

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES CAUSADAS POR VENENO DE
ESCORPIONES EN LATINOAMÉRICA**



Erly Yicela Mera Ortiz

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN
PROGRAMA DE BIOLOGÍA
POPAYÁN
2022**

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES CAUSADAS POR
VENENO DE ESCORPIONES EN LATINOAMÉRICA**

Trabajo de Grado Monografía para optar al Título de Bióloga

Erly Yicela Mera Ortiz

Director:

Jimmy Alexander Guerrero Vargas

Asesora:

Karen Ángel Camilo

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

2022

Nota de aceptación

Aprobado

Director: _____
Jimmy Alexander Guerrero Vargas Ph.D.

Jurado: _____
Astrid Lorena Urbano Cano Ph.D.

Jurado: _____
Ivonne Carolina Bolaños Burgos M.Sc

Lugar y fecha de sustentación: Popayán, 01 de Diciembre de 2022

Dedicatoria

A mis padres

Luz Mary Ortiz Bolaños

Rubén Darío Mera Pacheco

Quienes me brindaron el cariño y apoyo para culminar mis estudios.

A mi director

Dr. Jimmy Alexander Guerrero

Por su excelente calidad humana y profesional

A mi Grupo de Investigación

GIHT (Grupo de Investigación Herpetológica y Toxinológica)

Porque con ellos eh adquirido el conocimiento aprendido y por su gran trabajo en equipo

A mi profesor

José Beltrán Vidal

Por brindarme la confianza en trabajos académicos y por el conocimiento que pude adquirir

A mis amigos

Por darme una voz de aliento.

Agradecimientos

El presente trabajo es resultado de una búsqueda rigurosa de información para comprender lo que hasta ahora hay en investigación cardiovascular generada por escorpionismo en Latinoamérica, y detallar el gran camino que falta por recorrer en investigación sobre escorpiotoxicidad. Este manuscrito es un pequeño aporte al conocimiento para comprender desde las bases, los mecanismos de envenenamiento y la complejidad que trae consigo a nivel sistémico. Quiero agradecer al Dr. Jimmy Guerrero Vargas, quien me acogió para ser mi tutor y por ser uno de los pioneros en investigación en este campo y a mi asesora Karen Ángel por su compromiso en mi trabajo. Agradecer a la Universidad del Cauca, mi institución formadora, como también al Departamento de Biología y la Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación-FACNED.

A mi Grupo de Investigación Herpetológica y Toxinológica - GIHT por impulsar las nuevas investigaciones en toxinología, por el conocimiento adquirido y por el gran trabajo en equipo.

Al Centro de Investigaciones Biológicas de la Universidad del Cauca - CIBUC por los espacios de aprendizaje y a su director el Dr. José Beltrán Vidal.

A mi familia (materna y paterna), mi madre mi padre y amigos.

RESUMEN

En la presente revisión se bibliográfica presentará el escorpionismo generado en Latinoamérica, se hablará de las generalidades del escorpionismo, distribución geográfica, composición molecular del veneno y mecanismos de acción del veneno. Las especies que están implicadas en eventos severos de escorpiotoxicidad, características cardiovasculares por envenenamiento escorpiónico y se tratara de establecer si de las especies mencionadas se ha podido establecer en la literatura algún efecto directo. Esto con el fin de poder aportar conocimiento sobre las especies más conocidas de envenenamientos y su sintomatología asociada, para facilitar mediante el conocimiento que el personal médico haga uso del tratamiento adecuado en envenenamientos severos, para disminuir las tasas de mortalidad generadas a nivel mundial y evitar el uso de viales de suero en casos que no son necesarios.

Contenido

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 9 |
| 2. JUSTIFICACIÓN | 11 |
| 3. TEORIA DE ESCORPIONES | 12 |
| 4. OBJETIVOS | 20 |
| Objetivo General: | 20 |
| Objetivos Específicos: | 20 |
| 5. MARCO TEORICO | 21 |
| Canales de Sodio (Na ⁺)..... | 23 |
| Las Subunidades Alfa (α)..... | 24 |
| Las Subunidades (β)..... | 25 |
| Toxinas de Escorpión Específicas a Canales de Sodio (Na ⁺) | 26 |
| Clasificación de las Alfa-Toxinas (α -Nasctxs) | 28 |
| Clasificación de las Beta-Toxinas Clásicas y (β-Nasctxs) Antiinsectos..... | 28 |
| Plegado Tridimensional de los Péptidos del Veneno de Escorpión..... | 28 |
| Estructura Tridimensional de las Toxinas de Na ⁺ | 29 |
| Canales de Potasio (K ⁺) | 30 |
| Clasificación de los Canales de Potasio (K ⁺)..... | 31 |
| Toxinas de Escorpión Específicas para Canales de Potasio (K ⁺) | 33 |
| Clasificación de las Toxinas Específicas para Canales de Potasio (K ⁺) | 33 |
| Neuroanatomía Funcional del Sistema del Dolor | 38 |
| Fisiopatología del Dolor..... | 40 |
| Efectos del Envenenamiento..... | 40 |
| 6. ANTECEDENTES | 45 |
| 7. MATERIALES Y METODOS | 47 |
| Selección de Artículos y Manejo de la Información | 48 |
| 8. RESULTADOS | 50 |
| Estudios que reportan Efectos cardiovasculares producidos por escorpionismo en América Latina | 50 |
| Comparaciones de las sintomatologías reportadas por picadura de especies de escorpión en América Latina..... | 58 |
| Establecer la especie de escorpión responsable de cardiotoxicidad reportada en cada país..... | 63 |
| Afecciones cardiotóxicas del veneno de escorpión que puedan tener un efecto directo o indirecto | 69 |

| | |
|-----------------------|----|
| 9. DISCUSIÓN..... | 78 |
| 10. CONCLUSIONES..... | 89 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA..... | 90 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. 1 Distribución geográfica mundial de los escorpiones. Tomada de (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a). | 14 |
| Figura 1. 2 Morfología general de los escorpiones (<i>Tityus sp.</i>) A la izquierda superior: vista lateral; izquierda inferior: vista dorsal; a la derecha superior: se muestra detalle de ojos y quelíceros; izquierda inferior: vista ventral. Fotografías tomadas a escorpión <i>Tityus sp.</i> | 15 |
| Figura 1. 3 Distribución geográfica y altitudinal del género <i>Centruroides</i> . <i>C. edwardsii</i> y <i>C. margaritatus</i> en Colombia. Tomado de Guerrero-Vargas et al., (2013) | 17 |
| Figura 1. 4 Distribución geográfica y altitudinal de especies del género <i>Tityus</i> . <i>T. asthenes</i> , <i>T. columbianus</i> , <i>T. forcipula</i> , <i>T. furhmanni</i> , <i>T. pachyurus</i> , and <i>T. aff metuendus</i> en Colombia. Tomado de Guerrero-Vargas et al., (2013)..... | 19 |
| Figura 1. 5 Representación esquemática de la organización transmembrana de la subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje (VGSC). Tomado de (Pedraza & Possani, 2013)..... | 25 |
| Figura 1. 6 Representación Esquemática de las subunidades de los canales de sodio (Na^+) activados por voltaje. Donde (A) corresponde a una electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS que ilustran las subunidades α y β de los canales de sodio. B) corresponde a un diagrama que representa las estructuras primarias de las subunidades de los canales iónicos activados por voltaje. Tomada de (W. A. Catterall, 2000)..... | 26 |
| Figura 1. 7 Representación esquemática de la estructura tridimensional de los péptidos del veneno de escorpión. Izquierda: toxinas KTxs y a la derecha: toxinas NaScTxS. Tomado de (Possani & Rodríguez de la Vega, 2006). | 29 |
| Figura 1. 8 Representación esquemática de la familia de los canales de K^+ de acuerdo a la estructura de sus subunidades. Tomado de (González et al., 2012).33 | |
| Figura 1. 9 Esquema de búsqueda de artículos científicos mediante los motores bibliográficos de la Universidad del Cauca..... | 49 |
| Figura 1. 10 Esquema propuesto del envenenamiento escorpiónico | 77 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1.1 Tabla comparativa de los síntomas reportados por envenenamiento escorpiónico en América Latina | 66 |
| Tabla 1.2 Algunos tratamientos sugeridos para manejo de escorpionismo..... | 78 |

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El contacto físico con los escorpiones puede resultar en picaduras, incidente definido como *Escorpionismo* (Juan Pablo Gómez, 2007). Estos accidentes escorpiónicos afectan a todo el mundo, con mayor intensidad en países como India, donde se reportan anualmente 1000 casos con una mortalidad de 50% en niños menores de 4 años, o Turquía y México, con 80.000 y 240.000 casos anuales (Pineda y Flórez, 2002). A pesar de las cifras reportadas por estos accidentes escorpiónicos, de las especies de escorpiones existentes a nivel mundial no todas poseen veneno, las especies más estudiadas son las son capaces de causar intoxicación al ser humano. Estas especies pertenecen principalmente a la familia Buthidae (Quintero-Hernández, Luna, & Rojas, 2017), algunos géneros que han sido estudiados corresponden a *Androctonus*, *Buthus*, *Leiurus* y *Parabuthus*, de las regiones de África, Turquía, Sur y Oeste de Asia, para Sur América *Tityus* y en México *Centruroides*, esta última es considerado a nivel mundial como una de las 7 regiones con alto riesgo de incidencia en picaduras junto con América Latina (J. P. Chippaux & Goyffon, 2008). En América Latina las especies de escorpión más estudiadas por los efectos de envenenamiento que causa pertenecientes a esta misma familia, corresponden al género *Centruroides* (C.) en América del Norte y el género *Tityus* (T.) en Sur América (Adolfo R De Roodt et al., 2003).

De la familia Buthidae, especies de escorpiones de interés toxicológico en medicina humana (Adolfo Rafael de Roodt, 2015), de las 1500-2000 especies descritas, algo más de 30 especies son comprobadas como peligrosas para el ser humano (Santos et al., 2016). Estas picaduras de escorpiones a nivel mundial generalmente terminan en signos locales, aunque las manifestaciones sistémicas graves tienen una tasa entre el 5-20% (Adolfo R De Roodt et al., 2003; Khattabi, Soulaymani-Bencheikh, Achour, & Salmi, 2011) se hacen más comunes en regiones tropicales y subtropicales como Norte de África, India, Oriente Medio, Centro y Sur América,

donde resultan ser un problema de salud pública (Cesaretli & Ozkan, 2010; Isbister & Saluba, 2014). Su picadura varía de acuerdo al tipo y severidad según la especie de escorpión con mayor toxicidad, neuromuscular para *Centruroides* en Arizona y México y cardiovascular para escorpiones procedentes del viejo mundo (Isbister & Saluba, 2014). Para *Tityus* un género del nuevo mundo predominan síntomas clínicos precedidos por eventos cardiovasculares similares a los que se presenta en las especies de escorpiones del Viejo Mundo, (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Fekih-Hassen, et al., 2015) y la letalidad es producida por el deterioro cardiovascular (disfunción cardíaca consecutiva a shock cardiogénico y / o edema pulmonar), que conlleva a formas severas de envenenamiento (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Mohamed, et al., 2015; Cesaretli & Ozkan, 2010; Elatrous et al., 2015).

Una vez se cause el envenenamiento por escorpión, las alteraciones hemodinámicas se dan en dos tiempos: la fase hiperdinámica, donde la presión arterial se eleva y hay mayor contractilidad del ventrículo izquierdo (VI), y la segunda fase conocida como la fase hipocinética, donde se disminuye la presión arterial y deterioro de la función sistólica del VI (Elatrous et al., 2015). La manifestación más grave de envenenamiento es el shock cardiogénico o edema pulmonar, en algunos casos suceden ambos y ocurre entre el 1 al 3% y es a nivel mundial la principal causa de mortalidad (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a). La mayor parte de la investigación sobre venenos de escorpión ha sido impulsada por el interés médico en las toxinas responsables del envenenamiento humano y, más tarde, por el uso de algunos componentes del veneno de escorpión como herramientas moleculares para el estudio de la función de los canales iónicos (Tytgat, Tytgat, Chandy, Garcia, & Gutman, 1999). Sin embargo existe un escenario incierto en cuanto a la epidemiología, principales especies causales, presentaciones clínicas, acceso adecuado al diagnóstico y por ende a buen tratamiento médico, debido a la escasez de estudios sobre el tema, especialmente en la Amazonía (Monteiro et al., 2019). Se ha demostrado en algunos estudios la eficacia del antiveneno cuando se aplica correctamente el tratamiento antiofídico, y por el contrario los casos fatales se producen en su mayoría por el manejo inadecuado del antiveneno (Adolfo R De

Roodt et al., 2003). Por lo tanto, este manuscrito trata de recoger los datos sobre envenenamiento escorpiónico en América Latina, con el fin de dar a conocer las especies que generan estos eventos de envenenamiento, los lugares más afectados por este incidente y la especie involucrada en ello, signos y síntomas clínicos que generan a nivel de miocardiopatías y si el envenenamiento causado puede llegar a ser directo o indirecto.

JUSTIFICACIÓN

El escorpionismo es un problema de salud pública a nivel mundial, aunque se desconoce el número exacto, aproximadamente ocurren 1,2 millones de picaduras con más de 3.250 casos mortales, (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b), se ha observado en todo el mundo, un número creciente de casos a lo largo del tiempo (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b) con mayor incidencia en países con climas tropicales y subtropicales (W. Lourenço & Ythier, 2013). Brasil, por ejemplo, aumenta cada año el número de casos, para el 2017 se notificaron 124.077 casos, lo que representa una incidencia de 59,7 casos / 100.000 habitantes (Monteiro et al., 2019); en la Amazonía brasileña la tasa de letalidad aumentó a 0.21%, donde la población infantil es la más afectada con una tasa de letalidad de 1.3%, siendo cuatro veces más alta que la de la población general (0.3%) (Monteiro et al., 2019); la cuenca del Amazonas como Colombia, las Guyanas y Venezuela, muestran las tasas de morbilidad y mortalidad más altas (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b) y en Ecuador en los últimos años se ha reportado los primeros casos de mortalidad por *Tityus asthenes*, sin embargo no se dispone de antídoto para escorpión en ese país (Borges, Morales, Loor, & Delgado, 2015).

América Latina comprende 26 países en aproximadamente 19,2 millones de km² desde México y las islas del Caribe en el norte hasta Argentina y Chile en el sur (Burhman, 2017). Las especies implicadas en estos envenenamientos en América Latina se atribuyen a 2 géneros específicos, *Centruroides* y *Tityus* (Dehesa-Dávila

& Possani, 1994) y la principal causa de mortalidad a nivel mundial se atribuye al shock cardiogénico o edema pulmonar (Bouaziz et al., 2008; J. P. Chippaux & Goyffon, 2008; Isbister & Saluba, 2014) síntomas clínicos precedidos por eventos cardiovasculares, predominantes en el género *Tityus* (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Fekih-Hassen, et al., 2015) y la insuficiencia cardíaca puede resultar de la liberación masiva de catecolaminas, daño miocárdico inducido por el veneno o isquemia miocárdica (Bouaziz et al., 2008).

Los efectos tóxicos del envenenamiento por escorpión se deben a una liberación masiva de neurotransmisores autónomos (Cupo., et al 2015) y los síntomas clínicos por envenenamiento escorpiónico varían desde manifestaciones locales leves, y puede llegar hasta envenenamiento sistémico grave (Isbister & Saluba, 2014). La letalidad varía de acuerdo a la especie y se debe a la alta especificidad en las toxinas de escorpiones (Argote-aramendiz, Patiño Mesa, & Chica Londoño, 2015) por ello el tratamiento con antivenenos resulta ser muy complejo (J. P. Chippaux & Goyffon, 2008). Además de que la producción de antivenenos se limita a pocas especies, las inmunoglobulinas en la amazonia brasileña por ejemplo provienen de *T. serrulatus* y las especies endémicas no están incluidos dentro de esta producción (Vasques et al., 2020), lo que genera un escenario incierto en el uso adecuado del tratamiento (Monteiro et al., 2019) y la efectividad del antiveneno para neutralizar las toxinas responsables de envenenamiento por las especies (Vasques et al., 2020). Por lo tanto, este manuscrito quiere dar a conocer las posibles causas que generan los eventos típicos de envenenamiento mediante una revisión de los temas a nivel cardiovascular y así poder aportar una visión de lo que puede suceder en casos graves de escorpionismo, y los posibles eventos clínicos que sean en lo posible predecibles para poder aplicar el tratamiento adecuado.

TEORIA DE ESCORPIONES

Generalidades de los Escorpiones

El nombre escorpión proviene (del latín, scorpio, onis) o alacrán (del árabe hispánico al'aqráb o del árabe clásico, aqrab) (Adolfo Rafael de Roodt, 2015). Son invertebrados terrestres que pertenecen al phylum artrópoda, subphylum chelicerata, clase arácnida, orden escorpionida. Se cree que durante el carbonífero sus ancestros, marinos poblaron la tierra aproximadamente hace unos 350 millones de años, y a pesar de las transformaciones geoclimáticas, siguen manteniéndose al menos fenotípicamente, guardando relación con sus ancestros, pero con grandes cambios a nivel de su fisionomía respiratoria y locomoción (Saldarriaga & Otero, 2000).

Distribución Geográfica de los Escorpiones

Los escorpiones se encuentran distribuidos en casi todos los continentes del planeta, aunque la mayoría de las especies se restringen a las regiones tropicales y subtropicales, (Adolfo Rafael de Roodt, 2015) (**ver figura 1.1**), su rango altitudinal va desde el nivel de mar hasta los 5000 msnm, pero la mayor concentración de especies está entre los 0 y 2000 msnm. (Flórez, 2001). El orden escorpiones está conformado por 9 familias, aunque podría aumentar hasta 20, según estudios realizados por Lourenço en 1998 y 2000. En Colombia se encuentran representadas cuatro familias: Buthidae, Chactidae, Diplocentridae e Ischnuridae (Flórez 1990; Flórez & Sánchez 1995; Lourenço 1997; Flórez 2001). La familia Buthidae es la de mayor importancia médica en el mundo; en el país está representada por seis géneros, uno de ellos, *Tityus* que cuenta con 30 especies, son los de mayor importancia médica (Rojas et al., 2019).

Distribución Mundial de los Escorpiones

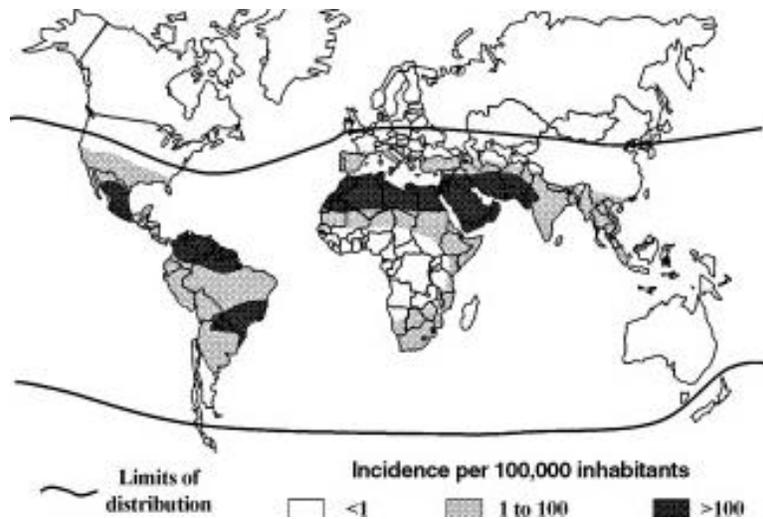


Figura 1. 1 Distribución geográfica mundial de los escorpiones. Tomada de (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a).

Morfología de los Escorpiones

El cuerpo de los escorpiones se compone de un exoesqueleto quitinoso y apéndices articulados (**Figura 1.2**), está formado por dos partes: el prosoma y el opistosoma, tronco y abdomen respectivamente. En el prosoma, entre una de sus partes se encuentran los pedipalpos, con función de aprehensión, y los quelíceros, para triturar alimentos; hacia el opistosoma conformado por el mesosoma, región media del abdomen cubierta de placas y el metasoma, estructura cilíndrica alargada (cola), la cual está conformada por el telson, que contiene las glándulas productoras de veneno y el aguijón inoculador de veneno (Zhao, Shu, & Feng, 2016) con función de defensa y alimentación.

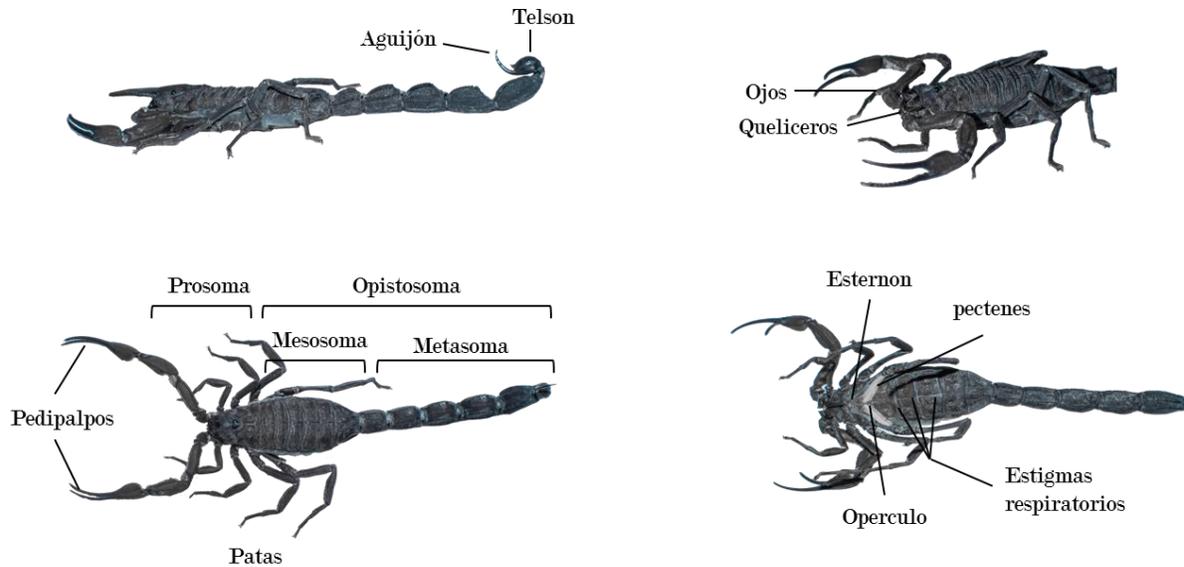


Figura 1. 2 Morfología general de los escorpiones (*Tityus sp.*) A la izquierda superior: vista lateral; izquierda inferior: vista dorsal; a la derecha superior: se muestra detalle de ojos y quelíceros; izquierda inferior: vista ventral. Fotografías tomadas a escorpión *Tityus sp.*

¿Qué es el Escorpionismo?

El contacto físico entre los seres humanos y los escorpiones suele resultar en picaduras, incidente definido como *Escorpionismo*, (Juan Pablo Gómez, 2007). Es la enfermedad causada en seres humanos por la picadura de un escorpión que dependiendo de la gravedad de la picadura, puede producir un fallo multiorgánico y la muerte (Guerrero-vargas, Rodríguez Buitrago, Florez, Ayerbe, & Beltran, 2015). En los estudios realizados sobre escorpionismo, éste accidente se presenta en todos los continentes, pero en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, son un problema de salud pública (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b).

Escorpionismo en Colombia

Colombia por ser un país que alberga una alta abundancia y diversidad de escorpiones potencialmente venenosos, (Gómez, 2011) ha demostrado que los departamentos que reportaron casos fatales, corresponden a los que se ubican en el valle del río Magdalena, como Puerto Boyacá (Boyacá); La Dorada (Caldas); Honda, Melgar, Guamo y Ortega (Tolima); Neiva, Aipe y Villavieja (Huila) y en

Girardot (Cundinamarca) (Valderrama, 2010). Cinco géneros de la familia Buthidae, escorpiones de importancia medica en el mundo se distribuyen en el país (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b; Santos et al., 2016); ellos son: *Ananteris* con 13 especies, *Centruroides* con cuatro especies, *Microtityus* con dos especies, *Rhopalurus* con una especie y *Tityus* con 29 especies Tomado de (Guerrero-vargas et al., 2015). *Tityus* es considerada como altamente peligrosas debido a que excede los 5 cm de longitud (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008b; Gómez C, 2011). Las especies implicadas en escorpionismo severo en Colombia corresponden a siete especies, dentro de los que se encuentran *C.edwardsii*, *C. margaritatus*, *T. asthenes*, *T. forcipula*, *T. fuhrmanni*, *T. pachyurus* y *T. n. sp. aff. metuendus*, y *T. columbianus* que está clasificado como una especie peligrosa (Guerrero-vargas et al., 2015); en consecuencia es un problema de salud desatendido. De los géneros representados en Colombia que son catalogados como peligrosos a la salud humana *Centruroides* y *Tityus* (Juan P Gómez et al., 2010) se distribuyen en los bosques secos de los valles andinos de los ríos Magdalena y Cauca y en la región del Caribe (Guerrero-vargas et al., 2015).

Especies del género *Centruroides*

El género *Centruroides* (C.) con aproximadamente 40 especies se distribuye al sur de América del Norte, América Central y el Caribe, su área de distribución se extiende meridionalmente hasta Ecuador y el norte de Perú, donde se distribuyen cinco especies. Para Colombia existen cuatro especies de este género; dos de las cuales son peligrosos para la salud humana; *C. edwardsii* que se distribuye en el Caribe y en el Valle del río Magdalena (norte y centro-este de Colombia), y *C. margaritatus* ubicado en el valle del río Cauca (suroeste) de Colombia (Guerrero-vargas et al., 2015)

Geographical and altitudinal distribution of dangerous scorpions in Colombia.

