

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. José Alberto Castro

Veneno de escorpiones (alacranes) y envenenamiento

Scorpion (alacran) venom and envenomation

Veneno de escorpião (alacran) e envenenamento

► Adolfo Rafael de Roodt^{1a}

¹ Médico Veterinario, Magíster en Ciencias y Doctor de la Universidad de Buenos Aires).

^a Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación, Ministerio de Salud de la Nación, Av. 9 de Julio 1925, Piso 1, CP C1073ABA, CABA.

Cátedra de Toxicología 1, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, Piso 8, CP1121ABG, CABA.

Resumen

En las últimas décadas en Argentina se han incrementado de forma muy importante las notificaciones por picadura de escorpiones y de muertes debido a éstas. En el período 1993-1999 se comunicaron 3 muertes y en el período 2000-2006 se registraron 19, haciendo que el envenenamiento por estos arácnidos se haya transformado en uno de los emponzoñamientos de mayor impacto sanitario en Argentina. En esta breve revisión se describen algunos de los mecanismos tóxicos conocidos y propuestos para el envenenamiento por escorpiones, así como algunos de los componentes conocidos del veneno de *Tityus trivittatus*, el escorpión de mayor importancia médica de Argentina.

Palabras clave: escorpiones * toxinas * *Tityus* * envenenamiento * veneno

Summary

*In the last decades the number of notifications by scorpion stings and deaths by scorpion envenoming increased very significantly in Argentina. In the period 1993-1999 three deaths were reported while in the period 2000-2006, nineteen deaths were registered, turning the envenomation by these arachnids in one of the envenoming of highest sanitary impact in Argentina. In this brief revision some of the known and proposed toxic mechanisms for scorpion envenomation as well as some of the venom discovered components in the venom of *Tityus trivittatus* the scorpion of highest medical importance in Argentina, are described.*

Key words: scorpions * toxins * *Tityus* * envenomation * venom

Resumo

*Nas últimas décadas na Argentina aumentaram de forma muito significativa notificações de picadas de escorpião e de mortes devido a elas. No período 1993-1999 três mortes foram registradas e no período 2000-2006 foram 19, fazendo com que o envenenamento por estes aracnídeos se tenha transformado num dos envenenamento de maior impacto sanitário na Argentina. Nesta breve revisão são descritos alguns dos mecanismos tóxicos conhecidos e propostos para o envenenamento por escorpiões, bem como alguns dos componentes conhecidos do veneno do *Tityus trivittatus*, o escorpião de maior importância médica da Argentina.*

Palavras chave: escorpiões * toxinas * *Tityus* * envenenamento * veneno

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Introducción

En el mundo se comunican anualmente más de 1.200.000 accidentes por picadura de escorpiones con más de 3.250 muertes, lo que representaría una mortalidad del 0,27% (1).

Como muchos otros animales venenosos, estos arácnidos han despertado la imaginación de artistas y religiosos debido a características anatómicas, biológicas y fisiológicas, pero posiblemente y de forma principal, por la toxicidad que posee su veneno. Si bien las serpientes son los representantes más "icónicos" y reconocidos entre estos grupos de animales venenosos en las civilizaciones occidentales judeo-cristianas, los arácnidos en general y los escorpiones en particular despertaron la imaginación y admiración en otras civilizaciones como en las prehispanicas del actual México, la antigua de Egipto y las culturas mesopotámicas y greco-romanas (2).

Estos arácnidos descienden de los euríptéridos, sus ancestros marinos hace 300 millones de años y serían los primeros animales que colonizaron la tierra desde el ambiente marino (3). Su nombre es indistintamente escorpión (del latín, *scorpio, onis*) o alacrán (del árabe hispánico *al'aqráb* o del árabe clásico, *aqrab*).

Si bien sólo unos pocos escorpiones poseen importancia médica, en ciertas regiones del mundo el envenenamiento por alacranes ha sido (y en algunos casos sigue siendo) una de las causas de muerte más importantes por animales venenosos y una de las causas más frecuentes de consulta toxicológica (4).

En las últimas décadas en Argentina se han incrementado de forma muy importante las notificaciones por ala-

cranismo y los casos de muerte debido al envenenamiento escorpiónico, en todos los casos por especies del género *Tityus* (*T.*), estando en especial involucrado *T. trivittatus* (Fig. 1) en primer lugar y *T. confluens* en menor medida (5-8). En el período 1993-1999 se comunicaron 3 muertes (5), en el período 2000-2006, 19 muertes (6), manteniéndose y aumentando hasta la actualidad los casos de envenenamientos graves y manteniéndose una mortalidad importante (8-10). Por otro lado se han producido accidentes de gravedad en zonas del país en donde el veneno de estos escorpiones no mostraba toxicidad, tal como estaría sucediendo en la ciudad de Buenos Aires (11). Todos estos factores hacen que el envenenamiento por estos arácnidos se haya transformado en uno de los emponzoñamientos de mayor impacto sanitario en Argentina (12). En esta breve revisión se comentan algunos de los mecanismos tóxicos conocidos y propuestos del envenenamiento por escorpiones, así como el conocimiento actual sobre los componentes del veneno de *T. trivittatus*.

Algunas características biológicas generales de los escorpiones

Zoológicamente los alacranes son artrópodos, queliceros y arácnidos que pertenecen al orden Scorpionida. Este orden posee varias familias, siendo aquella a la que pertenecen casi la totalidad de los escorpiones de interés toxicológico en medicina humana, la familia Buthidae. De las 1500-2000 especies descritas de alacranes en el mundo, algo más de 30 especies son comprobadamente peligrosas para el ser humano y casi la totalidad pertene-



Figura 1. Ejemplar adulto de *Tityus trivittatus*. Obsérvese las tres líneas longitudinales en el dorso que le dan el nombre a la especie, los pedipalpos ("pinzas") largas y delicadas y en el último segmento abdominal en la estructura última denominada telson, en donde se encuentra el acúleo ("aguijón") puede observarse un tubérculo, la apófisis subaculear, típica de este género. En el recuadro de la esquina se muestra un telson de *Tityus* y uno de un ejemplar de la familia Bothriuridae (sin importancia médica) en el que puede observarse la ausencia de la apófisis subaculear). Con estos detalles puede diferenciarse a *T. trivittatus* de otros escorpiones. Esta apófisis está presente en todos los *Tityus* y puede ser utilizada junto con los datos de coloración y tipo de pedipalpos como criterio de identificación para diferenciar *Tityus* de otros escorpiones sin importancia médica en Argentina. Fotos del autor.

cen a esta familia. En América el 100% de los escorpiones de importancia médica pertenecen a los géneros *Centruroides* desde Centroamérica a Norteamérica y *Tityus* desde Centroamérica a Sudamérica (13), ambos de la familia Buthidae.

Los escorpiones habitan casi toda la superficie del globo terrestre, con excepción de los casquetes polares y las altas cumbres nevadas. Se los encuentra mayormente en zonas tropicales y subtropicales, aunque también se los puede encontrar en zonas áridas hasta desérticas y en zonas húmedas como cuevas y selvas.

Una característica importante de estos animales es que son vivíparos. La hembra pare sus crías, las que emergen de sus aberturas genitales todavía envueltas en membranas fetales.

Tienen costumbres muy sedentarias, suelen pasar horas o días escondidos bajo troncos, piedras, ladrillos, rocas, corteza de árboles. La mayoría son de hábitos nocturnos, y se estima que pasan el 92-97% de su vida en sus refugios. Sólo se movilizan para capturar alimentos y para reproducirse, si bien muchas especies tienen potencial partenogenético, entre ellas *T. trivittatus* (14),

lo que le facilita la supervivencia poblacional.

Los escorpiones pueden pasar largos períodos sin agua y algunos resistirían más de un año sin comer. Se menciona que algunos resistirían temperaturas por debajo del punto de congelación y pueden sobrevivir bajo el agua uno o dos días.

Escorpiones de importancia médica en Argentina

La Familia Buthidae en Argentina está representada por tres géneros: *Zabius*, con dos especies, *Ananteris* con una especie y *Tityus* actualmente con 7 especies, en la que se encuentran aquellos con importancia médica (3). Las especies de este género en Argentina son *T. argentinus*, *T. uruguayensis*, *T. paraguayensis*, *T. bahiensis*, *T. confluens*, *T. trivittatus* y recientemente se comunicó la presencia de *T. serrulatus* en el NE (15) que es el escorpión de mayor importancia médica en Brasil. Como se puede ver en la Figura 2, se los halla mayormente en el centro y norte de Argentina.



Figura 2. Distribución de los ejemplares de escorpiones del género *Tityus* con mayor importancia sanitaria en la Argentina. Tt= *T. trivittatus*, Tc= *T. confluens*, Tb= *T. bahiensis*, Ts= *T. serrulatus*.

Veneno de escorpiones

El veneno de los alacranes de importancia médica (aquellos que pueden provocar envenenamientos en humanos), afecta especialmente a los sistemas cardiovascular y pulmonar. Esta característica del envenenamiento escorpiónico era bien conocida en la antigüedad. La diosa egipcia Serget, relacionada con el tratamiento y curación mágica de las picaduras por serpientes y escorpiones, era conocida en el Egipto antiguo como Serquet-hetu “la que hace que la garganta respire”. Esto aludiría a los problemas que la picadura de escorpión puede producir en el sistema respiratorio y por otro lado a que estos signos se pueden revertir (2).

Sus venenos son de interés no sólo para las ciencias médicas. Sus componentes se utilizan como sondas para estudios neurofisiológicos, como así también para la obtención de compuestos de actividad insecticida. Algunos componentes de estos venenos se han expresado en determinados virus y hongos que afectan a determinados artrópodos considerados plagas, a fin de aumentar su virulencia y poder plaguicida y aún se han expresado en vegetales para poder proteger cosechas de plagas sensibles (16-26).

Estos motivos tornan a los venenos de escorpiones interesantes para la ciencia biomédica y la biotecnología. En Argentina las muertes registradas y el aumento de notificaciones de accidentes, tornaron al estudio de estos venenos ya no sólo un tema de interés académico sino en una necesidad sanitaria.

