

Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas

Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas

**Proyecto apoyado por el Programa
Proinnova del CONACYT**

Instituto Bioclon, SA de CV
Calzada de Tlalpan Núm. 4687, Col. Toriello Guerra
14050, Del. Tlalpan, México, DF
www.bioclon.com.mx

Laboratorios Silanes, SA de CV
Amores Núm. 1304, Col. del Valle
03100, México, DF
www.silanes.com.mx

ISBN: 978-607-7987-00-0

Editores:

Gina D'Suze
Gerardo A. Corzo Burguete
Jorge F. Paniagua Solís

Coordinación editorial y diseño gráfico

Ricardo González Bugarín

Cuidado de la edición

Eva Ginsburg Resnikoff y Berenice Valverde Campuzano

Elaboración de imágenes

Patricia Álvarez León

Impreso en Dicresa, SA de CV

Nota de los editores:

La presente obra es de carácter meramente de difusión científica y no persigue fines de lucro.

El uso de signos de puntuación en las cifras de la presente obra está aplicado de acuerdo con los criterios regionales y a solicitud de los autores de cada capítulo.

El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja necesariamente la opinión de los editores.

Todos los derechos reservados, prohibida la reproducción parcial o total de su contenido literario o gráfico por cualquier medio electrónico o mecánico, sin previa autorización por escrito de

Instituto Bioclon, SA de CV

Impreso en México / Printed in Mexico

Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas

Instituto Bioclon, SA de CV

Laboratorios Silanes, SA de CV

RedTox

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Contenido

Presentación	9
JUAN LÓPEZ SILANES	
 Alacranes	
Alacranismo en León, Guanajuato, México	15
ALFREDO LUIS CHÁVEZ-HARO	
 Fisiopatología inducida por el veneno de alacranes del género <i>Tityus</i> de Venezuela	31
GINA D'SUZE, CARLOS SEVCIK, JOSMARY BRAZÓN	
 Escorpiones, características, distribución geográfica y comentarios generales	65
MANUEL ÁNGEL GONZÁLEZ-SPONGA (†)	
 Epidemiología, clínica y terapéutica del accidente escorpiónico en Venezuela	115
C. A. MAZZEI DE DÁVILA, D. F. DÁVILA-SPINETTI, P. RAMONI-PERAZI, J. H. DONIS, J. SANTIAGO, V. VILLARROEL Y G. ARATA DE BELLARBA	
 Bioquímica y biología molecular de los venenos de escorpiones de importancia médica en el continente americano	147
LOURIVAL D. POSSANI, GEORGINA B. GURROLA, ELISABETH F. SCHWARTZ, RITA RESTANO-CASSULINI	

Arañas

- La biología y taxonomía de las
arañas americanas 181

ALEJANDRO ALAGÓN Y GEORGE ODELL

- Foneutrismo en Brasil 203

JOÃO LUIZ COSTA CARDOSO, SYLVIA MARLENE

LUCAS, ANTONIO D. BRESOVIT,

CEILA MARIA S. MÁLAQUE

- Aracnoidismo: su perspectiva clínica 221

MARÍA DEL CARMEN SOCORRO SÁNCHEZ VILLEGAS

- Loxoscelismo 237

MARÍA DEL CARMEN SOCORRO SÁNCHEZ VILLEGAS

Farmacocinética

- Farmacocinética básica del tratamiento
con antivenenos 259

CARLOS SEVCIK, GINA D'SUZE

Orugas

- Epidemiología clínica y terapéutica del
envenenamiento por orugas.
La experiencia venezolana 287

AROCHA-PIÑANGO CL, GUERRERO B,*

LUCENA S, GORZULA S.

- Aspectos clínicos y epidemiológicos
del envenenamiento por *Lonomia obliqua* 303

ANA MARISA CHUDZINSKI-TAVASSI,

MARLENE ZANNIN

<i>Lonomia obliqua</i> brasileña: bioquímica y fisiopatología del veneno	323
ANA MARISA CHUDZINSKI-TAVASSI, MIRYAM PAOLA ALVAREZ FLORES	

Serpientes	
Ofidismo en Brasil	371
JOÃO LUIZ COSTA CARDOSO, FRANCISCO ÓSCAR DE SIQUEIRA FRANÇA, VIDAL HADDAD JR., JOSÉ YAMIN RISK, MARCELO RIBEIRO DUARTE	

Experiencia mexicana en el tratamiento de la intoxicación por mordedura de serpiente	411
CARLOS EDUARDO GARCÍA WILLIS	

El envenenamiento por mordedura de serpiente en América Central: epidemiología, clínica y tratamiento	431
JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ	

Venenos de serpientes de la familia Viperidae en América: bioquímica y fisiopatología	461
JOSÉ MARÍA GUTIÉRREZ, BRUNO LOMONTE, ALEXANDRA RUCAVADO Y FERNANDO CHAVES	

Epidemiología, clínica y terapéutica del envenenamiento ofídico en Colombia	489
RAFAEL OTERO-PATIÑO	

Presentación

El envenenamiento por especies de alacranes, arácnidos, orugas y serpientes, en las distintas latitudes de Las Américas continúa siendo, en la actualidad, un campo apenas explorado en los distintos niveles de atención, tanto rurales como urbanos, lo que constituye uno de los más grandes retos en la atención de accidentes por envenenamiento, dado que el tiempo de respuesta, diagnóstico y tratamiento, no ha dejado de ser un factor fundamental en las secuelas de las complicaciones y, en casos severos, en la amenaza de muerte de los pacientes.

Además, la escasa seguridad de los fármacos disponibles y la significativa cantidad de sus efectos secundarios, acentúan la deficiencia en la atención de dichos envenenamientos. Para responder eficazmente a una problemática de tales alcances es necesaria una ardua labor en conjunto entre la Academia y la Industria farmacéutica. El enlace que se ha logrado entre ambas ha constituido la base para promover la constante evolución en la investigación y el desarrollo de antivenenos de tercera generación. A poco más de una década de proporcionar soluciones para estos padecimientos de salud pública, el Instituto Bioclon sigue avanzando en la investigación de los envenenamientos en las Américas, como en otros continentes, con la incorporación de alta tecnología que brinde a los pacientes la mayor seguridad, en cada uno de los productos desarrollados.

Además de su compromiso humano con los usuarios, el Instituto Bioclon promueve la creación de proveedores de venenos certificados como compromiso ecológico para la preservación de las especies. Esta línea de acción trasciende fronteras, por lo que promueve la creación de redes internacionales para la generación de información epidemiológica y zoogeográfica de las especies de importancia médica. Una de las principales herramientas de internacionalización es la generación de propiedad intelectual. Asimismo, la generación de programas de regionalización, adaptados a las necesidades de Salud Pública local, es otra de las vertientes en constante mejoramiento, al igual que la colaboración con líderes de opinión regionales para la validación clínica de los antivenenos.

La presente obra es fruto del esfuerzo y compromiso de Bioclon, en conjunto con Laboratorios Silanes, RedTox y CONACYT, para el apoyo a la divulgación de la investigación de especies venenosas en Las Américas. Esperamos sea una herramienta valiosa en su encomiable labor en la práctica médica.



Alacranismo en León, Guanajuato, México

Alfredo Luis Chávez-Haro

Cruz Roja Mexicana, Delegación León,
Guanajuato, México

Autor de correspondencia:
Alfredo Luis Chávez-Haro
Yaquis 236 poniente
Colonia Bugambilias, CP 37270
León, Guanajuato, México
Dirección electrónica: chavezharoalfredoluis@hotmail.com

Sabemos que la picadura de un alacrán venenoso produce una intoxicación en el ser humano y que ésta puede ser fatal, debido a las grandes alteraciones fisiológicas que desencadena. Por lo tanto, es fundamental actuar de inmediato, siguiendo los cánones que indican que en toda intoxicación se debe actuar rápido, primero: para preservar la vida, con medidas iniciales tendientes a evitar la muerte y, segundo: aplicar de inmediato el antídoto específico (1).

En la República Mexicana se han identificado, a la fecha, 221 especies de escorpiones, alacranes (del árabe, *al'aqráb* que significa escorpión) o *colotl* (del náhuatl, que significa monstruo), comprendidas en nueve familias, una de ellas la de los Butidos, en la cual está comprendido el género *Centruroides*, que cuenta con 21 especies, siete de ellas consideradas peligrosas por poseer toxinas específicas contra los mamíferos en sus venenos.

Generalidades

Estos alacranes, considerados de alta peligrosidad, se localizan en la mitad occidental de nuestra República, la gran mayoría en la región neotropical. Estos alacranes son conocidos comúnmente como "güeros". Son de talla mediana o pequeña y llevan en el dorso manchas de color café o negro, lo que les da un aspecto rayado. Son de hábitos nocturnos, se alimentan de insectos, arañas e incluso de otros alacranes. Se encuentran debajo de las piedras y en las cortezas de los árboles; con mucha frecuencia entran a las casas, lo que los hace más peligrosos. La distribución de algunas especies en nuestro país es:

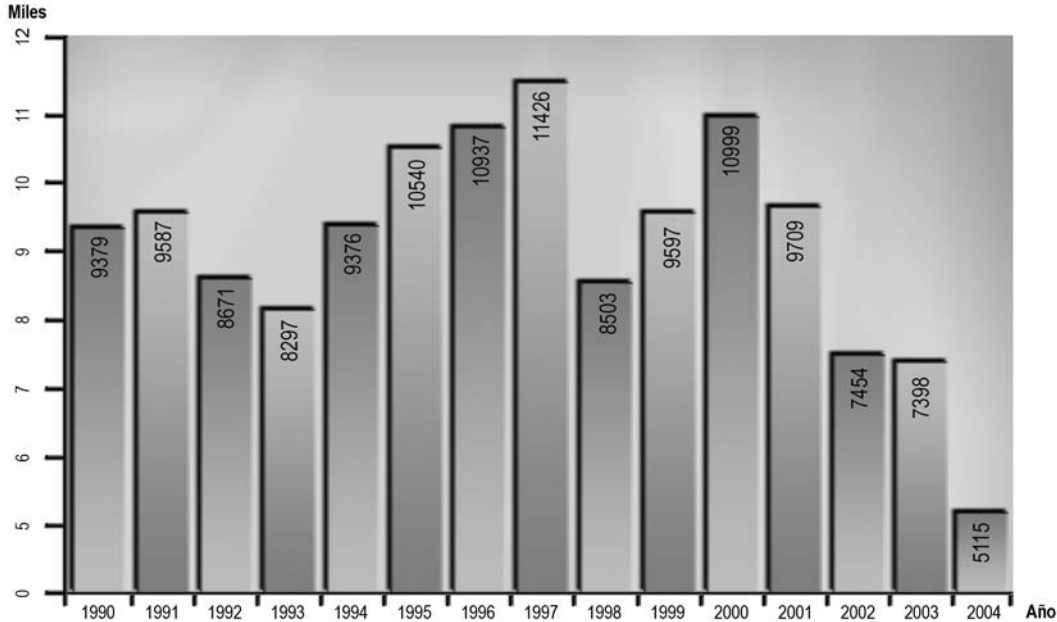
1. *Centruroides elegans*: Alacrán de la costa. Se distribuye en la parte occidental de Jalisco, en las costas de Nayarit y el sur de Sinaloa.
2. *Centruroides exilicauda* (*S. Sculturatus*): De Sonora y Baja California Norte y Sur.
3. *Centruroides infamatus infamatus*: Alacrán de Michoacán, ampliamente distribuido en Guanajuato, Michoacán, Veracruz y Zacatecas.
4. *Centruroides infamatus ornatus*: Sinaloa, Durango, Nayarit y Jalisco.
5. *Centruroides limpidus tecomanus*: Alacrán de Colima, sureste de Jalisco, y Nayarit y Colima.
6. *Centruroides limpidus limpidus*: Alacrán de Iguala. Guerrero, Morelos, Puebla, Estado de México, Oaxaca y Chiapas.
7. *Centruroides miesei*: Alacrán de la costa de Guerrero. Se distribuye en la costa de Guerrero y de Oaxaca.
8. *Centruroides suffusus*: Alacrán de Durango. Noreste de Durango, Zacatecas y este de Sinaloa.
9. *Centruroides noxius*: Alacrán de Nayarit y Sinaloa.

Actualmente, en la fauna mexicana de *Centruroides*, se reconocen 24 especies y siete subespecies; es decir, poco más de la mitad de las especies que hay para todo el género de América Central. Un porcentaje alto de las especies presentes en México (75%) es exclusivo de este país. *Centruroides* es producto del continente primitivo de América del Norte. México ha sido considerado por algunos autores el centro de evolución de este género de escorpiones. La importancia médico-social del grupo

Centruroides hace que el tema trascienda esos límites y derive en una empresa con contenido práctico, al permitir la correcta identificación de los alacranes más ponzoñosos de México (7).

En dicho país se registran altos índices de morbilidad causados por alacranismo (escorpionismo) en relación con el resto del mundo. Con un promedio anual de 200 000. Los estados de la República que más casos presentaron fueron: Guanajuato, Morelos, Colima, Michoacán, Nayarit, Querétaro, Jalisco, Sinaloa, Puebla, Oaxaca, Sonora y Durango. Dentro del estado de Guanajuato, la ciudad de León presenta las cifras más elevadas de picaduras por alacrán y van en aumento cada año. Para muestra, las cifras de 1990 a 2004:

Figura 1
Cifras de picaduras por alacrán en la ciudad de León, Guanajuato (1990-2004).



En cuanto a género, en el masculino se presentó alacranismo en 57.8% y en el femenino, 42.2 %; la distribución por grupos de edad fue de la manera siguiente: menores de 1 año: 1%; de 1 a 4 años: 8%; 5 a 14 años: 22%; 15 a 24 años: 29%; 25 a 44 años: 27%; 45 a 64 años: 9% y más de 65 años: 4%. Las picaduras de alacrán tienen una clara presentación estacional: los meses de mayor incidencia, con 57.4% son marzo, abril, mayo y junio (primavera e inicio del verano), y en los ocho meses restantes se presenta en 42.6 por ciento.

El mayor número de picaduras de alacrán ocurre dentro del hogar, con 80% y, dentro de éste, la mayor ocurrencia se da en la recámara, con 58%; le sigue el patio interior de la casa, con 30%; 11% se da en la cocina y sólo 1% en el baño. Casi 60% ocurre durante la noche; el otro 40% durante el resto del día, pero con una clara tendencia vespertina. Las regiones anatómicas afectadas con mayor frecuencia son los miembros inferiores, con 42%; los superiores, con 40%; el tronco, con 11% y la cabeza y el cuello con 1% (2,4).

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reporta cifras muy similares a estos datos de epidemiología. Es muy importante hacer mención de la frecuencia de accidentes en pacientes en el IMSS; se reportan las siguientes cifras: 65% fueron picados por primera vez, 17 % por segunda, 4% por tercera, 3.4% por cuarta, 4% por quinta, 1.6 % por sexta y 4% por séptima vez. En la Cruz Roja de León, Gto., las cifras son similares, pero con algunas variantes, pues se ha atendido a pacientes picados por alacrán hasta por 17 veces; así: 62% picados una vez, 18% por segunda, 5% por tercera, 3.4% por cuarta, 3% por quinta, 2% por sexta, 3% por séptima, 1.6% entre octava y décima, 1% entre undécima y duodécima, 0.8% entre decimotercera y decimoquinta, y 0.2% entre decimosexta y decimoséptima. Como se mencionó, hay una paciente que ha sido picada por alacrán en 17 ocasiones, pero también por araña capulina en dos ocasiones.

Otro aspecto de suma importancia es reportar el índice de mortalidad que se tiene en esta institución. En León, Guanajuato, entre los años 1971 y 2004, periodo durante el cual se atendió a un total de 226 879 pacientes, la mortalidad fue cero. Tampoco se presentaron reacciones anafilácticas o enfermedades del suero en ninguno de los pacientes tratados hasta entonces (4,7).

Para comprender el cuadro clínico al que nos enfrentamos con un paciente picado e intoxicado por el veneno de un alacrán venenoso, primero tenemos que saber si está intoxicado por uno de estos alacranes venenosos o si fue picado por un alacrán no venenoso. Se sabe que en la República Mexicana sólo tenemos un género venenoso, el *Centruroides*, que pertenece a la familia Buthidae, la única que alberga a los alacranes o escorpiones venenosos en el mundo. El resto no son venenosos para el ser humano, sólo causan molestias locales moderadas. Entonces, es muy importante tomar en cuenta varios factores. Primero, a los que se les llaman factores de riesgo, a saber:

Del alacrán:

- Especie que pica
- Si el alacrán venenoso inyecta veneno o no

Del huésped:

- Estado de salud previa y en el momento del piquete
- Peso del paciente
- Edad

Además, es necesario recalcar algunos conceptos de la toxilogía que el maestro Lourival Possani ha descrito previamente. El veneno de los alacranes contiene gran cantidad de componentes, pero los más importantes son proteínas y péptidos de bajo peso molecular. Entre las primeras están las hialuronidasas (causantes de que el veneno se difunda rápidamente en el organismo humano), fosfolipasas y proteinasas diversas. Entre los péptidos se encuentran tres familias. Están los de cadena corta, que constan de 31 a 39 aminoácidos y son específicos para el bloqueo de los canales de potasio de membranas excitables (1,3). La segunda familia es la más importante, desde el punto de vista médico, y está compuesta por gran cantidad de polipéptidos de cadena mediana, que consta de 61 a 70 aminoácidos; su función es interferir con el flujo del ion sodio a través de la membrana celular. Estos péptidos son los más abundantes y los que están presentes en el veneno de todas las especies de alacranes venenosos (1,3). La tercera familia está compuesta de polipéptidos de cadena larga, contienen más de 130 aminoácidos, es la menos importante en nuestro medio y actúa sobre canales de calcio de membranas excitables. Finalmente, el veneno también contiene péptidos muy pequeños, sales minerales, aminos y aminoácidos libres, lípidos nucleótidos y algunas proteínas aún desconocidas, pero su efecto tóxico parece ser insignificante. Desde el punto de vista fisiopatológico la acción tóxica se hace sentir por medio de los péptidos, que reconocen a los canales iónicos modificando la excitabilidad normal de célula. Esto se ha estudiado en preparaciones musculares, nerviosas y glandulares (1,3).

Con el veneno, que actúa de forma directa sobre los canales de sodio y potasio, se pierde el equilibrio del medio celular y del extracelular, lo cual se traduce en la entrada desmedida de sodio al interior de la célula y la imposibilidad de la salida de potasio, lo cual altera el potencial de membrana y la función celular, con

la consecuente liberación del neurotransmisor más importante de las células excitables presinápticas, la acetilcolina. Estudios recientes del Dr. Alejandro Alagón Cano, investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM, indican que el veneno del alacrán aparece en menos de 2 minutos en el plasma. Por otro lado, investigaciones del Dr. Cassian Bon del Instituto Pasteur de Francia, con venenos y antídotos marcados en animales de experimentación, indican que el antídoto también aparece muy rápidamente en el plasma. Una investigación en voluntarios sanos, efectuada en la Cruz Roja de León, Guanajuato, mostró que el faboterápico aplicado por vía endovenosa se encuentra en el plasma de inmediato y permanece en él aproximadamente durante cinco días.

Los venenos actúan sobre receptores de dolor en el sitio de la picadura, aumentando la sensibilidad a éste; también se producen parestesias, por este mismo mecanismo. Se irritan nervios, como el glossofaríngeo, neumogástrico, motor ocular común y el motor ocular externo, lo cual explica fácilmente el cuadro que presentan los pacientes. En fin, el veneno afecta el sistema neurovegetativo, tanto simpático como parasimpático (1).

El proceso de evolución del cuadro clínico ha permitido dividirlo en síntomas locales y síntomas generales.

Síntomas locales:

- Dolor en el sitio de la picadura
- Parestesias locales
- Parestesias en todo el trayecto de la metámera afectada

Síntomas generales:

- Inquietud
- Cambios de temperatura en el sitio de la picadura
- Cambios de temperatura del miembro afectado
- Prurito nasal
- Prurito faríngeo
- Sialorrea
- Sensación de cuerpo extraño en la faringe
- Tos
- Fasciculaciones linguales
- Disartria
- Lagrimeo
- Dificultad para enfocar imágenes

- Pérdida de la visión de tercera dimensión lejana
- Pérdida de la visión de colores lejana
- *Nistagmus* (movimientos oculares)
- Ceguera transitoria
- Taquicardia
- Bradicardia
- Hipertensión arterial
- Hipotensión arterial
- Dolor retroesternal
- Espasmo bronquial
- Disnea
- Vómito
- Distensión abdominal
- Priapismo
- Molestia vaginal
- Dificultad para la micción
- Convulsiones tónico-clónicas
- Edema pulmonar
- Muerte

También se han evidenciado alteraciones en estudios paraclínicos: radiográficamente, en abdomen hay datos de íleo metabólico gastroparesia. Laboratorialmente hay elevación de la glicemia, de la amilasa sérica y alteraciones en los electrolitos, sin ningún patrón específico. Electrocardiográficamente hay trastornos de conducción A-V, arritmias, trastornos de repolarización ventricular, alargamiento Q-T, trastornos de conducción interventricular (1,2). Este cuadro clínico tan florido y abigarrado se ha dividido, para su manejo terapéutico, en tres etapas clínicas.

Leve: dolor local, parestesias locales, cambios de la temperatura local.

Moderada: dolor local, parestesias locales, parestesias en trayecto de la metámera, cambios de la temperatura del sitio afectado y del miembro afectado, prurito nasal, prurito faríngeo, inquietud, lagrimeo, sialorrea.

Severa: sialorrea, sensación de cuerpo extraño en la faringe, fasciculaciones linguales, *nistagmus*, distensión abdominal, disartria, tos, dificultad para enfocar imágenes, pérdida de la tercera dimensión lejana, dolor retroesternal, disnea, hiperten-

sión arterial, hipotensión arterial, marcha vacilante, priapismo, molestia vaginal, convulsiones tónico-clónicas, edema pulmonar, alteraciones electrocardiográficas (1,2,7).

Tratamiento de pacientes picados por alacrán

Este tema siempre ha sido muy controversial, pues cada médico tiene algo que aportar. El tratamiento que se propone a continuación está basado en la fisiopatología del veneno en el organismo humano y en los estudios de laboratorio que se han hecho, además de que está probado por el paso del tiempo y en buena cantidad de pacientes.

El tratamiento está basado, primero, en las recomendaciones del manejo general de cualquier intoxicación, con el que se persigue que se detenga a la brevedad el efecto tóxico en el organismo. Para ello se utiliza el antídoto específico, que en México existe desde 1926. Dos prominentes médicos mexicanos, don Isauro Venzor y don Carlos León de la Peña, después de arduos trabajos elaboraron el primer suero antialacrán de origen equino y lo aplicaron a sus pacientes; de inmediato bajó la mortalidad en 80%.

Las investigaciones para obtener un antídoto de mejor calidad continúan y desde hace varios años se produce en México un faboterápico antialacrán, resultado de que al antiguo suero se le efectuó digestión enzimática con papaína, quitando con ello la fracción de complemento, que sería la que reconocería a la especie de donde procede, en este caso el caballo; de esta manera el producto que actualmente se maneja es sumamente seguro para elaborar un antídoto contra un animal ponzoñoso. Se requiere que se inyecte veneno de ese animal a un caballo, para que su organismo forme defensas contra ese veneno, dando por resultado inicialmente un suero que contiene unas sustancias llamadas inmunoglobulinas, las cuales son realmente las defensas, éstas contienen dos fracciones, una denominada fracción FAB y la otra denominada FC, este último da a esta molécula, la posibilidad de ser reconocida como un elemento extraño a nuestro cuerpo, lo cual nos ocasionaría una enfermedad alérgica que puede ser desde muy simple hasta una muy grave, denominada anafilaxia, que nos podría matar, es por ello que se efectúa la denominada digestión enzimática que elimina esta fracción dando lugar al denominado *faboterápico* (2).

En lo referente al tiempo de utilización, estoy hablando de 31 años de experiencia en tratar picados por alacrán en la Cruz

Roja de la ciudad de León, Guanajuato, en donde he tenido la oportunidad de atender a más de 226 879 pacientes con este tratamiento, el cual el IMSS ya tiene implementado desde 1996 y con el que se han manejado más de 700 000 pacientes. Hoy día este tratamiento es básico en el Sistema Nacional de Salud, pues ya está instituido en la Norma Mexicana para el manejo de la picadura por Alacrán (5,7).

El paciente picado por alacrán tiene dos posibilidades. Una es que no esté intoxicado, lo cual puede suceder por varios factores: el primero es que el escorpión que lo picó no pertenezca al género *Centruroides* y, por tanto, no sea venenoso para él; el segundo, que el arácnido agresor no le inyectara veneno, que puede deberse a que no lo tuviera en el telson o a que los conductos por donde drena dicho veneno estuviesen tapados por mucopolisacáridos. La otra posibilidad es que esté intoxicado, de manera que es necesario aplicar los medicamentos que están indicados en el tratamiento. A los pacientes no intoxicados sólo se les aplica analgésico. Yo empleo dipirone (metamizol) a las dosis recomendadas, 35 mg/kg de peso por vía endovenosa, o acetaminofén, a razón de 20 mg/kg de peso por vía rectal en niños. También se puede usar cualquier otro analgésico disponible en el centro asistencial. Para los pacientes intoxicados se toman en cuenta cinco datos considerados fundamentales para iniciar el tratamiento con faboterápico, mismos que se han denominado *señales de alarma*. Son las siguientes: sialorrea, sensación de cuerpo extraño en faringe, fasciculaciones linguales, *nistagmus*, y distensión abdominal (2,3,7). El tratamiento se apeg a lo indicado por la Norma Oficial Mexicana: NOM 033-2002, publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 15 de septiembre de 2003. Se transcribe a continuación:

El manejo y tratamiento de la IPPA deben ser específicos con antiveneno antialacrán, aplicándolo en todos los grupos de edad y pacientes embarazadas, en el transcurso de los primeros 30 minutos posteriores a la picadura, evitando esperar a que un cuadro evolucione y presente manifestaciones graves para ser tratado.

1. Atención y tratamiento

1.1.1 Antiveneno antialacrán, en cualquiera de sus variedades: suero o faboterápico.

1.1 Medicamentos

- 1.1.1.1 La sueroterapia y la faboterapia son el tratamiento específico para la intoxicación por picadura de alacrán y por lo tanto el recurso de primera elección.
- 1.1.1.2 El antiveneno antialacrán liofilizado se conserva en refrigeración (2-8 °C) hasta seis años, o hasta cinco a la temperatura del medio ambiente, si ésta no se eleva por arriba de 35 °C, ya que en este caso, su viabilidad será de seis meses; al utilizarse requiere diluirse el suero liofilizado con 5 ml de diluyente estéril.
- 1.1.2 Otros medicamentos útiles en el tratamiento sintomático, que no son sustitutos del suero antialacrán son:
 - 1.1.2.1 Analgésicos del tipo de metamizol o diclofenaco en adultos, y acetaminofén en niños. En caso de dolor muy intenso, se puede aplicar localmente clorhidrato de lidocaína (xilocaína) simple al 0.5 % o 1%.
 - 1.1.2.2 Antihistamínicos del tipo de la difenhidramina que deberán utilizarse con precaución en niños.
 - 1.1.2.3 Cardiotónico del tipo de los digitálicos, en el caso de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo.
- 1.2 Dosis y vía de ministración
 - 1.2.1 El antiveneno antialacránico, además de proteger la vida, reduce la permanencia hospitalaria, gastos médicos, calma el dolor y evita molestias y complicaciones diversas. Se aplicará el antiveneno antialacránico, de acuerdo con los siguientes criterios:
 - 1.2.2 En niños menores de cinco años, inicialmente dos frascos ampula, vía intravenosa, con observación durante 20 minutos; si no hay mejoría, aplicar otro frasco.
 - 1.2.3 En adultos, un frasco ampula vía intravenosa, con observación durante 20 minutos; si no hay mejoría, aplicar otro frasco.
 - 1.2.4 El antiveneno antialacrán se aplicará por vía intravenosa y, en aquellos pacientes en los que no se pueda utilizar esta vía, se usará intramuscular.
 - 1.2.5 Aunque no existe un límite para el número de antivenenos a emplear, se recomienda utilizar hasta un máximo de cinco frascos por paciente, cantidad suficiente para neutralizar una dosis importante de veneno.
 - 1.2.6 Los pacientes con cardiopatía, asmáticos, renales, cirróticos, alcohólicos, diabéticos y embarazadas, serán tratados

de acuerdo con la situación y evolución clínica, simultáneamente con el tratamiento antialacránico.

- 1.3.1 Aunque prácticamente no se reportan reacciones adversas a los antivenenos antialacrán que actualmente se utilizan en México, se deben de investigar antecedentes de hipersensibilidad a sueros heterólogos, antes de su aplicación.
- 1.3.2 Las personas hipersensibles al antiveneno pueden manifestar los siguientes síntomas: náuseas, vómito y, excepcionalmente, choque anafiláctico, que deberá tratarse con adrenalina al 1 x 1 000, aplicando 0.5 ml cada 15 minutos, según respuesta, por vía subcutánea o intramuscular, oxigenoterapia, corticoides y demás medicamentos que a juicio del médico se requieran.
- 1.3.3 Después de ocho días de aplicado el antiveneno antialacrán, puede presentarse la "enfermedad del suero", debido a la formación de antiinmunoglobulinas equinas. Los síntomas corresponden a un síndrome urticarial, edema tisular, dolor articular y fiebre, o quizá dolor de cabeza, vómitos y ligera linfadenitis. Su tratamiento es con antihistamínicos y corticosteroides tópicos.
- 1.3.4 Las medidas generales de atención son: monitoreo permanente de signos vitales, reposo absoluto, mantener vías aéreas y una vena permeable, oxígeno en caso necesario y ayuno por seis horas, o hasta la desaparición de síntomas faríngeos.

1.3 Reacciones adversas

En las personas intoxicadas por picadura de alacrán, se contraindican los siguientes medicamentos:

- 1.4.1 Meperidina, codeína, morfina y otros opiáceos; en general los inhibidores del centro respiratorio.
- 1.4.2 Gluconato de calcio, carece de indicación médica debido a que el calcio sérico se encuentra elevado.
- 1.4.3 Atropina, se suma al efecto propio del veneno y favorece el desarrollo de íleo paralítico.

1.4 Contraindicaciones

- 1.5 La atención debe ser brindada por el personal comunitario, de pacientes con intoxicación por picadura de alacrán.
- 1.5.1 Con el propósito de hacer accesible el tratamiento específico para la IPPA (suero o faboterápico antialacránico)

1.5 Atención

en población rural y sin acceso a servicios de salud o, que éstos se encuentren a más de 30 minutos de la localidad, se capacitará a personal de la comunidad, para que, ante la presentación de un caso de IPPA, aplique antiveneno antialacrán vía intramuscular. Esta estrategia ha contribuido de manera importante al descenso en la mortalidad por alacranismo en México.

- 1.5.2 El promotor comunitario, o notificante voluntario capacitado, además de ministrar el tratamiento al paciente, registra el caso y realiza el estudio epidemiológico simplificado.
- 1.5.3 En el caso de pacientes con antecedentes de diabetes, hipertensión, asmáticos, mujeres embarazadas y lactantes, el promotor comunitario ministrará el antiveneno antialacrán y canalizará al paciente a la unidad médica más cercana (5).

Es importante hacer una aclaración referente al uso de los antihistamínicos: no es que pensemos que se trate de un efecto alérgico, sino que estas sustancias tienen un efecto antimuscarínico importante, que es el que aprovechamos, sabiendo que el efecto del veneno de alacrán es debido a la liberación importante de acetilcolina, como se menciona en la fisiopatología (3). No se usan esteroides, pues no se encuentra la justificación para ello.

Aun cuando en forma rutinaria no se aplica a los pacientes de Cruz Roja soluciones parenterales, para mantener una vena permeable, es posible usarlas sobre todo cuando existe la posibilidad de perder la permeabilidad de la vena. En los centros mexicanos no se realiza por falta de recursos económicos.

Este tratamiento para personas picadas por alacrán inició en 1971 y hasta el año 2004 fueron atendidos más de 226 879 pacientes en la Cruz Roja de León y 700 000 pacientes en el IMSS, donde la mortalidad ha sido de cero; los efectos secundarios reportados hasta el momento también han sido de cero. No se pretende descartar que existan posibilidades de que se presente algún día cualquiera de estas dos eventualidades, pero lo que sí es muy importante es que se le pierda ese miedo exagerado al antídoto, que se tiene por ser un producto proveniente de un equino, más aún sabiendo que en nuestro país se le efectúa la digestión enzimática a la inmunoglobulina, con lo que elimina el factor de complemento (3).

- En los casos de niños pequeños que presenten sintomatología identificable con intoxicación por picadura por alacrán, que habiten en zonas endémicas de este tipo de accidentes, es válido instituir el tratamiento señalado, aun cuando no se haya visto al arácnido agresor.
- No dar de alta a ningún paciente que tenga fasciculaciones linguales.
- En caso de que un paciente presente complicaciones por la picadura por alacrán, como pueden ser pancreatitis, cardiopatía, edema pulmonar e hiperglicemia, éstas se deben manejar con la medicación requerida, además del antídoto.
- En caso de embarazo, independientemente de la edad gestacional, debe aplicarse el antídoto a la brevedad posible, por la posibilidad de aborto o parto prematuro que se presenta en estos casos.
- Pacientes con cualquier otra enfermedad, que sea infecciosa crónico-degenerativa, metabólica etc., se manejan con el mismo esquema (3).

Recomendaciones generales

Lo que yo puedo aportar, y lo hago con mucho gusto, es la experiencia acumulada en estos 33 años de tratar pacientes picados por alacrán. Cuando llegué a la Cruz Roja de León, Gto., para mí era un tema totalmente desconocido, pues en la Facultad de Medicina jamás se mencionó que existieran estos arácnidos y menos aún que lesionaran a los pacientes, pudiendo causarles la muerte. Es esta la razón que me impulsa a comentarles los datos que les relataré a continuación:

De la sintomatología presentada por los pacientes, los datos más comunes son los siguientes: dolor en el sitio de la picadura, en 97% de los casos; parestesias, también con 97%; sensación de cuerpo extraño en la faringe, sialorrea, prurito nasal, prurito faríngeo, fasciculaciones linguales, en 40% de los casos; *nistagmus*; distensión abdominal, en 38% de los casos; pérdida de la visión de la tercera dimensión, hipertensión arterial, cambios de la temperatura del sitio de la picadura y del miembro afectado, tos, en 35% de los casos; priapismo, molestia vaginal, diaforesis, marcha vacilante, en 30% de los afectados. El resto de la sintomatología sólo se encuentra de forma esporádica.

De la revisión de los pacientes fue que aprendí los datos más frecuentes y, sobre todo, que encontré la clave para el momento

Conclusiones

de la aplicación del antídoto. A estos datos los denominé inicialmente síntomas de alarma y después señales de alerta, que son las que se listan a continuación: sialorrea, sensación de cuerpo extraño en la faringe, fasciculaciones linguales, *nistagmus*, distensión abdominal. De todas ellas, las fasciculaciones, el *nistagmus* y la distensión abdominal son de gran valor diagnóstico en los niños.

He corroborado que los cuadros más graves se ven en menores de seis años y en personas de más de 60 años; observación muy valiosa, ya descrita por don Isauro Venzor, desde 1926, aproximadamente. En cuanto al manejo de los pacientes, he visto detalles importantes, como son:

Entre más pronto se identifiquen las señales de alerta y se aplique el tratamiento, mejor evolucionará el paciente. La señal de alerta que se presenta antes son las fasciculaciones linguales; enseguida, la sensación de cuerpo extraño en la faringe. Esto debe alertar para aplicar el antídoto a la brevedad, con la finalidad de bloquear el veneno circulante lo más rápido posible.

Con el tratamiento descrito se encuentran los siguientes datos: 60% de los pacientes responden a la aplicación de sintomáticos, seguramente debido a que fueron picados por alacrán pero no intoxicados por su veneno; 38% de los pacientes requieren de la aplicación de una dosis de faboterápico antialacrán. Sólo 2% requiere más de una dosis de antídoto. En este sentido es importante señalar que hay dos tipos de faboterápico antialacrán: uno elaborado por la empresa Birmex y otro, por el Instituto Bioclon (Alacramyn®). Ambos son muy buenos, pero el Birmex requiere de mayores cantidades de dosis que el del Instituto Bioclon: del primero he tenido necesidad de aplicar hasta 10 dosis en un solo paciente; como promedio se aplican cuatro dosis. En cambio, con el segundo faboterápico lo máximo que he aplicado son tres dosis, con magnífica respuesta. El tiempo que los pacientes permanecen en observación en nuestro Hospital es una hora como promedio y 3 horas como máximo, en pacientes sumamente intoxicados y que nos llegan tardíamente a su atención. En otros hospitales duran entre 36 y 48 horas en hospitalización e incluso hasta en terapia intensiva.

La descripción de mi experiencia personal es fundamental para demostrar lo importante que es la administración del anti-

doto en pacientes picados por alacrán, además de que ya tuve la oportunidad de sufrir una picadura por un alacrán y sé lo que los pacientes sufren por ello. Con mayor razón recomiendo la utilización del antídoto; con este tratamiento hasta el año del 2008 no se ha producido reacción alérgica en los 226 876 manejados en la Cruz Roja de León, Guanajuato, y los 700 000 manejados en el IMSS, en el ámbito nacional, cifras muy representativas.

Referencias

1. Calderón-Aranda, ES, Dehesa, M, Chávez-Haro, A, Possani, LD. 1996. Scorpion sting and their treatment in Mexico. Envenoming and their treatments 2006; Bon C: Goyffon M Institut Pasteur-Pteur Mérieux fondations Marcel Mérieux, 311-316.
2. Maraboto-Martínez, JA, Chávez-Haro, A, García-Willis, C, Rivas, M, Alagón, A. Mexican Institute of Security: Epidemiological data on scorpion and snake accidents and their treatment. 12th World Congress on Animal Plant and Microbial toxins. Cuernavaca, Morelos, 1997.
3. Práctica Médica Efectiva, Instituto Nacional de Salud Pública, Cenids, vol. 5, núm. 1, enero 2003.
4. Archivos, Cruz Roja Mexicana, Delegación León, Guanajuato, 1971-2004.
5. Norma Oficial Mexicana 033-2002, publicada el 15 de septiembre de 2003.
6. 7ª Reunión de Expertos en Envenenamiento por Animales Ponzosñosos, Instituto de Biotecnología de la UNAM, Cuernavaca, Morelos, 2004.
7. Chávez-Haro, A. *En los territorios de scorpio, experiencias de un alacranólogo*. Laboratorios Silanes, SA de CV - Laboratorios Bioclon SA DE CV, Primera edición: noviembre de 2007.

Fisiopatología inducida por el veneno de alacranes del género *Tityus* de Venezuela

Gina D'Suze, Carlos Sevcik, Josmary Brazón

Laboratorio de Neurofarmacología Celular, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela

Autor de correspondencia:

Gina D'Suze

Lab. de Neurofarmacología Celular

Centro de Biofísica y Bioquímica, IVIC

Apdo. 21827, Caracas 1020-A, Venezuela

Dirección electrónica: gina.dsuze@gmail.com; gdsuze@ivic.ve

**Los autores dedican este capítulo a la memoria del
Profesor Dr. Manuel Ángel González Sponga**

Las especies de escorpiones que resultan peligrosas para el hombre pertenecen a la familia *Buthidae*, la cual comprende los géneros *Androctonus*, *Buthus*, *Centruroides*, *Leiurus* y *Tityus*. Este último, con más de 170 especies, está distribuido desde Costa Rica hasta Argentina y es el predominante en las zonas de mor-bimortalidad por escorpionismo en Venezuela, Brasil, Colombia, Argentina y las islas del Caribe.

Generalidades

Hasta hoy, en Venezuela el género *Tityus* comprende 50 especies, todas ellas peligrosas para el hombre. Habitan los bosques húmedos desde el nivel del mar hasta los 2100 m de altitud (1). Son animales solitarios que sólo se reúnen al momento del apareamiento. La hembra es capaz de guardar el esperma en un receptáculo en su abdomen, lo cual le permite procrear durante los tres años siguientes sin necesidad de copular. Son vivíparos y una camada está compuesta hasta por 30 crías envueltas en un saco vitelino individual. Cuando nacen, la madre rompe el saco vitelino con sus quelas y deposita a los pequeños escorpiones en su dorso. Un mes más tarde, cuando éstos son capaces de cazar el alimento con su veneno, se bajan de ahí.

Los escorpiones han sobrevivido con éxito desde hace más de 400 millones de años sin grandes cambios en su morfología. Poseen una eficiente glándula productora de una amplia gama de toxinas que apoyan sus necesidades de supervivencia y sirven tanto para protegerse de los depredadores y limpiar su cuerpo de patógenos como para cazar las presas con las cuales se alimentan.

El veneno de los escorpiones del género *Tityus* es una mezcla que incluye desde moléculas pequeñas hasta proteínas. Sus componentes, 205 identificados en el veneno de *T. discrepans*, son de naturaleza proteica; sus pesos moleculares van desde los 200 hasta 58000 Da (2,3,4). Muchas de ellas son activas solamente en insectos, su alimento predilecto, algunas toxinas también son activas tanto en mamíferos como en insectos; otras son activas sobre bacterias, hongos o líquenes. Para su aislamiento los bioquímicos se basan en su capacidad para disolverse en soluciones polares, como el agua o el plasma, y por lo general esa capacidad va en sentido inverso a su tamaño medido en Dalton. Esta particularidad ha permitido a los científicos aislarlas del grupo total de toxinas presentes en el veneno y estudiarlas por separado en los distintos tejidos y órganos para identificar cuál componente del veneno es responsable de los efectos que éste induce en un individuo (Figura 1). Hasta la fecha, del veneno de los escorpiones, se han aislado y caracterizado cerca de 190 toxinas que afectan canales de sodio, 130 que bloquean canales de potasio, 17 toxinas específicas para canales de cloro, cinco toxinas activas en canales de calcio (5) (<http://ca.expasy.org/sprot/tox-prot/>), una toxina con actividad curarizante (6), una activa sobre la hemostasia (7,8) y seis activas en canales de sodio de bacterias (9).

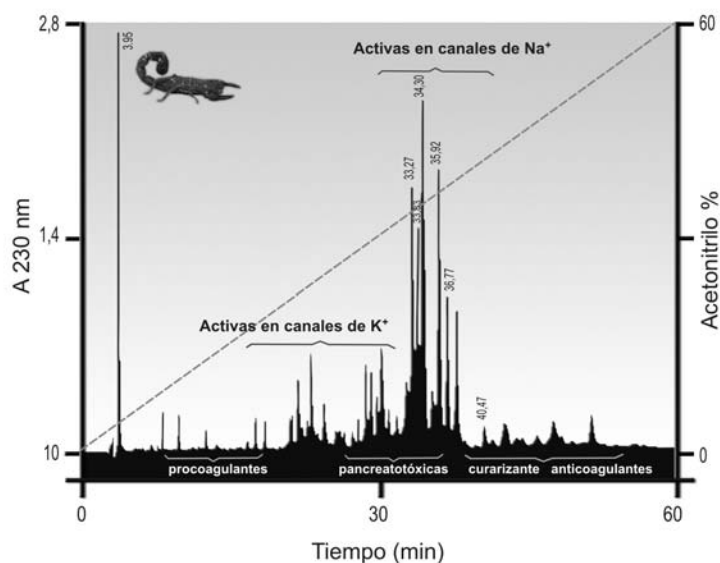


Figura 1
Perfil cromatográfico del
veneno de *Tityus discrepans*.

Separación del veneno de *Tityus discrepans* mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) con una columna de fase reversa C_{18} eluída con un flujo de 1 mL/min durante 60 min con un gradiente lineal de solvente A (agua con 0.12% TFA) hasta 60% de solvente B (acetonitrilo con 0.10% TFA). La ordenada es absorbancia a 230 nm.

Se agrega la fotografía de un *Tityus discrepans* hembra.

Los escorpiones, después que han utilizado su veneno, requieren tres semanas para reponerlo. La cantidad de veneno que es capaz de producir un individuo varía según la especie y las condiciones de éste. En el caso de *Tityus discrepans*, las hembras producen más veneno que los machos, sobre todo durante el periodo de embarazo, tiempo durante el cual pueden triplicar la cantidad de veneno producido en relación con ellos (Figura 2). Es de conocimiento popular entre los campesinos venezolanos, que deben acudir con urgencia al hospital cuando son emponzoñados por un alacrán hembra, mas no cuando el accidente ocurre con un macho. Esto se debe a que la hembra, además de producir más veneno, es más agresiva y emponzoña varias veces seguidas. Además, acierta más que el macho al aguijonear, inoculando, por ende, mayor cantidad de veneno.

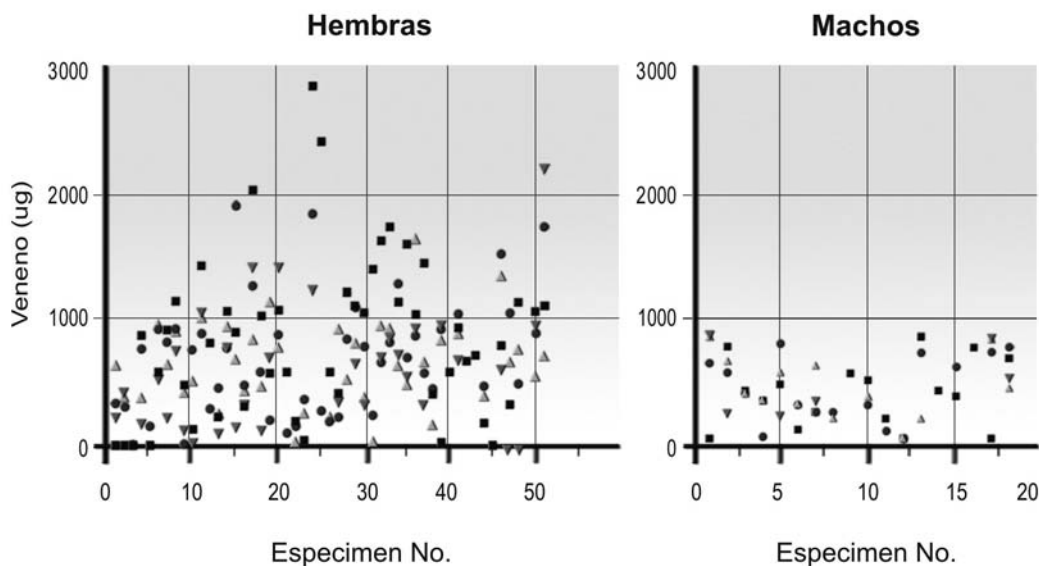
La composición de los venenos de los escorpiones varía no sólo entre especies sino dentro de una misma especie durante el transcurso de los meses del año. Esto se demostró en especímenes adultos de *Tityus discrepans*, los cuales fueron estudiados durante 18 meses a partir de su ingreso al escorpionario. Los ejemplares ($n=60$) se mantuvieron en cautiverio bajo las mismas condiciones ambientales y de alimentación. Los escorpiones se

"ordeñaron" individualmente cada tres semanas, el veneno se disolvió en agua destilada y se centrifugó a 10000 g durante 30 min a 5 °C. Luego, los componentes del veneno de cada individuo fueron aislados mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) y se generaron perfiles de elución para cada "ordeño" individual. Para poder comparar los "ordeños" entre sí, se inyectó en la columna igual cantidad total de veneno, calculada como masa de proteínas, siguiendo metodologías ya descritas (6). De esta manera, se demostró que existe alta variabilidad en los componentes del veneno de individuos de una misma especie e incluso para el mismo individuo en distintos tiempos (Figura 3). Si cada pico del perfil de elución del veneno corresponde a toxinas involucradas en determinadas patologías, al comparar las figuras 1 y 3, se esperaría que al variar el perfil de elución variaría la patología ocasionada. Ésta es una de las razones para las diferencias en los síntomas inducidos por escorpiones, incluso de una misma especie.

Figura 2

Producción de veneno en relación con el género.

Cantidad de veneno producido individualmente por especímenes de *Tityus discrepans* en relación con el sexo. La producción de veneno se determinó mediante ordeños individuales a los cuales se les midió la concentración de proteínas por absorbancia a 280 nm.



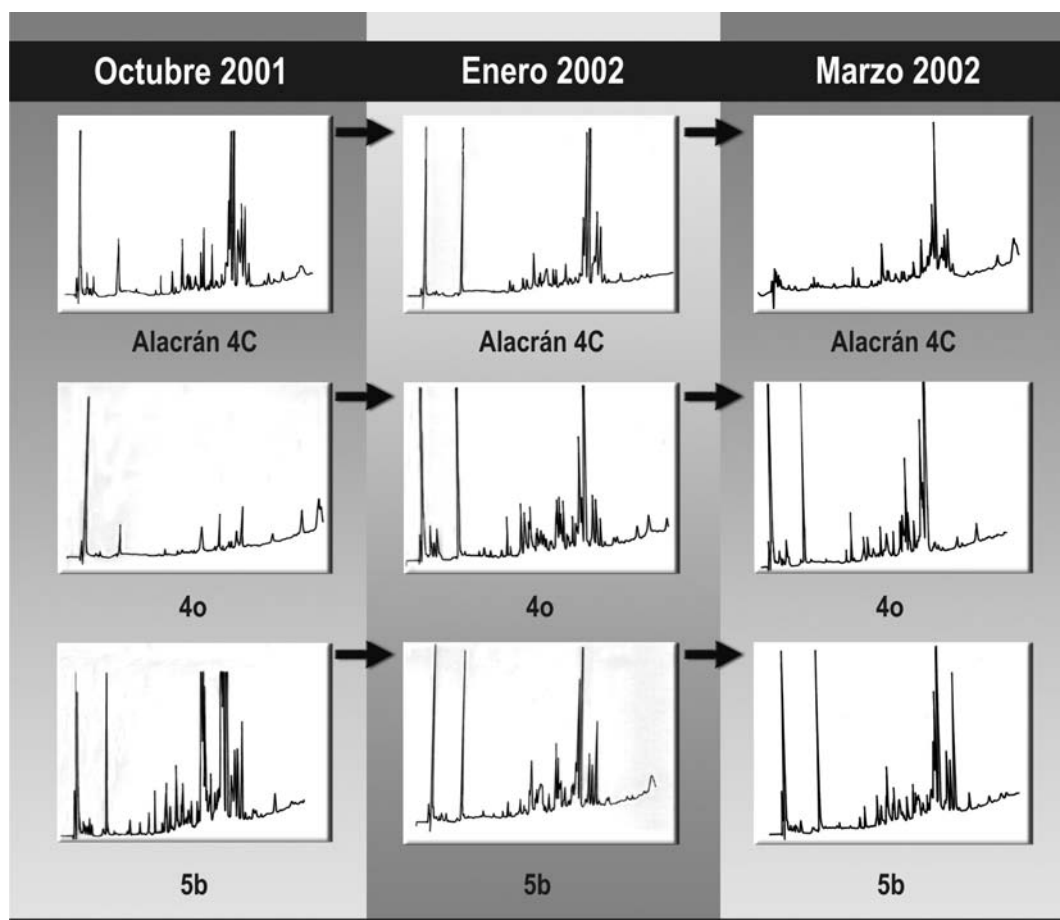


Figura 3

Perfil cromatográfico de ordeños individuales de *Tityus discrepans*.

Perfil cromatográfico del veneno mediante CLAR con una columna de fase reversa C_{18} . Los ordeños se realizaron individualmente a especímenes recién recolectados en su medio ambiente y luego mantenidos bajo las mismas condiciones de cautiverio. (Continúa ►)

La Dosis Letal media (DL_{50}) de los venenos es la medida usada generalmente para compararlos en potencia; sin embargo, no es sólo la potencia de un veneno lo determinante de la gravedad del emponzoñamiento, además se debe tener en cuenta:

- la agresividad del alacrán, lo que puede implicar varios emponzoñamientos al mismo tiempo;
- la capacidad de producción de veneno de su glándula;
- el daño en el telson del alacrán (hay telses romos u obstruidos); y
- si el escorpión tiene veneno para inocular.

(Continuación ▼)

El perfil cromatográfico se obtuvo bajo las mismas condiciones descritas en la Figura 1.

En la Tabla 1 se presentan las DL_{50} de ocho especies de escorpiones venezolanos involucrados en accidentes escorpiónicos. Se encuentra que las DL_{50} son muy similares entre sí. A pesar de que el veneno de *T. clathratus* presenta una DL_{50} similar a las de los venenos de las otras especies de *Tityus* aquí estudiadas, cabe aclarar que *T. clathratus* no ha sido involucrado en emponzoñamientos graves. La razón probable es que esta especie produce mucho menos veneno del que producen las otras especies de *Tityus* que están descritas en esta tabla. Para la determinación de la DL_{50} se usaron lotes de venenos provenientes de, por lo menos, 25 individuos por especie, recién recolectados en el campo, para tener así una mezcla representativa del veneno producido por esa especie. Se siguió el método secuencial descrito previamente (10-11) y se escogió un tiempo corto de estudio (30 minutos), para comparar el efecto agudo inducido por los venenos y disminuir el tiempo de sufrimiento de los animales experimentales.

Tabla 1

Las dosis letales cincuenta (DL_{50}) se determinaron en ratones machos cepa IVIC de aproximadamente 20 gr de peso y se expresan como μg de veneno por gramo de peso de ratón. La DL_{50} se determinó mediante inyección intraperitoneal en un volumen de inyección menor de 300 μL , se escogieron los ratones que murieron dentro de los primeros 30 minutos luego de la inyección. La productividad de veneno promedio (P_c) se expresa como microgramo de proteína medido por absorbancia a 280 nm. Se ordeñaron grupos de aproximadamente 20 individuos por especie y se calcularon las medianas y sus intervalos de confianza a 95%.

Especie	DL_{50} ($\mu g/gr$)	P_c (μg)
<i>Tityus discrepans</i>	35,4	812,5 (250 , 1788)
<i>Tityus falconensis</i>	23,5	385 (236 , 580)
<i>Tityus isabelceciliae</i>	38,1	788 (525 , 1 063)
<i>Tityus zulianus</i>	52,2	2 950 (1899 , 4 050)
<i>Tityus caripitensis</i>	38,2	—
<i>Tityus clathratus</i>	35,0	120 (45 , 303)
<i>Tityus ivic-nancor</i>	35,3	456 (450 , 456)
<i>Centruroides hassethi</i>	41,8	209 (77 , 389)

Es importante señalar que para poder comparar la potencia entre venenos, usando para ello la DL_{50} , ésta debe ser calculada con un mismo método; es decir, mismo tiempo de observación, modo de inoculación, misma concentración de veneno y misma cepa de ratones. Los resultados sugieren que:

- 1) Todas las especies de *Tityus* aquí estudiadas presentan toxinas neuroactivas capaces de inducir la muerte en ratones;

- 2) Que los síntomas observados en el tiempo de estudio (30 minutos) fueron todos de tipo adrenérgico y/o colinérgico;
- 3) Que hay diferencias entre los síntomas inducidos entre los venenos de las diferentes especies;
- 4) Que lo que induce la muerte en ratones, dentro de los 30 minutos de observación, son las neurotoxinas.

Sin embargo, estos resultados no deben llevar a la generalización de que solamente las neurotoxinas son las responsables de las muertes inducidas por los venenos de escorpiones del género *Tityus*. Varios de estos venenos son capaces de inducir envenenamientos sistémicos con complicaciones severas en el tiempo (horas), que una vez desencadenadas difícilmente pueden llegar a ser neutralizadas solamente con el antiveneno, dado que la cascada de eventos desarrollados son causados indirectamente por el veneno.