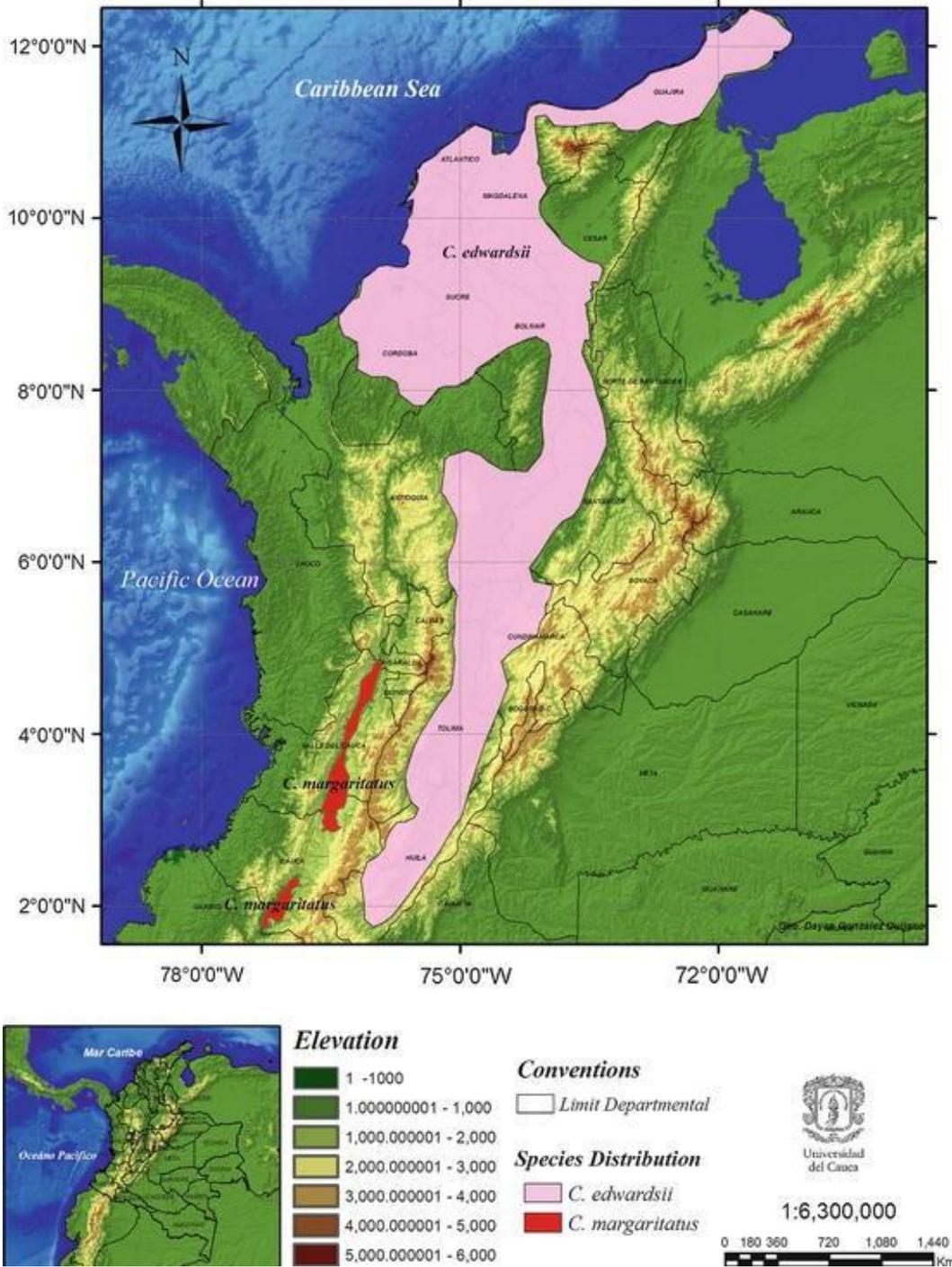


Figura 1.3 Distribución geográfica y altitudinal del género *Centruroides*. *C. edwardsii* y *C. margaritatus* en Colombia. Tomado de Guerrero-Vargas et al., (2013)

Especies del Género *Tityus*

Las especies del género *Tityus* que pueden generar envenenamiento grave corresponden al subgénero *Atreus* (W. R. Lourenço, 2016) de ellas se encuentran *Tityus (Atreus) asthenes*, distribuida a lo largo de la costa del Pacífico Colombiano; *Tityus (Atreus) forcípula*, ubicada en las regiones montañosas de la cordillera central y occidental de los Andes en el suroeste de Colombia, abarca los departamentos de Caldas, Quindío, Risaralda, Valle del Cauca y Cauca; *Tityus (Atreus) fuhrmanni*, limitada al departamento de Antioquia (noroeste de Colombia), en la ciudad de Medellín y sus alrededores; *Tityus (Atreus) pachyurus*, Habita los bosques secos en el sector medio del Valle del río Magdalena (centro de Colombia), a lo largo de los departamentos de Tolima, Cundinamarca, Boyacá, Antioquia y Huila; *Tityus (Atreus) n. sp. aff. Metuendus*, habita al sur de Colombia en el área urbana de la ciudad de Popayán (Cauca); y *T. columbianus* perteneciente al subgénero *Archaeotityus* que aunque su veneno no causa envenenamiento severo presenta alta incidencia de picaduras por lo que se incluye dentro de las especies peligrosas, se distribuye en la región andina de Colombia, entre los 2.200 y los 2.800 msnm presenta poblaciones sexuales en el departamento de Boyacá y partenogenéticas en Cundinamarca (Guerrero-vargas et al., 2015).

Geographical and altitudinal distribution of dangerous scorpions in Colombia.

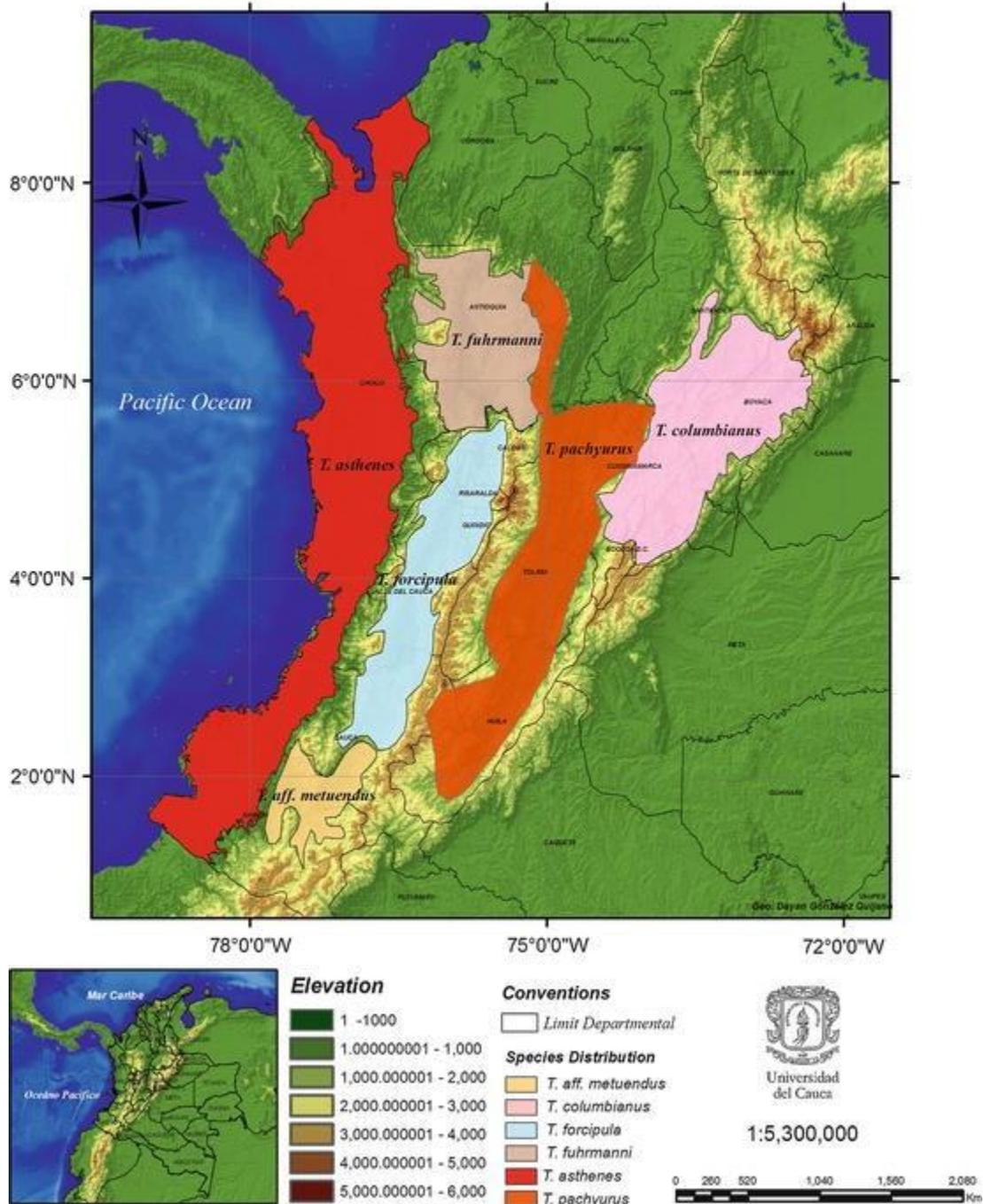


Figura 1. 4 Distribución geográfica y altitudinal de especies del género *Tityus*. *T. asthenes*, *T. columbianus*, *T. forcipula*, *T. fuhmanni*, *T. pachyurus*, and *T. aff metuendus* en Colombia. Tomado de Guerrero-Vargas et al., (2013)

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Realizar una monografía sobre los efectos cardiovasculares del escorpionismo en Latinoamérica

Objetivos Específicos:

- Comparar las diferentes sintomatologías reportadas en la revisión bibliográfica
- Establecer la especie de escorpión responsable de cardiotoxicidad reportada en cada país
- Revisar si los efectos cardiotóxicos del veneno de escorpión son directos o indirectos

MARCO TEORICO

Existen en el mundo aproximadamente 1500 especies de escorpiones distribuidos en 18 familias, (Prendini & Wheeler, 2005) de ellas 30 son potencialmente peligrosas para el ser humano y la mayoría pertenecen a la familia Buthidae con aproximadamente 80 géneros distribuidos tanto en el viejo como en el nuevo mundo, menos de una docena de ellos son los responsables de los envenenamientos graves y se cree que posiblemente a su tamaño se deba que una especie sea peligrosa, como por ejemplo géneros considerados peligrosos como *Tityus*, *Leiurus*, probablemente *Androctonus*, *Centruroides*, *Buthus* y otros superan los 5 cm de longitud (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a).

El veneno de los escorpiones se produce en la glándula de veneno ubicada en el telson, esta vesícula rodeada de una capa muscular estriada regula la cantidad de veneno a inocular, la dosis administrada influye en la intensidad o variación de los síntomas y puede ocurrir que en la picadura no se inocule veneno, a esto en la literatura se le denomina picaduras “blancas o secas” (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a), o por el contrario cuando se inocula veneno, la letalidad varía de acuerdo a la especie, donde la dieta de la especie ha jugado un papel importante en la coevolución presa-depredador que ha generado una gran variabilidad en los venenos, produciendo una alta especificidad en las toxinas (Argote-aramendiz et al., 2015) y es por ello que un tratamiento con antiveneno eficaz es complejo debido a su polimorfismo (J. P. Chippaux & Goyffon, 2008). Una vez inoculado el veneno, este va directamente al tejido subcutáneo y rara vez al espacio endovenoso, se distribuye en los tejidos y órganos y permanece dentro del cuerpo entre 4 a 13 horas antes de su eliminación (Ayerbe S, 2008).

La composición del veneno lo conforman una mezcla de sustancias, como sales inorgánicas, aminoácidos libres, péptidos y proteínas, principalmente enzimas y toxinas (componentes de mayor concentración) incluso mayor que la de muchas serpientes (Ayerbe S, 2008; Quintero-hernández, Jiménez-vargas, Gurrola, Valdivia, & Possani, 2013) contiene también mucopolisacáridos, hialuronidasa y

fosfolipasa en pequeñas cantidades, acetilcolinesterasa, serotonina, histamina, inhibidores de la proteasa, liberadores de histamina y neurotoxinas, estas últimas son los componentes más importantes del veneno, los cuales están formados por polipéptidos unidos por 4 puentes disulfuro y en cada especie de escorpión estas difieren en su composición (Sofer, 1995). Los efectos farmacológicos de todo el veneno sugieren actividades colinérgicas y adrenérgicas, así como un efecto directo sobre la membrana subsináptica (Sofer, 1995). Los péptidos presentes en el veneno también modulan la funcionabilidad de los canales iónicos de células excitables y no excitables (Quintero-hernández et al., 2013) algunos por ejemplo, afectan el mecanismos de activación de los canales de sodio en las membranas neuronales durante la despolarización, generando un lento influjo del sodio a la célula, y por consecuencia disminuye la duración del potencial de acción (Sofer, 1995); Otros péptidos producen apertura espontánea de los canales de sodio, generando un estado de hiperexcitabilidad de la membrana, produciendo disparos incontrolados y repetitivos de los axones (Argote-aramendiz et al., 2015) y otras neurotoxinas tienen efectos en canales de potasio, cloro y calcio tipo L (García, Hanner, & Kaczorowski, 1998). Este fenómeno conlleva la liberación masiva de neurotransmisores (catecolaminas, acetilcolina) en las brechas sinápticas y la unión neuromuscular, desencadenando actividad neuromuscular excesiva y disfunción autonómica (Argote-aramendiz et al., 2015; Vatanpour, Rowax, & Harvey, 1993).

Para comprender como se da el mecanismo de respuesta frente a las toxinas se ha realizado una clasificación de acuerdo al tipo de canal que esté afectando, para ello se han seleccionado 4 criterios de clasificación: el canal iónico involucrado ya sea (sodio, potasio, calcio o cloro), receptor específico al que se une la toxina, estructura tridimensional de la toxina y el tipo de respuesta inducida (activación / inactivación del receptor) (Quintero-hernández et al., 2013). Las toxinas presentes en el veneno con capaces de modular la función de los canales iónicos, las cuales conllevan a los síntomas de envenenamiento conocidos. (Quintero-hernández et al., 2013; Rodríguez de la Vega, Vidal, & Possani, 2013).

Los venenos de escorpión han proporcionado a los investigadores varias familias moduladoras de canales iónicos. Estas familias se pueden clasificar de acuerdo al tamaño de los péptidos, apariencia cronológica, toxicidad para los seres humanos o especificidad del canal iónico. De acuerdo al último criterio, estos péptidos se pueden dividir en cuatro familias: la familia 1 contiene péptidos de 60 a 70 aminoácidos unidos por cuatro puentes disulfuro que modulan la actividad del canal de Na⁺; la familia 2 comprende péptidos de cadena corta y larga (30-40 y 60-64 aminoácidos, respectivamente) con tres o cuatro puentes disulfuro que bloquean los canales de K⁺; la familia 3 contiene péptidos similares a las insectotoxinas de cadena corta de ~ 36 aminoácidos con cuatro puentes disulfuro que posiblemente inhibe los canales de Cl⁻ y la familia 4 incluye péptidos que modulan los canales de Ca²⁺ sensibles a la rianodina (Srinivasan et al., 2002; Tytgat et al., 1999).

Canales de Sodio (Na⁺)

Los canales de sodio (Nav) son proteínas transmembrana que permiten el paso de iones de sodio a través de la membrana celular y se expresan generalmente en células excitables como neuronas, células secretoras y miocitos (Hernández-plata, 2012), su función principal es dar inicio a los estímulos eléctricos denominados potenciales de acción y propagarlos para transmitir la información entre las células. (W. Catterall, Goldin, & Waxman, 2006). Los canales de sodio lo conforman una subunidad principal α (~260 kDa) donde se forma el poro y por donde transitan los iones sodio en respuesta a despolarizaciones del potencial de membrana y 1 o 2 subunidades secundarias β 1 (36 kDa) y β 2 (33 kDa) cuya función consiste en modular el tráfico y las propiedades biofísicas de la subunidad principal (W. A. Catterall, 2000). Los canales de sodio en el sistema nervioso central y el corazón del adulto contienen las subunidades β 1 a β 4, mientras que los canales de sodio en el músculo esquelético del adulto tienen solo la subunidad β 1 (W. A. Catterall, 2000)

Las Subunidades Alfa (α)

En canales iónicos activados por voltaje las principales subunidades se expresan en las células como un complejo proteico específico y pueden ser una o varias pero influyen en la activación, inactivación o modulación de las subunidades principales cuando se coexpresa en células heterólogas. (L. Isom, De Jongh, & Catterall, 1994)

La subunidad α formadora de poros es suficiente para la expresión funcional, sin embargo la cinética y la dependencia del voltaje de la compuerta son modificadas por las subunidades β , estas subunidades auxiliares juegan un papel muy importante en la localización del canal y la interacción con otras moléculas, y del medio tanto intracelular como extracelular. Las subunidades α están constituidas por cuatro dominios homólogos (I-IV) (**Figura 1.5**), cada uno contiene seis hélices α transmembrana (S1-S6) y un bucle de poro adicional ubicado entre los segmentos S5 y S6. Los bucles de los poros recubren la entrada exterior y estrecha del poro, mientras que los segmentos S5 y S6 recubren la salida interior más ancha del poro. Los segmentos S4 en cada dominio contienen residuos de aminoácidos cargados positivamente en cada tercera posición. Estos residuos sirven como cargas de entrada y se mueven a través de la membrana para iniciar la activación del canal en respuesta a la despolarización de la membrana. El bucle intracelular corto que conecta los dominios homólogos III y IV sirve como puerta de inactivación, se pliega en la estructura del canal y bloquea el poro desde el interior durante la despolarización sostenida de la membrana (W. Catterall et al., 2006). Hasta ahora se han caracterizado nueve subunidades α (Nav1.1-Nav1.9), cada una codificada por un gen distinto. (W. A. Catterall, 2000)

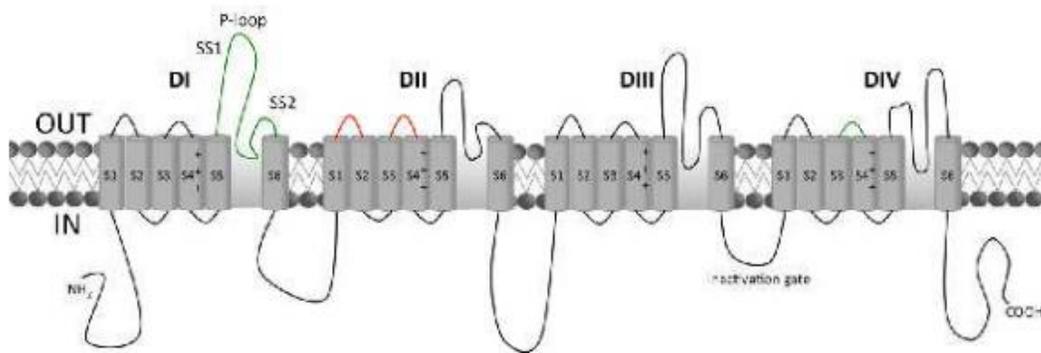


Figura 1. 5 Representación esquemática de la organización transmembrana de la subunidad α del canal de sodio dependiente de voltaje (VGSC). Tomado de (Pedraza & Possani, 2013)

Las Subunidades (β)

Las subunidades β del canal de sodio está constituida por un grupo de moléculas de adhesión celular $\beta 1$, $\beta 1A$, $\beta 2$ y $\beta 3$ (CAM), son proteínas transmembrana con topología de tipo I: tienen un extremo amino extracelular, un segmento transmembrana único y un extremo carboxilo intracelular (Lori L Isom, 2001) (**Figura 6**). El extremo amino puede modular la actividad de la subunidad α , además de interactuar con otras proteínas y establecer complejos de adhesión con células adyacentes y con la matriz extracelular (W. A. Catterall, 2000). se conocen cuatro genes que codifican para subunidades auxiliares β de canales de sodio Nav $\beta 1$ a Nav $\beta 4$ (W. A. Catterall, 2000).

La Coexpresión de la subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$ acelera la activación del canal a velocidades normales (Isom et al., 1992, 1995; Bennett et al., 1993; Schreibmayer et al., 1994). El efecto de la subunidad $\beta 1$ está mediada por el pliegue similar a inmunoglobulina en el dominio extracelular que es suficiente para modular la compuerta del canal (L. L. Isom et al., 1995). Un estudio indica que el bucle se encuentra hacia el lado extracelular del segmento transmembrana IVS6 como un punto importante de interacción de la subunidad $\beta 1$. Esta integración permite

modular la activación del canal y el acoplamiento a la inactivación rápida a través de un mecanismo desconocido. En las moléculas de adhesión celular, los pliegues de tipo inmunoglobulina se unen a proteínas extracelulares y, por tanto, influyen en la migración neuronal, la extensión axonal y las interacciones con el sustrato y otras células (W. A. Catterall, 2000).

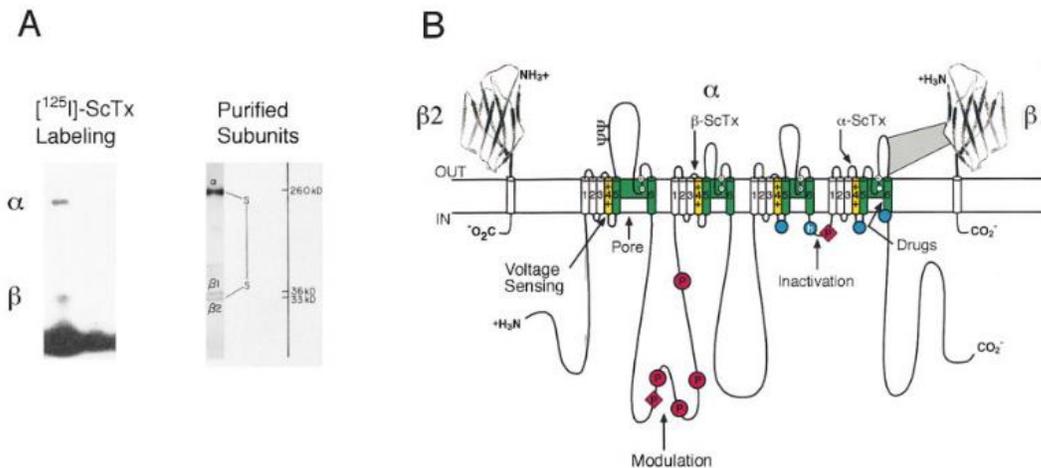


Figura 1. 6 Representación Esquemática de las subunidades de los canales de sodio (Na⁺) activados por voltaje. Donde (A) corresponde a una electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS que ilustran las subunidades α y β de los canales de sodio. B) corresponde a un diagrama que representa las estructuras primarias de las subunidades de los canales iónicos activados por voltaje. Tomada de (W. A. Catterall, 2000).

Toxinas de Escorpión Específicas a Canales de Sodio (Na⁺)

Las toxinas más importantes son las que se unen a los canales de sodio, están formadas por polipéptidos entre 61 a 76 residuos de aminoácidos fuertemente unidos por cuatro puentes disulfuro. A pesar de que la estructura primaria de las toxinas de escorpión puede ser muy diferente se ha encontrado que la estructura tridimensional de las toxinas tienen un motivo estructural constante en todas ellas,

que consiste en uno o dos segmentos cortos de α -hélice más una hoja β de triple cadena, conectados por regiones variables que forman bucles (giros) (Possani, Becerril, Delepierre, & Tytgat, 1999). Actualmente se clasifican en 2 tipos dependiendo de sus efectos fisiológicos y propiedades de unión, se encuentran las alfa-toxinas (α -NaScTxs) que se unen al sitio del receptor 3 en la superficie extracelular del canal e inactivan el potencial de cierre del canal de sodio, sin modificar el potencial de apertura; actúan solo cuando el canal está abierto y por ello se conocen como “dependientes del potencial” la principal consecuencia es una fuerte despolarización de la membrana, seguida por segunda vez por una pérdida de excitabilidad (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a; Possani et al., 1999) y las segundas son las beta-toxinas (β -NaScTxs) de escorpiones neotropicales que se unen al sitio del receptor 4 y desplazan el umbral de activación del canal a potenciales de membrana más negativos revisado de (Quintero-hernández et al., 2013) y cuya actividad es independiente del potencial de membrana (J.-P. Chippaux & Goyffon, 2008a). Estas toxinas a su vez pueden dividirse de acuerdo a sus actividades farmacológicas; en las α -toxinas se pueden distinguir las α -toxinas altamente activas en mamíferos o insectos, así como las toxinas de dique y para las β -toxinas se incluye las toxinas activas en mamíferos y, como grupo separado, las toxinas excitadoras y depresoras activas exclusivamente en insectos. Todas estas toxinas poseen 4 puentes disulfuro y comparten 15 residuos similares que no son de cistina, por lo tanto su estructura 3D está muy conservada, y comprende una hélice α y una lámina β de triple cadena. Las vueltas de esta estructura más expuestas al disolvente son propensas a inserciones o deleciones y, en consecuencia, corresponden a las regiones más estructuralmente variables de las toxinas (Gordon, Savarinl, Gurevitz, & Zinn-justin, 1998).

La unión de las toxinas α a su sitio receptor específico en los canales de sodio se ve reforzado de manera cooperativa por la unión de toxinas alcaloides, como la veratridina. En las células nerviosas y musculares de los vertebrados, la unión de las toxinas depende del potencial de membrana: la afinidad disminuye con la despolarización de la membrana; por el contrario, las β -toxinas se unen a un sitio

receptor distinto en los canales de sodio de una manera potencial independiente y su unión no es modificada por la veratridina revisado de (Gordon et al., 1998)

Clasificación de las Alfa-Toxinas (α -Nasctxs)

Las α -NaScTx fueron descritas para en el “Viejo Mundo” (África y Asia), y tiempo después para los escorpiones del “Nuevo Mundo” (América) (Gordon, Zilberberg, & Gilles, 2003) se subdividen en 3 grupos dentro de las que están las α -toxinas clásicas, las α -NaScTX anti-insectos y las toxinas similares a α . Las α -toxinas clásicas, toxinas altamente activas en mamíferos, activas sólo en los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) de mamíferos con alta afinidad (K_d en el rango de 0,2 a 5 nM) por los sinaptosomas del cerebro de rata; las α -NaScTX anti-insectos, son activos solo en VGSC de insectos, se unen con gran afinidad a preparaciones neuronales de insectos y las toxinas similares a α , son activas tanto en VGSC de insectos como de mamíferos (Gordon et al., 1998).

Clasificación de las Beta-Toxinas Clásicas y (β -Nasctxs) Antiinsectos

De acuerdo a estudios realizados por Rodríguez de la Vega y Possani, 2005 las β -NaScTx se clasifican en cuatro grupos, β -toxinas antimamíferos que se encuentran exclusivamente en escorpiones del género *Centruroides* (Cn2 de *Centruroides noxius* y Css4 de *Centruroides suffusus suffusus*), β -toxinas activas en canales Na_v tanto de insectos como de mamíferos (Ts1 de *Tityus serrulatus* y Lqh β 1 de *Leiurus quinquestriatus hebraeus*), toxinas β excitadoras selectivas antiinsectos (AahIT de *Androctonus australis Hector* y Bj-xtrIT de *Hotentota judaica*) induce parálisis por contracción en larvas de mosca y toxinas depresoras selectivas anti-insectos (LqhIT2 de *Leiurus quinquestriatus hebraeus*) que inducen parálisis flácida una vez es inyectado la dosis de veneno (Pedraza & Possani, 2013).

Plegado Tridimensional de los Péptidos del Veneno de Escorpión

Los péptidos caracterizados hasta el momento de veneno escorpiónico presentan en su mayoría gran cantidad de aminoácidos básicos y residuos de Cys, que le confieren estabilidad a la estructura con tres o cuatro puentes disulfuro. Los emparejamientos de Cys más comunes unen la secuencia de consenso Cys $i..Cys_{i+4}$, plegada en un segmento de hélice α , con el par Cys $j..Cys_{j+2}$ de una estructura de cadena β extendida, a esta disposición estructural se le conoce como el motivo $\alpha\beta$ estabilizado con cisteína (motivo CS $\alpha\beta$) y el núcleo mínimo de este motivo estructural está constituido por una topología $\alpha\beta\beta$ pero puede contener hebras o hélices adicionales. Este plegamiento está presente tanto para los KTx, cadenas cortas estabilizados con 3 o 4 disulfuros como para los NaScTx, cadenas largas estabilizadas con 4 disulfuros (Possani et al., 1999); el motivo CS $\alpha\beta$ lo adoptan otros individuos en sus péptidos como algunas Toxinas que afectan a los receptores de ryanodina y κ -KTx (revisado de (Possani et al., 1999; Possani & Rodriguez de la Vega, 2006)).