CARACTERÍSTICAS DEL VENENO DE ESCORPIONES

Los escorpiones usan al veneno para paralizar a sus presas cuando el tamaño de estas lo requiere y eventualmente para defenderse de predadores o agresores. Contienen una variedad de compuestos biológicamente activos como enzimas, nucleótidos, lípidos, mucoproteínas, aminos biogénicas y péptidos, tóxicos para muchos organismos como insectos, arácnidos e incluso mamíferos, incluyendo al hombre (27-29). Entre sus componentes se destacan los péptidos neurotóxicos (27), si bien se han descrito también otros tipos de componentes tóxicos como péptidos potenciadores de bradiquinina (30), toxinas de acción curarizante (31-32) y algunas enzimas y otros componentes tóxicos (33-38). Se ha sugerido que estas últimas poseen alguna participación en los mecanismos de toxicidad, como en las lesiones relacionadas con la pancreatitis (35). Sin embargo, el papel de estas en el cuadro de envenenamiento, con excepción de las relacionadas con algunos procesos que afectarían la hemostasia (36) (37), debe investigarse más.

El veneno es una mezcla compuesta por gran cantidad de péptidos básicos. Por ejemplo, al separar las fracciones del veneno *Centruroides* en Sephadex G-50, la

fracción que contiene las neurotoxinas que bloquean los canales de Na^+ , al ser analizada por HPLC exhibe más de 70 diferentes péptidos (28). Esta abundancia en diferentes tipos de neurotoxinas le permite un mayor espectro de posibilidades para que el escorpión pueda paralizar a su futuro alimento o potencial predador. Esta variabilidad se ve aumentada dado que estas toxinas pueden fijarse específicamente no sólo a canales iónicos sino a diferentes partes de los mismos (39-41). Un ejemplo grosero, pero bastante descriptivo, es relacionar esto a la caza con rifle o escopeta. La amplia variedad de péptidos neurotóxicos permite que al inyectar el alacrán su veneno, pueda tener una mayor probabilidad de paralizar a las posibles presas o agresores. De la misma manera que la perdigonada de una escopeta abarca un área mayor a la del disparo de un rifle, la variedad de péptidos neurotóxicos también abarca mayor cantidad de receptores a bloquear o modular, lo que aumenta la probabilidad de paralizar al agresor o presa. Si tuvieran sólo un tipo de péptido neurotóxico, por mayor toxicidad que este tuviere, la probabilidad de actuar estaría limitada solamente a las especies que poseyeran un tipo determinado de estructura de canal iónico correspondiente a ese péptido neurotóxico.

Las neurotoxinas de los venenos de escorpiones pueden reconocer al menos a canales iónicos de artrópodos, crustáceos o mamíferos. Son excelentes modelos para los estudios de la relación de estructura y función de proteínas, debido a que a la vez son sondas excelentes para el estudio del funcionamiento de canales iónicos en diferentes tejidos.

Hasta el presente se han identificado más de cien clases diferentes de canales iónicos en las distintas células. Estos pueden existir aisladamente o constituir parte de estructuras más complejas. La cantidad de canales iónicos depende del tipo de célula y especies estudiadas. Por ejemplo, en $1 \mu\text{m}^2$ de superficie de membrana de músculo esquelético hay un canal de K^+ , en la misma superficie en los axones amielínicos existen 110 canales de Na^+ mientras que hay 10.000 canales de Na^+ asociados al receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular. Esto explicaría al menos parcialmente, el “tropismo” por el sistema nervioso autónomo de los venenos escorpiónicos en los casos de emponzoñamiento natural y experimental, y los efectos sobre el músculo esquelético observados en algunos casos.

El veneno es producido por glándulas que se encuentran tras el quinto segmento abdominal, denominado telson. Las glándulas están rodeadas de una capa muscular que al contraerse permiten que el veneno contenido en ellas sea inoculado mediante el “aguijón” en el que termina el telson (Fig. 1).

La característica más singular del veneno de escorpiones es que su letalidad radica en la presencia de toxinas dirigidas a sitios específicos modificando así el comportamiento de los mecanismos de selección ióni-

ca imprescindibles para la fisiología celular. Todas estas toxinas producen una perturbación severa de los procesos de excitación y conducción del impulso nervioso, además de alterar los procesos neuroquímicos al inducir liberación desorganizada de neurotransmisores como la acetilcolina, adrenalina y óxido nítrico (Fig. 3).

TOXINAS DE VENENOS DE ESCORPIONES

Se conocen menos del 1% de los 100.000 péptidos que se estima que existen en los venenos de escorpión. Puede especularse que con la selección natural co-evolucionaron distintos tipos y subtipos de receptores (canales iónicos) en varios grupos de animales, y al mismo tiempo en los escorpiones evolucionaron los ligandos específicos (péptidos con actividad de toxinas) capaces de interferir con el funcionamiento normal de los canales iónicos, y brindarle de esa forma a los escorpiones una manera de paralizar a sus presas o de defenderse de predadores (27-29) (42).

Las toxinas de escorpiones afectan la permeabilidad a iones de células excitables y se han descrito cuatro diferentes familias de toxinas que interactúan con los canales iónicos: neurotoxinas moduladoras de canales de Na^+ , neurotoxinas bloqueadoras de canales de K^+ , neurotoxinas para canales de Cl^- y neurotoxinas para canales de Ca^{2+} . Las más estudiadas hasta el presente son las que actúan sobre los canales de Na^+ y los de K^+ (41).

Las toxinas que afectan los canales de Na^+ poseen entre 60-76 aminoácidos y están estabilizadas por cuatro

puentes disulfuro (28) mientras que las que bloquean los canales de K^+ tienen 31-39 residuos de aminoácidos y están estabilizadas por tres puentes disulfuro, aunque se ha comunicado también que puede haber algunas estabilizadas por cuatro puentes disulfuro y algunas de mayor masa (43-45). Las toxinas que actúan sobre canales de Cl^- (clorotoxina) poseen sólo 36 aminoácidos pero están estabilizadas por cuatro puentes disulfuro (29) (42). A pesar de la variación en su estructura primaria hay un motivo estructural conservado entre estas proteínas, a excepción de las toxinas que bloquean los canales de Ca^{2+} (28).

Todas estas familias de péptidos poseen un *core* altamente conservado formado por una α -hélice y tres β -plegamientos, motivos estructurales mantenidos por dos pares de puentes disulfuro ubicados entre dos secuencias constantes Cys-X-X-X-Cys y Cys-X-X-X-Cys. Una excepción a este patrón es una toxina excitatoria de *Buthotus judaicus*, donde hay dos cortas α -hélices en lugar de una. En las toxinas específicas para canales de Na^+ dos regiones que protruyen, los *loops* B y J, están entre algunos de los rasgos diferenciales más importantes entre las α y β neurotoxinas de escorpión (43), las que poseen diferentes mecanismos tóxicos de acción. Las α -toxinas se unen al sitio 3 de los canales de Na^+ en una forma voltaje dependiente, retardando o bloqueando los mecanismos de inactivación de estos canales, y al mantenerlos abiertos prolongan los potenciales de acción despolarizando los músculos y nervios. En contraste, las β -toxinas se unen al sitio 4 independientemente



Figura 3. Ratones inoculados con veneno de *T. trivittatus* de Argentina. Obsérvese la intensa sudoración producida por la estimulación autonómica simpática de todos los animales y las posiciones ortopneicas en algunos de ellos, signo de dificultad respiratoria a causa del comienzo del distress respiratorio. Foto del Autor.

del potencial de membrana, y afectan la activación del canal de Na⁺, determinando que se abran a potenciales más negativos (39)(45). Inicialmente se pensaba que las α -toxinas estaban presentes en los escorpiones del hemisferio norte y el viejo mundo, mientras que las β -toxinas estaban presentes en los sudamericanos; actualmente se sabe que no es así sino que pueden hallarse los dos tipos de toxinas en sus venenos.

Diferencias en el extremo C terminal de las toxinas para canales de Na⁺ parecerían ser las responsables de la especificidad de especie capaz de reconocer entre tejidos de mamíferos y de insectos (28)(43). Se ha propuesto la existencia de un macro-receptor funcional en el sitio 3 de los canales de Na⁺ de los insectos y mamíferos, donde las α -toxinas homólogas se unen a varios sitios coincidentes de receptores causando los efectos fisiológicos de las α -toxinas, pero con diferentes eficacias. Modelos tridimensionales computarizados muestran que los residuos 30-38 y 49-58 están entre las posiciones más probables donde existe una diferencia consistente entre toxina de insecto o de mamífero (45)(46).

Las toxinas que bloquean los canales de K⁺ son verdaderos bloqueadores de canales iónicos, que se unen a la faz extracelular del canal e impiden el pasaje de iones. No se las considera toxicológicamente importantes para mamíferos, siendo las de importancia toxicológica las moduladoras de canales de Na⁺. Sin embargo, no se puede descartar su participación en los eventos fisiopatológicos del envenenamiento, si bien estos aspectos no se conocen en profundidad.

En este punto cabe mencionar que si bien el papel de las neurotoxinas bloqueadoras de canales de K⁺ en los envenenamientos no está totalmente clarificado, su estudio es tema de interés por sus efectos insecticidas e inclusive por su posible aplicación para estudios neurofisiológicos, o incluso como potencialmente terapéuticos.

Dentro de su utilidad para estudios neurofisiológicos uno de los temas que recientemente generaron mucho interés ha sido la capacidad de algunas de estas toxinas de combinarse con los canales que poseen la mutación HERG, causante del síndrome del QT prolongado, que reduce el flujo de la corriente en el miocardio prolongando la fase de repolarización del corazón. Justamente individuos que poseen esta mutación en sus canales de K⁺ pueden sufrir accidentes cardíacos fatales a causa de esta característica particular que altera el proceso de repolarización miocárdica. Este síndrome es una enfermedad familiar (frecuencia de 1/5.000) que se distingue por la prolongación de la repolarización ventricular y la aparición de síncope y muerte súbita secundarios a taquicardia ventricular polimorfa, principalmente en niños y jóvenes, en los que sería la principal causa de muerte súbita (47). Varias toxinas de escorpión pueden pegarse a estos canales (48). Esto independientemente de su interés neurofisiológico, obliga a poner atención en el potencial papel tóxico que las toxinas de canales de K⁺ podrían

tener en casos específicos de alteraciones de canales o en casos en donde la conductibilidad o contractibilidad miocárdica estén alteradas. Tal podría ser el caso de pacientes chagásicos, en el norte de nuestro país, donde también la fauna de escorpiones es más abundante (3). Este es un tema que merecería ser estudiado.

Hasta el momento se han publicado sólo cuatro estructuras de toxinas del veneno de *T. trivittatus* (Tabla I) (Tabla II).