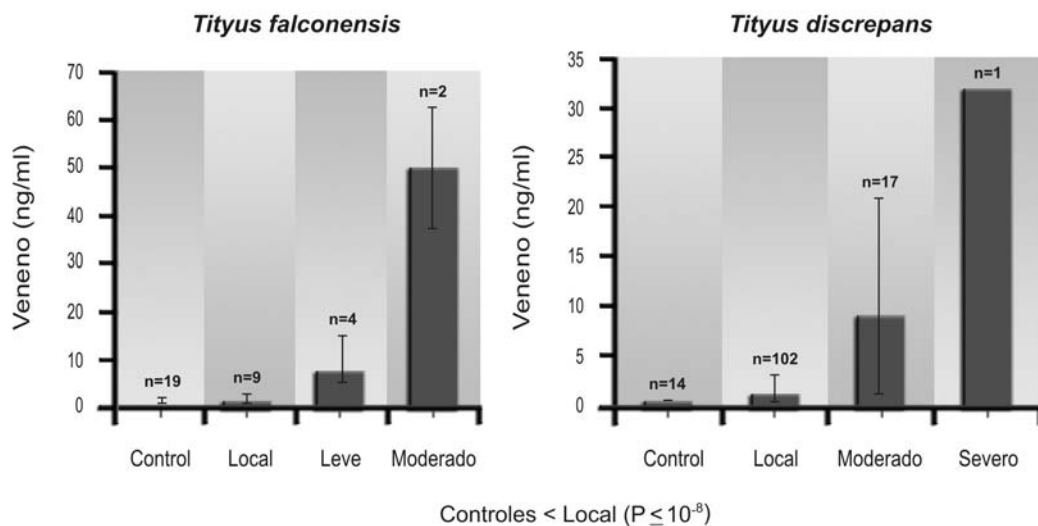
La clasificación de un emponzoñamiento escorpiónico se basa en la gravedad de los síntomas desarrollados, que a su vez dependen de la cantidad de veneno que el emponzoñado ha recibido, así como de su susceptibilidad al mismo. Como se observa en la Figura 4 la sintomatología es proporcional a la concentración de veneno en sangre, y esto es válido solamente durante las dos primeras horas del emponzoñamiento; después de este tiempo el veneno se encuentra unido con los tejidos en los cuales ejerce su actividad y casi no se encuentra en sangre. Esto depende de la farmacocinética del veneno (véase capítulo Farmacocinética básica del tratamiento con antivenenos). Por ello, la determinación de la concentración de veneno en sangre se debe realizar dentro de las primeras 2 horas luego del accidente (Figura 5), dado que después de transcurrido este tiempo el veneno se encuentra unido con sus receptores. Pasado este tiempo, una medición negativa del veneno en sangre no debe interpretarse como que el individuo no recibió veneno.

El envenenamiento escorpiónico por ejemplares del género *Tityus* se clasifica en Venezuela de la siguiente manera:

- Envenenamiento local: dolor local, eritema y habones.
- Envenenamiento sistémico:
 - Leve: sialorrea, aumento de la amilasa plasmática, glicemia y vómito.

Escorpionismo subclínico

Figura 4
Concentración de veneno
en plasma de pacientes con
escorpionismo.



Determinación de la concentración de veneno en el plasma de pacientes con escorpionismo por especímenes de *T. falconensis* o de *T. discrepans* con sintomatología local, leve, moderada y severa. Los valores se muestran como medianas e intervalos de confianza del 95%. Los controles son plasmas provenientes de individuos supuestamente sanos. En la figura, n indica el número de individuos estudiados en cada grupo.

- Moderado: como el leve, pero además somnolencia, dos o más episodios de vómitos, palidez, agitación, leucocitosis, hipo o hipertensión, dificultad respiratoria.
- Grave: manifestaciones anteriores más priapismo, taquicardia o bradicardia, miocarditis, pancreatitis, edema pulmonar y/o síndrome de dificultad respiratoria.

En la Figura 6 se ilustra la distribución de 205 casos de emponzoñamientos con *Tityus discrepans* que acudieron a la sala de emergencias del hospital Victorino Santaella de Los Teques, estado Miranda, en el transcurso de un año. Se observa que 68, 22, 4 y 6% corresponden a emponzoñamientos locales, leves, moderados y graves, respectivamente. En la Figura 7 se muestra una distribución similar a la de la figura anterior, pero en este caso se trata de 15 casos de emponzoñamientos por *Tityus falconensis*, que acudieron a la sala de emergencias de la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre del 2002.

Dado que en un individuo todas las funciones vitales tienen una capacidad de reserva, los síntomas descritos para el envenenamiento sistémico, se expresan cuando la función se ha alterado más allá de la capacidad de reserva. Entonces, es interesante preguntarse ¿qué pasaría, fisiológicamente hablando, con una persona que recibe muy poco veneno y no desarrolla sintomato-

logía sistémica?, ¿sería posible que esa persona pudiera tener un envenenamiento subclínico con posibles daños a *posteriori*? En la Figura 8 se demuestra que pacientes de escorpionismo con sintomatología local presentan elevados niveles plasmáticos de IL6 (42%), IL1- α (16%) y TNF- α (32%), con respecto a los pacientes de control. En la Figura 9 se demuestra que pacientes pediátricos con sintomatología local presentaron de igual forma alteraciones en sus niveles plasmáticos de IL6 (33%), TNF- α (25%) e IL1- α (16%). Esto sugiere que la ausencia de sintomatología sistémica no es equivalente a ausencia de alteraciones.

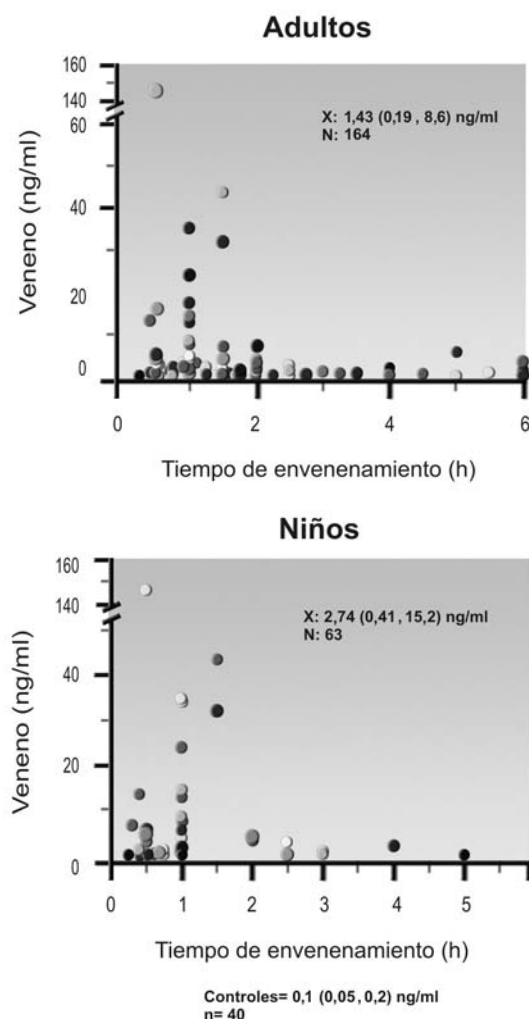


Figura 5

Concentración de veneno en plasma de pacientes con escorpionismo en función del tiempo de envenenamiento.

Concentración de veneno en plasma de pacientes con escorpionismo en el momento del arribo a la emergencia, tomando en cuenta el tiempo transcurrido desde el emponzoñamiento y la toma de la muestra.

Figura 6

Distribución de casos de escorpionismo con *Tityus discrepans* según la sintomatología desarrollada.

Distribución de 205 casos de emponzoñamientos que acudieron a la sala de emergencias del hospital Victorino Santaella de Los Teques, estado Miranda, en el transcurso de un año.

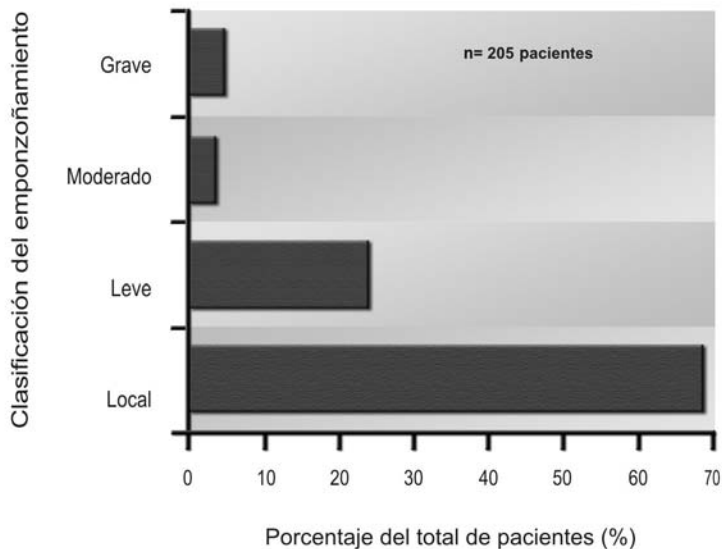


Figura 7

Distribución de casos de escorpionismo con *Tityus falconensis* según la sintomatología desarrollada.

Distribución de 15 casos de emponzoñamientos que acudieron a la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre del 2002.

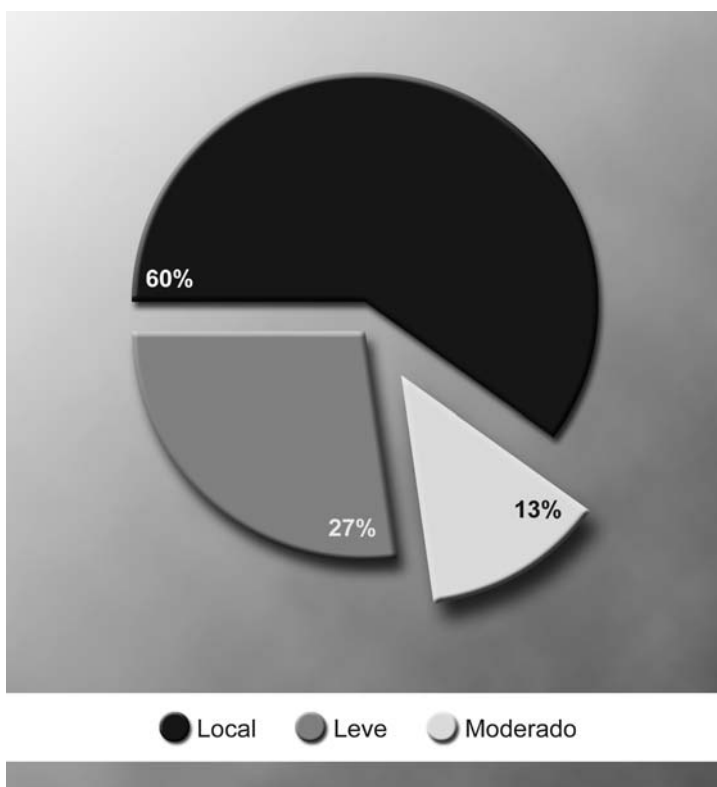
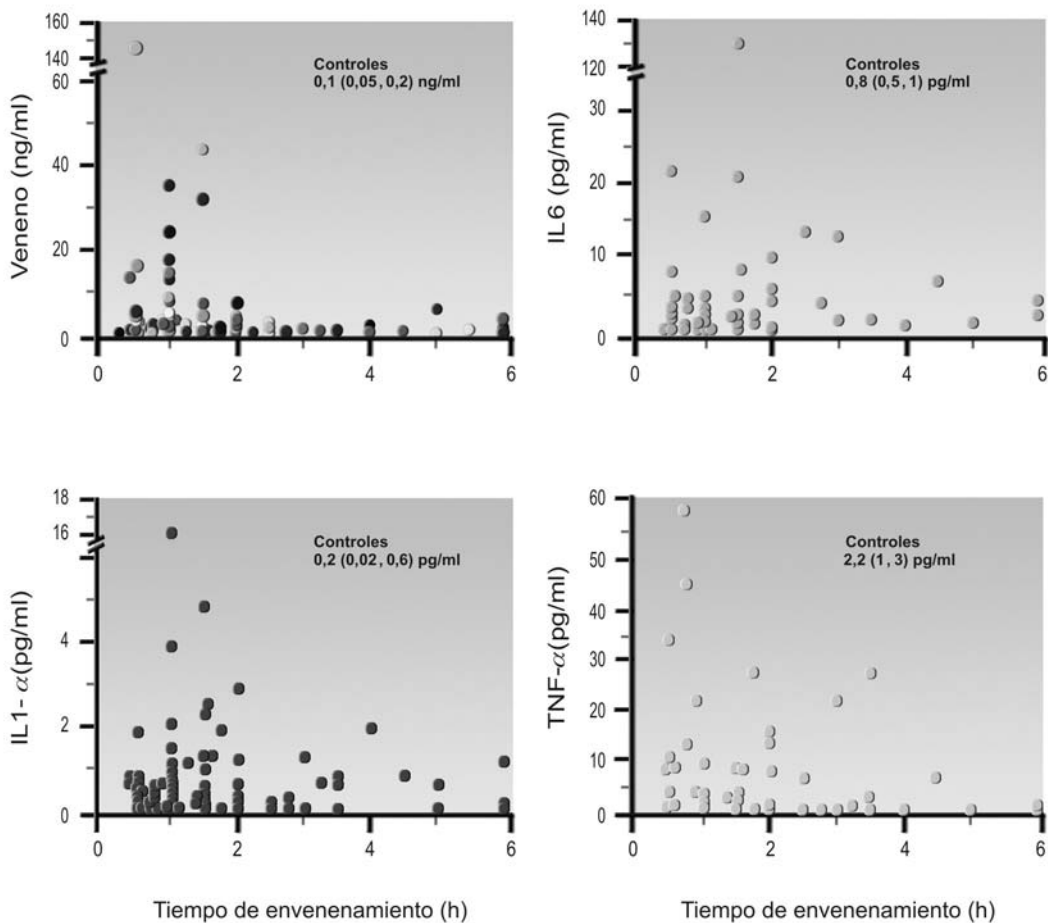


Figura 8

Niveles plasmáticos de veneno, IL6, IL1- α y TNF- α en pacientes adultos con escorpionismo de sintomatología local.

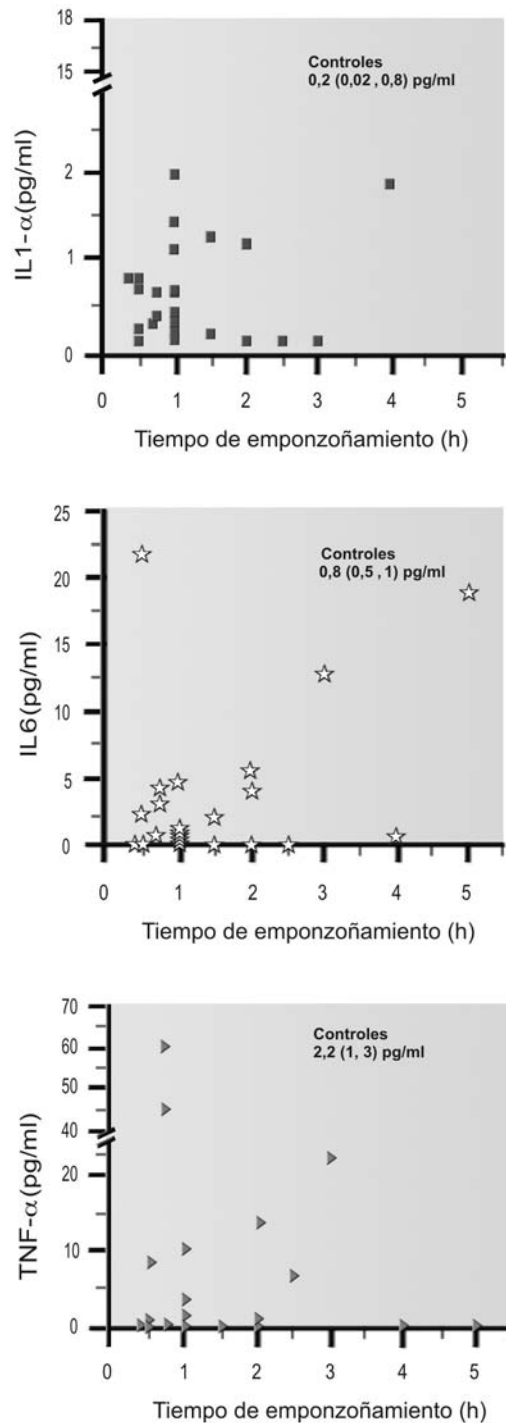


Concentración de veneno, IL6, IL1- α y TNF- α en plasma de pacientes con escorpionismo de sintomatología local que acudieron a la sala de emergencias del hospital Victorino Santaella de Los Teques, estado Miranda. Los controles corresponden a muestras de sangre de personas supuestamente sanas. Los valores de los controles se muestran como medianas y sus intervalos de confianza, del 95%.

Figura 9

Niveles plasmáticos de IL1- α , IL6, y TNF- α en pacientes pediátricos con escorpionismo de sintomatología local.

Concentración de veneno, IL6, IL1- α y TNF- α en plasma de pacientes con escorpionismo de sintomatología local que acudieron a la sala de emergencias del hospital Victorino Santaella de Los Teques, estado Miranda. Los controles corresponden a muestras de sangre de personas supuestamente sanas. Los valores de los controles se muestran como medianas y sus intervalos de confianza al 95%.



Fisiopatología inducida por el veneno

En los pacientes con escorpionismo grave por *Tityus* se ha observado: inducción de pancreatitis, síndrome de dificultad respiratoria, cambios electrocardiográficos, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, alteraciones de la hemostasia y falla multiorgánica. Algunos autores han propuesto que el daño a tejidos, la pancreatitis, el síndrome de dificultad respiratoria y la falla múltiple de órganos están asociados con una producción incontrolada de citoquinas y otros productos de la activación de macrófagos y linfocitos. Entre los hallazgos paraclínicos comunes se encuentran: hiperglicemia, hiperamilasemia, leucocitosis, aumento de las transaminasas (ALT/AST), elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK) sérica, de la fracción creatinfosfoquinasa de miocardio y cerebro (CPK-MB), y cambios en la actividad de la colinesterasa.

En general, el escorpionismo en Venezuela se caracteriza por inducir una respuesta sistémica con variedad importante de complicaciones; entre ellas: neurológicas, cardiovasculares, pancreáticas, activación de procesos inflamatorios generalizados, trastornos en la hemostasia, edema agudo de pulmón y/o síndrome de dificultad respiratoria por escorpionismo. Estas complicaciones dependen de la especie de escorpión involucrada y se puede hablar de zonas geográficas en las cuales predominan unas sobre otras.

El análisis proteómico del veneno de *T. discrepans*, por medio de MALDI-TOF y nano-ESI-ITMS, demostró que existen por lo menos 205 componentes con masas moleculares que van desde 253 hasta 46 822 Da (2). Gran número de estas toxinas son específicas para canales de Na^+ (12-14) y son los componentes más abundantes del veneno. Las neurotoxinas tienen la propiedad de modular la conductancia de los canales iónicos en tejidos excitables y no excitables. Las más estudiadas son aquellas de cadena larga (59-76 aminoácidos), conocidas por afectar los canales de sodio dependientes de voltaje. El sitio del canal con el cual interactúan determina si es del tipo α o β . Las toxinas tipo α se unen con el sitio 3 del canal, ocasionando un retardo en la inactivación de la conductancia de sodio. Las toxinas tipo β se unen con el sitio 4 del canal, las cuales retardan la inactivación del mismo al cambiar la activación a potenciales de membrana más negativos, produciendo una hiperpolarización y una reducción de la amplitud de la corriente de sodio (15,16). Estas toxinas tienen efectos

Trastornos neurológicos

reversibles, despolarizan la membrana celular al permitir la salida de iones de Na^+ , inducen liberación de acetilcolina en la placa motora de los músculos y aumentan la frecuencia de minipotenciales de placa motora (12,14).

Figura 10

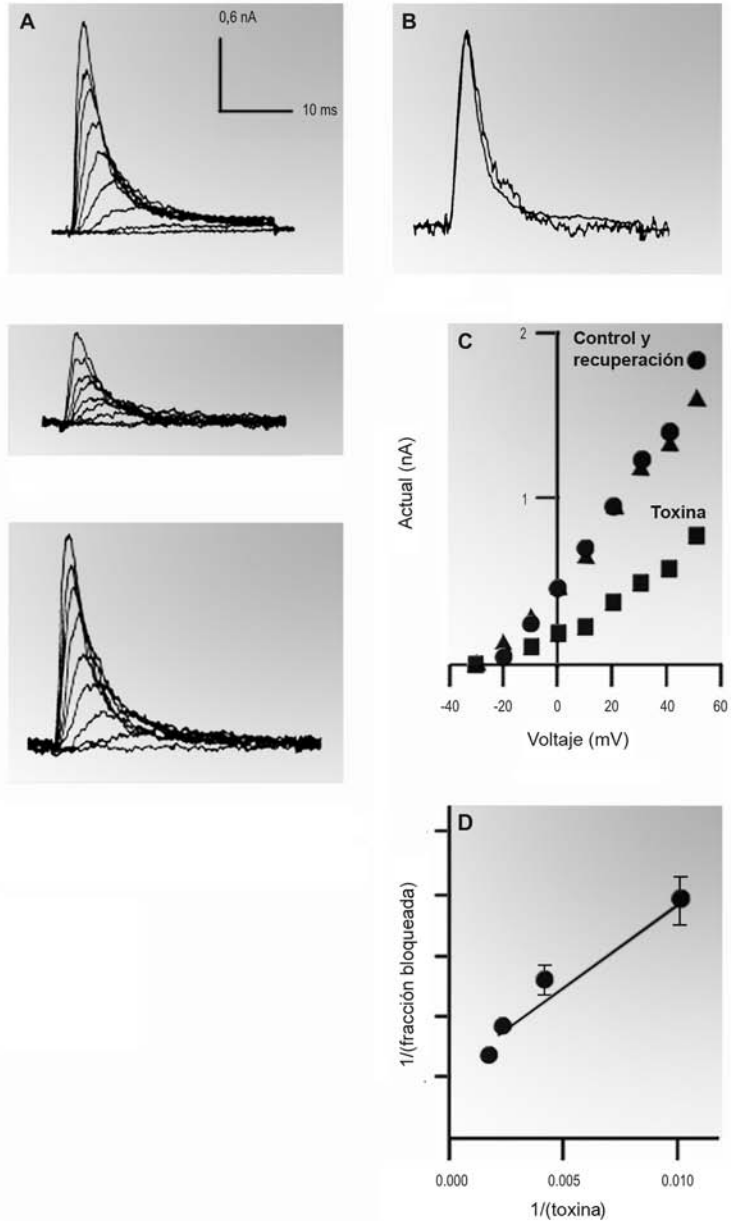
Efecto de TdK1 en canales de potasio tipo Shaker B.

La toxina TdK1 bloquea reversiblemente canales de potasio tipo Shaker B en concentraciones nanomolares.

(A) Las figuras superiores son corrientes macroscópicas controles. La figura del medio son las corrientes luego de agregar 250 nM de TdK1 en la solución externa. La figura inferior son las corrientes luego del lavado de la toxina.

(B) Corriente a +50 mV en el control en (A) superpuesta con la del mismo voltaje pero en presencia de la TdK1 en (A).

(C) Pico de corriente en función de los pulsos de voltaje de las figuras en (A). (D) Fracción de los canales bloqueados por la TdK1. (Para más detalles ver referencia 12.)



Las toxinas activas en canales de potasio también inducen despolarización de la membrana celular al bloquear canales de K^+ , impidiendo la entrada de los iones (Figura 10). Estas toxinas no son las responsables de la letalidad inducida por el veneno a corto plazo, pero probablemente sí en un periodo de tiempo más largo porque alteran la fisiología de numerosos tipos de células. Los canales de potasio representan la familia más numerosa de los canales iónicos en los seres vivos; las toxinas activas en canales de potasio también son muy numerosas. A pesar de tener estructuras tridimensionales bastante parecidas entre sí, la superficie de interacción de éstas con los canales generalmente difieren entre ellas (17,18). El efecto de la mayoría es reversible; sin embargo, algunas tienen efectos irreversibles. Este es el caso de la discrepina, una toxina bloqueadora de las corrientes macroscópicas tipo I_A (19).

Esta complicación del escorpionismo a menudo es inducida por venenos del género *Tityus* provenientes del occidente del país. Por ejemplo, el veneno de *T. falconensis*, escorpión que habita en la cordillera noroccidental de Venezuela, induce miocarditis en todos los casos descritos de emponzoñamientos moderados y graves. El daño aparece rápidamente y puede ser medido, entre otros factores, por el aumento plasmático de ciertas enzimas. Resultados similares han sido descritos en pacientes emponzoñados por *T. zulianus* (20) *provenientes del estado de Mérida*. La mayoría de las especies de importancia médica del occidente de Venezuela comparten alta incidencia de toxinas cardiotóxicas.

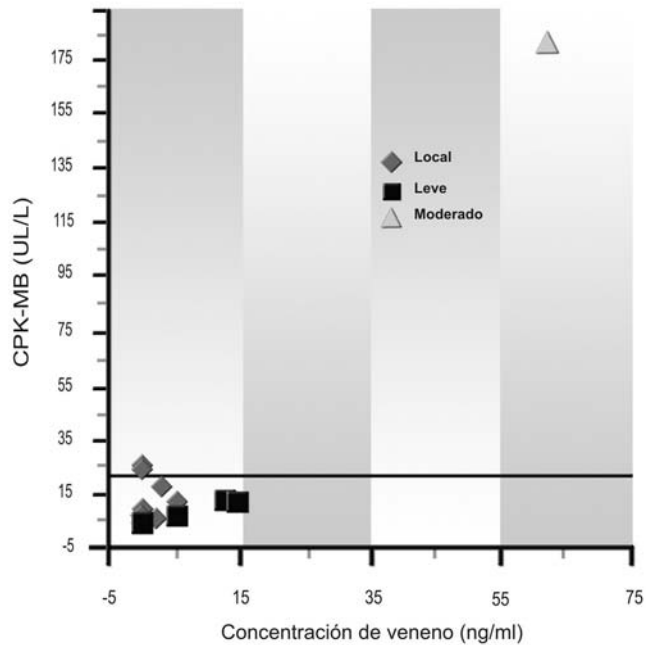
Se ha conseguido una correlación directa entre envenenamientos severos y el aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK-MB), una isoenzima de origen cardiaco que ha sido correlacionada con síndrome coronario agudo y se usa como marcador temprano de daño cardiaco. En la Figura 11 se observan los niveles plasmáticos de CPK-MB en relación con la concentración de veneno en la sangre de pacientes con escorpionismo por *T. falconensis*, que acudieron a la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre del 2002. Se observa que los niveles de CPK-MB están por encima de los valores normales; incluso uno de ellos presenta valores 12 veces mayor que los de referencia (21).

Trastornos cardiovasculares

Figura 11

Concentraciones plasmáticas de CPK-MB en pacientes con escorpionismo por *Tityus falconensis*.

Concentración de CPK-MB en pacientes con emponzoñamiento escorpiónico de sintomatología local, leve, moderada o grave que acudieron a la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre de 2002. (Para más detalles ver referencia 21.)

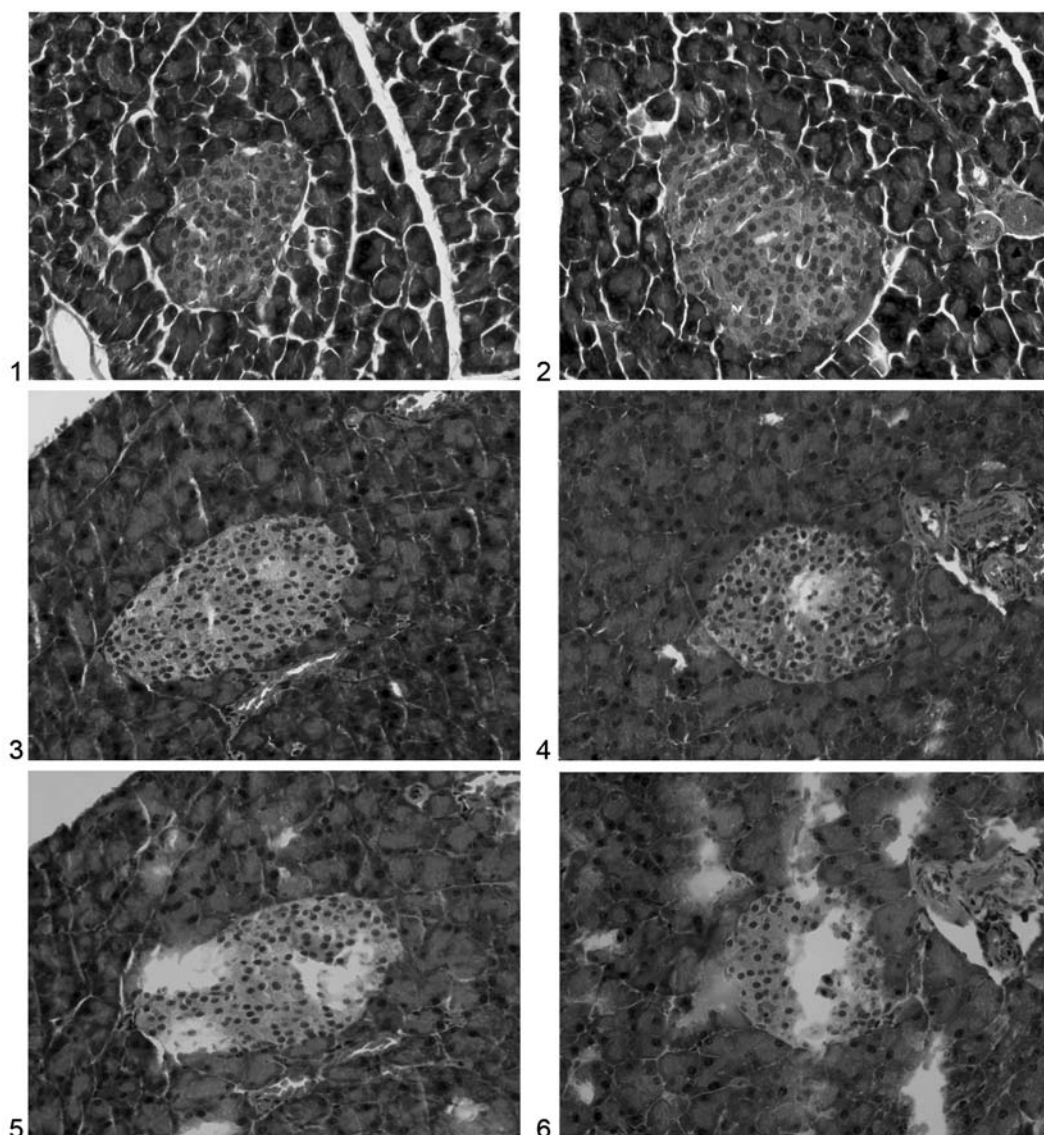


Trastornos pancreáticos

El veneno de la mayoría de los escorpiones del género *Tityus* induce pancreatitis aguda en humanos y otros mamíferos (22-25). Estos venenos afectan comúnmente el páncreas exocrino, induciendo desgranulación y vacuolización de acinos, reducción de gránulos de cimógeno y dilatación de conductos pancreáticos (Figura 12). Sin embargo, se han reportado daños severos del páncreas endocrino con hiperplasia de los islotes de Langerhans, pérdida de microvellosidades, degeneración de organelos citoplásmicos, modificaciones en la membrana apical, necrosis, inhibición de la secreción de insulina e hiperglicemia (25,26) (Figura 12).

El estudio del mecanismo de acción del veneno sobre el páncreas exocrino ha revelado dos mecanismos en paralelo. Uno por medio de la interacción con las terminaciones nerviosas de los acinos, que induce la liberación de neurotransmisores colinérgicos (acetilcolina), que activan los receptores muscarínicos, induciendo la conversión del cimógeno en gran cantidad de enzimas, que autodigieren y necrosan los acinos pancreáticos (27). El otro mecanismo ocurre mediante la liberación de todas las reservas de

Figura 12
Páncreas endocrino y
exocrino de ratón.



(1,2) páncreas de ratones controles inoculados con solución salina. (3,4,5,6) páncreas de ratones experimentales inoculados SC con veneno de *T. discrepans* 100 μ g y sacrificados a las 5 h. El páncreas fue fijado con formaldehído 4% y procesado con las técnicas convencionales de histología y coloreado con hematoxilina y eosina.

calcio intra-acinar (27). Como el calcio es uno de los iones más integrados en la fisiología celular, los acinos quedan fisiológicamente inactivos.

La hiperamilasemia refleja la acción del veneno sobre el páncreas exocrino (28). La hiperglicemia que habitualmente se observa en las primeras horas posteriores al accidente se debe a una reacción adrenérgica. Sin embargo, se han descrito casos donde los valores elevados de glicemia persisten 24 horas después del accidente (25). Cuando la hiperglicemia persiste se debe pensar que las toxinas han alterado la fisiología del páncreas endocrino.

En cortes histológicos de páncreas de carneros, expuestos durante 5 horas al veneno de *T. discrepans* a dosis similares a las que podría recibir un niño emponzoñado por un escorpión adulto $\approx 40 \mu\text{g/kg}$, las células acinares se observaron con marcada desgranulación, vacuolización, inflamación intersticial, necrosis y alteraciones de la estructura de los islotes de Langerhans (26). Los vasos se observaron dañados, con signos de desintegración en las proximidades de los acinos necrotizados, en particular cerca del ducto pancreático, donde, además, hay infiltración de neutrófilos y macrófagos. En estos carneros se observó que las concentraciones plasmáticas de IL6 y de TNF- α aumentaron paulatinamente con el envenenamiento y llegaban a un pico a partir de la primera hora, manteniéndose elevados los niveles plasmáticos de estas citoquinas durante las 5 horas del experimento (26). En un estudio en 205 pacientes con escorpionismo se observó una correlación positiva entre valores altos de IL6 plasmática y valores elevados de amilasa (29).

La pancreatitis por lo general envuelve una respuesta inflamatoria sistémica (30-33), donde la producción de citoquinas proinflamatorias determina un mal pronóstico (28,34). IL6 es el principal mediador de proteínas de fase aguda y un excelente marcador de la severidad de la pancreatitis cuando los niveles plasmáticos aumentan de tres a seis veces por arriba de los valores normales. La producción de citoquinas proinflamatorias (IL6, TNF- α) puede contribuir a propagar la inflamación hacia órganos remotos e inducir, por ejemplo, daño agudo de pulmón, una de las más frecuentes complicaciones que ocurren durante el curso de una pancreatitis aguda (35,36) y una de las complicaciones más comunes por envenenamiento escorpiónico con especies del género *Tityus*.

El veneno de los escorpiones del género *Tityus* induce daño en casi todos los órganos; sin embargo, el daño más letal ocurre en los pulmones. La patogénesis del daño pulmonar aún está en controversia e investigación. Numerosos autores han propuesto que se debe a una sostenida activación del sistema nervioso simpático, que induce hipertensión arterial y paso de fluidos al espacio alveolar, conocido como edema agudo de pulmón, el cual involucra factores cardíacos y no cardíacos (20,37-43). En Venezuela se ha podido observar que los trastornos respiratorios dependen de la especie de escorpión involucrada en el accidente. Está claramente diferenciado por regiones: las especies que habitan la región occidental del país presentan venenos con abundantes toxinas cardiotoxinas, que producen edema agudo de pulmón cardiogénico; las especies del centro-norte del país tienen venenos que son más pancreatotóxicos y el daño que inducen en pulmón es más parecido a lo que se conoce como síndrome de dificultad respiratoria y está íntimamente relacionado con la activación generalizada del sistema inmunológico. Este síndrome está caracterizado por daño difuso de la barrera alveolocapilar, con edema intersticial y alveolar asociado con la presencia, la infiltración y el secuestro de abundantes neutrófilos, seguido de un proceso de microcoagulación *in situ* (44,45).

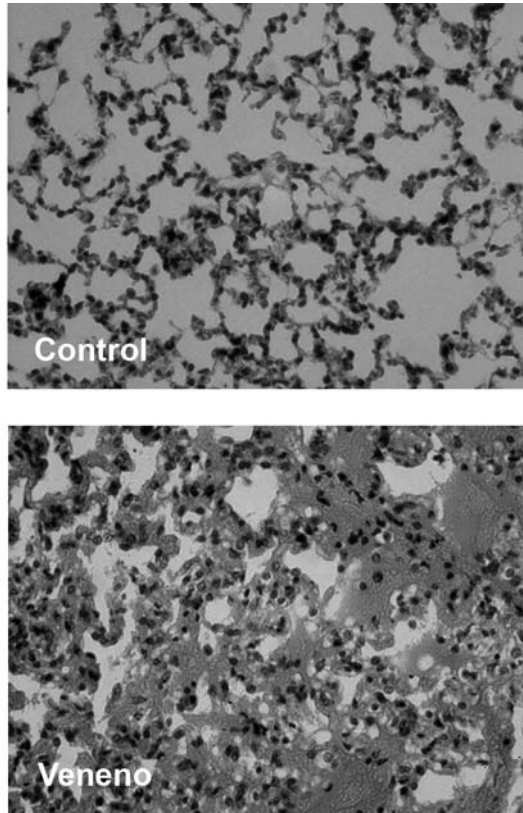
El veneno de *T. discrepans* induce en carneros, en sólo 5 horas, una histopatología similar a la descrita para el síndrome de dificultad respiratoria (26), como se puede observar en la Figura 13. En ésta se muestra colapso del espacio alveolar y de las paredes intraalveolares, marcado depósito de fibrina e infiltración de neutrófilos. El depósito de fibrina es responsable de los trombos e infarto de la pared alveolar. La génesis es la infiltración, el secuestro y la activación de neutrófilos con producción no regulada de proteasas, que llevan de forma directa o indirecta al daño (26). Se observan depósitos de fibrina abundantes y quizás éste sea el paso final de una reacción del tipo "Arthus-like" (44,46) o una acción directa del veneno sobre la hemostasia (7,8).

Cuando el veneno de *T. discrepans* se inyecta en ratones pretratados con un inhibidor de la vía metabólica de los neutrófilos, encargada de la producción de citoquinas proinflamatorias, no ocurren ni el depósito de fibrina ni el colapso del espacio intraalveolar, lo cual indica que el daño en pulmón está asociado con los productos de activación de estas células (Figura 14) (46).

Figura 13

Efecto del veneno de
T. discrepans en pulmón.

Cortes histológicos de pulmón de ratones (Balb/C, ≈ 25 g, cepa IVIC) tratados s.c. con solución salina estéril (control) o con veneno de *T. discrepans* ($50 \mu\text{g}$) y sacrificados luego de 5 horas mediante dislocación cervical. Los pulmones se fijaron mediante perfusión con 10% formaldehído y 1/15 M tampón fosfato pH 7,60. Coloración con hematoxilina y eosina. (Para información detallada ver referencia 46.)



Activación de procesos inflamatorios

El envenenamiento escorpiónico en Venezuela es uno de los procesos no infecciosos que induce la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL6, IL1- α y TNF- α , y puede llevar a una respuesta inflamatoria generalizada (Figura 15). Las citoquinas son mediadores pleiotrópicos capaces de estimular múltiples efectos biológicos. Por un lado IL1- α y TNF- α son hábiles activadores de quimiotaxis en neutrófilos y, por el otro, IL6 e IL1- α promueven la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado (Figura 16). Diversos autores han demostrado que el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la insuficiencia múltiple de órganos están asociados con la producción y liberación exacerbada de IL1- α , IL6 y TNF- α , así como de otros productos de la activación de macrófagos y linfocitos. Estas citoquinas contribuyen a propagar la inflamación hacia todos los órganos e inducen, entre otras cosas, daño agudo de pulmón (28,35,36).

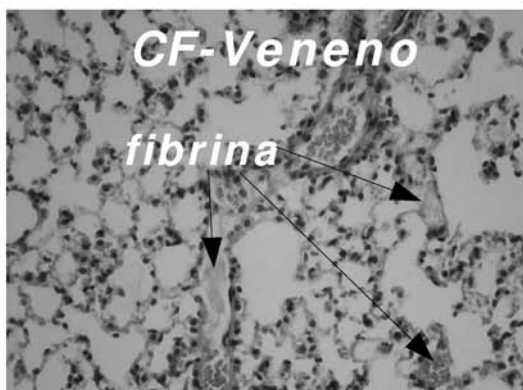
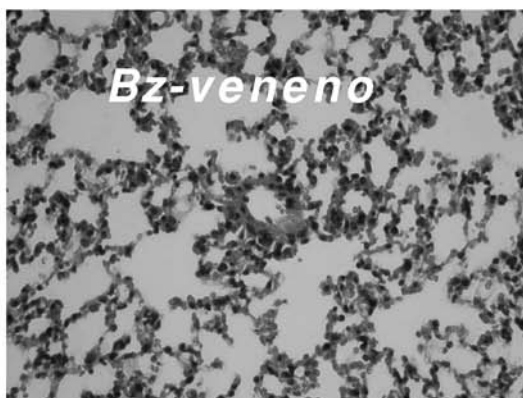
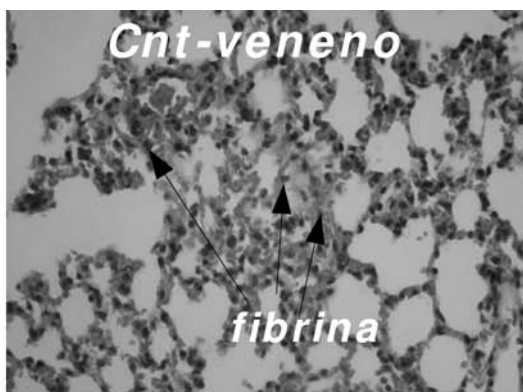


Figura 14

Inhibición de la deposición de fibrina en pulmón por efecto de inhibidores de la vía metabólica responsable de la producción de citoquinas proinflamatorias.

Tres grupos (Cnt, Bz y CF) de ratones (Balb/C, ≈ 25 g, cepa IVIC) fueron tratados durante una semana con:

1. (Cnt) inyección SC diaria de solución salina estéril (control).
2. (Bz) inyección SC dos veces por día de 20 mg/kg de benzidamina (Bz) [Tantum MR, Elmor, 3-(1-benzylindazol-3-yl) oxy-N,N-dimethyl-propan-1-aminehydrochloride] disuelta en solución salina estéril.
3. (CF) inyección intraperitoneal diaria de 100 mg/kg de ciclofosfamida (Endoxan®, Astra-Medica Frankfurt-Germany, 4-hydroxycyclophosphamide) disuelta en solución salina.

Luego los ratones recibieron una inyección subcutánea de veneno de *Tityus discrepans* 50 μ g/ratón y fueron sacrificados luego de 5 horas mediante dislocación cervical. Los pulmones se fijaron como se describe en la figura 14. (Para información detallada ver referencia 46.)

En los casos de escorpionismo por *T. discrepans* y *T. falcensis* se ha demostrado que ocurre un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de IL1- α , IL6, TNF- α y óxido

Figura 15

Niveles plasmáticos de veneno, IL6, IL1- α y TNF- α en pacientes con escorpionismo en función del tiempo de emponzoñamiento.

Concentración de veneno, IL6, IL1- α y TNF- α en plasma de pacientes con escorpionismo por *T. discrepans* con sintomatología moderada o severa.

Los controles son plasma de personas supuestamente sanas. Los valores de los controles se muestran como medianas y sus intervalos de confianza a 95%.

nítrico. Como se observa en las figuras 16, 17 y 18, en el caso de escorpionismo por *T. discrepans* el TNF- α , IL6 e IL1- α pueden aumentar hasta 4, 160 y 15 veces, respectivamente, por encima de los valores normales. En el caso de escorpionismo por *T. falcensis*, la IL6, el TNF- α y el óxido nítrico aumentaron 6, 5 y 10 veces, respectivamente, por encima de los valores normales (21,29). Se demostró que la IL6 aumenta en relación directa con el tiempo de envenenamiento y la concentración de veneno. Existen evidencias crecientes que sugieren una relación causal entre la sobreproducción de IL6 y la morbilidad en pacientes críticos, dada la capacidad de la IL6 para inducir la producción de proteínas de fase aguda (47,48).

Emponzoñamientos moderados y severos

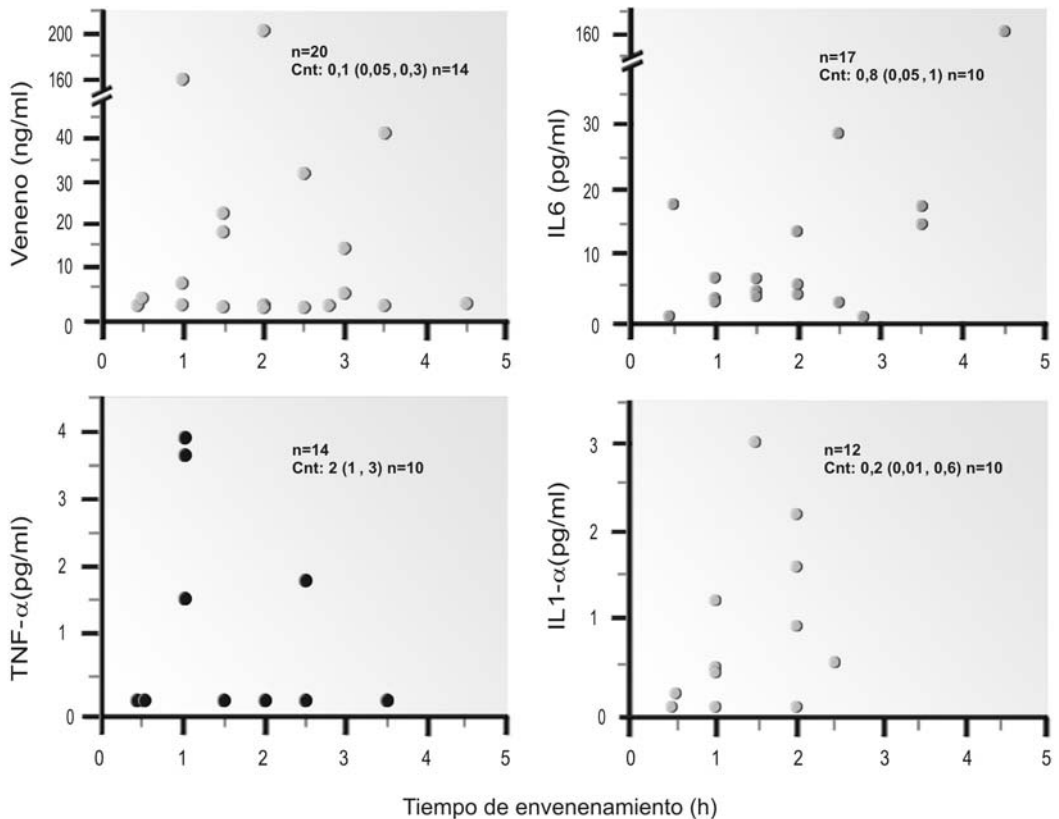
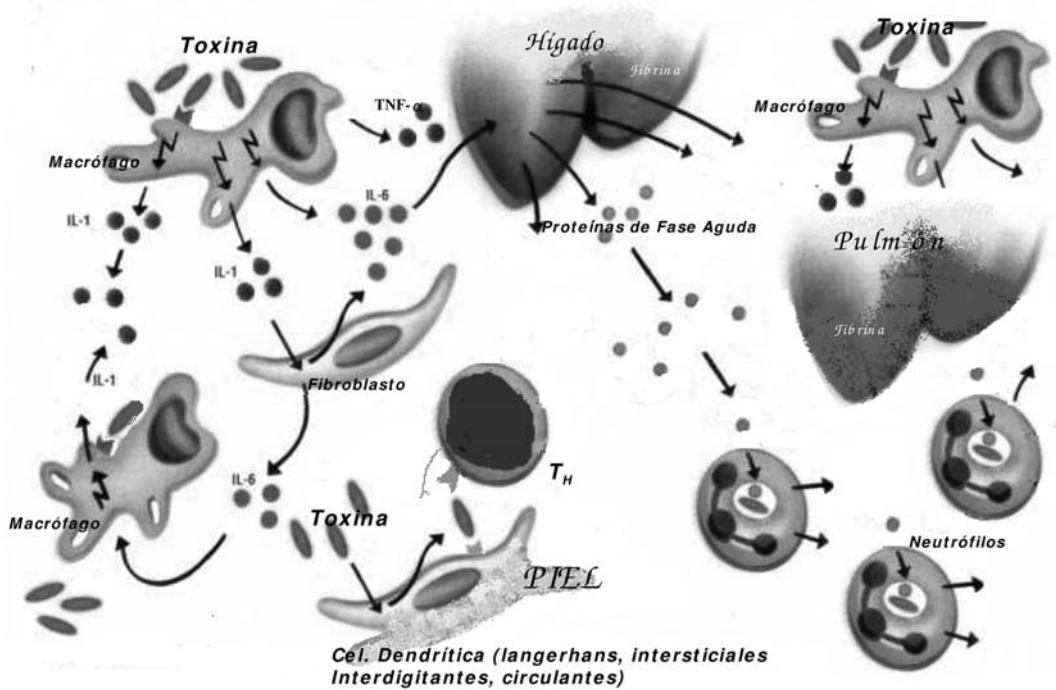


Figura 16

Diagrama de la inducción de mediadores pleiotrópicos por las toxinas del veneno.



El envenenamiento escorpiónico es un proceso no infeccioso que induce la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, las cuales pueden producir una respuesta inflamatoria generalizada. Las citoquinas son mediadores pleiotrópicos capaces de estimular múltiples efectos biológicos, la IL-1- α y TNF- α son hábiles activadores de la quimiotaxis de neutrófilos, la IL6 e IL1- α promueven la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado.

Figura 17

Niveles plasmáticos de IL6 y TNF- α en pacientes con escorpionismo en función de la concentración de veneno en sangre.

Concentración de IL6 y TNF- α en plasma de pacientes con escorpionismo por *T. falconensis*, con sintomatología local, moderada o severa que acudieron a la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre de 2002. (Para más detalles ver referencia 21.)

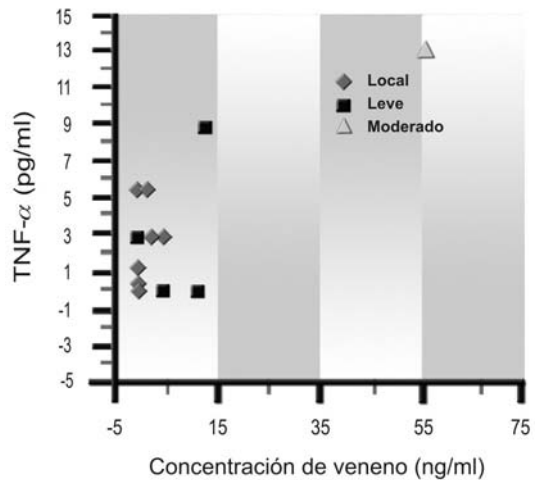
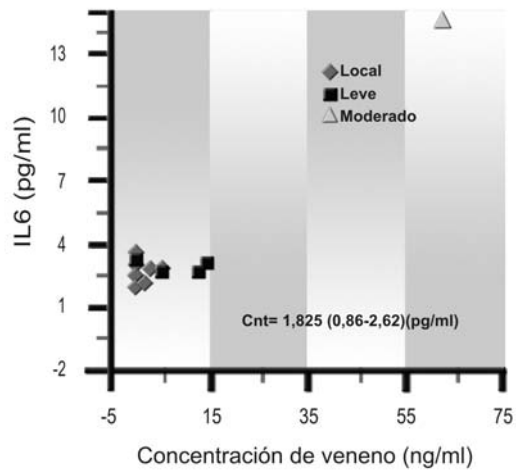
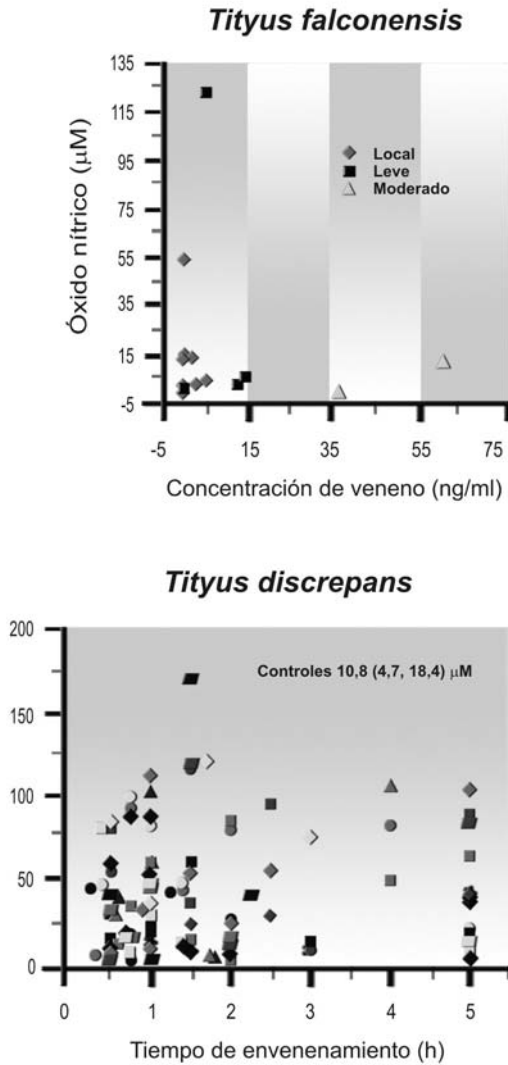


Figura 18

Niveles plasmáticos de óxido nítrico en pacientes con escorpionismo por *T. falconensis* o *T. discrepans*.



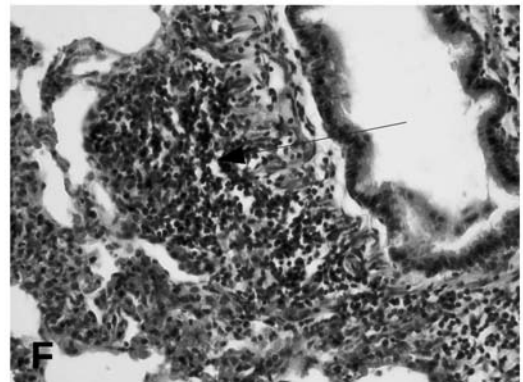
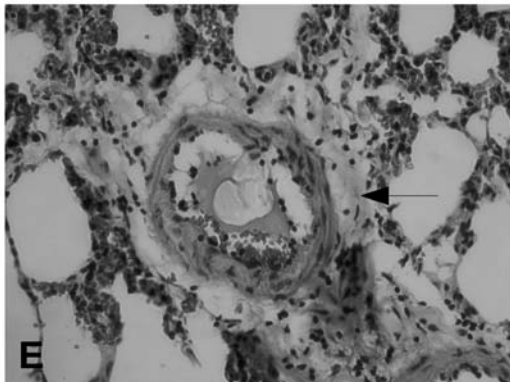
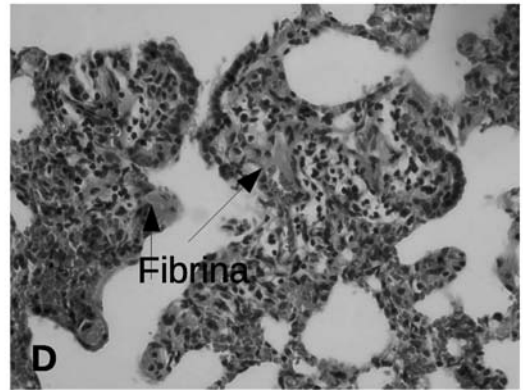
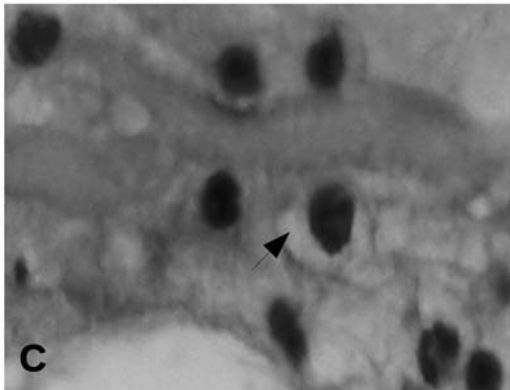
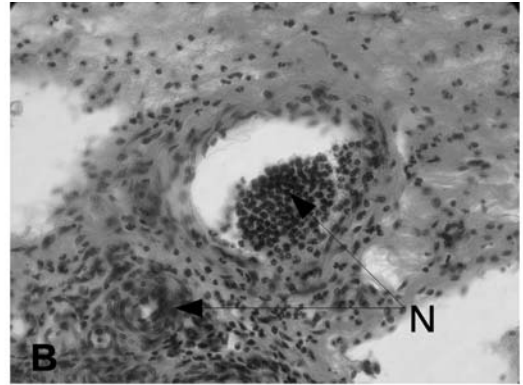
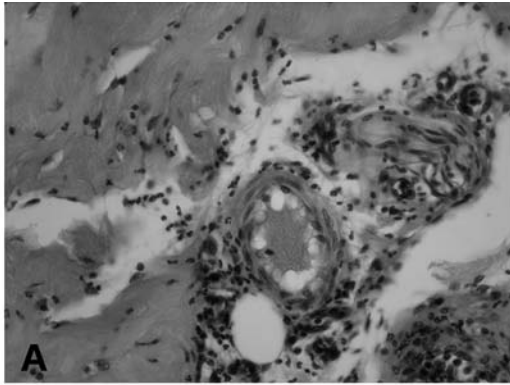
1)

- 1) Concentración de óxido nítrico en plasma de pacientes con escorpionismo por *T. falconensis*, con sintomatología local, moderada o severa que acudieron a la medicatura del Municipio Unión-Federación Edo. Falcón entre agosto y noviembre de 2002. (Para más detalles ver referencia 21).
- 2) Concentración de óxido nítrico en plasma de pacientes con escorpionismo por *T. discrepans* que acudieron a la sala de emergencias del hospital Victorino Santaella de Los Teques, estado Miranda, en el transcurso de un año.

