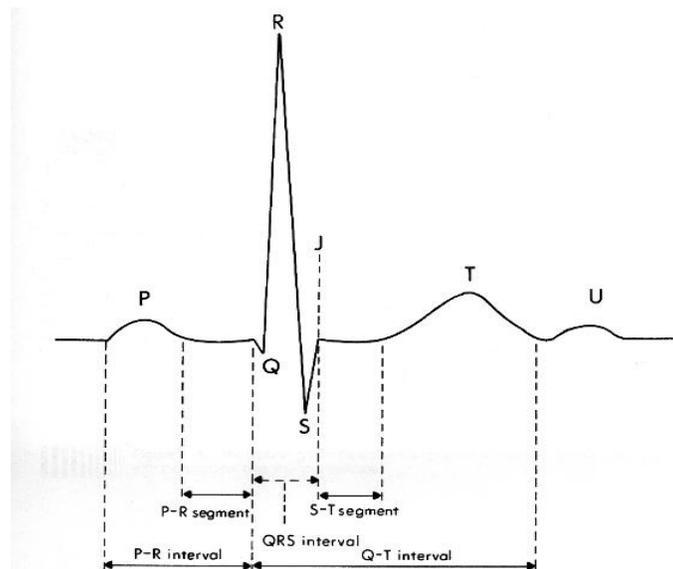


Figura 9: Componentes del EKG. Tomado de Giraldo et al., 2000

### 3.5.6. Interpretación del Electrocardiograma

Una vez se realice el EKG, enfocamos nuestra atención en la derivación II (DII), en el cual se deben verificar:

- Ciclo Cardíaco: se puede definir con una secuencia completa de contracción (sístole) y relajación (diástole) del corazón. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 12)
- Frecuencia Cardíaca (FC): se relaciona con la superficie corporal, índice metabólico y el balance autonómico propio de la especie, raza e individuo. (Belerenian, et al., 2001) Para ratas los valores normales de FC son de 300-400/latidos por minuto. (Texteira, 2001) (Tabla 8)
- Presencia de la Onda P: indica la existencia de un ritmo sinusal normal, originado en el nodo sinoauricular. (Figura 13)
- Igualdad entre todos los intervalos P-R: La valoración de este intervalo es extremadamente importante para la evaluación del ciclo cardíaco, siempre se debe buscar igualdad y uniformidad en todos los intervalos, para descartar la presencia de bloqueos a nivel aurículoventricular. (Belerenian, et al., 2001; Leib, et al., 1997). (Figuras 14,15 y 16).
- Correspondencia de un complejo QRS para cada Onda P: Una onda P con su respectivo QRS representa un latido cardíaco, y el tiempo que transcurre entre latido y latido (intervalo R-R), puede ser constante o no; en caso de no serlo, estamos en presencia de un ritmo irregular. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 17)
- Complejo QRS ancho o estrecho: Un incremento en los valores normales de un complejo QRS, indican alargamiento del ventrículo izquierdo, ya sea por dilatación o hipertrófia. La prolongación en el ancho del complejo QRS se puede dar por un retraso en la conducción de los estímulos en el ventrículo izquierdo (bloqueo de

rama izquierda, o bloqueo fascicular izquierdo) y por retraso en la conducción de los estímulos en el ventrículo derecho (bloqueo de rama derecha) (Belerenian, et al., 2001) (Figuras 20 y 21)

- Equivalencia entre todos los intervalos R-R: Evaluar el intervalo comprendido entre dos ondas R consecutivas es muy importante, ya que gracias a este dato podemos darnos cuenta si el animal tiene ritmo cardíaco sinusal o no sinusal y por ende saber su frecuencia cardíaca. (Giraldo et al., 2000) (Figura 22 y 23)

### 3.5.7. Alteraciones Electrocardiográficas

El corazón humano late entre 60 y 100 veces por minuto y en ratas entre 300 y 400 veces por minuto. Estos latidos son provocados por impulsos eléctricos que se originan en el marcapasos natural del corazón, el nódulo sinusal o sinoauricular (nódulo SA). El nódulo SA es un grupo de células ubicadas en la parte superior de la cavidad superior derecha del corazón (la aurícula derecha). (Fleckenstein, *et al.*, 1984).

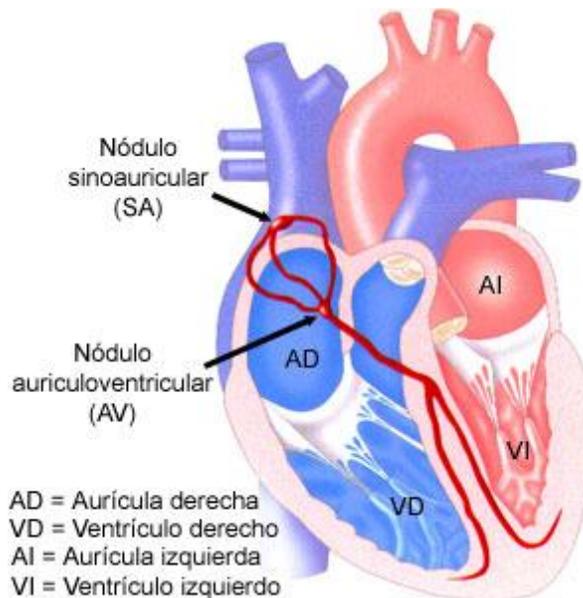


Figura 10: Anatomía del corazón. Tomado de Sproul, 1966

### **3.5.7.1. Arritmia**

Alteración no solo en el RITMO, sino también en la FRECUENCIA, ONDAS INTERVALOS o lugar de producción de los estímulos, alejándolos de ese modo de la definición etimológica de arritmia como toda alteración en el ritmo, que es un concepto que queda incompleto en la clínica práctica. (Leib; et al., 1997).

Arritmia Sinusal: es un ritmo cardíaco de origen sinusal y de frecuencia habitualmente dentro de los límites normales, que se caracteriza porque el tiempo entre dos ondas “R” consecutivas no es exactamente igual en todos los intervalos R-R del EKG y está relacionada en la mayoría de ocasiones en forma directa con la respiración, de manera que cuando se produce la inspiración hay un estímulo simpático y una inhibición vagal por lo cual se acelera el ritmo cardíaco y hay espacios R-R más cortos. Cuando se produce la espiración se genera un aumento del tono vagal y una inhibición simpática por lo cual se genera una frecuencia cardíaca menor, lo que aporta espacios R-R mayores. (Belerenian, et al., 2001; Leib, et al., 1997).

### **3.5.7.2. Alteraciones en la Formación del Impulso Sinusal**

Bradycardia Sinusal: es un ritmo cardíaco de origen sinusal y con frecuencia por debajo de los límites marcados como normales para la especie, raza, sexo, edad y condición física del paciente estudiado. (Leib; et al., 1997). (Figura 24)

Taquicardia Sinusal: se trata de un ritmo cardíaco frecuente en ocasiones valorable como normal, regular, de origen sinusal y de frecuencia superior a los valores clasificados como normales en función de especie, raza y edad. (Belerenian et al., 2001) (Figura 25)

Arresto Sinusal: ciclos cardíacos con un ritmo sinusal normal el cual se interrumpe por una pausa ocasional, alterándolo, la frecuencia cardiaca varía y usualmente

está relacionada con una bradicardia con ritmo cardíaco regularmente irregular debido a las pausas o con una bradiarritmia espontánea, con ritmo regular, hay presencia de onda P normal, positiva y uniforme, que siempre acompaña el complejo QRS, e intervalo P-R constante, excepto durante la pausa. (Leib; et al., 1997). (Figura 26)

### **3.5.7.3. Alteraciones en la Formación del Impulso Supraventricular**

Complejos Prematuros Auriculares: cualquier foco que sea capaz de generar un estímulo eléctrico que desencadena una contracción cardíaca y que no sea el nódulo sinusal, se denomina foco ectópico. Estos focos ectópicos pueden aparecer situados en las aurículas, pero fuera del nódulo sinusal, en el nódulo auriculoventricular, en el haz de His o en cualquier otro punto de los ventrículos.

Los complejos prematuros o extrasístoles son contracciones cardíacas que se presentan como un fenómeno eléctrico prematuro en el trazado electrocardiográfico y que suelen ir seguidos de una pausa compensatoria, más o menos marcada en función de la frecuencia. (Belerenian et al., 2001) (Figura 27)

Fibrilación Auricular: está considerada como una de las más graves arritmias auriculares y es muy frecuente en la clínica de los pequeños animales. En el EKG se presenta como un ritmo irregular con disociación entre las frecuencias auricular y ventricular, las ondas P sinusales están sustituidas por unas ondas “f” que suelen aparecer en forma de 3, 4 o 5 ondas “f” seguidas y finalmente un complejo QRS ventricular. Estas ondas “f” están representadas por ondulaciones irregulares y pequeñas de la línea isoelectrica. (Leib; et al., 1997; Belerenian et al., 2001). (Figura 28)

### **3.5.7.4 Alteraciones en la Formación del Impulso Ventricular**

Se denominan complejos prematuros ventriculares, complejos prematuros idioventriculares o extrasístoles ventriculares. (Belerenian et al., 2001).

Complejos Prematuros Ventriculares: se presentan cuando un foco ectópico, localizado por debajo del nódulo auriculoventricular, en los propios ventrículos se excita formando un estímulo de origen ectópico ventricular antes de que se forme el estímulo sinusal normal. (Leib; et al., 1997).

Esta excitación del foco ventricular genera una respuesta cardíaca en forma de complejo prematuro de morfología anómala. Dado el origen del estímulo y que las vías de conducción son retrógradas y anormales, en muy escasas ocasiones el estímulo eléctrico es capaz de llegar a las aurículas y generar una onda auricular, de modo que tan sólo se aprecia un complejo ventricular, fácilmente reconocible por su anchura exagerada y morfología anómala claramente diferente de los restantes complejos del EKG. El aumento en duración de los intervalos P-R y R-R entre el complejo prematuro ventricular y el siguiente ciclo cardíaco se trata de un mecanismo de defensa ventricular denominado pausa compensatoria, es una parada en la que no se presenta ninguna onda, y posteriormente vuelve a arrancar un ciclo sinusal. (Belerenian et al., 2001; Leib; et al., 1997) (Figura 29)

Taquicardia Ventricular: se define como la sucesión de tres o más extrasístoles ventriculares seguidas (Belerenian et al., 2001) (Figura 30)

Fibrilación ventricular: Ritmo caótico, inestable y que supone la muerte del paciente a corto plazo. La presencia de fibrilación ventricular durante 5 minutos es uno de los parámetros de definición de “muerte clínica”. (Leib; et al., 1997). (Figura 31)

### **3.5.7.5 Alteraciones en la Conducción de los Estímulos**

Bloqueo Auriculoventricular de Primer Grado: Se interpreta como una discreta alteración del nódulo auriculoventricular que retrasa algo más de lo normal el paso del impulso eléctrico a través suyo, pero sin impedir el paso de ningún impulso eléctrico. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 32)

Bloqueos de Rama: Se trata de alteraciones de la conducción a nivel del haz de His, en su tramo inicial, en sus ramas derecha o izquierda o en los fascículos anterior y posterior. (Belerenian et al., 2001) (Figura 33)

**3.5.7.6** Alternancia Eléctrica: La alternancia eléctrica es un patrón electrocardiográfico en el cual se alternan complejos QRS de tamaño normal con complejos QRS de menor amplitud, indicando la presencia de derrame o colecta pericárdica. Esto se debe a la fluctuación del líquido dentro del saco pericárdico en cada ciclo cardíaco. (Belerenia, et al., 2001) (Figura 34)

#### **4. Clorhidrato de Adrenalina**

Fármaco que produce un aumento de la Frecuencia Cardíaca y del Gasto Cardíaco. Tiene efecto estimulante, Alfa y Beta receptor. La acción alfa es más importante porque aumenta la resistencia vascular sistémica y aumenta la presión sistólica y diastólica durante la compresión cardíaca, esto lleva a una mejoría del flujo sanguíneo miocárdico y cerebral. (González, 1991)

La acción beta no es tan importante durante la compresión cardíaca, pero puede llegar a ser ventajosa, una vez empiece la contracción cardíaca espontánea.

Los efectos cardíacos son mediados por los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Acorta la sístole más que la diástole porque aumenta la conducción a través del nodo AV y sist Purkinge. Estimula el nódulo sinusal, aumenta las demandas de oxígeno miocárdico. Predispone arritmias porque disminuye el período refractario del músculo ventricular. (González, 1991)

Las infusiones a bajas dosis (0.02 – 0.04 mcg/kg/min) estimulan principalmente los receptores  $\beta$  y produce ampliación de la presión de pulsos, disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, aumenta el volumen sistólico y gasto cardíaco.

Las infusiones mayores (0.05 – 0.1 mcg/kg/min) estimulan los receptores Alfa, observándose aumento de la resistencia vascular sistémica y elevación de la presión sanguínea.

Para el estímulo  $\beta$  también produce broncodilatación, lo que lo hace útil en crisis asmática.

Produce potente vasoconstricción renal a infusiones tan bajas como 0.035 mcg/kg/min llevando a la reducción del flujo sanguíneo renal y gasto urinario.

De elección en reanimación cardiopulmonar.

### **Efectos adversos**

Cefalea, taquicardia, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, severa HTA, con hemorragia cerebral secundaria y angina. (González, 1991)

## 5. ANTECEDENTES

El primero en hacer una descripción de daño a miocardio y de las manifestaciones cardiovasculares ocasionadas por la intoxicación por picadura de escorpión fue Gueron et al., 1992, en un grupo de 82 pacientes hospitalizados por picadura de escorpión entre los años 1960 y 1968, 11 presentaron datos de falla cardíaca o edema agudo pulmonar y un síndrome de shock similar en 14, todos ellos con evidencia de daño a miocardio determinado a través de electrocardiograma y datos de laboratorio. El 11% falleció a causas atribuibles a complicaciones cardíacas. Se reportaron anomalías en el electrocardiograma como: bradicardia en un 24% de los casos, inversión de la onda T en 68%, cambios en el segmento ST en 39%, alargamiento del QTc en 53% y un bloqueo completo aurículo-ventricular (A-V) en el 2,5% de los casos, así como también otras alteraciones eléctricas en el 13%.

Corrêa et al., 1997, reporta un estudio en el que se inyectaron ratas por vía intravenosa con dosis subletales del veneno de *Tityus serrulatus*, causando después de 30-180 min alteraciones bioquímicas e histopatológicas que incluyen, aumento estadísticamente significativo en los niveles de suero, de aspartato aminotransferasa, amilasa, creatinina y lactato deshidrogenasa, así como también hiperglicemia aumento de los ácidos grasos en el plasma y bajos valores de glicógeno en el hígado.

Díaz, 1998, determinó que el escorpión de Colima *Centruroides limpidus tecumanus* produce trastornos cardiovasculares evaluables a través del electrocardiograma en niños, analizando 113 pacientes picados por escorpión, en edades comprendidas entre los cinco y los catorce años. El 39.8% (n=45) de los casos presentó alteraciones electrocardiográficas siendo de estas los trastornos del ritmo cardíaco las más frecuentes con un 71% de los casos, concluyendo así que el escorpión del estado de Colima es cardiotóxico, produciendo alteraciones en el electrocardiograma.

Otero et al., 1998, publicaron dos casos de envenenamiento escorpiónico grave en niños de diez y cuatro años de edad, atribuibles a *T. asthenes*. Se presentaron complicaciones graves como pancreatitis hemorrágica, alteraciones cardiovasculares y edema pulmonar.

Fatani et al., 1998, investigaron la participación de las kininas en los efectos cardiovasculares causados por el veneno del escorpión *Leiurus quinquestriatus* evaluando las alteraciones cardíacas y presión sanguínea, mediante electrocardiogramas (ECG) en conejos anestesiados. El veneno del escorpión *Leiurus quinquestriatus* causaba alteraciones en la presión sanguínea, bradicardia, daño miocárdico, arritmias, alteraciones en la respiración y edema pulmonar entre otras.

Lira-da-Silva et al., 2000, realizaron un estudio descriptivo sobre los aspectos clínicos causados por la picadura del escorpión *Tityus stigmurus* en el estado de Bahía en Brasil; fueron 237 casos confirmados por el Centro de Investigaciones Antiveneno de Bahía (CIAVE) que presentaron manifestaciones locales, tales como: dolor, edema y eritema, y generales como: cefalea, vómito y sudoración.

Gueron et al., 2000, realizaron una revisión donde se evaluaron las alteraciones cardiovasculares causadas por la picadura de varios artrópodos como: arañas, escorpiones, abejas y avispas, para proveer un mejor entendimiento de los mecanismos de toxicidad y promover la seguridad y tratamientos adecuados para estas manifestaciones. Ellos manifestaron que después del envenenamiento por picadura de escorpión los pacientes presentaron dolor local en el sitio de la picadura y signos de intoxicación general, la incidencia de edema pulmonar estuvo en el rango de 7% a 46% y arresto cardíaco de 7%. Los signos clínicos que involucran sistema cardiovascular fueron taquicardia sinusal en la mayoría de los registros, sin embargo una bradicardia sinusal estuvo presente en el 24% de las víctimas, se presenta una onda Q estrecha, onda T bifásica, elevación o depresión del segmento ST y anomalías en la onda T, alteraciones en el ritmo cardíaco,

presencia de fibrilaciones auriculares y ventriculares, complejos prematuros auriculares o ventriculares y taquicardia ventricular.

Teixeira et al., 2001, evalúan la acción directa que tiene el veneno del escorpión *Tityus serrulatus* en músculo cardíaco de ratas Holtzman, presentándose liberación de neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos que afectan el miocardio, induciendo a taquicardias y bradicardias.

Gwee et al., 2002, en su artículo reportan que el envenenamiento escorpiónico está atribuido principalmente a la sobreactividad del sistema nervioso autónomo sobre los canales de  $\text{Na}^+$  y/o de  $\text{K}^+$  dando como resultado la liberación masiva de neurotransmisores autonómicos (descrito como “una tormenta autonómica”). Los síntomas típicos observados en individuos picados por escorpión de la familia Buthidae incluyen efectos del sistema Simpático (taquicardia, hipertensión, arritmias cardíacas, midriasis) y del sistema Parasimpático (salivación excesiva, lacrimación, bradicardia, hipotensión). Sin embargo la mayor causa de muerte ha sido atribuida principalmente a la toxicidad cardiovascular a causa de la liberación masiva de catecolaminas desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas y noradrenérgicas.

Gwee et al., 2002, también reportan otro artículo en el que hablan de los efectos causados por los venenos de *M. tamulus* y *L. quinquestriatus* sobre la transmisión noradrenérgica y nitrérgica en músculo aislado anococcygeus de rata, y revelan que ambos venenos activan los canales de sodio dependientes del voltaje, con la consecuente liberación de neurotransmisores, produciendo una respuesta en diferentes órganos, similares a los efectos ocasionados por otros escorpiones.