TOXINAS DE TITYUS SPP. QUE AFECTAN LOS CANALES DE Na⁺

Las toxinas que actúan sobre canales de Na⁺ son las principales responsables de la toxicidad en mamíferos (28) (45). La mayoría de las toxinas de canales de Na⁺ estudiadas del veneno de *Tityus* son de especies de Brasil y Venezuela (43). Se llamaba tityustoxina a las toxinas de *Tityus* que actuaban sobre canales de Na⁺, considerando que eran un solo tipo de toxinas, pero actualmente se conoce que la originalmente llamada tityustoxina comprende un grupo de péptidos. Por ejemplo, las toxinas *gamma* (ó VII) y III-8 (ó II) son β -toxinas mientras que las toxinas IV-5 (ó IV) y la TsTX-V son α -toxinas.

En el veneno de *T. trivittatus*, el escorpión de mayor importancia médica en la Argentina, se encontró una β -toxina, moduladora de canales de Na⁺, con una homología estructural del 95% respecto a la toxina *gamma* de *T. serrulatus* (Ts1), el escorpión de mayor importancia médica en Brasil. Esta toxina se nombró toxina Tt tipo-*gamma* (en inglés: *Tgamma-like*) (49). Esta es una β -toxina, que

Tabla I. Manifestaciones catecolaminérgicas (simpáticas) o colinérgicas (parasimpáticas) que pueden observarse en los cuadros de envenenamiento sistémico por veneno de alacranes. Las manifestaciones no necesariamente serán colinérgicas o adrenérgicas puras sino que pueden manifestarse cuadros mixtos de estimulación simpática y parasimpática.

Manifestaciones parasimpáticas	Manifestaciones simpáticas
Diaforesis	Ansiedad
Sialorrea	Excitación psicomotriz
Rinorrea	Sudoración
Hipersecreción pancreática	Palidez cutánea
Náuseas, vómitos, diarreas	Frialdad de extremidades
Bradycardia sinusal	Piloerección
Hipotensión arterial por vasodilatación	Midriasis
Broncoconstricción	Taquipnea
Broncorrea	Taquicardia
Parestesias	Hipertensión arterial
Priapismo	Arritmias ventriculares
Hipotensión esfinteriana	Hipopotasemia
Hiperamilasemia	Hiperglucemia
Calambres y fasciculaciones musculares	Hiperlactacidemia

Tabla II. Toxinas aisladas y caracterizadas de *T. trivittatus*. Hasta la fecha se han descrito y publicado tres toxinas bloqueadoras de canales de K^+ (tipo butantoxina, Tt28, κ -butitoxina-Tt2b) y una β -toxina moduladora de canales de Na^+ (Tt1g). (*) Solo se indican algunos de los canales en que fueron realizados los estudios neurofisiológicos.

Toxina	Tipo de canal (*)	Familia	Tamaño	Referencia
Tipo-butantoxina	Shaker B K^+	α -KTx 12.2	40 A. ác.	Coronas <i>et al.</i> , 2003 (52)
Tt28	K_v 1.3	α -KTx 20.1	29 A. ác.	Abdel-Mottaleb <i>et al.</i> 2006 (53)
κ -Butitoxina-Tt2b	Shaker IR K^+ - K_v 1.2	α -KTx 20	28 A. ác.	Saucedo <i>et al.</i> 2012 (54)
Tt1g (β -toxina)	hNa_v 1.3. hNa_v 1.4	NaTx6	61 A. ác.	Coronas <i>et al.</i> , 2014 (49)

por su similitud con la Ts1, fue denominada Tt 1g (*T. trivittatus* toxin 1 *gamma*-like). Esta es un péptido de 61 aminoácidos estabilizado por cuatro puentes disulfuro, con un peso molecular de 6.938,12 Da. Su estructura primaria se determinó por degradación de Edman y por secuenciación del gen. El gen que codifica para la *Tgamma*-like posee una secuencia deducida de 84 aminoácidos, los primeros 20 corresponden al péptido señal y los 84 restantes al péptido expresado. Los últimos tres residuos GKK son procesados durante la maduración para dar un residuo C-terminal amidado (cisteinamida), exactamente como lo posee la Ts1. La toxina se probó sobre diferentes subtipos de canales de sodio, mostrando un desplazamiento de las corrientes a voltajes más negativos. Los canales más afectados fueron los hNa_v 1.3. (49). Sería, al menos hasta ahora, la toxina más importante del veneno de este escorpión. Y esto explicaría lo ya ampliamente conocido respecto a la protección que brinda el antiveneno anti-*T. serrulatus* en los casos de envenenamiento por *T. trivittatus* (50) (51). Los antivenenos brasileños, que poseen como inmunógeno el veneno de *T. serrulatus*, fueron utilizados antes de la producción nacional de antiveneno anti *T. trivittatus* con mucho éxito (5) (8) (50), y aún suelen ser utilizados cuando la producción nacional no llega a cubrir la demanda de suero antiescorpión (51).

TOXINAS DEL VENENO DE TITYUS SPP. QUE AFECTAN LOS CANALES DE K^+

El veneno de escorpiones es una fuente rica de péptidos bloqueadores de canales de K^+ (29) (44). La mayoría de ellos son proteínas pequeñas estructuralmente relacionadas y ricas en puentes disulfuro, que conservan un patrón de seis cisteínas que se asume que dictan su plegamiento tridimensional. En los patrones convencionales, dos puentes disulfuro conectan un segmento de la *alfa*-hélice a una trenza del C-terminal o a una doble o triple trenza del plegamiento β , conformando una estructura α/β estabilizada por cistina ($CS\alpha/\beta$).

Del veneno de *T. trivittatus* se aisló un péptido idéntico a la butantoxina de *T. serrulatus*. Este posee 40 aminoácidos con cuatro puentes disulfuro, que bloquea reversiblemente los canales de K^+ *shaker* B y ha sido denominado TtButantoxina (en inglés: *TtButantoxin*) (52). Péptidos similares a este se han encontrado en otras especies de *Tityus* y si bien su relevancia toxicológica no

sería importante para nosotros, los mamíferos, seguramente sí son de utilidad para los escorpiones. También del veneno de *T. trivittatus* se ha aislado un nuevo tipo de toxinas para canales de K^+ la cual se ha denominado Tt28, que entre otros, bloquea a los canales K_v 1.3 que se encuentran en linfocitos humanos (53). Este tipo de toxinas podrían ser la base de nuevos compuestos inmunomoduladores de valor terapéutico. Esta toxina actúa a nivel nanomolar sobre estos tipos de canales por lo que podría ser un buen candidato para ese uso.

Una de las toxinas de K^+ de *T. trivittatus*, la butitoxina-Tt2b (en inglés: *buthitoxin-Tt2b*) (54) conserva el espaciado por cisteínas comunes a los péptidos de escorpión, pero exhibe un patrón no convencional de disulfuros, acompañados por un re-arreglo completo de la topología del plegamiento CS hélice - *loop* - hélice. Esto mostraría una nueva elaboración de $CS\alpha/\beta$ y una versatilidad estructural que no se conocía en estas pequeñas proteínas ricas en puentes disulfuro (54). En la Figura 4 se muestran algunas características de esta toxina.

OTRAS TOXINAS DEL VENENO DE ESCORPIONES

En el veneno de escorpiones se han descrito otros componentes, como toxinas que actúan sobre los canales de Cl^- o Ca^{2+} (42) (43), como así también el mencionado componente curarizante que actúa a nivel de la placa mioneural en el veneno de *T. discrepans* (31). Sin embargo, en lo referente a las toxinas que actúan sobre estos canales iónicos, hasta el momento no se conoce bien el papel en el envenenamiento humano y en el caso del componente curarizante descrito en el veneno de *T. discrepans*, estaría en una concentración baja, por lo que no jugaría un papel importante en la fisiopatología del envenenamiento. Otros componentes menos estudiados serán mencionados más adelante en referencia a la fisiopatología del envenenamiento.

Envenenamiento por escorpiones. Fisiopatología

ENVENENAMIENTO EXPERIMENTAL

En animales de experimentación inoculados con venenos de *Buthidae* se observa lagrimeo, sialorrea con

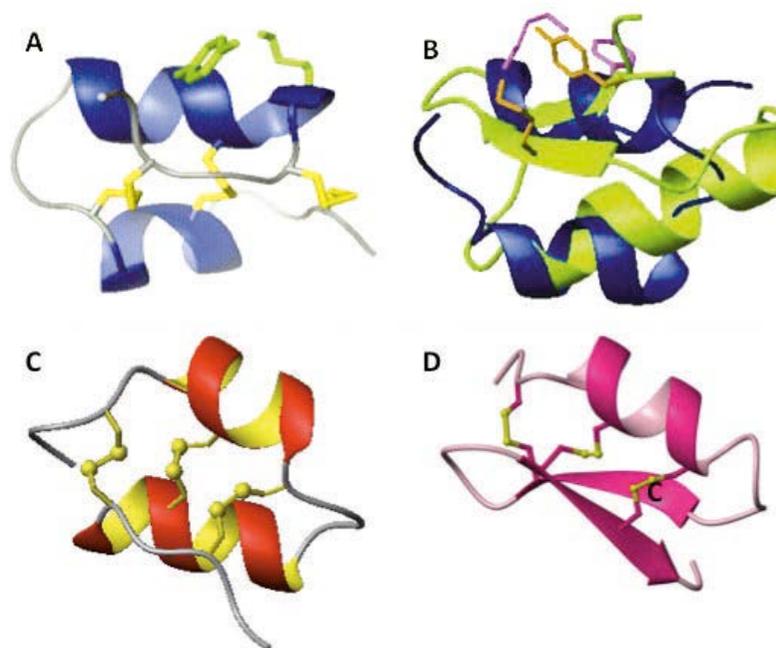


Figura 4. A) Diagrama de listones de la Tt2b, toxina bloqueadora de canales de K⁺ de *Tityus trivittatus*. B) Alineamiento estructural de la toxina Tt2b (azul) con la caribdotoxina (verde) del escorpión *Leiurus quinquestriatus*, representativa, del motivo Cs alfa/beta, del mismo tipo de toxinas. C) y D) Obsérvense las diferencias entre la Tt2b (C) con otra alfa k-toxina, la tamapina o alfa-Ktx5.4 (D), proveniente del alacrán de la India *Mesobuthus tamulus*, que posee una estructura conocida como convencional pero diferente a la Tt2b. Las imágenes fueron realizadas y cedidas gentilmente por el Dr. Federico Del Rio Portilla, del Departamento de Química de Macromoléculas del Instituto de Química de la Universidad Autónoma de México.

saliva filante, distensión abdominal, diarrea, diuresis, eyaculación, fasciculaciones musculares o contracciones tetaniformes, espasmo laríngeo y protrusión ocular (65), signos observados en su mayoría, en el envenenamiento experimental por *Tityus* de Argentina (7) (50).