2)

Figura 19

Cambios inducidos por el veneno de *T. discrepans* en la piel en el sitio de inoculación del veneno. (Continúa ►)



En un estudio experimental en carneros se demostró que en sólo 5 horas posteriores al accidente escorpiónico, el veneno de *T. discrepans* produjo una cascada de reacciones inflamatorias, caracterizadas por la activación de macrófagos, fibroblastos, linfocitos y neutrófilos, así como la infiltración y agregación de neutrófilos en diferentes tejidos, degradación de la matriz extracelular, vasculitis, arteritis y un marcado depósito de fibrina en los lugares donde se observó agregación de neutrófilos (Figura 19) (26).

Los neutrófilos en la piel, en el lugar de la inoculación del veneno, se pueden observar rodeados de un halo hialino (Figura 19c), indicativo de la degradación de la matriz extracelular, lo cual sugiere que están activos y secretando proteasas. Cuando los neutrófilos están agregados (figuras 19b, 19f) expresan, además de proteasas, factor tisular, el cual activa la cascada de coagulación *in situ* (44,45,49), con fibrina como producto final (figuras 19d, 19e). Los depósitos de fibrina son el último escalón de una reacción en cadena que puede comenzar con la activación de macrófagos, neutrófilos y fibroblastos en la piel (Figura 20) o por la activación directa de la cascada de coagulación por enzimas presentes en el veneno, semejantes a FXa (7,8).

El estudio histológico del sitio de inoculación en la piel (Figura 19c) reveló una degradación extensa de la matriz extracelular (MEC), la cual es resultado de la marcada presencia de neutrófilos activados capaces de secretar proteasas, o de enzimas proteolíticas en el veneno. Los productos de degradación de la MEC juegan un rol importante en la regulación del número, la localización y el estado de activación de los leucocitos. La participación de estos productos disemina la inflamación, al aumentar la quimiotaxis y adhesión celular, lo cual añade, además, acceso al tejido extravascular (Figura 20) (50). Así, se activan los neutrófilos en lugares remotos del sitio de origen. Esto sustenta el papel que juegan las toxinas del veneno en la activación de los mecanismos inflamatorios y de defensa del huésped, representados por los macrófagos, monocitos y neutrófilos; con la subsecuente liberación de mediadores pleiotrópicos, promoviendo la aparición de una respuesta inflamatoria generalizada.

Además el veneno de *T. discrepans* indujo en el hígado de carneros, la aparición de hepatocitos con vacuolas tipo cuerpos de Mallory, los cuales se han descrito en casos de esteatohepatitis (26). La patogénesis de los cuerpos de Mallory se ha descrito

Figura 19

(Continuación ▼)

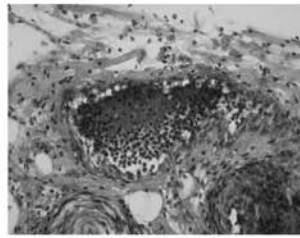
Carneros (40 kg) recibieron subcutáneamente veneno de *T. discrepans* (40 µg/kg). Luego de 5 h fueron sacrificados y los tejidos fijados con Bouin por 24 h. Secciones de piel fueron coloreadas con los siguientes métodos convencionales:

- a) Hematoxilina y eosina
 - b) Tricrómico de Masson para detectar fibrina
 - c) Ácido periódico Schiff para detectar polisacáridos neutros
 - d) Tricrómico de Gomori para el tejido conjuntivo.
- Se observa la activación, agregación e infiltración de neutrófilos, así como la degradación de la matriz extracelular, vasculitis, arteritis y un marcado depósito de fibrina.

Figura 20

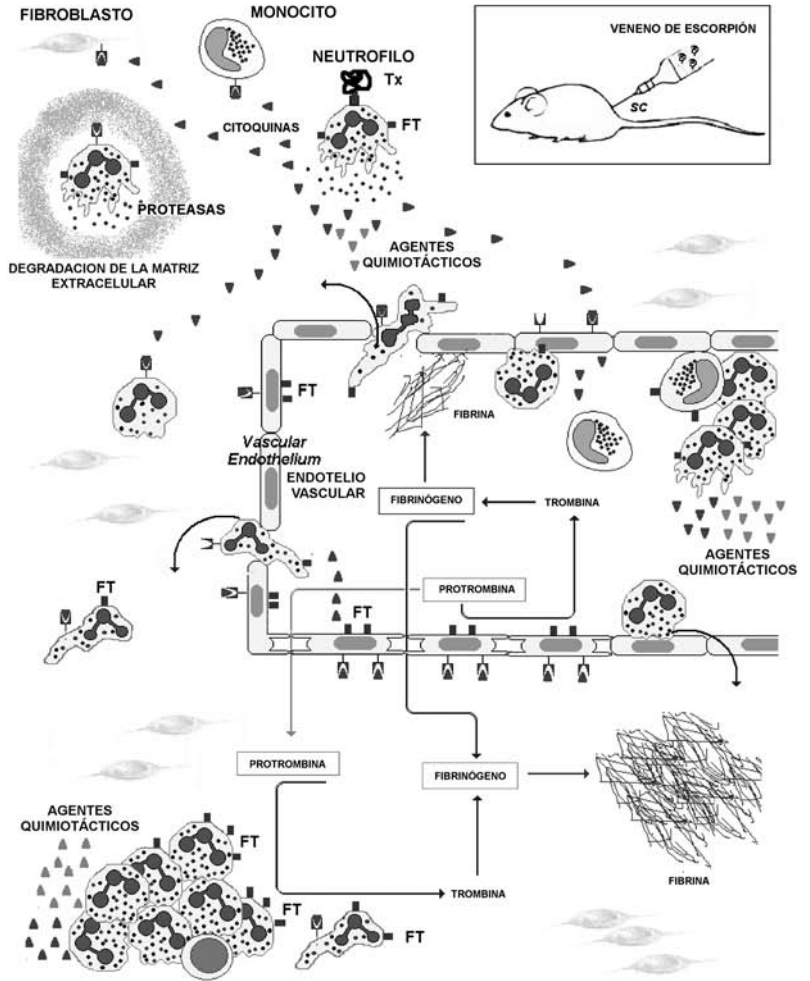
Diagrama de la diseminación de la respuesta inflamatoria hacia lugares remotos del sitio de inoculación del veneno.

Se esquematiza el papel que juegan las toxinas del veneno en la activación de los mecanismos inflamatorios a nivel de piel en el sitio de inoculación. Los productos de degradación de la matriz extracelular regulan el número, la localización y el estado de activación de los leucocitos. Éstos liberan citoquinas y otras sustancias pleiotrópicas que diseminan la inflamación, aumentan la quimiotaxis y adhesión celular, lo cual añade, además, acceso al tejido extravascular. Así, se activan los neutrófilos en lugares remotos al sitio de inoculación promoviendo la aparición de una respuesta inflamatoria generalizada.



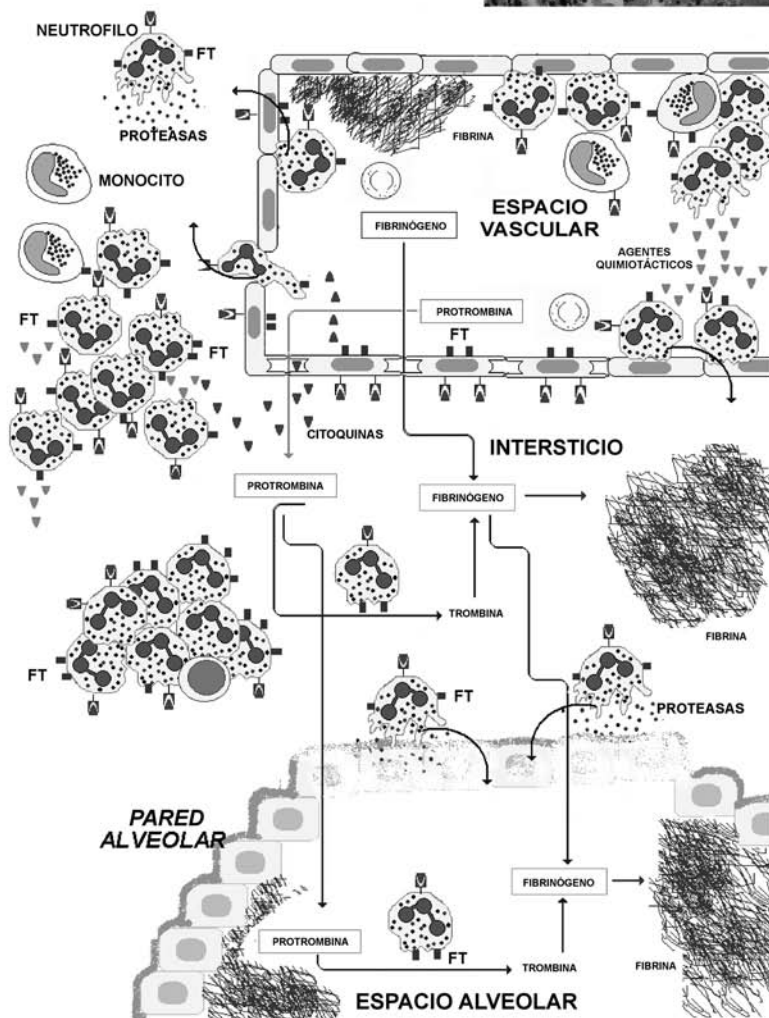
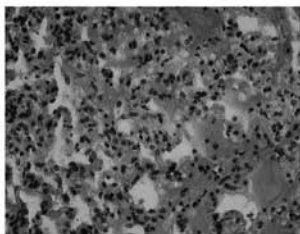
¿Qué ocurre después?

PIEL



del emponzoñamiento?

PULMÓN



como el efecto de una compleja red de citoquinas, en la cual la producción de TNF- α , IL6, IL1- α e IL8 es prominente (51,52). Entonces, se puede decir que los cuerpos de Mallory en el hígado de estos carneros, probablemente son resultado de las altas concentraciones de IL6 y TNF- α , inducidas por el veneno de *T. discrepans* (26). En el intestino el veneno indujo una marcada infiltración de neutrófilos, macrófagos, leucocitos y células plasmáticas. En páncreas se observó infiltración, activación y secuestro de macrófagos y leucocitos en los acinos dañados. Estas células inmunológicas, como se dijo anteriormente, son hábiles secretoras de citoquinas proinflamatorias y pueden transformar el daño del páncreas en una respuesta inflamatoria sistémica (32,33). La activación de los procesos inflamatorios se observó en casi todos los órganos, pero el efecto más dramático se vió en los pulmones, donde una exacerbada agregación de neutrófilos colapsó el espacio alveolar y el epitelio, dejando como resultado abundantes depósitos de fibrina en los alvéolos (26).

Está demostrado que el veneno de *T. discrepans* induce un síndrome generalizado de inflamación en animales de experimentación, en tan sólo 5 horas tras envenenamiento severo. No se conoce cuándo se torna irreversible este proceso y si ocurre un proceso de igual magnitud en los humanos; esta pregunta queda abierta. Sin embargo, cuando el tratamiento con antiveneno, en pacientes de escorpionismo severo en Venezuela, se retrasa más de 5 horas, las complicaciones suelen ser fatales, sobre todo si se instaure un síndrome de dificultad respiratoria.

1. Borges, A, Bermingham, E, Herrera, N, Alfonzo, MJ, Sanjur, OI. Molecular systematics of the neotropical scorpion genus *Tityus* (*Buthidae*): the historical biogeography and venom antigenic diversity of toxic venezuelan species. *Toxicon* 2009; doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.011.
2. Batista, CVF, D'Suze, G, Gómez-Lagunas, F, Zamudio, FZ, Sevcik, C, Possani, LD. Proteomic analysis of *Tityus discrepans* scorpion venom and amino acid sequence of novel toxins. *Proteomics* 2006; 6: 3718-27.
3. Diego-García, E, Schwartz, EF, D'Suze, G, Román-González, SA, Batista, CVF, García, BI, Rodríguez de la Vega, RC, Possani, LD. Wide phylogenetic distribution of scorpine and long-chain β KTx-like peptides in scorpion venoms: identification of "orphan" components. *Peptides* 2007; 28: 31-37.
4. Pimenta, AM, De Marco Almeida, F, De Lima, ME, Martin-Eauclaire, MF, Bougis, PE. Individual variability in *Tityus serrulatus* (*Scorpiones, Buthidae*) venom elicited by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2003; 17: 413-18.
5. <http://ca.expasy.org/sprot/tox-prot/>
6. D'Suze G, Sevcik C, Pérez JF, Fox J. Isolation and partial characterization of a potent curarizing polypeptide from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 1997; 35:1683-90.
7. Brazón, J, Guerrero, B, Arocha-Piñango, CL, Sevcik, C, D'Suze, G. Efecto del veneno del escorpión *Tityus discrepans* sobre el tiempo de protrombina, el tiempo de trombo-plastina parcial y su actividad coagulante directa en plasma humano o fibrinógeno purificado. *Investigación clínica* 2008; 49(1): 49-58.
8. Brazón, J, D'Suze, G, D'Errico, ML, Sevcik, C, Arocha-Piñango, CL, Guerrero, B. Discreplasminin, a plasmin inhibitor isolated from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Archives of Toxicology* 2009; 83: 669-78.
9. Díaz, P, D'Suze, G, Salazar, V, Sevcik, C, Shannon, JD, Sherman, NE, Fox J. Antibacterial activity of six novel peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom. A fluorescent probe study of microbial membrane Na⁺ permeability changes. *Toxicon* 2009; 54: 802-17.
10. Dixon, WJ, Mood, AM. A method for obtaining and analyzing sensitivity data. *J Am Statist Ass* 1948; 43:109-26.
11. Sevcik, C. LD₅₀ determination: objections to the method of Beccari as modified by Molinengo. *Toxicon* 1987; 25: 779-83.
12. D'Suze, G, Corona, F, Possani, LD, Sevcik, C. HPLC purification and amino acid sequence of toxins from the muscarinic fraction of *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 1996; 34: 591-98.
13. D'Suze, G, Sevcik, C, Batista, C, Zamudio, F, Possani, L. Ardiscretin: a novel arthropod-selective toxin from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 2004; 43: 263-72.
14. D'Suze, G, Sevcik, C, Ramos, M. Presence of curarizing polypeptide and a pancreatitis-inducing fraction without muscarinic effects in the venom of the Venezuelan scorpion *Tityus discrepans* (Karsch). *Toxicon* 1995; 33: 333-45.
15. Bosmans, F, Tytgat, J. Voltage-gated sodium channel modulation by scorpion alpha-toxins. *Toxicon* 2007; 49:142-58.
16. Gordon, D, Karbat, I, Ilan, 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.
17. Tytgat, J, Chandy, KG, Garcia, LM, Gutman, GA, Martin-Eauclaire, MF, van del Walt, JJ, Possani, LD. A unified nomenclature for short chain peptides isolated from scorpion venoms: alpha-KTx molecular subfamilies. *Trends in Pharmacol Sciences* 1999; 20: 445-47.

18. Rodríguez de la Vega, R, Possani, LD. Minireview: Current views on scorpion toxins specific for K⁺-channels. *Toxicon* 2004; 43: 865-75.
19. D'Suze, G, Batista, CVF, Frau, A, Murgia, AR, Zamudio, FZ, Sevcik, C, Possani LD, Prestipino, G. Discrepin, A new peptide of the sub-family α -Ktx15, isolated from the scorpion *Tityus discrepans* irreversibly blocks K⁺-channels (IA currents) of cerebellum granular cells. *Arch Biochem Biophys* 2004; 430: 256-63.
20. Mazzei de Davila, CA, Dávila, DF, Donis, JH, Arata de Bellabarba, G, Villareal, V, Barboza, JS. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon* 2002; 40: 1339-46.
21. Guinand, A, Cortés, H, D'Suze, G, Díaz, P, Sevcik, C, González-Sponga, M, Eduarte, G. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas. *Gaceta médica* 2004; 112(2): 131-38.
22. Fletcher, MD, Possani, L, Fletcher, PL. Morphological studies by light and electron microscopy of pancreatic acinary cells under the effect of *Tityus serrulatus* venom. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 255-64.
23. Heitmeier, MR, Arnush, M, Scarim, AL, Corbett, JA. Pancreatic beta-cell damage mediated by beta-cell production of interleukin-1. A novel mechanism for virus-induced diabetes. *J Biol. Chem.* 2001; 276: 11151-58.
24. Frossard, JL, Pastor, C. Experimental acute pancreatitis: New insights into the pathophysiology. *Front Biosci* 2002; 7: 275-87.
25. Ghersy de Nieto, MT, D'Suze, G, Sevcik, C, Salazar, V, Silva, V, Urbina, H, Pardo, R. Diabetes inducida por emponzoñamiento escorpiónico grave en un lactante de un año. *Medicrit Med Crit Ven* 2004; 16: 14-19.
26. D'Suze, G, Salazar, V, Díaz, P, Sevcik, C, Azpurua, H, Bracho, N. Histopathological changes and inflammatory response induced by *Tityus* scorpion venom in rams. *Toxicon* 2004; 44: 851-60.
27. López-Puerto, R. Purificación del veneno del escorpión *Tityus ivic-nancor* y caracterización de su efecto tóxico en páncreas. Tesis de Maestría en Biología, mención Bioquímica CEA IVIC, 1999.
28. Pastor, CM, Rubia-Brandt, L, Hadengue, A, Jordan, M, Morel, P, Frossard, JL. Role of macrophage inflammatory peptide-2 in cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Lab Invest* 2003; 83: 471-78.
29. D'Suze, G, Moncada, S, González, C, Sevcik, C, Aguilar, V, Alagón, A. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumor necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. *Toxicon* 2003; 41(3): 367-75.
30. Norman, JG. The roles of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76-83.
31. Steer, ML, Meldolesi, J. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Annu Rev Med* 1988; 39: 95-105.
32. Frossard, JL, Kwak, B, Chanson, M, Morel, P, Hadengue, A, Mach, F, 2001. CD40L deficient mice are protected against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2001; 121: 184-94.
33. Frossard, JL, Saluja, A, Mach, N, Lee, H, Bhagat, L, Hadengue, A, Rubbia-Brandt, L, Dranoff, G, Steer, M. *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: 541-48.
34. Kingsnorth, A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4.

35. Ranson, JH, Roses, DF, Fink, SD. Early respiratory insufficiency in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1973; 178: 75-79.
36. Steer, ML. Classification and pathogenesis of pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 467-80.
37. Ismail, M. The treatment of the scorpion envenomation syndrome. The Saudi experience with serotherapy. *Toxicon* 1994; 32: 1019-26.
38. Ismail, M. The scorpion envenoming syndrome. *Toxicon* 1995; 33: 825-858.
39. De-Matos, IM, Talvani, A, Rocha, OO, Freire-Maia, L, Teixeira, MM. Evidence for a role of mast cells in the lung edema induced by *Tityus serrulatus* venom in rats. *Toxicon* 2001; 39: 863-67.
40. Amaral, CSF, De Resende, NA, Freire-Maia, L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* scorpion sting in children. *Am J Cardiol* 1992; 71: 242-45.
41. Amaral, CSF, Barbosa, AJA, Leite, VHR, Tafuri, WL, De Resende, NA. Scorpion sting-induced pulmonary edema: evidence of alveolocapillary membrane permeability. *Toxicon* 1994; 32: 999-1003.
42. Mathur, A, Verma, G, Gehlot, RS, Ujjwal, JS. Non cardiac pulmonary edema in scorpion bite. *J Assoc Physicians. India*. 1993; 41: 398.
43. Rahav, G, Weiss, T. Scorpion sting induced pulmonary edema. *Chest* 1990; 97: 1478-80.
44. Kawabata, K, Hagio, T, Matsuoka, S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. *Eur J Pharmacol* 2002; 451: 1-10.
45. Van de Louw, A, Jean, D, Frisdal, E, Cerf, C, d'Ortho, MP, Baker, AH, Lafuma, C, Duvaldestin, P, Harf, A, Delclaux, C. Neutrophil proteinases in hydrochloric acid- and endotoxin-induced acute lung injury: Evaluation of interstitial protease activity by *in situ* zymography. *Lab Invest* 2002; 82: 133-45.
46. 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.
47. Roumen, RMH, Hendriks, T, Vander-Ven-Jongekrijg, J. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock and severe blunt trauma: Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Am Surg* 1993; 218: 769-75.
48. Meki, ARMA, Mohey-Eldean, ZM. Serum interleukin-1 β , interleukin-6, nitric oxide and α 1- antitrypsin in scorpion envenomed children. *Toxicon* 1998; 36: 1851-59.
49. Nemerson, Y. Tissue factor and homeostasis. *Blood* 1988; 71: 1-8.
50. Goetzl, EJ, Banda, MJ, Leppert, D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol* 1996; 165: 1-4.
51. Lefkowitz, JH, Haythe, JH, Regent, N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol* 2002; 15: 699-704.
52. Tilg, H, Diehl, AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 348: 1467-76.

Escorpiones, características, distri- bución geográfica y comentarios generales

Manuel Ángel González-Sponga (†)

Individuo de número de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y
Naturales de Venezuela

Autor de correspondencia:

Gina D'Suze

Lab. de Neurofarmacología Celular

Centro de Biofísica y Bioquímica, IVIC

Apdo. 21827, Caracas 1020-A, Venezuela

Dirección electrónica: gina.dsuze@gmail.com; gdsuze@ivic.ve

Esta publicación tiene como finalidad contribuir al conocimiento de los escorpiones, en general, y, en particular, al de algunos aspectos de ellos en Venezuela y otros países. Los escorpiones habitan el planeta Tierra desde hace millones de años; éstos vieron con sus ojos miopes evolucionar al hombre y hoy día lo acompañan en toda la superficie terrestre habitada; han estado asociados con el hombre desde tiempos remotos y siempre han sido objeto de su atención.

Habitan también en Venezuela, país situado a pocos minutos geográficos del Ecuador. Esto, unido con sus diversos pisos altitudinales, con su correspondiente vegetación, suelos y clima, origina una extraordinaria diversidad biológica, tanto faunística como floral. En lo que se refiere a los arácnidos, podemos afirmar, sin duda, que buena parte les concierne.

Generalidades

Con relativa frecuencia se oye decir que los escorpiones son raros o escasos; ciertamente hay personas que no han tenido la oportunidad de ver un ejemplar vivo. Esto es razonable, ya que los habitantes de las ciudades, y aun de los pueblos, especialmente si son jóvenes, no han tenido la oportunidad de conocerlos, como parte de la fauna doméstica de las viejas casas con techos de caña amarga y paredes de bahareque; éstos eran un excelente refugio para los escorpiones, los cuales abundaban en las habitaciones humanas.

Ocurrió una fumigación masiva con DDT, la cual se realizó hace aproximadamente 50 años, y otras fumigaciones no menos violentas, las cuales destruyeron los escorpiones domiciliarios; este tratamiento no estaba dirigido contra ellos, pero sufrieron los efectos; al mismo tiempo fueron destruidas las arañas y cucarachas. Ambos grupos han regresado en forma masiva, sin control, porque los escorpiones eran sus principales predadores y ellos no tienen prisa en regresar; esto es parte de sus hábitos. Además, disponen de tiempo infinito... ¿qué apuro pueden tener unos seres que se han distribuido sobre el planeta en tantos millones de años? Pueden regresar a las poblaciones con toda calma, y ya lo están haciendo.

Regresan por muchas vías. La principal está relacionada con la actividad humana: se les transporta desde los campos, en los racimos de cambures y plátanos, en huacales y sacos, y en cualquier objeto, durante los cambios de domicilio. Es el hombre quien invade el territorio de los escorpiones; con el crecimiento de las ciudades y urbanizaciones destruimos su hábitat, pero ellos no se marchan. Además, tienen dos buenas condiciones para sobrevivir: son resistentes a condiciones extremas y son prolíficos.

En el campo abundan más de lo que podemos imaginar. De ordinario, sin buscarlos, raramente vemos algún ejemplar, pero cuando se tiene entrenamiento terminamos por encontrar poblaciones numerosas, como por ejemplo: 30 ejemplares de *Tityus funestus* en la carretera que conduce al hotel La Montaña, en los alrededores de la población La Grita, en el estado Táchira, o bien, 60 ejemplares de *Microtityus joseantonioi*, más 410 de *Rhopalurus laticauda* en la carretera situada entre las poblaciones de Uchire y Sabana de Uchire, estado Anzoátegui; 120 ejemplares de *Chactas laevipes* en los alrededores de El Junquito, DF. Los anteriores son ejemplos de abundancia. Véase ahora un ejemplo

de abundancia en un área relativamente pequeña, como es la ciudad de Caracas, donde habitan ejemplares de dos familias, seis géneros y 11 especies.

Familia Chactidae

Broteochactas gollmeri

Chactas gansi

Chactas laevipes

Familia Buthidae

Ananteris sp.

Centruroides gracilis

Rhopalurus laticauda

Tityus clathratus

Tityus discrepans

Tityus isabelceciliae

Tityus lancinii

Tityus melanostictus

Dos de estas especies son particularmente peligrosas para el ser humano:

Tityus discrepans y

Tityus isabelceciliae.

Hay quienes creen que derivaron de los gigantostráceos, artrópodos marinos, pero su origen es objeto de controversia; otros creen que ambos grupos tienen un ancestro común. Tampoco hay acuerdo sobre si su origen es acuático o terrestre. Si hay algo indiscutible, es su existencia durante los últimos cuatrocientos millones de años. Los escorpiones poseen un exoesqueleto relativamente duro; esto ha facilitado los procesos de fosilización. Aun cuando no se dispone de muestras abundantes, y muchas de éstas son fragmentarias, se tiene material significativo desde el Silúrico y el Devónico, en las cuales su forma era muy parecida a la que poseen actualmente. Por supuesto, debieron existir desde mucho antes, por el grado de desarrollo que presentan los fósiles más antiguos. Actualmente se conocen fósiles de 48 familias, 66 géneros y 90 especies.

Origen

Con bastante frecuencia se pregunta qué diferencia hay entre escorpión y alacrán. Algunos afirman, muy seguros, que son dos animales diferentes; trataremos de aclarar lo que es sólo un problema de semántica y no de diferencia biológica. Comenzaremos

El nombre

por el origen del nombre escorpión, el cual, en griego, es *skorpios*. De esta lengua pasa al latín *scorpio-scorpionis*. Autores antiguos, como Aristóteles (326-384 a.C.), en su obra *Historia Animalium*, y Platón (429-347 a.C.) los nombran como escorpiones; también más cerca de nosotros Carlos Linneo, en *Sistema Naturae* (1758, p. 624), usa este nombre. Del año 1251, según J. Corominas (1976, p. 35), hay una cita en árabe: *aqrab*; este nombre en España se transforma en "alacrán". El nombre alacrán pasa al Nuevo Mundo y es el que se usa comúnmente. Al fin, el mismo grupo animal con dos nombres.

Los indígenas venezolanos los designan con otros nombres; por ejemplo, los pemones de la Gran Sabana los nombran *marites* y los panare, al sur de Caicara del Orinoco, los nombran *cayooca*. Recientemente, dos nombres comunes, alacrán y cayoooca, han pasado a la terminología científica y son ahora el nombre de dos géneros: *Alacran* Francke, 1982 y *Cayooca* González-Sponga, 1996.

Características morfológicas

Los escorpiones son artrópodos quelicerados, uno de los 10 órdenes en los cuales se divide la clase arácnidos. El organismo de los escorpiones está cubierto por un exoesqueleto, constituido principalmente por queratina, el cual está formado por placas y segmentos de diversas formas y espesor, unidos por tejido conjuntivo, los cuales le dan el aspecto externo inconfundible propio de este orden. Los escorpiones están divididos en tres regiones: prosoma o cefalotórax, mesosoma o abdomen y metasoma o cauda (Figura 1).

Prosoma Está cubierto por una placa de forma trapezoidal; es el llamado caparazón, sobre el cual están situados los ojos medianos y dos grupos de ojos laterofrontales, cuyo número varía entre dos y cinco. En algunos géneros, dos de éstos son vestigiales; la superficie del caparazón posee surcos, de diverso ancho y longitud, y carenas formadas generalmente por gránulos; el tegumento de fondo puede ser liso o coriáceo (Figura 1). El lado ventral está cubierto por las coxas de los pedipalpos, de las patas ambulatorias y los procesos maxilares; bajo el borde frontal están situados los quelíceros (Figura 2).

Mesosoma El dorso está cubierto por siete tergitos; son placas transversas, generalmente lisas o granulosas, poseen carenas longitudinales y transversas, siendo estas características más acentuadas en el

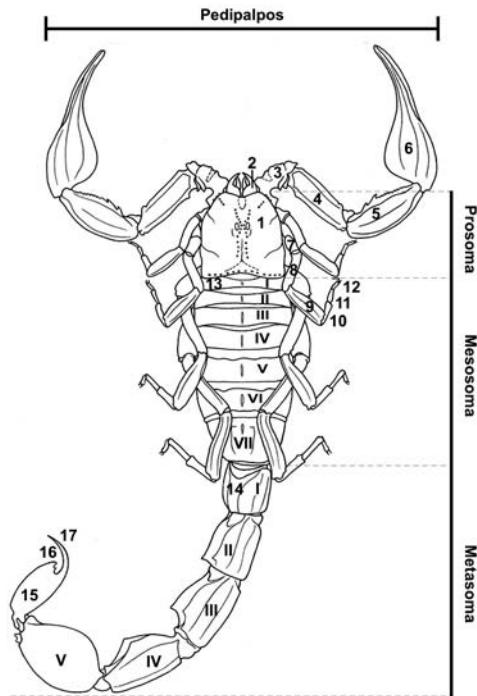


Figura 1

Vista dorsal.

1. Prosoma.
2. Quelíceros.
3. Trocánter del pedipalpo.
4. Fémur.
5. Tibia.
6. Quela.
7. Trocánter de las patas.
8. Fémur.
9. Tibia.
10. Pretarso.
11. Basitarso.
12. Telotarso.
13. Mesosoma (Tergitos I a VII).
14. Segmentos caudales I a V.
15. Telson.
16. Tubérculo subaculear.
17. Aculeo.

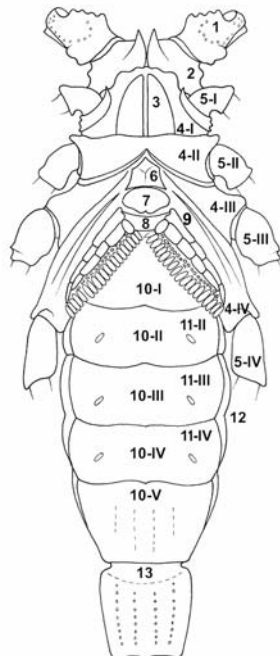


Figura 2

Vista ventral.

1. Trocánter del pedipalpo.
2. Coxa de los pedipalpos.
3. Procesos maxilares.
4. I a IV coxas de las patas ambulatorias.
5. I a IV trocánteres de las patas ambulatorias.
6. Esternón.
7. Opérculo genital.
8. Placa pectínea.
9. Lamelas marginales.
10. Esternitos I a V.
11. Estigmas II a IV.
12. Pleura.
13. Segmento caudal I.

tergito VI (Figura 1). En el lado ventral del mesosoma se encuentra el esternón e, inmediatamente detrás, la abertura genital, cubierta por una o dos lamelas genitales. A ésta le sigue la placa pectínea, en cuyos lados se insertan los dos órganos sensoriales, denominados peines; el resto del lado ventral del mesosoma está cubierto por los esternitos; son cinco placas transversas, las cuales poseen escasa ornamentación; entre el I y IV esternito hay en cada lado un estigma o abertura respiratoria. Los tergitos y esternitos están unidos lateralmente por una pleura distensible (Figura 2).

- Metasoma** Es la región caudal, formada por cinco segmentos anulares, y en el extremo está situado el telson con las glándulas productoras de veneno. Los segmentos caudales poseen un surco dorsal de diversa acentuación y carenas longitudinales lisas o granulosas, según el segmento. El telson es un segmento cuya forma varía entre ovoide y subesférica; posee un aguijón debajo del cual puede o no haber un tubérculo (Figura 1).
- Quelíceros** Son las extremidades masticadoras. Constituyen las paredes laterales de la abertura bucal y tienen tres partes: las dos distales forman la pinza, en el extremo hay dos dedos, el fijo y el móvil, ambos poseen denticulos internos y abundantes cerdas que permiten retener los fluidos producidos durante la masticación. La parte basal del quelícero está dividida internamente por un área articular que permite la movilidad del conjunto (Figura 1).
- Pedipalpos** Son las extremidades prensoras. Las utiliza el escorpión para la captura y retención de la presa con la cual se alimenta. Están formadas por los siguientes segmentos: coxa, trocánter, fémur, tibia, quela y dedo móvil. Las coxas son el segmento basal de los pedipalpos, participan también en la formación del área prebucal; el trocánter permite la movilidad del pedipalpo; fémur y tibia son segmentos recorridos por carenas dorsales, laterales y ventrales, poseen abundante ornamentación intercarenal; la quela es un segmento de forma variada, con una parte basal, o sea la mano, y en el extremo distal un dedo fijo y otro móvil; ambos dedos están recorridos internamente por filas de denticulos, cuya forma y distribución es variable. Sobre el fémur, la tibia, la mano de la quela y el dedo fijo están distribuidos los órganos sensoriales, denominados tricobotrias (Figura 1).

Son cuatro pares. Están formadas por los siguientes segmentos: coxa, trocánter, fémur, tibia, pretarso, basitarso y telotarso; los segmentos basales son las coxas, están situadas en el lado ventral del prosoma, aumentan en longitud entre la I y la IV; los fémures y las tibias son aplanados y poseen carenas formadas por espinas o por gránulos; los segmentos tarsales tienen carenas lisas o filas formadas por denticulos muy pequeños; el telotarso está recorrido ventralmente por una fila de espinas o cerdas; en el extremo distal están las uñas, arriba el proceso tarsal y abajo una uña falsa; hay algunas espinas grandes en la articulación del basitarso con el telotarso (figuras 1 y 2).

Patatas ambulatorias

Es una placa situada entre las coxas II y IV. Aun cuando pertenece al mesosoma penetra en el lado ventral del prosoma; en las especies de Venezuela puede tener forma subtriangular o hexagonal, según la familia a la cual pertenezca; posee un surco mediano profundo y dos oblicuos poco acentuados (figuras 1 y 2).

Esternón

Está situado inmediatamente debajo del esternón y varía según el sexo. Al levantar las lamelas operculares se observa la fenda genital, en el caso de las hembras, o la presencia de los estilos genitales, los cuales están situados en cada lado en los ejemplares machos. Las lamelas operculares son generalmente pares, tienen forma triangular, con los ángulos redondeados; hay casos en que son únicas y los bordes son redondeados (figuras 1 y 2).

Abertura genital y opérculo

Son dos. Se unen al cuerpo mediante la placa pectínea. Están formados por la unión de dos filas de lamelas de diverso tamaño y forma variable, según la especie y el sexo; en el borde inferior de la fila mediana hay unas lamelas triangulares muy pequeñas, son los fulcros e intermedio; en ellos se apoyan, en posición perpendicular, los dientes pectíneos; en la parte frontal de éstos hay un área con estructuras sensoriales muy pequeñas, llamadas sencillas. El número de dientes pectíneos varía desde tres o cuatro, en especies de la familia Chactidae, hasta 34 en *Centruroides gracilis* (Buthidae). Estos órganos han sido considerados quimiotáxicos, o bien, órganos del equilibrio (Figura 3).

Peines

Algunas especies de escorpiones emiten sonidos de difícil audición; los producen al frotar entre sí partes del cuerpo que tienen

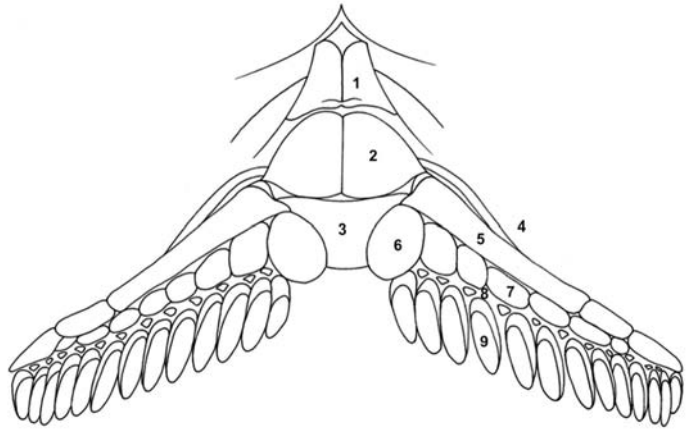
Órganos estriduladores

gránulos, cerdas o estrias. Especies del género *Rhopalurus* producen sonidos al frotar los peines con estructuras que posee el esternito I.

Figura 3

Peines.

1. Esternón.
2. Opérculo genital.
3. Placa pectínea.
4. Peines.
5. Lamelas marginales.
6. Lamela basal.
7. Lamelas medianas.
8. Fulcro.
9. Dientes pectíneos.



Alteraciones morfológicas

Teratogenia

Son anomalías presentes desde el nacimiento, como es el caso de un *Centruroides gracilis* de La Guaira, el cual tiene duplicados el V segmento caudal y el telson; o bien, un ejemplar del género *Tityus* de Caracas, con siete segmentos caudales, cuando lo normal es que tengan cinco, y sustituyendo al telson hay una extraña formación espinosa; éstos son dos casos muy significativos, pero sólo parte del fenómeno, pues se han detectado numerosos ejemplares con alteraciones en diversas partes del cuerpo y las extremidades, excepto los tergitos; sólo habría que determinar si son casos de teratogenia o simples malformaciones.

Regeneración

No está probado que los escorpiones puedan regenerar partes de su cuerpo o extremidades, pero sí tenemos algunos casos en los cuales hay evidencia de regeneración no de una pata, pero sí de un segmento.

Traumatismos

Numerosos escorpiones presentan regiones con severos daños, en especial los pedipalpos, las patas y el telson; varían desde la pérdida de un segmento hasta la totalidad de la extremidad. Encontramos también un área cicatrizal de color pardo intenso o negro; el aguijón del telson con frecuencia está truncado.

Los ejemplares que poseen una fila de cerdas muy cercanas entre sí en el borde ventral de los telotarsos, al caminar durante la temporada lluviosa por suelos arcillosos retienen parte de ésta en las cerdas lo cual, unido con la humedad, produce la descomposición del tegumento y la subsiguiente pérdida del segmento.

Putrefacción

Está formado por un protocerebro y un par de ganglios para cada segmento corporal; es el menos cefalizado en los órdenes de arácnidos; los 10 y nueve pares de ganglios están distribuidos de la siguiente forma: seis en el prosoma, éstos inervan los apéndices, músculos, peines y pulmones; los ocho del mesosoma están relacionados con el intestino, el corazón y los tegumentos; los cinco del metasoma inervan los segmentos caudales y el telson con la glándula secretora del veneno.

Características anatómicas

Sistema nervioso

Posee tres regiones poco diferenciables: el intestino anterior, medio y posterior; el intestino anterior se divide en boca, faringe y esófago, la boca se encuentra entre las coxas de los pedipalpos, comunica inmediatamente con la faringe; el esófago es la parte que aspira los jugos alimenticios derivados de la maceración de los tejidos; en el intestino medio se realiza propiamente la digestión, éste y el intestino posterior forman parte de un largo tubo que recorre el mesosoma y el metasoma, el cual se abre al exterior, en medio de cuatro papilas anales, situadas en el extremo ventrodistal del V segmento caudal.

Aparato digestivo

Hay cuatro pares de pulmones. Están adosados a la pared interna de los esternitos I a IV; cada uno se abre al exterior por un estigma que puede tener forma oblonga o subrecta. Los pulmones son en libro, se les llama así por las láminas paralelas, las cuales semejan las hojas de un libro; en las paredes de éstas circula la hemolinfa y es donde se realiza el intercambio gaseoso propio de la respiración; la entrada y salida del aire es producida por un músculo situado en la parte posterior del pulmón. Los escorpiones necesitan muy poco oxígeno.

Aparato respiratorio

Es muy desarrollado y complejo; el corazón tiene la apariencia de un gran vaso longitudinal, adosado ventralmente a la línea sagi-

Aparato circulatorio

tal de los tergitos; la estructura del corazón es muscular y está formada por fibras anulares y longitudinales; la cavidad interna está cubierta por tejido conjuntivo, rodeado por el pericardio, el cual produce la diástole; el número de contracciones del corazón varía según la especie y el grado de excitación a que esté sometido el ejemplar; es posible observar las contracciones a través de los tergitos en ejemplares que recientemente han sufrido la ecdisis. Del corazón se derivan venas y arterias, y también hay espacios lagunares. La sangre o hemolinfa es un líquido verde azulado débil. El pigmento respiratorio tiene como componente básico el cobre; posee tres tipos de leucocitos y propiedades tóxicas. Para la observación directa de la hemolinfa, ésta se puede obtener de ejemplares vivos introduciendo una aguja hipodérmica a través del tegumento conectivo presente entre los tergitos III y IV, así se tiene acceso directo al corazón; la extracción de hemolinfa produce poco efecto sobre el ejemplar, el cual se recupera con prontitud. El lugar donde se introdujo la aguja puede continuar perdiendo hemolinfa, esto se evita bloqueando la abertura con una gota de colodión.

Glándulas secretoras de veneno	Están situadas en el interior del telson. Son pares y están recubiertas internamente por células epiteliales secretoras, células de sostén y una cubierta muscular; la secreción se vierte al lumen y es expulsada por los canales eyaculadores, los cuales desembocan en los lados y detrás del extremo del aguijón.
Otras glándulas	Existen también las glándulas linfáticas, los nefrocitos y los tubos de Malpihi.
Fluorescencia	El exoesqueleto de los escorpiones se hace fluorescente cuando se le somete a la luz ultravioleta. Este efecto es detectable a varios metros de distancia; los ejemplares de color amarillo o pardo se ven fluorescentes blanco luminoso y los ejemplares negros se observan verdes.
Órganos sensoriales	Hasta ahora sólo existe en Venezuela una especie anoptalma; las restantes tienen dos ojos medianos sobre el tubérculo mediano del prosoma y un grupo de ojos pequeños sobre el ángulo lateroanterior; los medianos son los más desarrollados; poseen cristalino, humor vítreo, retina y postretina. Las células de la retina son cur-

vas en su extremo distal. Los ojos laterales tienen cristalino; falta el humor vítreo y las células de la retina son rectas. La visión de los escorpiones es bastante limitada, debido a la misma estructura de los ojos y por sus hábitos nocturnos. Se valen de las tricobotrias para la detección de las presas con las cuales se alimentan.

Son órganos sensoriales anemotáxicos, claramente distinguibles en las especies de las familias Chactidae, Diplocentridae y Scorpioniidae. Están distribuidas según patrones regulares por los segmentos de los pedipalpos, excepto en el dedo móvil; son cerdas largas, cilíndricas, flexibles, las cuales están implantadas en el fondo de una cúpula invertida, donde se comunican con la red nerviosa; el borde externo de la cúpula es circular y no entra en contacto con la cerda. En los bordes internos ésta tiene una red trabecular. Por su invarianza ontogenética, las tricobotrias son útiles para separar categorías sistemáticas. Hay también otros órganos sensoriales de los cuales se tiene poco conocimiento funcional, son las macroquetas, microquetas y los órganos liriformes.

Tricobotrias

Los escorpiones se alimentan con animales vivos: arañas, grillos, cucarachas, mariposas, quilópodos, etc. Los capturan usando los pedipalpos y los inmovilizan y les dan muerte rápidamente inyectándoles veneno, el cual es muy activo en relación con los artrópodos. Lo emplean con mayor frecuencia las especies que tienen las quelas débiles y a su vez veneno muy activo; así se protege el escorpión de la acción de la presa durante la captura de ésta, siendo dicha presa, en muchos casos, de mayor tamaño y con capacidad defensiva. Algunas especies, como las del género *Broteas*, tienen las quelas grandes y fuertes; entonces trituran a su presa y usan el veneno con escasa frecuencia, ya que además es poco activo. Mastican a la presa con los quelíceros y al mismo tiempo segregan jugo digestivo, el cual actúa durante la maceración de los tejidos; el escorpión sólo absorbe el material líquido y desecha los restos sólidos. Los escorpiones pueden permanecer largo tiempo sin alimentarse, incluso meses.

Alimentación y predadores

Los alacranes tienen numerosos enemigos; son predadores pero pueden convertirse en predados, y esto ocurre entre ellos mismos: los ejemplares grandes se comen a los pequeños. También los devoran gallinas, guacharacas, zorros, murciélagos, arañas, cachicamos... En general los predadores son nocturnos,

porque están relacionados con la actividad de los escorpiones, salvo las guacharacas y gallinas, las cuales escarban el suelo o remueven la hojarasca y así los detectan. El ser humano también es predador de los escorpiones; se tiene conocimiento de grupos indígenas que los usan como alimento, con la ventaja de la inactividad del veneno por vía oral o de que éste se descompone por la acción del cocimiento. En otros casos son predados por vía indirecta, pues son incapaces de liberarse cuando se enredan en las telas de las arañas y entonces son víctimas de éstas, aun cuando sean pequeñas: un *Tityus discrepans* retenido por un solo hilo estaba siendo devorado por un *Latrodectus geometricus* a través del tejido conjuntivo que une los tergitos; otro fue encontrado muerto en las mismas circunstancias.

Dimorfismo sexual

Está presente en todas las especies, con mayor o menor acentuación. En general, sigue el mismo patrón en las especies de cada género; por ejemplo, en el género *Chactas* todos los ejemplares machos tienen los pedipalpos con los segmentos largos y estrechos y los peines grandes; al contrario de los ejemplares hembras, los cuales tienen los pedipalpos robustos y los peines pequeños. Los machos de las especies del género *Tityus* generalmente tienen la mano de la quela globosa y el metasoma largo; en las hembras la quela es estrecha y el metasoma corto, con la excepción de *Tityus nematochirus*, en los cuales son a la inversa. En otros géneros el dimorfismo es menos acentuado, pero con cuidadosa observación se encuentran las diferencias: ornamentación de los tergitos, número de dientes pectíneos, longitud y forma de los segmentos caudales, forma del telson, etc. Para determinar el sexo se examina la abertura genital: al levantar las lamelas genitales se observa en los ejemplares machos los dos estilos genitales, o bien, la funda genital en las hembras; en caso de no poder obtener buena información se procede a hacer un corte en la pleura que une los tergitos con los esternitos, a nivel del I a III tergito, y se busca el órgano paraxial, el cual es propio sólo de los ejemplares machos.

Reproducción

Los escorpiones son animales insociables; rara vez entran en contacto pacífico. Una de estas veces es durante la llamada danza nupcial, la cual es el preludio de la fecundación; el ejemplar macho inicia la acción, tomando a la hembra con los pedipalpos por cualquier parte del cuerpo o las extremidades. Posteriormente

te cambia de posición, hasta que ambos ejemplares quedan juntos, unidos por los dedos de las quelas; luego se inicia la danza, la cual puede durar desde pocos minutos hasta horas: ambos ejemplares van hacia delante, atrás o a los lados, desplazándose por un espacio amplio; luego se detienen y el ejemplar macho sufre vibraciones, durante las cuales expulsa el espermatóforo por la abertura genital y lo fija al suelo mediante un pegamento; este órgano queda en posición oblicua y en el extremo superior contiene los espermatozoides. Al mismo tiempo, el ejemplar hembra abre las valvas genitales y deja expuesta la funda genital. El macho la atrae, haciéndola pasar sobre el espermatóforo, y así recibe los espermatozoides; dicha acción se repite varias veces y finalmente los ejemplares se separan. Después de la fecundación, la abertura genital de la hembra será bloqueada por una masa cerosa, es el espermatocleitrum; la hembra conservará espermatozoides para dar origen a varios partos.

El parto ocurre generalmente durante la noche; el ejemplar adquiere una posición defensiva, levanta los pedipalpos y curva la cola. Al mismo tiempo se alza sobre las patas III y IV, mientras que con las patas I y II hace una cesta para recibir a los recién nacidos; éstos nacen envueltos en el corion y la forma corporal es poco definida. En apariencia son ovovivíparos, pero pronto se deshacen del corion y comienzan a subir por las patas de la madre hasta situarse en el dorso de ésta, donde permanecerán entre 18 y 27 días. Durante este tiempo se alimentarán del vitelo que tiene su cuerpo; también ocurre la primera ecdisis y es entonces cuando adquieren la forma de un verdadero escorpión y cuando aparecen las tricotrias; luego abandonan a la madre para hacer vida libre.

Después de la primera muda, ocurrida sobre el dorso de la madre, durante el desarrollo los escorpiones deben cambiar varias veces el exoesqueleto, como consecuencia del crecimiento, y producir uno nuevo; en ese intermedio, durante varias horas el escorpión yace completamente indefenso frente a cualquier predador, porque todo su cuerpo queda completamente flácido; por esto, previo a la muda busca un refugio que le dé protección. Entre el nacimiento y el ser adulto los ejemplares tienen seis o siete mudas y siete u ocho estadios, aunque puede variar según la especie. Si examinamos una serie de exoesqueletos de un mismo ejemplar se encuentra que no son iguales en tamaño, por supuesto, y que

Desarrollo ontogenético

presentan características propias en las carenas y gránulos; incluso se adquieren y se pierden características, sólo las tricobotrias permanecen constantes. Los cristalinos de los ojos cambian junto con el exoesqueleto.

Resistencia a factores extremos

Los escorpiones han logrado resistir a los cambios ocurridos durante el tiempo de su existencia sobre la Tierra; quizá podamos tener idea de su capacidad de resistencia si conocemos algunas de sus características actuales: cuando se realizaron las primeras explosiones atómicas se encontró que resistían no al efecto mecánico, pero sí a los altos niveles de radiación; posteriormente, en el laboratorio, se comprobó esta capacidad: poseen gran resistencia a las radiaciones cuyos efectos son mortales. En estas experiencias fueron irradiados con 60 Co. A manera de comparación, la DL_{50} para el ser humano es de 600 rad, mientras que para los escorpiones la DL_{50} es entre 60 000 y 90 000 rad. Si bien esta característica es fuera de serie, también hay otras no menos interesantes: pueden soportar temperaturas extremas, cercanas a 0 °C y tan altas que durante el verano se colectan ejemplares muy deshidratados, con pérdida de la capacidad de movimiento, aparentemente muertos; puestos en un ambiente saturado de humedad vuelven a estar activos en pocas horas. Soportan largos ayunos: un ejemplar hembra grávida del género *Ananteris* permaneció durante 59 días sin agua ni alimento, durante este tiempo reabsorbió los embriones. Sobreviven a la oclusión de siete de los ocho estigmas respiratorios y siguen viviendo después de sustituirles la hemolinfa con suero fisiológico. Resisten la acción de las bacterias, tanto las que infectan a otros artrópodos como las que infectan al ser humano.

Biogeografía

Familia Chactidae
Pocock, 1893

Género *Auyantepuia*
González-Sponga, 1978

Auyantepuia scorzai (Dagert, 1957).

Habita las estribaciones del Auyantupui, a 1 500 m de altitud, en las sabanas y el bosque tropófilo de altura (Figura 4); sólo tiene una especie: *A. scorzai*, la cual estuvo asignada al género *Broteochactas* (Figura 5) hasta 1978.

Género *Broteas*
Koch, 1843

Broteas camposi González-Sponga, 1972.
Broteas cataniapensis González-Sponga, 1997.

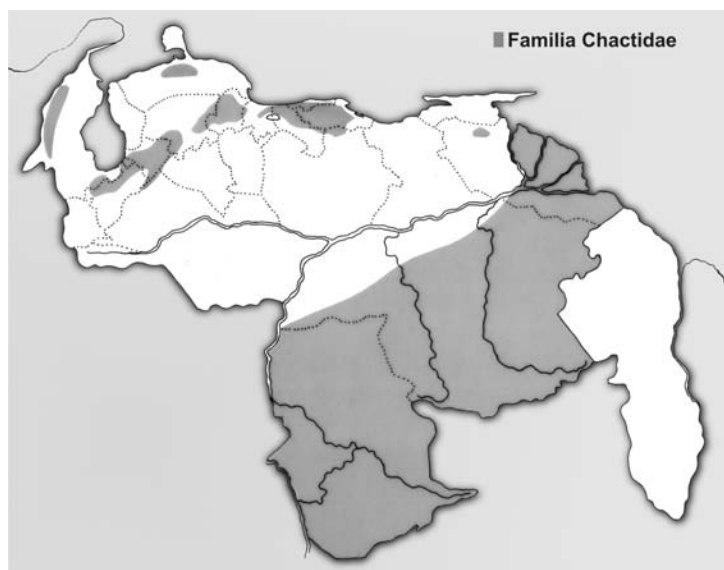


Figura 4
Distribución de la familia
Chactidae.



Figura 5
Localidades típicas.

1. *Auyantepuia scorzai*.
2. *Broteas cataniapensis*.
3. *B. cunucunumensis*.
4. *B. dasilvai*.
5. *B. humboldti*.
6. *B. libinallyi*.
7. *B. lichy*.
8. *B. mawarinumensis*.
9. *B. mingueti*.
10. *B. muñoz*.
11. *B. noguerai*.
12. *B. perezramirezi*.
13. *B. rionegroensis*.
14. *B. sanabriai*.
15. *B. wilmeri*.

Broteas cunucunumensis González- Sponga, 1984.

Broteas dasilvai González-Sponga, 1978.

Broteas humboldti González-Sponga, 1980.

Broteas libinallyi González-Sponga, 1978.

Broteas lichyi González-Sponga, 1980.

Broteas mawarinumensis González-Sponga, 1991.
Broteas mingueti González-Sponga, 1973.
Broteas Muñoz González-Sponga, 1997.
Broteas noguerai González-Sponga, 1993.
Broteas perezramirezi González-Sponga, 1996.
Broteas rionegroensis González-Sponga, 1996.
Broteas sanabriai González-Sponga, 1997.
Broteas wilmeri González-Sponga, 1980.

Se distribuyen por los estados Amazonas, Bolívar y Delta Amacuro. En el estado Bolívar desde aproximadamente 100 km al sur del río Orinoco, o sea, el área ocupada por la sabana llanera; habita el bosque pluvial, nublado, tropófilo y las sabanas de altura en los flancos de los tepui; en la Gran Sabana se les colecta en los bosques tropófilos de hondonada; habita en altitudes entre 160 y 1 300 m; tiene 15 especies (Figura 5).

Género *Broteochactas*
 Pocock, 1893

Broteochactas bariensis González-Sponga, 1991.
Broteochactas bilbaoi González-Sponga, 1978.
Broteochactas bruzuali González-Sponga, 1980.
Broteochactas caroniensis González-Sponga, 1996.
Broteochactas colombiensis González-Sponga, 1976.
Broteochactas efreni González-Sponga, 1978.
Broteochactas eliasilvai González-Sponga, 1980.
Broteochactas garciai González-Sponga, 1978.
Broteochactas gollmeri Karsch, 1879.
Broteochactas guaiquinimensis González-Sponga, 1997.
Broteochactas jaspei González-Sponga, 1993.
Broteochactas josemanueli González-Sponga, 1992.
Broteochactas kjellesvigi González-Sponga, 1974.
Broteochactas leoneli González-Sponga, 1978.
Broteochactas neblinensis González-Sponga, 1991.
Broteochactas orinocensis Scorza, 1954.
Broteochactas panarei González-Sponga, 1980.
Broteochactas paoensis González-Sponga, 1996.
Broteochactas racenisi González-Sponga, 1975.
Broteochactas riopiñensis González-Sponga, 1992.
Broteochactas ruizpittoli González-Sponga, 1993.
Broteochactas sanmartini González-Sponga, 1974.
Broteochactas santanai González-Sponga, 1978.

Broteochactas sarisariñamensis González-Sponga, 1985.
Broteochactas simarawochensis González-Sponga, 1980.
Broteochactas verai González-Sponga, 1993.
Broteochactas yekuanae González-Sponga, 1984.

Se distribuyen por los estados Amazonas, Delta Amacuro y Bolívar, desde 100 km al sur del río Orinoco; al sur del estado Monagas se les colecta en el bosque de galería del río Urao; habitan también en la Cordillera de la Costa, alrededor de Caracas y en la Cordillera Oriental. Los *Broteochactas* habitan también en Trinidad y Tobago; esto es explicable, porque hay influencia amazónica mediante el río Orinoco (Figura 6).



Figura 6

Localidades típicas.