Dos nuevas toxinas del veneno del escorpión *B. martensi* Karsch, Makatoxin I y Bukatoxin, fueron purificadas para homogenizarlas. La determinación completa de la secuencia de aminoácidos confirma que ambas toxinas pertenecen a  $\alpha$  - toxinas escorpiónicas. Los efectos de estas toxinas sobre la transmisión noradrenérgica y

nitrérgica del músculo anococcygeus en rata, evidencian su acción farmacológica sobre los canales de sodio neuronales dependientes del voltaje.

Se encontró que los venenos de *H. longimanus* y *H. spinifer* contenían altas concentraciones de acetilcolina y noradrenalina, indicando su directo potencial colinérgico y noradrenérgico en el músculo anococcygeus de rata.

Cupo et al., 2002, realizaron una investigación con ocho niños en edades entre 2 y 9 años que fueron víctimas de envenenamiento escorpiónico causados por la especie *Tityus serrulatus*. Todos los pacientes mostraron manifestaciones de disfunción cardíaca presentándose como alteraciones en el EKG, en el que se encontraron extrasístoles ventriculares, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, cambios en la onda T, y depresión y elevación del segmento ST; así como también hubo alteraciones en los registros ecocardiográficos evaluados. Cinco de los niños desarrollaron edema pulmonar. Al analizar los niveles de Troponina I se dieron cuenta que fueron normales en mayoría de los pacientes, excepto en dos de ellos en los cuales aumentaron los valores, los cuales se observaron en un período de 24 – 36 horas después del envenenamiento.

Cupo et al., 2003, abordaron en este estudio aspectos de la fisiología clínica e terapéutica del envenenamiento humano, causado por escorpiones del género *T. serrulatus*, *T. bahiensis*, *T. stigmurus* y arañas de los géneros *Phoneutria* y *Loxosceles*, que fueron llevados al Centro de Control de Intoxicaciones (CCI) de la U.E.-HCFMRPUSP, en el que se explican las diferentes manifestaciones clínicas que causa el envenenamiento escorpiónico, clasificación de los accidentes en leves, moderados y graves y sugieren además exámenes complementarios que serían de gran ayuda para la aclarar el grado del envenenamiento, entre ellos el electrocardiograma donde dicen, pueden presentarse taquicardias o bradicardias, extrasístoles ventriculares, disturbios de repolarización ventricular con inversión de la onda T, presencia de onda U en algunas derivaciones, ondas Q prominentes y depresión o alargamiento del segmento ST, finalizan el artículo con tratamientos sugeridos en caso de envenenamiento escorpiónico.

Escobar et al., 2003, analizaron las proteínas del veneno del escorpión *Centruroides margaritatus*, y las separaron mediante cromatografía de intercambio catiónico en CM-Sephadex C-25 con buffer acetato de amonio 0,05M a pH 7, a partir de 28,3 mg de veneno obtenidos de 52 ejemplares adultos capturados en la provincia de Zarumilla, Tumbes, norte del Perú. El perfil cromatográfico mostró la presencia de 9 picos de proteína y los ensayos de toxicidad han permitido identificar tres tipos de toxinas, cada una específica para crustáceos, insectos y roedores, respectivamente. Tanto en el veneno crudo como en las fracciones colectadas, no se encontró actividad de fosfolipasa ni actividad proteolítica. La PAGE-SDS del veneno crudo, muestra la presencia de una banda bastante notoria de aproximadamente 14 KDa, y otras dos muy tenues, de aproximadamente 45KDa, lo cual significa que la mayoría de proteínas de este veneno son de peso molecular igual o menor a 14KDa.

Guinand et al., 2004, demostraron que *Tityus falconensis*, induce un aumento significativo en los niveles plasmáticos de la fracción MB de la creatinfosfoquinasa 2 (CPK-MB), (isoenzima de origen cardíaco), produce elevaciones plasmáticas de interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y óxido nítrico (NO), en pacientes con emponzoñamiento sistémico moderado, en apenas 2 horas luego del accidente. Se estudiaron 15 pacientes, con edades comprendidas entre 5 y 52 años. El aumento de la CPK-MB durante las dos primeras horas del accidente sugiere una presencia importante de toxinas cardiotoxicas en el veneno de *T. falconensis*.

Cordeiro et al., 2006, reportan que los efectos de envenenamiento de *Tityus serrulatus* en perros experimentales presentaron alteraciones en el sistema cardiopulmonar, dolor local, agitación, taquicardia y bradicardia sinusal, arritmias cardíacas, desordenes respiratorios, hipertensión o hipotensión, sialorrea, vómito, diarrea, estornudo y debilidad.

Nencioni et al, 2009, evaluaron los efectos en el sistema nervioso central de ratas WISTAR macho, después de inyectarlas intraperitonealmente con veneno de escorpiones *Tytilus serrulatus* y *Tytilus bahiensis*, examinando la concentración de neurotransmisores y metabolitos en el hipocampo, a partir de registros electroencefalográficos. Ambos venenos presentaron alteraciones electroencefalográficas y comportamentales, aunque el veneno de *Tytilus bahiensis* presentó una afección electroencefalográfica menos fuerte que *Tytilus serrulatus*.

De Roodt et al., 2009, en su artículo reporta que durante el periodo comprendido entre 2003 – 2006 cuatro niños en Argentina murieron por picadura de escorpión, de los cuales uno fue ocasionado por *T. trivittatus* y los otros tres se sospecha que pudo haber sido por el escorpión *T. confluens* que causó el accidente. También reportaron que en el año 2006 en la provincia de Tucumán, una niña murió por picadura escorpiónica, y el escorpión responsable de la muerte fue *T. confluens* encontrado en su zapato. Entonces estudiaron la toxicidad del veneno de *T. confluens*, inyectándolo a ratones, obteniendo resultados como: en el minuto 1 después de inyectado el veneno el ratón presentó intranquilidad, minuto 2 redujo sus movimientos y presentó taquipnea, minuto 3 mostró piloerección, minuto 4 presentó una alta excitación, minuto 10 se observó salivación y lacrimación, minuto 12 se observó dificultad al caminar, minuto 20 presentó disnea profunda y contracciones musculares, A los 25-40 minutos el ratón muere con disnea marcada, Se observó además lesiones en el músculo cardíaco, representadas por cambios isquémicos, mostrando lesiones en las fibras musculares, además de daño ventricular izquierdo causado por hipertensión y taquicardia sinusal.

Pinto et al., 2010, reporta en su artículo los efectos causados por el veneno del escorpión *Tityus serrulatus* sobre el sistema cardiorespiratorio en ratas macho de la cepa WISTAR. Ellos utilizaron 15 animales, los cuales se distribuyeron en tres grupos (n=5), el grupo A fue el grupo control, el cual recibió 400µL de agua vía subcutánea y dos grupos experimentales B y C que fueron inyectados con el veneno del escorpión *T. serrulatus* (100 y 450 µL respectivamente en 400 µL de

agua). Los registros electrocardiográficos obtenidos mostraron alteraciones tales como: incremento de la onda T, presencia de una onda RS, presencia de complejos prematuros ventriculares, taquicardias, bradicardias, hipercalemia, bloqueo aurículoventricular de tercer grado, escape del ritmo y arritmias sinusales, entre otros.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo General

Determinar las alteraciones electrocardiográficas causadas por la aplicación intraperitoneal del veneno total del escorpión *Centruroides margaritatus*, en ratas, *Rattus norvegicus* cepa WISTAR.

### 6.2 Objetivos Específicos

- Describir los signos y síntomas de envenenamiento en ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR, expuestas por vía intraperitoneal al veneno de *C. margaritatus*.
- Estandarizar la obtención de registros electrocardiográficos en ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR, mediante derivaciones bipolares de plano frontal I, II, III, y derivaciones unipolares aVR, aVL, y aVF.
- Identificar las alteraciones electrocardiográficas producidas por el veneno de escorpiones *C. margaritatus*, en ratas, *R. norvegicus* cepa WISTAR, expuestas por vía intraperitoneal, mediante electrocardiogramas.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1. Descripción del Área de Estudio**

Los escorpiones fueron colectados en el municipio del Patía, departamento del Cauca, entre los pueblos de Patía y El Estrecho, localizados aproximadamente a 120 km al sur de la ciudad de Popayán y a una altitud de 600 msnm.

Los bioensayos se llevaron a cabo en el laboratorio del Centro de Investigaciones biomédicas de la Universidad del Cauca (CIBUC), localizado en la Sede de la Facultad de Ciencias Agropecuarias, sector Las Guacas, Municipio de Popayán, Cauca, Colombia.

### **7.2. Colecta de Escorpiones**

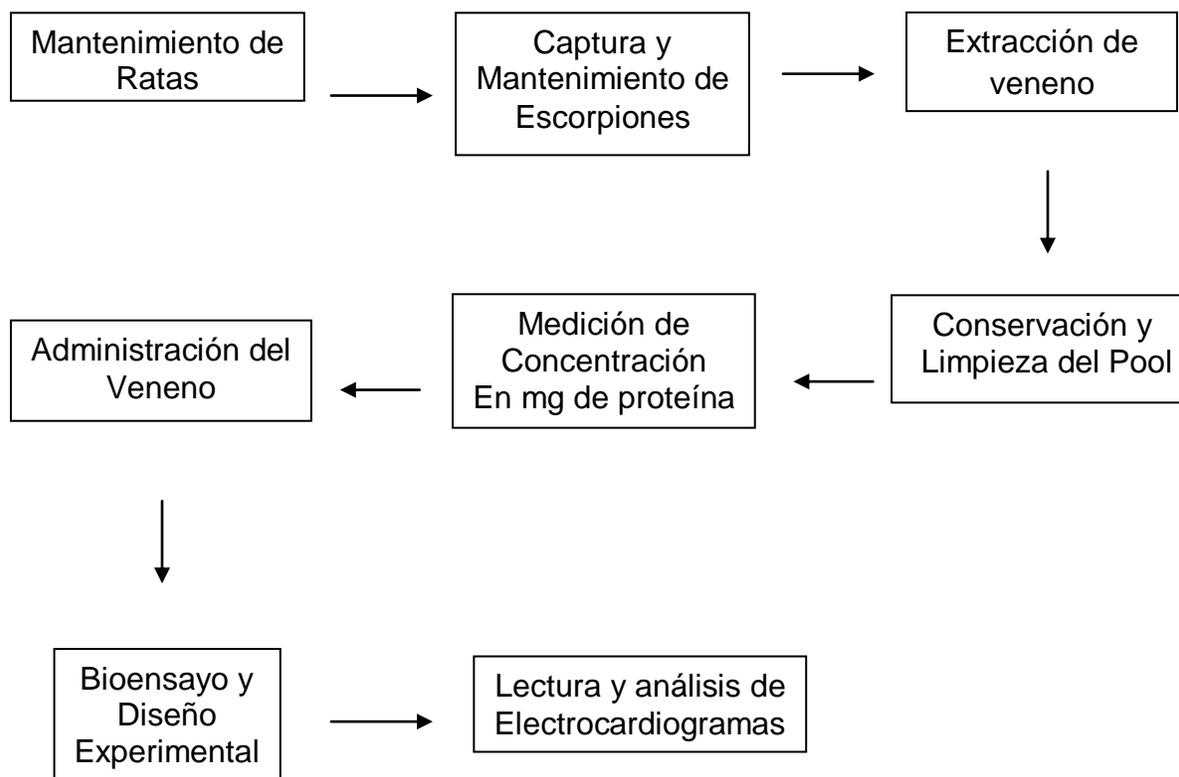
Se realizó una salida de campo para la colecta de escorpiones, en la que se obtuvieron 120 animales. La búsqueda se hizo entre la corteza de árboles secos y bajo piedras, entre las 8:00 am y las 3:00 pm empleando pinzas quirúrgicas, y se depositaron en recipientes plásticos con algodón húmedo.

### **7.3. Tipo de Estudio**

Es un estudio experimental *in vivo* en el que se emplearon ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR, a las cuales se les aplicó vía intraperitoneal una dosis subletal de veneno del escorpión *Centruroides margaritatus*, con observación constante de los signos y síntomas que se presenten a causa del envenenamiento.

## 7.4. Método Experimental

Para este estudio se planteó el siguiente diseño:



### 7.4.1. Mantenimiento de las Ratas

Las ratas *R. norvegicus* fueron criadas y mantenidas en cajas de policarbonato debidamente rotuladas, en condiciones controladas de variables ambientales *ad libitum* de alimentación y agua, en el Bioterio del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Cauca (CIBUC).

### 7.4.2. Mantenimiento de los Escorpiones

Los escorpiones *C. margaritatus* se mantuvieron en recipientes plásticos, garantizándoles unas condiciones de microambiente necesarias para su viabilidad,

y alimentación semanal *ad libitum* con cucarachas y grillos en el escorpionario del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Cauca (CIBUC).

#### **7.4.3. Extracción del Veneno**

Para la extracción de veneno de la especie *C. margaritatus* se empleó el método de estimulación eléctrica del telson (Guerrero, 2008), debido a la disminución en sufrimiento del animal, comparado con el método de la trituración del mismo, utilizando un estimulador de impulsos eléctricos Square Wave Stimulator 1999 (82415IS *Lafayette instrument company*). Se colocó cada escorpión en un inmovilizador dejando libre únicamente la zona metasomal, con una pinza de disección se sostuvo el tercer segmento introduciendo el telson en un tubo eppendorf, con los electrodos del generador se aplicaron 35 voltios (DC) con el fin de contraer los músculos de la glándula venenosa haciendo que el animal liberara el veneno. A cada escorpión se le aplicaron cinco impulsos, para obtener una adecuada extracción y garantizar el bienestar de los escorpiones. (Guerrero, 2008). El proceso de extracción fue realizado a los mismos especímenes cada 15 días durante 3 meses.

#### **7.4.4. Conservación y Limpieza del Pool de Veneno**

Después de cada extracción el veneno se centrifugó a 15000 rpm 15 minutos, se recuperó el sobrenadante y desechó el precipitado, posteriormente se liofilizó por 12 horas, y se conservó a -80°C.

#### **7.4.5. Medición de Concentración en mg de Proteína**

Se tomaron los tubos eppendorf (Gibco lc1010) y se aforaron a 1200 µl con agua estéril paulatinamente, luego se llevaron al vórtex (Fisher) hasta que el veneno se disolvió completamente; se centrifugaron (Labne mod. Z233MK-2) a 15000 rpm, por 15 minutos a 15°C. Se retiró el sobrenadante con micropipeta y se depositó en

un eppendorf limpio. La cuantificación de proteínas del veneno se hizo por el método de Biuret 1967, con modificaciones. Se utilizaron tubos de 15 ml (Fisher 14-959-49a) para preparar la mezcla. Inicialmente se adicionó como patrón de calibración albúmina bobina (BSA), agregando (0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 100  $\mu$ l) a cada tubo; luego agua estéril (1500, 1490, 1480, 1470, 1460, 1450, 1440, 1430, 1420, 1410 y 1400  $\mu$ l respectivamente) y por último el reactivo de Biuret 1500  $\mu$ l a cada tubo. De igual manera en dos tubos de 15 ml se adicionó 50  $\mu$ l de veneno a cada uno, luego 1450  $\mu$ l de agua estéril y por último 1500  $\mu$ l de Biuret, para obtener un volumen final de 3000  $\mu$ l en cada tubo. Se le dio vórtex y se dejó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se leyó en el espectrofotómetro (Thermo mod. Genesys 10 UV) a 540nm. Con los datos obtenidos se hizo una curva de calibración (*PEARSON*) y se tomó la ecuación de la curva ( $Y= mx + b$ ) despejando la variable, y obteniendo así los datos de concentración de proteínas del veneno.

#### **7.4.6. Administración del Veneno**

Se administraron dosis subletales del veneno del escorpión *C. margaritatus* a partir de la DL50 obtenida por Guerrero 2002 que equivale a 42.83  $\mu$ g/g en la rata vía intraperitoneal, usando una jeringa de 1 mL y un volumen a inyectar de 250  $\mu$ L para cada una de ellas.

#### **7.4.7. Diseño Experimental**

Se empleó un diseño experimental de bloques aleatorizados, en el cual se utilizaron 30 ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR homogéneas en cepa, edad, peso y sexo, las cuales fueron distribuidas en 5 grupos de 6 individuos cada uno, 3 de experimentación para aplicación de las dosis 10, 30 y 50% de la DL50, escogiendo una dosis alta, media y baja para observar si existía o no diferencia significativa con las distintas concentraciones de veneno utilizadas en el experimento, y 2 de

control; para el control positivo se empleó clorhidrato de adrenalina y para el control negativo, solución salina.

De estas, 6 ratas fueron inoculadas con el 10% de la DL50 hallada previamente, (Guerrero 2002), las siguientes 6 con 30% de la DL50, y las 6 restantes con 50% de la DL50 total.

Para este experimento se planteó una variable independiente que es la Concentración del veneno y como variables dependientes, el ciclo cardíaco, la variación de frecuencia cardíaca (Taquicardias y Bradicardias), la longitud de los segmentos de las ondas (arritmias y bloqueos) y la amplitud de las ondas.

Teniendo en cuenta la información generada, se aplicó una prueba estadística denominada Chi Cuadrado  $X^2$  para la concentración del veneno, ciclo cardíaco, y longitud de los segmentos, y Prueba estadística no paramétrica Kruscal Wallis, complementada con comparaciones múltiples U de Mann Whitney para la frecuencia cardíaca, para así contrastar los diferentes tratamientos (control negativo, control positivo, 50, 30, 10%DL50).

TABLA 1. Tabla de Variables

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<b>Concentración De Veneno</b>	Independiente	Cuantitativo	Razón	Chi Cuadrado
<b>Ciclo cardíaco (Ondas electrocardiográficas e intervalos)</b>	Dependiente	Cualitativo	Razón	Chi Cuadrado
<b>Variación de la Frecuencia Cardíaca (Taquicardias, Bradicardias)</b>	Dependiente	Cuantitativo	Razón	Kruskal Wallis y U de Mann Whitney
<b>Longitud de los Segmentos (Arritmias, Bloqueos)</b>	Dependiente	Cualitativo	Razón	Chi Cuadrado

#### 7.4.8. Interpretación del Electrocardiograma

Una vez se ha realizado el electrocardiograma es necesario efectuar la interpretación de los registros; para esto escogimos diferentes ciclos cardíacos e hicimos la evaluación respectiva observando si existía o no presencia de todas las ondas electrocardiográficas y si los registros eran normales o mostraban alguna alteración.

Cada registro electrocardiográfico completo se dividió en ocho bloques para realizar una observación más detallada de los mismos, debido a que un solo EKG completo no presentaba la misma alteración en todo el recorrido de la actividad eléctrica cardíaca, sino, que aparecían varias alteraciones.

#### 7.4.9. Método para la toma de Registros Electrocardiográficos.

Para la toma en condiciones normales de un registro electrocardiográfico tuvimos en cuenta: el voltaje, las derivaciones estándar secuenciales, y la velocidad a la cual se toma el trazado. (Giraldo et al., 2000).