El veneno de *T. trivittatus* inoculado a ratones produce epifora, sialorrea, sudoración, diarreas y piloerección. Puede observarse un intenso prurito local e hiperexcitación, con una respuesta exagerada a los estímulos táctiles y auditivos, en ocasiones de naturaleza convulsiva, dificultad respiratoria con adopción de posiciones ortopneicas y muerte (50) (Fig. 3). La inoculación de ratones con el veneno de ejemplares de *Tityus* de diferentes regiones de Argentina produce una signo-sintomatología muy similar, con sólo algunas diferencias sutiles en los cuadros de envenenamiento, independientemente de la potencia letal, que varía mucho en los venenos provenientes de diferentes regiones (12) (50), en mayor proporción que la variación comunicada para la toxicidad del veneno de *T. serrulatus* (55).

SIGNOS LOCALES DEL ENVENENAMIENTO EN HUMANOS

La picadura de escorpión produce intenso dolor local y en pocos casos signos sistémicos, que en los accidentes ocasionados por algunos miembros de la Familia

Buthidae, pueden llevar a cuadros graves y a la muerte.

Los signos y síntomas locales por la inoculación del veneno, son posiblemente los menos importantes desde el punto de vista médico, si bien inicialmente son más conspicuos debido al dolor agudo y de aparición inmediata. Los signos que se pueden apreciar son 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. Las molestias en el sitio de emponzoñamiento se irradian a partir del lugar de inoculación. 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, que si bien son comunes de observar en envenenamientos experimentales con venenos de algunos *Tityus*, se ven más comúnmente en envenenamientos humanos en otras latitudes (4) (56-58). A diferencia de la picadura de algunos otros animales ponzoñosos, el dolor es agudo y se produce desde el mismo momento de la picadura. El dolor en el caso de la picadura de los *Tityus* podría estar relacionado sustancialmente con las quininas y el NO (59). Aún los escorpiones sin importancia médica, producen localmente un importante dolor con mínimos signos locales (60) (61) lo que debe ser tenido en cuenta siempre.

ENVENENAMIENTO SISTÉMICO

Todos los síntomas del envenenamiento severo se deben a la estimulación del sistema nervioso periférico (62-64) en especial a alteraciones en el sistema nervioso autónomo con la aparición de la “tormenta autonómica” dada la desregulación simpática y parasimpática con la consecuente liberación desorganizada de catecolaminas y acetilcolina (50) (64).

Algunos autores (65) se refieren al envenenamiento escorpiónico como un síndrome de déficit de “combustible y energía” y de incapacidad de utilizar los sustratos metabólicos por los órganos vitales, lo que conduce a la falla multiorgánica y a la muerte debido a la liberación masiva de catecolaminas, glucagón y angiotensina II y a la reducción de los niveles de insulina (66). El aumento en las hormonas contra-regulatorias (glucagón, cortisol y catecolaminas) se opone a la función anabólica de la insulina. Así, el metabolismo general se dirigiría hacia el catabolismo. Las catecolaminas inhiben la actividad tirosina kinasa por lo que producen “resistencia al receptor” de la insulina (66) y estimulan la glucogenólisis, lo que aumenta la lactacidemia por liberación de ácido láctico del músculo esquelético, promoviendo la acidosis láctica. Como consecuencia de la hipoinsulinemia y la alta glucagonemia hay aumento de ácidos grasos libres y cetosis, fenómenos que se agravan por el bajo contenido de glucógeno hepático. Se observa también la disminución de sustancia surfactante pulmonar lo que se podría relacionar con la disminución del glucógeno hepático (el surfactante se forma a partir de éste), y para su formación se necesita insulina. Esto último se podría relacionar con las alteraciones pulmonares observadas en algunos envenenamientos escorpiónicos y con la hipersecreción bronquial que se observa en el síndrome de distrés respiratorio producido en el envenenamiento por *Tityus* en Sudamérica, descrito inicialmente y comprobado experimentalmente por D`Suze y colaboradores en Venezuela (68).

Ultraestructuralmente se observan defectos en el sarcolema, depresión del glucógeno auricular, ventricular, del músculo esquelético e hígado (65). Se observa también hiperglucemia, lipólisis, liberación de ácidos grasos, pancreatitis aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), disminución de la PPO_2 , de HCO_3^- y del pH plasmático, aumento de ácido láctico y cetonas, hipoinsulinemia, aumento de los niveles de angiotensina II y alteraciones electrocardiográficas. Estas alteraciones se atribuyen a: (1) actividad de catecolaminas que aumentarían el consumo de O_2 , producirían vasoconstricción coronaria y periférica, aumento de la poscarga cardíaca y lipólisis, (2) aumento de la angiotensina II que produce constricción coronaria y periférica y potencia la acción de las catecolaminas, (3) hipoinsulinemia, (4) aumento del consumo de O_2 miocárdico y aumento de ácidos grasos libres, (5) arritmias por causa

de (1) y (2) y del aumento de ácidos grasos, y (6) tendencia a la CID, posiblemente debido a alteraciones de la función plaquetaria (65) (67) y a la activación del factor tisular por el veneno con la consiguiente activación del fibrinógeno. En relación a este último punto se destaca que en el envenenamiento por *Tityus* se producen alteraciones en la coagulación. Se han encontrado en veneno de algunos *Tityus* enzimas activadoras tisulares del plasminógeno y enzimas fibrinolíticas y fibrinogénolíticas (36) (37) (68) (69).

Las principales causantes de estos cuadros de profunda alteración metabólica, son las neurotoxinas que modulan o bloquean los canales iónicos y que generarán la “tormenta autonómica”.

DISTRIBUCIÓN DEL VENENO

Las neurotoxinas de escorpión actúan a nivel de las terminaciones nerviosas produciendo retardo de la inactivación o alterando la sensibilidad a la apertura de los canales de Na^+ y bloqueando los canales de K^+ activados por Ca^{2+} (27-29) (41). Esto se produce al poco tiempo de la picadura dado que el veneno se distribuye por el organismo muy rápidamente, el veneno de *Centruroides* inoculado por la vía endovenosa se absorbe totalmente en 4-7 minutos y las vidas medias de eliminación se encuentran entre 4 y 13 horas (70). De ahí la necesidad de la rápida aplicación de los antivenenos en los casos de envenenamiento. Estudios tanto en pacientes como en animales experimentales demuestran que la rápida aplicación intravenosa de los antivenenos conduce a una completa y duradera neutralización de las toxinas, así como a su redistribución parcial desde los compartimentos periféricos al vascular, lo que se ha observado tanto en casos de envenenamiento por *Tityus* (71-73) como por el de escorpiones del viejo mundo (74-76).

ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Sistémicamente, el rasgo característico del envenenamiento, es la actividad de las toxinas del veneno sobre el sistema nervioso autónomo (SNA), cuyas membranas celulares amielínicas poseen gran cantidad de canales iónicos a fin de conducir el impulso nervioso. La multiplicidad de “blancos” de los péptidos neurotóxicos es la responsable de la variada signo-sintomatología autonómica en los cuadros de emponzoñamiento, por verse afectados los procesos de excitación y conducción del impulso nervioso. La actividad de las toxinas sobre este sistema resulta en la liberación desorganizada de neurotransmisores (77) (78). La actividad conjunta y sinérgica de los distintos componentes del veneno serían responsables de las lesiones observadas en el envenenamiento, provocando la “tormenta autonómica” debida a la liberación de mediadores del sistema nervioso autónomo que conduce al complicado compromiso sisté-

mico por la distonía neurovegetativa, que conduce a las alteraciones metabólicas que pueden llevar a la muerte (4) (51) (57) (70) (79).

La signo-sintomatología autonómica del envenenamiento no suele ser pura sino mixta, simpática y parasimpática. Según los tejidos a los que se fijan las toxinas será la estimulación del sistema nervioso autónomo, lo que complica mucho la terapéutica, ya que pueden coexistir signos adrenérgicos con manifestaciones colinérgicas (Tabla III).

ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA CARDIOPULMONAR

El edema pulmonar y la falla cardíaca son considerados entre las causas de muerte más frecuentes tanto en los modelos animales como en las víctimas humanas que fueron picados por *Tityus* (80). La actividad de las neurotoxinas del veneno de los escorpiones en general resulta en alteraciones hemodinámicas pronunciadas, de origen adrenérgico como hipertensión arterial, taquicardia sinusal. Esto se observa con los venenos de los escorpiones americanos (80-83) como con los del viejo mundo (74) (84). Por otro lado, se observa daño miocárdico que podría favorecer la falla cardíaca y el edema pulmonar (68) (83) (85-88).

Existen discrepancias respecto a la toxicidad del veneno sobre el miocardio. Algunos atribuyen una actividad directa mientras que otros mencionan que la actividad tóxica del veneno sobre el miocardio se debería a la actividad adrenérgica. Posiblemente el efecto sobre el miocardio se deba a ambas causas (89) por fenómenos adrenérgicos, citotóxicos e isquémicos, que explicarían la disfunción cardíaca (89-90). Sin embargo, parecería que las catecolaminas cumplirían un papel preponderante en la lesión miocárdica si bien las citoquinas y/o el neuropéptido Y liberados en el envenenamiento participarían en la génesis de la miocarditis al actuar sobre los vasos coronarios (91). Por otro lado, la hiperglucemia puede favorecer el daño miocárdico (90). En el músculo cardíaco se observaron lesiones representadas por pequeños cambios isquémicos consistentes en edema interfibrilar, condensación citoplasmática aislada y cuerpos eosinofílicos similares a cuerpos apoptóticos.

La liberación de catecolaminas y otros neurotransmisores conducen a alteraciones hemodinámicas como hipertensión aguda y taquicardia sinusal (80) (92). Estudios

ecocardiográficos y angiográficos realizados en niños tras la picadura de escorpiones de Oriente Medio mostraron anomalías en la perfusión (88), y se comunicó la evidencia física de lesión miocárdica en necropsias por casos de envenenamiento fatal (93), lo que también se observó en animales de experimentación inyectados con venenos de escorpiones americanos (50) (94). Las anomalías miocárdicas son comunes en el envenenamiento por *Tityus* y se correlacionan topográficamente con la disfunción contráctil. La recuperación de la contractibilidad miocárdica se correlaciona con la reversibilidad de los defectos de perfusión lo que sugiere la participación de las anomalías en la perfusión del músculo cardíaco en la patofisiología de la falla ventricular aguda (95).