1. *Broteochactas bariensis*.
2. *Br. bilbaoi*.
3. *Br. bruzualii*.
4. *Br. caroniensis*.
5. *Br. efreni*.
6. *Br. eliasilvai*.
7. *Br. garciai*.
8. *Br. gollmeri*.
9. *Br. guaiquinimensis*.
10. *Br. jaspei*.
11. *Br. josemanueli*.
12. *Br. kjellesvigi*.
13. *Br. leoneli*.
14. *Br. neblinensis*.
15. *Br. orinocensis*.
16. *Br. panarei*.
17. *Br. paoensis*.
18. *Br. racenisi*.
19. *Br. riopitensis*.
20. *Br. rui-pittoli*.
21. *Br. sanmartini*.
22. *Br. santanai*.
23. *Br. sarisariñamensis*.
24. *Br. simarawochensis*.
25. *Br. verai*.
26. *Br. yekuanae*.

Cayooca venezuelensis González-Sponga, 1996.

Habita en las adyacencias del río Mawurinuma en la base del tepui "La Neblina", en el estado Amazonas (Figura 7).

Chactas alarconi González-Sponga, 2003.
Chactas barbacoensis González-Sponga, 1987.
Chactas campoeliasensis González-Sponga, 2006.
Chactas chabasquensis González-Sponga, 2007.

Género *Cayooca*
 González-Sponga, 1996

Género *Chactas*
 Gervais, 1844

Chactas choroniensis González-Sponga, 1978.
Chactas ferruginosus González-Sponga, 1982.
Chactas gansi González-Sponga, 1974.
Chactas gestroi Kraepelin, 1912.
Chactas guinandcortesi González-Sponga, 2003.
Chactas interpuncta González-Sponga, 1987.
Chactas laevipes Karsch, 1879.
Chactas latuffi González-Sponga, 1975.
Chactas maimirensis González-Sponga, 2007.
Chactas marinae González-Sponga, 1987.
Chactas platillonensis González-Sponga, 2007.
Chactas rogelioi González-Sponga, 1972.
Chactas setosus Kraepelin, 1912.
Chactas simoni Pocock, 1893.
Chactas tumaquensis González-Sponga, 2007.
Chactas vanbenedeni Gervais, 1844.
Chactas viloriai Rojas-Runjaic, 2004.
Chactas yupai González-Sponga, 1994.

Figura 7

Localidades típicas.

1. *Cayooca venezuelensis*.
2. *Chactas barbacoensis*.
3. *Ch. choroniensis*.
4. *Ch. ferruginosus*.
5. *Ch. gansi*.
6. *Ch. gestroi*.
7. *Ch. interpuncta*.
8. *Ch. laevipes*.
9. *Ch. latuffi*.
10. *Ch. marinae*.
11. *Ch. rogelioi*.
12. *Ch. simoni*.
13. *Ch. setosus*.
14. *Ch. yupai*.



Están distribuidos por los sistemas montañosos de la Costa, los Andes de Mérida y Trujillo, la Sierra de Barbacoas, la Serranía de Perijá y San Luís. En algunas áreas de la Cordillera de la Costa,

donde la actividad agrícola ha destruido los bosques, se encuentran refugiados cerca de las vías de agua y el bosque tropófilo rodeado por sabanas adventicias (Figura 7).

Chactopsis anduzei González-Sponga, 1982.
Chactopsis barajuri González-Sponga, 1982.
Chactopsis coriaceo González-Sponga, 1991.
Chactopsis siapaensis González-Sponga, 1991.
Chactopsis sujirima González-Sponga, 1982.

Género *Chactopsis*
Kraepelin, 1912

Este género es típicamente amazónico; habita el bosque pluvial y las sabanas. Se distribuye por el estado Amazonas, hacia el norte hasta los alrededores de Puerto Ayacucho y San Juan de Manapiare; en el estado Bolívar sólo ocupa los alrededores de Sante Elena de Uairén. Habita entre los 700 y 900 m de altitud (Figura 8).

Hadrurochactas machadoi González-Sponga, 1993.
Hadrurochactas odoardo González-Sponga, 1985.
Hadrurochactas schaumii Karsch, 1880.

Género *Hadrurochactas*
Pocock, 1893

Fue descrito originalmente de Guyana, con una especie: *H. schaumii*, cuya distribución se extiende a la Sierra de Imataca, en Venezuela; posteriormente han sido descritas dos especies. Habitan entre los 700 y 1 600 m de altitud (Figura 8).

Taurepania manisapanensis González-Sponga, 1992.
Taurepania porosus Pocock, 1900.
Taurepania trezzii Vignoli y Kovarik, 2003.
Taurepania verneti González-Sponga, 1992.
Taurepania vestigialis González-Sponga, 1978.

Género *Taurepania*
González-Sponga, 1978

El género fue creado convirtiendo en especie tipo a *Broteochactas porosus* Pocock, 1900. Habitan en el estado Bolívar, en altitudes que varían entre 800 y 2 810 m (Figura 8).

Teuthaustes adrianae González-Sponga, 1975.
Teuthaustes akanañensis González-Sponga, 1984.
Teuthraustes carmelinae Scorza, 1954.
Teuthraustes maturaca González-Sponga, 1991.
Teuthraustes reticulatus González-Sponga, 1991.

Género *Teuthaustes*
Simon, 1879

Habitan el bosque pluvial del río Ugueto y el tepui "La Neblina"; es un género típicamente amazónico. Su distribución hasta ahora está limitada al sur del estado Amazonas, entre los 700 y 1 600 m (Figura 8).

Figura 8

Localidades típicas.

1. *Chactopsis anduzei*.
2. *Chactopsis barajuri*.
3. *Chactopsis coriaceo*.
4. *Chactopsis siapaensis*.
5. *Chactopsis sujirima*.
6. *Hadrurochactas machadoi*.
7. *Hadrurochactas odoardi*.
8. *Taurepania manisapaensis*.
9. *Taurepania porosus*.
10. *Taurepania verneti*.
11. *Taurepania vestigialis*.
12. *Teuthraustes adrianae*.
13. *Te. akanañensis*.
14. *Te. carmelinae*.
15. *Te. matoraca*.
16. *Te. reticulatus*.
17. *Vachoniochactas amazonico*.
18. *Vachoniochactas lasallei*.



Género *Vachoniochactas*
González-Sponga, 1978

Vachoniochactas amazonico González-Sponga, 1991.
Vachoniochactas lasallei González-Sponga, 1978.

Este género tiene una distribución disjunta. Sólo se conocen dos especies, una del estado Bolívar y otra del estado Amazonas. Habitan en altitudes comprendidas entre los 700 y 800 m (Figura 8).

Familia Buthidae
Simon, 1879 (Figura 9)

Género *Ananteris*
Thorell, 1891

Está distribuido por todo el país, pero sólo tiene tres especies descritas. Hay numerosas especies por describir y publicar.

Ananteris asuncionensis González-Sponga, 2006.
Ananteris barinensis González-Sponga, 2006.
Ananteris capayaensis González-Sponga, 2006.
Ananteris caracensis González-Sponga, 2006.
Ananteris catuari González-Sponga, 2006.
Ananteris caucaguitensis González-Sponga, 2006.
Ananteris claviformis González-Sponga, 2006.

Ananteris cumbensis González-Sponga, 2006.
Ananteris curariensis González-Sponga, 2006.
Ananteris cussinii Borelli, 1910.
Ananteris chirimakei González-Sponga, 2006.
Ananteris elguapoi González-Sponga, 2006.
Ananteris guiripaensis González-Sponga, 2006.
Ananteris inoi González-Sponga, 2006.
Ananteris maniapurensis González-Sponga, 2006.
Ananteris meridanus González-Sponga, 2006.
Ananteris norae González-Sponga, 2006.
Ananteris paoensis González-Sponga, 2006.
Ananteris paracotoensis González-Sponga, 2006.
Ananteris plataensis González-Sponga, 2006.
Ananteris principalis González-Sponga, 2006.
Ananteris riocaurensis González-Sponga, 2006.
Ananteris riochicoi González-Sponga, 2006.
Ananteris sanchzi González-Sponga, 2006.
Ananteris sepulvedai González-Sponga, 2006.
Ananteris singularis González-Sponga, 2006.
Ananteris turumbanensis González-Sponga, 1980.
Ananteris venezuelensis González-Sponga, 1972.
Ananteris zulianus González-Sponga, 2006.

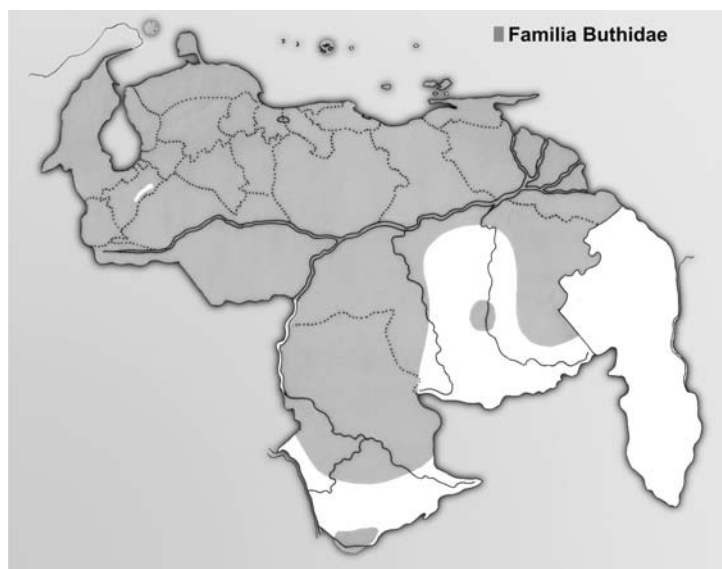


Figura 9
 Distribución de la
 familia Buthidae.

Género *Centruroides*
Marx, 1889

Centruroides gracilis Latreille, 1804.
Centruroides hasethi Pocock, 1902.

Habita el espinar costanero, el bosque caducifolio y los suelos árido-desérticos de las islas entre el nivel del mar y los 900 m de altitud. Está distribuido por la costa de los estados Vargas y Sucre, así como por las islas Los Monjes, Los Roques y La Tortuga. Posee dos especies: *C. gracilis* y *C. hasethi*. *C. gracilis* habita en la costa central y alrededor de los puertos; ahora está penetrando hacia el interior del país, encontrándose en zonas industriales de Caracas, donde se depositan materiales que previamente estuvieron en el puerto de La Guaira, en cuyos alrededores son abundantes; habita también en Cuba y Centroamérica. *C. hasethi* está distribuido por las islas Los Monjes, Los Roques y La Tortuga.

Género *Isometrus*
Hemprich y
Ehrenberg, 1828

Isometrus maculatus Hemprich y Ehrenberg, 1828.

Ejemplares de este género cosmopolita fueron colectados en Nirgua, estado Yaracuy; Caracas, Zona Metropolitana y Maturín, estado Monagas, entre los años 1949 y 1952; después no se han obtenido otros ejemplares. Posee sólo una especie en Venezuela: *I. maculatus*. Su localidad típica está en Surinam.

Género *Mesotityus*
González-Sponga, 1981

Mesotityus vondangeli González-Sponga, 1981.

Está restringido al bosque caducifolio transicional de la vertiente norte del Parque Nacional Henri Pittier (estado Aragua) en una altitud de 200 m.

Género *Microtityus*
Kjellesvig-Waering, 1966

Microtityus angelaerosae González-Sponga, 2001.
Microtityus biordi González-Sponga, 1970.
Microtityus capayaensis González-Sponga, 2001.
Microtityus desuzei González-Sponga, 2001.
Microtityus joseantonioi González-Sponga, 1981.
Microtityus litoralensis González-Sponga, 2001.
Microtityus sevciki González-Sponga, 2001.
Microtityus yaracuyan González-Sponga, 2001.

Se distribuyen por el bosque caducifolio seco y por el transicional, que varían entre los 10 y 250 m en las vertientes de la

Cordillera de La Costa y los estados Anzoátegui, Miranda, Vargas, Aragua y Yaracuy (Figura 10).



Figura 10

Localidades típicas.

1. *Microtityus angelarrosae*.
2. *Microtityus capayensis*.
3. *Microtityus desuzei*.
4. *Microtityus litoralensis*.
5. *Microtityus sevciki*.
6. *Microtityus yaracuyan*.
7. *Microtityus biordi*.
8. *Microtityus joseantonioi*.

Tityus ahincoi González-Sponga, 2001.
Tityus anduzei González-Sponga, 1997.
Tityus arellanoparraei González-Sponga, 1985.
Tityus barquisimetanus González-Sponga, 1994.
Tityus boconoensis González-Sponga, 1981.
Tityus breweri González-Sponga, 1997.
Tityus cachipalensis González-Sponga, 2002.
Tityus caesarbarrio González-Sponga, 2001.
Tityus carabobensis González-Sponga, 1987.
Tityus caripitensis Quiroga, De Sousa, 2000.
Tityus clathratus Koch, 1845.
Tityus culebrensis González-Sponga, 1994.
Tityus discrepans Karsch, 1879.
Tityus dora González-Sponga, 2001.
Tityus dupouyi González-Sponga, 1987.
Tityus dulcea González-Sponga, 2006.
Tityus elizabethebravo González-Sponga, 2007.
Tityus falconensis González-Sponga, 1974.
Tityus filodendron González-Sponga, 1981.

Género *Tityus*
 Koch, 1836

Tityus funestus Hirst, 1911.
Tityus gonzalespongai Quiroga y De Sousa, 2004.
Tityus guaricoensis González-Sponga, 2004.
Tityus irapaensis González-Sponga, 2002.
Tityus isabelceciliae González-Sponga, D'Suze, Sevcik, 2001.
Tityus ivic-nancor González-Sponga, 1997.
Tityus lancinii González-Sponga, 1972.
Tityus melanostictus Pocock, 1893.
Tityus meridanus González-Sponga, 1981.
Tityus monaguensis González-Sponga, 1974.
Tityus mucusunamensis González-Sponga, 2006.
Tityus nematochirus Mello-Leitao, 1945.
Tityus neoespartanus González-Sponga, 1996.
Tityus nororientalis González-Sponga, 1996.
Tityus obispoi González-Sponga, 2006.
Tityus osmanus González-Sponga, 1996.
Tityus perijanensis González-Sponga, 1994.
Tityus pittieri González-Sponga, 1981.
Tityus pococki Hirst, 1907.
Tityus riocaurensis González-Sponga, 1996.
Tityus rojasi González-Sponga, 1996.
Tityus rugosus Schenkel, 1932.
Tityus rusmelye González-Sponga, D'Suze, Sevcik 2001.
Tityus sanarensis González-Sponga, 1997.
Tityus sarisariñamensis González-Sponga, 2002.
Tityus shiriana González-Sponga, 1994.
Tityus surmeridensis González-Sponga, 2002.
Tityus surorientalis González-Sponga, 1996.
Tityus tamayoi González-Sponga, 1987.
Tityus uquirensis González-Sponga, 2001.
Tityus urbinai Scorza, 1952.
Tityus valerae Scorza, 1954.
Tityus venamensis González-Sponga, 1981.
Tityus walli González-Sponga, 2007.
Tityus zulianus González-Sponga, 1981.

La distribución de este género es muy amplia, ocupa todos los hábitats excepto las sabanas llaneras y las áreas nivales. Está formado por 54 especies. Incluye las que constituyen grave peligro para la salud humana (figuras 11 y 12).

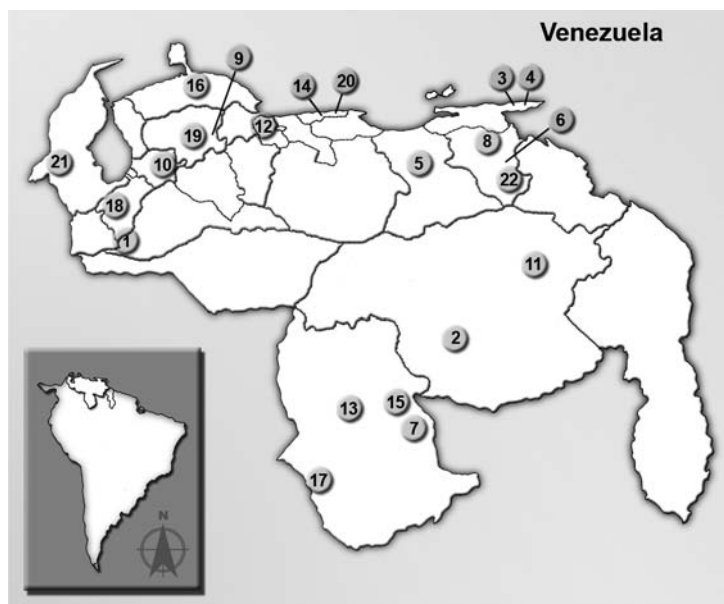


Figura 11

Localidades típicas.

1. *Tityus surmeridensis*.
2. *T. sarisariñamensis*.
3. *T. cachipalensis*.
4. *T. irapaensis*.
5. *T. gonzalespongai*.
6. *T. quirogae*.
7. *T. anduzei*.
8. *T. arellanoparraei*.
9. *T. barquisimetanus*.
10. *T. boconoensis*.
11. *T. breweri*.
12. *T. carabobensis*.
13. *T. culebrensis*.
14. *T. discrepans*.
15. *T. dupouyi*.
16. *T. falconensis*.
17. *T. filodendron*.
18. *T. funestus*.
19. *T. ivic-nancor*.
20. *T. lancinii*.
21. *T. meridanus*.
22. *T. caripitensis*.



Figura 12

Localidades típicas.

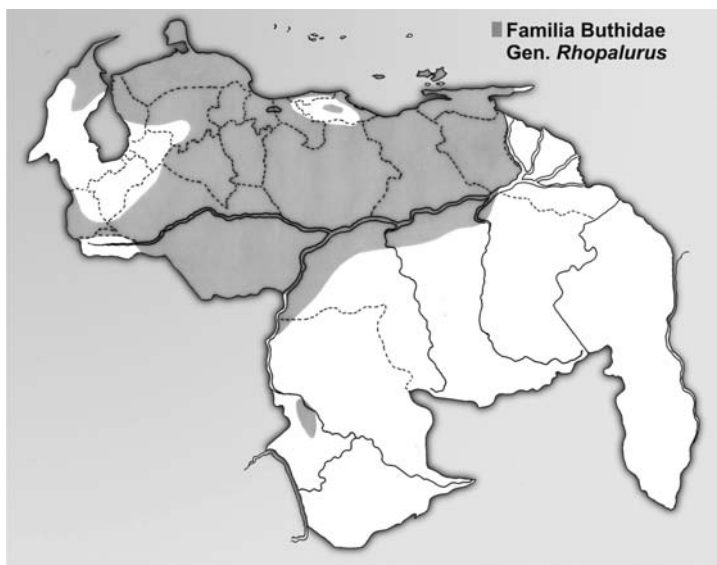
1. *Tityus monaguensis*.
2. *T. neoespartanus*.
3. *T. nororientalis*.
4. *T. osmanus*.
5. *T. perijanensis*.
6. *T. pittieri*.
7. *T. pococki*.
8. *T. riocauensis*.
9. *T. rojasi*.
10. *T. rugosus*.
11. *T. sanarensis*.
12. *T. shiriana*.
13. *T. surorientalis*.
14. *T. tamayoi*.
15. *T. urbinai*.
16. *T. valerae*.
17. *T. venamensis*.
18. *T. zulianus*.

Género *Rhopalurus*
Thorell, 1876

Rhopalurus laticauda Thorell, 1876.

Habita el bosque caducifolio, el xerófilo y las sabanas, en altitudes que varían entre los 0 y 500 m. O sea, que se distribuye por toda la costa comprendida entre las penínsulas de La Goagira y Paria, las áreas xerófilas de los estados Zulia, Falcón y Lara, la depresión del Táchira y los llanos centrales, aproximadamente hasta 100 km al sur del río Orinoco; penetra hasta Puerto Ayacucho y se han colectado ejemplares en Santa María de Erebató, en el Alto Caura. Una especie, *R. laticauda*, es la que tiene más amplia distribución en el país y la mayor densidad poblacional (Figura 13).

Figura 13
Distribución de
Rhopalurus laticauda.



Familia Diplocentridae
Kraepelin, 1905
Género *Diplocentrus*
Peters, 1861

Diplocentrus flavus González-Sponga, 1983.

Diplocentrus kugleri Scenkel, 1932.

Diplocentrus yustizi González-Sponga, 1983.

Están distribuidos por los estados Lara, Falcón y Zulia; habita el bosque caducifolio seco, el espinar y las sabanas intervenidas por la cría de ganado vacuno y caprino, en altitudes comprendidas entre los 10 y 2 000 m. La distribución de este género por el noreste de Venezuela representa una intrusión de la escorpiofau-na centro y norteamericana; esto ha dado origen a dificultades

de la sistemática del género; por otra parte sería interesante determinar cuándo y por qué vía llegaron a Venezuela (Figura 14).



Figura 14

Localidades típicas.

1. *Diplocentrus flavus*.
2. *Diplocentrus kugleri*.
3. *Diplocentrus yustizi*.
4. *Opisthacanthus autanensis*.

Opisthacanthus autanensis.

La distribución de este género es muy interesante: se extiende desde el estado Amazonas, pasando por Portuguesa y Zulia, hasta Panamá. Hay una sola especie descrita, de la base del tepui "Autana", en el estado Amazonas (Figura 14).

Se ha detectado que el hombre, con la mudanza de muebles, así como el transporte de alimentos (en especial vegetales), está distribuyendo ejemplares de diversas especies hasta lugares muy alejados de su hábitat. Se han encontrado en los mercados del área metropolitana ejemplares de especies cuya localidad típica está en los estados Táchira, Yaracuy y Aragua; también por este efecto se han desarrollado poblaciones en altitudes y, por supuesto, en climas que no son propios de la distribución normal de la especie, como es el caso de *Rhopalurus laticauda* en la urbanización Vista Alegre de Caracas y otra población al oeste de Los Teques en la vía a Tejerías. La presencia de *Centruroides gracilis* en el Litoral Central, y en especial alrededor de los puertos, hace

Familia Ischnuridae
Simon, 1879

Género *Opisthacanthus*
Peters, 1861

Distribución por efecto antrópico

pensar en que esta especie ha sido introducida por la actividad comercial.

Escorpionismo en Venezuela

Hace aproximadamente 25 años se comenzaron a detectar los primeros casos de emponzoñamiento grave en los alrededores de Caracas y fue posible asociarlos con la especie *Tityus discrepans*. Los emponzoñamientos en el área central del país y en otras regiones eran relativamente abundantes; sin que se supiera la causa, morían niños y adultos porque no se asociaban estas muertes con el emponzoñamiento por escorpión. El escorpionismo en Venezuela no es nuevo, sólo que ha permanecido ignorado, tanto en las ciudades como en el campo, donde, cuando se ha solicitado información sobre emponzoñamiento y muerte por escorpiones, según las respuestas ha habido y hay en la actualidad muertes por escorpionismo; de ordinario los afectados no acudieron a las medicaturas rurales, cosa que por otra parte hubiera resultado inútil por la carencia de suero antiescorpiónico. El problema del escorpionismo alrededor de las ciudades está en aumento; el mismo ser humano, con las alteraciones ecológicas que está produciendo, contribuye a incrementar el problema: desforesta, construye terrazas y edificios en las áreas habitadas por especies peligrosas y éstas no se marchan. La llegada del ser humano, gran productor de basura, crea un ambiente favorable para la proliferación de cucarachas y, por supuesto, un desequilibrio que favorece el incremento poblacional de los escorpiones; ahora éstos invaden las edificaciones, con los consiguientes efectos. La peligrosidad de un emponzoñamiento sólo puede ser determinada por una persona que conozca los síntomas que caracterizan un emponzoñamiento grave, por análisis clínico o porque tenga conocimientos de sistemática, como para determinar si el accidente ha sido producido por una especie de los géneros *Centruroides* o *Tityus*.

Ciertamente no se puede evitar la totalidad de los accidentes por escorpiones, pero sí es posible reducirlos, teniendo en cuenta sus hábitos; en principio no atacan voluntariamente al ser humano, el emponzoñamiento se produce cuando de alguna forma los agredimos. En general, esto ocurre cuando hacemos presión sobre alguna parte de su cuerpo. Los escorpiones están activos durante la noche, en el día permanecen en lugares húmedos y oscuros, por esto al invadir las habitaciones humanas se refugian

con mucha frecuencia en baños y cocinas u objetos colocados sobre el suelo, especialmente en el interior de los zapatos, un alto índice de emponzoñamientos se produce al calzarse éstos; otras veces se sitúan debajo de objetos, como mesas o sillas, por lo que levantar los objetos sin ver debajo es peligroso; los escorpiones se refugian también en los bolsillos y las mangas de la ropa. Con frecuencia los aficionados a las plantas son emponzoñados al intentar coleccionar bromelias, orquídeas o aráceas. Una recomendación que se debe tener muy en cuenta es no caminar sin calzado durante la noche; es también muy recomendable separar las cunas de las paredes y evitar que los mosquiteros lleguen al suelo.

Cualquier persona que ha sido emponzoñada por un escorpión debe solicitar el auxilio de un médico que sea competente en esta área y no debe confiar en los remedios "caseros", los cuales no surten efecto. En Venezuela el suero antiescorpiónico es producido por la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela y es de altísima calidad.

No se han reportado accidentes fatales con especies del género *Centruroides* en Venezuela. Las especies del género *Tityus* que se conoce han causado accidentes fatales en Venezuela son: *Tityus zulianus*, *Tityus isabelceciliae*, *Tityus discrepans* y *Tityus falconensis*.

Breve información sobre las características de especies de importancia médica en Venezuela

Tityus zulianus

Localidad típica: Hacienda La Rosaria, entre las poblaciones de Capure y Arapuey, Municipio Sucre, Edo. Zulia.

Distribución: Santa Polonia, Municipio Justo Briceño, Edo. Zulia.

Longitud total: machos, 84.13 mm; hembras, 68.80 mm.

Longitud del segmento caudal V: machos, 10.50 mm; hembras, 8.55 mm.

Coloración: pardo intenso el dorso, pardo claro el vientre.

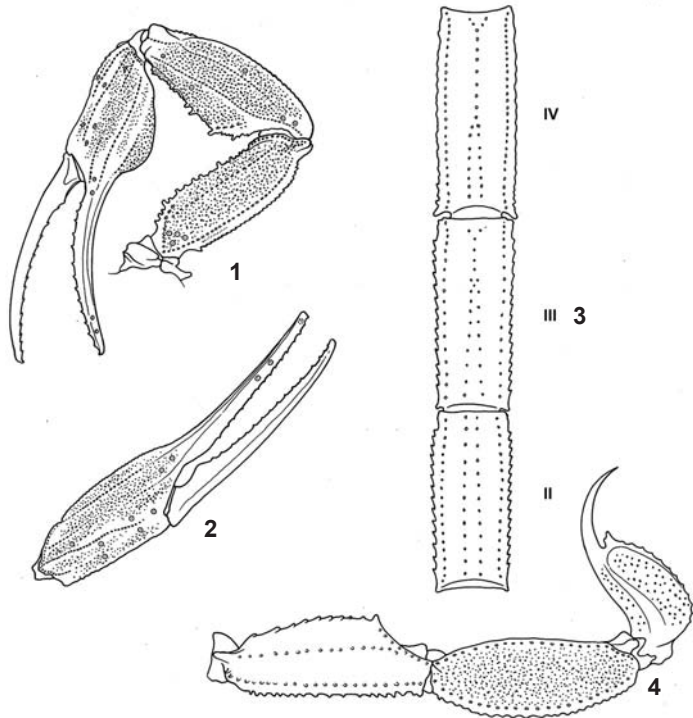
Quela, carenas externas de la mano: machos, digital poco acentuada sobre la base de la mano, donde tiene gránulos de diverso tamaño e irregular alineación, los cuales se confunden con los que posee el tegumento adyacente; el extremo distal tie-

ne gránulos regularmente alineados y disminuyen en tamaño en el extremo distal; carena mediana externa con escasa acentuación en el extremo proximal, ambos extremos tienen gránulos pequeños; submediana externa acentuada, la mitad basal tiene gránulos largos y soldados entre sí, la distal es vestigial; hembras, carena digital con gránulos de diverso tamaño; en la mediana externa la mitad proximal tiene gránulos redondos, los restantes son alargados; submediana externa con los gránulos basales largos, redondos los distales; el tegumento intercarenal entre densa granulación y áreas coriáceas con gránulos escasos. Carenas ventrales de los segmentos caudales II a IV: dobles y paralelas en el II; dobles y convergentes en el III, formando una "V"; dobles y convergentes sobre la mitad proximal, uniéndose en el centro del segmento IV, única en el resto; hembras con los gránulos y las carenas mejor definidos que en los machos (Figura 15).

Figura 15

Tityus zulianus.

1. Dorso del pedipalpo derecho.
2. Vista lateral de la quela derecha.
3. Lado ventral de los segmentos caudales II a IV.
4. Vista lateral de los segmentos caudales IV y V y el telson.



Filas de denticúlos del dedo móvil: machos y hembras, 17 a 18.
Dientes pectíneos: 17 a 18.

Localidad típica: alrededores de la cueva El Hueque, Sierra de San Luis, Municipio Petit, Edo. Falcón.

Distribución: sur del Edo. Falcón, centro y norte del Edo. Lara.

Longitud total: machos, 59.45 mm; hembras, 61.71 mm.

Longitud del segmento caudal V: machos, 8.12 mm; hembras, 6.85 mm.

Coloración: segmentos caudales IV y V y telson pardo muy intenso o negro; el restante tegumento pardo claro.

Quela, carenas externas de la mano: machos, están formadas por gránulos muy pequeños, vestigiales y espaciados; las carenas mediana externa y submediana externa son cortas y acentuadas; el tegumento intercarenal posee abundantes gránulos vestigiales; en las hembras, las carenas son acentuadas, con gránulos vestigiales alargados, el tegumento intercarenal es coriáceo. Carenas ventrales de los segmentos caudales II a IV: completas y paralelas en el II; paralelas en la mitad proximal del III, única sobre la mitad distal; el segmento IV posee gránulos en el tercio proximal, los cuales no forman carenas, el resto del segmento posee una carena mediana (Figura 16).

Tityus falconensis

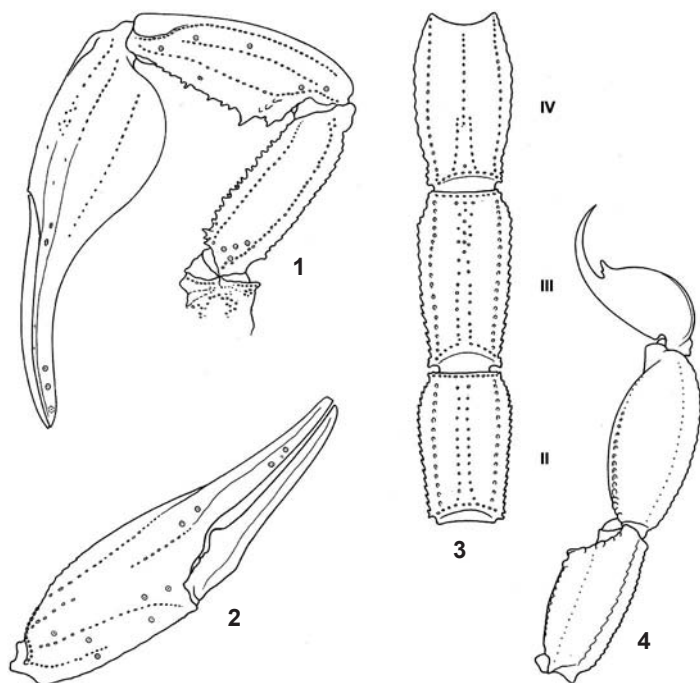


Figura 16

Tityus falconensis.

1. Dorso del pedipalpo derecho.
2. Vista lateral de la quela derecha.
3. Lado ventral de los segmentos caudales II a IV.
4. Vista lateral de los segmentos caudales IV y V y el telson.

Filas de denticulos del dedo móvil: machos y hembras, 16-16.

Dientes pectíneos: machos, 18 a 22; hembras, 19 a 21.

Tityus discrepans

Localidad típica: Caracas, Distrito Metropolitano.

Distribución: Sistema Montañoso de la Costa (Ramal Litoral y del Interior) desde el Parque Nacional H. Pittier hasta el Cabo Code-
ra. Estados Aragua, Vargas, Miranda y Distrito Metropolitano.

Longitud total: machos, 70.91 mm; hembras, 59.82 mm.

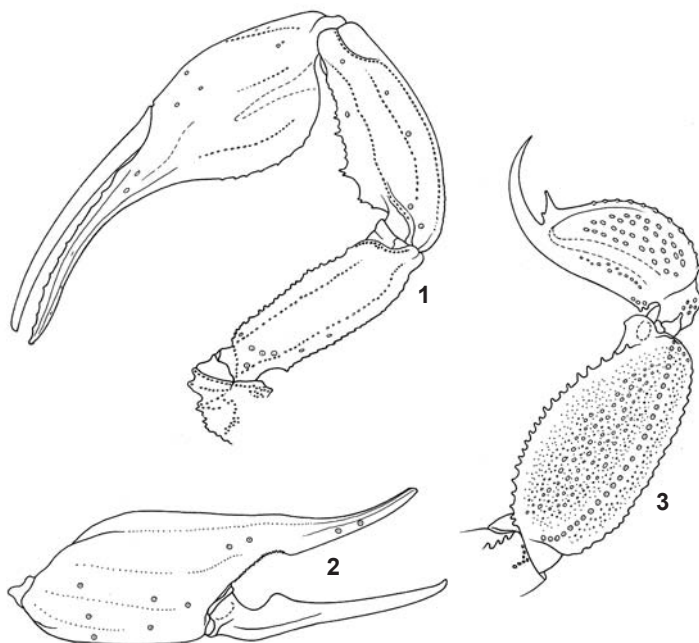
Longitud del segmento caudal V: machos, 9.30 mm; hembras, 8.13 mm.

Coloración: segmentos caudales IV y V negros; el resto del cuerpo es pardo claro.

Figura 17

Tityus discrepans.

1. Dorso del pedipalpo derecho.
2. Lado externo de la quela derecha.
3. Vista lateral del segmento caudal V y el telson.



Carenas del caparazón: machos, marginal anterior irregular; paramedianas anteriores sinuosas, los gránulos de tamaño variado e irregularmente espaciados; supraciliares formadas por gránulos de poca altura; paramedianas posteriores sinuosas, acentuadas, sus gránulos disminuyen de tamaño hacia el extre-

mo distal; posteriores marginales con gránulos vestigiales en el centro, los laterales bien definidos; transversas anteriores formadas por gránulos grandes; el restante tegumento tiene escasa granulación; hembras: todas las carenas son acentuadas y con gránulos mayores que en los ejemplares machos: Quela: machos, mano con las carenas externas poco acentuadas y el tegumento intercarenal coriáceo; hembras, las carenas con mayor acentuación y los gránulos de variado tamaño y altura, el tegumento intercarenal es escasa y pequeñamente granuloso. Carenas ventrales de los segmentos caudales: dobles y paralelas en el segmento I, únicas en los segmentos II a V (Figura 17).

Filas de dentículos del dedo móvil: machos y hembras, 16 a 17.

Dientes pectíneos: machos y hembras, 15 a 18.

Localidad típica: urbanización El Junco, Caracas, vía población El Junquito, Distrito Capital.

Tityus isabelceciliae

Distribución: conocida sólo en la localidad típica.

Longitud total: machos, 86.75 mm; hembras, 65.62 mm.

Longitud del segmento caudal V: machos, 4.80 mm; hembras, 3.90 mm.

Coloración: todo el cuerpo pardo intenso, más acentuado en el segmento caudal V y el telson.

Carenas del caparazón: machos: marginal anterior pequeñamente granulosa en el centro, los lados son una continuación de las carenas paramedianas anteriores, éstas son poco acentuadas, los gránulos de diverso tamaño e irregularmente espaciados, así como las supraciliares; paramedianas posteriores poco acentuadas, sus gránulos son pequeños y forman filas sinuosas; marginal posterior densa y pequeñamente granulosa; oblicuas anteriores con gránulos de diverso tamaño. El restante tegumento es coriáceo, los gránulos escasos y de variado tamaño, más abundantes detrás de los ojos y en los ángulos laterales posteriores. Hembras con carenas y gránulos más acentuados que en los ejemplares machos. Quela de los machos con las carenas poco acentuadas; mejor definidas en las hembras. Segmentos caudales con una carena medio ventral en el II a V (Figura 18).

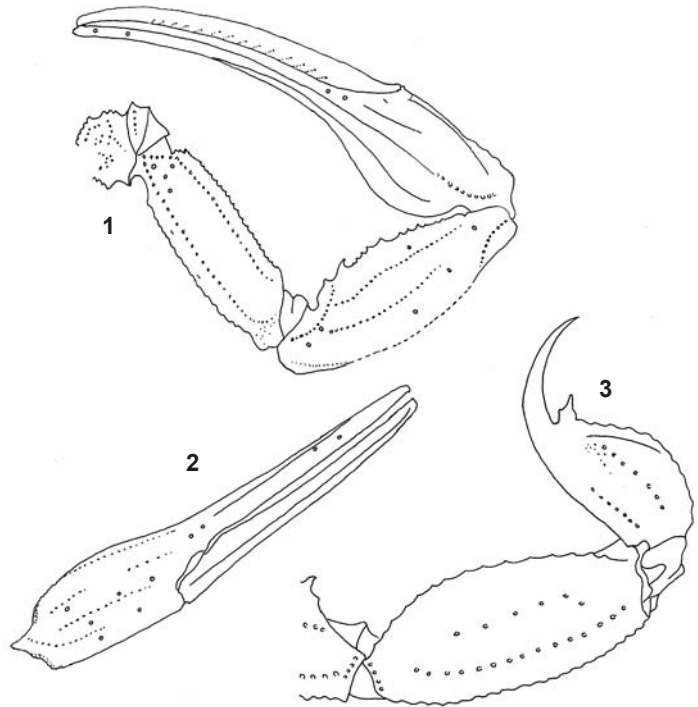
Filas de dentículos en el dedo móvil: machos, 14 a 15; hembras, 15 a 16.

Dientes pectíneos: machos y hembras, 18 a 19.

Figura 18

Tityus isabelceciliae.

1. Dorso del pedipalpo derecho.
2. Vista lateral de la quela derecha.
3. Lado externo del segmento caudal V y el telson.



Breve descripción de la familia Buthidae y los géneros *Tityus* y *Centruroides*

Las especies que representan un peligro para el ser humano en Norte, Centro y Sudamérica pertenecen a la familia Buthidae y a los géneros *Tityus* y *Centruroides*. Damos las características de estas categorías taxonómicas:

Familia Buthidae

Esternón subtriangular. Borde anterior del caparazón con una leve escotadura mediana. Tres ojos laterales desarrollados. Lado ventral de las tibias palpare sin tricobotrias. Borde interno de los dedos de la quela con denticulos formando filas oblicuas e imbricadas, con o sin denticulos accesorios. Telson con o sin tubérculo subacuclear.

Género *Tityus*

Mano de la quela de los ejemplares machos larga y estrecha o globosa, estrecha en los ejemplares hembras. Carena digital interrumpida entre el centro de la mano y la base del dedo fijo. Borde interno de los dedos de la quela con filas de denticulos, las cuales son oblicuas e imbricadas y con un denticulo basal y otro distal mayor, sin denticulos accesorios. Una carena sagital en los tergi-

tos I a IV. Placa pectínea no opercular. Lamela basal de los peines subcircular en los ejemplares hembras. Fulcros presentes. 13 a 22 dientes en cada peine. Carenas ventrales de los segmentos caudales I a IV paralelas, convergentes o únicas. Vesícula globosa u ovoide; tubérculo subaculear espiciforme; aculeo sin bisel en el lado interno de la base (Figura 19).

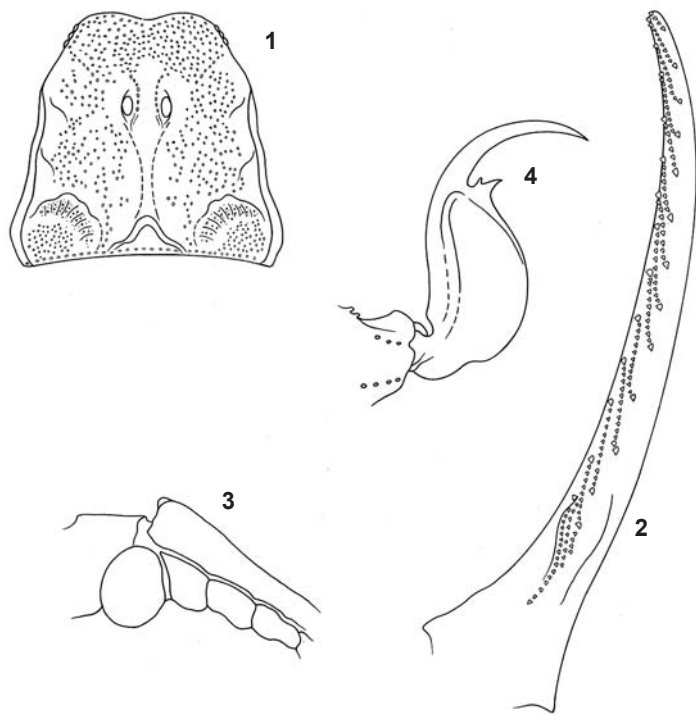


Figura 19

Género *Tityus*.

1. Dorso del prosoma.
2. Borde interno del dedo móvil de la quela.
3. Segmentos basales del peine.
4. Lado externo del telson.

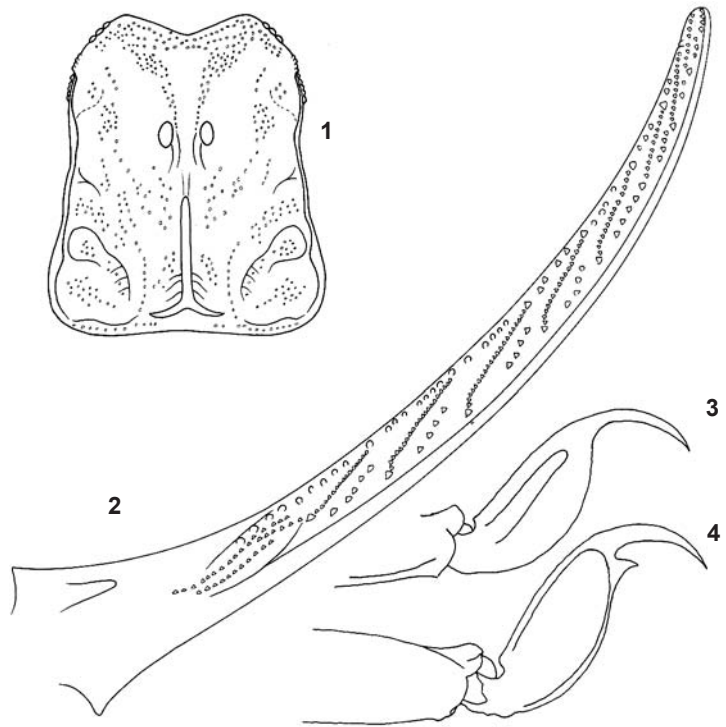
Mano ovoide larga en ambos sexos. Carena digital ausente en el centro de la mano. Borde interno de los dedos de la quela con filas de denticulos, las cuales son oblicuas e imbricadas, el denticulo basal y el distal mayor, con denticulos accesorios. Placa pectínea no opercular. Lamela basal de los peines angulosa. Peines con fulcros. Con 23 a 34 dientes en cada peine. Carenas ventrales de los segmentos caudales I a IV siempre paralelas. Vesícula oblonga, tubérculo subaculear presente o ausente (Figura 20).

Género *Centruroides*

Figura 20.

Género *Centruroides*.

1. Dorso del prosoma.
2. Borde interno del dedo móvil de la quela.
3. Telson de *Centruroides hasethi*.
4. Telson de *Centruroides gracilis*.



**Ubicación
geográfica en el
Continente Americano
de los géneros de
importancia médica
Tityus y *Centruroides***

Género *Tityus* (Figura 21)

Argentina

- T. bahiensis* Perty, 1834. Misiones y
Provincia de Buenos Aires.
- T. bolivianus argentinus* Borelli, 1899. Jujuy.
Tucumán. Córdoba. Misiones.
- T. carinatoides* Mello Leitao, 1945. Santa Fe.
- T. mazzai* Mello Leitao, 1933. Jujuy.
- T. paraguayensis* Kraepelin, 1895. Provincia de Buenos Aires.
- T. sectas* Mello Leitao, 1934. Florencia, Santa Fe.
- T. trivittatus* Kraepelin, 1898. Corrientes,
Santa Fe y Buenos Aires.



Figura 21
Distribución del género
Tityus.

Bolivia

- T. asthenes* Pocock, 1893. Poruru.
- T. bispinosus* Pessoa, 1934. Santarén, Pará.
- T. bolivianus* Kraepelin, 1895. Tipuani.
- T. bolivianus andinus* Kraepelin, 1912. Cochabamba. La Paz.
- T. bolivianus ecuadorensis* Kraepelin, 1912.
- T. bolivianus simonsi* Pocock, 1900. Cajamarca.
- T. bolivianus sorataensis* Kraepelin, 1912. Puno.
- T. bocki* Kraepelin 1912. Yungas.

T. metuendus Pocock, 1897. Loreto.
T. nematochirus Mello Leitao. Amazonas.

Brasil

T. acutidens Mello Leitao, 1933. Isla de Bananal. Goias.
T. amazonicus Giltay, 1928. Pará.
T. anneae Lourenco, 1997.
T. asthenes Pocock, 1893. Bajo Amazonas.
T. bahiensis Perty, 1834. Bahia,
Santa Catarina. Matto Grosso.
T. bahiensis uniformis Mello Leitao, 1931. Goias.
T. blaseri Mello Leitao, 1931. Varadeiro. Goias.
T. bolivianus uruguayensis Borelli, 1900. Río Grande do Sul.
T. brazilae Eickstedt, 1984. Bahia.
T. cambridgei Pocock, 1897. Bajo Amazonas.
T. carvaloi Mello Leitao, 1945. Tapirapés, Pará.
T. costatus Karsch, 1879. Río de Janeiro.
T. duckei Borelli, 1910. Pará.
T. evandroi Mello Leitao, 1945. Piratuba, Pará.
T. fasciolatus Pessoa.
T. indecisus Mello Leitao, 1934. Matto Grosso.
T. lutzi Giltay, 1928. Cuiba, Matto Grosso.
T. magnimanus Pocock, 1897. Marajó, Pará.
T. mattogrossensis Borelli, 1901. Matto Grosso.
T. metuendus Pocock, 1897. Belém.
T. microcystes Kraepelin, 1896. Mina Gerais.
T. neglectus Mello Leitao, 1932. Río Grande del Norte.
T. paraensis Kraepelin, 1896. Belém.
T. pusillus Pocock, 1893. Iguaracú. Pernambuco.
T. rufofuscus Pocock, 1897.
T. sampaiocrulsi Mello Leitao, 1931. Pará.
T. serrulatus Lutz-Mello, 1934. Bahia, Mina Gerais.
T. serrulatus vellardi Mello Leitao, 1939. Catalao, Gerais.
T. silvestris Pocock, 1897. Belém y Santarén, Pará.
T. standi Werner, 1939. Sacambú, Amazonas.
T. stigmurus Thorell, 1877. Pernambuco.
T. trivittatus Kraepelin, 1898. Matto Grosso,
Río Grande do Sul.
T. trivittatus confusus Borelli, 1899. Paraná.
T. trivittatus charreyroni Vellard, 1932. Leopoldina, Goyaz.

T. trivittatus dorsomaculatus Mello Leitao, 1922.
Río de Janeiro y Mina Gerais.

Colombia

T. blanci Lourenco, 1994.
T. colombianus Thorell, 1876. Bogotá.
T. cuellari Lourenco, 1994.
T. charalaensis Mello-Leitao, 1945. Charalá.
T. engelkei Pocock, 1902. Bogotá.
T. festae Borelli, 1899. Bogotá.
T. forcipula Gervais, 1844. Popayán.
T. fuhrmanni Kraepelin, 1914. Angelópolis.
T. intermedius Borelli, 1899.
T. macrochirus Pocock, 1897. Bogotá.
T. nematochirus Mello Leitao, 1940. Villavicencio.
T. pachyurus Pocock, 1897. Bogotá.
T. parvulus Kraepelin, 1914.
T. sabinæ Lourenco, 1994.

Cuba

T. inexpectatus Moreno, 1940. Baracoa, Habana.
T. inexpectatus inaequalis Jaume, 1954. Pinar del Río.

Ecuador

T. demangei Lourenco, 1981.
T. ecuadorensis Kraepelin, 1896. Cajamarca.
T. forcipula spinatus Pocock, 1898. Cuenca.
T. intermedius Borelli, 1899. Cuenca.
T. kraepelini Borelli, 1899. Ibarra.
T. kraepelinianus Mello Leitao, 1931. Cachavi.
T. pugilator Pocock, 1898. Cachavi.
T. rosenbergi Pocock, 1898. Cachavi.
T. timendus Pocock, 1898. Cachavi.

Guyana

T. clathratus Koch, 1845.
T. trinitatis androcottoides Karsch, 1870. Demerara.

Guayana Francesa

T. cambridgei Pocock, 1897. Amarone, Baraquin.

T. clathratus Koch, 1845. Piste Mana, Les Hattes.
T. gasci Lourenco, 1981. Hindi.
T. sampaioocrulsi Mello-Leitao, 1931. Sobroc.
T. silvestris Pocock, 1897. St. Du Maroni.

Guayana Holandesa

T. marmoratus Werner, 1938. Paramaribo.

Panamá

T. bicolor Pocock, 1898.
T. cerroazul Lourenco, 1986. Cerro Azul,
Prov. de Panamá.
T. championi Pocock, 1898 .
T. festae Borelli, 1899 .
T. mongei Lourenco, 1996.

Pequeñas Antillas. Granada

T. atriventer Pocock, 1893.
T. insignis Pocock, 1898. Santa Lucía.
T. pictus Pocock, 1893. San Vicente.
T. smithi Pocock, 1893.

Perú

T. bolivianus ecuadorensis Kraepelin, 1895. Lima.
T. bolivianus soratensis Kraepelin, 1912.
Soratá, Lago de Titicaca.
T. footei Chamberlin, 1911. Andes del Perú.
T. metuendus Pocock, 1897. Iquitos.

Puerto Rico

T. antillanus Pocock, 1893.
T. dasyurus Pocock, 1897.
T. mitchellii Armas, 1982. Gánica.
T. obtusus Karsch, 1879. San Juan, Ponce.

República Dominicana

T. quisquellanus Armas, 1981. Valle Nuevo. Constanza.

Trinidad

T. melanostictus Pocock, 1898.

T. tenuicauda Prendini, 2001.

T. trinitatis Pocock, 1897.

Venezuela

T. ahincoi González-Sponga, 2001. San José de las Acequias. Edo. Mérida.

T. anduzei González-Sponga, 1997. Miyayobaweteri. Sierra Parima. Edo. Amazonas.

T. arellanoparraí González-Sponga, 1985. Alrededores de la cueva El Guácharo. Edo. Monagas.

T. barquisimetanus González-Sponga, 1994. Barquisimeto. Edo. Lara.

T. boconoensis González-Sponga, 1981. Páramo de Árbol Redondo. Edo. Trujillo.

T. breweri González-Sponga, 1997. Salto Parapapoi, Serranía del Supamo. Edo. Bolívar.

T. cachipalensis González-Sponga, 2002. Cachipal. Edo. Sucre.

T. caesarbarrioí González-Sponga, 2001. El Triunfo, Serranía El Supamo. Edo. Bolívar.

T. carabobensis González-Sponga, 1987. Palmichal, Bejuma-Conoabo. Edo. Carabobo.

T. caripitensis Quiroga, Parrilla, De Sousa, 1999. Caripito. Edo. Monagas.

T. culebrensis González-Sponga, 1994. Culebra, Río Cunucunuma. Edo. Amazonas.

T. discrepans Karsch, 1879. Cordillera de la Costa, desde el P. N. Henri Pittier hasta el Cabo Codera, inclusive Caracas y sus alrededores.

T. dorae González-Sponga, 2001. P. N. Yurubi. Edo. Yaracuy.

T. dupouyi González-Sponga, 1987. Simarawochi, Edo. Amazonas.

T. falconensis González-Sponga, 1974. Cueva Hueque, Sierra de San Luís. Edo. Falcón.

T. filodendron González-Sponga, 1981. Solano, Río Negro. Edo. Amazonas.

T. funestus Hirst, 1911. Entre Bailadores y San Cristóbal. Edos. Mérida y Táchira.

T. gonzalespongai Quiroga, De Sousa *et al.*, 2004. Hda. La Orquídea. Edo. Anzoátegui.

T. irapaensis González-Sponga, 2002. Irapa. Edo. Sucre.

T. isabelceciliae. González-Sponga, D'Suze, Sevcik, 2001. Urb. El Junco, Caracas vía El Junquito. Edo. Miranda.

T. ivic-nancor González-Sponga, 1997. Sanare. Edo. Lara.

T. lancinii González-Sponga, 1972. El Anfiteatro, pico Naiquatá. Edos. Miranda y Vargas.

T. melanostictus Pocock, 1893. Distrito Capital y Estados Miranda y Aragua.

T. meridanus González-Sponga, 1981. Central Hidroeléctrica José Antonio Páez. Edo. Mérida.

T. monaguensis González-Sponga, 1974. Cueva Las González, Caripe. Edo. Monagas.

T. nematochirus Mello-Leitao, 1940. P. N. Moromoy y La Chimenea. Edo. Barinas.

T. neoespartanus González-Sponga, 1996. P. N. Cerro Copey. Edo. Nueva Esparta.

T. nororientalis González-Sponga, 1996. Catuaro. Edo. Sucre.

T. osmanus González-Sponga, 1996. Cabeceras del Río Osma. Edo. Vargas.

T. perijanensis González-Sponga, 1994. Ayajpaina, Sierra de Perijá. Edo. Zulia.

T. pittieri González-Sponga, 1981. P. N. Henri Pittier, Edo. Aragua.

T. pococki Hirst, 1908. Ciudad de Mérida. Edo. Mérida.

T. riocaurensis González-Sponga, 1996. Salto Pará, Río Caura. Edo. Bolívar.

T. rojasi González-Sponga, 1996. Las Trincheras. Edo. Carabobo.
T. rugosus Schenkel, 1932. Tabay. Edo. Mérida.
T. rusmeliae González-Sponga, D'Suze, Sevcik, 2001. Humocaro Alto. Edo. Lara.
T. sanarensis González-Sponga, 1997. Sanare. Edo. Lara.
T. sarisariñamensis González-Sponga, 2002. P. N. Jaua-Sarisariñama. Edo. Bolívar
T. shiriana González-Sponga, 1991. Río Baria, base del tepui La Neblina. Edo. Amazonas.
T. surmeridensis González-Sponga, 2002. Santa María de Caparo. Edo. Mérida.
T. surorientalis González-Sponga, 1996. Paso Nuevo, Uracoa. Edo. Monagas.
T. tamayoi González-Sponga, 1987. Hacienda La Rinconada, Cumanacoa. Edo. Sucre.
T. uquirensis González-Sponga, 2001. Uquire, Península de Paria. Edo. Sucre.
T. urbinai Scorza, 1952. Mawari-Anejidi, estribaciones del tepui Duida. Edo. Amazonas.
T. valerae Scorza, 1954. Valera. Edo. Trujillo.
T. venamensis González-Sponga, 1981. Cerro Venamo. Edo. Bolívar.
T. zulianus González-Sponga, 1981. Hda. La Rosaria, entre Capure y Arapuey. Edo. Zulia.

Género *Centruroides*
 (Figura 22)

Argentina

C. argentinus Werner, 1939. Salta.

Bahamas

C. guanensis Franganillo, 1931. Islas Bahamas.
C. platnicki Armas, 1981. Isla Mayaguana.

Colombia

C. danieli Prado y Ríos Patiño, 1939. Cheratá. Fusaganga.
C. margaritatus Gervais, 1841.

Costa Rica

C. margaritatus Gervais, 1841.

Cuba

C. anchorellus Armas, 1976. Cayo Anclitas. Camaguey.
C. arctimanus Armas, 1976. Cayo Francis. Las Villas.
C. armadai Armas, 1976. Cayo Conuco. Las Villas.
C. banaensis
C. baracoeae Armas, 1976. Cayo Rapado. Pinar del Río.
C. cajennensis
C. cubensis
C. gracilis Latreille, 1778. Isla de la Juventud.



Figura 22
Distribución del género
Centruroides.

C. guanensis sanfelipensis Armas, 1976.

Cayos de San Felipe. Pinar del Río.