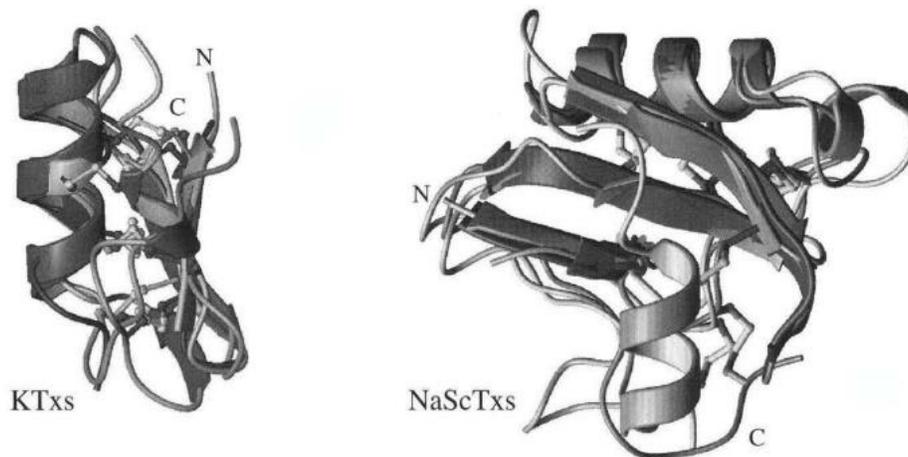


Figura 1. 7 Representación esquemática de la estructura tridimensional de los péptidos del veneno de escorpión. Izquierda: toxinas KTx y a la derecha: toxinas NaScTx. Tomado de (Possani & Rodriguez de la Vega, 2006).

Estructura Tridimensional de las Toxinas de Na⁺

Los péptidos de "cadena larga" entre 61 a 76 residuos de aminoácidos generalmente son específicos para los canales de Na^+ y a muchos de los venenos ya se conoce la estructura tridimensional exacta y los receptores a los que se unen (Possani & Rodríguez de la Vega, 2006). El motivo de estructura secundaria común comprende una hélice α y una lámina β antiparalela de tres hebras, (Gordon et al., 1998) La estructura central la conforman seis cisteínas que forman tres puentes disulfuro conservados, dos de ellos unen la hélice α a la tercera hebra de la hoja β ; el tercero une el bucle grande que se encuentra entre la primera hebra β y la hélice α con la segunda hebra β y un cuarto puente disulfuro estabiliza la conformación de la región C-terminal: une la cadena C-terminal al bucle grande que se encuentra entre la primera hebra β y la hélice α en la mayoría de las toxinas, y a la segunda hebra β en la toxinas excitadoras anti-insectos, este último puente está más expuesto a disolventes que los otros tres y muestran varias conformaciones en algunas estructuras de toxinas (Gordon et al., 1998; Mouhat, Jouirou, Mosbah, De Waard, & Sabatier, 2004; Possani et al., 1999). La estructura tridimensional muy conservada comprende una hélice α y láminas β antiparalelas de tres o cuatro hebras (Gordon et al., 1998) que están conectadas por bucles irregulares expuestos al disolvente y estabilizados por cuatro puentes disulfuro conservados. Las familias de pliegues de toxina del escorpión incluyen la familia $\beta\alpha\beta\beta$ y la familia $\beta\alpha\alpha\beta\beta\alpha$

Canales de Potasio (K^+)

El motivo estructural de los dominios homólogos del canal de sodio es el punto de partida para la construcción de los canales de potasio y calcio dependientes de voltaje ((W. A. Catterall, 2000). Los canales de potasio es la familia más grande y diversa de canales iónicos (Gutman et al., 2005) con aproximadamente 70 canales, cada uno con funciones diferentes codificados en genes de mamíferos. Estos canales son activados por la despolarización de la membrana y la despolarización en células excitables generada durante un potencial de acción, induce la apertura de los canales K_v , con lo que se produce un eflujo de K^+ que repolariza la membrana y termina con dicho potencial; de tal forma, los canales de K_v son responsables de

regular la duración y frecuencia de los potenciales de acción (Hille, n.d.; Huang & Jan, 2014). Los canales de K⁺ dependientes del voltaje son conjuntos tetraméricos y comparten una región de poro extremadamente bien conservada (Moulton, Attwood, Parry-Smith, & Packer, 2016). La rigurosa selectividad de estos canales se debe a los aminoácidos ubicados en la región de los poros, cuya secuencia característica es T/SXGXGX (González et al., 2012). Están conformados por tres familias diferentes de canales de K⁺: (a) rectificadores internos, Kir; (b) la familia de cuatro segmentos TM de dos poros, K_{2P}; (c) los seis canales de K⁺ de segmentos TM (S1-S6) con un dominio de poro (S5-P-S6) que incluyen la subfamilia de canales activados por voltaje, K_v1.x a K_v4.x y dentro de esta familia se agrega la subfamilia Slo; y la familia SK activada con Ca²⁺ (Goldstein et al., 2005; González et al., 2012; Gutman et al., 2005; Kubo et al., 2005; Moulton et al., 2016).

Los canales de potasio actuales conservan la estructura del canal de K⁺ primitivo que consta de un tetrámero compuesto por cuatro subunidades idénticas que constan de dos dominios transmembrana (TM) conectados por una región de poros, en la que reside el filtro de selectividad de iones, a pesar de conservar la estructura primitiva, existe una gran diversidad en los canales de potasio (González et al., 2012)

Clasificación de los Canales de Potasio (K⁺)

Los canales de potasio se han clasificado en tres clases estructurales (I) la familia del rectificador interno (Kir) conformada por dos segmentos Transmembrana (TM) unidos entre ellos por el dominio formador de poros. Los canales Kir en los mamíferos, están codificados por 15 diferentes genes agrupados en 7 subfamilias, Kir1.x a Kir7.x; los canales de K⁺ rectificadores internos tienen aminoácidos cargados negativamente en la pared del poro citoplásmico que desempeñan papeles críticos para la rectificación interna (Kubo et al., 2005). (II) la familia de canales de K⁺ de dos poros y cuatro segmentos TM (K_{2P}), este grupo tiene la particularidad de que sus subunidades se ensamblan como dímeros. Se han

encontrado quince genes diferentes de esta familia en mamíferos y, sorprendentemente, esta clase de canales tiene 46 genes en el gusano *Caenorhabditis elegans*; (III) los seis canales de K⁺ de segmentos TM (S1-S6) con un dominio de poro (S5-P-S6) que incluyen la subfamilia de canales activados por voltaje, las subfamilias KCNQ y subfamilia ether-a-go-go (Eag) (Goldstein et al., 2005; Gutman et al., 2005; Kubo et al., 2005; Moulton et al., 2016)

La familia de canales activados por voltaje (K_v) se caracterizan por contener un dominio sensorial de voltaje (VSD; S1-S4) en el cual el S4 contiene aminoácidos cargados positivamente que constituyen los elementos sensores de voltaje, están conformados por K_v1.x a K_v4.x que corresponden a los canales Shaker, Shab, Shaw y Shal, respectivamente; la subfamilia K_v1.x (Shaker) consta de ocho genes diferentes y es la más grande de la clase estructural de canales K⁺.

La Subfamilia KCNQ (K_v7.x), ether-a-go-go (K_v10.x; controlado por voltaje y nucleótidos cíclicos), erg (K_v11.x) y elk (K_v12.2). K_v5, K_v6, K_v8 y K_v9 no forman canales funcionales. Dentro de esta familia se adicionan los canales de K⁺ activados por Ca²⁺ de conductancia pequeña (SKCa) y la subfamilia de canales Slo. Los canales SKCa, están controlados por niveles submicromolares de Ca²⁺ intracelular a pesar de contener dos argininas en el segmento S4, son insensibles al voltaje y las subunidades α de la subfamilia de los canales Slo están conformados por 4 unidades Slo1 y Slo3, contiene siete subunidades α de segmentos TM y por ende el extremo N se encuentra en el medio extracelular; los otros dos miembros de esta familia Slo2.1 y Slo2.2 (Slick y Slack) sus subunidades α contienen seis dominios TM. (Goldstein et al., 2005; Gutman et al., 2005; Salkoff et al., 2005).

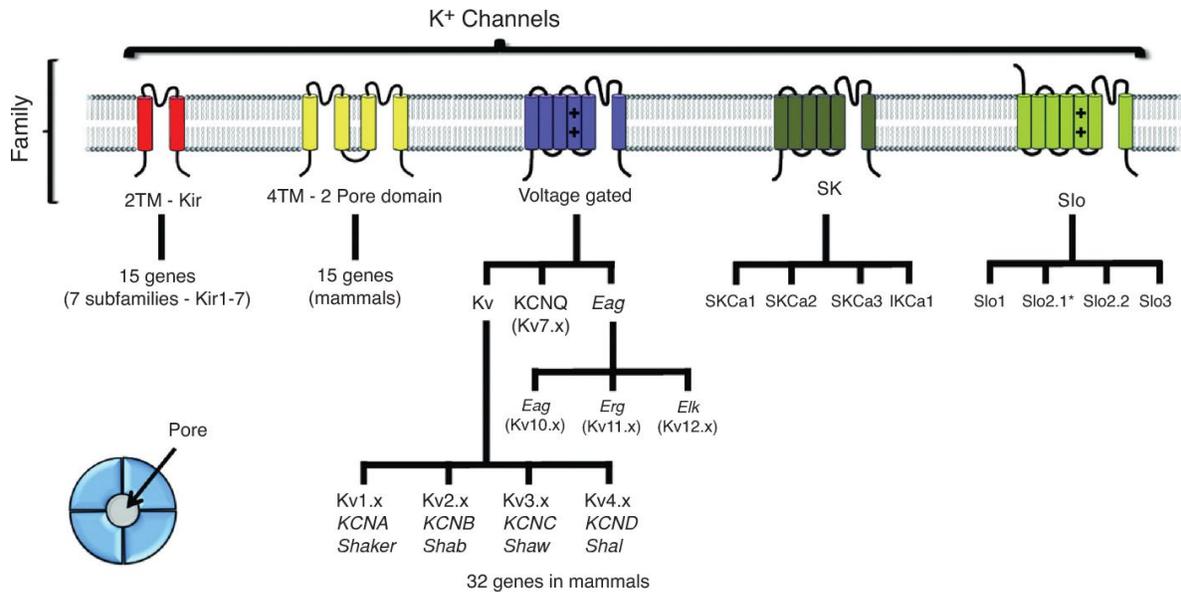


Figura 1. 8 Representación esquemática de la familia de los canales de K⁺ de acuerdo a la estructura de sus subunidades. Tomado de (González et al., 2012).

Toxinas de Escorpión Específicas para Canales de Potasio (K⁺)

Dentro de los componentes del veneno de escorpión más conocidos se encuentran las toxinas específicas para K⁺ (KTx); los canales de K⁺ tienen una alta selectividad para los iones de K⁺ y cumplen con una variedad de funciones importantes como la excitabilidad celular, la liberación de neurotransmisores, secreción de hormonas, regulación de la secreción de fluidos y activación de linfocitos. Las toxinas del veneno de escorpión poseen una disposición de estructura secundaria que comprende una lámina antiparalela de doble o triple hebra y un tramo de hélice mantenida por un par de puentes disulfuro (Tytgat et al., 1999).

Clasificación de las Toxinas Específicas para Canales de Potasio (K⁺)

Se han identificado 8 tipos de toxinas que afectan a los canales iónicos de potasio, de acuerdo al tipo de pliegue se clasifican en α -hélices, con dos variantes tipo α ,

cadena β tipo $\beta\beta\beta$ o una mezcla de ambos tipos $\beta\beta$, $\alpha\beta\beta$, $\beta\alpha\beta\beta$ y $3_{10}\beta\beta\alpha$ (Mouhat, Jouirou, et al., 2004). Las toxinas α -hélices se pueden subdividir en dos familias: el motivo helicoidal en forma de horquilla, en donde dos α -hélices están dispuestas de manera antiparalela y el motivo helicoidal en forma de cruz, donde una hélice α está perpendicular a la otra (Dauplais et al., 1997). El motivo $3_{10}\alpha\alpha$ se conoce como el motivo de remate de tapado helicoidal, donde una hélice α cubre las otras dos. Los pliegues $\alpha\beta\beta$ y $\beta\alpha\beta\beta$ en el extremo N-terminal de la toxina se une una cadena β y en el tipo $3_{10}\beta\beta$ y $3_{10}\beta\beta\alpha$ puede presentar la ausencia o presencia de una α -hélice en el extremo C-terminal del péptido (Mouhat, Jouirou, et al., 2004).

A los tipos $\alpha\beta\beta$ y $\beta\alpha\beta\beta$ se han denominado motivo α/β , es decir una estructura helicoidal unida a una hoja β mediante dos puentes disulfuro (Bontems, Roumestand, Gilquin, Mnez, & Toma, 1991) y los tipos $\beta\beta\beta$ y $3_{10}\beta\beta$ se han asociado con Motivo ICK (inhibidor del nudo de cistina) que consiste en un anillo de residuos formado por puentes disulfuro C1–C4 y C2–C5 (donde C1 corresponde al primer residuo cisteína en la proteína, y así sucesivamente), a través del cual penetra un tercer puente disulfuro (C3 – C6) para formar un nudo de cistina. Adicionalmente los tipos $\beta\beta$ y $3_{10}\beta\beta\beta$ están asociados con el motivo ICK; lo que denota que las toxinas plegadas por ICK se conectan por cuatro puentes disulfuro, el puente disulfuro suplementario se forma en uno de los bucles o entre un bucle y el extremo C-terminal (Mouhat, Jouirou, et al., 2004). Tal motivo es suficientemente estable y se comporta como un andamio adecuado desde el cual las cadenas laterales de residuos funcionalmente importantes pueden sobresalir para producir múltiples bioactividades variando los residuos intercisteína de cada bucle (Mouhat, Jouirou, et al., 2004).

Uno de los modelos de unión de las toxinas con los canales de potasio se da en los canales dependientes de voltaje K_v , a pesar de la existencia de toxinas con diferentes pliegues que pueden reconocer varios canales K_v existen moléculas denominadas díadas que pueden bloquear los canales iónicos. Este mecanismo funciona por medio de una diada conformada por un residuo de Lys y un residuo de un aminoácido aromático (Tyr o Phe) o alifático (Leu) y la Lys con su cadena lateral

entra al poro del canal iónico, El residuo Lys se ubica en el centro de un anillo conformado por los grupos carbonilo de cuatro residuos ácidos equivalentes (Asp o Glu) (Barek et al., 2003; Mouhat, Mosbah, et al., 2004) cada uno pertenece a una de las cuatro subunidades α que forman un canal funcional de K^+ . Al parecer el residuo aromático o alifático interactúa por enlaces hidrófobos con un grupo de residuos aromáticos (Tyr y Trp), que pertenecen a una subunidad α única del canal de K^+ (Dauplais et al., 1997). Algunos organismos poseen tríadas, y las toxinas que poseen triadas, dos residuos hidrófobos equivalentes (por ejemplo, Tyr, Phe o Trp) pueden sustituirse para la díada junto con la Lys. Estos dos sistemas podrían depender principalmente de los mecanismos de bloqueo de los poros (Dauplais et al., 1997), sin embargo la toxina del escorpión Tc32, que carece al parecer de una díada funcional se comporta como un potente bloqueador de un canal K_v y se cree que las díadas de las toxinas no sean las únicas que interactúen con los canales iónicos (Alessandri-haber et al., 1999), que interactúen también un anillo de residuos básicos y un enlace multipunto de la toxina con el canal iónico (Barek et al., 2003; Mouhat, Mosbah, et al., 2004).

De acuerdo a lo anterior mencionado existe la posibilidad de que el modelo de díada no sería la única forma de interacción toxina-canal de K^+ ; de hecho Rodríguez de la Vega y Ricardo C Possani, en 2004 mencionaron que el modelo de la díada funcional no se ajusta para bloquear los canales de potasio y que más bien esto se da a partir de los modelos tridimensional de tres canales de K^+ diferentes, hipótesis que es reafirmada con el posterior descubrimiento de toxinas verdaderamente bloqueadoras; esta premisa fue realizada por el grupo del premio Nobel MacKinnon (MacKinnon, 2004). Adicionalmente Auguste y colaboradores en 1992 sugirió que el segmento de α -hélice de esta toxina estaba implicado en el bloqueo funcional de las corrientes de K^+ activadas por Ca^{2+} en las células del neuroblastoma; se demostró también que las toxinas que afectan los canales $K_{Ca2.x}$ y las ergtoxinas eran capaces de interactuar con los canales de una manera diferente a la propuesta anteriormente por la teoría de la díada funcional. Además, los modelos tridimensionales de interacciones toxina-canal generados con Pi4 (M'Barek et al., 2003b), Cobatoxin 1 (Jouirou et al., 2004), Lq2, Agitoxin2, Charybdotoxin e

Iberitoxin (MacKinnon et al., 1998) ; Cui et al., 2001; Eriksson y Roux, 2002; Gao y García, 2003; Takeuchi et al., 2003) y Maurotoxin (Fu et al., 2002; Castle et al., 2003; M'Barek et al. , 2003a) han sugerido que otros residuos de aminoácidos que rodean la díada funcional hacen contactos importantes con residuos específicos en las regiones de torreta de los canales KcsA, Kv1.x, K_{Ca}1.1 y K_{Ca}3.1. Los residuos de aminoácidos de las toxinas implicadas en este sitio de reconocimiento de los canales K⁺ se definieron como residuos del "anillo básico" (Mouhat et al., 2004). Todas las toxinas mencionadas anteriormente se adaptan bien a la unión superficie de los diversos subtipos de canales K⁺, a excepción de las toxinas que se unen a los canales-ERG, porque la estructura de la boca de estos últimos parece ser bastante diferente, incluida la presencia de una α -hélice adicional dentro del bucle de los poros (Liu et al. al., 2002; Pardo-Lopez et al., 2002). Y esta estructura α -hélice adicional de los canales ERG podría funcionar como sitios de unión adicionales para la interacción de la toxina del escorpión, como se muestra para las toxinas CnErg1 y BmK-1 (Pardo-López et al., 2002). Pero al parecer otros segmentos de la toxina pueden estar involucrados en el bloqueo de ciertos subtipos de canales de K⁺.(Rodríguez de la Vega, Ricardo C Possani, 2004).

Cuatro familias de péptidos han sido purificadas del veneno de escorpión. La clasificación de péptidos bloqueadores de canales de K⁺ pertenecientes a péptidos de la familia 2 y que comprenden 30-40 aminoácidos unidos por tres o cuatro puentes disulfuro. Existen alrededor de 12 subfamilias moleculares, denominadas α -KTx1–12, que contienen 49 péptidos diferentes y su clasificación se basó en una alineación de la secuencia primaria debido a su divergencia.

La revisión de Tytgat y colaboradores en 1999 permitió agrupar los canales de potasio k_v en 3 familias, con los trabajos realizados hasta ese entonces por Miller en 1995, la clasificación inicial se realizó a partir de la secuencia de similitudes donde se clasificaron las siguientes subfamilias: Los α -KTx: péptidos con 37 a 39 residuos de longitud, seis residuos de cisteína conservados y las últimas tres cisteínas tienen una secuencia conservada, C₃₃– (+/-)₃₄–C₃₅, donde 34 es un residuo cargado y sugirió adicionar las β -KTx que tiene 60-64 aminoácidos con solo

seis cisteínas y γ -KTx que contiene 42 aminoácidos ácidos que son activos contra el canal de K^+ cardíaco de rectificación rápida retardada codificado por el gen humano relacionado con el éter-à-go-go- como subfamilias moleculares (Tytgat et al., 1999). Sin embargo se conocen hasta ahora un poco más de 120 secuencias de péptidos. Los péptidos aislados de venenos de escorpión específicos para los canales de potasio presentan una estructura conformada por un motivo α/β estabilizado con cisteína (CS- $\alpha\beta$), en el que dos puentes disulfuro, C_i-C_j y $C_{i+4}-C_{j+2}$, unen covalentemente un segmento de la α -hélice con una hebra de la estructura de la hoja β . Los péptidos conocidos aproximadamente 120 se han clasificado 75 en α -KTx's, subdivididos en 18 subfamilias, 4 péptidos β -KTx's, 26 son γ -KTx's, 2 son *k*-hefutoxinas. 75 secuencias corresponden a escorpiones del Viejo Mundo y 45 a escorpiones del Nuevo Mundo; 7 géneros de la familia Buthidae fue la que más contribuyó con 109 péptidos los demás fueron de otras familias (Rodríguez de la Vega, Ricardo C Possani, 2004)

Recientemente una nueva familia completa de toxinas (γ -KTx's) se describió como específica para la familia de canales K^+ relacionados con ether-a-go-go ($K_v11.x$). Revisado y tomado de (Rodríguez de la Vega, Ricardo C Possani, 2004). Este núcleo estructural también se conserva en las toxinas del escorpión que afectan a los canales de K^+ (Possani et al., 1999).

Las KScTx se han clasificado en siete subfamilias: α -Ktx, β -Ktx, γ -KTx, δ -KTx, ϵ -Ktx, κ -KTx, and λ -KTx (kalium database), La familia γ -KTx comprende toxinas que se unen selectivamente a los canales de potasio ERG (Ether-à-go-go-RelatedGen). Estos canales se expresan en muchos tejidos y son especialmente importantes para la repolarización del potencial de acción cardíaco. Las mutaciones en el gen *erg1* son responsables del síndrome de QT largo congénito, un trastorno de la repolarización cardíaca, que se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie, ondas T anormales y riesgo de muerte cardíaca súbita debido a arritmias ventriculares.

Una característica común de estas toxinas es que, a pesar de su concentración, el efecto de bloqueo del canal ERG siempre es parcial (alrededor del 90 % para CnERG1) y que las γ -KTx aceleran la cinética de cierre debido a su preferencia por el estado del canal cerrado. Estos hechos han sido parcialmente explicados al proponer que la interacción del canal γ -KTx-ERG es del tipo “torreta”, donde las toxinas interactúan con la zona del bucle extracelular entre los segmentos transmembrana S5 y S6, también llamada “torreta” del canal (Beltrán-Vidal et al., 2021)

Neuroanatomía Funcional del Sistema del Dolor

Para entender un poco como se da la presencia de ciertas sustancias químicas que alteran signos fisiológicos como la presión arterial, y mecanismos que inducen la inflamación ante reacciones como el dolor, es necesario comprender como se produce este mecanismo y que conlleva. Para la Asociación Internacional del estudio del Dolor (AIED) el dolor es “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” (Navas & González, 2008). Entre los estímulos que generan dolor están calor o frío intenso, fuerza mecánica capaz de lesionar tejidos, y sustancias irritantes (Ruíz, Cisnero, & Rojas, 2020). Los criterios de clasificación más usados son el neurofisiológico, aspecto temporal, intensidad, etiología y región afectada. El aspecto neurofisiológico se clasifica en dos tipos de dolor: el dolor nociceptivo, originado por la estimulación de nociceptores periféricos (en este caso el que puede ocasionar por una lesión externa como la picadura de un escorpión) y el dolor neuropático: originado por actividad neuronal anormal por lesión del sistema nervioso central o periférico; a su vez el dolor Nociceptivo se subclasifica en dolor somático: originado en la piel y aparato locomotor, caracterizado por estar bien localizado y el dolor visceral: originado en las vísceras, caracterizado por estar mal localizado y referido a zonas cutáneas a veces alejadas de la lesión (Navas & González, 2008). Para el aspecto temporal se clasifica en agudo y crónico; la intensidad: se maneja con escalas verbales y visuales donde se emplea las escalas

numéricas, en la etiología: el dolor se enfoca al proceso patológico y la región afectada: se define por el sitio donde se genera el dolor.

La Neurona aferente primaria es la primera neurona que recoge el estímulo doloroso situada en los ganglios espinales de la médula y en los ganglios sensitivos de los nervios craneales 5º,7º,9º y 10º. Del cuerpo celular un axón se bifurca en uno periférico y uno central. El axón periférico viaja en el nervio periférico hacia la zona de inervación sensorial, dando lugar a las terminaciones nerviosas especializadas, los llamados nociceptores despolarizados por estímulos que provoquen lesión o amenaza de lesión. Tienen campos receptores relativamente pequeños. Algunos son activados por sólo un tipo de estímulo o pueden responder a más de un tipo (nociceptores polimodales). Los nociceptores se despolarizan en relación directa con la intensidad del estímulo y la frecuencia con la que se aplica. La despolarización se transmite pasivamente a lo largo de la membrana del receptor y cuando alcanza un umbral en la unión del receptor con el axón al que está conectado, éste genera una despolarización del tipo todo o nada (potencial de acción) que se propaga a lo largo de la membrana axónica. La sensación provocada al estimular los nociceptores cutáneos es de dolor punzante, ardiente y de los nociceptores musculares es un dolor más inespecífico, al igual que los situados en otros tejidos profundos, como articulaciones, tendones o periostio (Navas & González, 2008).

Los axones de los nervios periféricos se clasifican como fibras A, B y C. Las terminaciones distales de las fibras A y C son nociceptoras, transmiten estímulos dolorosos. Las fibras A son mielinizadas y se clasifican en fibras alfa, beta, gamma y delta. Las fibras C no tienen vaina de mielina. La información nociceptiva recogida viaja hacia la médula espinal transmitida a lo largo de las fibras A delta (A δ) y C a través de las raíces posteriores. Algunas fibras entran por las raíces anteriores de la médula espinal lo que explica que las rizotomías de las raíces dorsales no proporcionen alivio completo del dolor crónico. (Navas & González, 2008).

Fisiopatología del Dolor

Cuando ocurre un proceso lesivo se produce una respuesta inflamatoria que provoca la liberación de neuropéptidos y la aparición de células inflamatorias. Los neuropéptidos estimulan las fibras nerviosas sensitivas y simpáticas y se producen mediadores químicos neurovasoactivos que actúan provocando fenómenos isquémicos y sensibilizando a los nociceptores, este fenómeno se conoce como sensibilización periférica y provoca el espasmo muscular. La estimulación continua de los nociceptores puede activar a nociceptores vecinos e incluso a neuronas de segundo o tercer orden provocando la sensibilización central que puede ser la responsable del dolor referido. Otro factor a tener en cuenta es la hiperalgesia, la cual es probablemente causada por un incremento en la respuesta de las neuronas nociceptivas (Ruiz et al., 2007). Las cininas, a través de la estimulación de las fibras C inducen vasodilatación, edema y contracción del músculo liso, así como dolor e hiperalgesia. Se forman a partir de cininógenos de alto y bajo peso molecular por la acción de las calicreínas de serina proteasa en plasma y tejidos periféricos (Firestein et al., 2012) y avanzan para producir el producto final bradisinina, un nonapéptido con muchas funciones proinflamatorias. Las consecuencias de la activación de las cininas y la generación de bradiquininas incluyen un aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, estimulación del dolor entre otras (Tighe et al., 2011).