Las anomalías en la funcionalidad miocárdica en el síndrome por envenenamiento escorpiónico (usualmente enmascaradas por la estimulación autonómica) podrían ser provocadas por los cambios electrolíticos debido a la hiperkalemia inducida por las catecolaminas (96) (97), el déficit en los mecanismos responsables por el ingreso de K^+ (como el aumento de la glucogenólisis y la hiperglucemia debida a la hipoinsulinemia) y el descenso de la calcemia (6) (66) (96) y la magnesemia (84). Estos cambios pueden explicar el retraso en la conductividad aurículoventricular que favorece la ocurrencia de ritmo idioventricular, la disociación del ritmo aurículoventricular, taquicardia y fibrilación ventricular (65) (96). El factor cardiogénico y la hipovolemia provocada por la excesiva pérdida de fluidos, la acumulación de potentes sustancias vasodilatadoras (quininas y/o prostaglandinas) contribuirían a la hipotensión terminal refractaria a la acción hipertensiva de la noradrenalina (96).

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

El electrocardiograma (EKG) es de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes. Puede haber alteraciones semejantes a algunas observadas en el infarto agudo de miocardio (como la presencia de ondas Q y el desnivelamiento del segmento S-T).

En la mayoría de los pacientes picados por *Tityus* de Brasil, todas las alteraciones desaparecen en la mayoría de los casos a los 3 días pero pueden persistir por 7 o más días.

Entre las alteraciones electrocardiográficas debidas

Tabla III. Se muestran las secuencias de aminoácidos de las cuatro toxinas conocidas de *Tityus trivittatus* y publicadas hasta el presente, Tt1g (49), TtBut (52), Tt28 (53) y Tt2b (54).

Toxina	Estructura primaria
Tt1g (moduladora de canales de Na^+).	MKGMILFISCILLIGIVVECKEGLYMDHEGCKLSCFIRPSGYCGRECAIKKGSSGYC-AWPACYCYGLPNWVKVWERATNRCgkk
TtBut (bloqueadora de canales de K^+).	WCSTCLDLACGASRECYDPCFKAFGRAHGKCMNN-KCRCYT
Tt28 (bloqueadora de canales de K^+).	GCTPEYCSMWCKVKVSONYCVKNCKCPGR
κ -BUT-Tt2b (bloqueadora de canales de K^+).	GCMPEYCAGQCRGKVSQDYCLKNCR CIR

al envenenamiento por escorpiones se han descrito (51) (64) (79) (90) (95) (98) (99):

Trastornos de la conducción aurículoventricular: se pueden observar bloqueos de 1^{er} o 2^{do} grado o bloqueo aurículoventricular completo.

Trastornos del ritmo: taquicardia sinusal, bradicardia, extrasístoles supraventriculares y/o ventriculares, fibrilación auricular, taquicardia paroxística supraventricular sostenida.

Trastornos en la repolarización ventricular: aplanamiento o inversión de la onda T, desnivel negativo del segmento S-T.

Otras: alargamiento del espacio Q-T y trastornos de la conducción intraventricular.

ALTERACIONES PULMONARES

El edema pulmonar no estaría provocado por una sola causa. Se han mencionado causas cardiogénicas y no cardiogénicas y algunos autores cuestionan el uso del término "edema" en estos cuadros. Esto es debido a que los fenómenos observados no serían los típicos de un edema de pulmón, debido a la presencia (además de la del edema) de hemorragias, presencia de material fibrinohemático, trombos y émbolos y una secreción bronquial muy importante. Por ese motivo es que se propuso el uso del término de "síndrome de distrés respiratorio" para referirse a las alteraciones producidas por estos venenos (68). Diversos investigadores han descrito una importante reacción inflamatoria del parénquima pulmonar con presencia de citoquinas y de células inmunes, pero el mecanismo de las importantes lesiones que se observan aún no está totalmente clarificado (100-106). Las quininas circulantes aumentarían la permeabilidad vascular pulmonar contribuyendo a las alteraciones que se observan a este nivel. En los pulmones de animales de experimentación inoculados se observa colapso vascular, lesiones de la barreras capilares, y zonas hemorrágicas con importantes depósitos fibrinohemáticos con importante infiltración neutrofilica (7) (12) (50) (101).

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) (107), de BN-52021 (antagonista del factor de activación plaquetaria) (107), o de aprotinina (inhibidor del sistema kaliceína-bradiquinina) previnieron el desarrollo del edema pulmonar inducido por el veneno y en experimentos de rescate aumentaron el tiempo de sobrevida y permitieron el rescate del 50% de los animales (106) (108).

En humanos picados por *T. serrulatus* se observó el aumento en los niveles de IL-1 α , IFN γ ; IL-6 y GM-CSF (109). Se han observado altos niveles de mRNA de IL-1

e IL-6 pulmonares en el envenenamiento por *Tityus*, que pueden ser responsables de la exacerbación y mantenimiento de la respuesta inflamatoria al veneno escorpiónico en los pulmones y contribuiría de manera muy importante en el síndrome de distrés respiratorio (103).

En el veneno del escorpión indio *Mesobuthus tamulus* se ha descrito una proteína de aproximadamente 100 kDa que sería responsable del edema de pulmón producido por ese veneno (110). Sin embargo, el edema de pulmón o el síndrome de distrés respiratorio parecería ser el resultado de la acción conjunta de varias toxinas y la alteración de diferentes sistemas y no producto de un solo componente.

En el caso en que existe pancreatitis, no habría que descartar la participación indirecta de las enzimas y otros componentes pancreáticos liberados a la circulación en la génesis y mantenimiento de lesiones pulmonares (100).

ALTERACIONES EN EL SISTEMA DIGESTIVO

En pacientes con envenenamiento escorpiónico se ha observado pancreatitis, la que también se ha reproducido en modelos experimentales (31) (32) (50) (94) (100) (111). La génesis de la misma no está del todo clarificada, sin embargo la hiperestimulación autonómica podría tener relación con los fenómenos que desencadenan la pancreatitis. En páncreas de animales tratados con venenos de *Tityus* de Argentina pueden observarse hemorragia, inflamación y lesiones en los acinos (7) (12). La liberación de sustancias de los acinos puede comenzar una secuencia de efectos sistémicos y evolucionar hasta la muerte. Las lesiones estarían causadas al menos parcialmente por la estimulación de receptores muscarínicos (32) (111) y pueden evolucionar hasta una respuesta inflamatoria sistémica (112-117); sin embargo, no habría que descartar la acción de otros componentes sobre el parénquima pancreático (33).

Se sugirió recientemente que metaloproteinasas que estarían presentes en el veneno de escorpiones (32-34) inclusive en el de *Tityus trivittatus* (118) podrían estar relacionadas con la génesis de la pancreatitis por actuar sobre proteínas asociadas a los mecanismos de liberación de vesículas.

En la pancreatitis la liberación de factores pro inflamatorios y otros componentes deletéreos contribuyen a la ocurrencia de lesiones en otros órganos. De esa forma la lesión aguda en los pulmones es la complicación más frecuente en la pancreatitis (114) (119) y este mecanismo ha sido sugerido en el envenenamiento por *Tityus* (100).

El sistema kaliceína-bradiquinina parecería jugar algún papel en el envenenamiento (120) (121), y se ha relacionado su activación con la hipertermia en el envenenamiento por *Tityus* (59).

Tratamiento

El único tratamiento específico para el envenenamiento escorpiónico es la aplicación del antiveneno (51). Las evidencias muestran que cuando el antiveneno correcto es aplicado en tiempo y en forma, disminuye drásticamente la mortalidad por envenenamiento escorpiónico tal como se ha visto y demostrado en países como México, Arabia Saudita, Brasil y EE.UU. (57) (63-64) (70) (121) (122). Recientemente en EE.UU. se ha implementado el uso de un antiveneno escorpiónico anti-*Centruroides*, producido en México y aprobado por la FDA, cuyo ensayo clínico no dejó dudas sobre la buena efectividad de su uso (57). Un hecho que debe ser tenido en cuenta es la importancia de la internación en la UTI pediátrica de los pacientes con envenenamiento escorpiónico. En Brasil el uso de antiveneno respecto a la internación sola disminuyó la mortalidad de 3,5 % a 1,8%, mientras que combinando el uso de antiveneno con la internación en la UTI, la mortalidad disminuyó a 0,26 (63).

Si bien no existe una oferta cuantitativa de antiveneno escorpiónico tan importante como la de antivenenos ofídicos, afortunadamente en el continente hay varios productores de antiveneno escorpiónico. Sin embargo, en Argentina existe un solo productor de este antiveneno, el Instituto Nacional de Producción de Biológicos, a diferencia de Brasil en donde existen al menos tres instituciones productoras y cuatro diferentes antivenenos (8). Afortunadamente, las necesidades nacionales de antiveneno son cubiertas por la producción nacional, y además la similitud del veneno de *T. trivittatus* con el de *T. serrulatus* (el escorpión de mayor importancia médica en Brasil y contra cuyo veneno se producen los antivenenos brasileños) hace que ante la necesidad puedan usarse antivenenos escorpiónicos realizados en Brasil.

Independientemente del tratamiento, como en todos los accidentes por animales ponzoñosos, las principales medidas deberían ir dirigidas a la prevención de los accidentes (51).

Comentarios finales

El escorpionismo en los últimos años ha emergido entre otros envenenamientos por animales venenosos como uno de los problemas sanitarios más destacados, a causa del aumento de los accidentes y de las muertes provocadas por estos arácnidos. En Argentina hasta el momento la mayor cantidad de muertes se debieron a *T. trivittatus* (8) y muy en segundo lugar a *T. confluens* (7). La respuesta sanitaria ha sido buena, generándose material técnico para los equipos de salud (51), realización de estudios epidemiológicos nacionales (5), publicaciones en relación a la temática (11) (61) (123-129) así como manteniendo la producción de antiveneno nacional y estudiando la toxicidad de los venenos y su variación y la capacidad neutralizante

del antiveneno de producción nacional sobre estos escorpiones (7) (12). Asimismo se han aislado y caracterizado algunas de las toxinas del veneno de *T. trivittatus* (52-54) y la que sería su principal toxina para mamíferos (49). Sin embargo, mucho falta conocer sobre los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el envenenamiento para de esta manera poder mejorar el tratamiento.