Para tomar correctamente los electrocardiogramas seguimos los siguientes pasos:

1. Calibramos el Polígrafo digital Power Lab así:  
Velocidad para la toma del registro = 50mm/s  
Rango = 5V  
Paso bajo: 200Hz  
Filtro digital  
Tipo de filtro: paso alto  
Frecuencia de corte = 10Hz
2. El animal (rata) debía estar cómodo, tranquilo y presentar quietud absoluta, para esto se sedó con éter etílico (15 - 20 min).
3. Limpiamos cuidadosamente sus patas con alcohol para eliminar todo lo que este había tocado.
4. Untamos los electrodos con gel conductor
5. Instalamos los electrodos en las patas del animal de la siguiente manera:

Blanco: pata derecha delantera

Negro: pata izquierda delantera

Verde: pata derecha trasera

Rojo: pata izquierda trasera

Café: cola

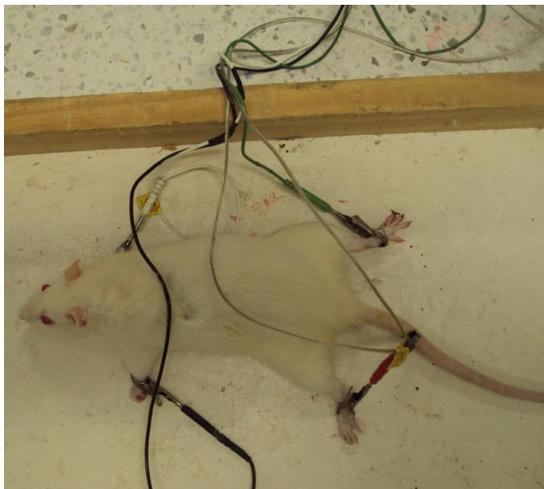


Figura 11: Adecuada colocación de los electrodos en la rata

6. Tomamos el registro electrocardiográfico
7. Revisamos periódicamente la calibración del equipo,
8. Estandarizamos la amplitud del voltaje

#### **7.4.10. Método para la Lectura de Registros Electrocardiográficos.**

La lectura e interpretación de los electrocardiogramas (EKG) se llevó a cabo al obtener los registros respectivos de cada animal mediante el Polígrafo digital, Power lab, analizados con el software Chart 5 que permite medir deflexiones  $\Delta V$  en microvoltios y duración de eventos en segundos  $\Delta t$ .

La lectura de cada uno de los registros electrocardiográficos se realizó en la derivación DII porque en ella se pueden apreciar mejor las ondas electrocardiográficas y evaluar si existe o no un ritmo sinusal.

De esta forma, se obtuvo la variación de la frecuencia cardíaca para detectar Taquicardias y/o Bradicardias, la longitud de los segmentos de ondas registrados y amplitud de ondas.

Ciclo Cardíaco: Para evaluar el ciclo cardíaco en el registro electrocardiográfico observamos si cada una de las ondas electrocardiográficas aparecían en un ciclo cardíaco así: onda P que constituye la primera onda o deflexión electrocardiográfica, seguida por el intervalo o segmento P-R, complejo QRS y finalmente la onda T, evaluando así los diferentes estados de despolarización y repolarización del miocardio. Si todas las ondas estaban presentes en el ciclo cardíaco decíamos que había un ritmo sinusal normal, de lo contrario decíamos que el ritmo cardíaco no era sinusal. (Figura 12)

Onda P: Observamos en cada ciclo cardíaco la presencia de la onda P, y si esta fue positiva o negativa. (Figura 13)

Intervalo P-R: Para la evaluación del intervalo P-R se tomaron diferentes ciclos cardíacos y se midió desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, en segundos teniendo en cuenta la medida normal del mismo reportada en la literatura (0.06 a 0.13seg) (Edwards, 1987), era primordial observar si existían o no variaciones en estas medidas, evaluadas en las tres dosis experimentales y comparadas con los grupos control. (Figuras 14,15 y 16)

Onda P Seguida del Complejo QRS: Es importante evaluar si hay o no correspondencia de un complejo QRS para cada onda P, para esto tomamos cada uno de los registros electrocardiográficos y observamos si cada complejo estaba precedido por la primera onda electrocardiográfica (onda P). Cuando el ritmo cardíaco fue sinusal la onda P siempre acompañó el complejo QRS, pero cuando el ritmo cardíaco no fue sinusal esta no lo acompañó, indicando que el estímulo no atravesó el nodo auriculoventricular y por tanto no se dio la despolarización normal del miocardio ventricular. (Figura 17)

Complejo QRS Ancho o Estrecho: El ancho del complejo QRS se mide desde el inicio hasta el final de la despolarización ventricular, es decir desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda S. Los valores normales del complejo QRS para mamíferos son: 0,06 - 0,10 segundos, un complejo QRS ancho es mayor a 0,10

segundos y un complejo QRS estrecho es menor a 0,05 segundos (Figuras 20 y 21)

Ondas R-R: Para obtener el valor de las ondas R-R en un registro con ritmo cardíaco rítmico se tienen en cuenta los segundos que hay entre una onda R y la siguiente, luego se divide 60 entre el número de segundos encontrados en el intervalo, y así obtenemos el valor de la frecuencia cardíaca. (Giraldo, et al., 2000)

Por ejemplo:

RR= 0.2 segundos

Entonces:  $60/0.2 = 300$  de frecuencia cardíaca

Si el ritmo no es arrítmico, se toman varios intervalos y se promedian, aplicando la misma fórmula que en el caso anterior. (Figuras 22 y 23)

Frecuencia Cardíaca: Es importante saber a qué velocidad fue tomado el registro electrocardiográfico, para valorar la frecuencia cardíaca; existen tres métodos: dos que se evalúan en papel, cuando se ha utilizado un electrocardiógrafo de papel y uno que arroja el equipo, cuando se ha trabajado con electrocardiógrafo digital.

Para este trabajo utilizamos un electrocardiógrafo digital. En cada registro seleccionamos ciclos de 6 segundos y el equipo nos arrojó el valor de la frecuencia cardíaca, lo multiplicamos por 10 para saber cuál era la frecuencia cardíaca de latidos en un minuto. (FC normal 300-400 lpm)

Se promediaron las frecuencias cardíacas obtenidas de cada animal y posteriormente se promediaron los promedios de esas medias y se les aplicó un análisis estadístico para comparar los diferentes tratamientos (control negativo, control positivo, 50%DL50, 30%DL50, 10%DL50) mediante prueba no paramétrica Kruskal Wallis, complementada con comparaciones múltiples U de Mann Whitney. (Tabla 8)

Bradycardia: Si al realizar la evaluación de la frecuencia cardíaca, esta disminuía (<300lpm) se estaba presentando una bradicardia (Figura 24)

Taquicardia: Si al realizar la evaluación de la frecuencia cardíaca, esta aumentaba (>400lpm) se estaba presentando una taquicardia (Figura 25)

Arresto o Paro Sinusal: Analizamos si los registros electrocardiográficos iniciaban con un ciclo cardíaco sinusal y posteriormente aparecía una pausa en la que desaparecía intempestivamente la onda P, el complejo QRS y el intervalo R-R y unos segundos después continuaba el ciclo cardíaco sinusal. (Figura 26)

Complejos Prematuros Auriculares: Es muy importante centrar nuestra atención en la identificación de complejos prematuros auriculares, ya que son los precursores de una taquicardia auricular y una fibrilación auricular. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 26)

Fibrilación Auricular: Evaluamos si los registros electrocardiográficos presentaban: ausencia de onda P, intervalo P-R no determinable, presencia del complejo QRS y onda T e intervalo R-R variable. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 27)

Complejos Prematuros Ventriculares: Es muy importante centrar nuestra atención en la identificación de complejos prematuros ventriculares, ya que son los precursores de una taquicardia ventricular y una fibrilación ventricular. (Belerenian, et al., 2001) (Figura 28)

Taquicardia Ventricular: Evaluamos si los registros electrocardiográficos presentaban más de tres complejos prematuros ventriculares (Figura 29)

Fibrilación Ventricular: Observamos si los registros electrocardiográficos presentaban un ritmo desordenado en el que no se podía identificar ninguna onda cardíaca. (Figura 30)

Bloqueo Auriculoventricular de Primer Grado: Electrocardiográficamente es fácil el diagnóstico ya que se observa un trazado electrocardiográfico normal salvo

porque el intervalo P-R supera los valores considerados normales (0,06 – 0,10 segundos) (Figura 32)

Bloqueos de Rama: Observamos que los registros electrocardiográficos presentaran complejos QRS ensanchados en los ciclos cardíacos (Figura 33)

Alternancia Eléctrica: No es considerado realmente como una arritmia. Esta se presenta cuando la onda P, el complejo QRS o la onda T, alternan su amplitud dentro del mismo pulso cardíaco en un electrocardiograma, se puede apreciar mejor en la amplitud de la onda R (Edwards, 1987) (Figura 35)

## **7.5. VARIABLES A ESTUDIO**

### **7.5.1. Variables de Exposición**

- Expuesto: Ratas *R. norvegicus* cepa WISTAR con pesos entre los 200 y 220g
- Lugar de la inoculación: Intraperitoneal.
- Tiempo de exposición: Se refiere al tiempo transcurrido desde el momento de la inoculación hasta la aparición de síntomas clínicos. Se utilizó un tiempo de observación de 20 minutos por rata después de haber inoculado el veneno, tomando atenta nota de los síntomas presentes, para posteriormente sedar al animal con éter durante 15 a 20 minutos y proceder a tomar el registro electrocardiográfico (EKG) que duró aproximadamente 15 minutos por animal, continuando con la observación de la sintomatología durante 2 horas.
- Concentración de veneno: Se refiere a la cantidad en mg de proteínas, presente en el veneno.

### **7.5.2. Variables Clínicas**

- Piloerección: Erección generalizada del pelo
- Sialorrea: Producción excesiva de saliva
- Lagrimeo: Liberación excesiva de lagrimas

- Hipoactividad: Disminución de los movimientos normales del animal
- Incoordinación: Pérdida de la sincronización motora
- Ataxia: Marcha tambaleante acompañada de desequilibrio postural
- Convulsiones: Contracciones musculares desordenadas, bruscas, violentas y generalizadas.
- Disnea: Dificultad respiratoria o falta de aire.
- Tremor: temblor
- Midriasis: Dilatación anormal de la pupila con inmovilidad del iris.

### **7.5.3. Variables Electrocardiográficas**

Corresponden a todas aquellas alteraciones a nivel cardíaco evaluadas a partir de la toma de registros electrocardiográficos.

## **7.6. TOMA DE DATOS**

La recolección y tabulación de los datos fue realizada en tablas generales, una donde se muestran las evaluaciones del ciclo cardíaco y ondas electrocardiográficas de ratas Wistar expuestas al veneno de *C. margaritatus* para cada uno de los tratamientos (control negativo, control positivo, 50%, 30% y 10%DL50), otra donde se muestran los promedios de frecuencia cardíaca en latidos por minuto con sus respectivas medidas de variabilidad y n repeticiones, una más donde se muestran las diferentes alteraciones electrocardiográficas del experimento y una última donde se presentan los signos y síntomas causados por el envenenamiento de cada animal.

### **7.6.1. ANÁLISIS DE DATOS**

El análisis estadístico de los registros electrocardiográficos se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

A los resultados obtenidos durante la lectura electrocardiográfica ciclo cardíaco, ondas electrocardiográficas y longitud de los segmentos se les aplicó la prueba  $\chi^2$  (Chi Cuadrado) y para la frecuencia cardíaca, prueba estadística no paramétrica Kruscal Wallis, complementada con comparaciones múltiples U de Mann Whitney, para examinar la independencia o dependencia de las dosis estudiadas y de igual forma comparar los resultados de las tres concentraciones de veneno (10, 30, 50%DL50) con los grupos control.

Para este fin se desarrollaron las siguientes hipótesis de análisis:

- Hipótesis nula (H0): Indica que la severidad de la alteración es independiente de la dosis (10, 30 o 50%DL50) de veneno inoculado.

- Hipótesis alterna (H1) Indica que hay dependencia entre dosis y severidad de la alteración.

Las pruebas obtienen los valores de p que permiten rechazar o aceptar la hipótesis H0. En este caso, si  $p \leq 0.05$  se rechaza H0 y entonces se dice que la severidad depende de la dosis.

### **7.7. ASPECTOS BIOÉTICOS**

Para la realización de este proyecto fueron seguidos los principios éticos sobre investigación en animales promulgados por:

- Ley 7451 Capítulo I: "Del Bienestar De Los Animales"

- Guía Para El Manejo de Animales de Laboratorio establecido por el CICUA (Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Los Animales) de la Universidad de

Costa Rica y la Asociación Centroamericana, del Caribe y Mexicana de la Ciencia de Animales de Laboratorio (ACCMAL)

- Cumplir el Principio de las tres R en animales de experimentación (reemplazo, reducción y refinamiento) promovidos por Russell y Burch en 1957.

- Seguir la Normatividad promulgada por el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Cauca (CIBUC) para el manejo de animales experimentales.

Para este efecto la estudiante, aspirante para el título de Bióloga recibió entrenamiento en manejo adecuado de animales de experimentación en el Laboratorio de Ensayos Biológicos de la Universidad de Costa Rica, en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Cauca desarrollando actividades de monitoria con animales experimentales y una pasantía corta en el Centro de Especialidades Veterinarias en Bogotá.

Adicionalmente se realizó un entrenamiento con animales venenosos (escorpiones), donde se aprendieron diferentes procedimientos y precauciones, este se realizó en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Cauca (CIBUC), con el Grupo de Investigaciones Herpetológicas y Toxinológicas de la Universidad del Cauca (GIHT)

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1. Cuantificación de la Concentración de Veneno en mg de Proteína

Se tomaron 120 escorpiones de ambos sexos de la especie *C. margaritatus* para calcular la producción de veneno en mg de proteína, los cuales se estimularon eléctricamente, con intervalos de 15 días cada uno y produjeron un pool de veneno de 47mg.

### 8.2. Características Clínicas

El cuadro clínico fue evaluado en ratas expuestas a dosis de veneno de 10, 30, 50%DL50, y comparada frente a dos grupos control (positivo y negativo), estas fueron valoradas 30 minutos antes de tomar el electrocardiograma debido a que se observó que el veneno del escorpión *C. margaritatus* actuaba después de este tiempo.

Se presentaron diferentes signos y síntomas que se muestran en la siguiente tabla:

TABLA 2. Presencia de Signos y Síntomas en Ratas Cepa WISTAR por grupos de 6 individuos, posterior a la administración i.p del veneno.

<b>Síntoma</b>	<b>Control (+)</b>	<b>Control (-)</b>	<b>10% DL 50</b>	<b>30% DL 50</b>	<b>50% DL 50</b>
<b>Piloerección</b>	0/6	0/6	6/6	6/6	6/6
<b>Hipoactividad</b>	0/6	0/6	3/6	5/6	6/6
<b>Disnea</b>	0/6	0/6	3/6	5/6	6/6
<b>Sialorrea</b>	0/6	0/6	6/6	6/6	6/6
<b>Lagrimeo</b>	0/6	0/6	0/6	3/6	4/6
<b>Tremor</b>	0/6	0/6	4/6	5/6	6/6
<b>Ataxia</b>	0/6	0/6	6/6	6/6	6/6
<b>Convulsiones</b>	0/6	0/6	5/6	6/6	6/6
<b>Incoordinación</b>	0/6	0/6	6/6	6/6	6/6
<b>Midriasis</b>	0/6	0/6	6/6	6/6	6/6

**n= 30**

La sintomatología clínica observada en las ratas expuestas a las diferentes dosis de veneno de la especie *C. margaritatus* durante el proceso experimental, coinciden con los reportes arrojados en la literatura (Teixeira, 2001; Gómez *et al.*, 2002; Bush *et al.*, 2003; Cupo *et al.*, 2003; Barona *et al.*, 2004) cuando mencionan que las toxinas escorpiónicas actúan en sitios específicos de los canales de sodio neuronales, produciendo despolarización de las terminaciones nerviosas postganglionares de los sistemas simpático y parasimpático siendo relacionados con procesos de neurotoxicidad, caracterizados por hiperactividad y despolarización intensa y persistente de las fibras autonómicas con la consecuente liberación masiva de neurotransmisores, como acetilcolina y noradrenalina actuando en diferentes sitios del organismo, siendo los responsables de la mayor parte de los signos y síntomas clínicos observados en los animales. El cuadro clínico va a depender de la predominancia de los efectos colinérgicos y adrenérgicos.

## 8.3. Registros Electrocardiográficos

### 8.3.1. Ciclo Cardíaco

Todos los animales (100%) que conformaron los grupos control negativo y positivo presentaron un ritmo cardíaco sinusal; de los evaluados con el 50%DL50 el 12,5% tuvieron ritmo cardíaco sinusal y el otro 87,5% no sinusal, para el 30%DL50 el 43,8% de los animales presentó ritmo cardíaco sinusal y el 56,3% no sinusal y para el 10%DL50 el 66,7% fue sinusal y el 33,3% no sinusal. De esta forma podemos decir que el ritmo cardíaco depende de las dosis de veneno que se le inyectó a cada animal ( $p: 0,000$ ).

Estas diferencias significativas nos indican que el impulso eléctrico no se estaba formando en el nodo sinoatrial por lo tanto el veneno del escorpión *C. margaritatus* causaba estas alteraciones, lo cual también reportan Díaz, 1998; Gueron et al., 2000, cuando mencionan que los trastornos cardiovasculares más comunes en sus resultados fueron las alteraciones del ciclo cardíaco a causa del envenenamiento escorpiónico.

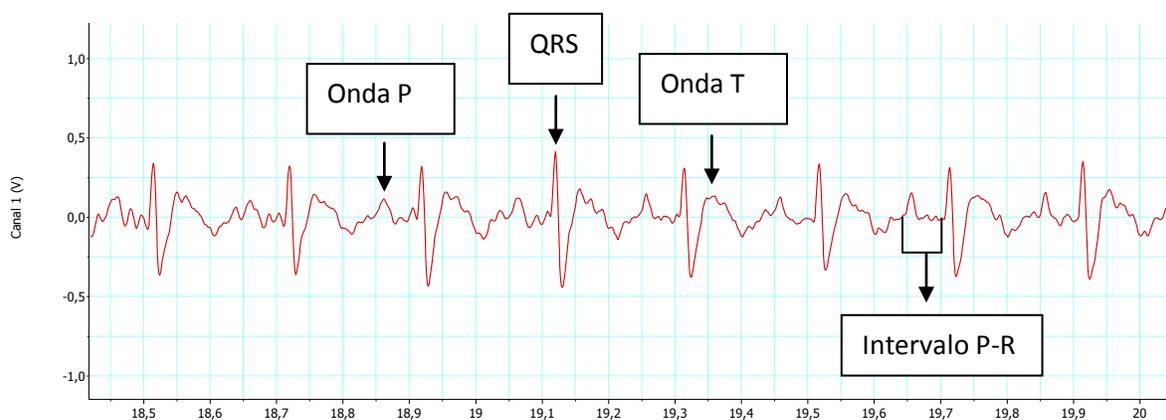


Figura 12. Ondas Electrocardiográficas Normales en un Ciclo Cardíaco

### 8.3.2. Onda P Positiva o Negativa

Para este experimento la onda P fue analizada en cada registro, y se observó que tanto en los grupos control (positivo y negativo), como en los grupos experimentales (50, 30, 10%DL50) la onda P fue positiva cuando el ritmo cardíaco fue sinusal, originándose el impulso cardíaco en el nodo sinoauricular, de lo contrario la onda P no aparecía; esto quiere decir que la presencia de la onda P en nuestros registros dependía de las dosis de veneno inyectadas a los animales. (p: 0,000), además de representar la actividad del corazón.