Efectos del Envenenamiento

El fenómeno del envenenamiento mencionado conlleva a actividades colinérgicas y adrenérgicas así como un efecto directo sobre la membrana subsináptica (Sofer, 1995), cuando se presenta signos locales de envenenamiento estos son quizá medicamente los menos importantes pero son de aparición inmediata; estos pueden ser hiperestesia, inflamación local mínima o ausente, con algunas manifestaciones (a veces ausentes) como piloerección, palidez cutánea o eritema, frío en el lugar de la picadura, entre otras. Ocasionalmente puede haber prurito (Adolfo Rafael de

Roodt, 2015). Puede observarse también alteraciones por acción directa sobre células excitables (músculos lisos y estriados), por acción sobre canales iónicos, llegando en algunos casos a verse cuadros tetaniformes, comunes de observar en envenenamientos experimentales con venenos de algunos *Tityus*, el dolor en el caso de la picadura de los escorpiones del género *Tityus* podría estar relacionado con las quininas (Adolfo Rafael de Roodt, 2015)

Los síntomas del envenenamiento severo se deben a la estimulación del sistema nervioso periférico (Adolfo Rafael de Roodt, 2015) en especial los centros autónomos tanto simpáticos como parasimpáticos dando como resultado la excitación autónoma (Isbister & Saluba, 2014) provocando una “tormenta autonómica” (Adolfo Rafael de Roodt, 2015) consecuente a una liberación de las catecolaminas epinefrina y norepi-nefrina, así como de otras hormonas peptídicas vasoactivas, como el neuropéptido Y y la endotelina-1 (Isbister & Saluba, 2014). Los efectos parasimpáticos son menos severos que los simpáticos, y suceden corto tiempo después de la picadura y pueden contribuir al deterioro respiratorio; mientras que la estimulación simpática acompañada de la liberación de catecolaminas en el plasma es la que produce la mayoría de los efectos sistémicos graves como lesión miocárdica, edema pulmonar y shock cardiogénico, (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Mohamed, et al., 2015; Elatrous et al., 2015; Isbister & Saluba, 2014). Las alteraciones hemodinámicas comienzan con la fase hiperdinámica, donde hay aumento de la presión arterial y el gasto cardíaco, seguido de la fase hipocinética donde se da una disminución de la función ventricular izquierda e hipotensión (Elatrous et al., 2015; Isbister & Saluba, 2014). Los mecanismos de disfunción cardíaca y edema pulmonar son complejos, pero parecen resultar de una combinación de miocarditis inducida por catecolamina e isquemia miocárdica (vasoconstricción coronaria) y, posiblemente un efecto directo de toxina en el miocardio (Jalali, Pipelzadeh, Sayedian, & Rowan, 2010).

Como la mayoría de los trabajos realizados sobre envenenamiento se centra en el síndrome del envenenamiento y muy pocos de ellos documentan los cambios hormonales producidos por el veneno escorpiónico y el papel que tiene la insulina,

Murty y colaboradores en el 2000 realizó un trabajo en el que menciona que algunos de los síntomas de envenenamiento escorpiónico pueden darse por un fenómeno conocido como el síndrome de déficit de “combustible y energía”, sin mencionar la incapacidad que tiene el sistema de utilizar los sustratos metabólicos por los órganos vitales, que con lleva a una falla del multisistema y a la muerte debido a la liberación masiva de catecolaminas, glucagón y angiotensina II y a la reducción de los niveles de insulina (Murthy, K. Radha & Hase, 1994).

Por ello algunos autores mencionaron que los mecanismos de disfunción cardíaca y edema pulmonar parecen resultar de una combinación de miocarditis inducida por catecolamina e isquemia miocárdica (Jalali et al., 2010). A la fecha se tenía poca información sobre el papel que desempeña el entorno hormonal frente al envenenamiento, por ello el estudio de Murty en el 2000 sobre la revisión para comprender todos los eventos fisiológicos provocados por el veneno escorpiónico, encontró que los cambios electrocardiográficos inespecíficos son característicos de la miocarditis por escorpión y esta miocarditis aguda muchas veces se pasa por alto debido a los síntomas asociados. Algunas de las características de cambios electrocardiográficos en víctimas de picadura de escorpión fueron: ectópicos ventriculares, cambios de onda T y RS-T de bajo voltaje, cambios ST-T, patrones similares a infarto de miocardio, depresión del ST, elevación del ST, QT-C prolongado, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y contracciones ventriculares prematuras (Murty, 2000)

En la revisión que Murty realizo pudo notar que la mayoría de las alteraciones electrocardiográficas anteriormente mencionadas ya sea por envenenamiento experimental o humano registran patrones similares a infarto de miocardio, ritmo de unión y alternancia eléctrica en miocarditis experimental por escorpión. Los cambios registrados fueron ondas T extrañas, anchas, con muescas y bifásicas con cambios en el segmento ST (elevación o depresión) seguidos de ondas Q, compatibles con un patrón similar a un infarto agudo de miocardio. Patrón de bloqueo de rama del haz, alternancia eléctrica latido a latido de la onda R y alteraciones como fibrilación auricular, disociación AV con ritmo de unión acelerado, APC (complejo auricular

premature) y VPC (complejo ventricular premature), bloqueo de rama izquierda , y también se registró bloqueo cardíaco de primer o segundo grado. También en casi todos los cambios de ECG notados anteriormente en el envenenamiento experimental o humano se registró patrones similares a infarto de miocardio, ritmo de unión y alternancia eléctrica en miocarditis experimental por escorpión, que también se informó en víctimas de picadura de escorpión (Murty., et al 2000).

La capacidad de las toxinas para activar el sistema cardiovascular juega un papel importante en la morbilidad y letalidad del envenenamiento por escorpión *Tityus serrulatus*. La mayoría de las acciones de las toxinas del escorpión son indirectas y se deben a la liberación de neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos. Por consiguiente, el tratamiento posterior al envenenamiento está dirigido a la inhibición de los receptores adrenérgicos y colinérgicos (Teixeira et al., 2001a).

Una vez producido el envenenamiento las reacciones que se producen varían de acuerdo a la dosis inoculada, la especie, la edad de la víctima, dieta de la especie etc. (Ayerbe S, 2008; Juan Pablo Gómez, 2007) Generalmente la sensación inicial puede ser desde dolor localizado leve o intenso o pasar a una intoxicación general o de gravedad (Sofer, 1995), y para determinar la gravedad de los síntomas clínicos 16 expertos de 4 continentes decretaron en un consenso realizado la clasificación en 3 clases (Khattabi et al., 2011), donde se determinó que la muerte como categoría se etiquetara como envenenamiento y se eliminara dentro de la clasificación. Las clases propuestas son las siguientes:

- Clase I: envenenamiento con manifestaciones locales: Parestesias locales, cambios en la temperatura local, hinchazón, hormigueo.
- Clase II: envenenamiento con manifestaciones sistémicas (que no ponen en peligro la vida humana: Parestesias locales, parestesias en trayecto de metámera, cambios de la temperatura tanto local como del miembro afectado, prurito nasal, prurito faríngeo, Inquietud, lagrimeo, Sialorrea, Híper e hipotensión, Miosis, midriasis, Taquicardia.

- Clase III: manifestaciones muy graves (potencialmente mortales). Presencia de al menos uno de los siguientes signos como falla cardíaca, hipotensión, arritmias, disnea, cianosis, edema pulmonar, falla respiratoria y alteración del estado de conciencia (Khattabi et al., 2011).

Debido a que se ha observado en diferentes estudios que la clasificación realizada por Khattabi y colaboradores en 2011 en la clase II varios de los síntomas pueden ser considerados como severos al poner en riesgo la vida humana (síntomas como convulsiones, encefalopatía, grados severos de hipertensión arterial, distonías, ataxia, anisocoria o presentación de pancreatitis), Guerrero-vargas y colaboradores en el 2015 propuso una clasificación clínica a los síntomas causados por accidentes escorpiónicos que agrupo en 4 categorías:

- Manifestaciones locales: cuando se presenta parestesias, dolor localizado, sudoración, equimosis local (variable), eritema, hiperestesia, sensación de ardor, erupción ampollosa (rara).
- Manifestaciones sistémicas leves: dolor de cabeza, náuseas, palidez, sialorrea, emesis aislada, rinorrea, sudoración, odinofagia, contracciones locales.
- Manifestaciones sistémicas moderadas: confusión, agitación psicomotriz, ataxia, diarrea, distonía, mioclonía, pancreatitis por hemorragia gastrointestinal, broncoespasmo, priapismo, emesis recurrente.
- Manifestaciones sistémicas graves: arritmias ventriculares, hipotensión, bradicardia, colapso cardiovascular, dificultad respiratoria, edema pulmonar, compromiso neurológico (coma), estado convulsivo, compromiso neuromuscular (Guerrero-vargas et al., 2015).

Cuando la picadura del escorpión pasa a una intoxicación sistémica, los síntomas pueden darse pocos minutos después y pueden ser causados por el mismo veneno o por neurotransmisores (catecolaminas) liberados como respuesta al veneno, se puede presentar una estimulación o depresión del sistema nervioso central (SNC) y estimulación del sistema nervioso autónomo (simpático y/o parasimpático) (SN). Cuando se estimula el SNC, los síntomas que suelen presentarse son irritabilidad,

temblor, rigidez muscular, nistagmo, hipotermia o hipertermia y disminución del nivel de conciencia, así como coma y convulsiones. Para cuando se estimula el SN simpático podría presentarse taquicardia, hipertensión, midriasis, sudoración excesiva y retención urinaria y cuando se presenta estimulación del SN parasimpático los síntomas relaciones son secreciones excesivas, bradicardia, hipotensión, priapismo en varones y miosis (Argote Araméndiz., et al 2015).

ANTECEDENTES

Uno de los casos más recientes ocurridos en una de las provincias de Ecuador resultado de la picadura de la especie *Tityus asthenes pocock* termino en fatalidad pediátrica. Los síntomas clínicos que presentaron los pacientes fueron graves, la dificultad respiratoria y las alteraciones cardíacas que evolucionaron a shock circulatorio conllevaron a la muerte. El estudio de Borges y colaboradores en 2015 fue el primero en notificar una fatalidad por esta especie y el primero en reportar la presencia de esta especie en la zona, es de descartar que todos los pacientes fueron tratados para mantener los cuidados de apoyo con analgésicos y no se administró antiveneno debido a que en Ecuador no hay producción (Borges et al., 2015)

En Colombia se han notificado casos fatales en los departamentos de Boyacá (Puerto Boyacá), Caldas (La Dorada), Tolima (Honda, Melgar, El Guamo y Ortega), Huila (Neiva, Aipe y Villavieja) y Cundinamarca, (Girardot) donde *Tityus pachyurus* es una de las especies involucradas en el escorpionismo, y los afectados fatales corresponden a niños menores de 14 años y adultos de la tercera edad (Gómez, 2011; Otero et al., 2004).

Otero y colaboradores en 1998 publicaron en un estudio realizado durante un año, en los hospitales de cinco municipios del Tolima y tres de Antioquia, en los cuales se registraron 90 y 18 casos, respectivamente; 40 recibieron antiveneno por signos de envenenamiento sistémico moderado/grave.

Izquierdo & Buitrago en 2012 presentaron el caso de un niño de 12 años afectado por *T. pachyurus* en el municipio de Tolemaida, el cual posteriormente desarrolló un cuadro clínico de afectación sistémica progresiva del sistema nervioso autónomo, edema del sistema pulmonar y compromiso cardiovascular que conduce a paro cardíaco. El paciente recibió soporte vital avanzado y crítico, fue tratado con cinco dosis de antiveneno de escorpión F(ab²) 2, reemplazo de calcio inotrópico y vasopresor con buena respuesta durante su evolución y recuperación gradual, después de 5 días de traumatismo es dado de alta diez días después.

Bolaños-Burgos en 2013 evaluó el efecto del veneno de *Tityus sp.* A nivel cardíaco, y encontró que se disminuye la frecuencia cardíaca a medida que aumenta la dosis del veneno, se bloquean los canales de Na⁺ o K⁺ y se liberan los neurotransmisores adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, adicionalmente con la dosis del 80% se deformaron las ondas QRS, se produjo un mayor retardo de la conducción del impulso nervioso a mayor concentración de la dosis de veneno.

Por otro lado Teixeira y colaboradores en 2001 propone que la toxicidad cardiovascular del veneno del escorpión *T. serrulatus* y de otros escorpiones, podría estar relacionado con su capacidad para liberar neurotransmisores de las terminales nerviosas simpáticas y parasimpáticas, en los que se concluye, que la mayoría de los efectos observados se debieron a la liberación simultánea de acetilcolina y catecolaminas de las fibras del nervio posgangliónico cardíaco. Sin embargo, varias manifestaciones inducidas por el veneno no fueron completamente bloqueados por la administración de bloqueadores o antagonistas colinérgicos o adrenérgicos, ya que algunas implicaciones pueden ser originadas por un efecto directo del veneno.

A su vez, M. S. V. Santos y colaboradores en 2016 propuso que las manifestaciones clínicas del envenenamiento del escorpión, están mediadas predominantemente por los sistemas simpático y parasimpático y dependen de las especies de escorpión. Los efectos sistémicos del envenenamiento incluyen la liberación masiva de neurotransmisores autónomos (tormenta adrenérgica o colinérgica autónoma), como resultado de las neurotoxinas excitadoras del veneno . Se sabe que las neurotoxinas presentes en los venenos de escorpión permiten que los canales de

calcio en las terminales nerviosas presinápticas se abran y, por lo tanto, inicien una tormenta autónoma.

Teixeira y colaboradores en 2001 demostraron claramente en su trabajo, evidencia de una acción directa del veneno del escorpión *Tityus serrulatus*, en el músculo cardiaco, y que al menos los efectos inotrópicos del veneno de *T. serrulatus* en el corazón aislado de rata, no son dependientes de la liberación de neurotransmisores, y que ese aumento de neurotransmisor independiente de la fuerza contráctil, parece ser un efecto directo del veneno en los cardiomiocitos.

MATERIALES Y METODOS

Para realizar la revisión bibliografía se apoyó en los motores de búsqueda bibliográficos de la Universidad del Cauca como por de PubMed/Medline, Scopus y Sciencedirect a través de la ecuación de búsqueda de Scopus proporcionada mediante el link <https://qrgo.page.link/cvpVf> con las palabras clave en ingles de scorpion, venom, world, , heart, affection, cardiovascular, Colombia, Latin America de los cuales se seleccionaron los artículos enfocados en el tema de las afecciones cardiovasculares ocasionadas por el envenenamiento escorpiónico. Los años de publicación de los artículos se incluyeron desde los más recientes hasta los más antiguos.

Los resultados obtenidos de la información a nivel mundial con las palabras claves en el motor de búsqueda fueron 386 artículos utilizando las palabras clave venom, world, cardiovascular effect, heart, scorpion, estas palabras fueron la más generales acerca del tema para poder abarcar un gran número de los artículos, los resultados se registran desde el año 1997 al 2021, donde el año 2018 fue el año con más publicaciones (12 artículos). Adicionalmente se sacó una lista de las palabras clave de los artículos para ingresarla dentro de la ecuación de búsqueda. Dentro de los resultados aparecieron algunos libros y capítulos de libro y para limitar más la búsqueda entre las palabras clave de artículos publicados sobre envenenamiento

en América Latina las palabras claves a utilizar fueron: scorpion, venom, cardiovascular effect, heart, Latin America con sinónimos de toxin, cardiovascular effect, ischemic heart, cardiomyopathies.

Con estas palabras clave se obtuvo la ecuación “ AND (venom OR toxin) AND (cardiovascular effect OR heart problem OR Ischemic heart OR Cardiomyopathies) AND (heart) AND (Latin America” donde se obtuvo 147 resultados de los cuales se examinaron uno por uno descartando todos los que no tenían relación con las palabras afección cardiovascular, corazón, etc. Después de conjugar varias veces las palabras clave el resultado final fueron 147 artículos publicados, de los cuales solo 6 artículos correspondían al tema de búsqueda. Como la cantidad de artículos en revisión fue muy escasa se seleccionaron otros artículos que fueron saliendo a medida que se hacia la lectura por artículo.

Selección de Artículos y Manejo de la Información

Se seleccionaron los artículos referidos con las palabras clave y que su contenido cumpla con la búsqueda referida, se excluyeron los artículos que contenían información sobre distribución y etología.

Los artículos seleccionados de los motores de búsqueda se agruparon en 3 grupos, de la siguiente manera: artículos referidos al tema a nivel mundial, a nivel de Latinoamérica y a nivel de Colombia con ello se facilitó recopilar la información de la sintomatología, afecciones que causan los venenos de los escorpiones y el posible efecto del veneno.

Adicionalmente se redujo los términos de búsqueda al limitar la información a América Latina de los cuales se obtuvieron 11 artículos y al hacer la revisión mencionada, muy pocos de ellos cumplieron con las especificaciones iniciales. A nivel de Colombia solo 4 publicaciones salieron en el motor de búsqueda sin embargo ninguno refería afecciones a nivel cardiovascular.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

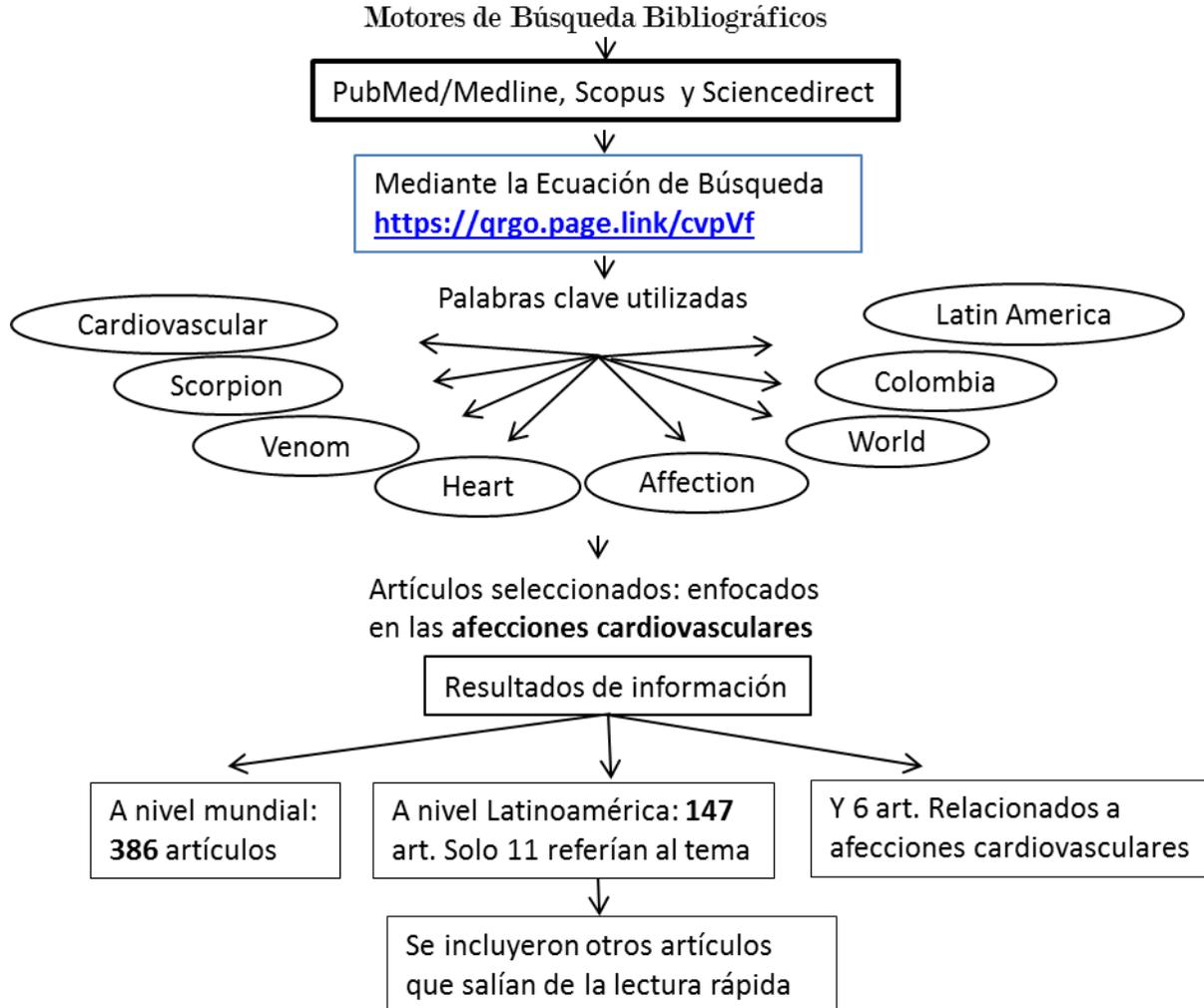


Figura 1. 9 Esquema de búsqueda de artículos científicos mediante los motores bibliográficos de la Universidad del Cauca

Listado de Palabras Clave de los Artículos

Trastornos cardiovasculares, insuficiencia circulatoria periférica, edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica (MSOF), envenenamiento por escorpión, edema pulmonar, daño miocárdico, Gammagrafía con talio-201, perfusión miocárdica, shock, disfunción cardíaca, tratamiento.

RESULTADOS

Estudios que reportan Efectos cardiovasculares producidos por escorpionismo en América Latina

Algunos de los estudios que reportaron los Efectos Cardiovasculares del Escorpionismo ocurridos en alguna región de América Latina se encuentra el realizado por Vasques y colaboradores en el 2020 en un estudio clínico epidemiológico describió 151 casos de escorpionismo en 2 ciudades del estado de Amazonas, Manaus y Apuí, entre los años 2014 y 2019. El género *Tityus* fue el más prevalente en casos de escorpionismo con un 96,0%, *Tityus (Atreus) metuendus* (Pocock, 1897) fue el responsable del mayor número de casos 68,2%, seguido de *Tityus (Archaeotityus) silvestris* 14,6%, *Tityus (Tityus) raquelae* 7,9%, *Tityus (Atreus) apiacas* 4,6%, *Tityus (Atreus) dinizi* 0,7%. Las 2 primeras especies ya eran conocidas por envenenamiento.

Según Vasques y colaboradores en el 2020 las manifestaciones clínicas fueron similares independientes de la especie de escorpión y no hubo diferencias entre las manifestaciones producidas por el envenenamiento de *T. metuendus*, *T. silvestris* y *T. raquelae*. En *T. metuendus* La dificultad respiratoria y las alteraciones cardíacas que evolucionaron a shock circulatorio fueron la principal causa de complicaciones en los pacientes, se presentó mioclonía en aproximadamente el 6% de los pacientes picados por esta especie; *T. apiacas* presento mayor piloerección y mioclonía, su veneno causa manifestaciones neurológicas que difieren de otras especies de *Tityus*, las manifestaciones sistémicas fueron mayores en comparación con *T. metuendus*; los síntomas de *T. raquelae* fueron clasificados como leves y se reporta por primera vez envenenamientos esta especie. *T. silvestris* presento cuadros clínicos menos preocupantes que las causadas por *T. metuendus* pero se desatacan síntomas con dolor abdominal en 2 pacientes uno de ellos el dolor se acompañó de diarrea. El cuadro clínico presentado por envenenamiento de *T. metuendus* con náuseas, los vómitos manifestaciones más

frecuentes también se presentaron en envenenamientos por *T. serrulatus* y *T. bahiensis* (Bucarechi et al., 2014, 1995) es un factor predictivo de otras manifestaciones sistémicas.

Monteiro y colaboradores en el 2019 describió que los envenenamientos causados por *T. metuendus* causaron en 3 pacientes con edades de 4 años, 1 año y medio, y 38 años manifestaciones locales con dolor muy intenso y edema leve en la zona de la picadura. Los otros dos casos presentaron manifestación graves con afectación multiorgánica; una la pacientes de 2 años de edad ingreso con cianosis en las extremidades, palidez y no respondía a ningún estímulo. Desarrolló shock, arritmias, insuficiencia renal y respiratoria. La segunda paciente de 5 años el ECG presentó un patrón sugestivo de isquemia subepicárdica en la pared anteroseptal. Los resultados de laboratorio mostraron un aumento en la actividad del lactato deshidrogenasa sérica (524 U/L), fosfatasa alcalina (600 U/L) y creatina quinasa (924 U/L). Otros signos y síntomas incluyeron vómitos incontrolables, deshidratación, agitación psicomotora, sialorrea y calambres abdominales. Ambos pacientes fueron tratados con antiveneno (Monteiro et al., 2019). Los envenenamientos causados por *T. obscurus* presentaron mayor gravedad en las manifestaciones sistémicas.

Teixeira y colaboradores en 2001 evaluó si los efectos provocados por el veneno de *Tityus serrulatus* un escorpión de Brasil eran provocados por la capacidad para liberar neurotransmisores de las terminales nerviosas simpáticas y parasimpáticas, o si por el contrario se trataba de un efecto directo del veneno de escorpión sobre las fibras del músculo cardíaco. Estudios previos de Silveira, Moraes-Santos, Azevdo, & Freire-Maia en 1991 señalaron que algunas manifestaciones inducidas por el veneno no fueron completamente bloqueadas por la administración de bloqueadores o antagonistas colinérgicos o adrenérgicos, por lo tanto evaluó la posibilidad de que el veneno de *T. serrulatus* indujera efectos cronotrópicos e inotrópicos en el corazón de rata aislado mediante la liberación de neurotransmisores o mediante una acción directa sobre los cardiomiocitos utilizando antagonistas colinérgicos y adrenérgicos y en animales pretratados con 6-

hidroxidopamina, un fármaco capaz de dañar selectivamente las terminales nerviosas simpáticas.

Confirmando también que la inyección de 100 µg de veneno de *T. serrulatus* provocó cambios complejos de la frecuencia cardíaca y aumentó la fuerza contráctil de los corazones de rata aislados y a pesar de las oscilaciones de la frecuencia cardíaca, hubo un aumento de la contractilidad que se observó al principio de la administración del veneno y persistió durante todo el período de observación. Los registros electrocardiográficos obtenidos después de la aplicación del veneno muestran que hubo una bradicardia inicial (30 sg después de la inyección), seguida de taquicardia con desplazamiento hacia arriba del segmento ST (3 min después de la inyección), hubo una elevación sostenida de la contractilidad del corazón. La frecuencia cardíaca más baja alcanzada justo después de la administración del veneno y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada después de esta caída inicial presento un incremento medio del 37% de la fuerza contráctil al compararla con la contractilidad de referencia.

Cupo y colaboradores en el 2007 en el electrocardiograma realizado a los pacientes picados por *T. serrulatus* evidenció taquicardia sinusal, y los cambios más frecuentes estaban relacionados con elevación y depresión del segmento ST y con las ondas T y Q; la mayoría de los casos se normalizó una semana después; el primer registro ecocardiográfico realizado 18 horas después del evento escorpiónico evidencio cambios de diversa magnitud relacionados con disfunción ventricular izquierda. El valor medio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de $36 \pm 16\%$, dos pacientes presentaron valores normales. La afectación parietal segmentaria incluyó tanto el patrón difuso (3 pacientes) como un patrón predominantemente regional (9 pacientes) y el número medio de segmentos afectados por paciente fue de 9 ± 5 y la puntuación media de movilidad fue de $31,4 \pm 13,9$.