Una pregunta que aún no tiene respuesta es por qué el veneno de *T. trivittatus* de la ciudad de Buenos Aires no posee la toxicidad de los de otras partes del país (12), lo que se traduce en la prácticamente ausencia de casos moderados o graves en esta ciudad (5) con un solo caso moderado registrado en su historia (11). En otras ciudades del país la toxicidad habría variado (8), pero esto aún no se ha visto en la ciudad de Buenos Aires. Estudios transcriptómicos y proteómicos ayudarían a entender estas diferencias y posibles variaciones en la toxicidad de los venenos de las diferentes poblaciones de escorpiones. Otra deuda es un mayor conocimiento de la biología y la historia natural de estos escorpiones para tomar medidas ambientales adecuadas para disminuir la cantidad de accidentes en humanos (8).

Estos no son problemas sólo de Argentina, sino de todos los países en los que hay casos de escorpionismo (1) (4). Desde que se conoce ciertamente la peligrosidad de la picadura de los alacranes y desde el primer desarrollo de un suero antialacrán, en México en 1925-1926 por los Dres. Isauro Venzor y Carlos León de La Peña (130), básicamente, a nivel sanitario, no se ha avanzado en el entendimiento del tratamiento de estos accidentes tanto como en otros campos de la toxicología básica y la clínica toxicológica. Sin embargo, las nuevas tecnologías que permiten el mejor estudio de los venenos, la comprensión de la fisiopatología del envenenamiento e interpretación del cuadro clínico del envenenamiento, así como la producción de antivenenos más purificados (y posiblemente en el futuro mucho más refinados), harán que en un tiempo no muy lejano, los óbitos debidos al envenenamiento por escorpión disminuyan en el mundo. La comprensión del cuadro de envenenamiento y de las herramientas terapéuticas disponibles para toda la población afectada, son las metas a alcanzar para disminuir la mortalidad por el envenenamiento de estos arácnidos, en el que mayormente los niños son los más afectados (1) (4) (51).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Federico del Rio Portilla del Departamento de Química de Macromoléculas del Instituto de Química de la Universidad Autónoma de México, quien confeccionó las figuras de la estructura de la Tt2b y quien con su grupo aisló y caracterizó esa toxina. Al Dr. Lourival D. Possani del Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos del Instituto de Biotecnología de la Universidad Autónoma de México, quien con su equipo y colaboradores inició y continúa el estudio de los componentes del veneno de este escorpión. A los diferentes colaboradores en las diferentes provincias argentinas que desde hace años colaboran con la provisión de escorpiones

o veneno para la producción del antídoto específico y el estudio del veneno y su toxicidad (Entre Ríos: Dra. Silvina Saavedra; Santa Fe: Dres. Juan Carlos Beltramino y Osvaldo González Carrillo; Santiago del Estero: Dra. Miriam Vurcharchuc de Barrionuevo; Catamarca: Dr. Raúl López; Córdoba: Lic. Gustavo Reati; La Rioja: Dr. Eduardo Bazan; CABA: Dras. Elda Carnigel y Valeria Malinovsky) sin cuya colaboración hubiese sido imposible no solo la investigación del veneno sino la producción de antiveneno en los últimos años.

CORRESPONDENCIA

DR. ADOLFO RAFAEL DE ROODT
Área Investigación y Desarrollo,
INPB-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"
Ministerio de Salud de la Nación
Av. Vélez Sarsfield 563
1281 CIUDAD DE BUENOS AIRES. Argentina
E-mail: aderoott@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop* 2008; 107: 71-9.
- Chávez-Haro AL. En los territorios de scorpio. Experiencias y recuerdos de un alacranólogo. México, DF: Lab. Silanes Inst. Bioclón; 2007.
- de Roodt AR, Lanari LC, Laskowicz RD, Costa de Oliveira V. Identificación de los escorpiones de importancia médica en la Argentina. *Acta Toxicol Argent* 2014; 22: 5-14.
- Khattabi A, Soulaymani-Bencheikh R, Achour S, Salmi LR. The Scorpion Consensus Expert Group. Classification of clinical consequences of scorpion stings: consensus development. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011; 105: 364-9.
- de Roodt AR, García SI, Salomón OD, Segre L, Dolab JA, Funes RF, *et al.* Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon* 2003; 41: 971-7.
- Piola JC, Prada DB, Waksman JC, Evangelista M. Increased mortality and morbidity from *Tityus trivittatus* envenomation in Argentina. *Clin Toxicol* 2006; 44: 650.
- de Roodt AR, Lago NR, Salomón OD, Laskowicz RD, Neder de Román LE, *et al.* A new venomous scorpion responsible for severe envenomation in Argentina: *Tityus confluens*. *Toxicon* 2009; 53: 1-8.
- de Roodt AR. Comments on environmental and sanitary aspects of the scorpionism by *Tityus trivittatus* in Buenos Aires City, Argentina. *Toxins (Basel)* 2014; 6: 1434-52.
- Casas N, Geffner L, Echenique H, Costa de Oliveira V, de Roodt AR. Epidemiologic situation of envenomation by venomous animals in Argentina. 2007-2011 period. *Toxicon* 2012; 60: 238-9.
- de Roodt AR, Lanari LC, García SI, Costa de Oliveira V, Casas N, de Titto EH. Accidentes y óbitos por envenenamiento por animales venenosos-ponzoñosos en Argentina en el período 2000-2011. *Acta Toxicol Argent* 2013; 21 (Supl.): 100.
- Docampo PC, Fernández ME. Escorpionismo: Presentación de un posible caso grave ocurrido en la Ciudad de Buenos Aires. *Acta Toxicol Argent* 2011; 19: 16-8.
- de Roodt AR, Coronas FIV, Lago N, González ME, Laskowicz RD, Beltramino JC, *et al.* General biochemical and immunological characterization of the venom from the scorpion *Tityus trivittatus* of Argentina. *Toxicon* 2010; 55: 307-19.
- Bucherl W. Classification, biology and venom extraction of scorpions. En: Bucherl, W., Buckley, E. (Eds.). *Venomous Animals and their Venoms. Venomous Invertebrates*, vol. III. New York: Academic Press; 1971; pp. 317-47.
- Toscano-Gadea CA. Confirmation of parthenogenesis in *Tityus trivittatus* Kraepelin 1898 (Scorpiones, Buthidae). *J Arachnol* 2004; 32: 866-9.
- Camargo FJ, Ricciardi A. Sobre la presencia de un escorpión *Tityus serrulatus* Lutz e Mello (Scorpiones, Buthidae) en la ciudad de Corrientes. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas* 2000, UNNE, Actas; Universidad Nacional del Nordeste Ed.: Corrientes, Argentina, 2000. Disponible en: URL: http://www.iaea.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/8_exactas/e_pdf/e_038.pdf. Fecha de acceso: 17 de septiembre de 2014.
- Klaiber K, Williams N, Roberts TM, Papazian DM, Jan LY, Miller C. Functional expression of *Shaker* K⁺ channels in a baculovirus-infected insect cell line. *Neuron* 1990; 5: 221-6.
- Gordon D, Karbat I, Ilan N, Cohen L, Kahn R, Gilles N, *et al.* The differential preference of scorpion *alpha*-toxins for insect or mammalian sodium channels: Implications for improved insect control. *Toxicon* 2007; 49: 452-72.
- Gurevitz M, Karbat I, Cohen L, Ilan N, Kahn R, Turkov M, *et al.* The insecticidal potential of scorpion *beta*-toxins. *Toxicon* 2007; 49: 473-89.
- Karbat I, Frolow F, Froy O, Gilles N, Cohen L, Turkov M, *et al.* Molecular basis of the high insecticidal potency of scorpion *alpha*-toxins. *J Biol Chem* 2004; 279: 31679-86.
- Pang SZ, Oberhaus SM, Rasmussen JL, Knipple DC, Bloomquist JR, Dean DH, *et al.* Expression of a gene encoding a scorpion insectotoxin peptide in yeast, bacteria and plants. *Gene* 1992; 116: 165-72.
- Yao B, Fan Y, Zeng Q, Zhao R. Insect-resistant tobacco plants expressing insect-specific neurotoxin AaIT. *Chin J Biotechnol* 1996; 12: 67-72.
- Regev A, Rivkin H, Inceoglu B, Gershburg E, Hammock BD, Gurevitz M, *et al.* Further enhancement of baculovirus insecticidal efficacy with scorpion toxins that interact cooperatively. *FEBS Lett* 2003; 537: 106-10.
- Wang J, Chen Z, Du J, Sun Y, Liang A. Novel insect resistance in *Brassica napus* developed by transformation of chitinase and scorpion toxin genes. *Plant Cell Rep* 2005; 24: 549-55.
- Wang C, St Leger RJ. A scorpion neurotoxin increases the potency of a fungal insecticide. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1455-6.
- Wu J, Luo X, Wang Z, Tian Y, Liang A, Sun Y. Transgenic cotton expressing synthesized scorpion insect toxin