Control negativo: 100% onda P positiva

50% DL50: 12,5% onda P positiva y 87,5% no apareció onda P

30% DL 50: 37,5% onda P positiva 62,5% no apareció onda P

10% DL50: 68,8% onda P positiva 31,3% no apareció onda P

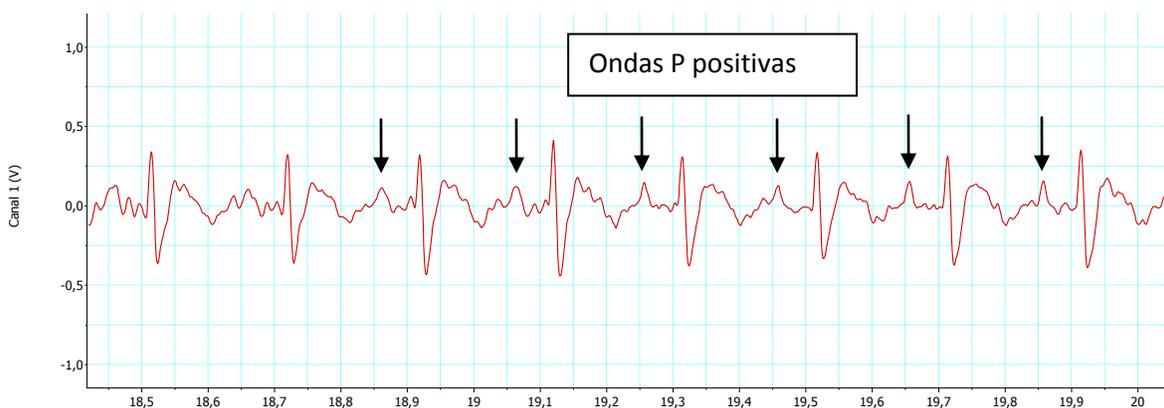


Figura 13. Registro Electrocardiográfico con Onda P Positiva

### 8.3.3. Intervalo P-R

Los intervalos P-R de los ciclos no presentaron las mismas medidas para las tres dosis experimentales (50, 30, 10%DL50), es decir no hubo equivalencia en los intervalos analizados, dependiendo de las dosis tratadas, observando entonces que sí hay alteraciones del ritmo cardíaco, en algunos casos con aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardias) y en otros con disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardias).

Para los grupos control (positivo y negativo) los intervalos P-R fueron normales en el 100% de los registros (P-R entre 0,06 – 0,10 segundos); el grupo evaluado con el 50%DL50 presentó variaciones en el tamaño del intervalo P-R, así: intervalo P-R corto: 12,5% (<0,06 segundos), intervalo P-R que no apareció: 87,5%. El tamaño del intervalo P-R en el grupo evaluado con el 30%DL50 fue: 14,6% normal, 25,0% corto, 60,4% no apareció.

Para el 10%DL50 se presentó un P-R 0% normal, 87,5% corto, 12,5% no apareció.

Estos resultados varían con la frecuencia cardíaca y tamaño del corazón del animal. A mayor frecuencia cardíaca y tamaño cardíaco, el intervalo P-R es más prolongado (Corday, 1961), estos resultados indican que hay una relación de dependencia entre el tamaño del intervalo P-R y la dosis de exposición, rechazando la hipótesis de independencia dosis-efecto ( $p: 0,000$ ). Un intervalo P-R no uniforme en un registro electrocardiográfico conlleva a un ritmo cardíaco ectópico es decir que se presenten disturbios en la conducción normal del ciclo. (Belerenian et al., 2001)

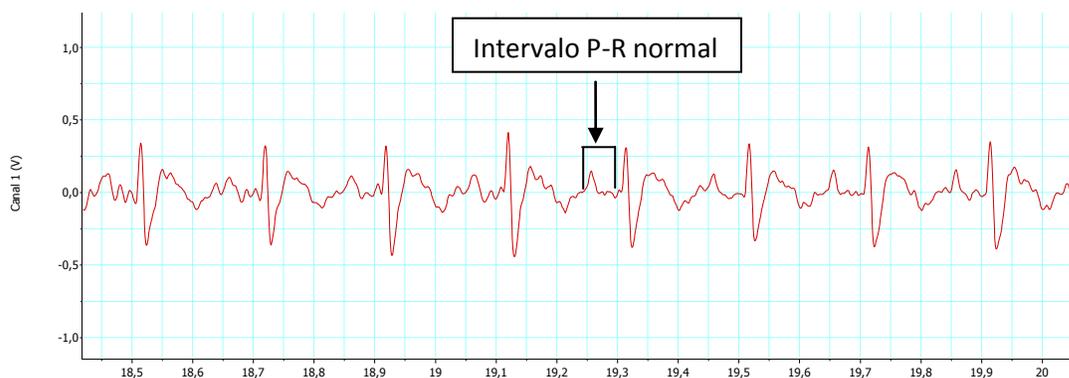


Figura 14. Registro Electrocardiográfico con Intervalo P-R Normal

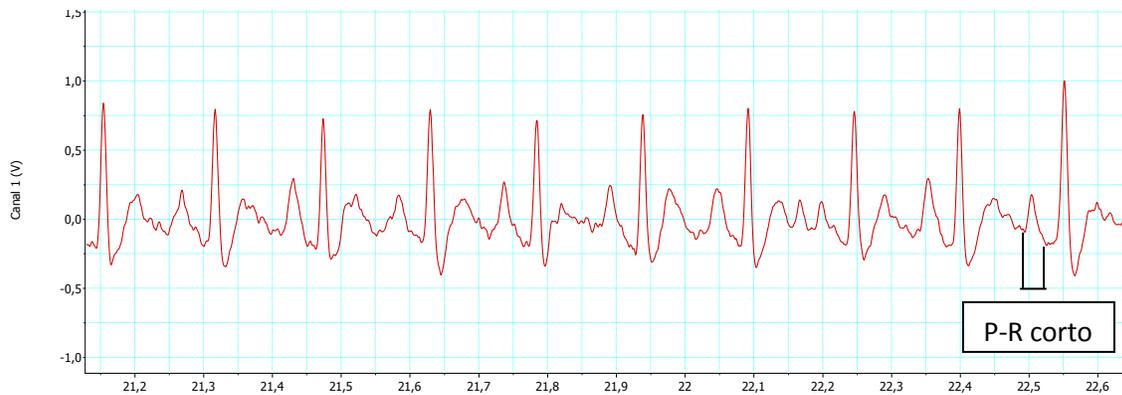


Figura 15. Registro Electrocardiográfico con Intervalo P-R Corto

### 8.3.4. Onda P Seguida del Complejo QRS

En el 100% los registros electrocardiográficos obtenidos para los grupos control (positivo y negativo) las ondas P acompañaron los complejos QRS

50%DL50: en el 12,5% de los registros la onda P acompaña el complejo QRS y en el otro 87,5% de los registros la onda P no acompaña el complejo QRS.

Para el 30%DL50: 39,6% de los registros mostró acompañamiento de la onda P para cada complejo QRS, en el 60,4% de los registros la onda P no acompañó el complejo QRS.

Para el 10%DL50: en el 66,7% de los EKG el complejo QRS estuvo precedido por una onda P y en el 33,3% de los EKG el complejo QRS no estuvo precedido por la onda P.

Estos resultados revelan que hubo relación de dependencia entre la dosis de veneno administrada y la característica evaluada ( $p: 0,000$ ). La correspondencia de un complejo QRS para cada Onda P, indica que el estímulo atravesó el nodo Aurículoventricular y despolarizó el miocardio ventricular. (Belerenian, et al., 2001)

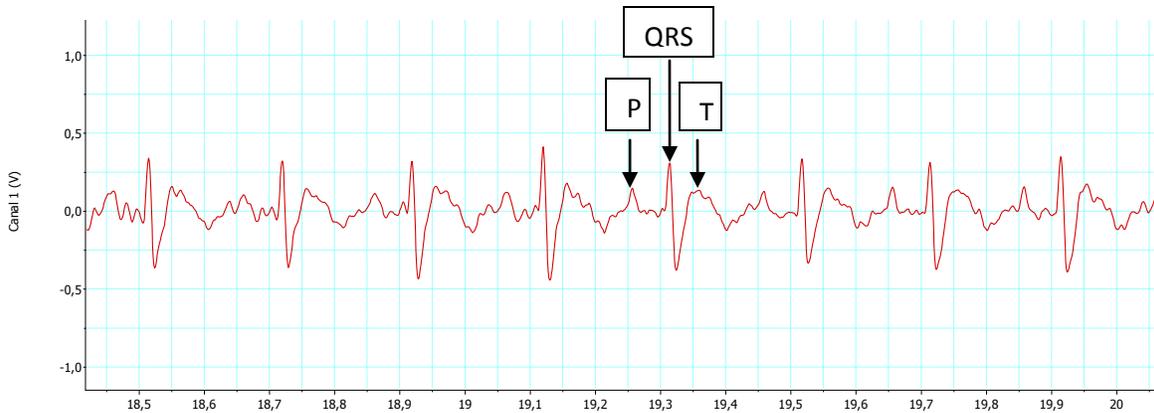


Figura 16. Registro Electrocardiográfico en el que la Onda P acompaña el QRS

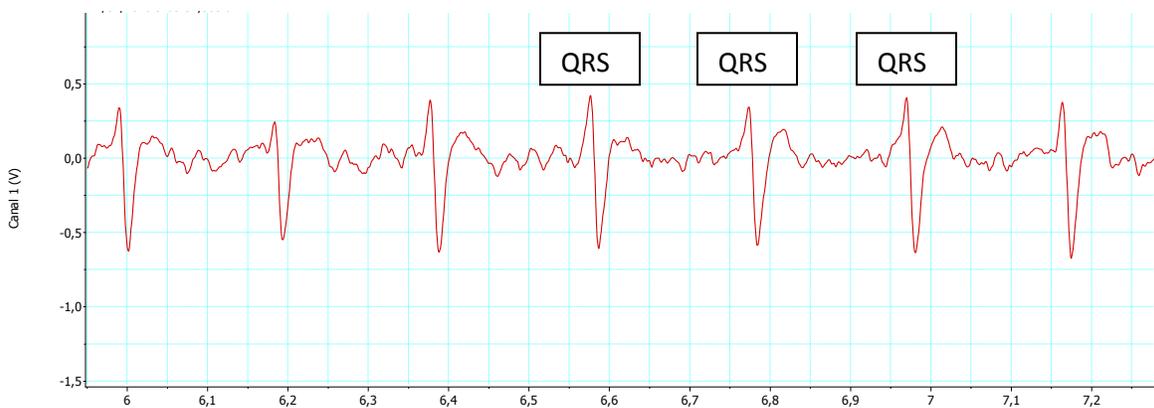


Figura 17. Registro Electrocardiográfico en el que la Onda P no acompaña el QRS El EKG muestra un Fibrilo-flutter con respuesta ventricular fija.

### 8.3.5. Complejo QRS Ancho o Estrecho

Analizamos el tamaño de cada complejo QRS en los diferentes ciclos cardíacos, notando variación en el ancho del complejo QRS dependiendo de las dosis inyectadas de veneno al compararlas con los grupos control (positivo, negativo).

Para los grupos control el 100% de los complejos QRS fueron normales, midiendo alrededor de 0,04 – 0,06 segundos, y para las dosis experimentales se observó una notable variación en las medidas, así, 58,3% de los registros presentaron complejos QRS anchos  $>0,06$  segundos, el 10,4%, complejos QRS estrechos  $<0,04$  segundos y el otro 31,3% de los registros no marcó complejos QRS para el 50%DL50. En el 30%DL50 se mostró que el 62,5% de los EKG presentó un

complejo QRS estrecho, el 22,9% ancho y en el 14,6% de los registros no aparecieron. Para el 10% DL50 el 35,4% de los registros tuvo complejos QRS estrechos y el 64,6% de los registros tuvo complejos anchos.

Estos resultados mostraron una relación de dependencia de las dosis inyectadas de veneno con la determinación del tamaño del complejo QRS ( $p: 0,000$ ). En algunos artículos reportan la modificación del complejo QRS, coincidiendo con nuestros resultados, por ejemplo en el artículo de Gueron et al, 2000 afirma que se presentan complejos QRS estrechos en los registros electrocardiográficos y Cupo et al., 2003 afirma que se presentan complejos QRS anchos y prominentes, es decir que cualquier prolongación del complejo QRS nos indica que está ocurriendo una conducción anormal de los estímulos. (Edwards, 1987) conllevando a la presencia de bloqueos de rama.

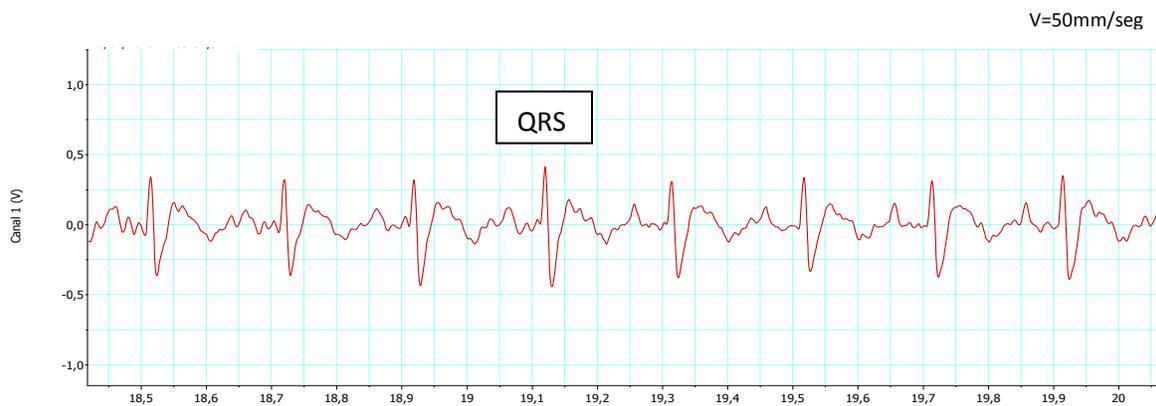


Figura 18. Registro Electrocardiográfico que muestra un QRS Normal

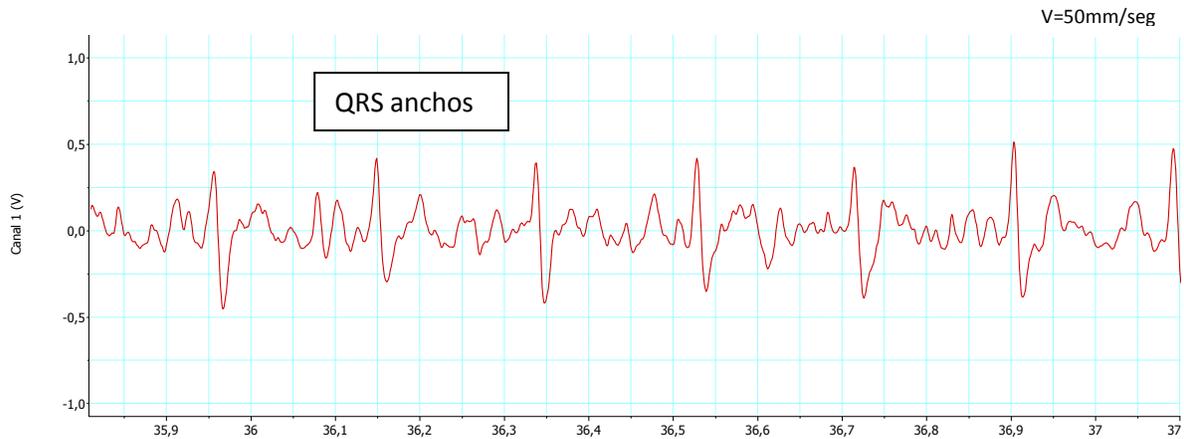


Figura 19. Registro Electrocardiográfico que muestra un QRS Ancho

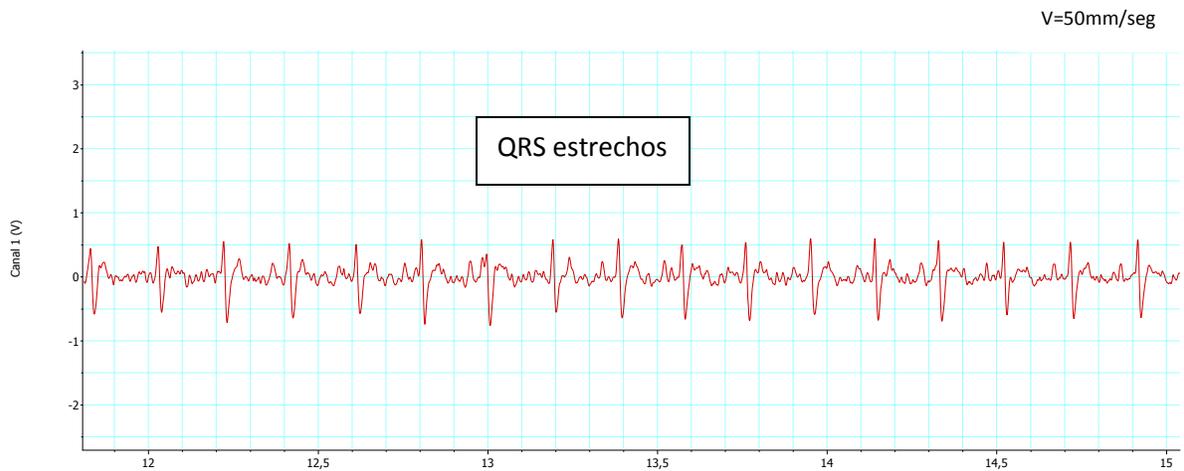


Figura 20. Registro Electrocardiográfico que muestra un QRS Estrecho

### 8.3.6. Ondas R-R

El control negativo presentó en el 100% de los registros un R-R rítmico con frecuencias que oscilaron entre los 300 y 400 latidos por minuto

El 50%DL50 presentó un R-R arrítmico en el 72,9% de los registros, y en el 27,1% no apareció; para el 30%DL50 el 91,7% de los registros tuvo un R-R arrítmico y en el 8,3% no apareció; para el 10%DL50 el 81,3% tuvo un R-R arrítmico y el 18,8% un R-R rítmico y para el control positivo, el 100% de los registros presentó un R-R arrítmico, con frecuencias por encima de 400 lpm.

La variación en las medidas de las ondas R-R mostró una relación de dependencia significativa con respecto a la dosis de veneno a la cual fueron expuestos nuestros animales. (p: 0,000).