Adicionalmente encontró que la severidad de la disfunción ventricular izquierda se correlacionó con la severidad de las manifestaciones clínicas, de los 7 pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 35\%$ (depresión severa), 6

desarrollaron edema pulmonar agudo y un paciente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 35\%$ desarrolló edema pulmonar. Para el examen de gammagrafía de perfusión miocárdica realizada 32 horas después del inicio de los signos y síntomas, evidenció cambios de perfusión que afectaban a varios segmentos parietales del ventrículo izquierdo en todos los pacientes (de 192 segmentos analizados 98 presentaron defectos de perfusión). Cupo y colaboradores 2007 manifestó que había una correlación entre la gravedad de los cambios de perfusión miocárdica y las manifestaciones clínicas, pacientes con edema agudo de pulmón presentaron puntuaciones de perfusión superiores a las observadas en los pacientes sin esta manifestación. Encontró que la región apical en su conjunto (segmentos 13 a 16) se mantuvo relativamente a salvo en comparación con las regiones basal y medial.

En cuanto a los segmentos, la mayoría presentaron alteraciones del movimiento de la pared, algunos presentaban defectos de perfusión miocárdica concordantes al 71%. Estos resultados demuestran una correlación topográfica significativa entre la participación de la movilidad parietal segmentaria y la alteración concomitante de la perfusión miocárdica. Todos los casos presentaron una mejoría del rendimiento global del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección media de $65 \pm 10\%$, y la función regional también evidencio una mejoría, con normalización total en 5 casos y una afectación leve de un número menor de segmentos en el resto de pacientes. Adicionalmente Cupo corroboró el origen cardiogénico del edema pulmonar agudo.

Elatrous y colaboradores en 2015 en su estudio para evaluar los efectos hemodinámicos y neurohormonales del escorpión *Androctonus australis hector* encontró que al evaluar la fracción tóxica de 0,125 mg/kg no se produjo alteraciones hemodinámicas, síntomas característicos de envenenamiento severo.

Por su parte De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani y colaboradores en el 2020 buscando establecer las manifestaciones neurológicas por *T. strandi* reportó que los envenenamientos ocurridos por *T. strandi* presentaron alteraciones hemodinámicas, por lo cual se incluyó dentro de la revisión. Los casos ocurridos por picadura de *T.*

strandi se caracterizó por presión arterial (150 × 100 mmHg), náuseas, vómitos, taquicardia, arritmia cardíaca, temblores, vértigo y ataxia y los resultados de laboratorio: hemoglobina 13,20 g/dl (12-16 g/dl); Hematocrito 37% (37-47%); Glóbulos blancos 10,400/mm³ (5000-10,000/mm³); 228.000 plaquetas (140-150.000/mm³). El envenenamiento se consideró moderado y se trató con analgesia oral (dipirona), premedicación (prometazina) y 2 viales de antiveneno de escorpión.

Bahloul y colaboradores en el año 2004 en un estudio de envenenamiento severo por escorpión posiblemente *Androctonus Australus Hector* o *Garzonii*, especie prevalente de Túnez, confirmó la evidencia de daño miocárdico mediante ecocardiografía, y gammagrafía con 201-Tl. Además la naturaleza hemodinámica del edema pulmonar fue confirmada por ecocardiografía, que mostró un valor bajo (menos del 45%) de la FEVI en todos los pacientes; La exploración ecocardiográfica obtenida en todos los pacientes detectó hipocinesia segmentaria de diferentes grados, así como una disminución de la fracción de eyección (FE). En todos los pacientes se detectó hipocinesia del tabique interventricular. Los estudios electrocardiográficos (ECG) de todos los pacientes mostraron alteraciones significativas en todos los casos. La anomalía común observada fue una taquicardia superior a 110 / min; se observaron otras anomalías del ECG, incluida la depresión o elevación del segmento ST observadas en dos pacientes, el cambio de la onda T se observó en cuatro pacientes y el bloqueo de rama derecha en uno. La mayoría de las anomalías del ECG se observaron en el tabique interventricular y en la pared posterior del ventrículo izquierdo. Y los parámetros bioquímicos: al ingreso al centro médico la mayoría de los pacientes presentaron enzimas cardíacas elevadas (CPK y ASAT)

Gammagrafía miocárdica: la gammagrafía con 201Tl permite determinar de la viabilidad miocárdica en pacientes con función ventricular izquierda severamente deprimida, mediante un medicamento radiactivo que puede detectarse desde el exterior del cuerpo para obtener una imagen conocida como gammagrafía. En el estudio la ventriculografía con radionúclidos fue anormal en todos los casos; las anomalías del movimiento de la pared fueron similares a las observadas por

ecocardiografía. Además, la gammagrafía con ^{201}Tl mostró evidencia de hipoperfusión miocárdica en todos los casos. Los defectos de perfusión miocárdica más graves y extendidos se localizaron en los segmentos de la pared con anomalías del movimiento que se evidenciaron mediante ecocardiografía. Algunos pacientes presentaron con defectos bien perfundidos localizados en el tabique interventricular y en la pared posterior del ventrículo izquierdo. Hay una mejora del movimiento de la pared pero no completa con aLVEF al 51 y 52%, respectivamente (sin dobutamina), y de la perfusión miocárdica. Los segmentos con mejor movimiento de la pared mostraron una perfusión regional muy mejorada, 15 días después hubo gran mejoría de la perfusión miocárdica en el septo interventricular y en la pared posterior del ventrículo izquierdo recuperación con una FEVI del 65%

Romero-imbachi y colaboradores en el 2020 quiso comprobar mediante experimentación en ratones los efectos sobre el sistema cardiovascular producidos por el veneno completo de *C. margaritatus* (CmV). Evaluó la presión arterial media (MABP), la frecuencia cardíaca (FC) y el electrocardiograma de superficie en un modelo *In vivo* y *Ex vivo*. Para el modelo *Ex vivo* evaluó la reactividad vascular de los anillos aórticos de rata para concentraciones crecientes (1 a 60 $\mu\text{g/ml}$) de CmV usando los bloqueadores L-NAME, indometacina, seratrodist y prazosina.

Los resultados que obtuvo fueron que CmV indujo en los estudios *in vivo* y *ex vivo*: reducción irreversible de la FC, un aumento reversible de la MABP, un aumento del intervalo PR y QTc normalizado, así como de la duración del complejo QRS, un efecto contráctil directo sobre los anillos aórticos desprovistos de NO (Óxido nítrico), y la activación directa de las vías adrenérgicas alfa-1 en los anillos aórticos aislados. La preincubación con veneno no mostró ningún efecto sobre la reactividad vascular inducida por KCl, FE, U-46619 o CCh.

El efecto *ex vivo* de CmV sobre el tono vascular indujo una pequeña contracción en el anillo con endotelio intacto equivalente a $5,5 \pm 1,9\%$ del KCl Emax (efecto máximo). En cambio, en un anillo despojado de endotelio, CmV indujo una fuerte respuesta contráctil equivalente a $37,1 \pm 5,6\%$ del KCl Emax. Muy similar a lo ocurrido al realizar bloqueo endotelial con L-NAME e indometacina ($36,6 \pm 3\%$ del KCl Emax). Al usar

solo L-NAME y luego incubar el anillo con CmV, la contracción fue equivalente al $25 \pm 4,7\%$ del KCl Emax; al usar solo indometacina antes de agregar el veneno, se provocó una contracción insignificante equivalente a $2,5 \pm 0,8\%$ del KCl Emax. Resulta que CmV tiene un efecto contráctil importante cuando los vasos están desprovistos de Óxido Nítrico.

Para los mecanismos vasomotores *Ex vivo* afectados por CmV: al añadir seratodast durante el preincubación con L-NAME + indometacina, la adición del veneno indujo una respuesta contráctil equivalente al $45,5 \pm 5,8\%$ del KCl Emax que no fue significativamente diferente de la respuesta del $36,6 \pm 3\%$ informada anteriormente, lo que sugiere que no hay otras vías que participen en la respuesta endotelial. Tampoco hubo cambios en la sensibilidad al comparar estos dos experimentos; Sin embargo, al añadir prazosina al experimento de bloqueo endotelial, la respuesta contráctil inducida por CmV se redujo drásticamente a $9,2 \pm 3,5\%$ del KCl Emax, y el EC50 se incrementó significativamente a $45,86 \pm 3,2 \mu\text{g/mL}$, lo que sugiere que el receptor adrenérgico alfa-1 media la mayor parte del efecto contráctil de CmV.

Beltrán-Vidal y colaboradores en 2021 describió la purificación y caracterización electrofisiológica de la toxina CmERG un componente del veneno de *Centruroides margaritatus* que actúa sobre los canales hERG1. Los canales de potasio del gen humano éter-à-go-go-Related (hERG1) son críticos para la repolarización del potencial de acción cardíaco y la alteración en su funcionalidad está asociada con trastornos cardíacos. La margatoxina 1, y α -KTx de 39 aminoácidos y tres enlaces disulfuro, se había identificado antes como un potente inhibidor del canal Kv1.3 en los linfocitos T periféricos humanos y más tarde se descubrió que también inhibía los canales Kv1.1 y Kv1.2 con efectos similares.

Para realizar la experimentación, el veneno de *C. margaritatus* fue separado mediante cromatografía líquida de proteína rápida (FPLC) de la cual se obtuvo la fracción 23 que inhibe completamente las corrientes de hERG1, el péptido correspondiente a 4792,88 Da. Para obtener la mayor cantidad del péptido se purificó mediante cromatografía de filtración en gel. De las tres fracciones resultantes, se utilizó la fracción II que generalmente contiene los componentes

tóxicos del veneno, de Las 10 subfracciones resultantes se obtuvo la toxina llamada CmERG1. CmERG1 es una toxina que consta de 42 aminoácidos con ocho cisteínas y cuatro enlaces disulfuro putativos: pertenece a la familia de toxinas de potasio γ KTx1 y es miembro de la familia de toxinas γ KTx1.10. Tiene un PM de 4792.88 Da e inhibe las corrientes de hERG1 con una IC₅₀ de 3,4±0,2 nM.

CmERG1 bloquea los canales hERG1 de manera rápida y reversible. Sorprendentemente, en las concentraciones más altas (1 μ M), CmERG1 pudo bloquear casi por completo los canales. Esta característica es diferente de los otros γ KTx, como CnERG1, que permiten el paso de aproximadamente un 10 % de corriente incluso a concentraciones de saturación. Además, la toxina CmERG1 no acelera la cinética del proceso de cierre. Estas diferencias entre el modo de acción de la toxina CmERG1 y el de otras γ KTx sugieren que esta toxina puede interactuar con los canales ERG1 formando un bloque de poros más estable que otras γ KTx, que podrían interactuar con más frecuencia con las torretas de los canales. CmERG1 no modifica la cinética de activación e inactivación de los canales hERG1.

Del veneno de *C. margaritatus*; la toxina Margatoxina (α -KTx2.2) se había identificado como bloqueador potente y específico de Kv1.3, pero luego se descubrió que bloqueaba también Kv1.1 y Kv 1.2. Los canales de potasio hERG1 están involucrados en la fisiología cardíaca, donde contribuyen a la repolarización de los potenciales de acción cardíacos; por lo tanto, la alteración en las corrientes ERG se asocia con arritmias e insuficiencia cardíaca. Beltrán-Vidal y colaboradores en el 2021 descubrieron un nuevo péptido en el veneno de *C. margaritatus* que actúa sobre el canal hERG1 al que se le dio el nombre trivial de CmERG1 el cual tiene la capacidad de bloquear el 100 % de la corriente hERG1.

Reyes-Vega y colaboradores en el 2021 en una investigación realizada entre los años 2014 y 2018 de datos recogidos sobre escorpionismo en el hospital universitario de Neiva, registró 305 eventos que clasificó en 177 (58 %) como leves, 70 (23 %) como moderados y 58 (19 %) como graves. Un evento tubo desenlace fatal en el año 2016, en una menor con 4 meses que presentó edema pulmonar y falla cardíaca.

Los electrocardiogramas realizados a 197 pacientes (64 %), 41 reportaron alteraciones. Los síntomas más frecuentes fueron taquicardia y bradicardia sinusal, seguidas por la prolongación del intervalo QT y el bloqueo de la rama derecha. De los 41 casos con alteraciones en el EKG, el 82,9 % correspondía a menores de 11 años. Para la radiografía de tórax realizada a 196 personas (63 %), se encontraron pocos hallazgos anormales, el más común fue el infiltrado intersticial en 7 pacientes. Otros paraclínicos realizados en más de la mitad de los casos, se encontraron niveles elevados de creatinina sérica en 1 caso, amilasa pancreática en 37 y transaminasas hepáticas en 40. La glucometría fue medida en 238 casos (78 %), encontrado valores elevados (> 125 mg/dl) en 93 pacientes (39,1 %).

Comparaciones de las sintomatologías reportadas por picadura de especies de escorpión en América Latina

Vasques y colaboradores en el 2020 en un estudio clínico epidemiológico describió 151 casos de escorpionismo en 2 ciudades del estado de Amazonas, Manaus y Apuí, entre los años 2014 y 2019. Las manifestaciones locales representaron el 80,8% que incluyeron dolor, parestesia, edema leve e hiperemia. Las manifestaciones sistémicas representaron el 15,9%, y fueron náuseas, mioclonía, vómitos ocasionales, letargia, taquicardia y taquipnea y los signos de gravedad fueron del 3,3% con disnea, hipotensión, vómitos profusos e incontrolables y convulsiones, correspondientes a 5 pacientes (3 niños y 2 adultos); 4 de ellos causados por *T. metuendus* con edades de (1, 3, 13 y 29 años) y una por *T. silvestris* (paciente de 40 años), todos fueron llevados a la UCI y tratados con antiveneno.

Monteiro y colaboradores en 2019 para cinco especies de escorpión implicadas en escorpionismo reportó síntomas leves dolor local e irradiado, parestesia, edema, eritema, sudoración, piloerección, ardor y sensación de descarga eléctrica que se presentó en *T. apiacas* y las manifestaciones sistémicas variaron de acuerdo a la especie implicada que incluyeron síntomas neurológicos (parestesia, ataxia, disartria, mioclonías, dismetría y sensaciones similares a descargas eléctricas en

todo el cuerpo), disfunción cerebelosa aguda, y alteraciones electrocardiográficas para el caso de *T. metuendus* como se indica en **la tabla 1.1**

El estudio de Borges y colaboradores en 2015 reportó 5 casos de escorpionismo que presentaron los síntomas clínicos para envenenamiento de clase III, los accidentes más graves fueron para (el caso 1 y el caso 3) picados por *T. astenses* cuyos síntomas fueron para el caso 1: episodios de emesis, coma de Glasgow de 15/15, vómitos persistentes, la auscultación mostró abundantes estertores crepitantes y respiración bronquial bibasal, y dolor abdominal a la palpación, reducción de la presión arterial, hiperglucemia sostenida y leucocitosis (con marcada neutrofilia). Se complica con saturación de oxígeno del 43%, y cianosis periférica, insuficiencia cardiorrespiratoria, el paciente fue declarado muerto. El caso 3: llegó hasta coma de Glasgow de 10/15 y miótica no reactiva. Los parámetro de laboratorio indicaron hipotensión, bradicardia, hiperglucemia significativa, leucocitosis, aumento del tiempo de protrombina (22 s en el paciente frente a 11-15 s, rango normal) y una ligera trombocitosis (462.000 células/mm³). El examen respiratorio y abdominal fue normal, sin embargo, a pesar de las complicaciones el paciente mejoro significativamente después de ser medicado.

En los envenenamientos de clase II, la sintomatología fue dolor intenso, vómitos abundantes, eritema local, parestesia y rigidez distal de miembros superiores. Algunos pacientes presentaron episodios de emesis y somnolencia. Cabe resaltar que uno de los pacientes (caso 5) que desarrollo cuadros clínicos graves como episodios de emesis, Coma de Glasgow Score tuvo buena recuperación.

En el paciente con desenlace fatal las manifestaciones indicaron claramente alteraciones pulmonares sugestivas de edema pulmonar, y en el segundo caso grave hubo una recuperación del paciente a pesar de su estado crítico al ingreso al centro hospitalario; Por otra parte los niveles de glucosa plasmática aumentaron 2-3 veces en todos los pacientes (persistiendo en el paciente del caso 1 hasta las 7 h) y el tiempo de protrombina fue prolongado en el caso 3; todas las víctimas tenían leucocitosis al llegar al centro hospitalario y ninguno de los pacientes recibió un antídoto específico dado que actualmente no se dispone de antídoto para escorpión

en Ecuador, el tratamiento que recibieron fue de apoyo vital y la administración de analgésicos y esteroides (Borges et al., 2015).

Las manifestaciones del envenenamiento por *T. serrulatus* incluyen dolor en el lugar de la picadura, hipersalivación, vómitos, sudoración, agitación psicomotora y diferentes síntomas cardiorrespiratorios, incluidos los cardíacos, arritmias, hipertensión arterial, edema pulmonar e insuficiencia circulatoria, especialmente en niños. (Teixeira et al., 2001b).

Del estudio mencionado anteriormente por Cupo y colaboradores en 2007 ocurridos por *T. serrulatus* en Ribeirão Preto fueron tratados en la Universidad de São Paulo (FMRP-USP) de Brasil. 2 h después del accidente escorpiónico los pacientes asistieron al centro médico, los casos graves, fueron tratados con suero antiveneno (Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil). Todos los pacientes presentaban vómitos profusos, sialorrea, diaforesis, inquietud e hipotermia; todos los pacientes al ingreso presentaron hipertensión arterial a ingreso y aunque algunos de ellos presentaban bradicardia, todos progresaron a un aumento de la frecuencia cardíaca; Siete niños desarrollaron edema agudo de pulmón, 5 de ellos en las primeras 4h posteriores al accidente y uno a las 12h. Todos recibieron dobutamina, 5-7,5µg/kg/min, durante 24-48 h además del tratamiento de apoyo. Los pacientes mostraron reducción de vómitos, sudorosis y sialorrea, aumento de la temperatura corporal con normalización de la presión; sin embargo, el aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria continuó durante 3 a 5 días. Adicionalmente los exámenes bioquímicos presentaban niveles elevados circulantes de veneno de *T. serrulatus*, así como de hiperglucemia, leucocitosis e hipopotasemia y casi todos los pacientes presentaron niveles elevados de CK-MB y aspartato aminotransferasa, 10 de los 12 pacientes presentaron niveles elevados de troponina I cuyos valores máximos alcanzados se dieron en las primeras 24 h posteriores al accidente.

De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani y colaboradores en 2020 reportó las primeras picaduras de *T. strandi* ocurridas en la región de Santarem de la Amazonia Brasileña buscando alteraciones neurológicas, sin embargo 2 de los 3 accidentes ocurridos

presentaron alteraciones hemodinámicas, por lo cual se incluyó dentro de la revisión. Los dos casos reportados por picadura de *T. strandi* ocurrió en mujer de 39 años con manifestaciones locales como dolor intenso, edema, eritema, calor local, parestesia y sensación de descarga eléctrica en todo el cuerpo, náuseas, vómitos, taquicardia, arritmia cardíaca, astenia, temblores, vértigo y ataxia. Para el segundo caso ocurrió en mujer de 55 años con manifestaciones locales de dolor moderado, edema, eritema, parestesia y sensación de descarga eléctrica, y manifestaciones sistémicas de taquicardia y sensación de hormigueo el envenenamiento fue clasificado como leve y tratado con analgesia parenteral sintomática (dipirona) y prometazina e hidrocortisona.

Bahloul y colaboradores en 2004 mediante las imágenes de TC obtuvo múltiples ventriculografías de radionúclido al mismo tiempo con una ventriculografía con radionúclidos (todas las imágenes fueron adquiridas 60 min después de la inyección de talio (dosis: 1480 kBq/kg). Las células rojas se marcaron in vivo mediante una inyección intravenosa de 10 mg de pirofosfato estannoso seguida de una inyección de 99 tecnecio de tecnecio 30 min más después. Se obtuvieron múltiples ventriculografías de radionúclido sincronizadas por medio de una cámara gamma de medicina nuclear estándar y una computadora (Siemens, multi-spect2). Cada segmento fue analizado y clasificado: normal, presencia de hipocinesia y/o discinesia. Todos los pacientes recibieron dobutamina a dosis de 5-10 g / kg por min durante la ecocardiografía, gammagrafía y mediciones de ventriculografía

Los resultados obtenidos fueron que todos los pacientes presentaban polipnea y taquicardia en el momento de la admisión en la UCI. Dos pacientes desarrollaron shock cardiogénico (tratados con dobutamina a 10 g / kg por minuto) al ingreso y ya habían sido ventilados antes del ingreso en la UCI. La radiografía de tórax realizada al ingreso mostró signos radiológicos de edema pulmonar alveolar en todos los casos.

El estudio realizado por Adolfo R De Roodt y colaboradores en 2003 de los 511 casos reportados en el Programa Nacional de Ofidismo (PNO) en el periodo 1993-1999 de escorpionismo por *T. trivittatus* en 8 provincias de Argentina, La población

más afectada fue la de niños menores de 10 años, siendo significativamente mayor que los de los grupos de 11 a 50 años. Se reportaron signos y/o síntomas clínicos en el 94% de los accidentes. Los síntomas locales fueron más frecuentes que los sistémicos y corresponden estadísticamente a dolor (85%), edema (26,6%), ardor (24,7%), eritema (20,7%) e hipertermia (13,1%). Los síntomas cardiovasculares y circulatorios más frecuentes fueron palidez (18,8%) y taquicardia (18,2%). También se observaron síntomas neurológicos como calambres o temblores (4,1 %) y parestesias (9,8 %), mientras que los síntomas centrales como dolor de cabeza (11,4 %), excitación (8,0 %), náuseas (4,9 %) y mareos (2,0 %) fueron menos frecuentes. Otros síntomas referidos fueron vómitos (25,0%), sudoración (8,2%) y artralgias (3,3%).

Al agrupar a los pacientes por edad de 0-10 años y 11 años en adelante, el grupo más joven presentó mayor proporción de casos con signos sistémicos (7% vs 2%, $p=0:0086$), vómitos (52% vs. 16%, $p=1,1 \times 10^{-13}$), los síntomas cardiovasculares y circulatorios correspondieron a (34% vs. 22%, $p=0:0043$) excepto hipotensión, y algunos síntomas neurológicos relacionados como cambios en el comportamiento excitación/depresión (23% vs. 7%, $p=6,2 \times 10^{-7}$) y disnea (14% vs. 4%, $p=0:00003$). Las manifestaciones globales de envenenamiento sistémico como taquicardia, vómitos, hipertensión, hipotensión, etc. fue más frecuente en los menores de 10 años que en los mayores (70% vs. 47%, $p=2,6 \times 10^{-6}$) (Adolfo R De Roodt et al., 2003)

Del estudio realizado por Reyes-Vega y colaboradores en el 2021 los síntomas locales más frecuentes fueron dolor localizado (72 %), seguido de parestesias (38 %) y eritema (28 %); los sistémicos leves más frecuentes fueron náuseas (14 %), diaforesis (13 %) y cefalea (6,8 %), la manifestación sistémica moderada más común fue emesis recurrente (37 %) y de los hallazgos sistémicos graves, hipertensión (16 %) y el compromiso neurológico (13 %) fueron los más prevalentes.

la población pediátrica fue la más afectada quien presentó el mayor número de casos graves. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la clasificación de un caso grave y la utilización de un número mayor de ampollas de antiveneno (3 veces más), soporte hídrico e inotrópico más frecuente,

al igual que el uso de un antihipertensivo, en comparación con los casos no graves. Así mismo el ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI) y la alteración en los parámetros de laboratorio, como la hiperglicemia e hiperamilasemia fueron significativamente más frecuentes en este grupo de pacientes. También se correlaciono que por cada 100 mg/dL que aumenten los valores de glucosa al ingreso, incrementa en un 87 % la probabilidad de ser clasificado como caso grave, y en un 73 % la de ser ingresado a la UCI. También se encontró que, por cada ampolla de antiveneno adicional que sea requerida para el tratamiento del paciente, aumenta en un 81 % la posibilidad de ser clasificado como caso grave y en un 48 % la probabilidad de ser ingresado a la UCI resultados que se obtuvieron por medio de un análisis de regresión logística.

Para el tratamiento utilizado en los pacientes, menos de la mitad de los casos (35,4 %) recibieron tratamiento con antiveneno y de estos últimos, el 93,2 % tenían menos de 11 años. Se administró antiveneno (Alacramyn® de Bioclon) en 23,3 % de los casos leves, 29,2 % de los moderados y en un 46,6 % de los eventos graves. El acetaminofén fue el analgésico más utilizado (48,3 %), seguido de la dipirona (30,1 %). El 25 % del total de casos requirieron de tratamiento antiemético y solo el 10,8 %, manejo antihipertensivo. el uso de vasoactivos y ventilación mecánica fue necesario en menos del 5 % de los pacientes.

Establecer la especie de escorpión responsable de cardiotoxicidad reportada en cada país

Las especies de mayor importancia epidemiológica para algunos países de Latinoamérica corresponden según su distribución, algunas de ellas tienen mayor incidencia en las ciudades; así tenemos que:

En Brasil: la especie responsable de la mayoría de los accidentes graves en Brasil es provocada por *Tityus serrulatus* (Teixeira et al., 2001b). Esta es la principal especie nociva fuera de la región amazónica y en las regiones urbanas de Brasil, responsable de la mayoría de envenenamientos severos; es una especie

introducida en esta región que estaba restringida solo para Minas Gerais pero se ha expandido a 19 estados dentro de los que encuentra Tocantins y Mato Grosso; estas dos junto con Para, y Maranhao se destaca por tener un patrón de mayor incidencia (Monteiro et al., 2019).

- En la amazónica brasileña la incidencia de eventos escorpiónicos durante los años 2000 a 2017 estuvieron implicadas seis especies con envenenamientos humanos: *T. bastosi*, *T. silvestris*, *T. apiacas*, *T. matthieseni*, *T. metuendus*, y *T. obscurus* (Monteiro et al., 2019)
- En Manaus y Apuí, Amazonia brasileña, el género *Tityus* fue el más prevalente en casos de escorpionismo con un 96,0%, *Tityus (Atreus) metuendus* (Pocock, 1897) fue el responsable del mayor número de casos 68,2%, seguido de *Tityus (Archaeotityus) silvestris* 14,6%, *Tityus (Tityus) raquelae* 7,9%, *Tityus (Atreus) apiacas* 4,6%, *Tityus (Atreus) dinizi* 0,7%. Las 2 primeras especies ya eran conocida por envenenamiento (Vasques et al., 2020)
- En la región de Santarem de la Amazonia brasileña De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani y colaboradores en el 2020 reporta las primeras picadura de *T. strandi* ocurridas con efectos cardiovasculares.