C. maisensis Armas, 1976. Punta de Maisí. Baracoa.

C. robertoi Armas, 1976. Aeropuerto de Maisí. Baracoa.

Curazao

C. hasethi Pocock, 1902.

Ecuador

C. exul Meise, 1933. Islas Galápagos, Floreana.

C. margaritatus Gervais, 1841. Golfo de Guayaquil.

Estados Unidos de América

- C. exilicauda* Word, 1963. California, Baja California, Arizona.
C. gertschi. Arizona.
C. gracilis Latreille, 1804. Florida.
C. henzi Banks, 1900. Florida.
C. keiseri Muma, 1967. Florida.
C. sculpturatus Ewig, 1928. Arizona.
C. vittatus Say, 1821. Georgia Florida, Kansas, Texas.

Haití

- C. zayasi* Armas, 1976. Pedregal. Los Cayos.

Jamaica

- C. farri* Armas, 1976.
C. underwoodi Armas, 1976.

México

- C. elegans* Thorell, 1877. Guerrero, Jalisco, Sinaloa, Oaxaca.
C. gracilis Latreille, 1804.
C. infamatus infamatus Karsch, 1879. Durango, Zacatecas.
C. infamatus ornatus Pocock, 1902.
C. limpidus limpidus Karsch, 1879. Guerrero, Colima, Manzanillo.
C. limpidus tecumanus Hoffman, 1932. Colima.
C. margaritatus Gervais, 1841. Noreste de México.
C. noxius Hoffman, 1932. Sinaloa, Tepic, San Cayetano en Nayarit.
C. sculpturatus Ewig, 1928.
C. sufussus sufussus Pocock, 1900. Durango.

Nicaragua

- C. mahnerti* Lourenco, 1983. Volcán Motobombo.
C. margaritatus Gervais, 1841. Motobomba, Lago de Nicaragua.

Panamá

- C. bicolor* Pocock, 1898.
C. exul Meise, 1933. Chiquirí.
C. gracilis Latreille, 1778. Ciudad de Panamá.
C. margaritatus Gervais, 1841. Balboa.

Pequeñas Antillas

C. antiguensis Armas, 1976. Isla Antigua.

C. barbudensis barbudensis Pocock, 1898. Isla Barbuda.

C. hummelinck Armas, 1976. Isla Saba.

Perú

C. dasypus Mello Leitao, 1948. Andahuaylas.

C. margaritatus Gervais, 1841.

Puerto Rico

C. griseus Koch, 1845.

C. griseus borinquensis Armas, 1982. Caomo Springs.

República Dominicana

C. bani Armas, 1976.

C. marcanoi

C. nitidus Thorell, 1877.

Venezuela

C. gracilis Latreille, 1804. Costa Centro Norte.

C. hasethi Pocock, 1902. Dependencias Federales.

Referencias

1. Aguilar, PG, Meneses, GO. 1970. Escorpiones y escorpionismo en el Perú. I. Nota preliminar sobre los *Scorpionida* peruanos. *Ann Cient Univ Nac Agraria* 1970; 8: (1-2), 1-5.
2. Armas, LF de. Escorpiones del Archipiélago Cubano I. Nuevo género y nuevas especies de *Buthidae* (Archnida: *Scorpionida*). *Poeyana* 1973; 114: 1-28.
3. ———. Escorpiones del Archipiélago Cubano II. Hallazgo del Género *Microtityus* (*Scorpionida: Buthidae*) con las descripciones de un nuevo subgénero y tres nuevas especies. *Poeyana* 1974; 126: 1-26.
4. ———. Escorpiones del Archipiélago Cubano III. Género *Tityus* C. L. Koch, 1836 (*Scorpionida: Buthidae*). *Poeyana* 1974; 135: 1-15.
5. ———. Escorpiones del Archipiélago Cubano V. Nuevas especies de *Centruroides* (*Scorpionida: Buthidae*). *Poeyana* 1976; 146: 1-55.
6. ———. El género *Centruroides* Marx, 1899 (*Scorpiones: Buthidae*) en Bahamas y República Dominicana. *Poeyana* 1981; 223: 1-21.
7. Baerg, WJ. Regarding the biology of the common Jamaican scorpion. *Ann Ent Soc Amer* 1954; 47: (2), 272-276.
8. Bakker, A. 1963. A new subspecies of the Scorpion *Rhopalurus hasethi*. Studies on the Fauna of Curacao and Other Caribbean Islands. 1963; 19: 102-117.
9. Borelli, A. Viaggio del Dr. Enrico Festa nell'Ecuador e regioni vicine. *Boll Mus Zool Anat Comp* 1899; 24: (345) 1-18.
10. Borelli, A. Descrizione di un nuevo scorpione del Venezuela. *Boll Mus Zool Anat Comp* 1902; N°. 630.
11. ———. Scorpioni nuovi e poco noti del Brasile. *Boll Mus Zool Comp* 1910; 26(629): 1-8.
12. Bücherl, W. Distribuicao geográfica dos aracnoides peconhentos temiveis (clase *Aracnomorpha*, subclase *Arachnoi*, ordens *Scorpione* e *Aracnida*). *Mem Inst Butantan* 1964; 31(1): 55-66.
13. ———. Escorpionismo no Brasil. *Mem Inst Butantan* 1969; 34: 9-24.
14. Caporiacco, L. di. Arácnida of British Guiana collected in 1931 and 1936 by Professors Beccari and Romiti. *Proc Zool Soc, London* 1947; 118: 607-608.
15. ———. Studi Sugli Aracnidi del Venezuela, raccolti dalla Sezione di Biologia (Università Centrale del Venezuela). 1 Parte: Scorpiones, Opiliones, Solífuga e Chernetes. *Acta Biol Venez* 1951; 1(1): 1-46.
16. Corominas, J. *Diccionario etimológico de la lengua castellana*, Madrid; 1976. Editorial Gredos. 4 tomos.
17. Dagert, BF. Notas sobre los escorpiones de la región del Auyantepiu, estado Bolívar, Venezuela. *Acta Biol Venez* 1957; 2(12): 127-133.
18. ———. *Scorpionidae*, nueva familia del orden *Scorpionida* para Venezuela. *Bol Soc Cien Nat* 1957; 18(88): 101-105.
19. Esquivel de Verde, M. Notas sobre los *Scorpionidae* de Venezuela. 1. Nuevos registros y comentarios de algunos grupos en Venezuela. *Acta Biol Venez* 1968; 6(2): 66-70.
20. ———. Alacranes del Valle de Caracas (*Scorpionida*). Estudio de Caracas. Ed. de la Biblioteca de la UCV, 1969; 1: 205-226.
21. Esquivel de Verde, M, Machado Allison, CE. *Escorpiones*. Cuadernos Científicos. 1ª Ser., Imprenta Universitaria, 1969; 52 pp.
22. Gervais, P. Scorpions in Walkenaer. *Hist Nat Des Insectes Aptères* 1844; 3: 14-74.

23. ———. Remarques sur la Famille des Scorpions et description de plusieurs especes nouvelles de la collection du Museun. *Arch Mus Hist Nat Paris* 1844; 4: 201-240.
24. Giltay, L. Arachnides nouveaux du Brasil. *Ann Bull Soc Ent Belg* 1928; 68: 79-87.
25. González-Sponga, MA. Récord del género *Microtityus* para Venezuela. II. *Microtityus biordi* (Scorpionida: Buthidae) nueva especie para el Sistema Montañoso de la Costa en Venezuela. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1970; 1: 1-18.
26. ———. *Tityus lancinii* (Scorpionida: Buthidae) nueva especie del Sistema Montañoso de la Costa en Venezuela. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1972; 4: 1-25.
27. ———. *Chactas rogelioi* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie del Sistema Montañoso de la Costa en Venezuela. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1972; 5: 1-20.
28. ———. *Broteas camposi* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie para la amazonia Colombiana. *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1972; 32(91): 55-67.
29. ———. *Anantheris venezuelensis* (Scorpionida: Buthidae) nueva especie de la Guayana de Venezuela. *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1972; 32(93): 205-214.
30. ———. *Broteas mingueti* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie en el Territorio Federal Amazonas, Venezuela. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1973; 6: 1-10.
31. ———. *Chactas gansi* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie en el ramal litoral del Sistema Montañoso de la Costa. *Bol Soc Ven Cien Nat* 1974; 31(128-129): 69-78.
32. ———. *Broteochactas sanmartini* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie del Río Caura, en la Guayana de Venezuela. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1974; 7: 1-16.
33. ———. Una nueva especie de escorpiones (Scorpionida: Chactidae) de la amazonia de Venezuela. *Acta Biol. Venez.* 1974; 8(3-3): 299-313.
34. ———. Dos nuevas especies de alacranes del género *Tityus* en las cuevas venezolanas (Scorpionida: Buthidae). *Bol. Soc. Venez. Espel.* 1974; 5(1): 55-72.
35. ———. *Theuthraustes adrianae* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie en el tepui "La Neblina", Territorio Federal Amazonas. *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1975; 8: 1-20.
36. ———. *Chactas latuffi* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie del parque Terepaima, en las estribaciones de Los Andes, Estado Lara, Venezuela. *Bol. Soc. Ven. Cien. Nat.* 1975; 32(132-133): 115-129.
37. ———. *Broteochactas racenisi* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie de la Guayana Venezolana. *Cari. J. Sci.* 1975; 6(3-4): 123-135.
38. ———. *Broteochactas colombiensis* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie de la amazonia de Colombia. Récord de *Broteas camposi* González-Sponga, 1972 para Venezuela. *Bol. Soc. Ven. Cien. Nat.* 1976; 22(132-133), 130-148.
39. ———. *Chactas choroniensis* (Scorpionida: Chactidae) nueva especie del Parque Nacional "Henri Pittier", estado Aragua, Venezuela. *Monog. Cien. "A. Pi Suñer". Inst. Pedagóg.* 1978; 10: 1-18.
40. ———. Escorpiofauna de la Región Oriental del Estado Bolívar, Venezuela. Ed. Roto-Impresos 1978; 216 pp.
41. ———. Siete nuevas especies de escorpiones de la región sur de Venezuela (Chactidae). *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Pedagóg* 1980; 11: 1-75.
42. ———. *Anantheris turmbanensis*, nueva especie de la Guayana de Venezuela (Scorpionida: Buthidae), *Men. Soc. Cien. Nat. "La Salle"* 1980; 50(113): 95-107.
43. ———. Seis nuevas especies del género *Tityus* en Venezuela (Scorpionida: Buthidae). *Monog Cient "A. Pi Suñer", Inst Univ Pedagóg* 1981; 12: 1-85.

44. ———. Un nuevo género y dos nuevas especies de la familia *Buthidae* de Venezuela (Arácnida: Escorpiones). *Monog Cient. "A. Pi Suñer", Inst Univ Pedagóg* 1981; 13: 1-30.
45. ———. Tres nuevas especies venezolanas del género *Chactopsis* (Scorpionida: Chactidae). *Bol Acad Fis Mat Nat Venez* 1982; 42(129-130): 127-146.
46. ———. *Chactas ferruginosus* nueva especie del Parque Nacional "Henri Pittier", estado Aragua, Venezuela. (Scorpionida: Chactidae). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1982; 42(117): 49-60.
47. ———. Dos nuevas especies del género *Diplocentrus* y redescrición de *Diplocentrus kugleri* Schenkel, 1932, de Venezuela. *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1983; 43(119): 67-93.
48. ———. Escorpiones de Venezuela. Cuadernos Lagoven. Ed. Cromotip. 1984; 126 pp.
49. ———. Tres nuevas especies de la Amazonia de Venezuela (Scorpionida: Chactidae). *Bol Acad Cien Fis Mat Nat Venez* 1984; 44(135-136): 142-165.
50. ———. Tres nuevas especies de arácnidos de Venezuela (Scorpionida: Chactidae. *Buthidae*). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1985; 45(123): 25-45.
51. ———. Tres nuevas especies del género *Tityus* de Venezuela (Scorpionida: *Buthidae*). *Bol Soc Ven Cien Nat* 1987; 41(144): 217- 256.
52. ———. Arácnidos de Venezuela. Nuevas especies del género *Chactas* y redescrición de *Chactas gestroi* Kraepelin, 1912 (Scorpionida: Chactidae). *Bol Acad Cien Fis Mat Nat Venez* 1987; 47(149-150): 95-136.
53. ———. Arácnidos de Venezuela. Escorpiones del tepui "La Neblina", Territorio Federal Amazonas, Venezuela (Scorpionida: Chactidae. *Buthidae*). *Bol. Acad. Cien. Fis. Mat. Nat. Venez.* 1991; 51(163-164): 11-62.
54. ———. Arácnidos de Venezuela. Tres nuevas especies de la familia Chactidae (Scorpionida). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1992; 52(138): 133-149.
55. ———. Arácnidos de Venezuela. Una nueva especie del género *Broteochactas* y redescrición de *Broteochactas gollmeri*, Karsch, 1879. (Scorpionida: Chactidae). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1992; 52(137): 53-64.
56. ———. Arácnidos de Venezuela. Una nueva especie del género *Tityus* y redescrición de *Tityus funestus* Hirst, 1911 (Scorpionida: *Buthidae*). *Bol Soc Ven Cien Nat* 1994; 44(148): 361-385.
57. ———. Arácnidos de Venezuela. Una nueva especie del género *Tityus* y redescrición de *Tityus urbinai* Scorza, 1952 (Scorpionida: *Buthidae*). *Bol Soc Ven Cien Nat* 1994; 44(148): 327-342.
58. ———. Arácnidos de Venezuela. Dos nuevas especies de la Serranía de Perijá (Scorpionida: Chactidae. *Buthidae*). *Bol Soc Ven Cien Nat* 1994; 44(148): 343-360.
59. ———. Seis nuevas especies del género *Tityus* y redescrición de *Tityus pococki* Hirst, 1907, *Tityus rugosus*, Schenkel, 1932, n. comb. y *Tityus nematochirus* Mello Leitao, 1940 (Scorpionida: *Buthidae*). *Acta Biol Venez* 1996; 16(3): 1-38.
60. ———. Arácnidos de Venezuela. Un nuevo género y cinco nuevas especies, redescrición de *Chactas setosus* Kraepelin, 1912 y reporte para Venezuela de *Broteochactas colombiensis* González-Sponga, 1976 (Scorpionida: Chactidae). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1996; 56(145): 3-33.
61. ———. Guía para identificar escorpiones de Venezuela. Cuadernos Lagoven. 1996; 202 pp.
62. ———. Venezuelan arachnids. Two new species of the *Tityus* genus (Scorpionida: *Buthidae*) in the Lara State, *J Venom Anim Toxins* 1997; 3(2): 295-310.
63. ———. Arácnidos de Venezuela. Tres nuevas especies del tepui "Guaiquinima", estado Bolívar (Scorpionida: Chactidae). *Bol Soc Cien Nat* 1997; 46(150): 9-33.

64. ———. Arácnidos de Venezuela. Tres nuevas especies de escorpiones de la región amazónica guayanesa (*Buthidae: Chactidae*). *Mem Soc Cien Nat "La Salle"* 1997; 57(148): 55-66.
65. ———. Arácnidos de Venezuela. Cuatro nuevas especies del género *Tityus* (*Scorpionida: Buthidae*). *Bol Acad Cien Fis Mat Nat* 2002; 62(2): 49-66.
66. ———. Dos nuevas especies del género *Chactas* (*Scorpionida: Chactidae*). *Aula y Ambiente* 2003; 3(6): 21-30.
67. ———. Arácnidos de Venezuela. Cinco nuevas especies de escorpiones de la Guayana-Amazonia (*Chactidae: Buthidae*). *Mem Fund La Salle de Ciencias Naturales* 2003; 159-160: 265-281.
68. ———. Arácnidos de Venezuela. *Opisthacantus autanensis* una nueva especie del género *Opisthacantus* (*Scorpiones: Ischnuridae*). *Bol Acad Cien Fis Mat Nat* 2003; Vol. LXIV. Nº. 1-2: 9-16.
69. ———. Arácnidos de Venezuela. Descripción de tres nuevas especies de escorpiones de los géneros *Tityus* (*Buthidae*), *Chactopsis* y *Broteochactas* (*Chactidae*). *Acta Biol. Venez.* 2004; 24 (1): 1-12.
70. ———. Biodiversidad. Tres especies nuevas del género *Tityus* Koch, 1836 (*Buthidae*) y una del género *Chactas* Gervais, 1844 (*Chactidae*). Escorpiones de la Cordillera de Los Andes en Venezuela. *Bol Acad Cien Fis Mat Nat* 2006; Vol. LXVI, Nos. 3-4: 41-67.
71. ———. El género *Ananteris* Thorell 1891, en Venezuela (*Scorpionida: Buthidae*). *Univ Pedagóg Exper Libertador (UPEL)*. 2006; 223 pp.
72. ———. Biodiversidad en Venezuela. Arácnidos. Descripción de cuatro nuevas especies del género *Chactas* (*Scorpiones: Chactidae*) de la región centro occidental. *Rev Invest Univ Pedagóg Exper Libertador*, 2007; No. 61.
73. ———. Biodiversidad en Venezuela. Arácnidos. Descripción de cuatro nuevas especies del género *Tityus* Koch, 1836 (*Scorpiones: Buthidae*) de la región centro occidental. *Bol Acad Cien Fis Mat Nat Venezuela* 2007; Vol. LXVII, Nos. 1-2: 37-63.
74. ———. Biodiversidad en Venezuela. Descripción de dos nuevas especies del género *Tityus* Koch, 1836 (*Scorpionida: Buthidae*) del P. N. "Cueva del Guacharo". *Bol Acad Cien Fis Mat Nat Venezuela* 2007; Vol. LXVII, Nos. 3-4: 9-23.
75. González-Sponga MA, D' Suze, G, Sevcik, C. Venezuelan arachnids. Two new species of the *Tityus* genus (*Scorpionida: Buthidae*) and the chromatographic profile of the venom as a possible taxonomical tool. *J Venom Anim Toxins* 2001; 7(2): 219-239.
76. Hirst, S. Description of a new scorpion. *Ann Mag Nat Hist* 1911; ser. 8, 462: 47
77. Karsch, F. Scorpionologische Beiträge. *Mitt Muench Ent Ver* 1879; 3: 6-135.
78. ———. Scorpionologische Beiträge. *Mitt Muench Ent Ver* 1880; 4: 97-141.
79. Keegan, HL. Scorpions of medical importance. University Press of Mississippi. 1980; 140 pp.
80. Kjellesvig Waering: The scorpions of Trinidad and Tobago. *Carib J Sci* 1966; 6(2-4): 123-135.
81. ———. A study of the fossil Scorpionida of the world. *Paleontográfica Americana* 1986; 55, 287 pp.
82. Koch, CL. Die Arachniden 1845; 11: 22-24.
83. Kraepelin, K. Revision der Skorpione. II. *Scorpionida* und *Bothriuridae*. *Mitt Mus Hamburg* 1894; 11: 163-193.
84. ———. Nachtrag zu theil I der Revision der Skorpione. *Jahrb Hamburg Anst* 1895; 12: 1-24.
85. ———. Scorpions und Pedipalpi. *Das Tierreich*, Lief 8, 1899; 265 pp.

86. ———. Die Geographische Verbreitung der Skorpione. *Zool Jahrb Syst* 1905; 22: 321-364.
87. ———. Neue Beiträge zur Systematik der Gliederspinnen. *Jahrb Hamburg Wiss Anst* 1911; 28: 59-107.
88. ———. Neue Beiträge zur Systematik der Gliederspinnen: *Chactidae* *Jahrb Hamburg. Wiss Anst* 1912; 2: 45- 88.
89. Linneo, C. *Systema naturæ per regna tria naturæ, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis*. Editio decima reformata 1758, Holmiæ, Impensis direct. Laurentii Salvii (Salvius publ.)
90. López Noel R, Trejo Bastidas, M. Miocarditis tóxica por picadura de alacrán. Primer caso reportado en Venezuela. *Acta Med Venezolana* 1974; 21(1): 37-46.
91. Lourenco, WR. Etude d'une petite collection de Scorpions du Nicaragua, ave la description d'une espèce nouvelle de *Centruroides* (*Buthidae*). *Revue suisse Zool* 1983; 90(3): 761-768.
92. Matthiesen, FA. O escorpiao. *Colecao Cuentistas de Amanha*. 1976; 72 pgs.
93. Mello Leitao, C. de. Escorpíes Sul-Americanos. *Arq Mus Nac* 1945; 40: 1-468.
94. Pocock, RI. VIII. On *Isometrus americanus* (Linn.), with description of a new species of the genus. *Ann Mag Nat Hist* 1899; (6), 53-59.
95. ———. LII. Notes on the classification of scorpions, followed by some observations upon synonymy, with description of new genera and species. *Ann Mag Nat Hist* 1893; (6) 12: 303-332.
96. ———. LIII. Description of some species of the *Tityus* genus, with notes upon some from allied to *T. americanus* (Linn.) *Ann Mag Nat Hist* 1897; (6) 19: 510-521.
97. ———. Report upon scorpions and pedipalpi obtained on the lower Amazon by M. Austin and Cambridge. *Ann Mag Nat Hist* 1897; (6) 19: 360-368.
98. ———. LXIV. Description of some new scorpions from Ecuador. *Ann Mag Nat Hist* 1898; (7) 1: 413-422.
99. ———. LX. Description of some new scorpions from Cental and South America. *Ann. Mag Nat Hist* 1898; (7) 1: 384-394.
100. Scorza, JV. Contribución al estudio de los alacranes venezolanos, *Tityus urbinai* sp. nov. (*Scorpionida*). *Cont Ocas Mus Hist Nat "La Salle"*, ser. Zool. 1952; N° 8.
101. ———. Dos nuevas especies de alacranes de Venezuela. *Cont Ocas Mus Hist Nat "La Salle"*, ser. Zool. 1954; N° 12.
102. Vachon, M. Études sur les scorpions. Inst. Pasteur d'Algerie. Alger. 1952; 482 pgs.
103. ———. Études des caracteres utilisés pour classer les famillas et les genres du Scorpions (Arachnides). *Bull Mus nat Hist nat Paris*, 3e. sér. , N° 140. Zool. 1973; 104: 857-958.
104. Wagenaar, HP. Scorpions. Studies on the fauna of Curacao, Aruba, Bonaire and the Venezuelan Island. 1940; 9: 138-146.

Epidemiología, clínica y terapéutica del accidente escorpiónico en Venezuela

C. A. Mazzei de Dávila, D. F. Dávila-Spinetti,
P. Ramoni-Perazi, J. H. Donis, J. Santiago,
V. Villarroel y G. Arata de Bellarba

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Departamento de Biología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia:

C. A. Mazzei de Dávila

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares

Departamento de Biología / Departamento de Fisiopatología

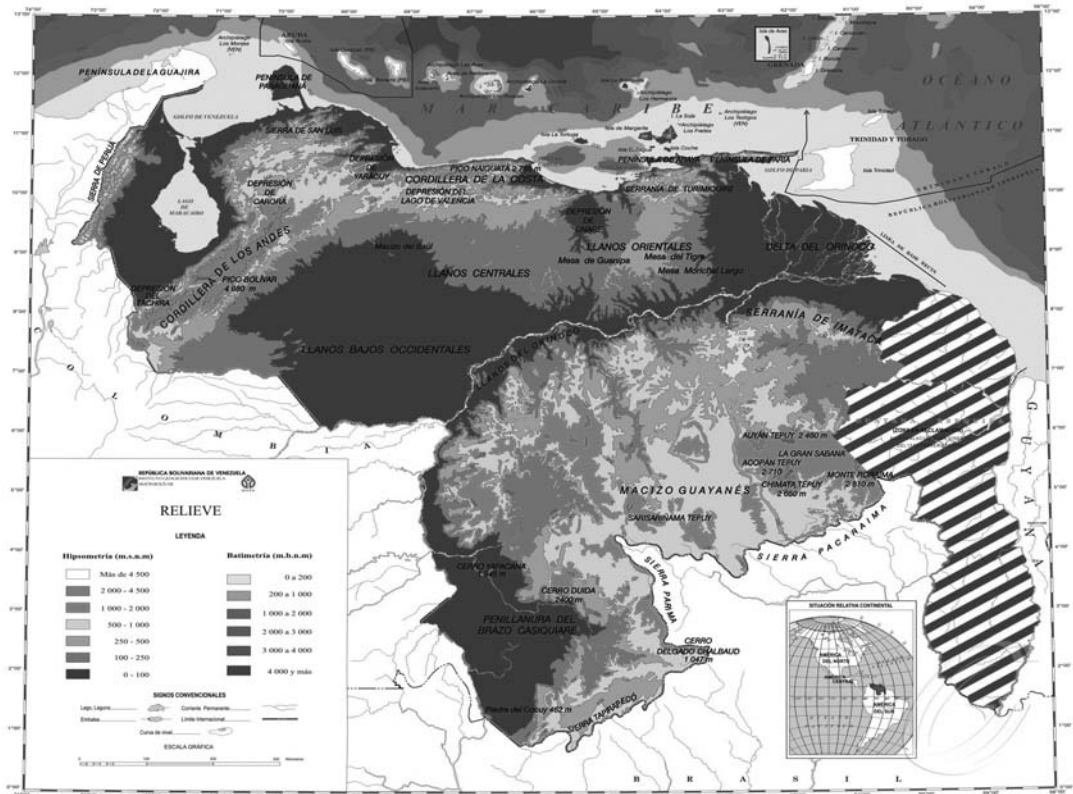
Universidad de Los Andes. Apdo. 590, Mérida, Venezuela

Dirección electrónica: carmd@ula.ve

Venezuela es un país tropical con gran variedad de formaciones geológicas que diversifican su geografía. En el oeste y centro-norte existen dos cadenas montañosas: la cordillera de Los Andes, que incluye los estados Mérida, Táchira y Trujillo, y la Cordillera del Norte o de la Costa, con el Distrito Federal, Miranda, Aragua y parte de Carabobo. Hay, además, numerosas serranías: 1. La serranía de Falcón, Lara y Yaracuy, donde convergen los dos sistemas montañosos anteriores. 2. El macizo de Turimiquire en los límites comunes a los estados nororientales de Monagas, Anzoátegui y Sucre. 3. La sierra de Perija en los límites entre Colombia y la Guajira venezolana. En el sureste de Venezuela (Guayana): la

**Aspectos
epidemiológicos del
accidente escorpiónico
en Venezuela**

sierra de Parima y la cordillera de Imataca. En los extremos oeste y este del país se ubican dos grandes cuencas hidrográficas: el lago de Maracaibo y el delta del Orinoco, respectivamente. El espacio geográfico, comprendido por las cadenas montañosas del oeste, norte y sureste, y las cuencas hidrográficas, se caracteriza por tener extensas llanuras (10) (Figura 1).



En las cadenas montañosas de Venezuela predomina el bosque húmedo. Las condiciones especiales de esta vegetación constituyen el hábitat de numerosas especies de escorpiones. Se han descrito cuatro familias (Chactidae, Buthidae, Escorpionidae y Diplocentridae) y cerca de 184 especies en el país. La familia Buthidae, se encuentra distribuida en casi todo Venezuela; es la de mayor importancia médica y comprende siete géneros y 52 espe-

cies (33,57). Los accidentes escorpiónicos están relacionados particularmente con el género *Tityus* de la familia Buthidae (33,57).

En 1995, la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud y Desarrollo Social reportó 847 casos en todo el país. Los estados con mayor incidencia fueron: Sucre, Monagas, Mérida, Delta Amacuro y Distrito Federal (Tabla 1). El grupo de edad más afectado fue el de los niños menores de 14 años (Tabla 2). La mayor mortalidad (91.7%) correspondió a niños menores de nueve años (Tabla 3) (4). La mortalidad por accidente escorpiónico, hasta el año 2003, muestra un descenso a partir de 1995 (Figura 2).

Entidad federal	Casos	Tasas
Distrito Federal	102	4.47
Amazonas	0	0
Anzoátegui	35	3.31
Apure	1	0.25
Aragua	12	0.89
Barinas	43	.28
Bolívar	0	0.09
Carabobo	2	0.11
Cojedes	0	0
Delta Amacuro	56	48.96
Falcón	4	0.57
Guárico	0	0
Lara	15	1.05
Mérida	132	19.4
Miranda	48	2.08
Monagas	145	26.63
Nueva Esparta	0	0
Portuguesa	1	0.14
Sucre	177	22.64
Táchira	27	2.85
Trujillo	5	0.89
Yaracuy	21	4.51
Zulia	17	0.6
Venezuela	847	9.88

Tabla 1

Emponzoñamiento escorpiónico. Casos especificados por entidades federales.

Tasa por 100 000 hab.
Venezuela, 1995.

Fuente: Dirección de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS).

Tabla 2
Emponzoñamiento
escorpiónico.

Casos y tasa por 100 000 hab.,
según grupo de edad.
Venezuela, 1995.
Fuente: Dirección de
Vigilancia Epidemiológica.
Ministerio de Sanidad y
Asistencia Social (MSAS).

Edad	Casos	Tasas
< 5	271	9.81
5-9	356	13.26
10-14	203	8.22
> 15	17	0.12
Total	847	3.88

Tabla 3
Emponzoñamiento
escorpiónico. Mortalidad
según grupos de edad.

Venezuela, 1990-1994.
Fuente: Dirección de
Vigilancia Epidemiológica.
Ministerio de Sanidad y
Asistencia Social (MSAS).

Años	Total	Grupos de edad (años)			
		< 5	5-9	10-14	15 y más
1990	10	4	3	3	0
1991	4	3	0	0	1
1992	12	7	2	1	2
1993	9	4	1	2	2
1994	1	4	6	1	0

La inoculación accidental del veneno de estos animales (envenenamiento) provoca graves complicaciones gastrointestinales, pulmonares y cardiovasculares (41). El accidente escorpiónico es endémico; sin embargo, la mayor frecuencia de éstos coincide con la época de lluvia, entre los meses de mayo y septiembre (8,41). El accidente escorpiónico tiene, además, un carácter regional. Se presenta con más frecuencia y gravedad en las siguientes cinco zonas geográficas del país: 1. Región centro-norte. 2. Región nororiental. 3. Región centro-occidental. 4. Región de Los Andes. 5. Región sur (8).

Región centro-norte:
Distrito Capital y estados
Miranda, Aragua y
norte de Carabobo

Esta región corresponde a las inmediaciones de la Cordillera de la Costa y en ella habitan especies de las familias Chactidae y Buthidae (33) (Figura 3). En esta zona, el accidente escorpiónico muestra un comportamiento de aumento progresivo de frecuencia, como lo demuestra la Figura 4 de la casuística del Centro Toxicológico de Coche (Caracas). Las especies involucradas en los

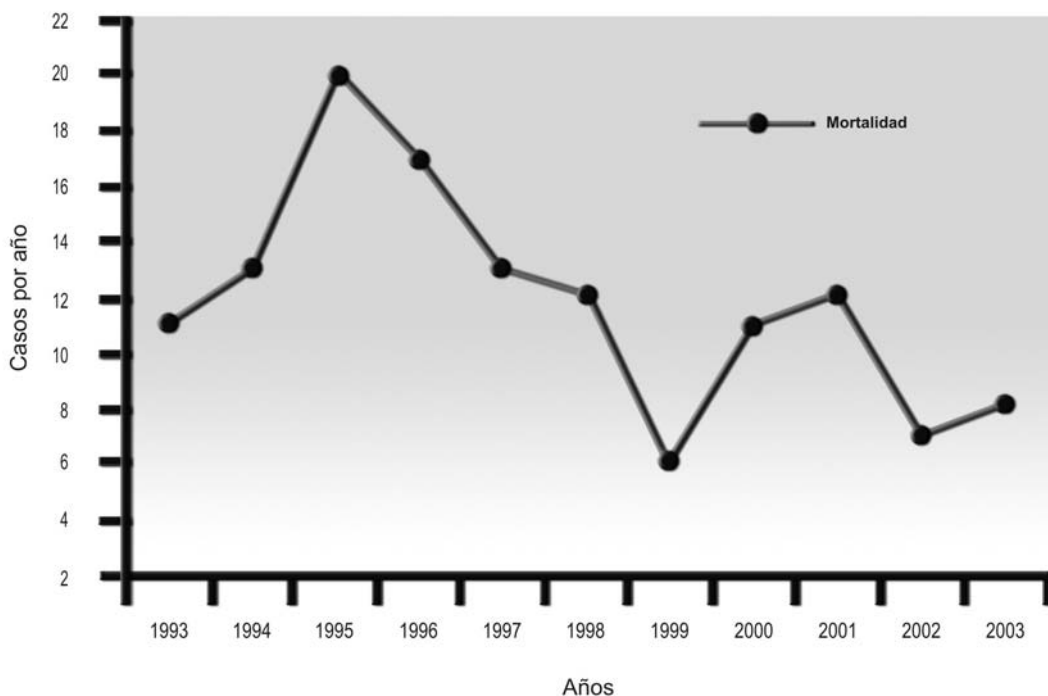


Figura 2
Mortalidad por accidente
escorpiónico en Venezuela
(1993-2003).

Fuente: Anuario de
Epidemiología y Estadística
Vital. Ministerio de Salud y
Asistencia Social.

accidentes graves y letales son el *Tityus discrepans* y el *Tityus isabelceciliae* (41,53,54). Las localidades donde se han reportado los accidentes escorpiónicos por *Tityus discrepans*, según el Servicio de Toxicología del Hospital de Coche, pueden observarse en la Figura 5. El *Tityus isabelceciliae* recientemente fue descrito e identificado como el escorpión responsable de los accidentes graves ocurridos en El Junco y El Junquito (35,53). Hospitales de referencia para esta región, como el "Leopoldo Manrique Terrera" de El Valle, recibieron un promedio anual de 13 niños para el quinquenio 1983-1988 y de 38 niños por año, durante los años comprendidos entre 1989-1991 (54). En el Hospital "J M de Los Ríos" se recibieron 18 niños, desde 1985 hasta 1997 (5). Según las estadísticas del Centro Toxicológico del Hospital "Victorino Santaella" (Los Teques, Edo. Miranda), los picos de mayor incidencia ocurren entre las semanas 13 y 35 de cada año. La frecuencia del accidente ha disminuido en los últimos años: de 312 casos en el año 2000 a 79, en el 2004 (23).

Figura 3
Especies de escorpiones
descritas en la
región centro-norte.

Chactidae

Chactas laevipes
Ch. simoni
Ch. rogelioi
Ch. gansi
Ch. choroniensis
Ch. ferruginosus
Broteochactas gollmeri

Buthidae

Ananteris cussini
Centruroides gracilis
Isometrus maculatus
Mesotityus vondangeli
Microtityus biordi
Rhopalurus laticauda
Tityus discrepans
T. pittieri

T. clathratus
T. melanostictus
T. osmanus
T. lancinii
T. carabobensis
T. isabelcecilie
T. bahiensis
T. rojasi

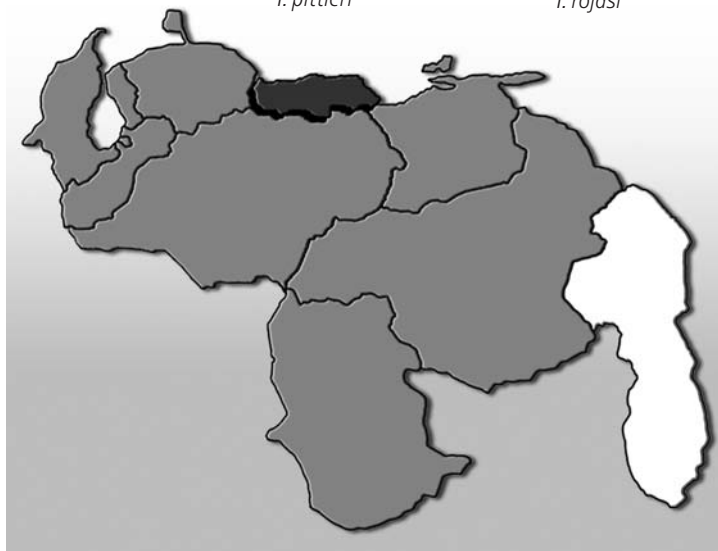


Figura 4
Casuística del Centro
Toxicológico de Coche,
Caracas, con 3 409
pacientes de 1990 a 1997.

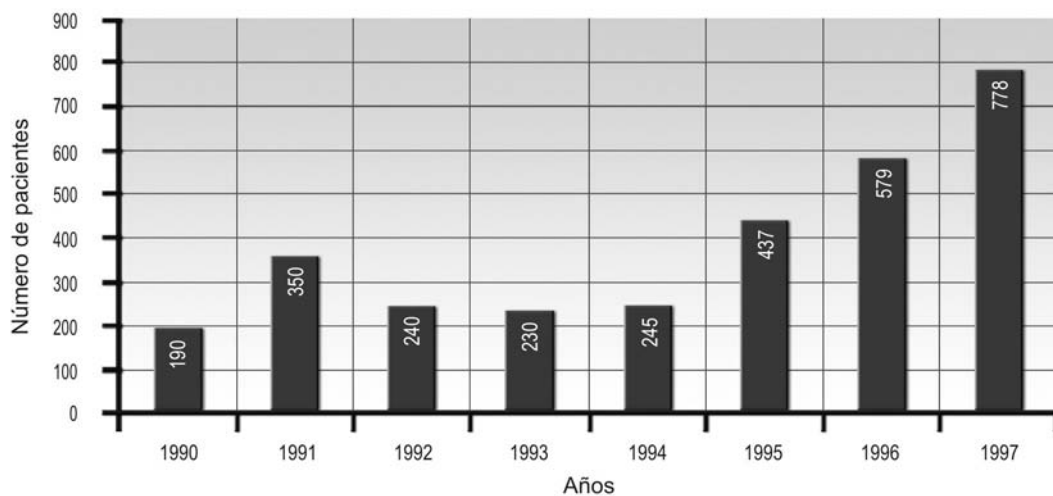
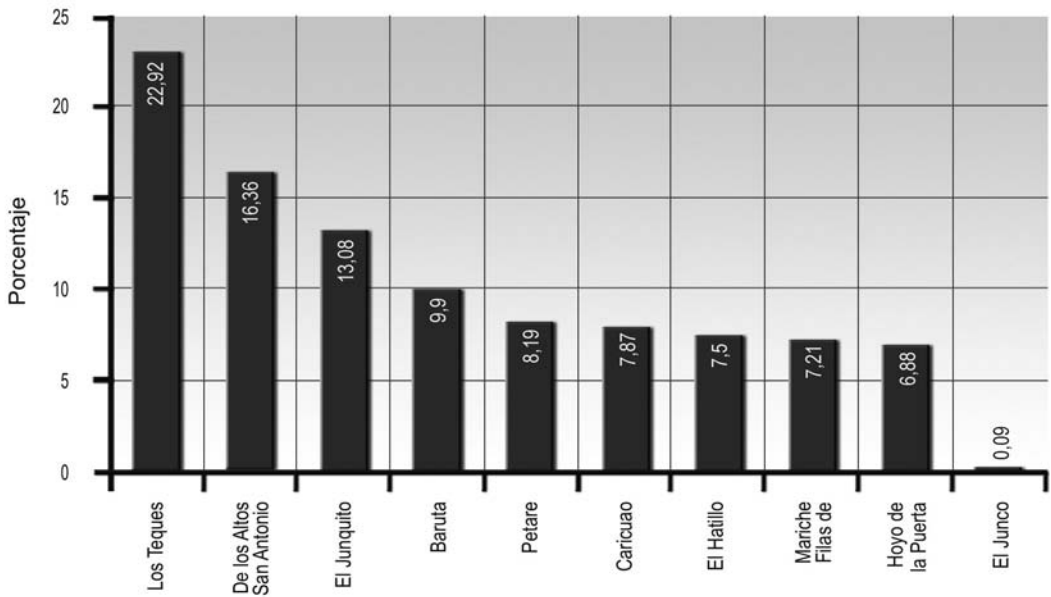


Figura 5

Procedencia del paciente
con accidente escorpiónico.
Región centro-norte.



La zona epidemiológicamente más importante es la subregión de Turimiquire, área que corresponde a la sierra de Turimiquire y su piedemonte. Allí convergen los tres estados que conforman esta región (Figura 6) (21).

En esta zona, donde predomina la jungla tropófila, ocurrieron 184 accidentes entre 1980 y 1990. De ellos, 20% fueron considerados graves (21). La incidencia de accidentes escorpiónicos en los municipios que forman parte de la subregión se observan en la Tabla 4. Ahí se han descrito 11 especies de escorpiones pertenecientes a la familia Buthidae (33,57). En el estado Monagas, los municipios Acosta, Bolívar y Puncles son los de más alta incidencia de la región. En áreas montañosas y en piedemonte se ha identificado el *Tityus caripitensis* (66) como responsable de accidentes graves; también se encuentran otras especies: *Tityus arellanoparrai* y *Tityus monaguensis* en Caripe (33) y *Tityus suro-orientalis* en Sotillo (21,34).

Región nororiental:
estados Monagas, Sucre y
Anzoátegui

Figura 6
Especies descritas en la
región nororiental.

Buthidae

Centruroides gracilis

Isometrus maculatus

Microtityus joseantonioi

Tityus arellanoparrai

T. tamayoi

T. monaguensis

T. nororientalis

T. surorientalis

T. caripitensis

T. uquirensis

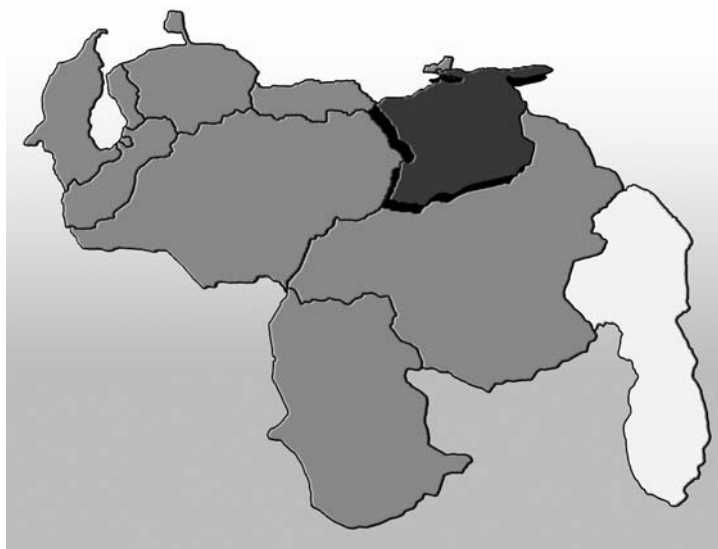


Tabla 4
Incidencia del accidente
escorpiónico en la
subregión Turimiquire, Edo.
Anzoátegui, 1996.

Fuente: L de Sousa *et al.*
II taller venezolano “Los
escorpiones y sus toxinas”.

Municipio	Estado	Tasa (x 10 000 hab.)
Acosta	Monagas	20
Caripe	Monagas	12
Piar	Monagas	7.2
Cedeño	Monagas	4.3
Punceles	Monagas	25
Bolívar	Monagas	14
Montes	Monagas	11

El estado Sucre es una zona endémica para accidentes potencialmente fatales. En el municipio Montes, durante los años 1994 y 1995 se registró un incremento de 500% en la incidencia, lo cual fue reportado como un evento epidémico (21). Allí se ha identificado el *Tityus Tamayoi* (33) y en otras localidades del estado, el *Tityus nororientalis* (34). La tasa de mortalidad para 1997 en este estado fue de 0.35 x 100 000 habitantes, siendo la más alta en el municipio Benítez (1.82 x 100 000 hab.).

En el estado Anzoátegui la incidencia es menos frecuente, pero existen reportes de accidentes fatales y una complicación poco común: un accidente cerebrovascular isquémico, que se instaló en estrecha relación temporal con el accidente escorpiónico (20). Recientemente se describió el *Tityus gonzalespongai*, que es la primera especie del género *Tityus* descrita en el estado Anzoátegui (55).

La región centro-occidental es considerada una región de transición entre los sistemas montañosos del Caribe y de Los Andes. Su altura sobre el nivel del mar se encuentra entre 500 y 700 metros. Además de las ya conocidas familias Chactidae y Buthidae, aquí se han descrito especies de la familia Diplocentridae (Figura 7) (33).

En esta región, los accidentes graves han sido atribuidos a tres especies de *Tityus*: *Tityus falconensis*, *Tityus ivic-nancor* y *Tityus sanarensis*. De acuerdo con cifras suministradas por el Centro Toxicológico de la región centro-occidental, entre 1983 y 1996 hubo 1151 accidentes escorpiónicos en el estado Lara, (14 x 100 000 habitantes). La mayor incidencia correspondió a las poblaciones de Duaca (Municipio Crespo), Sanare y Río Claro (43). Un reporte clínico reciente destaca un caso grave en el Municipio Palavicino (26). Durante el año 2004 se reportaron dos muertes en el estado Falcón. Éstas fueron atribuidas al *Tityus falconensis* (37).

Aquí, la cordillera de Los Andes se eleva desde la depresión del Táchira, al sur, hasta la Sierra Nevada de Mérida (altura: 5 000 metros sobre el nivel del mar). Los escorpiones que predominan pertenecen a las familias Chactidae y Buthidae (Figura 8) (33,46).

Los estados ubicados en esta región han reportado accidentes graves y letales (45). En el estado Trujillo, por ejemplo, los accidentes graves tienen lugar en Mesa de Esnujaque y en La Puerta. En estas poblaciones se ha identificado el *Tityus valerae* (33).

Región centro-occidental:
estados Lara, Yaracuy
y Falcón

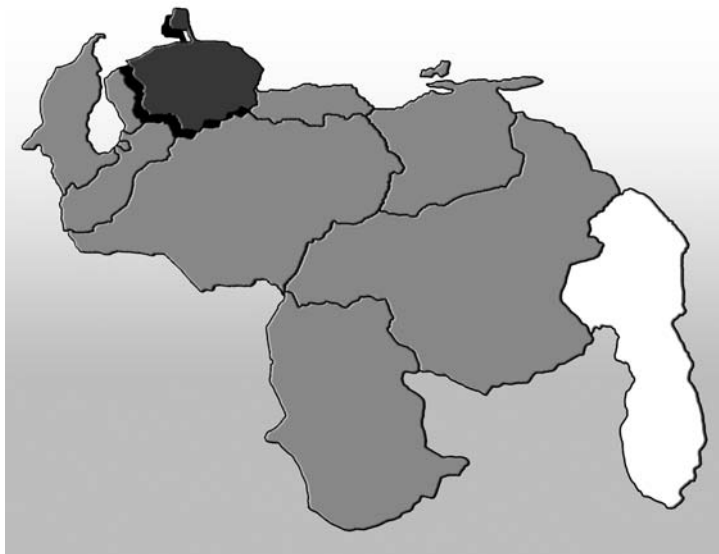
Región de Los Andes:
estados Mérida, Táchira y
Trujillo

Figura 7
Especies descritas en la
región centro-occidental.

Chactidae
Chactas latuffi
Ch. barbacoensis

Buthidae
Isometrus maculatus
Rhopalurus laticauda
Tityus falconensis
T. barquisimetus
T. dorae
T. ivic-nancor
T. sanarensis

Diplocentridae
Diplocentrus kugleri
D. yustizi
D. flavus



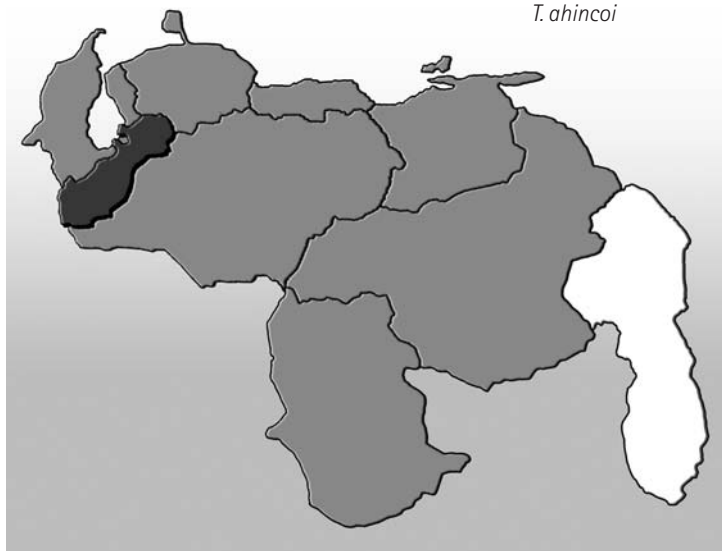
En Mérida, capital del estado del mismo nombre, y en sus alrededores (1 300 a 1 700 metros sobre el nivel del mar), habitan varias especies de *Tityus*. Sin embargo, el accidente es letal sólo en las poblaciones ubicadas al sur del lago de Maracaibo y el valle del río Mocotíes, donde predomina el *Tityus zulianus* (45,46). La distribución de las especies por distintas zonas del estado Mérida puede verse en la Figura 9 (45).

Entre los años 1995 y 1999 fallecieron 11 niños procedentes de la zona del sur del lago de Maracaibo, que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Los Andes (46). No obstante, en los siguientes cinco años (2000-2005), los dos fallecimientos tuvieron lugar en áreas rurales (24). El Hospital Universitario de Los Andes es el centro de referencia del estado, para la atención de accidentes graves. Durante los años 2000 a 2003 se atendió un promedio de 150 pacientes por año. Los accidentes con manifestaciones

Chactidae
Chactas setosus
Ch. gestroi
Ch. interpuncta

Buthidae
Tityus nematochirus
T. meridanus
T. pococki
T. rugosus
T. funestus
T. valerae
T. zulianus
T. boconoensis
T. ahincoi

Figura 8
 Especies descritas en la
 región Los Andes.



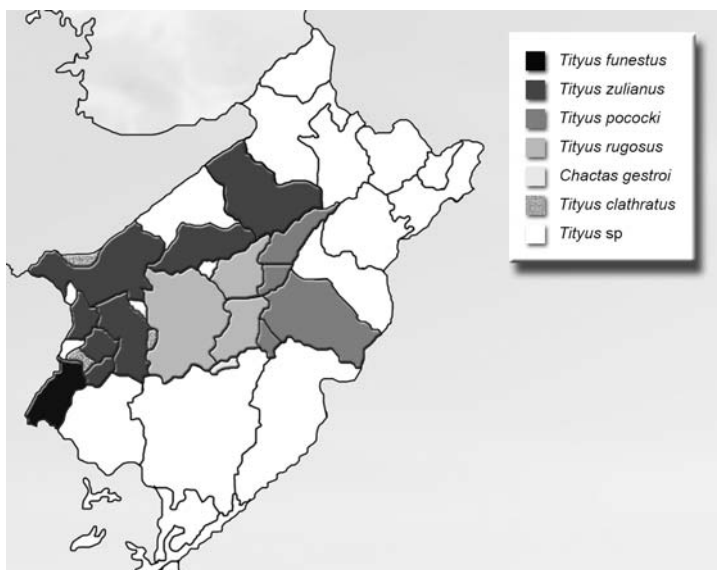
graves procedían del medio rural (7%). Este porcentaje incluye aquellos casos referidos de poblaciones del vecino estado Táchira (La Tendida, La Palmita, Hernández y San Simón). En la década de los años noventa del siglo pasado la mortalidad fue de 3.1% de los niños atendidos en el Hospital Universitario de Los Andes. Desde 1999 no se han reportado muertes en este centro (25).

En la región de Guayana predominan especies de la familia Chactidae. Además, se han descrito tres especies de *Tityus*, en los estados Bolívar y Delta Amacuro, y seis en el estado Amazonas. No se encontró información escrita de algún accidente grave en esta región. Sin embargo, se obtuvo información verbal de tres muertes por esta causa en Upata. Se trató de niños procedentes la serranía de Imataca. (Comunicación personal) (Figura 10 y Figura 11).

Región sur:
 estados Bolívar, Amazonas
 y Delta Amacuro

Figura 9

Especies de escorpiones encontradas en algunas regiones del estado Mérida.



Chactidae

Vachoniochactas lasallei
Auyantepuia scorzai
Broteas libinalli
B. dasilvai
B. humboldti
Broteochactas orinocensis
B. sanmartini
B. racenisi
B. bilbaoi

B. efreni
B. leoneli
B. garciai
B. santanai
B. panarei
B. bruzuali
B. josemanueli
B. sarisariñamensis
B. eliasilva

B. riopiñensis
Hadrurochactas schaumii
H. odoardo
Taurepania porosus
T. vestigialis
T. verneti
T. manisapanensis
Chactopsis barajuri

Buthidae

Ananteris venezuelensis
A. turumbanensis
Rhopalurus laticauda
Tityus riocauensis
T. venamensis
T. breweri



Figura 10

Especies encontradas en la región sur (estados Bolívar y Delta Amacuro).

Chactidae

Teuthraustes carmelinae

T. adrianae

T. akanañensis

T. matoraca

T. reticulatus

Vachoniochactas amazonico

Broteas camposi

B. mingueti

B. eilmeri

B. lichyi

B. cunucunumensis

B. mawarinumensis

Broteochactas kjellesvigi

B. colombiensis

B. simarawochensis

B. yekuanae

B. bariensis

B. neblinensis

Chactopsis anduzei

Ch. sujirima

Ch. coriaceo

Ch. siapaensis

Buthidae

Rhopalurus laticauda

Tityus urbinai

T. filodendron

T. dupouyi

T. shiriana

T. culebrensis

T. anduzei

Scorpionidae

Opisthacanthus elatus



Figura 11

Especies de escorpiones
descritas en el estado
Amazonas.

Las manifestaciones clínicas del accidente escorpiónico pueden ser locales y progresar o no a manifestaciones sistémicas y graves (46,47). Las especies de escorpiones involucradas en accidentes graves, con manifestaciones clínicas sistémicas, pertenecen a ciertas especies del género *Tityus* (7,8,41). El veneno de estos escorpiones es neurotóxico y afecta fundamentalmente al sistema nervioso autónomo, en sus dos divisiones: parasimpática y simpática (44,49,51). Estudios clínicos, en niños con envenenamiento por *Tityus discrepans* (región centro-norte), han demostrado disminución de los niveles de colinesterasa sérica. Esto último ha sido interpretado como evidencia de sobreestimulación parasimpática. (49); mientras que, en niños con accidente por *Tityus zulianus* (región Los Andes), los niveles de norepinefrina sérica

Manifestaciones clínicas del accidente escorpiónico

se encuentran francamente elevados. En estos casos no se han determinado los niveles de colinesterasa sérica (44). Todos los reportes clínicos sobre accidentes escorpiónicos coinciden en que existe una fase colinérgica inicial, que puede ir seguida o no por una fase adrenérgica. El predominio de las manifestaciones parasimpáticas o simpáticas parecería estar relacionado con la especie del escorpión involucrado en el accidente (46). La gravedad del mismo se correlaciona con la concentración inicial de veneno en sangre. Por esto es que la mayor mortalidad está directamente relacionada con la edad y superficie corporal del paciente (14).

Las manifestaciones locales del accidente escorpiónico corresponden a dolor intenso en el sitio de la inoculación del veneno, con sensación de quemadura e irradiación al resto del miembro afectado. Por lo general no hay signos locales de inflamación. En los accidentes provocados por ciertas especies de *Tityus* (4,5,46,49,54) las manifestaciones locales pueden estar seguidas por manifestaciones sistémicas de carácter colinérgico, por estimulación de los receptores muscarínicos (4,8). Estas manifestaciones sistémicas son: dolor abdominal, vómitos, sialorrea, broncorrea, bradicardia sinusal y miosis. Simultáneamente, los niveles séricos de amilasa se incrementan, por estimulación del páncreas exocrino (4,46,49). Se desconoce si a esta hiperamilasemia contribuye, además, la amilasa secretada por las glándulas salivares u otros órganos. Esta primera fase colinérgica generalmente es autolimitada y puede progresar hacia una pancreatitis necrohemorrágica fatal (52,59,63) o estar seguida por una segunda fase adrenérgica (7,36,44,67) cuyas manifestaciones clínicas son: piloerección, palidez cutáneo-mucosa, hipertensión arterial, taquicardia sinusal, arritmias cardíacas, edema pulmonar y choque cardiogénico. En los casos estudiados por nosotros ha resaltado que este último ocurre cuando ya hay un serio compromiso de la función cardíaca (Figura 12) (44,60).