Haciendo el análisis de cada R-R en los diferentes ciclos cardíacos, notamos que el tiempo que transcurre entre una onda R y la siguiente, no es constante para las dosis experimentales y el control positivo, teniendo como referencia el control negativo, por lo tanto podemos decir que los registros que llevaron dosis experimentales llevan un R-R arrítmico, coincidiendo con resultados de autores que afirman que las diferencias en segundos entre ondas R-R conllevan a una alteración en el ritmo cardíaco. (Gueron et al., 1992; Díaz, 1998; Gueron et al., 2000; Cupo et al., 2003; Pinto et al., 2010)

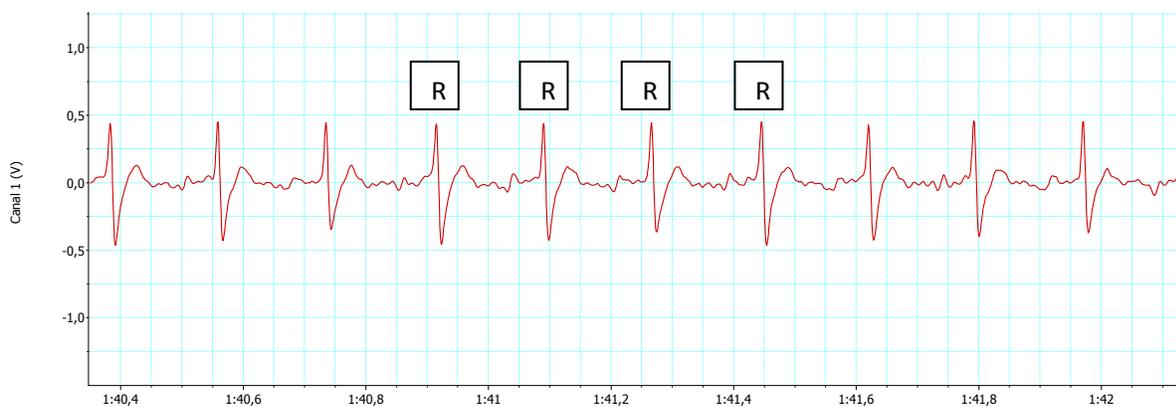


Figura 21. Registro Electrocardiográfico con Intervalo R-R Rítmico

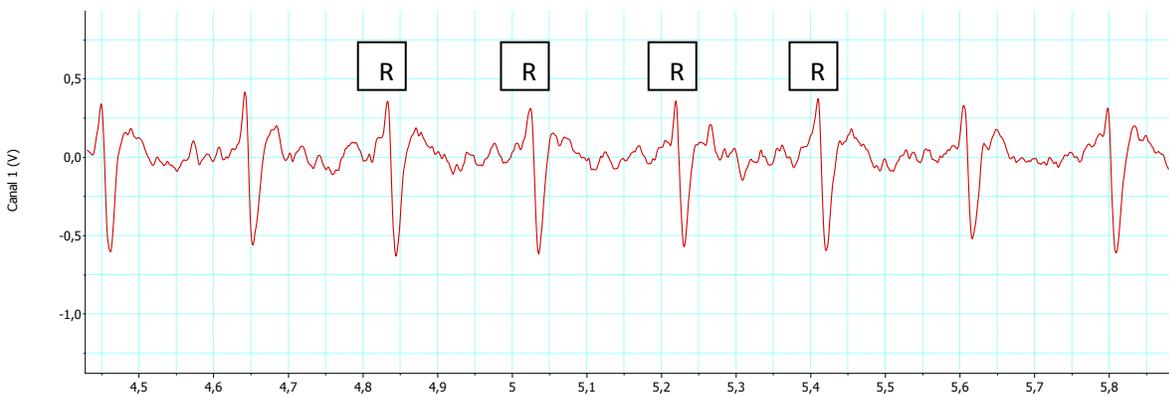


Figura 22. Registro Electrocardiográfico con Intervalo R-R Arrítmico

TABLA 3: Resumen de la Evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en las Ratas. (CONTROL NEGATIVO)

Rata	Tto Control	Ciclo cardíaco	Onda P (+ ó -)	Intervalo P-R	P-QRS	Complejo QRS	Intervalo R-R
1	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico
2	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico
3	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico
4	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico
5	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico
6	negativo	sinusal	positiva	normal	si	normal	Rítmico

TABLA 4: Resumen de la Evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en las Ratas. (50%DL50)

Rata	Tto	Ciclo cardíaco	Onda P (+ ó -)	Intervalo P-R	P-QRS	Complejo QRS	Intervalo R-R
1	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Ancho	Arrítmico
2	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Ancho al final	Arrítmico al final
3	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Ancho temporalmente	Arrítmico
3	50%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Estrecho	Arrítmico
4	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Ancho	Arrítmico
5	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	No aparece	Arrítmico
5	50%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Ancho	Arrítmico
6	50%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Ancho	Arrítmico
6	50%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Ancho o no aparece	Arrítmico o no aparece

TABLA 5: Resumen de la Evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en las Ratas. (30%DL50)

<b>Rata</b>	<b>Tto</b>	<b>Ciclo cardíaco</b>	<b>Onda P (+ ó -)</b>	<b>Intervalo P-R</b>	<b>P-QRS</b>	<b>Complejo QRS</b>	<b>Intervalo R-R</b>
1	30%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Estrecho	Arrítmico
2	30%DL50	No sinusal	No aparece	No aparece	No	Estrecho	Arrítmico
3	30%DL50	Sinusal temporal	Positiva	Corto	Si	Estrecho	Arrítmico
3	30%DL50	No sinusal Al final	No aparece	No aparece	No	no aparece	Arrítmico
4	30%DL50	Sinusal	Positiva temporal	Corto	Si temporal	Ancho temporal	Arrítmico
5	30%DL50	No Sinusal	No aparece	No aparece	No	No aparece	No aparece
5	30%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Estrecho	Arrítmico
6	30%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Estrecho	Arrítmico
6	30%DL50	No Sinusal	No aparece	No aparece	No	No aparece	Arrítmico

TABLA 6: Resumen de la Evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en las Ratas. (10%DL50)

<b>Rata</b>	<b>Tto</b>	<b>Ciclo cardíaco</b>	<b>Onda P (+ ó -)</b>	<b>Intervalo P-R</b>	<b>P-QRS</b>	<b>Complejo QRS</b>	<b>Intervalo R-R</b>
1	10%DL50	No sinusal temporal	No aparece	No aparece	No	Estrecho	Arrítmico
2	10%DL50	No Sinusal temporal	No aparece	No aparece	No	Estrecho	Arrítmico
3	10%DL50	No Sinusal	no aparece	Corto o no aparece	Si o no	Estrecho	Arrítmico
3	10%DL50	Sinusal	Positiva	Corto o no aparece	Si o no	Estrecho, ancho o no aparece	Arrítmico
4	10%DL50	No Sinusal	no aparece	Corto	Si	Ancho	Arrítmico
4	10%DL50	Sinusal	Positiva	Cort o no aparece	Si o no	Ancho o no aparece	Arrítmico
5	10%DL50	Sinusal	Positiva	Corto o no aparece	Si o No	Ancho, estrecho o no aparece	Arrítmico o No aparece
5	10%DL50	No Sinusal	No aparece	No aparece	No	No aparece	No aparece
6	10%DL50	Sinusal	Positiva	Corto	Si	Estrecho	Arrítmico
6	10%DL50	No Sinusal	no aparece	Corto o no aparece	Si o no	Ancho o no aparece	Arrítmico

TABLA 7: Resumen de la Evaluación del Ciclo Cardíaco y Ondas Electrocardiográficas en las Ratas. (CONTROL POSITIVO)

Rata	Tto Control	Ciclo cardíaco	Onda P (+ ó -)	Intervalo P-R	P-QRS	Complejo QRS	Intervalo R-R
1	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico
2	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico
3	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico
4	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico
5	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico
6	Positivo	Sinusal	positiva	Normal	Si	Normal	Arrítmico

### 8.3.7. Frecuencia Cardíaca

Encontramos variación en los valores de la frecuencia cardíaca, dependiendo de las dosis inyectadas de veneno. En el grupo del control negativo hubo una frecuencia cardíaca normal que osciló entre: 300 y 400 lpm, en el grupo control positivo la frecuencia cardíaca fue >400 lpm y en los grupos experimentales tuvo variaciones dependiendo de las dosis tratadas.

Inicialmente todos los animales experimentales presentaron un aumento discreto de la frecuencia cardíaca >400 lpm, la cual fue causada por el dolor local que se presentó a causa del envenenamiento y la liberación de adrenalina, posteriormente aparecieron registros electrocardiográficos con frecuencias cardíacas <300 lpm causado por el incremento del tono vagal resultante de una liberación colinérgica; nuestros resultados coinciden con los reportados por Pinto et al., 2010 en los que afirma que aparece inicialmente un incremento en la frecuencia cardíaca (460 – 480 lpm) (efecto cronotrópico positivo), y a los 25 minutos después de administrado el veneno escorpiónico se acentúa una bradicardia con frecuencias cardíacas de 200 – 240 lpm.

Estudios previos a nuestra investigación muestran que estos efectos son explicados en gran parte por la habilidad que tienen los venenos de liberar neurotransmisores como acetilcolina y adrenalina de las terminaciones nerviosas

modificando la frecuencia cardíaca. (Freire- Maia et al., 1987; Gueron et al., 2000; Texteira, 2001; Gwee et al., 2002; Kanoo et al., 2009). De acuerdo con las afirmaciones anteriores, en esta investigación se reporta que el veneno total del escorpión *C. margaritatus* altera el corazón de las ratas modificando su frecuencia cardíaca.

TABLA 8: Promedios de Frecuencia cardíaca en latidos por minuto con sus respectivas medidas de variabilidad y n repeticiones, obtenidos para cada uno de los tratamientos experimentales del veneno de *C. margaritatus*

<b>Tratamiento</b>	<b>X ± error típico (n)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
Control negativo	348,33 ± 3,52(6)	8,64
10%DL50	379,73 ± 29,23(6)**	71,61
30%DL50	455,43 ± 28,21(6)*	69,10
50%DL50	486,84 ± 39,02(6)*	95,59
Control positivo	642,36 ± 30,90(6)*	75,71
p=0,000 ***		

n: tamaño de muestra

\*Tratamiento que difiere del control negativo

\*\*Tratamiento que no difiere del control negativo

\*\*\* Nivel de significancia ( $p < 0,05$ ) para comparar los tratamientos calculados mediante prueba no paramétrica Kruskal Wallis, complementada con comparaciones múltiples U de Mann Whitney

El 50% DL50 presenta diferencia significativa con  $p = 0,004$  al compararla con el control negativo

El 30% DL50 presenta diferencia significativa con  $p = 0,004$  al compararla con el control negativo

El 10% DL50 no presenta diferencia significativa con  $p= 1,000$  al compararla con el control negativo

El control positivo presenta diferencia significativa con  $p= 0,004$  al compararla con el control negativo

Podemos observar que el veneno del escorpión *C. margaritatus* está alterando la frecuencia cardíaca de las ratas, en las diferentes concentraciones experimentales evaluadas al compararlas con el control negativo, aumentándola o disminuyéndola dependiendo de las dosis tratadas.

El control negativo presenta diferencia significativa con  $p= 0,004$  al compararla con el control positivo

El 50% DL50 presenta diferencia significativa con  $p= 0,016$  al compararla con el control positivo

El 30% DL50 presenta diferencia significativa con  $p= 0,004$  al compararla con el control positivo

El 10% DL50 no presenta diferencia significativa con  $p= 0,004$  al compararla con el control positivo

Para este caso también notamos que el veneno del escorpión *C. margaritatus* está alterando la frecuencia cardíaca de las ratas, en las diferentes concentraciones experimentales evaluadas al compararlas con el control positivo.

El 50%DL50 no presenta diferencia significativa con  $p=0,470$  al compararla con el 30%DL50, es decir que el veneno del escorpión *C. margaritatus* a estas dos concentraciones altera la frecuencia cardíaca de las ratas, mas sin embargo vemos que para posteriores investigaciones no sería necesario tomar la concentración del 50%DL50 como alta pues con la del 30%DL50 ya vemos un efecto, por lo tanto ahorraríamos veneno.

El 50%DL50 no presenta diferencia significativa con  $p=0,055$  al compararla con el 10%DL50, para este caso también notamos que el veneno del escorpión *C. margaritatus* tiene un efecto en la concentración 10%DL50 pero que no es tan

fuerte como en el caso anterior, de igual forma se da una alteración de la frecuencia cardíaca con esta dosis de veneno.

El 30%DL50 no presenta diferencia significativa con  $p=0,055$  al compararla con el 10%DL50, notamos que se hay una alteración de la frecuencia cardíaca con el veneno del escorpión *C. margaritatus*, pero que no tan severa como en el primer caso.

## **8.4. ARRITMIAS CARDÍACAS**

### **8.4.1. Arritmia sinusal**

Al realizar la lectura de los registros, encontramos diferencias detectables entre las distintas ondas R-R, indicando que hay una variación en el ritmo cardíaco de nuestros animales tratados con las dosis experimentales (50, 30, 10%DL50), estos estuvieron representados por periodos donde se alternaban ritmos rápidos y lentos usualmente relacionados con la respiración; el ritmo cardíaco aumentaba con la inspiración y disminuía con la expiración, estos resultados están soportados en estudios anteriores en los que reportan la presencia de arritmias sinusales en perros a causa del envenenamiento escorpiónico con *T. serrulatus* (Cordeiro, 2006); en conejos anestesiados con el escorpión *Leiurus quinquestriatus* (Fatani et al., 1998) y en pacientes entre 5 y 14 años de edad con el escorpión *Centruroides limpidus tecumanus* (Díaz, 1998). Al comparar estos resultados con nuestros electrocardiogramas nos damos cuenta que el escorpión *C. margaritatus* también produce estas alteraciones en las ratas, en la mayoría de los casos cuando se aplica la dosis experimental más alta (50%DL50).

## 8.4.2. Alteraciones en la Formación del Impulso Sinusal

### Bradicardia Sinusal

Al analizar cada uno de los registros, nos dimos cuenta que no encontramos como tal bradicardias (arritmia rítmica), pero si bradiarritmias espontáneas, es decir arritmias sin ritmo, (FC: < 300 lpm) con ondas P positivas y uniformes, ausencia de un ciclo entero P, QRS, T, intervalos P-R constantes excepto durante la pausa, ritmos irregulares y frecuencias variables.

Los grupos control (positivo y negativo y 50%DL50) presentaron ausencia en el 100% de los registros de bradicardia sinusal.

El 12,5% de los EKG evaluados para la dosis experimental del 30%DL50 presentó bradicardia sinusal y el 87,5% no presentó.

Estuvo presente la bradicardia sinusal en el 4,2% de los registros para la dosis experimental del 10%DL50, y estuvo ausente en el 95,8% de los registros.

Para estos resultados se observó una importante relación de dependencia entre la dosis de veneno inoculada y la severidad de la alteración ( $p:0,01$ ), estos resultados indican que el veneno del escorpión *C. margaritatus* tiene un efecto leve en la disminución de la frecuencia cardíaca en las ratas; afirmación que comparten varios autores como Gueron et al., 1992; Gueron et al., 2000; Teixeira, 2001; Gwee et al., 2002; Kanoo et al., 2009, involucrando mecanismos colinérgicos en el que se liberan neurotransmisores que estimulan el sistema nervioso Parasimpático y disminuyen la frecuencia cardíaca.

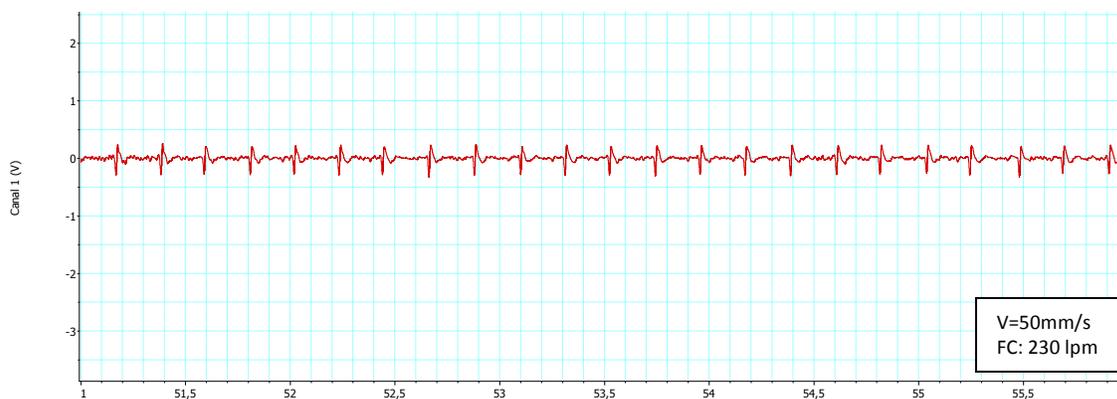


Figura 23. Registro Electrocardiográfico que muestra Bradicardia

## Taquicardia Sinusal

Al evaluar nuestros registros, encontramos que el control negativo tuvo ausencia total de taquicardia en el 100% de los registros, para los grupos experimentales a los cuales se le inyectaron dosis del 50%DL50 el 79,2% presentaba ritmos sinusales de frecuencia superior a los valores calificados como normales, con frecuencias cardíacas que oscilaban entre 500 y 600 latidos por minuto, notando una aceleración del nodo sinoauricular y registrando ciclos cardíacos (P, QRS, T) más seguidos; el ritmo era normal, con intervalos P-R constantes y variaciones en los intervalos R-R y el 20,8% de los registros no la presentó; al evaluar la dosis experimental del 30%DL50 el 81,3% la presentó y en el 18,8% no; en el 10%DL50 hubo ausencia completa (100%) de taquicardia sinusal en los registros, más sin embargo en el control positivo se presentó en el 100% de ellos la alteración, notando así que esta variable también depende de la dosis de veneno administrada y la severidad de la alteración (p:0,000).

El aumento de la frecuencia cardíaca en las ratas (taquicardia) causadas por el veneno del escorpión *C. margaritatus* coincide con varios de los reportes que hacen diferentes autores como Gueron et al., 2000; Texteira, 2001; Gwee et al., 2002, De Roodt et al., 2009 en los que afirman que la causa de la taquicardia es la sobreactividad del SNA sobre los canales de  $\text{Na}^+$  y/o de  $\text{K}^+$  dando como resultado la liberación masiva de neurotransmisores autonómicos (descrito como “una tormenta autonómica”). Ante un aumento de la estimulación del sistema nervioso simpático, la frecuencia cardíaca aumenta. Siempre que existe una taquicardia, el aumento de frecuencia es en general en base a una disminución de los períodos diastólicos. Esto significa que los periodos sistólicos se mantienen prácticamente constantes, pero en cada ciclo cardíaco dejamos menos tiempo para el llenado ventricular; por tanto incluso con contracciones frecuentes, podemos tener un gasto cardíaco disminuido. (Belerenian, et al., 2001), esta declaración está soportada en receptores muscarínicos que cambian completamente la bradicardia inducida por el veneno por un aumento en la frecuencia cardíaca (Freire- Maia et al., 1987; Gwee, 2002; Teixeira, 2001).