En Ecuador: Borges y colaboradores en 2015, evidenciaron por primera vez la existencia de especies capaces de provocar manifestaciones sistémicas y producir la muerte, reportó 5 casos de envenenamiento por el género *Tityus* en Ecuador, presentados en la provincia norteña de Manabí al occidente del Ecuador. Dos de los casos ocurrieron en el condados de Chone y tres en el condado de Flavio Alfaro, los envenenamiento por escorpión de este último fue causado por *Tityus asthenes Pocock*; adicionalmente 3 pacientes manifestaron síntomas clínicos de Clase II (moderado) y dos pacientes de Clase III (severo), uno de ellos dio como resultado la muerte ocurrida en un niño de un 1 año y 11 meses debido a insuficiencia cardiorrespiratoria; 4 de los casos presentaron leucocitosis marcada

(21.800-31.800 células/mm³), con neutrofilia notable (58-82%). El trabajo de (Borges et al., 2015) es el primero en mostrar la presencia en Ecuador de *Tityus spp.* que puede causar un envenenamiento pediátrico potencialmente mortal y el primero en proporcionar evidencia taxonómica que asocia a *T. asthenes* con una fatalidad humana. (Borges et al., 2015)

En México: *Centruroides noxius*, endémico del Estado de Nayarit, es el escorpión con el veneno más potente de todos los estudiados en ese país, y se debe a que posee la toxina Cn2, conocida a nivel mundial como la más potente; este no es el único escorpión de importancia medica pues *Centruroides limpidus*, es el que ha ocasionado el mayor número de incidentes de escorpionismo en los estados de Guerrero y Morelos (Quintero-Hernández et al., 2017).

En Argentina: Adolfo R De Roodt y colaboradores en 2003 reportaron 511 casos de escorpionismo por *T. trivittatus* en el Programa Nacional de Ofidismo (PNO) durante 1993 a 1999 desde centros de salud ubicados en 8 provincias, 7 en el centro y occidente del país (Santa Fe, Córdoba, Santiago del Estero, Tucumán, Catamarca, La Rioja y Mendoza) y 2 casos de la Patagonia de Chubut. 468 de los 511 recibieron terapia antiveneno de escorpión. 12 casos registrados en la ciudad de Buenos Aires, y el 85,6% de los reportes provino de solo dos provincias, Córdoba y Santiago del Estero, coincidente con el área hiperendémica de *T. trivittatus*, la única especie que produce síntomas severos de envenenamiento en este país según (Martino et al., 1979).

El tiempo entre la picadura del alacrán y la aplicación del antiveneno estaba disponible en 395 casos (84% de los 468 informes sobre pacientes tratados). La administración del antiveneno dentro de las 2 h o menos fue del 90 % (n= 355) de los accidentes, 96 % hasta las 4 h, el 97 % hasta las 6 h y el 99,5 % 12 h después; dos casos requirieron más de 12 h para ser tratados; 3 pacientes fueron víctimas fatales por picadura de escorpión. Dos casos correspondientes a dos niñas de 6 y 10 años ocurridos en la provincia de Santiago del Estero y un caso (una niña de 16 meses) en Santa Fe. Las manifestaciones sistémico eran muy claras se administró

el antiveneno sin éxito alguno, los demás pacientes tratados con antiveneno mejoraron hasta recuperarse por completo (Adolfo R De Roodt et al., 2003).

En Colombia: existen cinco géneros de la familia Buthidae: *Anantheris* (13 especies) *Microtityus* (2 especies), *Rhopalurus* (1 especie), *Tityus* (13 especies) y *Centruroides* (4 especies). Estas dos últimas especies están asociadas a casos de escorpionismo con mayor incidencia en el país. Por lo tanto cabe mencionar los estudios realizados al respecto. *C. margaritatus* se distribuye en dos áreas geográficamente aisladas: la cuenca alta y media del río Cauca (Valle del Cauca, Colombia) y el valle del río Patía (Cauca, Colombia) (Guerrero-vargas et al., 2015). Cuatro especies del género *Centruroides* existentes en Colombia *C. edwardsii*, *C. gracilis*, *C. marx* y *C. margaritatus*.

Tabla 1. 1 Tabla comparativa de los síntomas reportados por envenenamiento escorpiónico en América Latina

| PAIS | CIUDAD | AUTOR | ESPECIE | MANIFESTACIONES LOCALES | MANIFESTACIONES SISTEMICAS | TRATAMIENTO UTILIZADO |
|--------|--------------------|--------------------------|----------------------|--|--|-----------------------|
| Brasil | | (Teixeira et al., 2001b) | <i>T. serrulatus</i> | Dolor en el lugar de la picadura, hipersalivación, vómitos, sudoración, agitación psicomotora | Diferentes síntomas cardiorrespiratorios, incluidos los cardíacos, arritmias, hipertensión arterial, edema pulmonar e insuficiencia circulatoria, especialmente en niños | |
| | Amazonia Brasileña | (Monteiro et al., 2019) | <i>T. obscurus</i> | Dolor local e irradiado, parestesia, edema, eritema, sudoración, piloerección y ardor | Síntomas neurológicos (parestesia, ataxia, disartria, mioclonías, dismetría y sensaciones similares a descargas eléctricas en todo el cuerpo). Disfunción cerebelosa aguda, manifestaciones neuromusculares anormales y lesión del músculo esquelético | |
| | | | <i>T. silvestris</i> | Dolor, parestesia, eritema y edema | Malestar, náuseas, vómitos, postración y somnolencia. Espasmos musculares generalizados | |
| | | | <i>T. apiacas</i> | Edema local, eritema, dolor y sensación de descarga eléctrica (casi inmediatamente después de la picadura) | Manifestaciones sistémicas leves y no potencialmente mortales | |

| | | | | | |
|----------------|---|---|---|--|--|
| | | <i>T. metuendus</i> | No existen datos detallados sobre manifestaciones clínicas | 1 caso (niña 2 años): palidez, cianosis en las extremidades, convulsiones. Desarrolló shock, arritmias, insuficiencia renal y respiratoria Alteraciones electrocardiográficas. 2 caso (niño 5 años): vómitos incontrolables, deshidratación, agitación psicomotora, sialorrea y calambres abdominales. | |
| | | <i>T. bastosi</i> y <i>T. matthieseni</i> | No se dispone de descripción clínica | | |
| Manaos | (Vásquez et al., 2020) | <i>Tityus metuendus</i> | Edema, eritema, Hiperemia, marcas de picadura, Sudoración local, Piloerección, Espasmos locales | Náusea, Mioclonía. Vómitos ocasionales, Letargia, Taquicardia, Taquipnea, Dolor de cabeza, Agitación psicomotora, Sialorrea, Transpiración, Disnea, Dolor abdominal, Visión borrosa, Diarrea, Hipotensión, Vómitos frecuentes, Insuficiencia respiratoria, Temblores | |
| | | <i>Tityus silvestris</i> | Edema, eritema, Hiperemia, marcas de picadura | Náusea, Mioclonía. Taquicardia, Taquipnea, Dolor de cabeza, Agitación psicomotora, Dolor abdominal, Diarrea, Temblores, Convulsión | |
| | | <i>Tityus raquelae</i> | Edema, eritema, Hiperemia | Dolor de cabeza, | |
| Apui Amazonas | | <i>Tityus apiacas</i> | Edema, eritema, Hiperemia, marcas de picadura, Sudoración local, Piloerección, Espasmos locales | Náusea, Mioclonía. Vómitos ocasionales, Transpiración, diarrea | |
| Santarem | (De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani et al., 2020) | <i>T. strandi</i> | Dolor intenso, edema, eritema, calor local, parestesia y sensación de descarga eléctrica en todo el cuerpo, náuseas, vómitos, taquicardia, arritmia cardíaca, temblores, vértigo y ataxia | | |
| Ribeirão Preto | (Cupo et al., 2007) | <i>T. serrulatus</i> | Vómitos profusos, sialorrea , diaforesis , inquietud e hipotermia | Evolucionaron a hipertensión arterial y algunos pacientes presentaban bradicardia, aumento de la frecuencia cardíaca; la mayoría de pacientes desarrollaron edema agudo de pulmón | Los casos graves tratados con antiveneno (Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil). Todos los pacientes recibieron dobutamina, 5-7,5 µg / kg / min, durante 24-48 h además del |

| | | | | | | |
|-----------|---|--------------------------------|---------------------------------|--|---|---|
| | | | | | | tratamiento de apoyo. |
| Ecuador | Flavio Alfaro | (Borges et al., 2015) | <i>T. astenses</i> | Dolor intenso inmediato en el sitio de la picadura; También se desarrollaron eritema local y sialorrea intensa, seguidos de 10 episodios de emesis. | (Caso fatal) palidez general y sudoración, piel húmeda, broncoespasmo bilateral, pupilas isocóricas, saturación de oxígeno del 96% y una puntuación de coma de Glasgow vómitos persistentes, reducción de 20 mmHg de la presión arterial durante el traslado del paciente, hiperglucemia sostenida y leucocitosis (con marcada neutrofilia). | Ecuador no dispone de antiveneno. el tratamiento se basó en medidas de apoyo vital y la administración de analgésicos y esteroides: El acetaminofén se consideró clínicamente suficiente para tratar el dolor |
| | Comarca de Chone, provincia de Manabí | | 16 años mujer | Presentando vómitos abundantes en dos episodios, eritema local, parestesia y rigidez distal de miembros superiores | | |
| | Comarca Flavio Alfaro, | | Posiblemente <i>T. astenses</i> | Dolor inmediato en el sitio de la picadura, eritema local, cuatro episodios de emesis, palidez general, somnolencia, una puntuación de coma de Glasgow de 10/15 y miótica, no reactiva | a la media hora desarrolló hipotensión, bradicardia | |
| | Cantón de Chone | | 2 años niño | Presentado 16 episodios de emesis con cuatro adicionales que ocurrieron después del ingreso, somnolencia y eritema en el sitio de la picadura. | | |
| | Flavio Alfar | | 6 años niña | Dolor intenso en el sitio de la picadura, junto con eritema y edema local | Una hora después presentando 8 episodios de emesis, un Glasgow Coma Score de 15/15, somnolencia, astenia y sialorrea pero se recupera | |
| Argentina | 85,6% de accidentes fueron en Córdoba y Santiago del Estero | Adolfo R De Roodt., et al 2003 | <i>T. trivittatus</i> | Dolor (85%), edema (26,6%), ardor (24,7%), eritema (20,7%) e hipertermia (13,1%). | Palidez (18,8%) y taquicardia (18,2%). También se observaron síntomas neurológicos como calambres o temblores (4,1 %) y parestesias (9,8 %), | |

| | | | |
|----------|----------------------|------------------------|--|
| Colombia | Romero-imbachi, 2020 | <i>C. margaritatus</i> | Reducción irreversible de la FC, un aumento reversible de la MABP, un aumento del intervalo PR y QTc normalizado, así como de la duración del complejo QRS, un efecto contráctil directo sobre los anillos aórticos desprovistos de NO |
|----------|----------------------|------------------------|--|

Afecciones cardiotoxicas del veneno de escorpión que puedan tener un efecto directo o indirecto

Los efectos provocados por las picaduras de escorpión no tienen una característica típica que los discrimine de las lesiones provocadas por otros artrópodos y viceversa. El diagnóstico de envenenamiento puede ser muy inexacto, especialmente en los casos que no presentan signos sistémicos. Este hecho puede llevar incluso al uso innecesario de antiveneno (Vasques et al., 2020). Para escorpiones del género *Tityus* los efectos sobre el sistema nervioso central son poco frecuentes y generalmente están relacionados con los efectos de un envenenamiento grave, ya que las toxinas no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (Isbister & Saluba, 2014).

Monteiro y colaboradores en 2019 en la revisión que realizó de los casos presentados en la Amazonía Brasileña la mayoría de casos se clasificaron como leves, el 5-7% presentaron criterios de gravedad como vómitos profusos e incontrolables, sudoración intensa, babeo intenso, postración, calambres abdominales convulsiones, coma, bradicardia, alteraciones electrocardiográficas, insuficiencia cardíaca, arritmias, edema pulmonar agudo, un patrón sugestivo de isquemia y shock (Monteiro et al., 2019). Estos últimos síntomas están relacionados con una estimulación simpática y liberación de catecolaminas en el plasma (Isbister & Saluba, 2014); el dolor en el caso de la picadura de los escorpiones del género *Tityus* podría estar relacionado con las quininas (Adolfo Rafael de Roodt, 2015). De hecho el veneno de *Tityus serrulatus* (Tsv) fue capaz de inducir una reacción inflamatoria sistémica y local que se connota por los altos niveles séricos de IL-1 β , IL-6 y TNF- α y el aumento de la migración celular a la cavidad peritoneal, así como

una respuesta termorreguladora (fiebre), que parece depender de cininas (a través de los receptores B 1 y B 2), IL-1, óxido nítrico (NO) y neurotransmisión vagal (Pessini, Santos, Arantes, & Souza, 2006); Un aumento de cininas podría culminar en la liberación de neuropéptidos de las fibras sensoriales (Geppetti, 1993)

Las manifestaciones generales reportadas por Borges y colaboradores en 2015 en los pacientes envenenados por escorpión de Manabí son características de la estimulación del sistema nervioso autónomo incluidas las manifestaciones adrenérgicas (p. Ej., Taquicardia; Caso 1) y colinérgicas (p. Ej., alteraciones gastrointestinales en todos los casos; bradicardia en el caso 3)

Por otro lado los estudios realizador por Teixeira y colaboradores en el año 2001 buscando la evidencia de una acción directa del veneno de *T. serrulatus* sobre el corazón de rata aislado mediante el método de Langendorff, confirmó que para evitar el efecto colinérgico de la bradicardia inducida por la administración de acetilcolina, mediante un ensayo con atropina (1 mg/ml) diluida en la solución de Locke perfundiendo los corazones, la bradicardia producida por el veneno era inhibida, mas no se produjo un efecto contra el aumento de la fuerza contráctil. Del mismo modo perfundiendo con solución de Locke que contenía metoprolol (1 mg/ml) (impidió el aumento de la frecuencia cardíaca provocado por la administración de adrenalina), impidió la taquicardia provocada por la administración del veneno pero siguió habiendo un aumento significativo de la fuerza contráctil, (Teixeira et al., 2001b) demostrando con ello que los efectos inotrópicos del veneno son independientes de la activación de los β -adrenoceptores, un efecto similar que ocurrió cuando se utilizó el bloqueador del β -adrenoceptor propranolol. Resultados que se confirman con la denervación química con 6-OH-dopamina para las catecolaminas utilizando metoprolol la cual produjo un aumento significativo de la contractilidad cardíaca, pero no de la frecuencia cardíaca, después de la administración del veneno, lo que sugiere que los efectos cronotrópicos del veneno de *T. serrulatus* en el corazón de la rata parecen depender totalmente de la liberación de los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina de las terminaciones nerviosas pero los efectos inotrópicos del veneno de *T. serrulatus* en

el corazón aislado de rata no dependen de la liberación de neurotransmisores sino que más bien este aumento de la fuerza contráctil independiente de los neurotransmisores parece ser un efecto directo del veneno sobre el cardiomiocito.

Los estudios de Cupo y colaboradores realizados en 2007 sugiere que el evento primario conocido después de un envenenamiento escorpiónico causado por el escorpión *T. serrulatus* en 12 niños afectados, es la producción de una descarga masiva de catecolaminas, que genera todo el cuadro clínico de los pacientes, cambios anatómicos patológicos detectados en el miocardio, aunque no se descarta un efecto tóxico directo del veneno sobre las fibras cardíacas y la posible participación del aumento del nivel de endotelina y neuropéptido Y que son potentes vasoconstrictores.

Además demostró que la evaluación de la perfusión miocárdica de los 12 pacientes afectados por el escorpionismo de *T. serrulatus* la mayoría de los pacientes presentaron fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% (7 pacientes presentaron depresión severa), 6 desarrollaron edema pulmonar agudo y por el contrario solo uno de los pacientes que presentó fracción de eyección del ventrículo izquierdo \geq 35%, desarrolló edema pulmonar agudo ($p= 0,045$, prueba exacta de Fisher) y los cambios más notorios electrocardiográficamente estaban relacionados con elevación y depresión del segmento ST y con las ondas T y Q.

De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani y colaboradores en 2020 reporta que de 3 casos ocurridos por picadura de escorpión por *T. strandi* dos de los pacientes presentaron taquicardia y una arritmia cardíaca; estas manifestación clínicas son características de este tipo de escorpiones y de acuerdo a (Isbister & Saluba, 2014) la toxicidad cardiovascular resulta de la hiperestimulación de los centros autónomos y la liberación de catecolaminas. Debido a que la administración del antiveneno no está definida para escorpionismo con manifestaciones neurológicas dos de los pacientes recibieron terapia específica (Casos 1 y 2)

En el estudio de Adolfo R De Roodt y colaboradores en 2003 los casos de escorpionismo ocurridos por *T. trivittatus* los signos predominantes que involucran

el sistema cardiovascular fueron palidez (18,8%) y taquicardia (18,2%). Disnea, hipotensión, arritmia, cianosis, bradicardia. Estos síntomas sumados a la hipotermia sugieren un trastorno autonómico adrenérgico, donde se encuentra involucrado al sistema simpático. Los pacientes que presentaron vómitos, sudoración y náuseas, de debe a una estimulación colinérgica o compromiso del sistema parasimpático. Estos síntomas se deben a la presencia de estímulos autonómicos registrados tanto en envenenamientos por escorpiones del género *Tityus* o estudios experimentales realizados en ratones por veneno de *T. trivittatus* (De Roodt et al., 2001). Vómitos, afectación cardiovascular (excepto hipotensión) y la disnea fueron relativamente mayores en los niños menores de 10 años que en las personas mayores, mientras que la cefalea, las parestesias y las artralgias fueron menores. De acuerdo a los resultados obtenidos por el autor sugiere que las personas más jóvenes tienen mayor probabilidad de presentar al menos un síntoma sistémico.

De los resultados en experimentación animal obtenidos por (Romero-imbachi et al., 2020) aunque los signos clínicos de intoxicación por CmV sugieren activación del sistema nervioso simpático, no hubo un aumento en la FC en ratas pero sí se observó un aumento significativo y temporal en la presión diastólica aproximadamente 45 minutos después del envenenamiento, que es la cantidad de tiempo habitual necesaria para que se manifiesten los signos cuando algunos venenos se administran por vía intraperitoneal o subcutánea. El aumento de la presión podría explicarse por el efecto inotrópico de CmV, que ser concomitante con un aumento de la resistencia vascular periférica. Tales efectos probablemente estén mediados por la señalización alfa-1, que no es fuertemente involucrado en la regulación de la FC pero aumenta el inotropismo e induce la vasoconstricción a través de una vía de señalización de Ca²⁺

Las prolongaciones en los intervalos son compatibles con el bloqueo de K⁺ canales por CmV, prolongando la duración del potencial de acción probablemente a través de una reducción en la rectificación corrientes de K⁺ o un aumento en las corrientes de los canales de Ca²⁺. Por lo tanto, el inotropismo positivo y el aumento de la

contractilidad vascular mediado por La señalización alfa-1 parece explicar el aumento para la MABP.

El estudio evidenció un efecto vasoconstrictor directo de CmV que solo fue perceptible en anillos con remoción mecánica o farmacológica de NO, importante contribución de los receptores adrenérgicos alfa-1 al efecto vasoconstrictor inducida por CmV. la toxicidad cardiovascular del CmV es más bajo que el observado para el veneno de otras especies. La toxicidad cardiovascular en ratas, se manifiesta como una hipertensión transitoria sin cambios en el ritmo cardíaco, que se pueden explicar en parte a la activación de los receptores adrenérgicos alfa-1 cardíacos y vasculares en la primera hora de envenenamiento y que avanzan a bradicardia severa, hipotensión y alteraciones electrocardiográficas, probablemente son inducidas por el bloqueo de los canales de K⁺ en el corazón y el músculo liso.

En la investigación de Reyes-Vega y colaboradores en el 2021 los síntomas reportados por escorpiotoxicidad para el departamento del huila fueron hiperglicemia e hiperamilasemia, que se dieron principalmente en pacientes graves, y unos pocos casos de infiltrado pulmonar fueron reportados en la radiografía de tórax; ningún paciente desarrolló pancreatitis como complicación. La hiperglicemia es causada debido a la acción de las hormonas contrarreguladoras y la hiperamilasemia es causada por el efecto colinérgico, síntomas que son de obligatorio seguimiento si llegase a presentar pancreatitis y afectación miocárdica y muscular que se evidencia en el aumento de los niveles de la troponina y creatinina, principalmente en pacientes graves. Para los resultados de la ecografía cardiaca se evidenció disfunción ventricular y alteraciones en los trazados del EKG, en la radiografía de tórax se encontraron infiltrados y edema pulmonar unilateral o bilateral.

Adicionalmente uno de los artículos que permitió recoger las hipótesis de cómo se da el envenenamiento y que es importante hacer referencia para entender en parte estos mecanismos, es a la serie de Bahloul; dos de los artículos se mencionan en este manuscrito. Bahloul y colaboradores en 2013 en su estudio manifestó que la insuficiencia ventricular izquierda era precursora de edema pulmonar, y plantea tres

mecanismos que conducen a la insuficiencia cardíaca, ya sea por la liberación masiva de catecolaminas ,daño miocárdico inducido por el veneno o isquemia miocárdica, los síntomas comunes de edema pulmonar son taquipnea, agitación, sudoración o presencia de concentraciones elevadas de proteínas plasmáticas, para el edema se recomienda el uso de prazosina e infusión de dobutamina cuando se corrobora la presencia de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica.

Bahloul y colaboradores, 2013 plantea dos hipótesis acerca del origen del edema pulmonar ocasionado por envenenamiento escorpiónico, la primera hipótesis hace referencia a un origen no cardiogénico; que el aumento de la permeabilidad se debía a altas concentraciones de proteína intersticial o alveolar, aunque ese aumento de permeabilidad puede deberse al daño endotelial capilar, Incluso el daño miocárdico severo con insuficiencia ventricular izquierda y/o shock cardiogénico de larga duración que como consecuencia del aumento de la presión intravascular puede ocasionar daño en el endotelio y con ello generar salida de plasma con alta concentración en proteínas hacia los espacio intersticial y alveolar (Bahoul, 2013). La segunda hipótesis sugiere un origen hemodinámico; (F. Abroug et al., 1995) confirmaron eventos hemodinámicos los cuales presentaron variaciones en la presión arterial pulmonar ocluida media, ventrículo izquierdo hipocinético con insuficiencia mitral transitoria presente en algunos pacientes; La función sistólica del ventrículo izquierdo marcadamente deprimida (acortamiento fraccional (FS) = $12\pm 6\%$; fracción de eyección (FE) = $26\pm 12\%$) y los registros Doppler del flujo de entrada mitral sugieren una disfunción diastólica asociada, (Hering, Jurca, Vichi, Azevedo-marques, & Cupo, 2016) reporto en envenenamiento por *Tityus serrulatus* hipocinesia difusa del ventrículo izquierdo de varios grados y disminución del acortamiento fraccional del VI, Ventrículo Izquierdo dilatado en algunos pacientes, y edema pulmonar en o dentro de las primeras horas posteriores al ingreso.

Con lo anterior mencionado se ha generado varias hipótesis de la patogenia de la disfunción cardíaca y el daño miocárdico después del envenenamiento, una de ellas es el aumento de catecolaminas circulantes secundario a un efecto estimulador

directo del veneno en las glándulas suprarrenales y en las terminaciones nerviosas simpáticas (Bahloul et al., 2004). Autores como (M. M. . Gueron & Yaron, 1970; Noura et al., 2005; Zeghal, Sahnoun, Guinotb, Richerb, & Giudicellib, 2000) notificaron elevación de los neurotransmisores principalmente la epinefrina y norepinefrina adicionalmente (Zeghal et al., 2000) menciona que el patrón electrocardiográfico del veneno de *B. occitanus* (BO) fue "similar a un infarto de miocardio" y (Noura et al., 2005) menciona que La presión arterial media (MAP) se correlacionó estrechamente con la noradrenalina y de forma menos significativa con los niveles de toxina y (M. M. . Gueron & Yaron, 1970) encontraron que las lesiones patológicas de miocardio se parecen a las observadas después de una sobredosis experimental de catecolaminas

La segunda hipótesis es el efecto directo del veneno sobre el miocardio que conduce a la "miocarditis por escorpión" se cree que el veneno afecte directamente a las membranas celulares del miocardio, alterando su permeabilidad así como sus propiedades eléctricas, y a través de flujos y cambios anormales de electrolitos, cause daños funcionales (Wang et al., 1994). Teixeira y colaboradores en 2001, evidencian la acción directa del veneno de *T. serrulatus* en el corazón de rata aislado donde mostró que la bradicardia inducida por el veneno era reversible con atropina un antagonista del receptor muscarínico, el aumento de la frecuencia cardíaca que le sigue a la bradicardia también fue inhibido por un antagonista de los beta (1) adrenoceptor o por denervación simpática química, sin embargo el aumento de la fuerza contráctil inducido por el veneno no fue modificado por el bloqueo de los beta (1) adrenoceptor ni por la denervación simpática química, esto demuestra que los efectos cronotrópicos de *T. serrulatus* dependen de la liberación masiva de neurotransmisores, pero los efectos inotrópicos no. El aumento de la contractilidad independiente de los neurotransmisores parece ser una acción directa del veneno sobre los cardiomiocitos (Bahloul et al., 2013)

La tercera hipótesis aceptada es que la disfunción miocárdica puede deberse a isquemia miocárdica; (Teixeira et al., 2001b). El envenenamiento causado por *Leiurus quinquestriatus*, causó un defecto de perfusión miocárdica relacionado con

una hipoperfusión coronaria durante la etapa inicial del envenenamiento (M. Gueron et al., 1994). La hipoperfusión miocárdica puede explicarse por la hipoxia resultante de los efectos inotrópicos de las catecolaminas sobre el miocardio mientras que los defectos locales pueden explicarse por una posible vasoconstricción coronaria que puede estar relacionada con un efecto vasoconstrictivo directo de diferentes sustancias como (Catecolaminas) en las arterias coronarias y/o disfunción endotelial. Además, la liberación de catecolaminas induce taquicardia y arritmias ventriculares lo que lleva a una disminución del flujo sanguíneo coronario durante la diástole, también se produjo niveles elevados de citosinas que conducen a una lesión microvascular o respuestas vasoespásticas en las arterias coronarias, (Fukuhara, 2003) informó niveles elevados de citosinas que pueden conducir a una lesión microvascular o respuestas vasoespásticas en las arterias coronarias lo que puede explicar el vasoespasmo coronario y la hipoperfusión miocárdica (Bahloul et al., 2013)

Se han observado también alteraciones respiratorias en pacientes sin edema pulmonar o daño miocárdico después del envenenamiento por escorpión. El diagnóstico de edema pulmonar cardiogénico puede ser difícil, sobre todo cuando existe una enfermedad pulmonar previa (Render, Weinstein, & Blaustein, 1994) debido a la falta de especificidad para detectar edema pulmonar, por ello algunas pruebas para detectar edema pulmonar y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo son altos niveles de péptidos natriuréticos que tienen buena sensibilidad y especificidad para detectar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y edema pulmonar. (Davis et al., 1994) en el estudio de (Bahloul et al., 2004), encontró que había una relación entre el aumento de la concentración de hemoglobina y proteínas plasmática y la presencia del edema pulmonar; encontró un valor predictivo de concentración de proteínas plasmáticas superior a 70 g/l. El edema pulmonar cardiogénico es el resultado de un aumento de la presión hidrostática capilar pulmonar relacionado con un aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (Henning & Weil, 1978). El diagnóstico de edema pulmonar puede confirmarse mediante la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía y/o la medición de la presión de oclusión de la

arteria pulmonar obtenida de un catéter de la arteria pulmonar (F. Abroug et al., 1995). Los tratamiento que se recomendaron incluyeron vasodilatadores , suero antiveneno específico, infusión de glucosa-insulina y fármacos inotrópicos. El tratamiento de pacientes con hipotensión y edema pulmonar, en particular, no está claro.