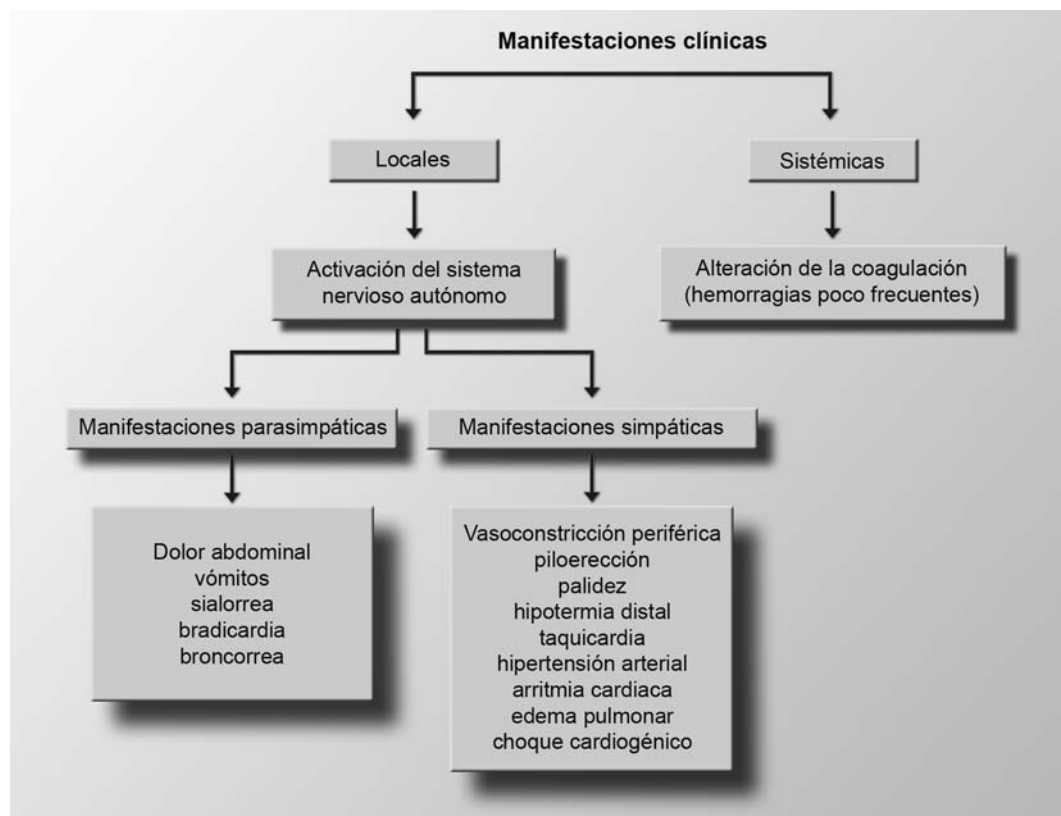
Manifestaciones clínicas del accidente escorpiónico en la región centro-norte

Los estudios clínicos y experimentales relacionados con el accidente escorpiónico de esta región del país hacen particular énfasis en la presencia de pancreatitis. Esta complicación en ocasiones llega hasta la hemorragia y necrosis del páncreas (52,59,63). Desde el punto de vista bioquímico, se ha documentado elevación de la glicemia, amilasa sérica y enzimas como la creatinina fosfoquinasa (CPK) y la fracción CPK-MB (48). Se han estudiado, en

animales de experimentación, las alteraciones morfológicas en el páncreas después de administrar veneno del *Tityus discrepans*. Estos estudios demostraron afectación no sólo del páncreas exocrino, sino del páncreas endocrino (18). Mediante ultrasonido abdominal es posible demostrar la presencia de edema pancreático y, en algunos casos, necrosis de la cola del páncreas (63).

Figura 12

Manifestaciones clínicas del accidente escorpiónico del género *Tityus*.



En el Hospital Dr. Leopoldo Manrique Terrero (El Valle-Caracas) se llevó a cabo un estudio prospectivo durante los años comprendidos entre 1990 y 1998. En 134 niños, con manifestaciones clínicas colinérgicas y/o adrenérgicas, la amilasemia se elevó a partir de la primera hora y hasta 32 horas después del accidente. La glicemia se mantuvo elevada hasta 24 horas postaccidente. En 35.7% de los niños se observaron alteraciones pancreáticas, me-

diente ultrasonido. De éstos, en 24% las alteraciones persistían al séptimo día y habían desaparecido totalmente a los 15 días. Controles anuales resultaron normales durante el seguimiento por 5 años (58). Investigaciones en animales inoculados con veneno del *Tityus discrepans* han demostrado la presencia de edema citoplasmático, degeneración mitocondrial, vacuolización de las células acinares y digestión de la membrana que recubre los islotes de Langerhans. En otras palabras, en el accidente escorpiónico provocado experimentalmente hay afectación del páncreas endocrino y exocrino (6,9,16).

Alteraciones histológicas similares han sido reportadas en Brasil, con el veneno del *Tityus serrulatus* (28). Un aspecto importante por resaltar es el hecho de que, a pesar de que el páncreas es el órgano más afectado, en los reportes clínicos los decesos se producen por complicaciones cardiopulmonares. En efecto, la autopsia de un niño fallecido por accidente escorpiónico en Ramo Verde (Los Teques) reportó la presencia de edema pulmonar (32). Más aún, existen cambios ultraestructurales en pulmón y corazón de ratones inoculados con el veneno del *Tityus discrepans*. Los cambios descritos corresponden a degeneración del epitelio alveolar, edema de la membrana basal y presencia de fibroblastos en el espacio intersticial (56). Otros autores han demostrado microtrombos en la circulación pulmonar y daño difuso de la membrana alveolo-capilar (16). A nivel cardíaco se ha observado desorganización de las miofibrillas, de los elementos contráctiles y pérdida de la estructura de la sarcómera. En general, estas alteraciones se acentúan después de las 48 horas postinoculación (65). Se ha documentado, además, que el veneno de *Tityus discrepans* tiene componentes pro y anticoagulantes, que pueden prolongar el TP y el PTT (13).

La gravedad del accidente escorpiónico se ha relacionado con la concentración del veneno en el plasma. En pacientes con manifestaciones locales, los niveles más altos se registran en el curso de la primera hora, mientras que, en presencia de manifestaciones moderadas o severas, los niveles más altos aparecen entre la segunda y tercera horas postaccidente. Las citoquinas IL1 e IL6 tienen un comportamiento similar: los niveles plasmáticos aumentan en los pacientes con manifestaciones graves a medida que transcurre el tiempo postaccidente (14). Con base en estos hallazgos, investigadores del Instituto Venezolano de In-

vestigaciones Científicas (IVIC) y del Centro Toxicológico de Coche han propuesto una clasificación clínica según la gravedad de las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas (Tabla 5).

Tabla 5.

Casos de escorpionismo según su gravedad. Clasificación de José V. Mota y Carlos Sevcik.

Severidad de los casos	Síntomas	Glicemia	Amilasa plasmática
Síntomas locales	Dolor local, eritema o zona blanquecina	Normal	Normal
Leve	Dolor local, náuseas, vómitos, sialorrea, bradicardia, dolor abdominal	Puede estar elevada > 120 g/dl	Puede estar elevada > 60
Moderado	Como clínica leve más miosis o midriasis, palidez cutánea y mucosa, sudoración, hipotensión	Elevada > 170	Elevada > 120
Grave	Como clínica moderada más arritmias cardíacas y/o respiratorias, priapismo, hipertensión o hipotensión arterial, irritabilidad, rubicundez, convulsiones, taquicardia o bradicardia, choque distributivo		Elevada > 240

Fuente: <http://www.ivic.ve/cbb/labspa.www/>

El accidente escorpiónico de la subregión del Turimiquire se caracteriza por un predominio de las manifestaciones cardiovasculares graves, según los escasos reportes encontrados. De Souza y colaboradores hacen referencia a 12 muertes en niños por envenenamiento a causa de picadura de escorpión, en el estado Monagas entre 1990 y 1996 (21). Se señalan como causas de muerte el síndrome de insuficiencia cardíaca y el edema pulmonar. En el hospital Manuel Núñez Tovar de Maturín, entre 1981 y 1983, 3.6% de los pacientes con accidente escorpiónico fallecieron en las primeras 24 horas de la hospitalización (20). En esta región se han descrito, además, complicaciones cerebro-vasculares de naturaleza isquémica; por ejemplo, en un niño de nueve años procedente de la región del Turimiquire (20). Los autores consideran que el mecanismo responsable del accidente cerebro-vascular fue una vasculitis por acción directa del veneno.

Manifestaciones clínicas del accidente escorpiónico en la región nororiental

Manifestaciones
clínicas del accidente
escorpiónico en la región
centro-occidental

En esta región, el escorpión involucrado en accidentes graves es el *Tityus falconensis*. Aun cuando el número de estudios disponibles es limitado, en ellos destaca un predominio de las manifestaciones cardiovasculares. Una investigación realizada en la Universidad Francisco de Miranda reporta como síntomas fundamentales: taquicardia sinusal, hipertensión arterial, alteraciones del pulso, frialdad distal y sudoración. Los niveles séricos del veneno se correlacionaron directa y significativamente con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Las enzimas cardíacas (CPK-MB) tuvieron un valor siete veces mayor que el normal, en un paciente con manifestaciones de gravedad moderada (52).

En el estado Lara (Distrito Palavecino) (39) se reportó el caso de un preescolar con alteraciones electrocardiográficas. Los hallazgos correspondieron a elevación del ST e inversión de la onda T en las derivaciones precordiales V2-V5. Estas alteraciones electrocardiográficas, indicativas de probable lesión e isquemia miocárdica, se acompañaron de aumento de los niveles de troponina sérica. No se demostraron anomalías ecocardiográficas. Luego de recibir antiveneno, el electrocardiograma se normalizó y los valores de troponina descendieron a las cifras normales.

Manifestaciones
clínicas del accidente
escorpiónico en la región
de Los Andes

En Los Andes, al igual que en las demás regiones del país con accidentes por escorpiones, las manifestaciones clínicas son locales y sistémicas. Estas últimas inicialmente son colinérgicas y autolimitadas. En los casos de manifestaciones severas, luego se presentan las adrenérgicas. En un estudio retrospectivo (1989-1994) realizado en el Hospital Universitario de Los Andes, 42% de los niños sólo presentaron manifestaciones locales. Estos pacientes provenían de la ciudad de Mérida y sus alrededores. Los pacientes con manifestaciones gastrointestinales autolimitadas (32%) procedían también de esta ciudad, así como de Ejido y Lagunillas. En 14% de los pacientes se encontró hipertensión arterial y en 10% edema pulmonar, arritmias cardíacas (cinco niños) y choque cardiogénico (dos niños). Estos últimos pacientes fueron referidos de los pueblos merideños situados al sur del lago de Maracaibo y el valle del río Mocotíes. En las casas de estos niños se capturó e identificó al *Tityus zulianus* (Figura 13) (45,46). En otra investigación clínica, realizada con niños procedentes de los pueblos merideños situados al sur del lago de Maracaibo y el valle del río Mocotíes, con manifestaciones cardiovasculares gra-

ves (44), se encontraron las siguientes alteraciones electrocardiográficas: taquicardia sinusal (80%), extrasístoles ventriculares (10%), inversión de la onda T en V1-V3 (40%) y supradesnivel del segmento ST de V2-V4 (10%) (Tabla 6). Todos estos pacientes tenían edema pulmonar con diferentes grados de severidad. Los hallazgos radiológicos variaron desde un patrón reticular difuso, de edema pulmonar intersticial leve, hasta la presencia de infiltrado reticular y alveolar con redistribución del flujo pulmonar hacia los vértices (moderado). En los pacientes con edema pulmonar severo se observó broncograma aéreo e infiltrados no homogéneos, con áreas de consolidación en la periferia del pulmón. La silueta cardíaca era normal o ligeramente aumentada de tamaño (Figura 14). El ecocardiograma bidimensional mostró, en más de 80% de los pacientes, hipoquinesia septal y disfunción ventricular izquierda. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo está moderadamente deprimida (fracción de eyección: 0.31 ± 0.09 valores normales: > 0.50).

Figura 13

Evolución clínica del accidente escorpiónico.

Secuencia de eventos y tiempo de aparición de los síntomas de un accidente escorpiónico grave sin tratamiento con antiveneno.

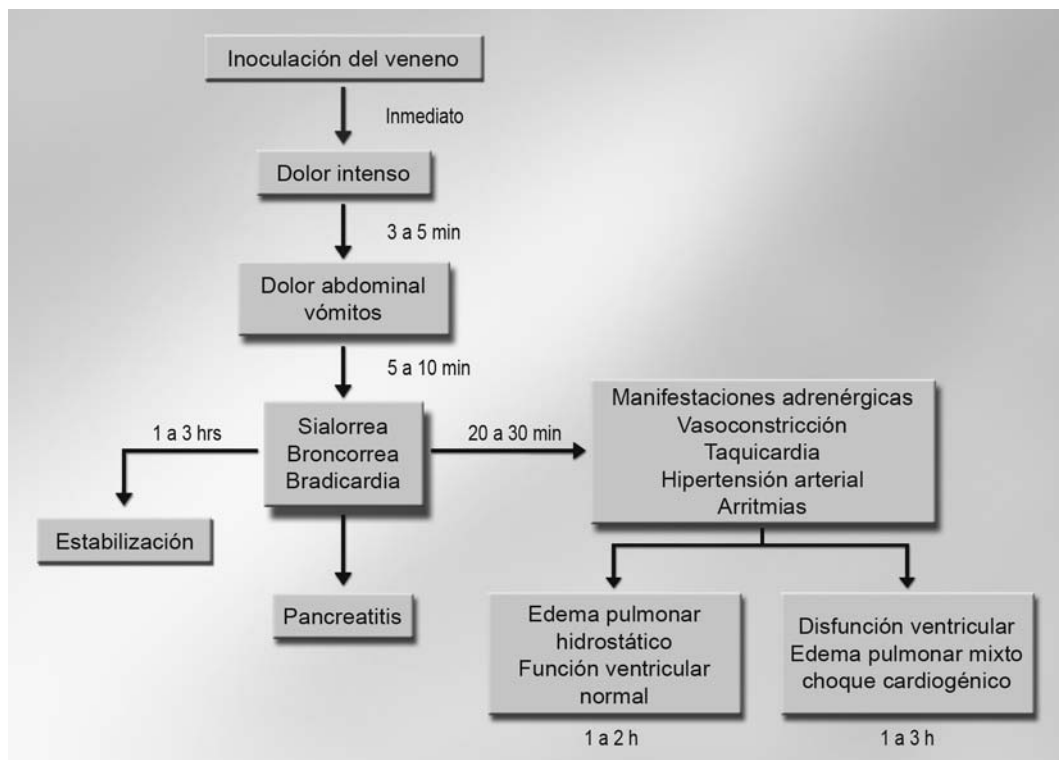


Tabla 6
Manifestaciones
cardiovasculares en la
región de Los Andes.

Paciente	EP	EKG	ASMVI	F. eyección	Norepinefrina pg/ml		▲
					Ingreso	24 horas	
1	S	T Neg. V1-V2	Disk septal	0.28	2490	4150	1660
2	S	CVP	Disk septal	deprimida	1597	577	-1020
3	M	TS	Disk septal	0.40	2264	343	-1941
4	M	TS	Disk S,B,M.	0.20	612	-	-
5	M	TS	-	-	587	521	-66
6	M	Alt S-T	Disk Septal	0.32	669	567	-92
7	L	TS	Disk Septal	0.30	2377	661	-1716
8	L	TS	Disk S,L,v	0.31	958	343	-165
9	L	T Neg V1-V2	Ausentes	0.69	847	-	-
10	L	T Neg V1-V2	-	-	400	327	-73

▲ Variación absoluta en 24 h.

M ± DE 1279 ± 824 1416 ± 1303

Hallazgos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y bioquímicos
de los pacientes con manifestaciones cardiovasculares. Grupo A. (n=10).

EP= edema pulmonar.
S= severo; M= moderado;
L= leve; T Neg.= T negativa;
CVP= Contracciones
ventriculares prematuras;
TS= taquicardia sinusal

Alt S-T= Alteraciones
segmento S-T (supradesnivel).
ASMVI= Alteraciones
segmentarias de la motilidad
ventricular izquierda

Disk S,B,L.= diskinesia septal,
basal y lateral;
F. eyección= fracción de eyección;
- = variación absoluta entre
muestras de norepinefrina
Valor normal > 0.55

Con la finalidad de analizar el papel patogénico de la activación del sistema nervioso simpático y la utilidad del antiveneno se determinaron los niveles séricos de norepinefrina, al ingreso y a las 24 horas de hospitalización. El valor medio al ingreso fue de 1279 pg/ml con un rango de 400 a 2 490 pg/ml (valor normal: 130 a 150 pg/ml) En todos los pacientes, excepto uno, los niveles descendieron significativamente a las 24 horas. La variación absoluta entre las dos determinaciones se correlacionó de manera

significativa y directa ($r = 0.76$, $p < 0.01$), con el tiempo transcurrido entre el accidente escorpiónico y la administración del antiveneno. En otras palabras, en la medida en que se retarda la administración del antiveneno, los niveles de norepinefrina disminuyen en menor cuantía y hasta pueden elevarse aún más.

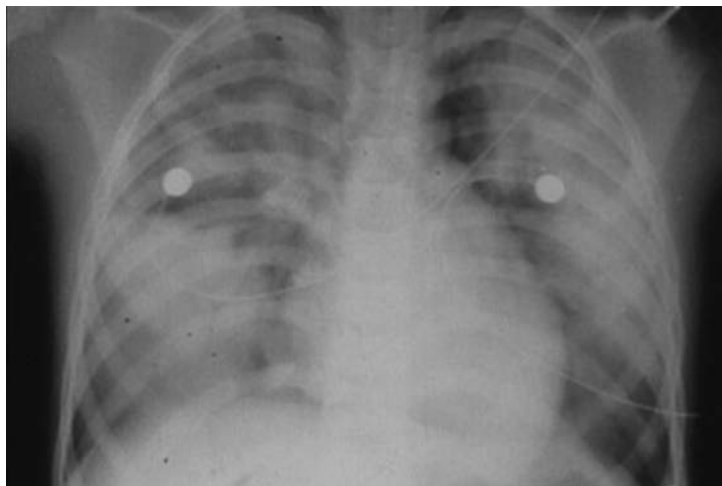


Figura 14
Edema pulmonar severo.

En estos pacientes, el antiveneno se administró 4.5 ± 3.3 horas después del accidente. En un grupo adicional de pacientes, estudiado simultáneamente y conformado por niños en quienes se constató el accidente por *Tityus zulianus*, el antiveneno se administró en un tiempo significativamente más breve (1.2 ± 0.4 h); los niveles de norepinefrina se elevaron ligeramente (188 ± 180 pg/ml), pero no hubo manifestaciones cardiovasculares y el ecocardiograma no mostró anomalías de la función ventricular. Todos los pacientes de este estudio sobrevivieron y la función ventricular izquierda, luego del adecuado manejo terapéutico específico (antiveneno) y de las complicaciones cardiopulmonares, se recuperó a los cinco días postaccidente. En un grupo adicional de pacientes con edema pulmonar severo, disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $< 25\%$) y choque cardiogénico, se incorporó al manejo terapéutico el uso de amiodarona. En estos niños la función ventricular mejoró a las 12 horas y se recuperó hasta valores cercanos a los normales a las 48 horas. De estos

mismos pacientes se documentó una franca elevación de la norepinefrina y la troponina séricas. El descenso de ambas variables bioquímicas hasta valores normales se correlacionó, de manera inversa, con la mejoría de la fracción de eyección. En otras palabras, la marcada disminución de la fracción de eyección y su recuperación ulterior son clara indicación de que la activación simpática tiene un efecto adverso sobre el miocardio (60).

La estrategia terapéutica utilizada en estos pacientes se fundamentó en la administración de amiodarona. Ésta tiene efectos inmediatos sobre la activación simpática. Es probable que su acción sea central. Al disminuir el tráfico neural eferente, la activación simpática se reduce de manera gradual y se evita acentuar la hipotensión arterial (60). En conjunto, los resultados de estas investigaciones indican que muy probablemente el veneno del escorpión es responsable de la activación del sistema nervioso simpático. Más aún, la presencia de alteraciones de la motilidad septal y de la función contráctil del ventrículo izquierdo, en los pacientes con edema pulmonar severo, sugiere la existencia de una relación de causa-efecto entre las anormalidades cardíacas y pulmonares (44,60).

En esta zona de Los Andes, el compromiso del páncreas no ha sido un problema clínico frecuente. Sólo se ha confirmado un caso con manifestaciones clínicas, ecosonograma y tomografía compatibles con pancreatitis. La evolución fue favorable en seis días de hospitalización. Entre 40 y 60% de nuestros pacientes presentan hiperamilasemia, sin manifestaciones clínicas de pancreatitis. Estos niveles descienden en 24 horas. En este momento se realiza un estudio piloto para analizar el comportamiento de las lipasas séricas. Resultados preliminares indican que éstas se elevan ligeramente, en especial en los pacientes procedentes del sur del lago de Maracaibo, pero regresan a valores normales en 24 horas. Hasta ahora, en ningún paciente se han encontrado manifestaciones clínicas o alteraciones ecosonográficas compatibles con pancreatitis.

Mecanismos responsables de las manifestaciones cardiovasculares del accidente escorpiónico

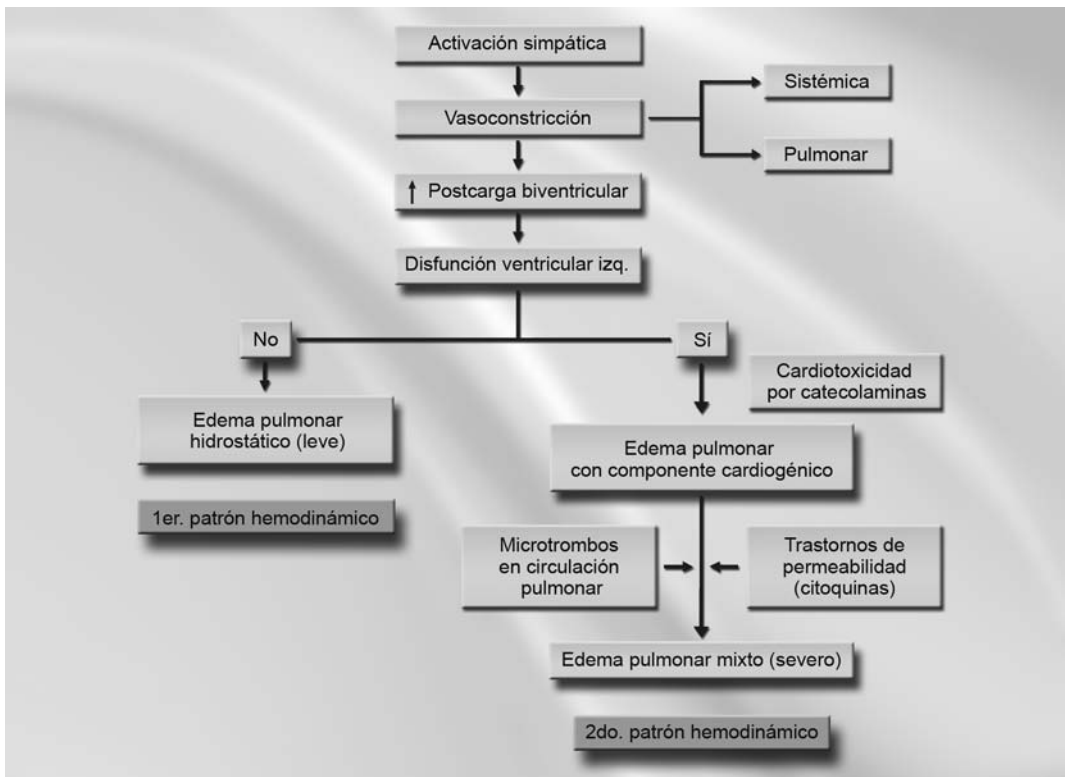
Los mecanismos responsables de las manifestaciones cardiovasculares del accidente escorpiónico han sido objeto de numerosas investigaciones clínicas y experimentales. Karnard, en la India (39), describió dos patrones hemodinámicos en niños con accidente escorpiónico y manifestaciones cardiovasculares. Un

primer patrón, considerado como "vascular", se caracteriza por hipertensión arterial sistémica, gasto cardiaco normal, taquicardia sinusal y aumento de la resistencia vascular periférica. El segundo patrón es totalmente opuesto, con hipotensión arterial, gasto cardiaco disminuido, edema pulmonar y presión precapilar pulmonar elevada. Este último hallazgo indica la presencia de un componente cardiogénico en la fisiopatología del edema pulmonar. Otros autores (1,12,19,36,40,44,61) también han demostrado el compromiso cardiaco, desde el punto de vista clínico, electrocardiográfico, ecocardiográfico y hemodinámico, en niños con edema pulmonar secundario a envenenamiento por escorpión. Una reciente investigación clínica encontró alteraciones de la perfusión miocárdica y espasmo microvascular. La mejoría simultánea de estas dos alteraciones fue considerada por los autores como evidencia indirecta del papel patogénico de la activación del sistema nervioso simpático en la génesis de la disfunción ventricular izquierda (11). No obstante, otros investigadores, como Amaral y colaboradores (3), en Brasil, consideran que el mecanismo responsable del edema pulmonar es una alteración de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar. Esta hipótesis se fundamenta en los hallazgos histopatológicos pulmonares y las características de aspirado bronquial (incremento de proteínas) de un niño que falleció con edema pulmonar por accidente escorpiónico. Los reportes sobre la participación de las citoquinas, en animales y en pacientes con envenenamiento por escorpiones, son congruentes con este último mecanismo de producción del edema pulmonar (14,22,42,64).

Finalmente, las manifestaciones cardiovasculares del accidente escorpiónico, en las diferentes regiones de Venezuela con excepción de la región centro-norte, tienen como expresión fundamental el edema pulmonar. En la mayoría de los casos estudiados y reportados hay evidencias directas e indirectas de daño miocárdico agudo y compromiso de la función ventricular izquierda (26,32,44,60). Por consiguiente, nos permitimos proponer la siguiente secuencia fisiopatológica para explicar las manifestaciones cardiovasculares del accidente escorpiónico: a) La hiperactividad simpática, expresada por la liberación de norepinefrina y desencadenada por el veneno, inicialmente provocaría vasoconstricción sistémica y de la vasculatura pulmonar, dando lugar a hipertensión venocapilar pulmonar. Este mecanismo, que

involucra el sistema nervioso autónomo, implicaría que el edema pulmonar es en inicio neurogénico (Figura 15) (6,36,39,44,35). b) La persistencia y acentuación de la hiperactividad simpática, por retardo en la administración del antiveneno y por la cantidad de veneno inoculado, compromete la función ventricular izquierda por aumento de la poscarga biventricular y el espasmo microvascular (11). En conjunto, estos dos mecanismos acentuarían el edema pulmonar, darían lugar a la aparición de arritmias, hipotensión arterial sistémica y, finalmente, choque. Esta segunda secuencia fisiopatológica hablaría de edema pulmonar con un componente predominantemente cardiogénico (1,19,36,39,42, 44,62). c) Los trastornos de perfusión tisular y la liberación posterior de citoquinas serían los responsables de la alteración de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar. En conclusión, el edema pulmonar severo secundario al envenenamiento escorpiónico tendría componentes cardiogénicos y no cardiogénicos (14,22,42,44,60,62,64).

Figura 15
Probables mecanismos
de producción del edema
pulmonar.



En relación con el lugar geográfico donde tiene lugar el accidente es importante conocer la existencia de antecedentes de accidentes graves y si los habitantes de la región, la identifican como zona de riesgo para accidentes escorpiónicos. El paciente debe ser llevado lo más pronto posible al centro de salud más cercano. Aun cuando el animal responsable del accidente no haya sido identificado, y ante la presencia de manifestaciones sistémicas (dolor abdominal, vómitos o sialorrea, entre otras), se impone la administración de tratamiento específico (antiveneno). El antiveneno deber administrarse lo antes posible.

El antiveneno es producido por la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. Se obtiene de la inoculación del veneno del *Tityus discrepans* en caballos. Los anticuerpos contra el veneno producidos por el caballo son capaces de neutralizar el veneno de otras especies del género *Tityus*. Esta particular ventaja del antiveneno se debe a la presencia de inmunidad cruzada entre las diferentes especies de *Tityus* existentes en Venezuela; de allí la efectividad del tratamiento específico en diversas regiones geográficas del país (15). El antiveneno, a pesar de ser conocido comercialmente como suero antiescorpiónico, no produce reacciones anafilácticas (50). Éste es un producto faboterápico porque se le ha extraído la fracción responsable de la reacción anafiláctica (IgG), mediante la hidrólisis de proteínas. La molécula F(ab')₂, con las propiedades protectoras y neutralizantes del veneno, se mantiene intacta (50).

El antiveneno se presenta en cajas de cinco ampolletas de 5 ml, para administración intravenosa. Una ampolleta neutraliza 1 mg de veneno escorpiónico. Es fabricada por el Centro de Biotecnología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela. El antiveneno debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa y lo más pronto posible después del momento en que ocurrió el accidente. El tiempo transcurrido entre el accidente y su administración es determinante para la efectividad del mismo. Investigadores brasileños han demostrado que 100% del veneno puede ser neutralizado si el antiveneno se administra en el curso de la primera hora del accidente (2). En la región central y centro-occidental se recomienda el siguiente esquema de dosificación, de acuerdo con la severidad de las manifestaciones clínicas (50):

Tratamiento del accidente escorpiónico

Consideraciones generales

Tratamiento específico con antiveneno

Presentación comercial y administración del antiveneno o suero antiescorpiónico venezolano

Clasificación del caso	Tratamiento específico
1. Asintomático	Observación durante seis horas
2. Leve	Dos ampollitas de suero antiescorpiónico EV, hospitalizar
3. Moderado	Tres ampollitas de suero antiescorpiónico EV, hospitalizar
4. Grave	Cuatro ampollitas de suero antiescorpiónico EV, hospitalizar

El antiveneno puede ser administrado directamente por vía endovenosa (EV), sin diluir, o diluido en solución fisiológica (0.9 % NaCl). El volumen recomendado es de 30 a 50 ml. El tiempo de administración no debe ser mayor de 30 minutos.

Protocolo utilizado en el
Hospital Universitario
de Los Andes
Exámenes de laboratorio

Hematología completa, glicemia, amilasa sérica, pruebas de coagulación (TPT-TP), radiografía de tórax (PA), electrocardiograma de superficie, ecocardiograma bidimensional y troponina sérica, sólo en pacientes procedentes de zonas de alto riesgo o con alguna manifestación cardiopulmonar. Estos exámenes se repetirán cada 24 horas.

Indicaciones del suero antiescorpiónico en el estado Mérida:

1. Síntomas locales:	No usar suero antiescorpiónico, observar 8 h
2. Manifestaciones colinérgicas autolimitadas:	
Lactantes Procedencia: zona de bajo riesgo	Una ampollita de suero antiescorpiónico EV, observar 8 h, laboratorio
Procedencia: zona alto riesgo	Dos ampollitas de suero antiescorpiónico EV, observar 24 h, laboratorio

3.	Manifestaciones colinérgicas persistentes. Cualquier procedencia	Dos ampolletas de suero antiescorpiónico EV, Hospitalizar, Ex, Lab., Rx, ECG, ECO
4.	Manifestaciones clínicas adrenérgicas. Cualquier procedencia	Dos ampolletas de suero antiescorpiónico EV, Hospitalizar, Ex, Lab., Rx, ECG, ECO
5.	Manifestaciones cardiopulmonares. Cualquier procedencia	Cuatro ampolletas de suero antiescorpiónico EV, Hospitalizar en UCI, protocolo de manejo de edema pulmonar

Es importante resaltar que los pacientes con intensa activación simpática son en extremo lábiles. Deben usarse dosis bajas de los medicamentos. Idealmente debe manejarlos un pediatra intensivista o un cardiólogo pediatra.

De acuerdo con los hallazgos clínicos, de laboratorio y (en especial) de la función ventricular izquierda, en el Hospital Universitario de Los Andes, en Mérida, los pacientes son clasificados de la siguiente manera (60):

Grupo I. Alteraciones electrocardiográficas, taquicardia sinusal, hipertensión arterial sistémica, edema pulmonar leve y función ventricular izquierda normal: Bloqueadores alfa-beta-adrenérgicos, diuréticos y oxigenoterapia.

Grupo II. Alteraciones electrocardiográficas, taquicardia sinusal, presión arterial sistémica normal para la edad, edema pulmonar moderado y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección 40 a 50%).

Digitálicos: 10 microgramos/kg/día, VO.

Captopril: 0.1 mg/kg cada 8 horas VO, previa valoración de la presión arterial. Debe mantenerse la presión sistólica > percentil 25.

Carvedilol: 0.04 mg/kg, dosis cada 12 horas, VO.

Furosema: 0.5 mg/kg, dosis EV. Estas indicaciones se deben mantener hasta lograr la estabilización del paciente y la regresión del edema pulmonar (24-48 horas).

Ventilación mecánica, si se requiere.

Grupo III. Alteraciones electrocardiográficas, taquicardia sinusal, hipotensión arterial (< percentil 10), edema pulmonar severo y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 30%).

Intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica.

Dobutamina: hasta 6 microgramos/kg/min, para mantener la presión arterial sistólica > percentil 25.

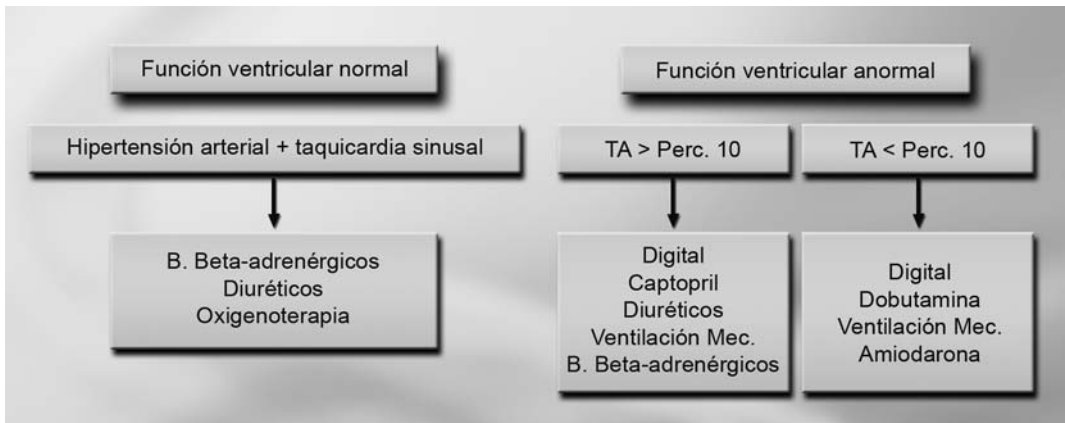
Amiodarona: dosis inicial de 3 mg/kg, diluir en 100 ml de solución 0.9% NaCl y administrar en 3 horas, EV. Continuar con amiodarona 5 mg/kg/día, cada 12 horas durante el primer día. Si persiste la taquicardia sinusal en el segundo día, amiodarona 3 mg/kg VO, cada 24 horas. Su administración no debe prolongarse más de 48 horas.

Captopril: 0.1 mg/kg, cada 8 horas VO, previa valoración de la presión arterial.

Furosemda: cuando la presión arterial esté > percentil 50. Dosis: 0.25-0.5 mg/kg, dosis EV. Si persiste la taquicardia sinusal una vez recuperada la fracción de eyección > 35%, administrar carvedilol 0.04 mg/kg cada 12 horas hasta el egreso. Debe egresar sin medicamentos (Figura 16).

Figura 16

Tratamiento del edema pulmonar por accidente escorpiónico de acuerdo con los hallazgos ecocardiográficos.



1. Abroug, F, Ayari, M, Nouira, S, Gamra, H, Boujdaria, R, Elatrous, S, Ben Farhat, M, Bouchoucha, S. Assessment of ventricular function in severe scorpion envenomation: combined hemodynamic and echo-doppler study. *Intensive Care Med* 1995; 51: 629-635.
2. De Rezende, A, Borges, M, Campolina, D, Chavez-Olortegui, C, Ribeiro, C, Santos Amaral, C. Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stung by *Tityus serrulatus* scorpions. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 277-280.
3. Amaral, C, Barbosa, A, Leite, V, Tafuri, W, de Rezende, N. Scorpion sting-induced pulmonary oedema: evidence of increased alveolocapillary membrana permeability. *Toxicon* 1994; 32: 999-1003.
4. Arellano, M, González-Sponga, MA, Prince, C, Vildosola, B. Escorpionismo en Venezuela. *Revista Sociedad Médico Quirúrgica del Hosp "Perez de León"*. (Edo. Miranda). XII 1981; 45: 63-73.
5. Barreto, J, Mora, R, De Andrade, R, Salazar, J, Wanderlinder, Emponzoñamiento escorpiónico: Casuística del Hosp. Niños "J M de Los Ríos" en 12 años. *Bol Hosp Niños* 1998; 34: 2-45.
6. Blanco, M, Rodríguez-Acosta, A, Strauss, M, Pulido-Méndez, M, Rodríguez, C, González, L. Pancreas ultrastructural alterations in mice inoculated with *Tityus discrepans* venom. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1999; 31: 51-56.
7. Borges, A, Arandia, J, Colmenares, Z, Vargas, A, Alfonso, M. Caracterización epidemiológica y toxicológica del envenenamiento por *Tityus zulianus* en el estado Mérida. *Rev Fac Medicina* 2002; 25.
8. Borges, A, De Sousa, L. Escorpionismo en Venezuela. Una aproximación molecular, inmunológica y epidemiológica para su estudio. *Revista Facultad de Farmacia UCV* 2006; 69: 15-27.
9. Borges, A, Trejo, E, Vargas, A, Céspedes, G, Hernández, A, Alfonso, M. Pancreatic toxicity in mice elicited by *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* scorpion venoms. *Invest Clin* 2004; 45: 269-276.
10. Cárdenas, A, Carpio, R, Escamilla, F. *Geografía de Venezuela*. Fondo Editorial de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador. 2da Ed., Caracas, 2000.
11. Cupo, P, Figueiredo, A, Filho, A, Pintya, A, Tavares, G, Caligaris, F, Marin-Neto, J, Hering, S, Simoes, M. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol* 2007; 116: 98-106.
12. Cupo, P, Hering, S. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. *Toxicon* 2002; 40: 823-830.
13. D'Suze, G, Brazón, J, Sevcik, C, Guerrero, B, Ojeda, A, Piñango, C. Effect of *Tityus discrepans* venom on the coagulation mechanism. XIIIth World Congress of the International Society of Toxinology. París, Francia, 2000; 177.
14. D'Suze, G, Moncada, S, González, C, Sevcik, C, Aguilar, V, Alagón, A. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumour necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. *Toxicon* 2003; 43: 367-375.
15. D'Suze, G, Moncada, S, González, C, Sevcik, C, Alagón, A. Antigenic cross-reactivity between sixteen venoms from scorpions belonging to six genera. *Clinical Toxicology* 2007; 45: 1-6.
16. 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 rams. *Toxicon* 2004; 44: 851-860.
17. 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*. *Toxicon* 1995; 33: 333-345.

18. 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*. *Toxicon* 1995; 33: 333-345.
19. Das, S, Nalini, P, Ananthakrishnan, S, Sethuraman, K, Balachander, J, Srinivasan, S. Cardiac involvement and scorpion envenomation in children. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 338-340.
20. De Sousa, L, Kiriakos, D, Jiménez, J, Michieli, D, Rodríguez, C, Mirabal, J, Quiroga, M. Accidente cerebrovascular isquémico por emponzoñamiento escorpiónico: Observación clínica. *Saber* 1995; 7: 7-14.
21. De Sousa, L, Parrilla-Álvarez, P, Quiroga, M. 2000. An epidemiological review of scorpion sting in Venezuela: the north eastern region. *J Venom Anim Toxins* 2000; 6: 127-165.
22. De-Matos, I, Talvani, A, Rocha, O, Freire-Maia, L, Texeira, M. Evidence for a role of mast cells in the lung edema induced by *Tityus serrulatus* venom in rats. *Toxicon* 2001; 39: 863-867.
23. Departamento de Estadística. Hospital "Victorino Santaella". Los Teques, Edo. Miranda.
24. Departamento de Estadísticas. Corporación de Salud. Edo. Mérida.
25. Departamento de Estadísticas. Servicio de Epidemiología. Hospital Universitario de Los Andes.
26. Espinoza, R, Vargas, M, Anaya, G, Medina, Y, Hernández, J, Sánchez, M, Rondón, M, Rico, I. Miocarditis aguda por emponzoñamiento escorpiónico. Presentación de un caso clínico. *Med Crit Venez* 2004;16: 10-13.
27. Espinoza, R, Vargas, M, Anaya, G, Medina, Y, Hernández, J, Sánchez, M, Rondón, M, Rico, I. Miocarditis aguda por emponzoñamiento escorpiónico en un niño. Presentación de un caso clínico. *Med Crit Venez* 2004; 16: 10-13.
28. Fletcher, M, Possani, L, Fletcher, P. Morphological studies by light and microscopy of pancreatic acinar cell under the effect of *Tityus serrulatus* venom. *Cell Tissue Res* 1994; 278: 255-64.
29. Freiremaia, L. Peripheral effects of *Tityus serrulatus* scorpion-venom. *J Toxicol-toxin Reviews* 1995; 14: 423-235.
30. Ghessi, M, Ortega, M, Castellini, P, Mota, J, Moncada, S, Sevcik, C, D'Suze, G. Emponzoñamiento escorpiónico: Concentración de veneno en plasma y su efecto desencadenante de la respuesta inflamatoria sistémica. *Arch Venez Puer Ped* 2002; 65: 150-158.
31. González-Sponga, MA. Escorpiones y opiliones. Un modelo para manejo y uso de claves. Centro Nacional para el Mejoramiento de la Enseñanza de la Ciencia, Caracas, 1992.
32. González-Carrero, A, Dominici de Yépez, A. Presentación de un caso de escorpionismo. IV Jornadas Nacionales de Medicina Forense. Barquisimeto, 1991.
33. González-Sponga MA. Guía para identificar escorpiones de Venezuela. Cuadernos de Lagoven. Editorial Arte S.A., Caracas, 1996.
34. González-Sponga, MA. Arácnidos de Venezuela: seis nuevas especies del género *Tityus* y redescipción de *T. pococki* (Hirst,1907), *T. rugosus* (Schenkel, 1932) y *T. nematochirus* (Mello-Leitao, 1940) (Scorpionida: Buthidae). *Acta Biol Venez* 1996; 16: 1-38.
35. González-Sponga, MA, D'Suze, G, Sevcik, C. Venezuelan arachnids: Two new species of *Tityus* genus (Scorpionida: Buthidae) and the chromatographic profile of venom as a possible taxonomical tool. *J Venom Anim Toxins* 2001; 7: 219-239.
36. Gueron, M, Yaron, R. Cardiovascular manifestations of severe scorpion sting. Clinico-pathologic correlations. *Chest* 1970; 57: 156-162.

37. Guinand, A, Cortés, H, D'Suze, G, Díaz, P, Sevcik, C, González-Sponga, MA, Eduarte, G. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas. *Gac Med Caracas* 2004; 112: 131-138.
38. Guinand, A, Cortés, H, D'Suze, G, Sevcik, C, González-Sponga, MA, Enduarte, G. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas. *Gac Med Caracas* 2004; 112: 131-138.
39. Karnad, DR. Haemodynamic patterns in patients with scorpion envenomation. *Herat* 1998; 79: 485-489.
40. Kumar, E, Soomro, R, al Hamdani, A, el Shimy, N. Scorpion venom cardiomyopathy. *Am Herat J* 1992; 123: 725-729.
41. Lanciotti, S, Sandoval, L, Chávez, A. Emponzoñamiento en niños por escorpión *Tityus discrepans*. *Arch Venez Puer Ped* 1993; 56: 44-47.
42. Magalhaes, M, Pereira, E, Amaral, C, Rezende, A, Campolina, D, Bucaretschi, F, Gazzinelli, T, Cunha-Melo, J Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon* 1999; 37: 1155-1164.
43. Maradei-Irastorza, I. Scorpion envenomation in Lara state, Venezuela: A historical perspective. *J Venom Anim Toxins* 1999; 5: 113.
44. Mazzei de Dávila, CA, Dávila, DF, Donis, J, Villarroel, V, Barboza, J. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestation of scorpion envenomation. *Toxicon* 2002; 40: 1339-1346.
45. Mazzei de Dávila, CA. Datos no publicados.
46. Mazzei de Dávila, CA, Parra, M, Fuenmayor, A, Salgar, N, González, Z, Dávila, DF. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon* 1997; 35: 1459-1462.
47. Mota, J, Ghersy, M, Bastardo, M, Rodríguez, J, Duque, L, Freytez, L. Emponzoñamiento escorpiónico: clínica y laboratorio usando antivenina. *Bol Hosp Niños Caracas* 1994; 30: 35-40.
48. Mota, J, Ghersy-Nieto, M. Creatinphosphokynase MB plasmatic in patients poisoned by *Tityus discrepans* in Miranda. 6th Congreso Panamericano de Toxinas de Animales, Plantas y Bacterias. Isla de Margarita, Venezuela, 1998.
49. Mota, J, Ghersy-Nieto, M, Linardo, L, Ortega, A. The prognostic value of plasmatic levels of cholinesterase and the clinical-epidemiological profile of pediatric patients envenomed by *Tityus discrepans* admitted to the Los Teques General Hospital, Miranda State, Venezuela. *J Venom Anim Toxins* 1999; 5: 115.
50. Mota, J, Sevcik, C. Reseña terapéutica del tratamiento del emponzoñamiento por escorpiones del género *Tityus* en Venezuela. Publicación de la Asociación Civil "Isabel Cecilia Itriago Viso", Caracas, 1999.
51. Nouira, S, Elatrous, S, Besbes, L, Boukef, R, Devaux, Ch, Aubrey, N, Elayeb, M, Abroug, F. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: Correlation with hemodynamics and circulating toxin. *Toxic Appl Pharmac* 2005; 208: 111-116.
52. Olmo, E, Centrito, C, Luciani, P, Alcántara, M. Pancreatitis aguda por emponzoñamiento escorpiónico: abordaje diagnóstico y tratamiento. Resumen del IX Congreso Nacional de Pediatría. Abstracts. *Arch Venez Puer Ped* 1991; 54: 245.
53. Omaña, B. New epidemiological and clinical data on scorpion envenomation in the central north region of Venezuela. *J Venom Anim Toxins* 1999; 5: 114.
54. Porras, J, Rosillo, M, Girardo, M. Escorpionismo por *Tityus discrepans*. Estudio retrospectivo 1983-1988. *Arch Venez Puer Ped* 1994; 57: 98-105.
55. Quiroga, M, De Souza, L, Parrilla-Álvarez, P, Manzanilla, J. The first report of *Tityus* (Scorpiones: Buthidae) in Anzoátegui state, Venezuela. A new species. *J Venom Anim Toxins and Trop Dis* 2004; 10: 10-33.

56. Rodríguez-Acosta, A, Strauss, M, Pulido-Méndez, M, González, C, Rodríguez, C, Blanco, M. An intent of correlating clinical manifestations and ultrastructural lung changes in mice inoculated with *Tityus discrepans* venom. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2001; 33: 343-348.
57. Rojas-Runjaic, F, De Sousa, L. Catálogo de los escorpiones de Venezuela. Boletín Sociedad Entomológica Aragonesa. 2007; 40: 281-307.
58. Rosillo, M, Ferrer, Z, Rodríguez, J, Jaimes, O, Requena, L. Complicaciones a corto, mediano y largo plazo a nivel pancreático del emponzoñamiento escorpiónico. Cinco años de seguimiento. *Arch Venez Puer Ped* 1999; 62: 124-127.
59. Rossomando, A. Pancreatitis aguda. Resúmenes. XXXII Jornadas Nacionales de Pediatría. Abstracts. *Arch Venez Puer Ped* 1996; 59: 184.
60. Santiago, J, Mazzei de Dávila, CA, Dávila, DF, Villarroel, V. Antiadrenergic rescue therapy with Amiodarone in children with severe left ventricular dysfunction secondary to scorpion envenomation. *Arch Bras Cardiol* 2010; 94:18.
61. Santos Amaral, C, Alves de Rezende, N, Freire-Maia, L. Acute pulmonary edema after *Tityus serrulatus* scorpion sting in children. *Am J Cardiol* 1992; 71: 242-245.
62. Schuster, D. Pulmonary edema, en *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Nueva York. McGraw-Hill; 1998.
63. Sibila, A, Rosillo, M. Pancreatitis hemorrágica por escorpionismo. Resúmenes de las XXIX Jornadas Nacionales de Pediatría. Abstracts. *Arch Venez Puer Ped* 1996; 55: 155.
64. Soler, S, Fueron, M, White, R, Lifshitz, M, Apte, R. Interleukin-6 release following scorpion sting in children. *Toxicon* 1996; 34: 389-392.
65. Strauss, M, Rodríguez-Acosta, A, Pulido-Méndez, M. Cardiac ultrastructural alterations in mice inoculated with *Tityus discrepans* venom. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2000; 32: 613-618.
66. Tillero, L, Valdivieso, A. Caracterización epidemiológica del escorpionismo en los municipios Acosta y Caripe del estado Monagas. Tesis. Universidad de Oriente. Escuela de Medicina; 1994.
67. Zeghal, K, Sahnoun, Z, Guinot, M, Richer, C, Giudicelli, J. Characterization and mechanisms of the cardiovascular and haemodynamic alterations induced by scorpion venom in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 351-361.

Bioquímica y biología molecular de los venenos de escorpiones de importancia médica en el continente americano

Lourival D. Possani¹, Georgina B. Gurrola¹, Elisabeth F. Schwartz², Rita Restano-Cassulini¹

1. Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 2001, Colonia Chamilpa, Cuernavaca, 62210, México.

2. Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasil.

Autor de correspondencia:

Lourival D. Possani

Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos

Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México

Avenida Universidad 2001

Colonia Chamilpa, Cuernavaca, 62210, México

dirección electrónica: possani@ibt.unam.mx

Los escorpiones o alacranes son arácnidos del orden *Chelicerata* y están ampliamente distribuidos por el mundo. Se estima que existen cerca de 1 500 especies, pertenecientes a 18 familias, de las cuales *Buthidae* es la única familia que contiene veneno peligroso para los humanos. En el continente americano ésta tiene dos géneros, que son importantes desde el punto de vista de la salud humana: el *Tityus*, situado en América del Sur y América

Introducción y situación actual del campo de investigación en esta área

Central, incluyendo algunas islas del Caribe, y el *Centruroides*, que se halla en Norteamérica, Centroamérica y algunas regiones del norte de Sudamérica. La incidencia del piquete de escorpiones en humanos es conocida, en la academia y en el área médica, como escorpionismo; en México se le dice alacranismo, porque aquí los escorpiones son llamados alacranes. En este país los accidentes causados por varias especies de *Centruroides* (C.) constituyen un importante problema de salud pública (1). En la Figura 1 se muestra una fotografía de uno de los escorpiones mexicanos más importantes en Salud Pública, el *C. limpidus limpidus*; en la Figura 2 se muestra otro escorpión mexicano, el cual no es peligroso para los humanos, el *Hadrurus gertschi*.

Figura 1
Escorpión
Centruroides limpidus
limpidus de los
estados de Guerrero y
Morelos, México.



Figura 2
Escorpión
Hadrurus gertschi
del estado de
Guerrero, México.



En 2005 se registraron 247 976 personas accidentadas por piquete de alacranes; en 2006 el registro alcanzó 282 598 individuos y en 2007 el registro fue de 271 440 casos (datos de la Dirección General Adjunta de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México). Las especies más peligrosas son *C. noxius*, *C. limpidus limpidus*, *C. limpidus tecomanus*, *C. infamatus infamatus*, *C. suffusus suffusus*, *C. elegans* y *C. sculpturatus*. Este último también habita en el sur de Estados Unidos de América (Arizona), donde cada año ocurren cerca de 10 000 casos de personas picadas. En Brasil hay tres especies importantes desde el punto de vista médico: *Tityus (T.) serrulatus*, *T. bahiensis* y *T. stigmurus*, si bien, en la región amazónica hay por lo menos otras dos especies importantes: *T. cambridgei* y *T. metuendus*. En Argentina la especie *T. trivittatus* es la más peligrosa. En Venezuela hay varias especies peligrosas para el humano, pero *T. discrepans* es la mejor conocida. En Colombia también se encuentran varias especies de *Tityus* peligrosos, pero sin duda *T. pachyurus* es el mejor estudiado en lo que se refiere a bioquímica. En ambos países (Venezuela y Colombia) también habitan dos especies de *Centruroides*: *C. gracilis* y *C. margaritatus*, pero no parecen ser tan importantes desde el punto de vista médico.

Como los síntomas causados por la picadura de los arácnidos están descritos en otros capítulos de este libro, no nos ocuparemos de este asunto, sino que daremos énfasis a los estudios bioquímicos, electrofisiológicos y de biología molecular realizados con los venenos de los escorpiones.

El veneno de los alacranes está constituido por centenas de componentes distintos (2). Gracias a estudios de espectrometría de masas, realizados con veneno de escorpiones del género *Tityus*, se han reportado alrededor de 130 componentes distintos (3), si bien para *T. serrulatus*, Pimenta *et al.* han reportado hasta 380 componentes diferentes (4). Los venenos de los alacranes del género *Centruroides* también contienen cientos de componentes distintos (2,5). Entre éstos, los más importantes para los efectos de intoxicación en humanos son polipéptidos de bajo peso molecular que suelen reconocer y modificar el funcionamiento de proteínas de membranas llamadas canales iónicos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-), y perturbar la buena comunicación celular, lo que en ciertos casos, si no se atiende a tiempo, puede llevar al individuo picado a la muerte (6,7). Pero los venenos también contienen sales

inorgánicas, lípidos, aminoácidos, mucopolisacáridos y proteínas de mayor peso molecular, como las enzimas hyaluronidasa, fosfolipasa, lisozima y otras de funciones no bien conocidas (2,6-9). También fueron reportados en venenos de alacranes péptidos con acción anticonvulsiva, bactericidas (antibióticos), formadores de poros y de defensa del organismo (10-12).

El evento primario de la intoxicación por estos venenos ha sido identificado como el reconocimiento de los canales iónicos de sodio y potasio en mayor grado. Los venenos de los escorpiones causan una depolarización anómala de las células, principalmente de las células excitables, como las nerviosas y musculares. Esto se ha verificado después de haber aislado los polipéptidos tóxicos o "toxinas", como son llamados, los cuales se purifican por métodos cromatográficos, para determinar sus estructuras y funciones. Se ha determinado la estructura química de muchas toxinas y se ha verificado que estos péptidos puros son capaces de causar todos los síntomas de intoxicación del veneno completo, razón por la cual se puede asignar a la presencia de estos péptidos los efectos tóxicos observados después de la inoculación del veneno. Los escorpiones que no poseen estos péptidos en su veneno no son peligrosos para el humano. Sin embargo, todos los alacranes tienen en su veneno componentes que pueden reconocer el tejido de animales distintos de los mamíferos y causarles problemas. En realidad, todos los alacranes contienen en su veneno toxinas para otros animales, como insectos, crustáceos y, de manera general, para los artrópodos, de los cuales se alimentan o tienen que defenderse.

El tiempo que transcurre entre el piquete del escorpión y la aplicación del antiveneno (antídoto neutralizante) es fundamental para salvar la vida de los individuos picados. En general, el pronóstico de sobrevivencia es de 100% si los individuos son atendidos dentro de las dos primeras horas después del accidente. A medida que pasa el tiempo, bajo el efecto del veneno aparecen eventos moleculares secundarios que apenas se empiezan a estudiar hoy día (13,14). Éstos ya no responden al uso del medicamento de elección, que generalmente es el antídoto preparado a partir del suero de caballos preinmunizados con extractos del veneno de escorpión (15).

El estado del arte del conocimiento bioquímico sobre los componentes del veneno de alacranes peligrosos para los huma-

nos se puede resumir en lo siguiente: existen toxinas que reconocen canales de sodio y potasio, que son los efectores primarios de los eventos graves de intoxicación en humanos. En menor grado están las toxinas que reconocen canales de calcio y cloro: para este último están descritas la clorotoxina y la toxina, llamada GaTx1, purificadas de un escorpión del norte de África (16). Se conocen cerca de 400 componentes distintos purificados de cerca de 30 especies diferentes de escorpiones (2). De algunos de éstos sólo se conocen los genes que los codifican, pero su posible acción fue deducida a partir de la alta similitud de secuencia de aminoácidos comparados con los péptidos, cuya estructura y función son bien conocidos. Estos últimos están divididos en dos grandes grupos: péptidos que modifican la función de canales de sodio (NaTx) (7) y péptidos que bloquean canales de potasio (KTx) (6). Los primeros contienen cerca de 59 a 76 aminoácidos, mantenidos por 4 puentes de disulfuro (con pocas excepciones de 3 puentes de disulfuro), y los segundos están divididos en cuatro subfamilias, de las cuales las toxinas α KTx contienen de 22 a 42 aminoácidos y, en general, presentan 3 o 4 puentes de disulfuro.

A continuación revisaremos lo que se sabe sobre los venenos de escorpiones, desde el punto de vista bioquímico. Primero trataremos el tema de la purificación de los componentes y su análisis proteómico. Después revisaremos lo que se conoce de su caracterización química estructural y funcional, y pasaremos rápidamente a los aspectos de clonación de los genes. Terminaremos con un breve resumen de la posible aplicación biotecnológica de algunos de sus componentes.