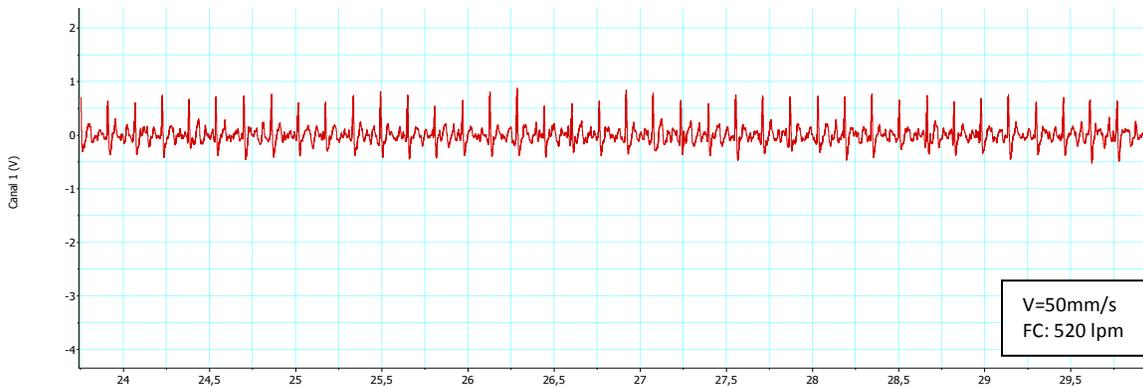


Figura 24. Registro Electrocardiográfico que muestra Taquicardia nodal

### Arresto o Paro Sinusal

En la mayoría de nuestros registros los arrestos sinusales estuvieron ausentes, empezando por los grupos control (positivo y negativo), así como también para el grupo del 50%DL50, para el grupo del 30%DL50 en el que 91,7% no presentó la alteración y el 8,3% sí la presentó, finalmente para el grupo del 10%DL50 el 97,9% no la presentó y solo el 2,1% sí.

En esta variable se observó una relación de dependencia significativa entre las dosis de exposición y la presencia de la alteración ( $p: 0,16$ ), coincidiendo con los resultados de Gueron et al., 2000 en los que se presentó la alteración en el 7% de sus registros electrocardiográficos.

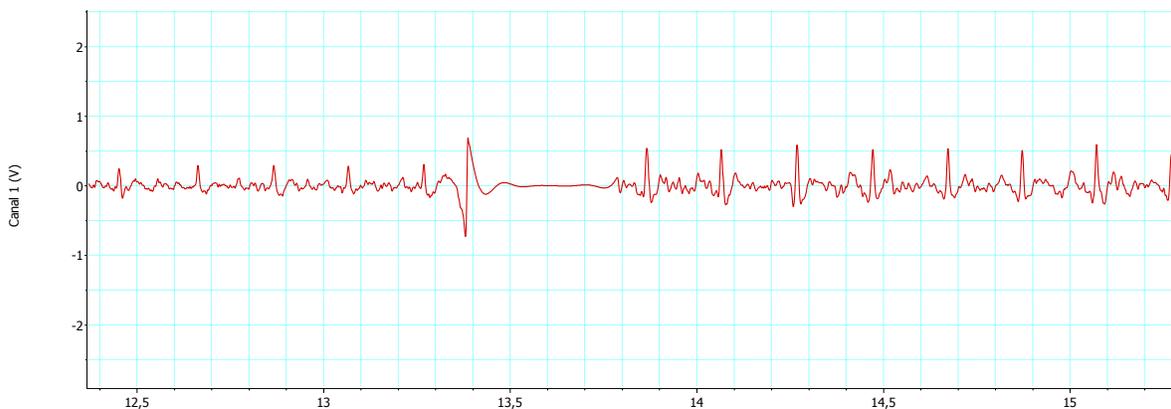


Figura 25. Registro Electrocardiográfico que muestra Arresto o paro sinusal

### **8.4.3. Alteraciones en la Formación del Impulso Supraventricular**

#### Complejos Prematuros Auriculares

En este estudio se encontraron extrasístoles auriculares con pausa compensatoria en diferentes ciclos cardíacos evaluados experimentalmente con el 50, 30 y el 10%DL50, lo cual indica que el impulso eléctrico se formó en otro lugar distinto al nodo sinusal, el ritmo cardíaco fue irregular, muchas veces aparecía una onda P ectópica que alteraba el ritmo normal del ciclo, con forma diferente comparada con una onda P sinusal, notamos también un alargamiento en el intervalo P-R, complejo QRS normal y una pequeña pausa que aparecía después de cada complejo prematuro auricular.

Para los grupos control (positivo y negativo) hubo ausencia del 100% de la alteración en los registros electrocardiográficos, para el 50%DL50 estuvo presente en el 12,5% de los registros y ausente en el 87,5%, para el 30%DL50 mostró presencia de la alteración en un 27,1% de los EKG y ausencia en el 72,9%, y finalmente para el 10%DL50 hubo ausencia en el 100% de los datos para esta alteración.

En este caso rechazamos nuestra hipótesis de independencia en la que se indica que “la severidad de la alteración es independiente de la dosis”, pues por el contrario nos damos cuenta que hay relación fuerte de dependencia entre la dosis de exposición de veneno y la severidad de este cambio ( $p: 0,000$ ), nuestros resultados coinciden con algunos reportados por Gueron et al., 2000 en los que también se presenta esta alteración al no generarse el impulso eléctrico en el sitio exacto, sino en un foco ectópico.

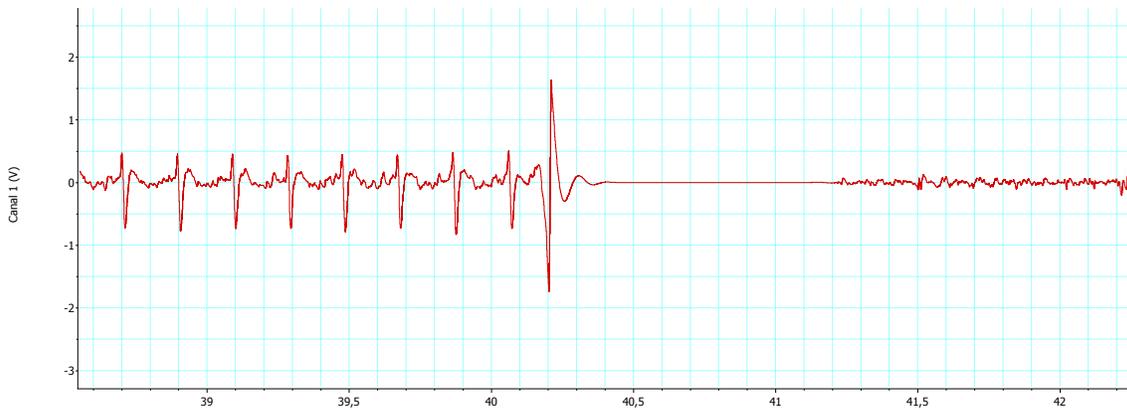


Figura 26. Registro Electrocardiográfico que muestra un Complejos Prematuros Auriculares

### Fibrilación Auricular

Al realizar el análisis de los EKG, notamos que esta alteración estuvo presente en los registros electrocardiográficos tratados con las dosis (50, 30 y 10%DL 50). Encontramos registros en los que las ondas P sinusales se habían sustituido por ondas "f" las cuales aparecieron en forma de 3, 4 o 5 seguidas y finalmente un complejo ventricular, el intervalo P-R no aparecía.

El ritmo cardíaco fue totalmente rápido e irregular en el que no se presentaban todas las ondas electrocardiográficas, los complejos QRS tuvieron una configuración a veces normal y a veces un poco anchos, a causa de la presencia de un bloqueo de rama.

Al realizar la evaluación respectiva a cada uno de los registros electrocardiográficos notamos que los grupos control (positivo y negativo) no presentaron la alteración.

El 60,4% de los animales tratados experimentalmente con la dosis del 50%DL50 presentaron la alteración y el 39,6% no la presentó, lo contrario, sucedió con las dosis del 30%DL50 y 10%DL 50, la alteración estuvo más ausente que presente: 43,8% presente y 56,3% ausente para el 30%DL50 y para el 10%DL 50 en el 33,3% estuvo presente y en el 66,7% ausente.

Con relación a esta variable podemos decir que existe una relación de dependencia fuerte y significativa entre la alteración presentada y las dosis experimentales evaluadas ( $p: 0,000$ ).

Nuestros resultados concuerdan con los de Gueron et al, 2000 en los que también se presenta esta alteración causada por envenenamiento escorpiónico, visualizándose como una sucesión de ondas desordenadas en el registro electrocardiográfico.

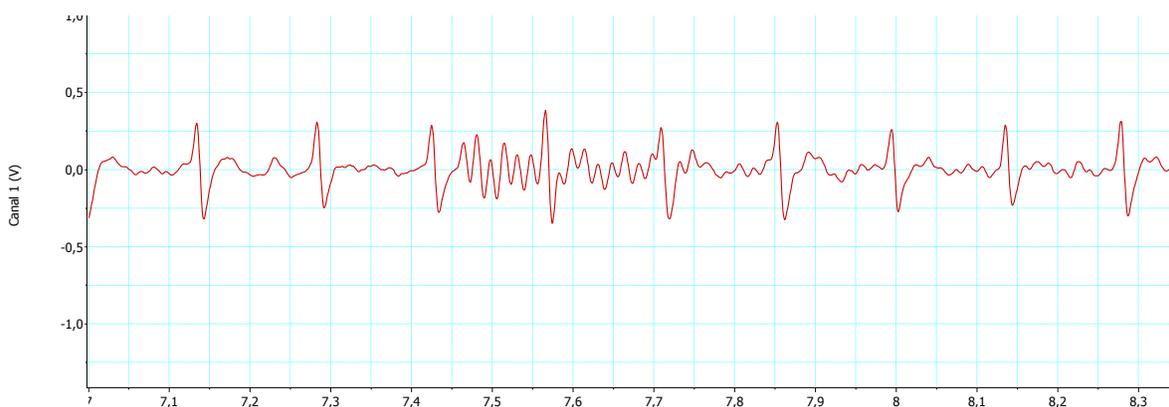


Figura 27. Registro Electrocardiográfico que muestra Fibrilación Auricular.

#### 8.4.4. Alteraciones en la Formación del Impulso Ventricular

##### Complejos Prematuros Ventriculares

Se presentaron extrasístoles ventriculares con pausa compensatoria en diferentes ciclos cardíacos evaluados experimentalmente con el 50%, y 30%DL50.

El ritmo cardíaco fue irregular ya que los complejos prematuros ventriculares rompen el ritmo; no vimos onda P y los complejos QRS estuvieron anchos, anormales y deformes.

Es importante destacar que la mayoría de veces tras un complejo prematuro ventricular, el ciclo cardíaco siguiente fue sinusal, el cual se caracterizó porque el intervalo P-R y R-R estaban un poco aumentados en cuanto a su duración.

Al analizar el grupo experimental del 50%DL50 observamos que en el 20,8% de los registros estuvo presente la alteración, más sin embargo en el 79,2% no, algo

similar ocurrió en el grupo experimental del 30%DL50, hubo presencia de extrasístoles ventriculares en el 12,5% de los registros y en el 87,5% hubo ausencia, más sin embargo para los grupos del 10%DL50 y los grupos control (positivo y negativo) la ausencia de la alteración fue del 100%.

Entonces notamos que para estos resultados existe una relación de dependencia entre las diferentes dosis experimentales aplicadas a los animales y la presencia de la alteración ( $p: 0,000$ ), la presencia de estos resultados a causa del envenenamiento por el escorpión *C. margaritatus* concuerda con resultados similares que han reportado otros autores como Gueron et al., 2000; Cupo et al., 2003 y Pinto et al., 2010. En este último se afirma que los complejos prematuros ventriculares son impulsos que se generan en los ventrículos del corazón a causa de una automaticidad anormal de los miocitos y puede causar efectos directos sobre el sistema cardiovascular o efectos secundarios como perfusión tisular. Otros autores dicen que los complejos prematuros ventriculares están asociados con anomalías miocárdicas causadas por la liberación de catecolaminas y citokininas posterior a un envenenamiento escorpiónico. (Texteira et al., 2001; Ismail, 1995)

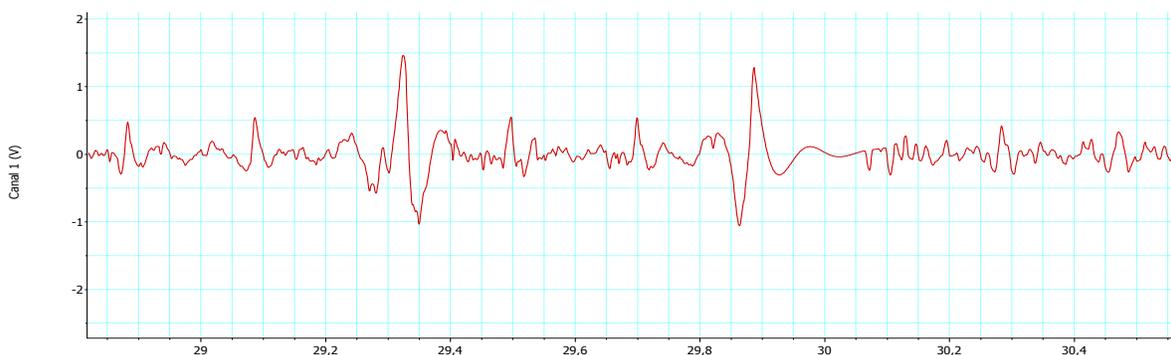


Figura 28. Registro Electrocardiográfico que muestra Complejos Prematuros Ventriculares.

## Taquicardia Ventricular

Hallamos entre dos y más complejos prematuros ventriculares o extrasístoles en algunos de nuestros registros, evaluados con el 50% y 30%DL50, que indican que el estímulo se origina en un punto ectópico del ventrículo.

Los complejos QRS fueron anchos y notamos que no existió una relación definida entre las ondas P y los complejos QRS; éstos podían preceder al complejo, estar después de él, o simplemente no aparecer.

Los grupos control (positivo y negativo) y el grupo experimental del 10% de laDL50 tuvieron ausencia total (100%) de la alteración.

El 20,8% de los registros electrocardiográficos para el 50%DL50 presentó taquicardia ventricular y el 79,2% no la presentó.

En el 30%DL50 presentó la alteración un 12,5% y un 87,5% no la presentó, notando entonces que esta variable también depende de la dosis de veneno administrada y la severidad de la alteración ( $p: 0,000$ ); nuestros resultados concuerdan con lo reportado por Gueron et al., 1992; Díaz, 1998; Gueron et al., 2000 quienes encontraron la misma alteración en sus resultados.

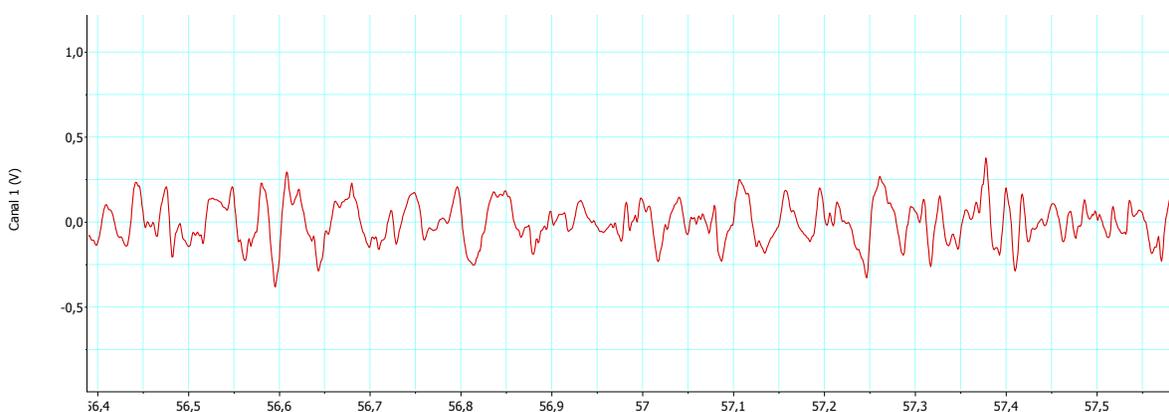


Figura 29. Registro electrocardiográfico que muestra taquicardia ventricular.

## Fibrilación Ventricular

Esta alteración estuvo presente en registros electrocardiográficos en los que se inyectó el 50% y 30%DL 50 y se observó una ondulación muy marcada de ondas grandes sin complejos QRS ni ondas P, con un porcentaje de 27,1% presente y 72,9% ausente para el 50%DL50, y 16,7% presente y 83,3% ausente para el 30%DL50, para el 10%DL50 y los grupos control (positivo y negativo) hubo ausencia completa (100%) de la alteración. Estos resultados revelan que hubo relación de dependencia entre la dosis de veneno administrada y la alteración evaluada ( $p: 0,000$ ). Los resultados obtenidos a causa del envenenamiento escorpiónico con *C. margaritatus* coinciden con los logrados por Gueron et al., 2000 en los que se presentan registros electrocardiográficos con ritmo caótico, desordenado e inestable en los que no se identificó ninguna onda electrocardiográfica.

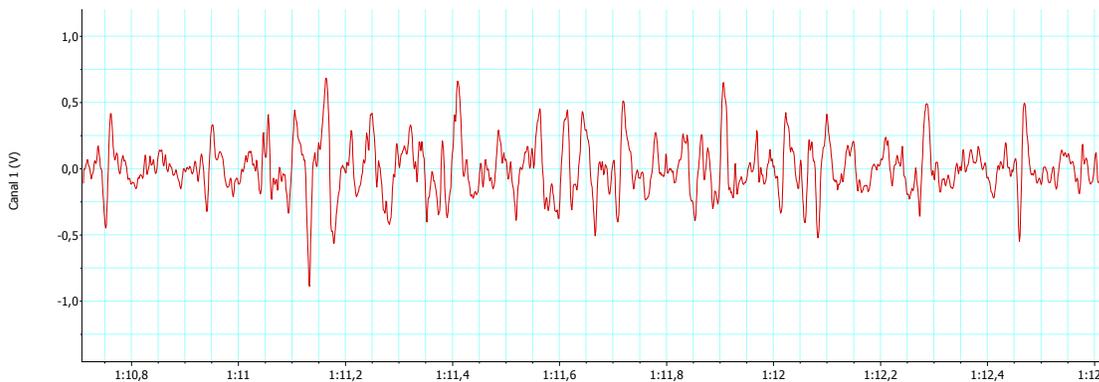


Figura 30. Registro Electrocardiográfico que muestra Fibrilación Ventricular.

### **8.4.5. Alteraciones en la Conducción de los Estímulos**

#### Bloqueos de Rama

Al evaluar los grupos control (positivo y negativo) notamos que hubo ausencia completa (100%) de la alteración en los registros electrocardiográficos.