ESQUEMA DEL ENVENENAMIENTO ESCORPIÓNICO

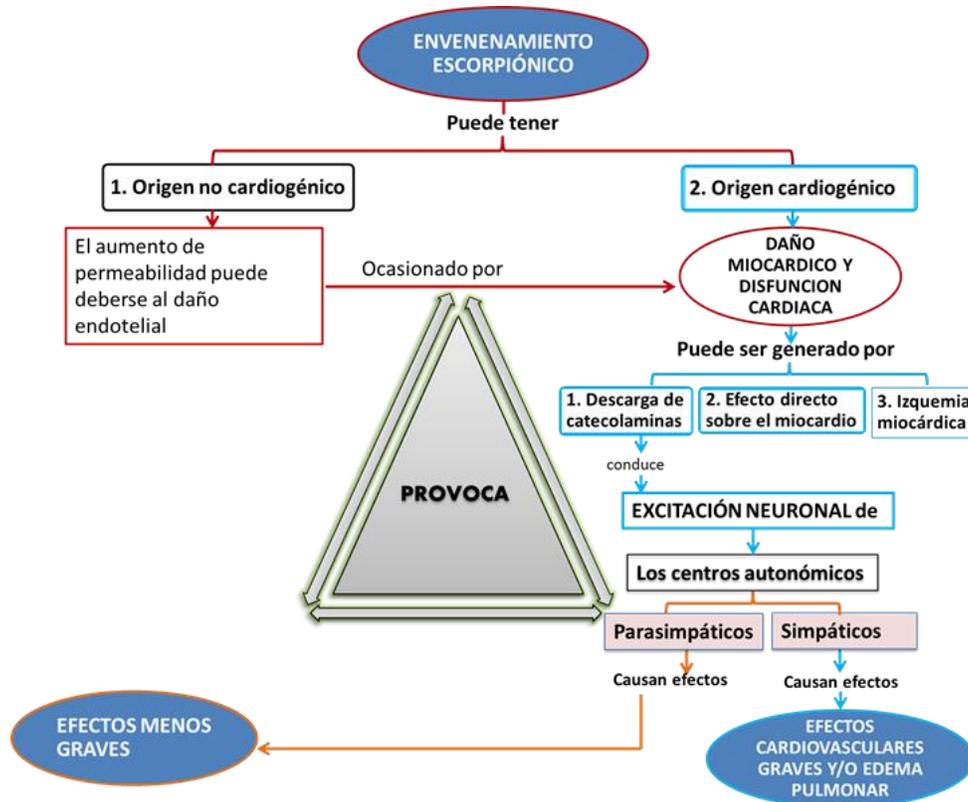


Figura 1. 10 Esquema propuesto del envenenamiento escorpiónico

Para explicar la patogenia de la disfunción cardíaca. El envenenamiento escorpiónico puede tener un origen cardiogénico y no cardiogénico, sin embargo, los efectos provocados de este segundo mecanismo pueden ser el resultado de un daño miocárdico. De acuerdo al mecanismo del envenenamiento este puede ser leve con afectaciones locales menores o por el contrario tornarse severo. Los síntomas graves de envenenamiento pueden llegar a causar alteraciones cardiovasculares o edema pulmonar y la gravedad de los síntomas está relacionada por la descarga de neurotransmisores causada por la estimulación de los centros

autonómicos, el efecto directo del veneno sobre los cardiomiocitos o por isquemia miocárdica.

Tabla 1. 2 ALGUNOS TRATAMIENTOS SUGERIDOS PARA MANEJO DE ESCORPIONISMO

| Parámetros químicos que pueden ayudar al | Casos Graves | Parámetros ECG: | TRATAMIENTO |
|--|--|--|--|
| Glucemia elevada, mientras que la amilasa sérica presenta un aumento tardío y desciende entre 24 a 72 horas post accidente. hipokalemia, leucocitosis neutrofilica | El inicio del cuadro clínico: las enzimas CPK, LDH y sus isoenzimas pueden estar normales o levemente aumentadas, presentando valores más elevados con la evolución del cuadro. Si hay daño miocárdico puede estar aumentada la CK-MB. | Trastornos de la conducción A-V. taquicardia o bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares o supraventriculares, fibrilación auricular, taquicardia paroxística y supraventricular. Trastornos de la repolarización ventricular, aplanamiento o inversión de la onda "T", prolongación del QTc. | La administración de indometacina (inhibidor de la prostaglandinasintetasa), de BN52021 (antagonista del factor de activación plaquetaria), o de aprotinina (inhibidor del sistema kaliceinabradiquinina) previnieron el desarrollo del edema pulmona |
| | | | Administrar dobutamina en una dosis media de 5 a 10 g / kg por min (dosis moderada) tan pronto cuando se tenga evidencia suficiente para sugerir la presencia de edema pulmonar, ya que se ha demostrado que la dobutamina es eficaz para mejorar la función cardíaca en |
| | | | Internación en unidad de terapia, aplicación pronta del antiveneno. En caso de necesidad de inotrópicos NO utilizar adrenalina ni noradrenalina sino Dobutamina y/o Milrinona (GC) |

| DOSIS DE ANTIVENENO INDICADA SEGÚN GRAVEDAD DEL CUADRO CLINICO (ARGENTINA) | | |
|---|------------------------------|--------------------------------------|
| Genero | Clasificación Clínica | Número Aproximado de Ampollas |
| <i>Tityus</i> | Leve | ----- |
| | Moderado | De 2 a 4 ampollas (**) |
| | Grave | De 4 a 6 ampollas (**) |
| Se sugiere neutralizar no menos de 150 DL50 en los moderados y no menos de 300 DL50 en los casos graves. SIEMPRE leer en el prospecto la capacidad neutralizante (DL50) de cada frasco, pues es variable en cada lote | | |

DISCUSIÓN

Vasques y colaboradores en el 2020 reportó que de los envenenamiento ocurridos por *T. metuendus*, *T. silvestris* y *T. raquelae*. las manifestaciones clínicas fueron

muy similares. En *T. metuendus* la dificultad respiratoria y las alteraciones cardíacas que evolucionaron a shock circulatorio fueron la principal causa de complicaciones en los pacientes, y puede ser explicado debido a que *Tityus* un género del nuevo mundo predominan síntomas clínicos precedidos por eventos cardiovasculares similares (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Fekih-Hassen, et al., 2015), adicionalmente esos síntomas sistémicos parecen resultar de una combinación de miocarditis inducida por catecolamina e isquemia miocárdica (vasoconstricción coronaria) y posiblemente, un efecto directo de toxina en el miocardio (Jalali et al., 2010); el 6% de los pacientes afectados por *T. metuendus* presento mioclonía (Pereira, Pardal, Castro, Jennings, & De, 2003) encontró que los signos más frecuentes fueron mioclonías (93%) y la sensación de choque eléctrico en el cuerpo fue el síntoma más común (88,9%), (Vasques et al., 2020) reportó síntomas de *T. silvestris* de dolor abdominal en 2 pacientes uno de ellos el dolor se acompañó de diarrea, esto puede deberse tanto a la estimulación parasimpática en el tracto gastrointestinal, como a las intensas contracciones de los músculos abdominales; (Bahloul et al., 2005) encontró que 507 pacientes es decir el (74%) de ellos presentaban signos o síntomas gastrointestinales, además en 36 pacientes (5,3%) la mortalidad fue significativamente mayor ($p = 0,023$) y la presencia de diarrea se asoció con insuficiencia respiratoria ($p = 0,01$), insuficiencia neurológica ($p < 0,0001$) e insuficiencia hepática ($p < 0,0001$) y presión arterial baja que requiere apoyo con catecolaminas ($P = 0,02$) (Bahloul et al., 2005). los síntomas gastrointestinales se observan a menudo en envenenamientos graves por escorpión (Bahloul et al., 2005), *T. metuendus* ocasiono náuseas y vómitos entre las manifestaciones más frecuentes, síntomas que pueden ser un factor predictivo de otras manifestaciones sistémicas (Vasques et al., 2020) *T. apiacas*, presento mayor piloerección y mioclonía, su veneno causa manifestaciones neurológicas que difieren de otras especies de *Tityus*, las manifestaciones sistémicas fueron mayores en comparación con *T. metuendus*.

En el estudio de Monteiro y colaboradores en 2019 los síntomas provocados por *T. metuendus* se caracterizaron por dolor muy intenso y edema leve en la zona de la picadura, estos escorpiones se caracterizan por presentar toxicidad local,

comparados con escorpiones tunecinos que no presentan estas características (Bahloul et al., 2005); los casos graves presentaron afección multiorgánica y puede darse de acuerdo a la hipótesis de la incapacidad del organismo para utilizar los sustratos metabólicos para los órganos vitales, debido a liberación masiva de catecolaminas, glucagón y angiotensina II y a la reducción de los niveles de insulina que conduce a la falla multiorgánica y a la muerte, (R. Roodt, 2015) uno de ellos presentó cianosis en las extremidades y palidez. Los casos ocurridos por *T. metuendus* presentaron alteraciones electrocardiográficas y fueron los casos más graves de envenenamiento en el estudio de (Monteiro et al., 2019); Todos estos cambios hemodinámicos ocurren como consecuencia de la liberación masiva de catecolaminas inducida por el veneno de escorpión (Mazzei de Davila et al., 2002 , Noura et al., 2005 , Ouanes-Besbes et al., 2005). El veneno de *T. metuendus* contiene metaloproteinasas, hialuronidasas, enzimas convertidores de endotelina y angiotensina, péptido potenciador de bradicinina, alérgenos, otras enzimas, proteínas y péptidos, indicando también la presencia de toxinas que actúan sobre los canales de Na⁺ y K⁺ que resultaron letales para los ensayos en ratones (Batista et al., 2018). Otros signos y síntomas incluyeron vómitos incontrolables, deshidratación, agitación psicomotora, sialorrea y calambres abdominales, estos síntomas se pueden deber tanto a la estimulación parasimpática en el tracto gastrointestinal, como a las intensas contracciones de los músculos abdominales; (Bahloul et al., 2005) en este caso el cuadro clínico presento una estimulación mixta estimulación simpática y parasimpática (R. Roodt, 2015) y *T. obscurus* presentaron mayor gravedad en las manifestaciones sistémicas (Monteiro et al., 2019)

Cupo y colaboradores en 2007 reportó síntomas como vómitos profusos, sialorrea , diaforesis , inquietud e hipotermia, estos síntomas se deben a la estimulación colinérgica (parasimpática) (Adolfo Rafael de Roodt, 2015). De acuerdo a la sintomatología el desarrollo de edema en la mayoría de los casos sugiere un origen cardiogénico, anteriormente mencionado por otros autores al evidenciar que el envenenamiento severo por el escorpión *T. serrulatus* causaba diversos grados de disfunción contráctil del ventrículo izquierdo y la intensidad con

la que se daba se correlacionaba con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Adicionalmente también evidenció que los defectos de perfusión se correlacionaban topográficamente con los cambios en el movimiento de la pared segmentaria detectados por ecocardiografía, y encontró también que los trastornos de la perfusión miocárdica se correlacionan en intensidad con la disfunción sistólica segmentaria. Prácticamente todos los pacientes presentaron niveles elevados de CK-MB y aspartato aminotransferasa, y todos menos 2 pacientes mostraron niveles elevados de troponina I (Cupo et al., 2007).

Las consecuencias hemodinámicas que hasta ahora se han evidenciado en el género *Tityus* características del envenenamiento, se dan dado posiblemente a que en el envenenamiento producido se ha alcanzado la dosis de la fracción tóxica (Elatrous et al., 2015) que provoca niveles plasmáticos altos, y esta concentración plasmática es necesaria para lograr en cada órgano diana concentraciones tisulares en niveles lo suficientemente altos como para causar las consecuencias características del envenenamiento (neurohormonal, cardíaco, respiratorio, etc.). Esta hipótesis apoya que puede haber un efecto directo del veneno sobre los órganos diana, respalda los estudios de Teixeira y colaboradores en 2001, por lo tanto se debe lograr una concentración sérica crítica para activar el sistema nervioso autónomo (simpático y probablemente parasimpático) pero corroborar los resultados con una curva dosis-respuesta.

Para Teixeira y colaboradores 2001 el veneno crudo del escorpión brasileño *T. serrulatus* provoca efectos complejos en el corazón de los pacientes, que se dan por la capacidad del veneno de *T. serrulatus* de liberar los neurotransmisores acetilcolina y adrenalina de las terminales nerviosas, que a su vez modifican la frecuencia y la contractilidad cardíaca (Drumond, Couto, Moraes-santosj, Almeida, & Freir-Maia, 1995; Silveira et al., 1991). Cambios evidenciados de *T. serrulatus* en el segmento ST en el electrocardiograma que se asemejan a los causados por infartos de miocardio (Campos et al., 1980 y R. Roodt, 2015). De hecho no se descarta que se tenga el síndrome del QT prolongado, algunas toxinas al combinarse con los canales de K⁺ poseen la mutación HERG que puede reducir el

flujo de la corriente en el miocardio prolongando la fase de repolarización del corazón generando accidentes cardíacos fatales (R. Roodt, 2015). El veneno produjo una bradicardia inicial seguida de taquicardia y una elevación sostenida de la contractilidad del corazón, aunque para esta especie estos síntomas son característicos por los efectos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca aguda con hipotensión y edema pulmonar cardiogénico) (Fekri Abroug, Souheil, Ouanes, Dachraoui, Fekih-Hassen, et al., 2015)), esta patogénesis se atribuye principalmente a los efectos adrenérgicos secundarios al envenenamiento (Silveira et al., 1991), hay aumento en el consumo de oxígeno por el efecto inotrópico positivo de las catecolaminas liberadas por el veneno que lleva a una hipoxia miocárdica (Teixeira et al., 2001b) o por el efecto vasoconstrictivo directo de diferentes sustancias como (Catecolaminas) en las arterias coronarias como lo confirmo en su estudio (Bahloul et al., 2013).

Borges y colaboradores en el año 2015 reporta por primera vez para Ecuador envenenamiento severo causado por *T. astenses* con episodios de emesis, coma de Glasgow de 15/15, vómitos persistentes, auscultación con abundantes estertores crepitantes y respiración bronquial bibasal, dolor abdominal a la palpación, reducción de la presión arterial, hiperglucemia sostenida y leucocitosis (con marcada neutrofilia) se complica con saturación de oxígeno del 43%, y cianosis periférica, insuficiencia cardiorrespiratoria, el paciente fue declarado muerto. El síntoma más notorio fue el “síndrome de distrés respiratorio” como una posible respuesta a una reacción inflamatoria del parénquima pulmonar con presencia de citoquinas y de células inmunes (Adolfo Rafael de Roodt, 2015), las quininas circulantes aumentarían la permeabilidad vascular pulmonar contribuyendo a las alteraciones. En estudios experimentales se ha observado colapso vascular, lesiones de la barreras capilares, y zonas hemorrágicas con importantes depósitos fibrinohemáticos con importante infiltración neutrofílica, la participación de sustancias hipotensoras como las quininas y/o prostaglandinas en la génesis del edema pulmonar y la hipotensión terminal, está apoyada por el hecho que en las ratas y en conejos inyectados con veneno de escorpiones la administración de indometacina (inhibidor de la prostaglandinasintetasa), de BN52021 (antagonista

del factor de activación plaquetaria), o de aprotinina (inhibidor del sistema kalicreínabradiquinina) previnieron el desarrollo del edema pulmonar inducido por el veneno, y en experimentos de rescate aumentaron el tiempo de sobrevivencia y permitieron el rescate del 50% de los animales (Adolfo Rafael de Roodt, 2015). Las respuestas de la citosinas conduce a una lesión microvascular o respuestas vasoespásticas en las arterias coronarias, lo que puede explicar el vasoespasmo coronario y la hipoperfusión miocárdica (Bahloul et al., 2013).

Bahloul y colaboradores en el 2004 confirmaron la evidencia de hipoperfusión miocárdica en pacientes con picadura de escorpión severa. El diagnóstico de isquemia miocárdica se estableció a partir de la evidencia clínica (presencia de edema pulmonar), ecocardiográfica (presencia de hipocinesia segmentaria) y electrocardiográfica (cambio de la onda T y anomalías del RST) asociadas con anomalías gammagráficas del miocardio. La disfunción miocárdica puede deberse a isquemia miocárdica. (Bahloul et al., 2004), confirmado también por (M. Gueron et al., 1994). Todos los pacientes presentaban taquicardia al ingreso. De hecho, la taquicardia moderada puede agravar la miocardiopatía existente cuando la presión de conducción coronaria está por debajo del límite inferior de autorregulación coronaria. La contractilidad del tabique interventricular parece estar más afectada que el de la pared posterior del ventrículo izquierdo y las principales arterias coronarias presentaban engrosamiento irregular de la íntima siendo más marcado en las arterias del tabique y los músculos papilares (Bahloul et al., 2004).

Los pacientes que presentaban hiperglucemia, leucocitosis e hipopotasemia, demostraban el efecto adrenérgico desencadenado por la toxina del escorpión. Prácticamente todos los pacientes presentaron niveles elevados de CKMB y aspartato aminotransferasa, y todos menos 2 pacientes mostraron niveles elevados de troponina I. Adicionalmente se sugirió el tratamiento a utilizar: administrar dobutamina en una dosis media de 5 a 10 g / kg por min (dosis moderada) tan pronto cuando se tenga evidencia suficiente para sugerir la presencia de edema pulmonar, ya que se ha demostrado que la dobutamina es eficaz para mejorar la función cardíaca en esta afección específica (Cupo et al., 2007)

Los síntomas local presentada en el estudio de Reyes-Vega y colaboradores en el 2021 como dolor, parestesias, edema y eritema; y la sintomatología sistémica como náuseas, hipertensión, diaforesis, dolor abdominal, emesis recurrente y algún grado de compromiso neurológico, concuerda con la información publicadas por otros autores, en donde estos síntomas se presentan de manera muy rápida en el tiempo de los 10 a 30 minutos posteriores a la picadura. También el compromiso hemodinámico, puede llevar a lesión hepática y alteraciones de las transaminasas, puede presentarse leucocitosis secundaria a la tormenta autonómica y un aumento del hematocrito debido a la fuga vascular. Paraclínicos consecutivos al aumento de la glicemia e hiperglicemia deben ser monitoreados para evitar casos de pancreatitis y afectación miocárdica.

Adicionalmente este autor encontró una relación estadísticamente significativa entre la clasificación del paciente grave y la necesidad de un mayor número de ampollas de antiveneno, soporte hídrico e inotrópico más frecuente y, en ocasiones, requerimiento de ingreso en la UCI. Como se reporta en la literatura, hay mayor riesgo de mortalidad en pacientes que presenten cuadros clínicos clasificados como graves (Reyes-Vega et al., 2021).

Efectos cardiovasculares

Primero que todo cabe resaltar que de acuerdo a (Pedraza & Possani, 2013) existe gran variedad de neurotoxinas procedentes de los venenos de diferentes organismos que pueden modular la actividad de los canales de sodio activados por voltaje (VGSCs) y que su actividad se produce a través de su interacción con siete sitios diferentes de unión a toxinas situados en las subunidades α . Las toxinas de escorpión de cadena larga pueden modificar los mecanismos de compuerta de los canales de sodio.

Los venenos de los escorpiones del Nuevo Mundo, especialmente del género *Centruroides*, son la principal fuente de β -ScTx. Al unirse al sitio del receptor 4, estas toxinas inducen una reducción de la amplitud máxima de la corriente de sodio y un cambio de la dependencia del voltaje de la activación del canal Na_v hacia un

potencial de membrana más hiperpolarizado, a excepción de la toxina Ts1 de *Tityus serrulatus*, el cambio negativo ocurre después de un prepulso despolarizante fuerte pero corto que se asemeja a la despolarización durante un pico de potencial de acción.

Las toxinas de escorpión específicas del canal de Na⁺ en los experimentos fisiológicos han demostrado que estas toxinas son modificadoras del mecanismo de puerta de la función del canal de Na⁺, afectando a la cinética de inactivación (toxinas alfa) o de activación (toxinas β) de los canales. Se han demostrado muchas variaciones funcionales de estos péptidos, que incluyen no sólo los clásicos tipos alfa y β, sino también la especificidad de especie de su acción. Hay péptidos que se unen o afectan a la función de los canales de Na⁺ de diferentes especies (mamíferos, insectos o crustáceos) o que son tóxicos para más de un grupo de animales. Los segmentos que contienen residuos cargados positivamente en lugares especiales, como el giro de cinco residuos, el giro entre la segunda y la tercera cadena b, los residuos C-terminales y un segmento de la región N-terminal de los residuos 2-11, parecen estar implicados en la actividad de estas toxinas. Se ha demostrado la presencia de un intrón a nivel del ADN, situado en el centro del péptido señal (Possani et al., 1999).

El mecanismo de las díadas estos dos sistemas podrían depender principalmente de los mecanismos de bloqueo de los poros (Dauplais et al., 1997), sin embargo la toxina del escorpión Tc32, que carece al parecer de una díada funcional se comporta como un potente bloqueador de un canal K_v y se cree que las díadas de las toxinas no sean las únicas que interactúen con los canales iónicos (Alessandri-haber et al., 1999), que interactúen también un anillo de residuos básicos y un enlace multipunto de la toxina con el canal iónico (Barek et al., 2003; Mouhat, Mosbah, et al., 2004).

De acuerdo a Vasques y colaboradores en 2020 el veneno de *T. metuendus* evoca dificultad respiratoria y las alteraciones cardíacas evolucionaron a shock circulatorio; *T. apiacas*, presenta mayor piloerección y mioclonía, su veneno causa

manifestaciones neurológicas que difieren de otras especies de *Tityus*, los síntomas de *T. raquelae* fueron clasificados como leves y se reporta por primera vez envenenamientos esta especie. *T. silvestris* presenta cuadros clínicos menos preocupantes que *T. metuendus* pero se destacan síntomas con dolor abdominal y diarrea. El cuadro clínico presentado por envenenamiento de *T. metuendus* las náuseas y vómitos son las manifestaciones más frecuentes, también es un factor predictivo de otras manifestaciones sistémicas. En general la sintomatología del género *Tityus* se caracteriza por las manifestaciones hemodinámicas y neurohormonales, y algunos casos se caracterizan por la presencia de citosinas que aumentan la gravedad de los síntomas. (Bawaskar y Bawaskar, 2000 , Gueron e Iliá, 1999).

Para Monteiro y colaboradores 2019 *T. metuendus* presentó manifestación grave con afectación multiorgánica; shock, arritmias, insuficiencia renal y respiratoria y el ECG presentó un patrón sugestivo de isquemia subepicárdica en la pared anteroseptal, y de acuerdo a Cupo y colaboradores 2007 los segmentos del ventrículo izquierdo basales y apicales tiene mayores afectaciones que los segmentos del apéndice y presentan una mejoría casi que total después del tratamiento.

Teixeira y colaboradores en 2001 demostró el efecto directo del veneno del escorpión en los cardiomiocitos, y en la transcriptómica de las glándulas del veneno se corroborada que los venenos de *T. obscurus* y *T. serrulatus* tienen abundantes secuencias de metaloproteinasas seguidas de toxinas que actúan sobre los canales de sodio y potasio. También se identificaron varios componentes putativos del veneno, como péptidos aniónicos, péptidos antimicrobianos, péptido potenciador de bradicinina, proteína rica en cisteína, serina, proteinasas, catepsinas, enzima convertidora de angiotensina, enzima convertidora de endotelina y proteína similar a quimotripsina, inhibidores de proteinasas, fosfolipasas e hialuronidasas. (De Oliveira et al., 2018) *T. serrulatus* presenta una mayor actividad edematosa que *T. obscurus* (de Paula Santos-da-Silva et al., 2017) y el veneno de *T. obscurus* y *T. serrulatus* cambian la permeabilidad de los canales de Na⁺ y K⁺, pero solo *T.*

obscurus actúa directamente sobre el músculo esquelético y *T. serrulatus* tiene un efecto directo sobre los cardiomiocitos (Teixeira et al., 2001b).

Cupo y colaboradores en 2007 encontró que la severidad de la disfunción ventricular izquierda se correlacionó con la severidad de las manifestaciones clínicas, de los 7 pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% (depresión severa). Corroboró el origen cardiogénico del edema pulmonar agudo anteriormente mencionado por otros autores al evidenciar que el envenenamiento severo por el escorpión *T. serrulatus* causaba diversos grados de disfunción contráctil del ventrículo izquierdo y la intensidad con la que se daba se correlacionaba con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Adicionalmente también evidenció que los defectos de perfusión se correlacionaban topográficamente con los cambios en el movimiento de la pared segmentaria detectados por ecocardiografía y encontró también que los trastornos de la perfusión miocárdica se correlacionan en intensidad con la disfunción sistólica segmentaria.

A nivel general las especies implicadas en envenenamientos graves en Latinoamérica pertenecen al del género *Tityus*, sobre los últimos años no se había registrado la presencia de *Tityus spp* en Ecuador, los casos ocurridos fueron provocados por *Tityus asthenes* que dio como resultado envenenamiento pediátrico mortal. Este estudio es el primero en proporcionar evidencia taxonómica que asocia a *T. asthenes* con una fatalidad humana (Borges et al., 2015). En Manaos *T. metuendus* es la especie más frecuentes de envenenamiento, seguida de *T. silvestris* (Vasques et al., 2020) y ambas especies se caracterizan por desarrollar eventos cardiovasculares. En la amazonia brasileña Monteiro y colaboradores 2019 comprobó que *T. bastosi*, *T. silvestris*, *T. apiacas*, *T. matthieseni*, *T. metuendus*, y *T. obscurus* estaban implicadas en envenenamientos humanos pero *T. serrulatus* es la principal especie nociva fuera de la región amazónica y en las regiones urbanas de Brasil es responsable de la mayoría de envenenamientos severos (Monteiro et al., 2019). Para Teixeira y colaboradores 2001, la especie responsable de la mayoría de los accidentes graves en Brasil es *Tityus serrulatus* y Cupo y colaboradores 2007 demostró los eventos cardiacos producidos por esta especie.

Tityus asthenes en Ecuador fue la especie que causó fatalidad pediátrica y fue una especie que se evidenció por primera vez en esta zona (Borges et al., 2015). *Tityus serrulatus* un escorpión de Brasil es la especie responsable de la mayoría de los accidentes graves (Teixeira et al., 2001b).