- AaHIT gene confers enhanced resistance to cotton bollworm (*Heliothis armigera*) larvae. *Biotechnol Lett* 2008; 30: 547-54.
26. Gordon D, Ilan N, Zilberberg N, Gilles N, Urbach D, Cohen L, *et al.* An 'Old World' scorpion *beta*-toxin that recognizes both insect and mammalian sodium channels. A possible link towards diversification of *beta*-toxins. *Eur J Biochem* 2003; 270: 2663-70.
 27. Becerril B, Corona M, García C, Bolívar L, Possani L. Cloning of genes encoding scorpion toxins: an interpretative review. *J Toxicol - Toxins Rev* 1995; 14: 339-57.
 28. Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na⁺-channels. *Eur J Biochem* 1999; 264: 287-300.
 29. Possani LD, Selisko B, Gurrola GB. Structure and function of scorpion toxins affecting K⁺-channels. *Perspect Drug Discov* 1999; 15/16: 15-40.
 30. Verano-Braga T, Figueiredo-Rezende F, Melo MN, Lautner RQ, Gomes ERM, Mata-Machado LT, *et al.* Structure-function studies of *Tityus serrulatus* Hypotensin-I (TsHpt-I): A new agonist of B2 kinin receptor. *Toxicon* 2010; 56: 1162-71.
 31. D'Suze G, Sevcik C, Ramos M. Presence of curarizing polypeptides and a pancreatitis-inducing fraction without muscarinic effects in the venom of the Venezuelan scorpion *Tityus discrepans* (Karsch). *Toxicon* 1995; 33: 333-45.
 32. Fletcher PL, Fletcher M, Fainter LK, Terrian DM. Actions of New World scorpion venom and its neurotoxins in secretion. *Toxicon* 1996; 34: 1399-411.
 33. Venancio EJ, Portaro FCV, Kuniyoshi AK, Carvalho DC, Pidde-Queiroz G, Tambourgi DV. Enzymatic properties of venoms from Brazilian scorpions of *Tityus* genus and the neutralisation potential of therapeutical antivenoms. *Toxicon* 2013; 69: 180-90.
 34. Carmo AO, Oliveira-Mendes BB, Horta CC, Magalhães BF, Dantas AE, Chaves LM, *et al.* Molecular and functional characterization of metalloproteases, new metalloproteases from the *Tityus serrulatus* venom gland. *Toxicon* 2014; 90: 45-55.
 35. Brazón J, Guerrero B, D'Suze G, Sevcik C, Arocha-Piñango CL. Anticoagulant and factor Xa-like activities of *Tityus discrepans* scorpion venom. *Acta Toxicol Argent* 2013; 21: 26-32.
 36. Brazón J, D'Suze G, D'Errico ML, Arocha-Piñango CL, Guerrero B. Discreplaminin, a plasmin inhibitor isolated from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Arch Toxicol*. 2009; 83: 669-78.
 37. Xia X, Ma Y, Xue S, Wang A, Tao J, Zhao Y, *et al.* Cloning and molecular characterization of BumaMPs1, a novel metalloproteinase from the venom of scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Toxicon* 2013; 76: 234-8.
 38. Corzo G. Determinantes moleculares de las neurotoxinas de arácnidos implicados en la unión a los canales de sodio dependientes de voltaje. *Mensaje Bioquímico* 2011; 35: 131-42.
 39. Salceda E, Ortega A. Neurotoxinas: significado biológico y mecanismos de acción. *Elementos* 2009; 74: 29-37.
 40. Possani Postay LD. El estudio de los componentes del veneno de alacranes en el contexto de la biología molecular, la farmacología y la medicina. *Biotecnología* 2007; 14: 177-87.
 41. Possani LD, Merino E., Corona M, Bolivar F, Becerril B. Peptides and genes coding for scorpion toxins that affect ion-channels. *Biochimie* 2000; 82: 861-8.
 42. Becerril B, Marangoni S, Possani LD. Toxins and genes isolated from scorpions of the genus *Tityus*. *Toxicon* 1997; 35: 821-35.
 43. Rodríguez de la Vega RC, Possani LD. Current views on scorpion toxins specific for K⁺-channels. *Toxicon* 2004; 43: 865-75.
 44. Rodríguez de la Vega RC, Possani LD. Overview of scorpion toxins specific for Na⁺ channels and related peptides: biodiversity, structure-function relationships and evolution. *Toxicon* 2005; 46: 831-44.
 45. Gurevitz M, Froy O, Zilberberg N, Turkov M, Strugatsky D, Gershburg E, *et al.* Sodium channel modifiers from scorpion venom: structure-activity relationship, mode of action and application. *Toxicon* 1998; 36: 1671-82.
 46. Zhu L, Peigneur S, Gao B, Tytgat J, Zhu S. Two recombinant alpha-like toxins from *Mesobuthus eupeus* with differential affinity toward insect and mammalian Na⁺ channels. *Biochimie* 2013; 95: 1732-40.
 47. Tamariz-Martel Moreno A. Trastornos del ritmo cardíaco más frecuentes en pediatría. Síndrome del QT alargado. *Pediatr Integral* 2008; 12: 793-804.
 48. Jiménez-Vargas JM, Restano-Cassulini R, Possani LD. Toxin modulators and blockers of hERG K⁺ channels. *Toxicon* 2012; 60: 492-501.
 49. Coronas FIV, Diego-García E, Restano-Cassulini R, de Roodt AR, Possani LD. Biochemical and physiological characterization of a novel Na⁺-channel specific peptide from the venom of the Argentinean scorpion *Tityus trivittatus*.
 50. de Roodt AR, Gimeno E, Portiansky E, Varni L, Dolab JA, Segre L, *et al.* A study on the experimental envenomation in mice with the venom of *Tityus trivittatus* Kraepelin 1898 (Scorpiones, Buthidae) captured in Argentina. *J Nat Toxins* 2001; 10: 99-109.
 51. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Envenenamiento por Escorpiones; Ministerio de Salud, Temas de Salud Ambiental No 4, Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina, 2011.
 52. Coronas FV, de Roodt AR, Olamendi Portugal T, Zamudio FZ, Batista CVF, *et al.* Disulfide bridges and blockage of *Shaker* B K⁺-channels by another butantoxin peptide purified from the Argentinean scorpion *Tityus trivittatus*. *Toxicon* 2003; 41: 173-9.
 53. Abdel-Mottaleb Y, Coronas FV, de Roodt AR, Possani LD, Tytgat J. A novel toxin from the venom of the scorpion *Tityus trivittatus*, is the first member of a new *alpha*-KTX subfamily. *FEBS Lett* 2006; 580: 592-6.
 54. Saucedo AL, Flores-Solis D, Rodríguez de la Vega RC, Ramírez-Cordero B, Hernández-López R, Cano-Sánchez P, *et al.* New tricks of an old pattern: structural versatility of scorpion toxins with common cysteine spacing. *J Biol Chem* 2012; 287: 12321-30.

55. Oliveira FN, Mortari MR, Carneiro FP, Guerrero-Vargas JA, Santos DM, Pimenta AMC, *et al.* Another record of significant regional variation in toxicity of *Tityus serrulatus* venom in Brazil: a step towards understanding the possible role of sodium channel modulators. *Toxicon* 2013; 73: 33-46.
56. Pardal PP, Ishikawa EA, Vieira JL, Coelho JS, Dórea RC, Abati PA, *et al.* Clinical aspects of envenomation caused by *Tityus obscurus* (Gervais, 1843) in two distinct regions of Pará state, Brazilian Amazon basin: a prospective case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2014; 20: 3.
57. Boyer LV, Theodorou AA, Berg RA, Mallie J, Arizona Envenomation Investigators, Chávez-Méndez, *et al.* Antivenom for critically ill children with neurotoxicity from scorpion stings. *N Engl J Med* 2009; 360: 2090-8.
58. Osnaya-Romero N, de Jesus Medina-Hernández T, Flores-Hernández SS, León-Rojas G. Clinical symptoms observed in children envenomated by scorpion stings, at the children's hospital from the State of Morelos, Mexico. *Toxicon* 2001; 39, 781-5.
59. Pessini AC, Kanashiro A, Malvar DC, Machado RR, Soares DM, Figueiredo MJ, *et al.* Inflammatory mediators involved in the nociceptive and oedematogenic responses induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom injected into rat paws. *Toxicon* 2008; 52: 729-36.
60. Salomón OD, de Roodt AR. Escorpiones: Denuncia espontánea en dos centros de referencia en la ciudad de Buenos Aires, 1997-2000. [Scorpions: spontaneous report in 2 reference centers in the city of Buenos Aires, 1997-2000]. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 391-6.
61. Saracco AS, de Roodt AR, Cabrera AM, García SI. Escorpionismo. *ATA Informa, Boletín de la Asociación Toxicológica Argentina* 2006; 20: 17-23.
62. Freire-Maia L. Pharmacology of *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Mem Inst Butantan* 1990; 52: 51-7.
63. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CFS. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon* 1994; 32: 1009-14.
64. Cupo P, de Azevedo-Marques MM, Hering SE. Escorpionismo. En: *Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*. Costa Cardoso J.LC, Siqueira França FO, Fan WH, Sant'Ana Málaque CM, Haddad V Jr. Ed. Sarvier – Fapesp, São Paulo, 2003. p. 198-208.
65. Murthy RK, Hase NK. Scorpion envenoming and the role of insulin. *Toxicon* 1994; 32: 1041-4.
66. Murthy RK. The scorpion-envenoming syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenoming. *J Venom Anim Toxins* 2000; 6: 4-51.
67. Brazón J, Hughes CE, Mori J, Sevcik C, D'suze G, Watson SP. *Tityus discrepans* scorpion venom activates platelets through GPVI and a novel Src-dependent signaling pathway. *Platelets* 2011; 22: 165-72.
68. D'Suze G, Comellas A, Pesce L, Sevcik C, Sánchez-de León R. *Tityus discrepans* venom produces a Respiratory Distress Syndrome in rabbits through an indirect mechanism. *Toxicon* 1999; 37: 173-80.
69. Brazón J, Guerrero B, D'Suze G, Sevcik C, Arocha-Piñango CL. Fibrin(ogen)olytic enzymes in scorpion (*Tityus discrepans*) venom. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2014; 168: 62-9.
70. Dehesa-Dávila M, Possani LD. Scorpionism and serotherapy in Mexico. *Toxicon* 1994; 32: 1015-8.
71. De Rezende NA, Borges Dias M, Campolina D, Chávez-Olórtegui C, Amaral CFS. Standardization of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting circulating toxic venom antigens in patients stung by the scorpion *Tityus serrulatus*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1995; 37: 71-4.
72. De Rezende NA, Chávez-Olórtegui C, Amaral CFS. Is the severity of *Tityus serrulatus* scorpion envenoming related to plasma venom concentrations? *Toxicon* 1996; 34: 820-3.
73. Santana GC, Freire ACT, Ferreira APL, Cháves-Olórtegui C, Diniz CR, Freire-Maia L. Pharmacokinetics of *Tityus serrulatus* scorpion venom determined by enzyme-linked immunosorbent assay in the rat. *Toxicon* 1996; 34: 1063-6.
74. Ismail M, Abd-ELsalam MA. Are the toxicological effects of scorpion envenomation related to tissue venom concentration? *Toxicon* 1998; 26: 233-56.
75. Krifi MN, El Ayeb M. An equilibrium ELISA for the dosage of *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion venoms: set up and calibration. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1998; 75: 185-94.
76. Krifi MN, Savin S, Debray M, Bon C, El Ayeb M, Choumet V. Pharmacokinetic studies of scorpion venom before and after antivenom immunotherapy. *Toxicon* 2005; 45: 187-98.
77. Possani LD, Fletcher PL, Fletcher MD, Rode GS, Mochca-Morales J, Lucas S, *et al.* Structural and functional characteristics of toxins purified from the venom of the Brazilian scorpion *Tityus serrulatus* Lutz and Mello. *Mem Inst Butantan* 1992; 54: 35-52.
78. Kalapothakis E, Chávez-Olórtegui C. Venom variability among several *Tityus serrulatus* specimens. *Toxicon* 1997; 35: 1523-9.
79. Ministério da Saúde. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília. Fundação Nacional de Saúde; 1992.
80. Freire-Maia L. Pharmacology of *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Mem Inst Butantan* 1990; 52: 51-7.
81. Amaral CFS, Barbosa AJA, Leite VHR, Tafuri WL, Rezende NA. Scorpion sting-induced pulmonary edema: evidence of increased alveolo-capillary membrane permeability. *Toxicon* 1994; 32: 999-1003.
82. Freire-Maia L, Campos JA. Response to the Letter to the Editor by Gueron and Ovsyshcher. On the treatment of the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon* 1987; 25: 125-30.
83. Freire-Maia L, Campos JA. Pathophysiology and treatment of scorpion poisoning. En: Ownby CL, Odell GV,