El grupo evaluado con el 50%DL50 presentó la alteración en el 8,3% de los registros, y en el 91,7% no se presentó, más sin embargo en el grupo del 30%DL50 estuvo más ausente que presente así: el 6,3% presente y el 93,8% ausente, algo similar a lo que sucedió con el grupo del 10%DL50 en el que solo en el 31,3% hubo presencia y en el 68,8% ausencia.

Para este caso se observó una relación fuerte de dependencia entre la dosis de exposición del veneno y la alteración electrocardiográfica presentada. Podemos decir que rechazamos la hipótesis de independencia dosis-efecto. ( $p: 0,000$ ), estas afirmaciones coinciden con algunos resultados presentados en artículos de Gueron et al., 1992; Pinto et al., 2010, en los que se presentaron bloqueos de rama caracterizados por presentar ritmos cardíacos irregulares con complejos QRS anchos.

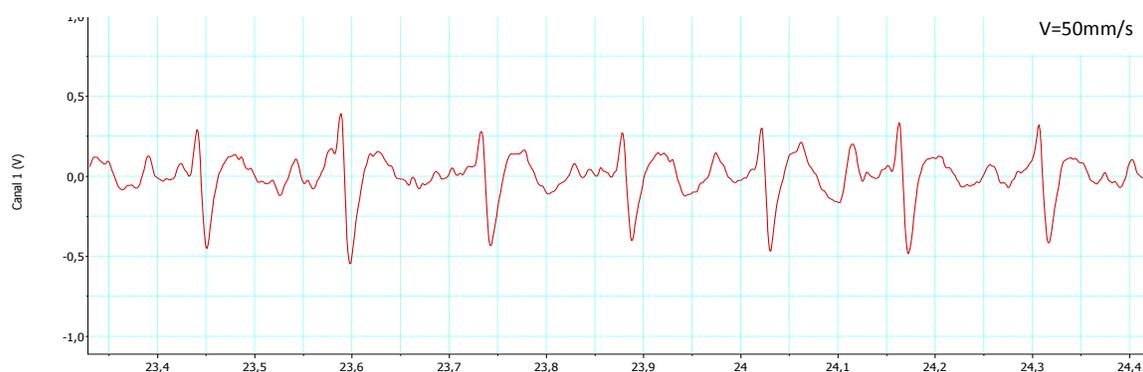


Figura 31. Registro Electrocardiográfico que muestra Bloqueo de Rama.

#### 8.4.6. Alternancia Eléctrica

En nuestros registros, se encontraron ondas P que precedieron cada complejo QRS, los intervalos P-R fueron constantes y se observaron cambios alternados en la amplitud del complejo. Ocasionalmente esto ocurrió con las ondas P y T.

Los grupos control analizados no presentaron alternancia eléctrica en los registros, es decir, hubo ausencia del 100%, por el contrario los grupos del 50 y 10%DL50 la presentaron en un 100%, y el grupo del 30%DL50 la presentó en un 91,7% y no la presentó en un 8,3%.

En cuanto a esta variable también fue posible observar una muy importante relación de dependencia entre la dosis de veneno administrada y la variable analizada ( $p: 0,000$ ).

Cuando hubo presencia de alteraciones electrocardiográficas en nuestros registros se dio la alternancia eléctrica, debido a que el veneno del escorpión *C.margaritatus* estaba alterando el ritmo cardíaco de las ratas, con aumento y disminución de la frecuencia cardíaca y modificando las ondas electrocardiográficas, más sin embargo cuando no se presentaron las alteraciones la alternancia eléctrica no apareció.

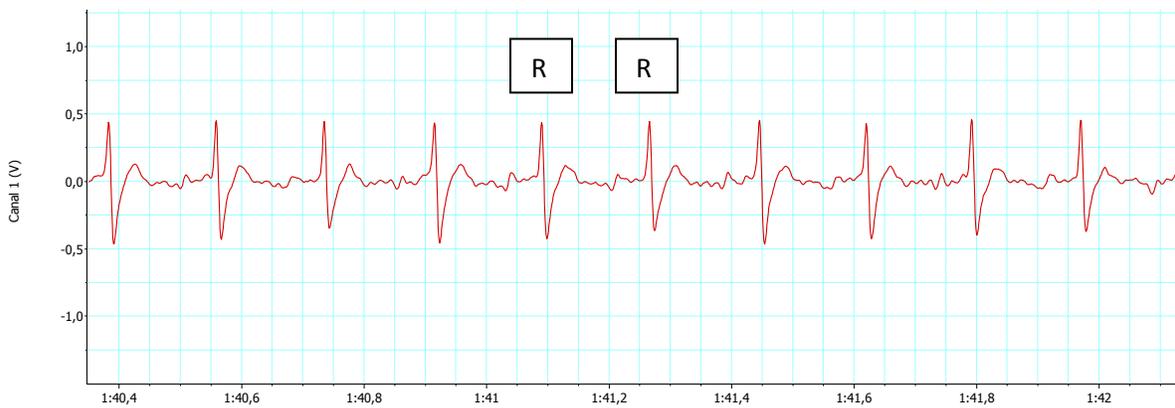


Figura 32. Registro Electrocardiográfico Normal, sin Alternancia Eléctrica



Figura 33. Registro Electrocardiográfico con Alternancia Eléctrica.

En resumen, podemos decir que todos nuestros resultados están soportados en reportes de autores quienes han encontrado las mismas alteraciones y en general se puede afirmar que la patogénesis de estas lesiones está atribuido principalmente a efectos adrenérgicos que son disparados por el veneno escorpiónico (Freire-Maia et al., 1987; Cupo et al., 2002; Gwee et al. 2002), esto es para decir que hay un aumento en el consumo de oxígeno por el efecto positivo inotrópico de liberación de catecolaminas liberado por el veneno llevando a una hipoxia miocárdica. Las catecolaminas juegan un papel muy importante en las lesiones del miocardio, sin embargo las lesiones isquémicas del mismo pueden no ser causadas solamente por estas, sino por citoquininas y/o el péptido natriurético auricular, neuropéptido Y, liberado en el envenenamiento por su acción constrictora de vasos coronarios y los altos niveles de glucosa que ocurren en este envenenamiento, resultado de la estimulación continua del sistema nervioso simpático (Cupo et al., 2002; Gwee et al. 2002; Teixeira, 2001).

Nuestros datos sugieren que en adición a los importantes efectos adrenérgicos del veneno, un efecto directo sobre las fibras cardíacas juegan un papel primordial en el desarrollo de alteraciones cardíacas con el veneno de *C. margaritatus*.

TABLA 9: Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (CONTROL NEGATIVO)

<b>Rata</b>	<b>Tto Control</b>	<b>bradicardia</b>	<b>taquicardia</b>	<b>Extrasístoles auriculares</b>	<b>Fibrilación auricular</b>	<b>Extrasístoles ventriculares</b>	<b>Taquicardia ventricular</b>	<b>Fibrilación ventricular</b>	<b>Arresto sinusal</b>	<b>Bloqueos de rama</b>	<b>Alternancia eléctrica</b>
1	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
2	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
3	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
4	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
5	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
6	negativo	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

TABLA 10: Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (50%DL50)

Rata	Tto	bradicardia	taquicardia	Extrasístoles auriculares	Fibrilación auricular	Extrasístoles ventriculares	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Arresto sinusal	Bloqueos de rama	Alternancia eléctrica
1	50%DL50	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
2	50%DL50	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente temporal	Presente temporal	Presente temporal	Presente temporal	Ausente	Ausente	Presente
3	50%DL50	Ausente	Presente	Ausente	Presente o ausente	Ausente o ausente	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Presente
4	50%DL50	Ausente	Presencia temporal	Ausente temporal	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
5	50%DL50	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Presente temporal	Presente temporal	Ausente	Ausente temporal	Presente
6	50%DL50	Ausente	Presente	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Presente

TABLA 11: Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (30%DL50)

<b>Rata</b>	<b>Tto</b>	<b>Bradicardia</b>	<b>Taquicardia</b>	<b>Extrasístoles auriculares</b>	<b>Fibrilación auricular</b>	<b>Extrasístoles ventriculares</b>	<b>Taquicardia ventricular</b>	<b>Fibrilación ventricular</b>	<b>Arresto sinusal</b>	<b>Bloqueos de rama</b>	<b>Alternancia eléctrica</b>
1	30%DL50	Ausente temporal	Presente temporal	Ausente	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Presente
2	30%DL50	Ausente	Presente	Presente temporal	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
3	30%DL50	Ausente	Presente	Presente temporal	Ausente temporal	Ausente	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Presente
4	30%DL50	Ausente	Presente	Ausente	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente	Presente
5	30%DL50	Ausente	Presente	Ausente temporal	Presente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Presente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Presente
6	30%DL50	Presente temporal	Presente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente temporal	Ausente	Ausente temporal	Ausente temporal	Presente

TABLA 12: Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (10%DL50)

Rata	Tto	bradicardia	taquicardia	Extrasístoles auriculares	Fibrilación auricular	Extrasístoles ventriculares	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Arresto sinusal	Bloqueos de rama	Alternancia eléctrica
1	10%DL50	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Presente
2	10%DL50	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Presente
3	10%DL50	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Presente
4	10%DL50	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Presente
5	10%DL50	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente temporal	Presente
6	10%DL50	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente temporal	Presente temporal	Presente

TABLA 13: Resumen de las Alteraciones Electrocardiográficas (CONTROL POSITIVO)

<b>Rata</b>	<b>Tto Control</b>	<b>bradicardia</b>	<b>taquicardia</b>	<b>Extrasístoles auriculares</b>	<b>Fibrilación auricular</b>	<b>Extrasístoles ventriculares</b>	<b>Taquicardia ventricular</b>	<b>Fibrilación ventricular</b>	<b>Arresto sinusal</b>	<b>Bloqueos de rama</b>	<b>Alternancia eléctrica</b>
1	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
2	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
3	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
4	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
5	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
6	Positivo	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

## 9. CONCLUSIONES

El veneno del escorpión *C. margaritatus* es un poderoso neurotóxico que genera un cuadro de envenenamiento con diferentes signos y síntomas neurológicos y alteraciones electrocardiográficas observados en este estudio.

Las alteraciones electrocardiográficas halladas concuerdan con las reportadas en la literatura, siendo para este estudio los trastornos del ritmo cardíaco las alteraciones más frecuentemente encontradas.

La utilización de un protocolo de análisis electrocardiográfico, nos permite evaluar de forma integral, el potencial de lesión cardíaca generado por los venenos de origen animal. Esta es una herramienta útil dentro del conjunto de pruebas que permiten evaluar la actividad biológica de los diferentes venenos animales y sus fracciones.

Con los resultados de esta investigación contribuimos al conocimiento, prevención y manejo del accidente escorpiónico, el cual puede tener consecuencias fatales particularmente en poblaciones vulnerables como son niños de zonas rurales que favorecen el hábitat de esta especie de escorpión.

## 10. RECOMENDACIONES

Este estudio permitió conocer que el veneno total de *C. margaritatus* tiene efectos cardiotoxicos. Se recomienda por tanto llevar a cabo estudios que permitan conocer que fracciones del veneno causan este efecto y que características moleculares tienen esas fracciones, así como sus efectos a nivel de canales iónicos de membrana.

Es importante impulsar el estudio de los aspectos biológicos, químicos, toxicológicos, toxinológicos y fisiopatológicos del envenenamiento escorpiónico en nuestro país, con el fin de mejorar nuestras acciones en prevención, promoción de la salud y asistencia adecuada a las poblaciones en riesgo de sufrir este tipo de accidente.

Contribuir al desarrollo de la investigación en animales experimentales mediante el perfeccionamiento de técnicas, como la electrocardiografía.

Desarrollar estudios complementarios en las áreas de proteómica de venenos, y taxonomía.

Gracias a la realización de este trabajo, fue posible enviar un proyecto titulado DETERMINACIÓN DEL EFECTO CARDIOTÓXICO DEL VENENO DE ESCORPIONES *Centruroides margaritatus*, *Tityus pachyurus*, y *Crotalus durissus cumanensis* EN RATAS CEPA WISTAR, para participar en la convocatoria de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca (VRI), en marzo de 2010, el cual fue aprobado y financiado. En este momento se encuentra en su fase inicial: revisión bibliográfica, colecta de animales y extracción de veneno.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- ABROUG F., BOUJDARIA R., BELGHITH M., NOUIRA S., BOUCHOUCHA S., 1991. Cardiac dysfunction and pulmonary edema following scorpion envenomation. *Chest*. 100, p.1057-9.
- AMARAL C., BARBOSA A., LEITE V., TAFURI W., REZENDE N., 1994. Scorpion sting-induced pulmonary edema: evidence of increased alveolo-capillary membrane permeability. *Toxicon*. 32, p.999-1003.
- AMARAL C., MAGALHÃES R., LOPES J., REZENDE N., 1991. Electrocardiographic, enzymatic and echocardiographic evidence of myocardial damage after *Tityus serrulatus* scorpion poisoning. *Am. J. Cardiol*. 67, p.655-7.
- AMARAL C., REZENDE N., 2000. Treatment of scorpion envenomation should include both a potent specific antivenom and support of vital functions. *Toxicon*, 38, p.1005-7.
- BARONA J, OTERO R, NÚÑEZ V, 2004. Aspectos toxinológicos e inmunoquímicos del veneno del escorpión *Tityus pachyurus* Pocock de Colombia: capacidad neutralizante de antivenenos producidos en Latinoamérica Programa de Ofidismo/Escorpionismo. *Biomédica*. p. 42-49.
- BARONA J; BATISTA C., ZAMUDIO F., GOMEZ-LAGUNAS F., WANKE E, OTERO R y POSSANI L., 2006. Proteomic Analysis of the Venom and Characterization of Toxins Specific for Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> Channels from the Colombian Scorpion *Tityus pachyurus*. *Biochimica et Biophysica Acta* 1764. p. 76 – 84
- BAWASKAR HS, BAWASKAR PH., 1991. Consecutive Stings By Red Scorpions Evoke Severe Cardiovascular Manifestations in the First, but not

in the Second, Victim: A Clinical Observation. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 94: p.231-233.

- BECERRIL, B., MARANGONI, S., POSSANI, L.D., 1997. Toxins and genes isolated from scorpions of the genus *Tityus*. *Toxicon* 35, p.821–835.
- BECK L., BLANC V., CHERIF O., JOVER B., DAVY J., 2001. Effects of Spironolactone and Fosinotropil on the Spontaneous and Chronic Ventricular Arrhythmias in Rat Model of Myocardial Infarction. *Cardiology*, 96,2; ProQuest Health and Medical Complete, p.85
- BELERENIAN G, MUCHA C, CAMAYO A, 2001. Fisiología Cardiovascular, p. 1-17, Electrocardiografía, p. 35-40, arritmias Cardíacas en perros y gatos, p. 259-287. En: Afecciones cardiovasculares en pequeños animales. Inter-médica, p. 360.
- BELOTTO J., 2007. Consulta técnica sobre accidentes con animales ponzoñosos en Latinoamérica.
- BENVENUTI L, DOUETTS K, CARDOSO J., 2002. Myocardial necrosis after envenomation by scorpion *Tityus serrulatus*. Short report. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96, p.275-276
- BERGMAN J., 1997. Clinical Description of *Parabuthus Transvaalicus* Scorpionism in Zimbabwe, El sevier Science Ltd. *Toxicon*, Vol. 35, No. 5, p. 759-771
- BRAND A., KEREN A., KEREM E., REIFEN RM., BRANSKI D., 1988. Myocardial damage after a scorpion sting: long-term echocardiographic follow-up. *Pediatr. Cardiol.* 9, p.59-61.
- BUCARETCHI F., BARACAT E., NOGUEIRA R., CHAVES A., ZAMBRONE F., FONSECA M., TOURINHO F., 1995. A comparative study of severe

scorpion envenomation in children caused by *Tityus bahiensis* and *Tityus serrulatus*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 37, p.331-6.

- BUSH, SP y GERARDO Ch., 2003. Scorpion Envenoming. American College of Emergency Physicians. Disponible en [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com).
- CANDIDO D., LUCAS S., 2004. Maintenance of Scorpions of the Genus *Tityus* Koch (Scorpiones, Buthidae) For Venom Obtention at Instituto Butantan, São Paulo Brazil. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* 10(1) p.86-97.
- CÁRDENAS M., 2007. Atrial fibrillation. *Arch. Cardiol. Méx.* v.77 supl.2
- CONCEPCIÓN ALFONSO, A. R., DE LA PENA PINO, R. GARCIA CAPOTE, J., 2007. Acercamiento Ético-Moral del Científico que Trabaja con Animales de Experimentación. *Acta Bioeth*, Vol. 13, No. 1, p. 9-15.
- CORAY E, 1961. Disturbances of the Heart Rate, Rhythm and Conduction. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- CORDEIRO F., SAKATE M., FERNANDES V., CUYUMJIAN P., 2006. Clinical and Cardiovascular Alterations Produced By Scorpion Envenomation in Dogs. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis* 12(1) p. 19-43
- CORRÊA M.; SAMPAIO S.; LOPES R.; MANCUSO L.; CUNHA O.; FRANCO J.; GIGLIO J., 1997. Biochemical and Histopathological Alterations Induced in Rats by *Tityus Serrulatus* Scorpion Venom and its Major Neurotoxin Tityustoxin-I. *Tmcm*, Vol 35, No. 7. p. 1053-1067
- CRUTTENDEN K., NENCIONI A., BERNARDI M., VALQUIRIA A.C. DORCE, 2008. Reproductive toxic effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats. *El Seiver. Reproductive Toxicology*. 25, p. 497-503.

- CUPO P., HERING S., 2002. Cardiac Troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tytilus serrulatus*. *Toxicon* 40
- CUPO P., AZEVEDO-MARQUES M; HERING S., 2003. Acidentes por animais peçonhentos: escorpiões e aranhas. *Medicina*, Ribeirão Preto, 36 p. 490-497
- DE-MATOS I., TALVANI A., ROCHA O., FREIRE-MAIA L., TEIXEIRA M., 2001. Evidence for a role of mast cells in the lung edema induced by *Tityus serrulatus* venom in rats. *Toxicon*. 39, p. 863-7
- DE ROODT A., LAGO N., SALOMO´N O., LASKOWICZ R., NEDER DE ROMA´N L., LOPEZ R., MONTERO T., DEL V. VEGA V., 2009. A new venomous scorpion responsible for severe envenomation in Argentina: *Tityus confluens* *Toxicon* (53) p. 1–8
- DÍAZ P., 1998. Alteraciones Electrocardiográficas en pacientes de cinco y catorce años de edad picados por escorpión. Proyecto de investigación para obtener el título de maestro en Ciencias médicas.
- DÍAZ P., CHOWELL G., CEJA G., D´AURIA R., LLOYD C. CASTILLO-CHAVEZ., 2004. Pediatric Electrocardiograph Abnormalities Following *Centruroides Limpidus tecomanus* Scorpion Envenomation. *Toxicon* 25, p. 140-157
- DUEÑAS R., 2009. Valoración *in – vivo* del efecto tóxico, citotóxico y genotóxico del veneno del escorpión *Centruroides margaritatus* (Gervais 1841). Trabajo de grado para optar por título de biólogo.
- ESCOBAR E., VELÁSQUEZ L., RIVERA C. 2003. Separación e identificación de algunas toxinas del veneno de *Centruroides margaritatus*. (Gervais,1841) (Scorpiones : Buthidae). *Rev. peru. biol.* 10(2) p. 217 – 220.
- EDWARDS J., 1987. History and Principles of Electrocardiography, p. 1-31. Interpreting the Electrocardiogram, p. 32-59. Arrhythmias, p. 60-151.