Finalmente entre las especies que pueden ocasionar un efecto directo se encuentran: la especie *T. obscurus*, que actúa directamente sobre el músculo esquelético mientras que *T. serrulatus* tiene un efecto directo sobre los cardiomiocitos (Cupo et al., 2007) sin descartar que el evento primario conocido después de un envenenamiento escorpiónico causado por el escorpión *T. serrulatus*, es la producción de una descarga masiva de catecolaminas, que genera todo el cuadro clínico de los pacientes, cambios anatómicos patológicos detectados en el miocardio y la participación de citosinas. *Tityus asthenes* en Ecuador evidenció que las manifestaciones generales en los pacientes envenenados por escorpión de Manabí son características de la estimulación del sistema nervioso autónomo, incluidas las manifestaciones adrenérgicas (Taquicardia) y colinérgicas (Alteraciones gastrointestinales, bradicardia) (Borges et al., 2015). Teixeira y colaboradores 2001 confirmó que los efectos cronotrópicos del veneno de *T. serrulatus* en el corazón de la rata parecen depender totalmente de la liberación de los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina de las terminaciones nerviosas, pero los efectos inotrópicos del veneno de *T. serrulatus* en el corazón aislado de rata no dependen de la liberación de neurotransmisores sino que más bien, este aumento de la fuerza contráctil independiente de los neurotransmisores parece ser un efecto directo del veneno sobre el cardiomiocito (Teixeira et al., 2001b). De lo anterior mencionado se ha podido evidenciar que los síntomas clínicos en algunos de los casos pueden llegar a ser predictivos de consecuencias mayores y que el efecto del veneno puede ser provocado por el efecto directo del escorpión sobre los cardiomiocitos, y el cuadro clínico puede empeorar por la descarga de neurotransmisores. El género *Tityus* se caracteriza por las manifestaciones sistémicas severas precedidas de eventos hemodinámicos y que suelen ser en la mayoría de los casos fatales para los humanos.

CONCLUSIONES

- Los accidentes escorpiónicos en América Latina en su mayoría se caracterizan por presentar eventos cardiovasculares, sin embargo, este hecho no se relaciona necesariamente con algún efecto directo provocado por el veneno del escorpión sobre el sistema cardiovascular.
- Aunque la sintomatología presentada por envenenamiento escorpiónico muestre síntomas cardiovasculares, debe tenerse en cuenta que estas alteraciones también pueden ser producidas por descarga de catecolaminas, mediadores inflamatorios entre otros.
- Varios países que no presentaban casos de escorpionismo, en la actualidad están enfrentándose a este incidente y no cuentan con antivenenos específicos ni con un tratamiento adecuado para tratar los casos clínicos.
- Se ha demostrado que *T. serrulatus* tiene un efecto directo sobre los cardiomiocitos y la gravedad de los síntomas presentados por esta especie de escorpión, se debe también a una descarga masiva de catecolaminas, que son las responsables de todo el cuadro clínico de los pacientes. Por otro lado, *T. metuendus* fue la responsable de casos fatales y la especie que presento las características clínicas más graves.
- Puede haber una relación significativa entre la clasificación del paciente grave y la necesidad de utilizar un mayor número de ampollas de antiveneno, soporte hídrico e inotrópico más frecuente y requerimiento de ingreso en la UCI. Hay mayor riesgo de mortalidad en pacientes que presenten cuadros clínicos clasificados como graves.
- La necesidad de una rápida administración de antiveneno en los casos que presentan manifestaciones sistémicas se explica por el desajuste entre la

toxicocinética del veneno y la farmacocinética del antiveneno. El veneno de escorpión se distribuye muy rápido y como se muestra en los informes clínicos y experimentales el manejo adecuado puede evitar fatalidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Abroug, F., Ayari, M., Noura, S., Gamra, H., Boujdaria, R., Elatrous, S., ... Bouchoucha, S. (1995). Assessment of left ventricular function in severe scorpion envenomation: combined hemodynamic and echo-Doppler study. *Intensive Care Med*, 21, 629–635.
- Abroug, Fekri, Souheil, E., Ouanes, I., Dachraoui, F., Fekih-Hassen, M., & Ouanes Besbes, L. (2015). Scorpion-related cardiomyopathy: Clinical characteristics, pathophysiology, and treatment. *Clinical Toxicology*, 53(6), 511–518. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1030676>
- Abroug, Fekri, Souheil, E., Ouanes, I., Dachraoui, F., Mohamed, F., & Besbes, L. O. (2015). Miocardiopatía relacionada con el escorpión: características clínicas, fisiopatología y tratamiento. *Toxicología Clínica*, 1–8.
- Alessandri-haber, N., Lecoq, A., Gasparini, S., Grangier-macmath, G., Jacquet, G., Harvey, A. L., ... Crest, M. (1999). Mapping the Functional Anatomy of BgK on Kv1.1, Kv1.2, and Kv1.3. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(50), 35653–35661. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.50.35653>
- Argote-aramendiz, K. A., Patiño Mesa, D. A., & Chica Londoño, V. C. (2015). Picadura por escorpiones Estado del arte. *Researchgate*, (July 2015).
- Ayerbe S, R. J. (2008). Guías Urgencias GUÍAS PARA EL MANEJO DE URGENCIAS TOXICOLÓGICAS MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL.
- Bahloul, M., Chaari, A., Khlaf-bouaziz, N., Hergafi, L., Ksibi, H., Kallel, H., ... Bouaziz, M. (2005). Gastrointestinal manifestations in severe scorpion envenomation. *Gastroenteral Clin Biol*, 29, 1001–1005.
- Bahloul, M., Hamida, C. Ben, Chtourou, K., Ksibi, H., Dammak, H., Kallel, H., ... Bouaziz, M. (2004). Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion

- envenomation Myocardial perfusion scintigraphy study. *Springer-Verlag*, 30, 461–467. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2082-7>
- Bahloul, M., Hassen Dammak, A. C., Samet, M., Chtara, K., Chelly, H., Hamida, C. Ben, ... Bouaziz, M. (2013). Pulmonary edema following scorpion envenomation: Mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology*, 162(2), 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.10.013>
- Barek, S. M., Mosbah, A., Sandoz, G., Fajloun, Z., Olamendi-portugal, T., Mansuelle, P., & Delepierre, M. (2003). Synthesis and characterization of Pi4 , a scorpion toxin from *Pandinus imperator* that acts on K + channels, 3592, 3583–3592. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03743.x>
- Beltrán-Vidal, J., Carcamo-noriega, E., Pastor, N., Zamudio-zuñiga, F., Guerrero-Vargas, J. A., Castaño, S., ... Restano-cassulini, R. (2021). Colombian Scorpion *Centruroides margaritatus*: Purification and Characterization of a Gamma Potassium Toxin with Full-block Activity on the hERG1 Channel. *Toxins*, 13, 407. <https://doi.org/10.3390/toxins13060407>
- Bontems, F., Roumestand, C., Gilquin, B., Mnez, A., & Toma, F. (1991). Refined Structure of Charybdotoxin: Common Motifs in Scorpion Toxins and Insect Defensins. *Science*, 254(1521–1523), 4–6.
- Borges, A., Morales, M., Loor, W., & Delgado, M. (2015). Scorpionism in Ecuador: First report of severe and fatal envenoming cases from northern Manabí by *Tityus asthenes* Pocock. *Toxicon*, 105, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.08.019>
- Bouaziz, M., Bahloul, M., Kallel, H., Samet, M., Ksibi, H., Dammak, H., ... Rekik, N. (2008). Epidemiological, clinical characteristics and outcome of severe scorpion envenomation in South Tunisia: Multivariate analysis of 951 cases. *Toxicon*, 52(8), 918–926. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.09.004>
- Catterall, W. A. (2000). From Ionic Currents to Molecular Mechanisms: The Structure and Function of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron*, 26, 13–25.
- Catterall, W., Goldin, A. L., & Waxman, S. G. (2006). International Union of Pharmacology . XLVII . Nomenclature and Structure-Function Relationships of

- Voltage-Gated Sodium Channels. *Pharmacological Reviews*, (May 2014).
<https://doi.org/10.1124/pr.57.4.4>
- Cesaretli, Y., & Ozkan, O. (2010). SCORPION STINGS IN TURKEY: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS BETWEEN THE YEARS 1995 AND 2004. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 52(4), 215–220.
<https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000400010>
- Chippaux, J.-P., & Goyffon, M. (2008a). Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica*, 107(2), 71–79.
<https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2008.05.021>
- Chippaux, J.-P., & Goyffon, M. (2008b). Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica*, 107(2), 71–79.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.05.021>
- Chippaux, J. P., & Goyffon, M. (2008). Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica*, 107(2), 71–79.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.05.021>
- Cupo, P., Figueiredo, A. B., Filho, A. P., Pintya, A. O., Tavares, G. A., Caligaris, F., ... Simões, M. V. (2007). Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *International Journal of Cardiology*, 116, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.02.015>
- Dauplais, M., Lecoq, A., Song, J., Cotton, J., Jamin, N., Gilquin, B., ... Ménez, A. (1997). On the Convergent Evolution of Animal Toxins. *The Journal of Biological Chemistry*, 272(7), 4302–4309.
- Davis, M., Eric, E., Geoff, R., Josh, B., Ian, T., Alister, N., ... Tim, Y. (1994). Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *The Lancet*, 343(27).
- De Oliveira, Sheyla Mara Silva Bertani, R., Torrez, P. P. Q., De Sousa, P. R. L., Quiroga, M. M. M., Bertolozzi, M. R., & Franca, F. O. de S. (2020). Toxicon Electric shock sensation in the first reports of envenomations by *Tityus strandi* in the Brazilian Amazon. *Toxicon*, 178(October 2019), 8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.01.005>
- De Roodt, Adolfo R, Garcia, S. I., Salomo, O. D., Segre, L., Dolab, J. A., Funesa, R. F., & De Titto, E. H. (2003). Epidemiological and clinical aspects of scorpionism

- by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon*, 41, 971–977.
[https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00066-7)
- de Roodt, Adolfo Rafael. (2015). Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 49(1), 55–71.
Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53541285007>
- Dehesa-Dávila, M., & Possani, L. D. (1994). Scorpionism and serotherapy in Mexico. *Toxicon*, 32(94), 1015–1018.
- Drumond, Y. A., Couto, A. S., Moraes-santosj, T., Almeida, A. P., & Freir-Maia, L. (1995). Effects of toxin Ts-y and tityustoxin purified *Tityus serrulatus* scorpion venom on isolated atria from rat. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1(2), 183–190.
- Elatrous, S., Ouanes-Besbes, L., Ben Sik-Ali, H., Hamouda, Z., Benabdallah, S., Tilouche, N., ... Abroug, F. (2015). Study of severe scorpion envenoming following subcutaneous venom injection into dogs: Hemodynamic and concentration/effect analysis. *Toxicon*, 104(Md), 1–6.
<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.07.003>
- Flórez, E. (2001). *Escorpiones de la Familia Buthidae (Chelicerata: Scorpiones) de Colombia*. *Biota Colombiana* (Vol. 2). Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/491/49120102.pdf>
- Garcia, M. L., Hanner, M., & Kaczorowski, G. J. (1998). SCORPION TOXINS: TOOLS FOR STUDYING K + CHANNELS. *Toxicon*, 36(11), 1641–1650.
- Geppetti, P. (1993). Sensory neuropeptide release by bradykinin : mechanisms and pathophysiological implications. *Regulatory Peptides*, 47, 1–23.
- Goldstein, S. A. N., Bayliss, D. A., Kim, D., Lesage, F., Plant, L. D., & Rajan, S. (2005). International Union of Pharmacology . LV . Nomenclature and Molecular Relationships of Two-P Potassium Channels. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics Pharmacol*, 57(4), 527–540.
<https://doi.org/10.1124/pr.57.4.12.1>
- Gómez. (2011). *ACCIDENTE POR ANIMALES PONZOÑOSOS Y VENENOSOS. SU IMPACTO EN LA SALUD OCUPACIONAL EN COLOMBIA*. Retrieved from <https://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/fnsp/article/view/9942>

- Gómez C, J. P. (2011). Accidente por animales ponzoñosos y venenosos: su impacto en la salud ocupacional en Colombia Accidents with venomous and poisonous animals: their impact on occupational health in Colombia. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*, 29(4).
- Gómez, Juan P, Quintana, J. C., Arbeláez, P., Fernández, J., Silva, J. F., Barona, J., ... Otero, R. (2010). *Picaduras por escorpión Tityus asthenes en Mutatá, Colombia: aspectos epidemiológicos, clínicos y toxicológicos. Biomédica* (Vol. 30).
- Gómez, Juan Pablo. (2007). *Ecoepidemiología de los escorpiones de importancia médica en Colombia. Revista Facultad Nacional de Salud Pública* (Vol. 25). Universidad de Antioquia. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2007000100007
- González, C., Baez-Nieto, D., Valencia, I., Oyarzún, I., Rojas, P., Naranjo, D., & Latorre, R. (2012). K⁺ Channels: Function-Structural Overview. *Comprehensive Physiology*, 2(July), 2087–2149. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110047>
- Gordon, D., Savarin, P., Gurevitz, M., & Zinn-Justin, S. (1998). FUNCTIONAL ANATOMY OF SCORPION TOXINS AFFECTING SODIUM CHANNELS. *J. Toxicol-Toxin Reviews*, 17(2), 131–159.
- Gordon, D., Zilberberg, N., & Gilles, N. (2003). An ‘ Old World ’ scorpion β toxin that recognizes both insect and mammalian sodium channels. *Eur. j. Biochem*, 270(July), 2663–2670. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03643.x>
- Gueron, M., Ilia, R., Zucker, N., Zalstein, E., Sofer, S., & Margulis, G. (1994). ABNORMAL CORONARY PERFUSION IN EXPERIMENTAL SCORPION ENVENOMATION. *Toxicon*, 32, 1675–1678.
- Gueron, M. M. ., & Yaron, R. M. D. (1970). Cardiovascular Manifestations of Severe Scorpion Sting. *CHEST*, 57(2), 156–162. <https://doi.org/10.1378/chest.57.2.156>
- Guerrero-Vargas, J. A., Rodríguez Buitrago, J., Ayerbe, S., Flórez Daza, E., & Beltrán Vidal, J. (2013). Scorpionism and Dangerous Species of Colombia. In *Toxinology* (pp. 1–24). https://doi.org/10.1007/978-94-007-6647-1_22-1

- Guerrero-vargas, J. A., Rodriguez Buitrago, J. R., Florez, D. E., Ayerbe, S., & Beltran, J. T. (2015). Scorpionism and Dangerous Species of Colombia Colombia. *Springer Science*, (857). <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6404-0>
- Gutman, G. A., Chandy, K. G., Grissmer, S., Lazdunski, M., Mckinnon, D., Pardo, L. A., ... Wang, X. (2005). International Union of Pharmacology . LIII . Nomenclature and Molecular Relationships of Voltage-Gated Potassium Channels. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 57(4), 473–508. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.10.1>
- Henning, R. J., & Weil, M. H. (1978). Effect of Afterload Reduction on Plasma Volume During Acute Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 42(November), 823–827.
- Hering, S. E., Jurca, M., Vichi, F. L., Azevedo-marques, M. M., & Cupo, P. (2016). ‘Reversible cardiomyopathy’ in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Annals of Tropical Paediatrics International Child Health ISSN:*, 4936(May 2017), 173–182. <https://doi.org/10.1080/02724936.1993.11747642>
- Hernández-plata, E. (2012). Papel de los canales de sodio activados por voltaje en la capacidad metastásica de las células cancerosas. *Revista de Investigación Clínica*, 64(Parte I), 567–575.
- Hille, B. (n.d.). *Ion channels of excitable membranes*. (library of congress cataloging-in publication Data, Ed.) (3rd ed.).
- Huang, X., & Jan, L. Y. (2014). Targeting potassium channels in cancer. *The Journal of Cell Biology*, 206(2), 151–162. <https://doi.org/10.1083/jcb.201404136>
- Isbister, G. K., & Saluba, B. H. (2014). Scorpion Envenomation. *The New England Journal of Medicine*, 63, 371:457. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401108>
- Isom, L., De jongh, K. S., & Catterall, W. A. (1994). Auxiliary Subunits of Voltage-Gated Ion Channels. *Neuron*, 12, 1183–1194.
- Isom, L. L., De Jongh, K. S., Westenbroek, R. E., Reber, B. F. X., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (1995). Structure and Function of the p2 Subunit of Brain Sodium Channels , a Transmembrane Glycoprotein with a CAM Motif described,

83, 433–442.

- Isom, Lori L. (2001). Sodium Channel β Subunits: Anything but Auxiliary. *Neuroscientist*, 7, 41–54. <https://doi.org/10.1177/107385840100700108>
- Izquierdo, L., & Buitrago, J. (2012). Cardiovascular dysfunction and pulmonary edema secondary to severe envenoming by *Tityus pachyurus* sting. Case report. *Toxicon*. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.05.021>
- Jalali, A., Pipelzadeh, M. H., Sayedian, R., & Rowan, E. G. (2010). Toxicon A review of epidemiological , clinical and in vitro physiological studies of envenomation by the scorpion *Hemiscorpius lepturus* (Hemiscorpiidae) in Iran. *Toxicon*, 55(2–3), 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.09.012>
- Khattabi, A., Soulaymani-Bencheikh, R., Achour, S., & Salmi, L. R. (2011). Classification of clinical consequences of scorpion stings: Consensus development. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105, 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.03.007>
- Kubo, Y., Adelman, J. P., Clapham, D. E., Jan, L. Y., Karschin, A., Kurachi, Y., ... Vandenberg, C. A. (2005). International Union of Pharmacology . LIV . Nomenclature and Molecular Relationships of Inwardly Rectifying Potassium Channels. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 57(4), 509–526. <https://doi.org/10.1124/pr.57.4.11>.
- Lourenço, W. R. (2016). Scorpion incidents, misidentification cases and possible implications for the final interpretation of results. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 22, 1–25. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0075-6>
- Lourenço, W., & Ythier, E. (2013). The remarkable scorpion diversity in the Ecuadorian Andes and description of a new species of *Tityus* C. L. Koch, 1836 (Scorpiones, Buthidae). *ZooKeys*, (307), 1–13. <https://doi.org/10.3897/zookeys.307.5334>
- Monteiro, W. M., Gomes, J., Fé, N., Da Silva, I. M., Lacerda, M., Alencar, A., ... Wen, H. (2019). Perspectives and recommendations towards evidence-based health care for scorpion sting envenoming in the Brazilian Amazon : A comprehensive review. *Toxicon*, 169(July), 68–80.

<https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.09.003>

- Mouhat, S., Jouirou, B., Mosbah, A., De Waard, M., & Sabatier, J.-M. (2004). Diversity of folds in animal toxins acting on ion channels. *Biochem Society*, 378, 717–726.
- Mouhat, S., Mosbah, A., Visan, V., Wulff, H., Delepierre, M., Darbon, H., ... Sabatier, J.-M. (2004). The 'functional' dyad of scorpion toxin Pi1 is not itself a prerequisite for toxin binding to the voltage-gated Kv1.2 potassium channels. *Biochem Society*, 36(377), 25–36.
- Moulton, G., Attwood, T. K., Parry-Smith, D. J., & Packer, J. C. L. (2016). *Phylogenomic Analysis and Evolution of the Potassium Channel Gene Family. Receptors and channelseceptors and channels* (Vol. 6823). <https://doi.org/10.3109/714041017>
- Murthy, K. Radha, K., & Hase, N. K. (1994). Scorpion envenoming and the role of insulin. *Toxicon*, 32(9), 1041–1044.
- Navas, J. M. P., & González, A. M. M. (2008). Bases neuromédicas del dolor Neuro-medical bases of pain. *Clinica y Salud*, 19, 277–293.
- Nouira, S., Elatrous, S., Besbes, L., Boukef, R., Devaux, C., Aubrey, N., ... Abroug, F. (2005). Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: Correlation with hemodynamics and circulating toxin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 208, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.017>
- Otero, R., Navío, E., Céspedes, F. A., Núñez, M. J., Lozano, L., Moscoso, E. R., ... Lourenço, W. R. (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), 742–750. <https://doi.org/10.1016/J.TRSTMH.2003.12.018>
- Pedraza, M., & Possani, L. D. (2013). Scorpion beta-toxins and voltage-gated sodium channels: Interactions and effects. *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 18(July 2015), 572–587. <https://doi.org/10.2741/4121>
- Pereira, P., Pardal, D. O., Castro, L. C., Jennings, E., & De, J. S. (2003). Aspectos epidemiológicos e clínicos do escorpionismo na região de Santarém , Estado do Pará , Brasil Epidemiological and clinical aspects of scorpion envenomation

- in the region of Santarém , Pará , Brazil. *Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(3), 349–353.
- Pessini, C., Santos, D. R., Arantes, E. C., & Souza, G. E. P. (2006). Mediators involved in the febrile response induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats. *Toxicon*, 48, 556–566. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.07.006>
- Possani, L. D., Becerril, B., Delepierre, M., & Tytgat, J. (1999). Scorpion toxins specific for Na⁺ channels. *Eur. j. Biochem*, 300(1999), 287–300.
- Possani, L. D., & Rodriguez de la Vega, R. C. (2006). Scorpion Venom Peptides. In *Handbook of Biologically Active Peptides* (pp. 339–354). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369442-3.50054-4>
- Prendini, L., & Wheeler, W. C. (2005). Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. *Cladistics*, 21, 446–494.
- Quintero-hernández, V., Jiménez-vargas, J. M., Gurrola, G. B., Valdivia, H. H., & Possani, L. D. (2013). Toxicon Scorpion venom components that affect ion-channels function. *Toxicon*, 76, 328–342. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.07.012>
- Quintero-Hernández, V., Luna, C. C., & Rojas, J. M. (2017). Péptidos antimicrobianos de alacrán. *Alianzas y Tendencias*, 2(6), 10–16.
- Render, M. L., Weinstein, A., & Blaustein, A. S. (1994). Left Ventricular Dysfunction in Deteriorating Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease *. *Lancet*, 440–444. <https://doi.org/10.1378/chest.107.1.162>
- Rodríguez de la Vega, Ricardo C Possani, L. D. (2004). Current views on scorpion toxins specific for K⁺ channels. *Toxicon*, 43, 865–875.
- Rodríguez de la Vega, R. C., Vidal, N., & Possani, L. D. (2013). Scorpion Peptides. In *Handbook of Biologically Active Peptides* (2nd ed.). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00059-2>
- Rojas, D., Sasa, M., Lomonte, B., Garcia, D., Ortiz, N., Bonilla, F., ... Diaz, C. (2019). Biochemical characterization of the venom of Central American scorpion *Didymocentrus krausi* Francke, 1978 (Diplocentridae) and its toxic effects in vivo and in vitro. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology &*

- Pharmacology*, 217, 54–67. <https://doi.org/10.1016/J.CBPC.2018.11.021>
- Romero-imbachi, M. R., Cupitra, N., Ángel, K., González, B., Estrada, O., Calderón, J. C., ... Narvaez-sanchez, R. (2020). Centruroides margaritatus scorpion complete venom exerts cardiovascular effects through alpha-1 adrenergic receptors. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 108939. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108939>
- Roodt, R. (2015). Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento. *Toxicologia*, 55–77. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/535/53541285007.pdf>
- Ruíz, A. P., Cisnero, L. V., & Rojas, L. M. (2020). Neuronas participantes en la modalidad sensorial del dolor bucofacial de la periferia hasta el encéfalo. Neurons involved in the sensory modality of orofacial pain from periphery to encephalon. *Revista Cubana de Estomatología*, 57(2), 1–12.
- Ruiz, M., Nadador, V., Fernández-Alcantud, J., Hernández-Salván, J., Riquelme, I., & Benito, G. (2007). Dolor de origen muscular : dolor miofascial y fibromialgia. *Sociedad Española Del Dolor*, 1, 36–44.
- Saldarriaga, M., & Otero, R. (2000). Los Escorpiones: Aspectos Ecológicos, Biológicos y Toxinológicos. *MEDUNAB*, 3(7). <https://doi.org/10.29375/01237047.345>
- Salkoff, L., Wei, A. D., Baban, B., Butler, A., Fawcett, G., Ferreira, G., ... Mo, S. L. (2005). Potassium channels in *C. elegans* *, 1–15. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.42.1>
- Santos, M. S. V., Silva, C. G. L., Neto, B. S., Grangeiro Júnior, C. R. P., Lopes, V. H. G., Teixeira Júnior, A. G., ... Lima, M. A. P. (2016, December 1). Clinical and Epidemiological Aspects of Scorpionism in the World: A Systematic Review. *Wilderness and Environmental Medicine*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2016.08.003>
- Silveira, N. P., Moraes-Santos, T., Azevdo, A. D., & Freire-Maia, L. (1991). EFFECTS OF TZTYUS SERRULATUS SCORPION SCORPION VENOM AND ONE OF ITS PURIFIED TOXINS (TOXIN γ) ON THE ISOLATED GUINEA-PIG HEART. *Camp. Biochem. Physiol*, 98(213), 329–336.

- Sofer, S. (1995). Scorpion envenomation. *Intensive Care Med* (1995), 21(December 1994), 626–628.
- Srinivasan, K. N., Sivaraja, V., Huys, I., Sasaki, T., Cheng, B., Kumar, K. S., ... Gopalakrishnakone, P. (2002). k-Hefutoxin1, a Novel Toxin from the Scorpion *Heterometrus fulvipes* with Unique Structure and Function. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(33), 30040–30047. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111258200>
- Teixeira, A. ., Fontoura, B. ., Freire-Maia, L., Machado, C. R. ., Camargos, E. R. ., & Teixeira, M. . (2001a). Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the cardiac muscle. *Toxicon*, 39(5), 703–709. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(00\)00200-2](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(00)00200-2)
- Teixeira, A. ., Fontoura, B. ., Freire-Maia, L., Machado, C. R. ., Camargos, E. R. ., & Teixeira, M. . (2001b). Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the cardiac muscle. *Toxicon*, 39(5), 703–709. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(00\)00200-2](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(00)00200-2)
- Tytgat, J., Tytgat, J., Chandy, K. G., Garcia, M. L., & Gutman, G. A. (1999). A unified nomenclature for short-chain peptides isolated from scorpion venoms: α -KTx molecular subfamilies. *Trends Pharmacolgy Sci.*, 20(November), 444–447.
- Valderrama. (2010). Animales ponzoñosos en Latinoamérica, *Volumen 30*. Retrieved from <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/145/137>
- Vasques, J., Fé, N. F., Rebouças Santos, H. L., Jung, B., Bisneto, P. F., Sachett, A., ... Monteiro, W. M. (2020). Clinical profile of confirmed scorpion stings in a referral center in Manaus , Western Brazilian Amazon. *Toxicon*, 187(September), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.09.012>
- Vatanpour, H., Rowax, E. G., & Harvey, A. L. (1993). EFFECTS OF SCORPION (*BUTHUS TAMULUS*) VENOM ON NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN VITRO. *Toxicon*, 31, 1373–1384.
- Wang, R. U. I., Moreau, P., Deschamps, A., De Champlain, J., Sauv e, R., Foucart, S., ... Lu, X. (1994). CARDIOVASCULAR EFFECTS OF *BUTHUS MARTENSHI* (KARSCH) SCORPION VENOM. *Toxicon*, 32(2), 191–200.

- Zeghal, K., Sahnoun, Z., Guinotb, M., Richerb, C., & Giudicellib, J. (2000). Characterization and mechanisms of the cardiovascular and haemodynamic alterations induced by scorpion venom in rats. *Fundamntal & Clinical Pharmacology*, 14, 351–361.
- Zhao, Z.-L., Shu, T., & Feng, X.-Q. (2016). Study of biomechanical, anatomical, and physiological properties of scorpion stingers for developing biomimetic materials. *Materials Science and Engineering: C*, 58, 1112–1121. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.082>