- editores. Natural Toxins. Characterization, Pharmacology and Therapeutics. Proceedings of the 9th World Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins. Pergamon Press, Oxford. Stillwater, Oklahoma; 1989. p. 140-59.
84. Sofer S, Gueron M. Respiratory failure in children following envenomation by the scorpion *Leiurus quinquestriatus*: Hemodynamic and neurological aspects. *Toxicon* 1988; 26: 931-9.
 85. Azevedo AD, Silva AB, Cunha-Melo JR, Freire-Maia L. Cardiovascular and respiratory effects induced by a purified scorpion toxin (tityustoxin) in unanesthetized rats. *Toxicon* 1983; 21: 753-59.
 86. Amaral CF, Dias MB, Campolina D, Proietti FA, de Rezende NA. Children with adrenergic manifestations of envenomation after *Tityus serrulatus* scorpion sting are protected from early anaphylactic antivenom reactions. *Toxicon* 1994; 32: 211-5.
 87. Freire-Maia L, de Matos IM. Heparin or a PAF antagonist (BN-52021) prevents the acute pulmonary edema induced by *Tityus serrulatus* scorpion venom in the rat. *Toxicon* 1993; 31: 1207-10.
 88. Gueron M, Ilia R. Non-cardiogenic pulmonary oedema after scorpion envenomation: a true entity? *Toxicon* 1996; 34: 393-5.
 89. Amaral CFS, Rezende NA. Both cardiogenic and non-cardiogenic factors are involved in the pathogenesis of pulmonary oedema after scorpion envenoming. *Toxicon* 1997; 35: 997-8.
 90. Bahloul M, Kallel H, Rekik N, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Réanimation - Atteinte cardiovasculaire lors d'envenimation scorpionique grave. [Logro de Reanimación cardiovascular durante severo envenenamiento por escorpión]. [Cardiovascular reanimation achievement following severe scorpion envenomation. Mechanisms and physiopathology]. *Presse Med* 2005; 34: 115-20.
 91. Ouanes-Besbes L, El Atrous S, Nouira S, Aubrey N, Carayon A, El Ayeb M, *et al.* Direct vs. mediated effects of scorpion venom: an experimental study of the effects of a second challenge with scorpion venom. *Intensive Care Med* 2005; 31: 441-6.
 92. Cupo P, Jurca M, Azevedo-Marques MM, Oliveira JSM, Hering SE. Severe scorpion envenomation in Brazil. Clinical, laboratory and anatomopathological aspects. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994; 36: 67-76.
 93. Daisley H, Alexander D, Pitt-Miller P. Acute myocarditis following *Tityus trinitatis* envenoming: morphological and patophysiological characteristics. *Toxicon* 1999; 37: 159-65.
 94. Corrêa MM, Sampaio SV, Lopes RA, Mancuso LC, Cunha OAB, Franco JJ, *et al.* Biochemical and histopathological alterations induced in rats by *Tityus serrulatus* scorpion venom and its major neurotoxin tityustoxin-I. *Toxicon* 1997; 35: 1053-67.
 95. Baldini de Figueiredo A, Cupo P, Pintya AO, Caligaris F, Marin-Neto JA, Hering SE, *et al.* Avaliação da perfusão e função miocárdicas em vítimas de escorpionismo utilizando o Gated-SPECT. [Evaluación de la perfusión y función miocárdicas en víctimas de envenenamiento por escorpión mediante Gated-SPECT]. [Assessment of myocardial perfusion and function in victims of scorpion envenomation using Gated-SPECT]. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 444-51.
 96. Ismail M. The scorpion envenoming syndrome. *Toxicon* 1995; 33: 825-58.
 97. Langer SZ, Adler-Graschinsky E, Almeida AP, Diniz CR. Prejunctional effects of a purified toxin from the scorpion *Tityus serrulatus*: release of ³H-noradrenalin and enhancement of transmitter overflow elicited by nerve stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1975; 287: 243-59.
 98. Mazzei de Dávila CA, Parra M, Feunmayor A, Salgar N, González Z, Davila DF. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon* 1997; 35: 1459-62.
 99. Santiago JJ, Mazzei de Dávila CA, Davila DF, Donis JH, Villaroel V. Antiadrenergic rescue therapy with amiodarone in children with severe left ventricular dysfunction secondary to scorpion envenomation. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 18-24.
 100. D'Suze G, Salazar V, Díaz P, Sevcik C, Azpurua H, Bracho N. Histopathological changes and inflammatory response induced by *Tityus discrepans* scorpion venom in rats. *Toxicon* 2004; 44: 851-60.
 101. D'Suze G, Díaz P, Salazar V, Sevcik C, Brazón J. Effect of leukocyte inhibitors benzydamine and cyclophosphamide, on lung injury caused by *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 2007; 50: 1116-25.
 102. Coelho FM, Pessini AC, Coelho AM, Pinho VS, Souza DG, Arantes EC, *et al.* Platelet activating factor receptors drive CXC chemokine production, neutrophil influx and edema formation in the lungs of mice injected with *Tityus serrulatus* venom. *Toxicon* 2007; 50: 420-7.
 103. Andrade MV, Lisboa FA, Portugal AL, Arantes RM, Cunha-Melo JR. Scorpion venom increases mRNA expression of lung cytokines. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007; 146: 581-7.
 104. Paneque Peres AC, Nonaka PN, de Carvalho P de T, Toyama MH, Silva CA, Vieira RP, *et al.* Effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom on lung mechanics and inflammation in mice. *Toxicon* 2009; 53: 779-85.
 105. Zuliani JP, Freitas TA, Conceição IM, Kwasniewski FH. *Tityus serrulatus* venom increases vascular permeability in selected airway tissues in a mast cell-independent way. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 229-34.
 106. Yarom R, Braun K. Electron microscopic studies of the myocardial changes produced by scorpion venom injections in dogs. *Lab Invest* 1971; 24: 21-30.
 107. Ismail M, Fatani AJ, Dabees TT. Experimental treatment protocols for scorpion envenomation: a review of common therapies and an effect of kallikrein-kinin inhibitors. *Toxicon* 1992; 30: 1257-79.
 108. Hagag M, Tu AT, El-Asmar F. Isolation of minax toxins from the venom of the scorpion *Buthus minax* and their metabolic effects. *Arch Biochem Biophys* 1983; 220: 459-66.
 109. Magalhães MM, Pereira MES, Amaral CFS, Rezende NA, Campolina D, Bucarechi F, *et al.* Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon* 1999; 37: 1155-64.
 110. Deshpande SB, Alex AB, Jagannadham MV, Rao GR,

- Tiwari AK. Identification of a novel pulmonary oedema producing toxin from Indian red scorpion (*Mesobuthus tamulus*) venom. *Toxicon* 2005; 45: 735-43.
111. Fletcher PL Jr, Fletcher MD, Possani LD. Characteristics of pancreatic exocrine secretion produced by venom from the Brazilian scorpion, *Tityus serrulatus*. *Eur J Cell Biol* 1992; 58: 259-70.
 112. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
 113. Steer ML, Meldolesi J. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annu Rev Med* 1988; 39: 95-105.
 114. Steer ML. Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 467-80.
 115. Frossard JL, Kwak B, Chanson M, Morel P, Hadenque A, Mach F. Cd40 ligand-deficient mice are protected against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2001; 121: 184-94.
 116. Frossard JL, Pastor CM. Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Front Biosci* 2002; 7: d275-87.
 117. Frossard JL, Saluja AK, Mach N, Lee HS, Bhagat L, Hadenque A, *et al.* *In vivo* evidence for the role of GM-CSF as a mediator in acute pancreatitis-associated lung injury. *Am J Physiol. Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: 541-8.
 118. Ortiz E, Rendón-Anaya M, Rego SC, Schwartz EF, Possani L. Antarease-like Zn-metalloproteases are ubiquitous in the venom of different scorpion genera. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(6): 1738-46
 119. Ranson JH, Roses DF, Fink SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 178: 75-9.
 120. Fukuhara YD, Dellalibera-Joviliano R, Cunha FQ, Reis ML, Donadi EA. The kinin system in the envenomation caused by the *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 196: 390-5.
 121. Ismail M. The treatment of the scorpion envenoming syndrome: The Saudi experience with serotherapy. *Toxicon* 1994; 32: 1019-26.
 122. Krishnamurthy S, Mahadevan S. Efficacy of scorpion antivenom in children. *Indian Pediatr* 2014; 51: 499-500.
 123. Docampo PC. Escorpionismo. Registro de consultas médicas en el Centro Nacional de Intoxicaciones: período 2000-2010. *Acta Toxicol Argent* 2014; 22: 33-8.
 124. Tomassone R. Emponzoñamiento por picadura de escorpión. Presentación de cinco casos y revisión bibliográfica. *Rev Col Médico Pcia. Santa Fe* 1994; 27: 3-8.
 125. Del Valle Luna MG, Luna M. Escorpionismo por *Tityus trivittatus*. *Arch Argent Pediatr* 1997; 95: 406-12.
 126. Gordillo ME, Bugliolo AG, Delloni A. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98: 296-303.
 127. Tomassone R, Vainstub V, Peirano S. Envenenamiento grave por escorpión en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2003; 101: 392-7.
 128. Álvarez Parma J, Palladino CM. Envenenamiento por escorpión en la Argentina. [Scorpion envenomation in Argentina]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 161-7.
 129. Adilardi RS, Ojanguren Affilastro AA, Martí DA, Mola LM. Cytogenetic analysis on geographically distant parthenogenetic populations of *Tityus trivittatus* Kraepelin, 1898 (Scorpiones, Buthidae): karyotype, constitutive heterochromatin and rDNA localization. *Comp Cytogenet* 2014; 8: 81-92.
 130. Boyer L. History of scorpion antivenom: one Arizonan's view. *Toxicon* 2013; 69: 14-20.

Recibido: 19 de septiembre de 2014

Aceptado: 28 de noviembre de de 2014