El veneno de los escorpiones utilizados para estudios bioquímicos se obtiene de ejemplares vivos que se someten a un proceso de estimulación eléctrica o mecánica, para la obtención de la secreción venenosa, a partir del último segmento postabdominal, llamado telson. Éste contiene un par de glándulas venenosas circundadas por tejido muscular que al contraerse expulsan el producto por dos ductos que llegan a los lados de un aguijón puntiagudo de quitina. Nótese que los orificios por donde sale el veneno no están en la punta del aguijón, sino adyacentes al mismo. Para la preparación de los antidotos, las compañías productoras por lo general usan macerados de los telsones, en lugar de veneno soluble. En nuestro laboratorio normalmente anes-

Veneno y su separación por métodos cromatográficos

tesiamos a los alacranes con dióxido de carbono (CO₂) antes de aplicarles el estímulo eléctrico (12 a 40 voltios) para la obtención del veneno crudo (Figura 3).

Figura 3
Extracción de veneno por
estimulación eléctrica.



Los componentes tóxicos son muy solubles en agua; de esta forma es fácil obtener una preparación de veneno soluble: se resuspende en agua o en soluciones salinas el veneno crudo, producto de extracción de los telsones. Para separar el material insoluble son suficientes 15 minutos de centrifugación a 10 000 x g. En la fracción del precipitado se encuentran los restos de las células productoras de veneno, que salen junto con la solución clara y transparente del veneno puro, pero también existe un material gelatinoso, que hace difícil la separación de la parte soluble. Éste está compuesto por moléculas de alto peso molecular, que salen, en el volumen excluido, de columnas de filtración por peso molecular; muchas veces es el responsable del taponamiento de las columnas de filtración por peso molecular, como el Sephadex G-50.

La fracción soluble generalmente se liofiliza y almacena a -20 °C hasta su uso. Es sabido que la conservación del veneno en solución puede alterar algunas propiedades de algunos de sus componentes, inclusive del veneno liofilizado. Por ejemplo, péptidos con acción bactericida pueden ser hidrolizados debido al almacenamiento del veneno. Sin embargo, la mayoría de los venenos

que contienen toxinas para mamíferos son muy estables si son liofilizados y almacenados a temperaturas de congelamiento.

En la literatura se reportan dos estrategias diferentes para separar los componentes del veneno de los escorpiones. Una hace uso de métodos de filtración por peso molecular seguidos de columnas de intercambio iónico antes de utilizar columnas de cromatografía líquida de alta resolución (fase-reversa). Ésta se puede ver descrita en los trabajos pioneros de varios grupos de investigación franceses (17), americanos (18), brasileños (19) y mexicanos (20), revisados en (21). La segunda estrategia, utilizada sobre todo para el análisis proteómico rápido, es el paso directo del veneno soluble por columnas de fase-reversa (3). Este último método es excelente para una caracterización general del veneno, porque usa una cantidad reducida de material y permite identificar las especies moleculares por espectrometría de masas, aunque muchas veces es necesario recurrir a un proceso cromatográfico más elaborado para obtener péptidos o proteínas puros, porque en ocasiones en el mismo componente cromatográfico hay más de una molécula que coeluye en la fracción separada. Sin embargo, no es posible determinar la estructura del péptido y verificar su función específica si no tenemos una cantidad adecuada de proteína homogénea. En realidad, a veces es muy complicado obtener estos péptidos puros, pues como tienen una masa molecular semejante y son portadores de una carga iónica parecida es difícil separarlos por los métodos convencionales. Por esto, para la caracterización bioquímica de péptidos puros (cuando se tiene una buena cantidad de veneno disponible) es preferible separar primero los componentes por peso molecular y a continuación emplear la cromatografía de intercambio iónico, dejando las columnas de interacción hidrofóbica, como el HPLC, para el final. En casos muy difíciles se ha usado con éxito una columna cromatográfica de alta resolución, que separa por intercambio iónico (22).

Una vez obtenido el péptido de forma pura, homogénea, se realizan ensayos con animales experimentales o con sistemas electrofisiológicos *in vitro*, para evaluar el efecto farmacológico que éste tiene. Emplear un par de ratones inyectados intraperitonealmente es un ensayo biológico directo que puede dar la respuesta inmediata de si se trata de una toxina o péptido no tóxico para

Estructura primaria de componentes de los venenos

mamíferos. Sin embargo, existen muchos otros ensayos que se pueden y deben realizar, entre los cuales está medir las actividades enzimáticas (por ejemplo: actividad fosfolipásica o hialuronidásica), que sabemos existen en los venenos de escorpiones. También se pueden conducir una serie de experimentos que busquen certificar si el péptido o la proteína, que se ha obtenido en forma homogénea tiene efecto sobre artrópodos o si tiene actividad microbiciada. Se sabe que entre los péptidos del veneno de escorpiones hay componentes que son especie-específicos; esto es, que solamente son tóxicos en artrópodos (insectos, crustáceos u otros) o son tóxicos en mamíferos, o en ambos (2, 21).

Por lo general, una vez identificada la acción biológica se pasa a determinar la estructura química del péptido, la proteína o la toxina. Para esto hay dos estrategias principales. La primera es determinar la secuencia de aminoácidos N-terminal. Es usual que esto se haga mediante el empleo de un secuenciador automático de aminoácidos, que usa la reacción de degradación de Edman con fenil-isotiocianato para determinar la estructura primaria del péptido. Entendemos por estructura primaria del péptido el orden en que aparecen los aminoácidos en la secuencia del polímero. Todas las proteínas son productos de la condensación de un grupo funcional ácido carboxílico con un grupo funcional amino del aminoácido (de donde proviene el nombre *aminoácido*), que establece un enlace químico conocido por el nombre de *enlace peptídico*. El reactivo de Edman utilizado en la secuenciación automática es un producto que permite romper en orden secuencial los enlaces peptídicos a partir del amino-terminal, lo cual permite establecer el orden en que los aminoácidos aparecen en la estructura primaria. Actualmente, la secuencia también se puede obtener por espectrometría de masas. El uso de espectrómetros de masas es fundamental cuando el aminoácido situado en la posición número uno de la secuencia está bloqueado, lo cual impide la realización de la reacción automatizada de Edman.

Un análisis de aminoácidos, a partir de un hidrolizado de la toxina en medio ácido, nos puede dar la composición mínima del péptido, lo que muchas veces es importante con el fin de identificar posibles residuos de aminoácidos faltantes, para determinar toda la secuencia aminoacídica. El uso más reciente de los espectrómetros de masas nos ha permitido estimar con precisión

la masa molecular del compuesto, lo cual sirve como argumento irrefutable de la obtención de una secuencia completa. El peso molecular teórico, calculado con base en la secuencia estimada, debe coincidir precisamente (con un error menor a una unidad de masa atómica) con el valor determinado mediante espectroscopía de masas. De forma general, la secuencia automatizada de Edman y la obtención de las masas moleculares por espectroscopía del péptido nativo o de los fragmentos de péptidos resultantes de la hidrólisis enzimática del péptido permiten completar la secuencia primaria de aminoácidos de los componentes proteicos encontrados en el veneno de alacranes. Casi la totalidad de las secuencias primarias determinadas para toxinas del veneno de escorpiones se obtuvo secuenciando diversos subpéptidos de la toxina nativa, obtenidos por ruptura química o digestión enzimática. La secuencia primaria completa se obtiene del empalme de las secuencias parciales obtenidas de cada subpéptido producto de la ruptura de la molécula nativa. Como estas toxinas generalmente son ricas en aminoácidos cisteínas, es parte de la estrategia experimental reducir y alquilar los péptidos antes de determinar la secuencia completa. Uno de los métodos de alquilación más socorridos es la derivatización de los grupos tioles con yodo-acetamida o ácido yodoacético, pero también son utilizados otros alquilantes como venil-peridilo y acrilamida (23).

Siguiendo estas estrategias se han aislado y secuenciado cientos de péptidos extraídos del veneno de escorpiones. La mayoría de éstos son toxinas que reconocen canales iónicos de sodio y potasio, aquí abreviados Na-toxinas y K-toxinas. Los primeros son más largos, como mencionamos en la sección introductoria.

En las tablas 1 y 2 se muestran ejemplos de varias estructuras primarias obtenidas a partir de venenos de alacranes del género *Tityus* de Brasil y de Venezuela, respectivamente.

En la Tabla 3 se reportan unos pocos ejemplos de las muchas secuencias conocidas (2,28) de toxinas que afectan canales de sodio purificadas de alacranes americanos del género *Centruroides*.

En la Tabla 4 se reporta la secuencia primaria de péptidos específicos para canales de potasio, aislados del veneno de alacranes del género *Tityus*. Cabe notar que estos péptidos contienen menos aminoácidos que las Na-toxinas y además fueron clasificados de acuerdo con cuatro subfamilias (alfa, beta, gamma y kappa), que se abrevian α -KTx, β -KTx, γ -KTx y κ -KTx (29).

Tabla 1
Estructura primaria de
Na-toxinas del veneno
de *Tityus* de Brasil.

P15226	Ts1	-KEGYLMDHE	GCKLSCFIRP	SGYCGRECGI	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPNWVKVWDR	ATN-KC--
P56611	Tb1	-KEGYLMDHE	GCKLSCFIRP	SGYCGSECKI	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPNWVKVWDR	ATN-KC--
P56612	Tst1	-KEGYLMDHE	GCKLSCFIRP	SGYCGRECTL	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPNWVKVWDR	ATN-KC--
P68410	Ts2	-KEGYAMDHE	GCKFSCFIRP	AGFCDGYCKT	HLKASSGYC-	-AWPACYCYG	VPDHIKVWDY	ATN-KC--
P56609	Tb2	-KEGYAMDHE	GCKFSCFPRP	AGFCDGYCKT	HLKASSGYC-	-AWPACYCYG	VPSNIKVWDY	ATN-KC--
P68411	Tst2	-KEGYAMDHE	GCKFSCFIRP	AGFCDGYCKT	HLKASSGYC-	-AWPACYCYG	VPDHIKVWDY	ATN-KC--
P60276	Tb2-II	-KEGYAMDHE	GCKFSCFIRP	SGFCDGYCKT	HLKASSGYC-	-AWPACYCYG	VPSNIKVWDY	ATN-KC--
P45669	Ts4	GREGYPADSK	GCKITCFLTA	AGYCNTECTL	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPESVKIITS	ETN-KC--
P83435	Tf4	GKEGYPADSK	GCKVTCFFTG	VGYCDTECKL	K-KASSSGYC-	-AWPACYCYG	LPDSASVWDS	ATN-KC--
O77463	TsNTxP	GREGYPADSK	GCKITCFLTA	AGYCNTECTL	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPDSVKIITS	ETN-KCG-
P60275	TbIT-I	GKEGYPVDSR	GCKVTCFFTG	AGYCDKECKL	K-KASSSGYC-	-AWPACYCYG	LPDSVPVYDN	ASN-KCB-
Q568B8	Tco	-KEGYAMDHE	GCKLSCFIRP	SGYCGRECGY	K-KGSSSGYC-	-AWPACYCYG	LPNWVKVWER	ATN-RC--
P60213	Tc48b	-KDGYLVGND	GCKYNCLTRP	GHYCANECSS	V-KGKDGICY	-AWMACYCYG	MPDWVKTWSR	STN-RCGR
P60214	Tc49b	-KEGYLVGND	GCKYGCITRP	HQYCVHECEL	K-KGTDGYCA	-YWLACYCYN	MPDWVKTWSS	ATN-KC--
P60212	Tc48a	NKDGYLMEGD	GCKMGCLTRK	ASYCVDQCKE	V-GGKDGICY	-AWLSCYCYN	MPDSVEIWD	KNN-KCGK
P01496	Ts3	KKDGYPVEYD	NCAIYCWNVD	NAYCDKLCKD	K-KADSGYCY	WVHILCYCYG	LPD---SEPT	KTNGKCKS
P56608	Tb3	KKDGYPVEAD	NCAFCVFGYD	NAYCDKLCKD	K-KADSGYCY	WVHILCYCYG	LPD---NEPT	KTNGKCK--
P46115	Ts5	KKDGYPVEGD	NCAFACFGYD	NAYCDKLCKD	K-KADDGYCV	W-SPDCYCYG	LPEHILKEPT	KTSGRC--

Tabla 2
Estructura primaria de
Na-toxinas del veneno
de *Tityus* de Venezuela.

ard	KN-GYIIIEPK	GCKYSCFWGS	STWCNRECKF	KKGSSSGYCAW	P-ACWCYGLP	DNVKIFDYNN	NKC--
Td1	-KDGYLMEFN	GCKRGCLTRP	ARYCPNECSR	LKGKDGICYL	WLACYCYNMP	ESAPVWERAT	NRC--
Td2	-KEGYLMGAD	GCKRSCTLRP	GHYCANECSS	VKGTDGYCYA	WLACYCYNMP	NWVKTWDRAT	NTC--
Td3	-KDGYLMGPD	GCKLDCLMRK	GTFCACETCSL	RKGKDGICYA	WLACYCYNMP	DSVKVWERAT	NRCGK
Td4	-KDGYLVGND	GCKYSCFTRP	GTICANECSS	VKGKDGICYA	WMACYCYSMP	NWVKTWDRAT	NRCGR
Td5	-KDGYLVGND	GCKYSCSTRP	GHYCASECSR	VKGKDGICYA	WLACYCYNMP	NWAPIWNSAT	NRCR-
Td6	EKEGYLMEAN	GCKRSCLTRP	GHYCANECSS	VKGKNGICYA	WVACYCYNMP	DSVKIWDSAT	NTCGR
Td7	-KDGYLVGAD	GCKYGCFTRP	GHYCASECSL	LKGKDGICYA	WLACYCYNLP	DSVPVWDSAT	NRCGK
Td8	-KDGYLVGDD	GCKMHCFTRP	GHYCASECSR	VKGKDGICYA	WLACYCYNMP	NWAPIWNSAT	NRCR-
Td9	-KDGYLVGDD	GCKMHCFTRP	GHYCASECSR	VKGKDGICYA	WLACYCYNMP	NWAPIWNSAT	NSCGK
Td10	-KDGYLMGPD	GCKRGCLTRP	ARYCPNECSR	LKGKDGICYL	WLACYCYNMP	ESAPVWERAT	NRCGK
Td11	-KDGYLMGSD	GCKLDCLMKK	GTICADECSR	VKGKDGICYL	WLACYCYNMP	DSVKVWERAT	NRCGK
Td12	-KDGYLMEFN	GCKRGCLTRP	ARYCANECSS	VKGTDGYCYA	WLACYCYNMP	NWVKTWDRAT	NTCGR

Tabla 3
Estructura primaria de
Na-toxinas de escorpiones
del género *Centruroides*.

Cn1	KDGYLVDK-	GCKKNCYKLG	KNDYCNRECR	MKHRGGSYGY	CYGFGCYCEG	LSDSTPTWPL	PNKTCS--
Cn2	KEGYLVDKNT	GCKYECLKLG	DNDYCLRECK	QQYGKGAGGY	CYAFACWCTH	LYEQAIWVWPL	PNKRCS--
Cn3	KEGYLVELGT	GCKYECFKLG	DNDYCLRECK	ARYGKGAGGY	CYAFGCWCTQ	LYEQAVVWPL	KNKTCR--
Cn4	KEGYLVNSYT	GCKYECFKLG	DNDYCLRECK	QQYGKGAGGY	CYAFGCWCTH	LYEQAVVWPL	KNKTCN--
Cn5	KEGYLVNKST	GCKYGCLLLG	KNEGCDKECK	AKNQGGSYGY	CYAFGCWCEG	LPESTPTYPL	PNKSCSKK
Cl11	KEGYLVNKST	GCKYGCFWLG	KNENCDKECK	AKNQGGSYGY	CYSFACWCEG	LPESTPTYPL	PNKSCS--
Cl12	KEGYLVNHST	GCKYECFKLG	DNDYCLRECK	QQYGKGAGGY	CYAFGCWCNH	LYEQAVVWPL	PKKTCN--
Css2	KEGYLVSKST	GCKYECLKLG	DNDYCLRECK	QQYGKS SGGY	CYAFACWCTH	LYEQAVVWPL	PNKTCN--
Css4	KEGYLVNSYT	GCKFECFKLG	DNDYCLRECR	QQYGKG SGGY	CYAFGCWCTH	LYEQAVVWPL	PNKTCN--
Css6	KEGYLVNSYT	GCKFECFKLG	DNDYCKRECK	QQYGKS SGGY	CYAFGCWCTH	LYEQAVVWPL	PNKTCN--
CseV1	KEGYLVKSD	GCKYDCFWLG	KNEHCNTECK	AKNQGGSYGY	CYAFACWCEG	LPESTPTYPL	PNKSC---
CseV2	KEGYLVNKST	GCKYGCLKLG	ENEGCDKECK	AKNQGGSYGY	CYAFACWCEG	LPESTPTYPL	PNKSCS--
CseV3	KEGYLVNKST	GCKYGCLKLG	ENEGCDKECK	AKNQGGSYGY	CYAFACWCEG	LPESTPTYPL	PNKSC---
CseV5	KDGYPVDSK-	GCKLSCVANN	Y---CDNQCK	MKKASGGH--	CYAMSCYCEG	LPENAKVSDS	ATNICG--
Cii1	KEGYLVNHST	GCKYECYKLG	DNDYCLRECK	QQYGKGAGGY	CYAFGCWCTH	LYEQAVVWPL	PKKTCN--
Cl1t	KEGYLVNHST	GCKYECFKLG	DNDYCLRECR	QQYGKGAGGY	CYAFGCWCTH	LYEQAVVWPL	PNKTCS--

Tabla 4
Estructura primaria de
K-toxinas de la subfamilia
 α -KTxs del género *Tityus*.

P46114	(α -KTx 4.1, Ts)	VFINAKCRGS	PECLPKCKEA	IGKAAGKCMN	GKCKCYP---
P56219	(α -KTx 4.2, Ts)	VVIGQRCYRS	PDCYSACKKL	VGKATGKCTN	GRCDC-----
P59925	(α -KTx 4.3, Td)	VFINVKCTGS	KQCLPACKAA	VGKAAGKCMN	GKCKCYT---
P60210	(α -KTx 4.4, Tca)	VFINVKCRGS	KECLPACKAA	VGKAAGKCMN	GKCKCYP---
Q5G8B6	(α -KTx 4.5, Tco)	VFINVKCRGS	PECLPKCKEA	IGKSAGKCMN	GKCKCYP---
P59936	(α -KTx 12.1, Ts)	WCSTCLDLAC	GASRECYDPC	FKAFGRAHGK	CMNNKCRCYT
P0C168	(α -KTx 12.2, Tt)	WCSTCLDLAC	GASRECYDPC	FKAFGRAHGK	CMNNKCRCYT
P0C185	(α -KTx 12.3, Tco)	WCSTCLDLEC	GASRECYDPC	FKAFGRAHGK	CMNNKCRCYT
P83243	(α -KTx 13.1, Tca)	ACGSCRKKCK	GSGKCINGRC	KCY-----	-----
P84630	(α -KTx 13.3, Tp)	ACGSCRKKCK	GPGKCINGRC	KCY-----	-----
P84777	(α -KTx 15.6, Td)	QIDTNVCKSG	SSKCVKICID	RYNTRGAKCI	NGRCTCYP--
P60211	(α -KTx 18.1, Tca)	-TGPQTTCQA	AMCEAGCKGL	GKSMESCQGD	TCKCKA----
P0C1X5	(α -KTx 18.2, Td)	-TGPQTTCQA	STCEAGCKQI	GKSMKSCQGD	TCECA-----
P0C1X6	(α -KTx 18.3, Td)	GEGPKSDCKP	DLCEAACKDL	GKPMDFCKDG	TCKCKD----
P0C183	(α -KTx 20.1, Tt)	GCTPEYCSMW	CKVKVSQNYC	VKNCKCPGR-	-----

La Tabla 5 contiene ejemplos de toxinas específicas para canales de potasio dependientes de voltaje, mientras que en la Tabla 6 se muestran ejemplos de secuencias primarias de toxinas de la subfamilia β -KTx.

En la Tabla 7 se dan las secuencias de aminoácidos de péptidos que reconocen canales de potasio del tipo ERG (abreviación de "ether-a-go-go"), que constituyen la subfamilia gamma. Estos péptidos son específicos para los canales de potasio tipo Erg y fueron obtenidos del veneno de alacranes del género *Centruroides* (30), excepto el ejemplo de la subfamilia 2 (BeKm-1), que es del escorpión *Buthus eupeus* (31).

En la Tabla 8 se reportan ejemplos de otros péptidos del género *Tityus*, cuya función no es bien conocida.

Como podemos observar en las tablas 1 a 8, existen muchos ejemplos de secuencias conocidas para toxinas de escorpiones. Los ejemplos mencionados son para ilustrar el conocimiento que se tiene del asunto. El lector interesado puede consultar las bases de datos mencionadas en: Srinivasan *et al.* (33), Tan *et al.* (34), Possani y Rodríguez (2).

En esta sección no hemos mencionado las toxinas que se conoce afectan los canales de calcio, como el sensible a la ryanodina. El lector interesado puede consultar las referencias (35-37).

Hasta ahora sólo mencionamos de forma preferencial a los péptidos con función de reconocimiento de canales iónicos, pero hay muchos otros componentes conocidos de los alacranes, entre los cuales no podemos dejar de mencionar los péptidos antimicrobianos (11); antipalúdicos, como la escorpina (38-40); las enzimas heterodiméricas (41), los péptidos analgésicos y anticonvulsivos (10), los péptidos insecticidas (42) y los formadores de poros (11,12). Existen también muchos péptidos cuya secuencia se ha determinado pero la función fisiológica todavía no está bien estudiada (ver ejemplo en la Tabla 8) (32,40).

Análisis proteómico, un ejemplo

Como hemos mencionado anteriormente, la aplicación de la espectrometría de masas para identificación de componentes de naturaleza proteica y la facilidad de fragmentar los enlaces peptídicos en estos aparatos ha permitido obtener mapas completos de los distintos componentes de los venenos de escorpiones y, también, la secuencia de aminoácidos de los mismos. A este conjunto de datos experimentales se le llama "análisis proteómico".

NTX	TIINVKCTSP	KQCSKPCKEL	YGSSAGAKCM	NGKCKCYBN
NTX2	TIINEKCFAT	SQCWTPCKKA	IGSLQS-KCM	NGKCKCYNG
Coba1	----AVCVY-	RTCDKDCKRR	GYRSG--KCI	NNACKCYPX
Coba2	----VACVY-	RTCDKDCTSR	KYRSG--KCI	NNACKCYPY
SloTx	TFIDVDCTVS	KECWAPCKAA	FGVDRG-KCM	GKKCKCYV-
C11Tx1	ITINVKCTSP	QQCLRPKCKDR	FGQHAGGKCI	NGKCKCYP-
C11Tx2	TVIDVKCTSP	KQCLPPCKEI	YGRHAGAKCM	NGKCKC---
Ce1	TVINVKCTSP	KQCLKPCKDL	YGPHAGAKCM	NGKCKCYNN
Ce2	TIINVKCTSP	KQCLKPCKDL	YGPHAGAKCM	NGKCKCYNN
Ce3	IFINVKCSLP	QQCLRPKCKDR	FGQHAGGKCI	NGKCKCYP-
Ce4	TIINVKCTSP	KQCLLPCKEI	YGIHAGAKCM	NGKCKCYKI
Ce5	TIINVKCTSP	KQCLPPCKEI	YGRHAGAKCM	NGKCHCSKI
Css20	IFINVKCSSP	QQCLKPCKAA	FGISAGGKCI	NGKCKCYP-

Tabla 5

Estructura primaria de K-toxinas de venenos de escorpiones del género *Centruroides*.

Tabla 6

Ejemplos de K-toxinas de la subfamilia β -KTx, del género *Tityus*.

P69940	Ts	-----KL	VALIPNDQLR	SILKAVVHKV	AKTQFGCPAY	EGYCNHDCND	IERKDGECHG	FKCKCAKD
Q5G8A6	Tco	GLREKHVQKL	VALIPNDQLR	SILKAVVHKV	AKTQFGCPAY	EGYCNHDCND	IERKDGECHG	FKCKCAKD
Q0GY44	Td	-----KL	VTLIPNDTLR	SIMKTIVHKL	AKTQFGCPAY	EGYCMNHDCND	IERHDSCHG	FKCKCEKS
P0C2F3	Tst	-----KL	VALIPNDQLR	SILKAVVHKV	AKTQFGCPAY	EGYCNHDCND	IERKDGECHG	FKCKCAKD
Q0GY46	Tt	-----KL	VALIPNDTVR	SILKAVVHKA	AKTQFGCPAY	EGYCNHDCND	IKRKDGXCXG	FKCKCAKD

Tabla 7

Estructura primaria de toxinas K-Erg.

1	CnErg1	DRDSCVDKSR	CAKYGYQEC	QDCCKNAGHN	-GGTCMFFKC	KCA-----
	CeErg1	DRDSCVDKSR	CAKYGYQEC	TDCCCKYGHN	-GGTCMFFKC	KCA-----
	CgErg1	DRDSCVDKSR	CAKYGHYQEC	TDCCCKYGHN	-GGTCMFFKC	KCA-----
	CsErg1	DRDSCVDKSR	CAKYGYQEC	QDCCKKAGHN	-GGTCMFFKC	KCA-----
	C11Erg1	DRDSCVDKSR	CSKYGYQEC	QDCCKKAGHN	-GGTCMFFKC	KCA-----
	CexErg1	DRDSCVDKSR	CAKYGYQEC	QDCCKKAGHS	-GGTCMFFKC	KCA-----
2	BeKm-1	---RPTDI-K	C---SESYQC	FPVCKSRFGK	TNGRCVNGFC	DCF-----
3	CnErg2	GRDSCVNKSR	CAKYGYYSQC	EVCKCKAGHK	-GGTCDDFFKC	KCKV----
4	C11Erg3	DRDSCVDKSK	CSKYGYYGQC	DECCKKAGDR	-AGNCVYFKC	KCNP----
5	CsEErg5	DRDSCVDKSR	CAKYGYYGQC	EVCKCKAGHN	-GGTCMFFKC	MCVNSKMN

Tabla 8

Estructura primaria de péptidos de función desconocida.

Q0GY42	Tco	KIKSGWERLT	SESEYACPAI	DKFCEDHCAA	KKAVGKCDDF	KCNCIKL
Q0GY43	Td	KIKAGWDKLT	SKSEYACPVI	DKFCEDHCAA	KNAIGKCDDF	KCQCLNS
Q0GY45	Tt	KIKSGWERLT	SQSEYACPAI	EKFCEDHCAA	KKAVGKCDDF	KCNCIKL
	Tco 36.14-2	KRFWRSLVR	RLRAKGQLL	NEALAPEPKP	EPAAPEPAAP	EPAAPEPAA
	Tco 42.14	KLVALIPNDQ	LRSILKAVVH	KVAKTQFGCP	AYEGYCNHNC	QDIERKDGECHG

El lector interesado podrá consultar algunas de las publicaciones que tratan de este análisis a partir del veneno de los alacranes *T. serrulatus* (3,4), *T. stigmurus* (3), *T. costatus* (32), *T. cambridgei* (43) y *Opisthacanthus cayaporum* (44). Sin embargo, como ejemplo de los datos obtenidos, en la Tabla 9 se presentan datos generados a partir del veneno de *Centruroides limpidus limpidus* (Geogina B. Gurrola, César V.F. Batista y Lourival D. Possani, datos no publicados). Como se observa en dicha tabla, podemos identificar cerca de 250 componentes distintos, cuyas masas moleculares varían desde 1 017 hasta 48 450 unidades de masa atómica. Conviene mencionar que ciertamente algunos de estos componentes no son peptídicos, si bien, la mayoría sí deben corresponder a péptidos y proteínas contenidos en el veneno. Del análisis proteómico realizado en las publicaciones de Batista *et al.* (3,43) se puede concluir que en estos venenos hay por lo menos ocho tipos de péptidos bien definidos.

Tabla 9
Análisis proteómico del
veneno de *C. limpidus*
limpidus.

15-16	1733.3, 2341.3, 2386.4, 2440.9
16-18	1127.8, 1860.5, 2077.0
18.32	2549.9, 2695.5
18.96	1471.3, 2130.1, 2256.1, 2607.7
19	1398.8, 1524.2, 1638.8, 2238.2
20.12	1766.4, 2570.2
20.68	1788.7, 1903.7, 2030.6, 2739.2, 3452.7
20.93	1680.3, 2611.5, 2869.6
21.74	1017.5, 1023.2, 1642.2, 1946.0, 2503.0, 2613.1, 4180.7, 4355.0
22	1945.6, 2571.4, 2613.7, 3436.1, 3534.6, 3598.1
22.78	3437.0, 3536.2
23	2202.1, 3089.2, 3706.1, 3733.1
24.44	3274.8, 4017.6
25.06	3421.6, 3963.1, 4225.2, 4241.9, 4999.7
25.44	4192.3
26	1868.6, 3460.8, 4832.0, 4983.5
26.4	2112.9, 4771.7, 5945.0
27.02	1988.9, 3952.0, 3982.1, 4171.6, 4865.4, 6886.8
27.8	2348.2, 2389.3, 3384.6, 3985.8, 6857.4, 7207.9
28.08	3816.0, 3987.8, 7213.8, 7862.1
28.81	3286.3, 4049.4, 4107.1, 4238.1, 4627.6, 4760.6, 7854.3
29.22	1971.1, 3931.4, 3967.5, 6353.0, 7227.2
29.77	2829.1, 3385.9, 4200.5, 4746.3
30.48	2778.8, 6947.6

30.74	3295.0, 3896.4, 4480.2, 8355.4
31.12	6907.3, 6964.0, 7225.9
31.84	6258.6, 6404.1, 6463.9, 6514.5, 7272.2, 7493.9
32.41	6273.4, 6385.6, 6481.9, 7073.0, 7495.2
33.05	6465.4, 6650.1, 7559.5
33.46	6071.9, 6466.6, 7274.5, 7299.8, 7580.4
34.08	5172.7, 5980.1, 6315.6, 6992.2, 7143.4, 7561.8, 10966.9
34.84	5733.4, 6989.4, 7138.5, 7577.3, 7847.4, 8569.9
35.84	6786.0, 6844.1, 7242.1, 7847.3
35.84-II	3869.2, 6784.3, 6838.6, 7240.3, 7571.6
37.05	1912.1, 1970.8, 2000.8, 2082.1, 4973.6, 6102.3, 6511.7, 6837.2, 7037.6, 7221.0, 7174.3, 7301.7, 7540.4
37.58	7848.9, 10859.1, 6802.9, 7050.1, 7385.7, 7659.0, 8928.7, 10863.8
38.02	6788.9, 6835.0, 7324.9, 7379.3, 7458.4, 7569.8, 7701.9
38.36	7374.1, 7518.0
38.88	7352.1
39.24	6899.6, 7315.1, 7461.7
39.68	6175.9
40.08	7319.7
40.68	6873.4, 7235.1
41	7321.7
41.52	4586.7, 7039.8, 7691.0
41.8	3817.7, 5351.0, 7688.0, 8029.5
42.06	6781.5
42.53	5602.3
43.5	5871.3, 6567.6, 6776.0
43.8	4686.9, 6563.7, 6770.9, 7100.8
44	1952.9, 7404.5
46	1405.9, 3891.4
47	2420.4, 5458.2, 6469.5, 10920.2
48	5452.3, 6779.2, 10888.4
49	2286.3, 10893.0
50.24	9527.6, 10931.6, 12406.5, 16515.4, 24719.8, 24696.8, 48450.4
51	5454.0
52.67	6680.3, 8888.8, 13290.0, 26367.9, 13468.1, 26651.5, 43069.2
53	10885.1
54	7652.59, 21915.4, 43040.4
55	10884.2
57.07	9621.29, 14342.2, 26833.2, 28737.6
58.46	4708.6, 8709.4, 13089.6, 26080.0
60	4306.5, 4824.9, 5465.8, 6049.9, 6968.0, 7334.2, 8614.2, 10907.7
63	14035.8

En la Tabla 10 se muestran los rangos de peso molecular encontrados. En ésta no se incluyen los péptidos cuyos pesos moleculares están alrededor de 4 000 Da, los cuales ya fueron revisados arriba y corresponden a las K-toxinas. Tampoco están los pesos moleculares alrededor de los 7 000 Da, que corresponden a las Na-toxinas.

Del análisis de esta tabla se puede concluir que por lo menos hay dos grandes grupos de péptidos en estos venenos, cuya función desconocemos. Esto mismo se observa si analizamos los resultados del estudio proteómico de los venenos de otras especies de escorpiones. Se estima que cada escorpión tiene por lo menos 70 péptidos distintos y, si asumimos que hay cerca de 1 500 especies distintas, esto arroja un número superior a 100 000 componentes distintos (ver referencia 5). Si tomamos los datos de péptidos realmente encontrados (véase sección anterior, referencia 2) y lo que falta por estudiar y conocer, eso significa que no conocemos todavía siquiera 1% de los componentes del veneno de los escorpiones.

Tabla 10
Seis familias definidas
de masas moleculares de
componentes encontrados
en escorpiones del
género *Tityus*.

Especie de escorpión	Familia Tc-1	Toxinas β -KTx	Función desconocida	Enzima lisozima	Función desconocida	Enzima hyaluronidasa
<i>Tityus stigmurus</i>	2412.0	5536.0	11051.0 9797.0	14226.0	25824.0 25367.0 25579.0 26362.0 26529.0	44800.0
<i>Tityus cambridgei</i>	2446.5	5512.2	-	16100.0	25321.0 25402.0	-
<i>Tityus costatus</i>	2413.1	5720.9 5281.0 5527.8	11218.0 10824.0 10996.0 10942.0	14121.0	-	45482.0 44952.0
<i>Tityus pachyurus</i>	2447.0	-	10982.0 10595.0 10499.0 10611.0	13519.0	29480.0 27176.0 25430.0 25188.0	44724

El primer trabajo publicado con datos espectroscópicos alusivos a la estructura espacial de toxinas aisladas del veneno de escorpiones fue realizado en el laboratorio del Premio Nobel Kurt Wüthrich (45), utilizando toxinas purificadas de alacranes del género *Centruroides* y *Tityus*, de México y Brasil, respectivamente. En este trabajo se daba a conocer la presencia de una estructura secundaria tipo beta plegada, que ahora sabemos es una constante en prácticamente todas las toxinas de alacranes conocidas. Sin embargo, la primera estructura tridimensional de una toxina del veneno de escorpiones fue determinada en 1982 por Fontecilla-Camps *et al.* (46), quienes utilizaron la variante 3 del veneno de *Centruroides sculpturatus*. Ésta fue cristalizada y, mediante difracción de rayos X, se determinó su estructura.

Desde entonces han sido determinadas muchas estructuras tridimensionales de toxinas de escorpiones, entre las cuales podemos citar como ejemplo la estructura de la noxiustoxina, Cn2 y Cn12, de *Centruroides noxius*, la discrepina de *Tityus discrepans* y la Ts1 de *Tityus serrulatus*. Las tres primeras fueron resueltas por resonancia magnética nuclear (RMN), mientras que a la última se llegó por difracción de rayos X de un cristal obtenido de la toxina (47). Hoy día se conocen más de 70 estructuras tridimensionales. Las toxinas de alacrán que actúan sobre canales de sodio y de potasio difieren notablemente en composición y número de aminoácidos, pero comparten un modelo estructural, el cual está compuesto de un segmento de alfa hélice y dos hebras beta estabilizadas por dos puentes disulfuro. Se le llama motivo $\alpha\beta$ -estabilizado por cisteínas.

Como ejemplo, en la Figura 4 reportamos un modelo de la noxiustoxina y discrepina, que son dos toxinas específicas para canales de potasio, y las toxinas Cn2 y Cn12, que son toxinas específicas para canales de sodio. Como podemos ver, tanto las KTx como las NaTx contienen un segmento de alfa hélice y un arreglo estructural constituido por tres segmentos antiparalelos de estructura plegada beta.

Las toxinas que actúan sobre canales de sodio tienen una estructura tridimensional análoga, basada en una lámina beta formada por tres hebras antiparalelas, una cadena alfa hélice y cuatro puentes disulfuro. Tres de los cuatro puentes disulfuro están enlazados de forma similar en todos estos péptidos, dos de los cuales contribuyen a mantener la posición relativa de la lámina

beta y la alfa-hélice. El cuarto enlace disulfuro se forma entre los extremos carboxilo y amino terminal, para una clase de toxinas, o entre la región C terminal y la segunda hebra beta, para otro tipo (toxinas que actúan en el canal de sodio de insectos). Estas diferencias no modifican el "modelo estructural" de las toxinas de alacrán. Se ha especulado que las diferencias en especificidad y afinidades en esta estructura están dadas por los aminoácidos expuestos en las asas formadas entre la región de alfa hélice y entre las hebras beta (deleciones, inserciones, sustituciones). Las toxinas que actúan sobre canales de potasio muestran gran variabilidad, en términos de secuencia y especificidad; sin embargo, tienen una estructura tridimensional conservada. La estructura de las toxinas con efecto sobre los canales de potasio, así como la de las toxinas que actúan sobre canales de sodio, está compuesta por una región de alfa hélice y una hoja beta formada por dos o tres hebras beta, dependiendo de la longitud de la región amino terminal. Esta estructura se encuentra estabilizada por la presencia de tres puentes disulfuro; existe un grupo de toxinas (subfamilia 6) que contiene un cuarto enlace disulfuro. En la Figura 5 se muestra la superposición de las cuatro estructuras de la Figura 4; muestra que los segmentos de estructura secundaria (alfa hélice y hojas plegadas beta) se superponen y, por lo tanto, tienen un andamiaje conservado.

Las diferencias funcionales probablemente se deban a distintos aminoácidos en estas estructuras secundarias conservadas, o bien, como se ha dicho anteriormente, a las variadas asas que conectan estas estructuras secundarias. Incluso se ha demostrado, para las KTx, que no está conservada la cara o superficie de contacto de los péptidos con los respectivos canales iónicos. Por lo menos hay tres superficies distintas del mismo arreglo tridimensional de distintas toxinas que pueden interactuar con distintos sitios en los canales iónicos (ver referencia 48), como mencionaremos más adelante.

Caracterización electrofisiológica

El efecto del veneno de los alacranes, desde el punto de vista electrofisiológico, se ha estudiado desde hace más de 50 años. En México, los grupos de los doctores Del Pozo y Anguiano reportaron los primeros resultados de registros fisiológicos del veneno de alacranes del género *Centruroides* (49-51). Estos autores reportaron que el efecto del veneno se notaba de forma preferen-

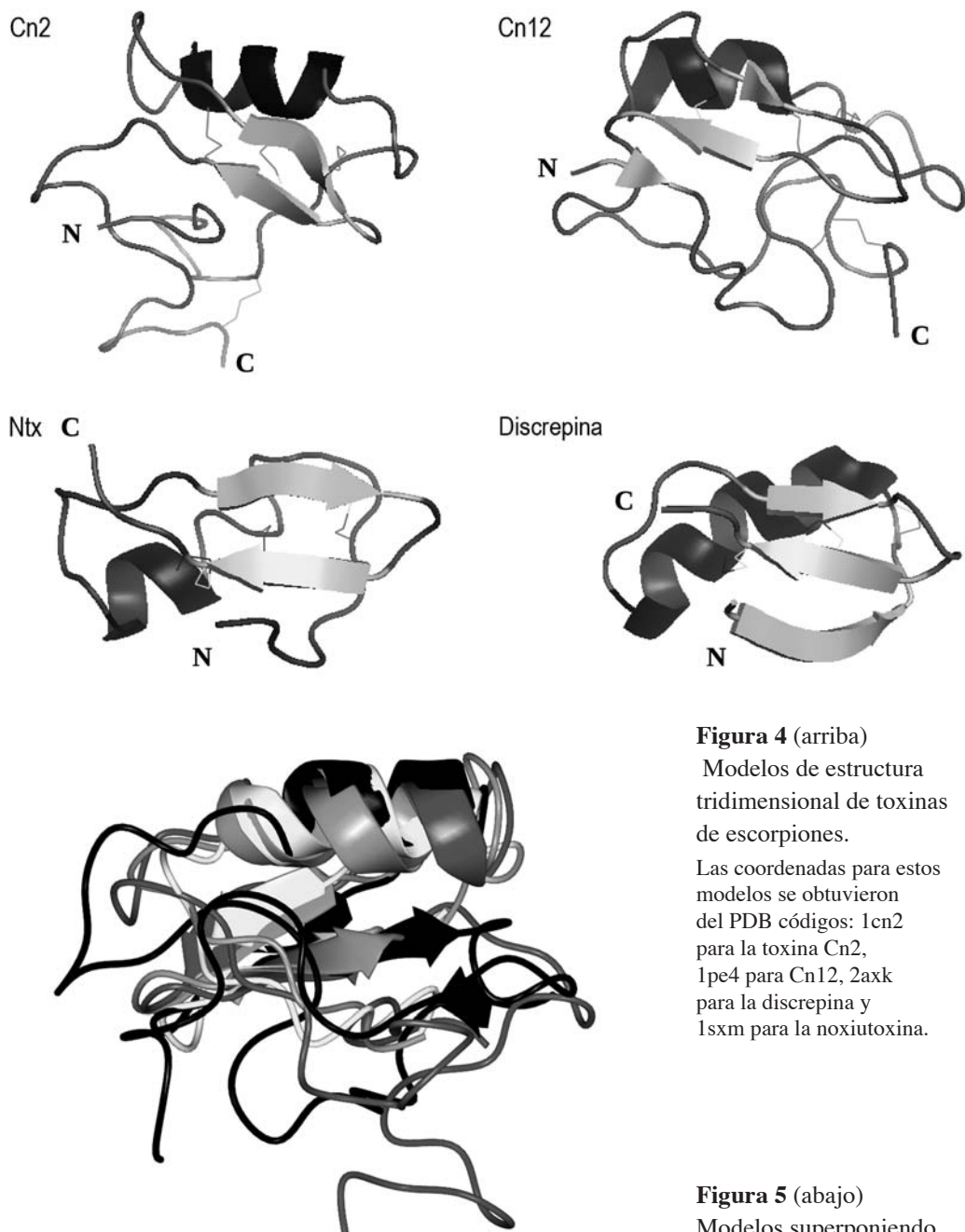


Figura 4 (arriba)

Modelos de estructura tridimensional de toxinas de escorpiones.

Las coordenadas para estos modelos se obtuvieron del PDB códigos: 1cn2 para la toxina Cn2, 1pe4 para Cn12, 2axk para la discrepina y 1sxm para la noxiutoxina.

Figura 5 (abajo)

Modelos superponiendo las 4 estructuras 3D de la Figura 4.

cial sobre el sistema nervioso y cardiaco, en el que observaron efectos de fibrilación.

Muchos años después, Koppenhöfer y Schmidt, en Alemania, describieron el efecto del veneno soluble de un alacrán africano sobre las corrientes iónicas de Na^+ y K^+ en una preparación hecha con nodos de Ranvier (52). Pero no fue sino hasta los años 1975 y 1976 cuando dos publicaciones, hoy día consideradas clásicas, demostraron el efecto sobre canales iónicos: las de Cahalan (53) y Catterall (54). La primera fue realizada a partir de datos con veneno del escorpión americano *Centruroides sculpturatus* y la segunda, con datos del escorpión africano *Leiurus quinquestriatus*. Ambos trabajos demostraron el efecto sobre los canales de sodio. En 1982, Carbone *et al.* demostraron la existencia de una toxina que bloqueaba de forma específica canales de potasio del axón gigante del calamar (55). En el mismo año, Possani *et al.* reportaron la secuencia primaria de este péptido, denominado noxiustoxina, por haber sido aislada del veneno del escorpión *Centruroides noxius* de Nayarit, México (56). A partir de estos hallazgos muchos grupos empezaron a utilizar péptidos del veneno de alacranes para caracterizar el funcionamiento de los canales iónicos. Este énfasis fue dado a los péptidos que bloquean canales de potasio. Uno de los péptidos que luego se tornó famoso fue *carybdotoxina*, aislado del escorpión *Leiurus quinquestriatus* por el grupo de Chris Miller (57), donde se formó R. MacKinnon, quien obtuvo el Premio Nobel por resolver la primera estructura tridimensional de un canal iónico de potasio (58). En realidad, el grupo de C. Miller hizo contribuciones importantes en el campo, porque introdujo el sistema de dobles mutantes para estudio de la superficie de interacción que existe entre las toxinas de escorpión y los canales iónicos. Hay una serie de publicaciones interesantes sobre el tema, que se pueden consultar (59-61).

En relación con los canales de sodio, también se avanzó mucho en el conocimiento fino de la interacción toxina-canal. Incluso antes de los trabajos de Miller y *et al.*, el grupo del doctor Hervé Rochat, en Francia, publicó los primeros resultados, en los cuales mostraba que había dos tipos funcionales y principales de toxinas del veneno de escorpiones, que modificaban de forma distinta el comportamiento de los canales de sodio. Véanse las publicaciones (62,63). Se denominaron toxinas alfa (α) y toxinas beta (β). Las primeras fueron descritas a partir de péptidos aislados de escor-

piones africanos del género *Androctonus*; las segundas, de toxinas de alacranes del Nuevo Mundo del género *Centruroides*.

Actualmente sabemos que hay escorpiones, tanto africanos como americanos, que tienen toxinas alfas y betas. Incluso en el veneno de *T. serrulatus*, de Brasil, se describió en el mismo alacrán la presencia de ambos tipos de toxinas. Las toxinas alfa son las que prolongan el potencial de acción (el canal de sodio toma más tiempo para inactivarse); las toxinas beta actúan sobre el mecanismo de apertura de los canales de sodio, haciendo que el canal se abra a potenciales más negativos. Información adicional sobre este asunto se puede encontrar en la revisión de Catterall y *et al.* (62) y Rodríguez de la Vega *et al.* (63).

Recientemente, experimentos cuidadosos realizados con sistemas electrofisiológicos en tejido en cultivo, en los cuales se expresan subtipos específicos de canales iónicos, mostraron una especificidad exquisita. Hay toxinas que son muy específicas para ciertos subtipos de canales, como es el caso de la Cn2 de *Centruroides noxius*, que afecta de manera exclusiva a los canales Nav1.6. Para una revisión más a fondo de este ejemplo el lector puede consultar el artículo de Schiavon *et al.* (66).

En este mismo sentido, el grupo de M. Gurevitz, en Israel (ver referencias 67,68), ha contribuido de forma significativa en el conocimiento de las superficies de contacto entre las toxinas y los canales de sodio.

En relación con los canales de potasio, éstos representan la familia más grande de los canales iónicos. Se han subdividido en canales de potasio activados por voltaje y canales de potasio dependientes de ligando. Las toxinas que actúan sobre canales de potasio tienen un efecto inhibitorio sobre éstos y se conocen varios péptidos que bloquean los diversos canales de potasio dependientes de voltaje, así como a otras que inhiben a los canales dependientes de calcio, tanto a los llamados de baja conductancia como a los de alta conductancia.

Un trabajo muy importante que relaciona el sitio de pegado de K-toxinas con sus canales apareció recientemente, publicado por el grupo de K. Swartz (69). Es importante mencionar en este contexto que en las diversas toxinas específicas para canales de potasio se encontró que la superficie de interacción de éstas con los canales no es la misma. Aun cuando la estructura tridimensional es muy parecida, la región que interactúa con el canal es dife-

rente. Hay varias formas distintas de interacción, véase trabajo de Rodríguez de la Vega *et al.* (48), que ya se ha mencionado.

Un caso especialmente interesante es el de la ergtoxina (Erg-Tx1), que bloquea canales de potasio tipo ERG (70). Existen varios trabajos relacionados con el estudio de las ergtoxinas, que son péptidos de 41-47 aminoácidos que bloquean canales de potasio tipo ERG (71). El mal funcionamiento de ciertos subtipos de canales ERG es responsable de arritmias cardíacas que pueden llegar a ser fatales para los individuos que las padecen.

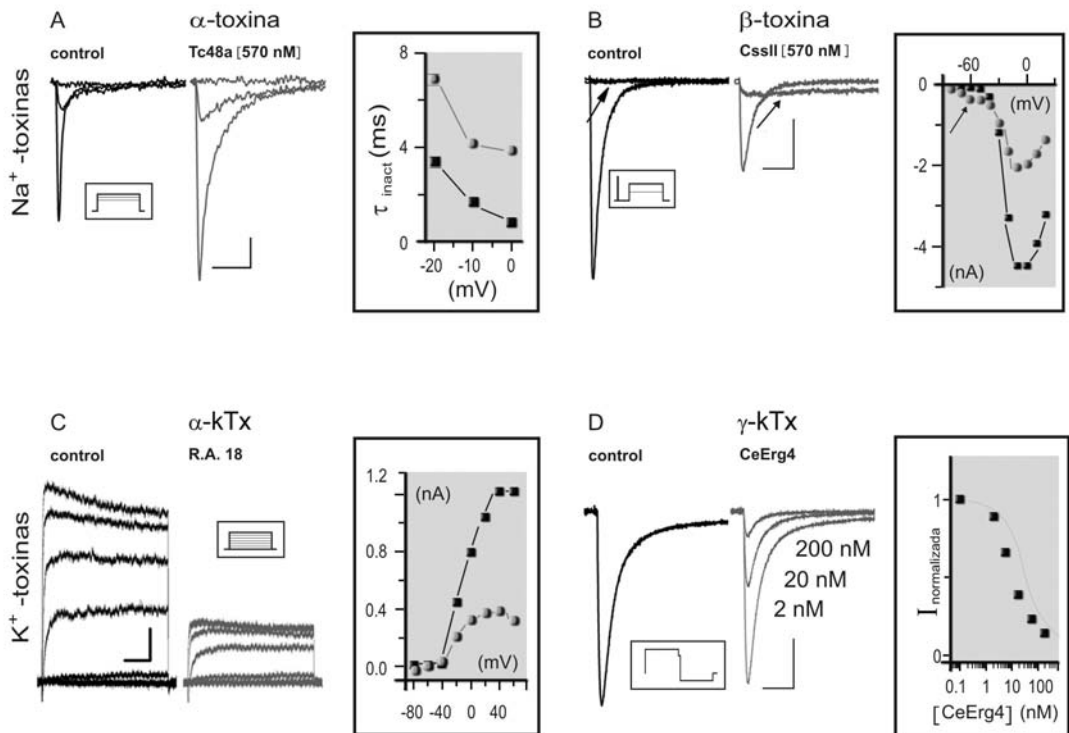
En la Figura 6 se da un ejemplo de lo que ocurre con las toxinas y los canales iónicos. Estos resultados son originales y se publican por primera vez en esta contribución, para ilustrar los efectos de bloqueo o de modificación de la función de los canales tanto de Na como de K. Se muestran cuatro tipos distintos de experimentos en donde cuatro péptidos purificados del veneno de escorpiones fueron utilizados en un sistema de registro electrofisiológico fino. También se muestran los comportamientos de toxinas con efecto alfa y beta (parte superior de la Figura 6). El péptido 48a de *T. cambridgei* funciona como toxina alfa, pues prolonga el potencial de acción. El canal toma más tiempo para inactivarse; esto es, se afecta la inactivación del canal. El péptido CsslI de *C. suffusus suffusus* es una toxina con efecto beta, pues hace que el canal se abra a potenciales más negativos; esto es, afecta la activación del canal. Los dos conjuntos de gráficas de la parte inferior de dicha figura muestran los efectos de dos péptidos purificados de distintos venenos de escorpiones, que tienen la propiedad de impedir el paso de iones potasio en canales de potasio voltaje-dependientes. Éstos son inhibidores de las corrientes de potasio. A la izquierda se muestra el efecto de una toxina tipo α -Ktx (componente 18 del escorpión *Rophalurus agamemnon*) y, a la derecha, el efecto de una toxina que afecta canales de potasio tipo Erg (toxina CeErg4, toxina 4 de *C. elegans*), por lo que corresponde a una toxina del tipo γ -KTx.

El panel A de la Figura 6, porción superior izquierda, representa el efecto de la toxina Tc48a del veneno del escorpión *T. cambridgei* (43) sobre las corrientes de sodio de células F11 (híbrido de ganglios dorsales de rata con neuroblastoma de ratón). En negro se representan los trazos controles, obtenidos a -40, -20, 0 mV, y en grises, el efecto de la aplicación de 570 nM de toxina Tc48a (ver el protocolo de estimulación en el recuadro chi-

co). Esta toxina modifica la constante de tiempo de inactivación y produce un incremento en el pico de la corriente. Este es el efecto típico de una toxina tipo alfa (α -toxina). El recuadro grande, a la derecha de la misma figura, superior izquierda, muestra las constantes de tiempo de inactivación; el control está en negro y el gris corresponde a la aplicación de 570 nM de Tc48a. Las barras de escala son: 10 ms y 300 pA en las abscisas y ordenadas, respectivamente.

Figura 6

Efectos electrofisiológicos de toxinas que afectan la permeabilidad iónica.



En la gráfica compuesta, en la parte superior derecha de la Figura 6, panel B, muestra el efecto de una toxina típicamente beta (β -toxina). Para este ejemplo se utilizó la Cssl, que es una toxina purificada del escorpión de Durango *C. suffusus suffusus* (72). Se utilizó el canal de sodio dependiente de voltaje de humanos (Nav1.6) para el registro de las corrientes de sodio. En negro está representado el trazo control, obtenido a -60 y -10 mV,

precedido por un prepulso a +50 mV con duración de 5 ms (ver el protocolo en el recuadro chico). Los trazos en color gris son registros después de la aplicación de 500 nM de toxina CsslI. La toxina reduce la corriente al pico a -10 mV, pero también induce corriente a potenciales más negativos (ver los potenciales de -60 mV indicados con la flecha). La gráfica en el recuadro mayor de la derecha muestra el comportamiento de la relación corriente/voltaje, donde se evidencia el cambio en la activación del canal que en presencia de la toxina se abre a potenciales más negativos (en negro el trazo control y en gris el efecto de la toxina). Barras de escala tomadas a 5 ms; 1 nA.

En la Figura 6, panel C, parte inferior izquierda, se muestra el efecto de la toxina 18 de *Rophalurus agamemnon* (R.a.) en canales de potasio Kv1.1 humano. En negro (extrema izquierda) está un registro control, obtenido por depolarizaciones desde -80 hasta +20 mV (ver protocolo de depolarización en el recuadro menor del medio de la figura). El registro en gris (derecha) muestra el efecto de la aplicación de 86 nM del péptido R.a. 18, el cual consiste en un efecto bloqueador de la corriente. En el recuadro a la derecha se observa una gráfica de la relación corriente/voltaje del experimento descrito. El trazo en negro corresponde al control y el gris marca presencia de la toxina. Las barras de escala corresponden a: 100 ms y 200 pA. El grupo de la doctora E. Schwartz presentó estos datos en el Congreso de la Sociedad Internacional de Toxinología, que se llevó a cabo en 2009 (Recife, Brasil).

En la Figura 6, panel D, sección inferior derecha, se muestra el efecto de la toxina 4 de *C. elegans* (73), que afecta canales ERG, ensayado en el subtipo 1 de humanos (hERG1). Las corrientes de cola se producen con pulsos de -120 mV, precedidos de +60 mV por 500 ms (ver protocolo de estimulación en el recuadro abajo del registro control, representado en trazos negros). La aplicación de varias concentraciones de toxina CeErg4 (2, 20, 220 nM) causa un aumento continuo en el poder de disminución de las corrientes (trazos en grises). Una curva de dosis-respuesta del efecto está representada en el recuadro inferior de la extrema derecha de la figura, donde se muestra que la Kd es de 13 nM.

Además de las toxinas típicamente moduladoras de canales iónicos se han estudiado algunas enzimas, como fosfolipasas heterodiméricas tóxicas a insectos y capaces de causar inflama-

ción a células musculares murinas (74). También fueron aisladas y caracterizadas otras fosfolipasas con actividad moduladora de la función de canales de calcio sensibles a la ryanodina, como ya se mencionó anteriormente (35).

Pierre Bougis y su grupo francés, fueron quienes publicaron la primera secuencia nucleotídica correspondiente a péptidos del veneno del alacrán *Androctonus australis*, proveniente del norte de África (75). Los primeros trabajos publicados, en los cuales se daba a conocer la secuencia nucleotídica de los genes que codifican para toxinas de alacranes del continente americano, se hicieron con material purificado de la glándula venenosa del escorpión *Centruroides noxius* (76). Asimismo, la primera secuencia completa de un gen que codifica para toxina del alacrán brasileño *T. serrulatus*, utilizando DNA purificado de este escorpión, fue publicado en la revista *FEBS Lett* (77). En este trabajo se demostraba que el gen que codifica para esta secuencia contiene intrones y exones. En un segmento interno a la región que codifica para la secuencia del péptido señal hay un intrón. Información adicional fue publicada luego en la revista *Biochemical Journal*, pero se utilizaron escorpiones de las especies *T. serrulatus*, *T. stigmurus* y *T. bahiensis* (78). Actualmente se conoce un centenar de genes del veneno de alacranes del género *Centruroides* (véase patente EUA número 7 335 759B2, referencia 27 y revisión 2).