Bolton's Handbook of Canine and Feline Electrocardiography, W.B Saunders Company p. 381.

- FATANI A.J. FURMAN B.L., ZEITLIN I.J., 1998. The Involvement of Plasma Kinins in the Cardiovascular effects of *Leiurus quinquestriatus* Scorpion Venom in Anaesthetised Rabbits. *Toxicón*. 36 (3), p. 523-536
- FLECKENSTEIN A., LOSSNITZER K., PFENNIGSDORF G., RAUER H, 1984. Estructuras del Miocardio y sus Funciones, p. 13- 49 En: Miocardio, Vasos Sanguíneos, Calcio. Ed. American Journal of medicine
- FLÓREZ D., 1990. Escorpiones de Colombia Catalogo de Especies. *Cespedesia*, (57). p. 117-125.
- FLÓREZ D., 2001. Escorpiones de la Familia Buthidae (Chelicerata>Scorpiones) de Colombia. *Biota Colombiana*, Vol. 2 No. 1. p. 25 – 30
- FLOREZ P, VÁSQUEZ O, SÁNCHEZ G, MARTÍNEZ R, RODRÍGUEZ G., 2002. Detección de Signos Vitales en Rata mediante Métodos No Invasivos, *Vet Mex* 33(2), p. 179-187.
- FLÓREZ, E. 2007. Los escorpiones enigmáticas reliquias del pasado poco conocidas en Colombia. *Innovación y ciencia*. 4, p. 26-33.
- FONTANELLA G., CÁMPORA N., GALLO C., BERNASCONI M., 2005 Comportamiento del intervalo QT del Electrocardiograma durante la Enfermedad de Chagas en ratas de línea "I" Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas
- FREIRE-MAIA L., CAMPOS JA., 1987. On the treatment of the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon*, 25 (2), p. 125-30.

- G D'SUZE, S MONCADA, C GONZÁLEZ, C SEVCIK, V AGUILAR, A ALAGÓN, 2001. Los Pacientes de Escorpionismo con Sintomatología Local tienen Niveles Importantes de Veneno en Plasma. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría Vol. 64 N° 3.
- GILMOUR F. ROBERT; ZIPES P. DOUGLAS., 1983. Base celular de las arritmias cardíacas., p.1-9. ROSSI LINO. Base anatomopatológica de las arritmias cardíacas., p. 11-35. Em: Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Arritmias I., ZIPES P. DOUGLAS., Ed. Nueva Editorial Interamericana., p. 149.
- GIRALDO F., MEJÍA J., 2000. Manual de Electrocardiografía Básica para el Médico General. Guía Práctica de Consulta. Ed. Universidad del Cauca, p.72.
- GÓMEZ J., OTERO R, NÚÑEZ V., SALDARRIAGA M., DÍAZ A., VELÁSQUEZ P., 2002. Aspectos toxinológicos, clínicos y epidemiológicos del envenenamiento producido por el escorpión *Tityus fuhrmanni* Kraepelin. Medunab, 5(15) p. 159-65.
- GÓMEZ J. P., OTERO R., 2007. Ecoepidemiología de los escorpiones de importancia médica en Colombia. Rev. Fac. Nac. Salud Pública. 25(1) p. 50-60.
- GONZÁLES M., 1991. Fundamentos de Medicina, manual de terapéutica. Quinta edición. Corporación para investigaciones biológicas CIB, p. 183, 248, 254
- GORDILLO, M., 2000 Escorpionismo en Pediatría. Archivo Argentino de Pediatría, p. 98, 296.
- GUERON M., STERN J., COHEN W., 1967. Severe myocardial damage and heart failure in scorpion sting. Report of five cases. *Am. J. Cardiol.* 19, p. 719-26.

- GUERON M., YARON R., 1970. Cardiovascular manifestations of severe scorpion sting. Clinicopathologic correlations. *Chest*. 57, p. 156-62.
- GUERON M., OVSYSCHER I., 1987. What is the treatment for the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation? *Toxicon*. 25,p. 121-4.
- GUERON M., ILIAS R., SOFER S., 1992. The cardiovascular system after scorpion envenomation, A review. *Clinical Toxicology*, 30 (2), p. 245-258
- GUERON M., ILIAS R., SOFER S., 1993. The management of scorpion envenoming syndrome. *Toxicon*. 31, p. 1071-6.
- GUERON M., ILIAS R., 1996. Non-cardiogenic pulmonary oedema after scorpion envenomation: a true entity? *Toxicon*. 34, p. 393-5.
- GUERON M; ILIA R, MARGULIS G., 2000. Arthropod Poisons and the Cardiovascular System. *American Journal of Emergency Medicine*. 18(6): p. 708-714.
- GUERRERO J., 2002. Aislamiento, Purificación y Evaluación de Neurotoxinas del escorpión *Centruroides margaritatus* (BUTHIDAE) del municipio de El Patía, Departamento del Cauca, Colombia. Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de Biólogo.
- GUERRERO J., 2008. Análise Proteômica Parcial da Peçonha do Escorpião Colombiano *Centruroides margaritatus* (Gervais, 1841). (M. Sc em Biologia Animal). Universidade de Brasília. Instituto de Ciências Biológicas. Programa de pós-graduação em Biologia Animal. p 79.
- GUINAND A., 2004. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas. Laboratorio de Neurofarmacología Celular, Centro de Bioquímica y Biofísica, Instituto Venezolano de Investigaciones. 112(2) p. 131-138.

- GWEE M.; NIRTHANAN S; ENG KHOO H; GOPALAKRISHNAKONE P; MANJUNATHA KINI R. AND CHEAH L, 2002. Autonomic Effects of Some Scorpions Venoms and Toxins. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Vol. 29. p. 795-801.
- ISMAIL M., 1995. The scorpion envenomation syndrome. *Toxicon*, 33, p. 825-58.
- KANOO S, MANDAL M, ALEX A, DESHPANDE S, 2009. Cardiac dysrhythmia produced by *Mesobuthus tamulus* venom involves NO-dependent G-Cyclase signaling pathway. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* 379 p. 525–532
- LEIB M, MONROE W, 1997. Electrocardiography, p. 147-176. En: *Practical Small Animal Internal Medicine*. Ed. Saunders Company. p. 1247
- LIRA-DA-SILVA R, MONTEIRO A, KOBLER T., 2000. Envenenamento por *Tityus stigmurus* (Scorpiones; Buthidae) no Estado da Bahia, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33(3) p. 239-245
- LORET, E.; HAMMOCK, B., 2001. Structure and neurotoxicity of venoms. In Brownell, P.; Polis, G. Ed. *Scorpion Biology and Research*. Oxford. New York Oxford University Press, p. 204-233.
- MAGALHÃES M., PEREIRA M., AMARAL C., REZENDE N., CAMPOLINA D., BUCARETCHI F., GAZZINELLI R., CUNHA-MELO J., 1999. Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon*. 37, p.1155-64.
- MAHER C. CHAUNCEY; WOSIKA H. PAUL., 1991. *Electrocardiography*. Ed. Williams and Wilkins company., p. 334

- MOTTA J. V y SEVCIK C., 1999. Reseña del Tratamiento del Emponzoñamiento por Escorpiones del Género *Tityus* en Venezuela. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). 12 p.
- MURTHY, K. R. KRISHNA, 2000. The scorpion envenoming syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenoming. *J. Venom. Anim. Toxins* [online]. vol. 6. No. 1. p. 04-51. Available from: <<http://www.scielo.br/scielo.php>>
- MURUGESAN S., RADHAKRISHNA MURTHY K., NORONHA OPD., SAMUEL AM. , 1999. Tc-scorpion venom: Labelling, Biodistribution and Scintiimaging. *J. Venom. Anim. Toxins*. 5, p. 35-46.
- NENCIONIA A., LOURENC G., LEBRUNB I., FLORIO J., VALQUIRIA A., 2009. Central effects of *Tityus serrulatus* and *Tityus bahiensis* scorpion venoms after intraperitoneal injection in rats. *Neuroscience Letters El sevier* (463) p. 234–238
- NOVAES G., DE QUEIROZ A., DAS NEVES M., CARDOZO C., RIBEIRO-FILHO L., DE CARVALHO M., PONTE G., CHAVES A., 1998. Induction of acute and chronic pancreatitis with the use of the toxin of the scorpion *Tityus serrulatus*: experimental model in rats. *Arq. Gastroenterol.* 35, p. 216-22.
- OTERO R, URIBE F, SIERRA A., 1998. Envenenamiento escorpiónico en niños. *Actualizaciones Pediátricas*, 8. p. 88-92.
- OTERO R; et Al., 2004. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: Clinical, Epidemiological and Therapeutic Aspects. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 98(12) p. 742-750.
- PERDOMO A., DE PATIÑO H., 2001. Envenenamiento por Escorpiones en Panamá. Sección Toxicológica del Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos (CIIMET).

- PHILIP R., FOX D., SISSON D., MOISE S., 1999. The Normal Heart: Cardiovascular Structure, Function and Physiology, p. 3-37. Diagnostic Methods Electrocardiography, p. 67-105. En: Textbook of Canine and Feline Cardiology, Ed. W. B. Saunders Company. p. 995.
- PINEDA, D.; CASTELLANOS, J., 1998. Escorpionismo en Girardot Hospital San Rafael enero - junio de 1.994. Tribuna Médica. 98(1) p. 19-28.
- PINEDA D. Picaduras de Escorpión, 2002. En: Pineda D. Accidentes por Animales venenosos, Instituto Nacional de Salud. p.194
- PINTO M, MELO M, CRUZ M, VERÇOSA JUNIOR D, MELO M., 2010. Cardiorespiratory evaluation of juvenile rats experimentally envenomed with *Tityus serrulatus* venom . J Anim Toxins incl Trop Dis. V. 16,n.2, p. 253-267
- POSSANI, L.D., MARTIN, B.M., FLETCHER, M.D., FLETCHER, P.L., 1991. Discharge effect on pancreatic exocrine secretion produced by toxins purified from *Tityus serrulatus* scorpion venom. Journal of Biological Chemistry 266, p. 3178–3185.
- RADHA K., 2000. The scorpion envenomation syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenomation. *J. Venom. Anim. Toxins*. 6, p. 4-51.
- RADHA K., ABBAS Z., HAGHNAZARI L., 1999. The use of serotherapy to reserve ECG and cardiac enzyme changes caused by scorpion *Mesobuthus tamulus concanesis*, Pocock envenoming. *J. Venom. Anim. Toxins*. 5, p. 154-71.
- RADHA K., HAGHNAZARI L., 1999. Blood levels of glucagon, cortisol and insulin following scorpion (*Mesobuthus tamulus concanesis*, Pocock) envenoming in dogs. *J. Venom. Anim. Toxins*. 5, p. 47-55

- REVELO M, BAMBIRRA E, FERREIRA A, RIBEIRO C. CHAVEZ C. 1996. Body Distribution of *Tityus Serrulatus* Scorpion Venom in Mice and Effects of Scorpion Antivenom. *Toxicon*. Vol. 34, No. 10. p. 1119-1125
- RODRIGUEZ J., 2008. Determinación del Efecto Clínico e Histopatológico Causado por el Veneno del Escorpión *Tityus Pachyurus* (Buthidae), en Ratones Cepa ICR. Tesis de Grado Magister en Toxicología.
- RODRÍGUEZ DE LA VEGA, R. C.; POSSANI, L., 2005. Overview of scorpion toxins specific for Na<sup>+</sup> channels and related peptides: biodiversity, structure-function relationships and evolution. *Toxicon*. 46, p. 831-844.
- SCHAUB F., 1967. Fundamentos de Electrocardiografía Clínica. J.R. Geigy, Basilea.
- SISSOM, W. AND LOURENCO W., 1987. The genus *Centruroides* in South America (Scorpiones , Buthidae) . *J. Arachnol.*, 15 p. 11-28.
- SPROUL E., LAMELA a., 1966. Sistema Cardiovascular. p 12-26. En: Así es el Cuerpo Humano. Ed. Editors Press Service, INC.
- TEIXEIRA A., FONTOURA B., FREIRE-MAIA L., MACHADO C., CAMARGOS E., TEIXEIRA M., 2001. Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the cardiac muscle. *Toxicon*. 39, p. 703-9.
- TOMASSONE, R.; VAINSTUB, V; PEIRANO, S., 2003 Envenenamiento grave por escorpión en pediatría. *Arch Argent. Pediatric* 101, p. 392 – 397.
- VELÁSQUEZ, 1991. Alteraciones Hidroelectrolíticas en Pediatría, ediciones médicas del Hospital Infantil de México.
- WAXMAN B MENASHE; WALD W ROBERT; CAMERON DOUGLAS. Interacciones entre el sistema nervioso autónomo y la taquicardia en el ser humano., p. 153-194. KERR R. CHARLES; GRANT O. AUGUSTUS; WENGER L. THOMAS; STRAUSS C. HAROLD. Disfunción del nodo

sinusal., p. 201-218. PRYSTOWSKY N. ERIC; HEGER J. JAMES; LLOYD A. ELWYN; ZIPES DOUGLAS. Electrofisiología clínica de la taquicardia ventricular, p. 276-296. En: Clínicas Cardiológicas de Norteamérica. Arritmias II., ZIPES P. DOUGLAS., Ed. Nueva Editorial Interamericana., p. 390.

- WOLF R., CAMACHO A., SOUZA R., 2000. Eletrocardiografia computadorizada em cães. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 52, p. 610-5.
- XIAN-CHUM, Z.; SAN-XIA, W.; YAN, Z.; SHUN-YI, Z.; WEN-XIN, L., 2004. Identification and functional characterization of novel scorpion venom peptides with no disulfide bridge from *Buthus martensii*. *Peptides* 25, p. 143-150.
- YAROM R., BRAUN K., 1970. Cardiovascular effects of scorpion venom, morphological changes in the myocardium. *Toxicon.* 8, p. 41-6.
- YUGANDHAR B., RADHA K., SATTAR S., 1999. Insulin administration in severe scorpion envenomation. *J. Venom. Anim. Toxins.* 5, p. 200-19.

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1: TABLA DE RECOLECCIÓN INDIVIDUAL DE DATOS

<b>Alteración/ No rata</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>28</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
--------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

---

Piloerección

Hipoactividad

Disnea

Sialorrea

Lagrimeo

Tremor

Ataxia

Convulsiones

Incoordinación

Midriasis

ANEXO 2: FOTOGRAFÍAS DE LA SINTOMATOLOGÍA OBSERVADA EN LAS RATAS A CAUSA DEL VENENO DEL ESCORPIÓN *Centruroides margaritatus*



Figura 34: Convulsión de la rata expuesta al veneno de *C. margaritatus*

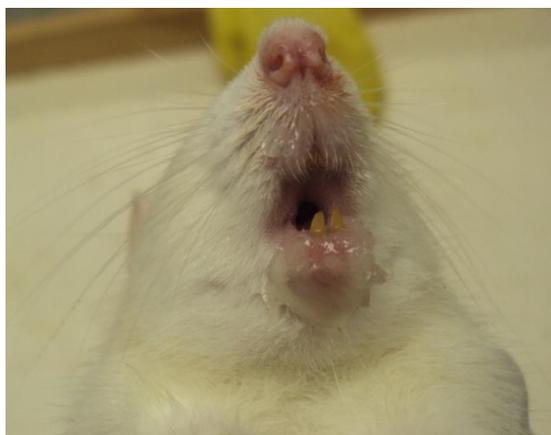


Figura 35: Sialorrea en la rata expuesta al veneno de *C. margaritatus*



Figura 36: Midriasis en la rata expuesta al veneno de *C. margaritatus*



Figura 37: Rigidez de las patas traseras (Hipoactividad) en la rata expuesta al veneno de *C. margaritatus*

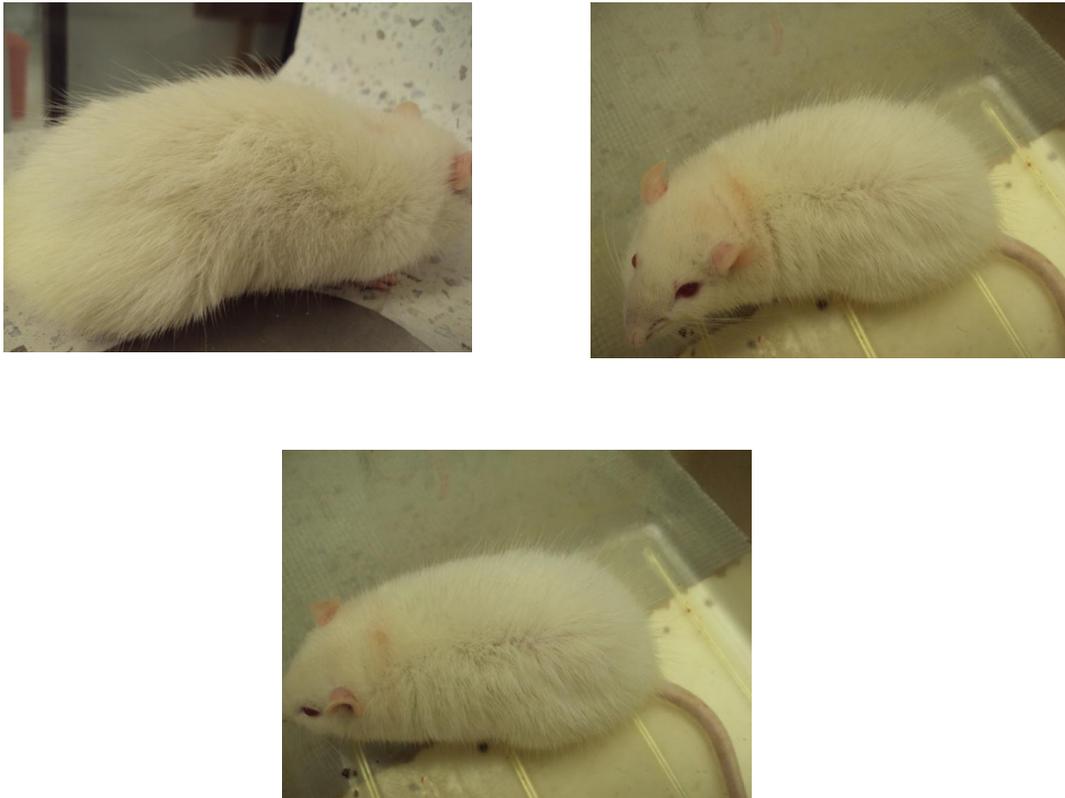


Figura 38: Piloerección en la rata expuesta al veneno de *C. margaritatus*