La clonación de genes, principalmente a partir de bibliotecas de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) obtenidas de las glándulas venenosas de escorpiones, ha permitido dos cosas: por un lado, conseguir de forma rápida la identificación de componentes del veneno; por otro, realizar comparaciones con las secuencias de aminoácidos conocidas, para inferir cuáles podrían ser las funciones farmacológicas de esos componentes. Estos resultados se obtienen gracias a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) conducida con los bancos de ADNc, mediante el uso de primeros diseñados a partir de la secuencia peptídica directa, hecha por degradación de Edman o por determinación de secuencia de los componentes del veneno mediante de la fragmentación en espectrómetros de masas. El uso de este sistema ha mostrado la gran diversidad y complejidad de la composición de los venenos de escorpiones. Desafortunadamente, el espectro de secuencias de toxinas obtenidas por el

Clonación de genes

método de PCR está limitado por la especificidad de los primeros de nucleótidos utilizados para la amplificación de los transcritos, de tal forma que esta estrategia no es enteramente válida para la búsqueda de componentes todavía no conocidos que pudieran estar presentes en las glándulas de veneno.

Dicho método permite obtener información de componentes con secuencias similares a las ya conocidas. Para evitar esta limitante, nuestro grupo de investigación ha adoptado la estrategia de generar y analizar productos de transcripción, conocidos como secuencias de expresión marcadas (EST, por sus siglas en inglés), porque esta estrategia permite obtener información general de lo que se está expresando en la glándula de veneno del escorpión (análisis transcriptómico) y permite obtener información de la abundancia de los transcritos que codifican para toxinas con respecto a los que codifican para otros procesos celulares del arácnido. Como la glándula de veneno es especializada en expresar los genes que codifican para las toxinas, se cree que los ARN que codifican para éstas están mejor representados que los ARN que codifican para las demás funciones celulares necesarias para el mantenimiento de la homeostasis celular.

Utilizando esta estrategia, nosotros pudimos demostrar la presencia de nuevas toxinas en el veneno del escorpión mexicano *Hadrurus gertschi* (79). A partir de una biblioteca de ADNc preparada de un único telson de este escorpión se identificaron 160 EST. La mitad de estas secuencias expresadas y marcadas fueron asignadas confiablemente a homólogos de productos génicos anotados. El análisis conducido con base en la ontología génica y la homología de grupos ortólogos de eucariontes reveló la presencia de proteínas que son responsables de importantes funciones en la glándula de veneno, como son: síntesis de proteínas, procesamiento postranscripcional, tránsito intracelular de moléculas, mantenimiento energético y otros. No obstante, el grupo principal de productos génicos identificados corresponde a toxinas de escorpión conocidas o de otros componentes previamente identificados en este veneno. En conclusión, se encontró que cerca de 60% de éstos corresponden a proteínas identificadas (79).

Más recientemente, utilizamos una combinación de dos estrategias: por un lado, la búsqueda a partir de librerías de ADNc; por otro, la caracterización de nuevos componentes por espec-

trometría de masas (análisis proteómico). Esto redundó en la identificación de cientos de nuevos componentes en el veneno y en las glándulas de escorpión brasileño *Opisthacanthus caya-porum* (80) y del escorpión *Tityus discrepans* de Venezuela (81). Esta doble estrategia (análisis proteómico y transcriptómico comparados) es muy útil para el entendimiento de los mecanismos genéticos y evolutivos de la diversidad de toxinas presentes en los venenos, así como para descubrir nuevas moléculas con potencial biotecnológico, como son: nuevas drogas, pesticidas y agentes farmacológicos interesantes.

En el veneno de los escorpiones se han encontrado péptidos con posibles aplicaciones biotecnológicas. Entre estos componentes se han hallado péptidos que tienen actividad bactericida y actividad moduladora de canales iónicos muy específicos, como los canales de potasio dependientes de voltaje del subtipo Kv1.3, que están involucrados en los fenómenos de activación de linfocitos humanos responsables de algunas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el otro renglón donde existe un potencial biotecnológico reside en los péptidos que no son tóxicos para humanos, pero que son efectivos como moduladores de la actividad iónica del tejido de artrópodos (insectos, crustáceos y otros), entre los cuales están algunas plagas de interés agrícola. Estos componentes del veneno de los escorpiones se han propuesto como modelos para el desarrollo de bioinsecticidas (82).

También en México nosotros descubrimos un péptido bioinsecticida en el veneno del alacrán de Nayarit *Centruroides noxius*. El componente II.14 mostró tener estas cualidades y obtuvimos una patente de invención en los Estados Unidos de América sobre este péptido (83). También hay un péptido que se llama escorpina, que no ha sido patentado, pero que tiene posibles aplicaciones como antiparasitario (37,38). Éste fue aislado del alacrán *Pandinus imperator* del Gabón (África) por nuestro grupo (38). El péptido tiene efecto bactericida y también antipalúdico, pues impide el desarrollo de la fase oogónica del *Plasmodium* en un modelo de malaria murino. Del veneno del alacrán *Hadrurus gerschi* aislamos y caracterizamos un antibiótico llamado hadrurina (11), el cual se patentó (84). En este momento tenemos tesisistas sintetizando variantes químicas del mismo para ensayos clínicos. Contamos con varios hallazgos similares, utilizando veneno de

Potencial biotecnológico

otras especies de alacranes, que serán objeto de publicaciones y patentes próximas.

En relación con los péptidos que funcionan como bloqueadores específicos de canales de potasio Kv1.3 hemos descrito varios que afectan el funcionamiento de estos canales en linfocitos humanos y tienen el potencial de servir como modelos para el desarrollo de drogas que eventualmente pudieran utilizarse como moduladores de la función de linfocitos involucrados en enfermedades autoinmunes (véase la revisión al respecto en la referencia 85).

Como podemos observar, entre los cientos de miles de componentes del veneno de alacranes hay muchos que probablemente tienen el potencial para ser utilizados en farmacia y medicina, sólo falta que los estudiemos.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al CONACyT (Gobierno Mexicano) y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM, por los donativos recibidos durante muchos años, a lo largo de los cuales pudimos hacer gran parte del trabajo descrito en este capítulo. También agradecemos la ayuda de la Dra. Gina D'Suze, del IVIC (Venezuela), por los datos que nos proporcionó sobre el escorpión *Tityus discrepans*; al M.Sc. Juan C. Canul, por ayudar con los modelos de las estructuras tridimensionales de las toxinas y al Dr. Ernesto Ortiz por oportunas discusiones sobre el manuscrito.

1. Alagon, A, Carrillo, C, Chávez-Haro, A, De la Mora-Zerpa, C, Larralde, C, Lamas, N, Martín, E, Osnaya-Romero, N, Pérez, Y, Possani, LD, Romero-Zamora, L. Práctica médica efectiva - alacranismo (T63.2, X22), vol. 5, número 1, Instituto Nacional de Salud Pública (ISSN:1665-0506), (distribuido en 50 000 ejemplares, en la República Mexicana), 2003.
2. Possani, LD, Rodríguez de la Vega, RC. Scorpion venom peptides. The handbook of biologically active peptides (Ed. A.J. Kastin), chapter 51, Academic Press, San Diego, 2003, pp. 339-354,
3. Batista, CVF, Román-González, S, Salas-Castillo, SP, Zamudio, FZ, Gómez-Lagunas, F, Possani, LD. Proteomic analysis of the venom from the scorpion *Tityus stigmurus*: biochemical and physiological comparison with other *Tityus* species. *Comp. Biochem Et Physiol.* 2007; 146: 147-157.
4. Pimenta, AM, De Marco Almeida, F, de Lima, ME, Martin-Eauclaire, MF, Bougis, PE. Individual variability in *Tityus serrulatus*, (*Scorpiones: Buthidae*) venom elicited by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2003; 17: 413-418.
5. Possani, LD, Becerril, B, Delepierre, M, Tytgat, J. Scorpion toxins specific for Na⁺-channels. *Eur. J. Biochem.* 1999; 264: 287-300.
6. Rodríguez de la Vega, R, Possani, LD. Minireview: Current views on scorpion toxins specific for K⁺-channels. *Toxicon* 2004; 43: 865-875.
7. 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: 831-844.
8. Possani, LD, Merino, E, Corona, M, Bolivar, F, Becerril, B. Peptides and genes coding for scorpion toxins that affect ion-channels. *Biochimie* 2000; 82: 861-868.
9. Valdez-Cruz, NA, Batista, CVF, Possani, LD. Phaiodactylipin, a glycosylated heterodimeric phospholipase A₂, from the scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271: 1453-1464.
10. Corona, M, Coronas, FV, Merino, E, Becerril, B, Gutiérrez, R, Rebolledo-Antunez, S, Garcia, DE, Possani, LD. A novel class of peptide found in scorpion venom with neurodepressant effects in peripheral and central nervous system of the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 2003; 1649: 58-67.
11. Torres-Larios, A, Gurrola, GB, Zamudio, FZ, Possani, LD. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267: 5023-5031.
12. Rodríguez de la Vega, RC, Garcia, BI, D'Ambrosio, C, Diego-García, E, Scaloni, A, Possani, LD. Antimicrobial peptide induction in the haemolymph of the Mexican scorpion *Centruroides limpidus limpidus* in response to septic injury. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2004; 61: 1507-1519.
13. Petricevich, VL, Hernández-Cruz, A, Coronas, FV, Possani, LD. Toxin gamma from *Tityus serrulatus* scorpion venom plays an essential role in immunomodulation of macrophages. *Toxicon* 2007; 50: 666-675.
14. Petricevich, VL, Reynaud, E, Hernández-Cruz, A, Possani, LD. Macrophage activation, phagocytosis and intracellular calcium oscillations induced by scorpion toxins from *Tityus serrulatus*. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008; 154: 415-423.
15. Calderón-Aranda, ES, Dehesa-Dávila, M, Chávez-Haro, A, Possani, LD. Scorpion stings and their treatment in Mexico, en *Envenomings and their treatments*, (C. Bon and M. Goyffon, eds.), pp. 311-320, Editions Fondation Marcel Mérieux, Lyon, Francia, 1996.
16. Fuller, MD, Thompson, CH, Zhang, ZR, Freeman, C, Sarkadi, B, Szakacs, G, McMaster, D, French, RJ, Pohl, J, Kubanek, J, McCarty, NA. State-dependent inhibition of CFTR chloride channels by a novel peptide toxin. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 37545-37555.

17. Miranda, F, Kopeyan, C, Rochat, C, Lissitzky, S. Purification of animal neurotoxins. Isolation and characterization of eleven neurotoxins from the venom of the scorpions *Androctonus australis* Hector, *Buthus occitanus tunetanus* and *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*. *Eur. J. Biochem.* 1970; 16: 514-523.
18. Babin, DR, Watt, DD, Goos, SM, Mlenjek, RV. Amino acid sequence of neurotoxic protein variants from the venom of *Centruroides sculpturatus* Ewing. *Arch. Biochem. Biophys.* 1974; 164: 694-706.
19. Gomez, MV, Diniz, CR. Separation of toxic components from the Brazilian scorpion *Tityus serrulatus* venom. *Memorias do Instituto Butantan* 1966; 33: 899-902.
20. Possani, LD, Alagon, A, Fletcher, Jr., P, Erickson, BW. Purification and properties of mammalian toxins from the venom of the Brazilian scorpion *Tityus serrulatus* Lutz & Mello. *Arch. Biochem. And Bioph.* 1977; 180: 394-403.
21. Possani, LD. Structure of scorpion toxins, en handbook of natural toxins (Ed. AT Tu), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Vol. 2, 1984, pp. 513-550.
22. Corzo, G, Diego-Garcia, E, Clement, H, Peigneur, S, Odell, G, Tytgat, J, Possani, LD, Alagon, A. An insecticidal peptide from the therapsid *Brachypelma smithi* spider venom reveals common molecular features among spider species from different genera. *Peptides* 2008; 29: 1901-1908.
23. Brune, DC. Alkylation of cysteine with acrylamide for proteins sequence analysis. *Anal. Biochem.* 1992; 207: 285-290.
24. Borges A, Garcia CC, Lugo E, Alfonso MJ, Jowers MJ, Op den Camp, HJ. Diversity of long-chain toxins in *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms (*Scorpiones: Buthidae*): molecular, immunological, and mass spectral analyses. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2006; 142: 240-252.
25. D'Suze G, Corona F, Possani LD, Sevcik C. HPLC purification and amino acid sequence of toxins from the muscarinic fraction of *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 1996; 34: 591-598.
26. D'Suze G, Sevcik C, Pérez JF, Fox J. Isolation and partial characterization of a potent curarizing polypeptide from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 1997; 35: 1683-1690.
27. D'Suze G, Sevcik C, Corona M, Zamudio FZ, Batista CV, Coronas FI, Possani LD. Ar-discretin a novel arthropod-selective toxin from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 2004; 43: 263-272.
28. Corona, M, Garcia-Rodríguez, MC, Valdéz, NA, Gurrola, GB, Becerril, B, Possani, LD. Recombinant immunogens for the generation of antivenoms to the venom of scorpions of the genus *Centruroides*. Patente registrada en EE UU, número 7 335 759B2: aprobada el 26 de febrero de 2008.
29. Tytgat, J, Chandy, KG, Garcia, LM, Gutman, GA, Martin-Eauclaire, MF, van del Walt, JJ, Possani, LD. A unified nomenclature for short chain peptides isolated from scorpion venoms: alpha-KTx molecular subfamilies. *Trends in Pharmacol. Sciences* 1999; 20: 445-447.
30. Corona, M, Gurrola, GB, Merino, E, Restano-Cassulini, R, Valdez-Cruz, NA, Garcia, B, Ramírez-Domínguez, ME Coronas, FIV, Zamudio, FZ, Wanke, E, Possani, LD. A large number of novel Ergtoxin-like genes and ERG K⁺-channels blocking peptides from scorpions of the genus *Centruroides*. *FEBS Letters* 2002; 532: 121-126.
31. Korolkova, YV, Koslov, SA, Lipkin, AV, Pluzhinikov, KA, Hadley, JK, Filipov, AK, Brown, DA, Angelo, K, Strobak, D, Jespersin, T, Olsen, SP, Jensen, BS, Grishin, EV. An ERG channel inhibitor from the scorpion *Buthus eupeus*. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 9868-9876.
32. Diego-Garcia, E, Batista, CVF, García-Gómez, BI, Lucas, S, Candido, DM, Gómez-La-gunas, F, Possani, LD. The Brazilian scorpion *Tityus costatus* Karsch: genes, peptides and function. *Toxicon* 2005; 45: 273-283.

33. Srinivasan, KN, Gopalakrishnakone, P, Tan, PT, Chew, KC, Cheng, B, Kini, RM, Koh, JLY, Seah, SH, Brusic, V. Scorpion, a molecular database of scorpion toxins. *Toxicon* 2001; 40: 23-31.
34. Tan, PT, Veeramani, A, Srinivasan, KN, Ranganathan, S, Brusic, V. Scorpion2: a database of structure-function analysis of scorpion toxins. *Toxicon* 2006; 47:356-363.
35. Zamudio, FZ, Conde, R, Arévalo, C, Becerril, B, Martin, BM, Valdivia, HH, Possani, LD. The mechanism of inhibition of ryanodine receptor channels by imperatoxin I, a heterodimeric protein from the scorpion *Pandinus imperator*. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11886-11894.
36. Valdivia, H, Possani, LD. Peptide toxins as probes of ryanodine receptor. *Trends in Cardiovascular Medicine (TCM)* 1998; 8: 111-118.
37. Schwartz, EF, Capes, EM, Diego-Garcia, E, Zamudio, FZ, Fuentes, O, Possani, LD, Valdivia, HH. Purification, amino acid sequence and functional properties of hadrucalcin, a peptides from *Hadrurus gertschi* scorpion venom with pharmacological activity on ryanodine receptors. *British Journal of Pharmacology* 2009; 157: 392-403.
38. Conde, R, Zamudio, FZ, Rodríguez, MH, Possani, LD. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. *FEBS Letters* 2000; 471: 165-168.
39. Carballar-Lejarazú, R, Rodríguez, MH, Hernández-Hernández, FC, Ramos-Castañeda, J, Possani, LD, Zurita-Ortega, M, Reynaud-Garza, E, Hernández-Rivas, R, Loukeris, T, Lycett, G, Lanz-Mendoza, H. Recombinant scorpine: a multifunctional antimicrobial peptide with activity against different pathogens. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2008; 65: 3081-3092.
40. Diego-Garcia, E, Abdel-Mottaleb, Y, Schwartz, EF, Rodríguez de la Vega, RC, Tytgat, J, Possani, LD. Cytolytic and K⁺ channel blocking activities of beta-KTx and scorpine like peptides purified from scorpion venoms. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2008; 65: 187-200.
41. Valdez, NA, Segovia, L, Corona, M, Possani, LD. Sequence analysis and phylogenetic relationship of genes encoding heterodimeric phospholipases A2 from the venom of the scorpion *Anuroctonus phaeodactylus*. *Gene* 2007; 396: 149-158.
42. Selisko, B, Garcia, C, Becerril, B, Delepierre, M, Possani, LD. A new insect-specific toxin from *Centruroides noxius* Hoffmann: cDNA, primary structure, three-dimensional model and electrostatic surface potentials in comparison to other toxin variants. *Eur. J. Biochem.* 1996; 242: 235-242.
43. Batista, CVF, Del Pozo, L, Zamudio, FZ, Contreras, S, Becerril, B, Wanke, E, Possani, LD. Proteomics of the venom from the Amazonian scorpion *Tityus cambridgei* and the role of prolines on mass spectrometry analysis. *J. Chromatography B* 2004; 803: 55-66.
44. Schwartz, EF, Camargos, TS, Zamudio, FZ, Silva, PL, Bloch, C, Caixeta, F, Schwartz, CA, Possani, LD. Mass spectrometry analysis, amino acid sequence and biological activity of venom components from the Brazilian scorpion *Opisthacanthus cayaproum*. *Toxicon* 2008; 51: 1499-1508.
45. Possani, LD, Steinmetz, WE, Dent, MAR, Alagon, AC, Wüthrich, K. Preliminary spectroscopic characterization of six toxins from Latin American scorpions. *Biochem. et Bioph. Acta* 1981; 669: 183-192.
46. Fontecilla-Camps, JC, Almasy, RJ, Suddath, FL, Watt, DD, Bugg, CE. Three-dimensional structure of a protein from scorpion venom: A new structural class of neurotoxins. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1980; 77: 6496-6500.
47. Polikarpov I, Junior MS, Marangoni S, Toyama MH, Teplyakov A. Crystal structure of neurotoxin Ts1 from *Tityus serrulatus* provides insights into the specificity and toxicity of scorpion toxins. *J. Mol. Biol.* 1999; 290: 175-184.
48. Rodríguez de la Vega, RC, Merino, E, Becerril, B, Possani, LD. Novel interactions between K⁺ channels and scorpion toxins. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003; 24: 222-227.

49. Del Pozo, EC, Anguiano, LG. The effects of scorpion venom on striated muscles. *Abst. Commun.* 17th Inter. Physiol. Congress, 1-2, 1947.
50. Del Pozo, EC. Los efectos musculares del veneno de escorpiones mexicanos. *Boletín Inst. Est. Med. Biol.* 1948; 6: 59-69.
51. Del Pozo, EC. Farmacología de los venenos de los *Centruroides* mexicanos. *Rev. Invest. Salud Pública* 1968; 28: 51-66.
52. Koppenhöfer, E, Schmidt, H. Die Wirkung von Skorpion-gift auf die Ionenströme des Ravierschens Schnürrings. I. Die Permeabilitäten PNa und PK. *Pflügers Arch. ges. Physiol* 1968; 303: 133-149.
53. Cahalan, MD. Modification of sodium gating in frog myelinated nerve fibers by *Centruroides sculpturatus* venom. *J. Physiol. (Lond)* 1975; 244: 511-534.
54. Catterall, W. Purification of a toxic protein from scorpion venom which activates the action potential Na⁺ ionophore. *J. Biol. Chem.* 1976; 251: 5528-5536.
55. Carbone, E., Wanke, E, Prestipino, G, Possani, LD, Maelicke, A. Selective blockage of voltage-dependent K⁺ channels by a novel scorpion toxin. *Nature (Lond.)* 1982; 296: 90-91.
56. Possani, LD, Martin, B, Svendsen, I. The primary structure of Noxiustoxin: a K⁺ Channel blocking peptide from the venom of the scorpion *Centruroides noxius* Hoffmann. *Carlsberg Res. Comm.* 1982; 47: 285-289.
57. Miller, C, Moczydlowski, E, Latorre, R, Phillips, M. Charybdotoxin, a protein inhibitor of single Ca²⁺-activated K⁺ channels from mammalian skeletal muscle. *Nature (Lond.)* 1985; 313: 316-318.
58. Doyle, DA, Cabral, JM, Pfuetzner, RA, Kuo, A, Gulbis, JM, Cohen, SL, Chait, BT, MacKinnon, R. The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 1998; 280: 69-78.
59. Goldstein, SA, Pheasant, DJ, Miller, C. The charybdotoxin receptor of a Shaker K⁺ channel: peptide and channel residues mediating molecular recognition. *Neuron* 1994; 12: 1377-1388.
60. Hidalgo, P, MacKinnon, R. Revealing the architecture of a K⁺ channel pore through mutant cycles with a peptide inhibitor. *Science* 1995; 268: 307-310.
61. Miller, C. The charybdotoxin family of K⁺-channel-blocking peptides. *Neuron* 1995; 15: 5-10.
62. Jover, E, Couraud, F, Rochat, H. Two types of scorpion neurotoxins characterizes by their binding to two separate receptor sites on rat brain synaptosomes. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1980; 95: 1607-1614.
63. Wheeler, KP, Watt, DD, Lazdunski, M. Classification of the Na channel receptors specific for various scorpion toxins. *Pflügers Archiv. (Eur. J. Physiol.)* 1983; 397: 164-165.
64. Catterall, W, Cestele, S, Yarov-Yarovoy, V, Yu, FH, Konoki, K, Scheuer, T. Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. *Toxicon* 2007; 49: 124-141.
65. Rodríguez de la Vega, RC, Possani, LD. Novel paradigms on scorpion toxins that affect the activating mechanism of sodium channels. *Toxicon* 2007; 49: 171-180.
66. Schiavon, E, Sacco, T, Restano-Cassulini, R, Gurrola, GB, Tempia, F, Possani LD, Wanke, E. Resurgent current and voltage sensor-trapping enhanced activation of a β -scorpion toxin solely in Nav1.6 sodium channel: significance in mice Purkinje neurons. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 20326-20337.
67. Karbat, I, Cohen, L, Gilles, N, Gordon, D, Gurevitz, M. Conversion of a scorpion toxin agonist into an antagonist highlights an acidic residue involved in voltage sensor trapping during activation of neuronal Na⁺ channels, *FASEB J.* 2004; 18: 683-689.
68. Cohen, L, Karbat, I, Gilles, N, Ilan, N, Benveniste, M, Gordon, D, Gurevitz, M. Common features in the functional surface of scorpion beta-toxins and elements that confer

- specificity for insect and mammalian voltage-gated sodium channels. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 5045-5053.
69. Bosmans, F, Martin-Eauclaire, MF, Swartz, KJ. Deconstructing voltage sensor function and pharmacology in sodium channels. *Nature* 2008; 456: 202-208.
 70. Gurrola, GB, Rosati, B, Rocchetti, M, Pimienta, G, Zaza, A, Arcangeli, A, Olivotto, M, Possani, LD, Wanke, E. A toxin to nervous, cardiac, and endocrine ERG K⁺ channels isolated from *Centruroides noxius* scorpion venom. *FASEB J.* 1999; 13: 953-962.
 71. Pardo-López, L, Zhang, M, Liu, J, Jiang M, Possani, LD, Tseng, GN. Mapping the binding site of a HERG-specific peptide toxin (ErgTx) to the channel's outer vestibule. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 16403-16411.
 72. Estrada, G, Garcia, BI, Schiavon, E, Ortiz, E, Cestele, S, Wanke, E., Possani, LD, Corzo, G. Four disulfide-bridged scorpion beta neurotoxin Cssl: heterologous expression and proper folding *in vitro*. *Biophysica Biochemica Acta* 2007; 1770: 1161-1168.
 73. Restano-Cassulini, R, Olamendi-Portugal, T, Zamudio, F, Becerril, B, Possani, LD. Two novel ergtoxins, blockers of K⁺ channels, purified from the Mexican scorpion *Centruroides elegans elegans*. *Neurochem. Res.* 2008; 33: 1525-1533.
 74. Valdez-Cruz, NA, Batista, CVF, Zamudio, FZ, Bosmans, F, Tytgat, J, Possani, LD. Phaio-dotxin, a novel structural class of insect-toxin isolated from the venom of the Mexican scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. *Eur. J. Biochem.* 2004; 271: 4753-4761.
 75. Bougis, PE, Rochat, H, Smith, LA. Precursors of *Androctonus australis* scorpion neurotoxins. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 19259-19265.
 76. Becerril, B, Vazquez, A, Garcia, G, Corona, M, Bolivar, F, Possani, LD. Cloning and characterization of cDNAs that code for Na⁺-channel-blocking toxins of the scorpion *Centruroides noxius* Hoffmann. *Gene* 1993; 128: 165-171.
 77. Becerril, B, Corona, M, Mejia, MC, Martin, BM, Lucas, S, Bolivar, F, Possani, LD. The genomic region encoding toxin gamma from the scorpion *Tityus serrulatus* contains an intron. *FEBS Letters* 1993; 335: 6-8.
 78. Becerril, B, Corona, M, Coronas, FIV, Zamudio, FZ, Calderon-Aranda, ES, Fletcher, PL Jr., Martin, BM, Possani, LD. Toxic peptides and genes encoding gamma toxin of the Brazilian scorpions *Tityus bahiensis* and *Tityus stigmurus*. *Biochem. J. (Great Britain)* 1996; 313: 753-760.
 79. Schwartz, EF, Diego-Gracia, E, Rodriguez de la Vega, RC, Possani, LD. Transcriptome analysis of the venom gland of the Mexican scorpion *Hadrurus gertschi* (Arachnida: Scorpiones). *BCM Genomics* 2007; 8: 119.
 80. Silva, ECN, Maranhao, AQ, Silva-Pereira, I, Camargo, TS, Silva, LP, Possani, LD, Schwartz, EF. Cloning and characterization of cDNA sequences encoding for new venom peptides of the Brazilian scorpion *Opisthacanthus cayaporum*. *Toxicon* (doi 10.1016/j.toxicon.2009.04.010) 2009.
 81. D'Suze, G., Schwartz, EF, Garcia, BI, Sevcik, C, Possani, LD. Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of genes from *Tityus discrepans* cDNA library. *Biochimie* (en prensa), 2009.
 82. McCutchen, BF, Choudary, PV, Grenshaw, R, Maddox, D, Kamita, SG, Palekar, N, Volrath, S, Fowler, E, Hammok, BD, Maeda, S. Development of a recombinant Baculovirus expressing an insect-selective neurotoxin: potential for pest control. *Bio/Technology* 2001; 9: 848-852.
 83. Selisko, B, Garcia, MC, Ramírez, N, Zamudio, FZ, Becerril, B, Possani, LD.. Primary sequence and cDNA of insecticidally effective toxins from scorpions of the genus *Centruroides*. Patente número 6'270,785 concedida por la oficina de patentes de los EE UU el 7 de agosto de 2001.
 84. Possani-Postay, LD, Zamudio-Zuñiga, F, Torres-Larios, A. Hadrurina: un péptido anti-biótico. Patente número 985 522 concedida por la Oficina de Patentes Mexicana el 31 de julio de 2007.

85. Panyi, G, Possani, LD, Rodríguez de la Vega, RC, Gáspar, R y Varga, Z. K⁺ channel blockers: novel tools to inhibit T cell activation leading to specific immunosuppression. *Current Pharmaceutical Design* 2006; 12: 2199-2220.

La biología y taxonomía de las arañas americanas

Alejandro Alagón y George Odell

Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

Autor de correspondencia:

Alejandro Alagón

Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

Apartado Postal 510-3, Cuernavaca, Morelos, 61500, México

Dirección electrónica: alagon@ibt.unam.mx

Este capítulo tratará sobre las arañas que pueden ser peligrosas para los humanos. Un tratamiento, en profundidad, de la biología de las arañas es el de Foelix (1996). Este autor señala que, con excepción del aire y el mar abierto, las arañas han conquistado todos los entornos ecológicos. Son, en su mayoría, relativamente pequeñas, con excepción de las tarántulas, aunque éstas no son consideradas como verdaderas arañas por muchos entomólogos, quienes sostienen que su estudio debería ocupar a los departamentos de zoología general en muchas universidades.

Hoy en día se reconocen aproximadamente 34 000 especies de arañas, pertenecientes a alrededor de 100 familias. La taxonomía o sistemática de las arañas se halla en un estado de cambio permanente, y cada año se reportan nuevas especies. Los cambios de nombre científico ocurren con frecuencia, tanto a nivel de género como de especie. Foelix (1996) hace notar que han sido

Introducción

propuestas 20 clasificaciones diferentes de arañas desde 1900; la más reciente, en apariencia aceptada y ampliamente utilizada, recurre a perfiles genéticos moleculares. Aunque los nombres comunes varían de país en país, en los tres idiomas más difundidos en América del Norte, Central y del Sur, las arañas de importancia médica son conocidas por nombres equivalentes y pertenecen a los géneros *Latrodectus* (arañas viudas), *Loxosceles* (arañas violinistas), *Phoneutria* (araña del banano) y las tarántulas.

La falta de fósiles de arañas es un inconveniente importante para el trabajo de clasificación, pero hay indicios de que éstas aparecieron sobre la Tierra hace aproximadamente 400 millones de años (Selden *et al.*, 1991). Por otra parte, Foelix cita a Bristowe (1938), quien señala que un libro de biología no es lugar donde insertar un capítulo sobre este tema. A pesar del aviso, Foelix incluyó en su obra una breve sección sobre genealogía y clasificación de las arañas. Otra presentación, más abreviada, menos detallada, es la de libros de divulgación como el de Peter Klass *Tarantulas in the Vivarium* (2001) y el de Yves Masiac *Las arañas* (1996). Éstos son de fácil lectura. Klass también presenta los nombres de varias especies de tarántulas de especies americanas, africanas y asiáticas, reproducidas en cautiverio, disponibles al público cada vez más numeroso de coleccionistas y entusiastas. La *Encyclopedia Britannica* también cubre varios aspectos de la biología de las arañas de manera clara y organizada.

Anatomía

En el libro de Klass se muestra la anatomía externa de las tarántulas desde arriba y desde abajo, pp. 7 y 9, respectivamente. Estos dibujos se reproducen a continuación (figuras 1 y 2).

Foelix (p. 3), divide el cuerpo de la araña en dos partes principales; la parte anterior, o cefalotórax, con funciones relacionadas principalmente con el movimiento, la integración nerviosa y la ingestión de comida, que para estos carnívoros consiste en una dieta líquida. El abdomen está conectado con el cefalotórax por un estrecho tallo: el pedicelo. El abdomen es blando, con funciones asociadas con la respiración, circulación, digestión, excreción y reproducción. La producción de seda se localiza en la parte posterior del abdomen. En el cefalotórax se localizan los pedipalpos y cuatro pares de patas. Los pedipalpos son modificados en órganos copulatorios en arañas masculinas adultas, característica que no se observa en ningún otro arácnido. En el caso de las

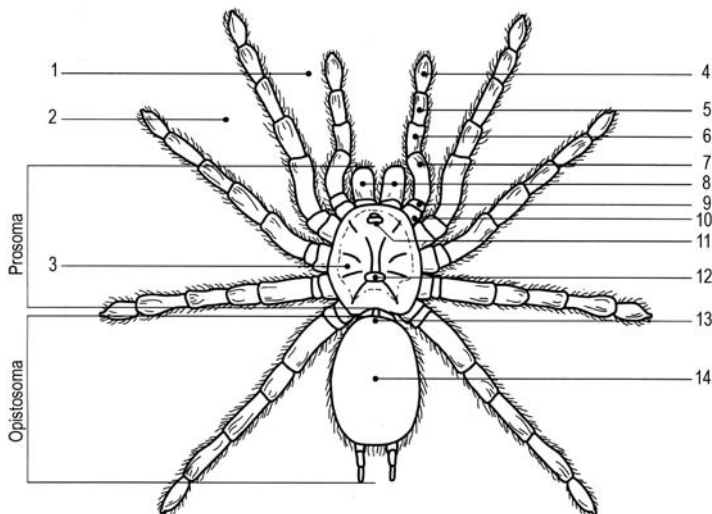


Figura 1

Anatomía externa de una tarántula (vista superior).

1. Pedipalpo
2. Patas o apéndices locomotores
3. Cefalotórax
4. Tarso
5. Tibia
6. Patela
7. Fémur
8. Quelícero
9. Trocánter
10. Coxa
11. Área ocular
12. Fóvea
13. Pedicelo
14. Abdomen

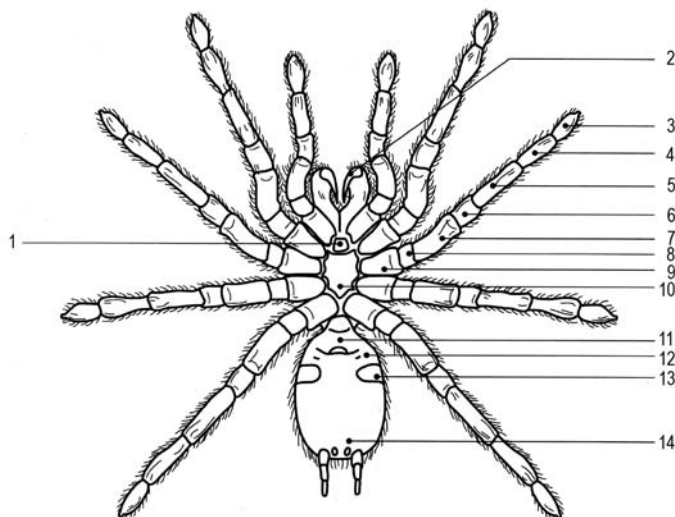


Figura 2

Anatomía externa de una tarántula (vista inferior).

1. Labio
2. Colmillos
3. Tarso
4. Metatarso
5. Tibia
6. Patela
7. Fémur
8. Trocánter
9. Coxa
10. *Sternum*
11. Receptáculo seminal
12. Estigma
13. Espiráculo de la filotráquea
14. Hileras

tarántulas este cambio asume proporciones dramáticas y determina la duración de su vida.

Las tarántulas, durante la fase "captura y mata" de su vida, utilizan sus largos colmillos, que están en oposición a los dientes quelicerales. Este arreglo único implica un plegamiento de los colmillos y resulta en una acción aplastante, por lo que estas grandes arañas pueden agarrar y sostener varios insectos a la vez. La fuerza de la musculatura de los colmillos de las especies más grandes permite que éstas puedan penetrar la caja craneana de un ratón, un lagarto o una rana. Las arañas son carnívoras y su dieta líquida pasa por dos sistemas de filtración que comienzan con los pelos alrededor del aparato bucal antes de llegar al estómago aspirador.

Las tarántulas se incluyen en este capítulo ya que, en el hemisferio occidental, los pelos urticantes pueden ser peligrosos para los humanos. El veneno de esta familia no supone riesgo alguno. Varias fuentes señalan reacciones de alergia e hipersensibilidad a los pelos, y los problemas oculares asociados pueden ser serios. Foelix presenta una discusión exhaustiva de la anatomía funcional de las arañas es (pp. 12-37). Los diferentes tipos de pelos son un factor importante para la supervivencia de una especie, ya que éstos cumplen funciones sensoriales, de filtrado de la dieta líquida, y de protección y defensa, en el caso de los pelos urticantes.

Se describen los nombres y las funciones de las patas, la musculatura, los receptores, nervios y arreglos esqueléticos. El exoesqueleto es la capa externa dura de la araña y se compone de un material rígido, denominado *cutícula*, que sirve como soporte y material de construcción de la superficie corporal, las membranas, los tendones, pelos sensores y el recubrimiento de los órganos de los sistemas reproductivo y respiratorio. Este material también protege y evita la desecación del cuerpo de la araña (Nemanz, 1954, 1955). Foelix (p. 33), ofrece una descripción detallada, así como del endoesqueleto (p. 37). Una diferencia importante entre el exo y el endoesqueleto es que la quitina está ausente del segundo (Cutler y Richards, 1974). Recientemente se ha encontrado actividad de quitinasa en las secreciones gástricas de las tarántulas (Alagón *et al.*, sin publicar), y esta enzima puede ser importante en la solubilización y el metabolismo de la quitina de insectos que conforman la dieta líquida.

Al descubierto: la tarántula, de David George Gordon, es una excelente herramienta docente y de visualización de la anatomía

de las arañas. Los desplegables de plástico muestran en detalle el cuerpo, el exoesqueleto, los pelos urticantes, el sistema venenoso (se describen los venenos de *Latrodectus* y *Loxosceles*), el sistema circulatorio (con una descripción de la respiración y el corazón), el sistema digestivo, el sistema nervioso (con detalles sobre los sistemas sensoriales de los pelos de las patas, sensibles a movimiento y estímulos olfativos), el sistema reproductivo (órganos sexuales, ooteca y el papel de las avispas parasíticas) y el sistema de la seda, para la producción de los diferentes tipos de ésta. Finalmente, muestra el sistema locomotor de las tarántulas, con los más de 30 grupos musculares que mueven las extremidades. Así se explica claramente que las arañas pueden sacrificar una pata para escapar de depredadores, y que ésta volverá a crecer e incluso tendrá mudas sucesivas.

Las diferentes especies de arañas tienen la capacidad de caminar, saltar, nadar, caminar sobre el agua o volar, en ciertas etapas de su vida. Pueden también balancearse de una hebra de seda y trepar o descender por ella (la locomoción y la captura de presas se presentan con detalle en Foelix, Capítulo 6, p. 150). En las arañas, caminar implica un ritmo de las patas una y tres del lado izquierdo con las dos y cuatro del lado derecho, o bien, un orden de dos y cuatro en el lado izquierdo y una y tres en el derecho. Cualquier pata puede iniciar la acción de caminar y en el caso de ausencia de patas existe una compensación mientras éstas son reemplazadas, a lo largo de dos a tres mudas. Las arañas cazadoras son capaces de desplazarse muy rápidamente hacia adelante, pueden dar casi un salto que les permite capturar a la presa y extender las patas alrededor de ésta mientras los efectos de la mordedura, así como la seda, restringen sus movimientos. Estas arañas cazadoras también aplastan a la presa, si es posible, y regurgitan fluidos digestivos para disolver su estructura corporal. En el caso de pequeños reptiles (geckos), las tarántulas pueden solubilizar hasta 50% del peso corporal.

Es sorprendente que una araña que ha permanecido inactiva durante todo el invierno en su madriguera pueda, inmediatamente, capturar una presa en la primavera ni bien la oportunidad se presente. (En Foelix, p. 28, hay una detallada descripción de la estructura y el movimiento de las patas, y de la estructura y acción muscular.)

Locomoción

La mayor parte de las arañas pequeñas pueden caminar sobre el agua, ya que la tensión superficial puede sostener las patas, a menudo cubiertas de pelos que aumentan su superficie. Las arañas más grandes pueden cruzar a nado distancias cortas; por ejemplo, para cruzar pequeños cauces durante sus desplazamientos. La estrategia de vuelo de las arañas juveniles del género *Latrodectus* implica trepar a puntos altos desde los cuales lanzarse, y tejer la extensión de un hilo de seda que servirá como "paracaídas" para amortiguar su caída y permitir un desplazamiento considerable con el viento. Se pueden observar miles de estos hilos en el verano tardío, cuando los juveniles, ya moderadamente fortalecidos, dejan la tela o el refugio maternos y se dispersan hacia los que serán sus nuevos sitios de residencia.

Distribución y supervivencia

La *Encyclopedia Britannica* contiene excelentes descripciones de muchos aspectos generales de la biología, la distribución y el ciclo vital de los arácnidos. Las viudas negras (*Latrodectus*) y las arañas violinistas (*Loxosceles*) parecen tener una distribución cosmopolita. *Tegenenria agrestis*, una especie introducida, está limitada a los estados del norte de Estados Unidos de América (EUA). Diferentes especies de tarántulas pueden encontrarse a lo largo del Continente Americano. *Phoneutria* está restringida a América del Sur y Central, sin poblaciones en México, EUA o Canadá, excepto aquellas transportadas ocasionalmente en cargamentos de plátanos y caucho natural. Existe una especie similar a *Phoneutria* en la costa oriental de México, pero que no es peligrosa para el hombre. Ésta, *Cupennius salei*, ha sido colectada y se han establecido colonias en Europa, para caracterizar los componentes de su veneno. En nuestro laboratorio hemos observado que éste no es tóxico para los ratones. La distribución de *Phoneutria*, su biología y sus peligros para la salud humana se presentan en el capítulo de Foneutrismo en Brasil.

Las tarántulas se encuentran en zonas templadas y tropicales de todo el mundo. En Suecia, Evert Karlson me ha comentado que ha visto serpientes y propone que algunas especies de araña podrían sobrevivir por encima del círculo ártico.

La supervivencia depende de numerosos factores, como los sitios de residencia de las arañas juveniles; disponibilidad de agua y comida: la capacidad de capturar, matar y consumir presas; factores climáticos y ausencia de depredación excesiva.

Aird (2001) ha revisado los temas de la captura y el consumo de presas por las serpientes, y su análisis puede aplicarse de manera similar a las arañas. La captura difiere de especie en especie, pero las arañas cazadoras atacan y aplastan directamente a su presa, sosteniéndola entre sus patas. La inyección de veneno inicia las fases de matar y consumir a las presas. Como carnívoros de dieta líquida, la secreción de jugos gástricos facilita la solubilización de los nutrientes, que el estómago succionador moviliza hacia el aparato digestivo por medio de dos sistemas de filtros. El primer filtrado se realiza mediante los pelos alrededor de la boca, y el segundo se da a nivel de los pelos palatales (o placas cuticulares), miles de los cuales se encuentran en arreglos laterales que se-
mejan tejas. Las partículas pequeñas, de menos de 1 μm , pueden pasar, mientras que las mayores quedan atrapadas y son eliminadas por un flujo inverso de secreciones digestivas, formando agregados alrededor del aparato bucal, que pueden ser barridos por acción de los pedipalpos.

Para las arañas cazadoras que viven a ras del suelo, el proceso de captura de las presas puede dividirse en las siguientes etapas (Foelix, 1996):

1. Localización de la presa.
2. Ataque de la presa e inmovilización con los extremos de las patas anteriores.
3. Acercamiento de la presa a los quelíceros e inyección de veneno.
4. Liberación de las patas anteriores y sujeción de la presa con los quelíceros solamente.
5. Encapsulamiento total o parcial de la presa inmovilizada mediante hilos de seda.
6. Iniciación de la etapa de alimentación.

Para las arañas constructoras de telas o trampas, la detección de la presa se da a partir de perturbaciones de las mismas por los esfuerzos de ésta por liberarse. La araña localiza a la presa y determina si es apta para ser consumida. De ser el caso, la araña se desliza por la tela y determina si la presa debe ser inmovilizada aún más mediante hebras de seda. La inyección de veneno se realiza en articulaciones u otros tejidos blandos y se alterna

Estrategias de supervivencia: captura, muerte y consumo

con una inmovilización más completa con seda; finalmente, a menudo la presa es desplazada hacia el refugio de la araña o bien hacia el centro de la tela. El consumo de los materiales li-
cúefactos suele darse a través del sitio de inyección de veneno; son filtrados antes de entrar al estómago. Acciones alternadas de inyección y succión se suceden hasta que, a menudo, sólo queda el exoesqueleto de la presa. Este proceso es muy diferente al de las arañas cazadoras, que tras haber comprometido la estructura externa de la presa depositan sus secreciones digestivas directamente sobre el cuerpo de ésta, en una acción alternante de secreción y succión de fluidos gástricos, que son también filtrados antes de entrar al sistema digestivo.

Telas Todas las arañas son capaces de producir seda y telas sumamente fuertes y flexibles. A menudo (pero no siempre) las utilizan para capturar a sus presas y para restringir sus movimientos mediante encapsulación. Luego son envenenadas y consumidas. Además de las trampas, la seda se utiliza en el ciclo reproductivo, como material de las ootecas (sacos de huevos), que son resistentes e impermeables. El material de tejido, es decir, las hebras de seda, se producen en glándulas especializadas del abdomen y se secretan por medio de ámpulas en las espineretas, donde se fusionan para formar hilos del grosor requerido. Se pueden utilizar varios hilos para formar una tela funcional. Todas las sedas están compuestas de fibroína y son de naturaleza proteínica. Braunitzer y Wolff (1955) reportaron que la fibroína de la tejedora de orbes, *Nephilina*, tiene un peso molecular de 30 000 daltones. Cada hebra está formada por cadenas consistentes en hélices alfa y hojas beta, plegadas en arreglos cristalinos. La resistencia de la hebra se debe a su naturaleza cristalina y sus propiedades elásticas a la estructura amorfa (Gosline *et al.*, 1984; Xu y Lewis, 1990). La resistencia de la hebra también está determinada por su contenido de agua (Edmond y Vollrath, 1992). Un discusión sobre la resistencia a la tensión, viscoelasticidad, composición aminoácida y el reciclaje puede encontrarse en Foelix (p. 112). La tenacidad de las sedas de araña es ligeramente inferior a la del nailon (Lucas, 1964) y son más de dos veces más elásticas. La resistencia a la tensión, que es una medida de la fuerza resistida antes de desgarrarse, es mayor que la de los huesos, los tendones o la celulosa. La resistencia es tal que una hebra de seda tendida tendría que medir

80 km antes de romperse por su propio peso. La composición es de 60% aminoácidos de cadena corta: alanina, glicina y prolina, con algo de ácido glutámico. El aparato tejedor de *Nephilia* se muestra en Foelix (p. 113), (Peters, 1955). Ecológicamente pueden distinguirse dos grandes grupos: las arañas sedentarias y las arañas vagabundas. Los tipos diferentes de telas de las primeras incluyen telas en marco y en hoja, orbes tanto horizontales como verticales y diferentes variedades de telas en embudo.

El sistema nervioso central controla el comportamiento de las arañas y recibe información de mecanorreceptores, quimiorreceptores y receptores visuales. Foelix (p. 68) sugiere que los mecanorreceptores son el sistema sensor más importante para las arañas. Los pelos parecen tener varias funciones pero una función importante es como sensores, ya que el contacto con un solo pelo desencadena reacciones de escape o agresión, y un movimiento de pelos a lo largo del cuerpo tiene efectos similares. Los pelos corporales cortos no parecen tener esta función. Los largos pelos de las extremidades transmiten impulsos nerviosos por medio de su triple inervación y se yerguen en respuesta a aumentos de volumen de hemolinfa. Los pelos filiformes o tricobotrias tienen aspecto de plumas, están distribuidos en filas a lo largo de los segmentos de las patas y son extremadamente sensibles, tanto que pueden ser movidos hasta por corrientes de aire y vibraciones de muy baja frecuencia. Los pelos también tienen otras funciones, como el filtrado de alimentos de las presas digeridas y defensa, como en el caso de los pelos urticantes y los pelos abdominales utilizados por las arañas juveniles para sostenerse sobre la madre (Rovner *et al.*, 1973). Las arañas de agua utilizan pelos para atrapar burbujas de aire que luego transportan a sus madrigueras por debajo del agua; los pelos sobre los extremos de las patas proveen la capacidad de adherirse a la superficie de la madriguera y de caminar sobre el agua, gracias a la tensión superficial. Algunos pelos particulares están dispuestos como peines y sirven para limpieza. Las tarántulas frecuentemente limpian sus colmillos tras haber consumido a su presa. Sus pelos urticantes se localizan en la parte superior del abdomen; su función como herramientas defensivas será discutida en la sección de tarántulas en este capítulo.

Los órganos en ranura o sensilia aparecen aislados o en grupos y sirven como sensores de tensión o compresión. Los sensilia

Neurobiología

están embricados en el exoesqueleto y se encuentran sobre toda la superficie del cuerpo; son muy numerosos en las patas. Estos órganos están implicados en el desplazamiento de las arañas y son sensibles a la posición y la gravedad. En arañas del género *Cupiennius* 86% de los 3 000 sensilia están distribuidos en filas paralelas a lo largo de las extremidades. Diferentes tareas son controladas por grupos diferentes de sensilia. Foelix (pp. 70-73) compendia estos órganos y las tareas que pueden llevar a cabo.

Los propioceptores son receptores articulares y pueden ser pelos táctiles. Controlan la postura del cuerpo y también son receptores de gravedad (Marki, 1962), que transmiten información sobre movimiento y postura al sistema nervioso central (Seyfarth, 1985). Este grupo de receptores incluye las placas pilosas, que están compuestas por muchos pelos táctiles cortos en las coxas, y que también pueden funcionar como receptores de posición de la articulación y gravedad durante la locomoción (Seyfarth, 1985).

El sensorio químico gustativo implica contacto con sustancias a altas concentraciones, mientras que el olfativo necesita de bajas concentraciones de sustancias activas, lo cual permite una percepción, a veces, a gran distancia. Se ha propuesto que el olfato es importante para el cortejo y para el reconocimiento de la presa. Las arañas macho son atraídas a la hembra por señales olfativas. Los receptores de contactos están localizados sobre todo en los segmentos distales de las patas y pedipalpos (Foelix 1970b; Foelix y Chu Wang, 1973b; Harris y Mill, 1973). Los pedipalpos de los machos, que asisten en la localización de hembras, tienen aproximadamente tres veces más pelos quimiosensibles que los de éstas. En Foelix (p. 82) esto se discute con más detalle.

Generalmente se ha considerado que la visión tiene un papel menor en el comportamiento de las arañas, pero ésta es un área de investigación activa. Debemos considerar que el espectro de capacidad visual de las arañas abarca desde la completa ausencia de ojos en algunas especies de tarántulas de cuevas hasta la excelente visión de las arañas saltadoras. Los ocho ojos de las arañas están ordenados en dos o tres filas, en la parte anterior del caparazón. Muchas arañas construyen sus telas y capturan a sus presas de noche, pero responden rápidamente al peligro tanto de noche como de día. Foelix (pp. 83-93), discute detalladamente la estructura ocular, su función y sus límites.

No se han identificado termorreguladores específicos de araña, pero se sabe que éstas perciben los cambios de temperatura; tanto las patas como las espineretas parecen ser las zonas más sensibles a los cambios térmicos. Las arañas que habitan en la tierra suelen traer sus ootecas a la superficie y girarlas, para aumentar su temperatura durante el día. Cuando la temperatura del cuerpo de una araña pasa de los 32 °C, ésta se desplaza en busca de una zona más fresca.

El sistema nervioso central de las arañas está más condensado que el de otros artrópodos. Se localiza en el cefalotórax y proyecta nervios hacia todas las partes del cuerpo. Como se mencionó antes, mucha información proviene de los pelos táctiles, pedipalpos, las patas, los ojos y los sistemas quimiosensibles.

La captura y muerte de la presa la prepara para su consumo. La hialurinadasa se encuentra en la mayoría de los venenos y sirve como factor de diseminación de la acción de éstos y, ciertamente, influye en el movimiento de los fluidos digestivos por medio del cuerpo de la presa. El pH de los venenos de tarántula es ácido, en el rango de 5 a 6, mientras que los fluidos digestivos son alcalinos, con pH entre 9 y 10. Aunque según Aird (2002) la única función de la hialuronidasa en los venenos de serpientes es digestiva, esta observación fue hecha antes de que se demostrara que el citrato es uno de los componentes mayoritarios del veneno (autores de este capítulo). Como quelante, el citrato es un anticoagulante que puede ser un factor activo del veneno. Además, durante el almacenamiento del veneno en la glándulas, los metales divalentes estarían formando complejos con el citrato y, por lo tanto, los componentes dependientes de ellos serían inactivos. Tras la inyección de veneno, el citrato sería rápidamente diluido y/o captado por las células, resultando en la activación de ciertos componentes, en la medida en que los cofactores divalentes estuvieran disponibles. En muchos casos estas toxinas activas también podrían tener una función digestiva.

Las arañas succionan su dieta líquida por acción de la musculatura que rodea al estómago (que es grande, en comparación con la estrecha luz del esófago) y que está estructurada para permitir el reflujo del material líquido hacia la presa, para continuar la digestión externa. Este ciclo provee los nutrientes necesarios para la supervivencia, el crecimiento y la reproducción. El epitelio

Metabolismo

intestinal está formado por dos tipos de células, las secretoras y las absorptivas. Las segundas son más abundantes y contienen las vacuolas alimentarias, mientras que las primeras tienen gránulos citoplásmicos oscuros que contienen enzimas digestivas. Foelix (p. 50) describe las células basales y los guanocitos. Las células intestinales acumulan guanina y sirven también como ruta excretora. Los principales órganos excretorios son los tubos de Malpighi, y los principales productos excretados son guanina, adenina, hipoxantina y ácido úrico, que al ser insolubles forman cristales. Los sistemas excretorios de las arañas también constan de otras estructuras (descritas por Foelix en la p. 52). Un tema interesante es por qué una cantidad tan importante de venenos son nucleótidos.

El sistema circulatorio es abierto, con vasos, corazón y arterias. Paul (1983) describe la vasoconstricción y dilatación en relación con ciertas especies iónicas. Las arterias se abren distalmente en las extremidades, lo cual permite la difusión de la hemolinfa en los tejidos. El flujo de retorno se da a lo largo de vías específicas y se acumula en las *lacunae*; pasa entonces a través de los órganos respiratorios y vuelve por medio de las venas pulmonares al corazón. La estructura y función del corazón se describe en Foelix, pp. 54-56. Las células de la hemolinfa exhiben gran variedad de estructuras. Las más comunes son las de los hemocitos granulares, con abundantes estructuras granulares en el citoplasma. Es probable que hemocitos específicos tengan funciones en la coagulación, la regeneración y la resistencia a infecciones. La proteína respiratoria hemocianina, que es de color azul, contiene cobre y es la principal transportadora de oxígeno. Consta de 24 subunidades, más de 600 aminoácidos (72 000 daltones) y dos átomos de cobre para unir oxígeno. La masa molecular total de la hemocianina excede 1 700 000 daltones, por lo que Foelix señala que es una molécula gigantesca. El sistema respiratorio consta de dos subsistemas: los pulmones *book* y las tráqueas tubulares. Los primeros tienen estructuras similares en todas las arañas, mientras que las segundas varían en tamaño y distribución.

Reproducción

Ésta ocurre a partir de huevos fertilizados. Los machos cargan los pedipalpos con espermatozoides y buscan hembras. Realizan un acto de cortejo (que disminuye el riesgo de transformarlos en presas para las hembras), depositan el espermatozoides en el canal epigástrico de las hembras, durante un abrazo nupcial, y escapan rápidamente para

continuar con la búsqueda de nuevas hembras. La hembra puede almacenar el esperma hasta que deposita los huevos en el capullo para su incubación. Los huevos son fertilizados a medida que pasan a través del cuerpo de la hembra para ser depositados en un saco de seda, que será el capullo. A menudo el macho es presa de la hembra tras la copulación. Si la hembra ha sido fertilizada anteriormente o no está en un estado receptivo, se moverá con rapidez para intentar capturar, cazar y consumir al macho.

Los huevos son depositados en el capullo junto con un líquido que formará un soporte gelatinoso. La hembra recubre los huevos con seda y forma un saco impermeable al agua pero permeable a los gases; protegerá el capullo y lo colocará de tal modo que la temperatura sea óptima para el crecimiento de los embriones. Las arañas terrestres transportan sus capullos para exponerlos a las temperaturas más cálidas durante el día. Las hembras deben abrir los capullos para liberar a los juveniles después de la eclosión, y el cuidado de la prole difiere de especie en especie, según permiten los estilos de vida y la geografía. En el caso de las viudas negras, los juveniles se dispersan volando; las *Loxosceles* se alejan del saco por vía terrestre y las tarántulas se dispersan una vez terminados los nutrientes residuales del huevo. La supervivencia de los juveniles depende de su capacidad para obtener presas del tamaño apropiado y encontrar sitios que las protejan razonablemente de los depredadores.

Aunque los hallazgos de fósiles de arañas son infrecuentes, los escasos existentes sugieren que las arañas tienen aproximadamente 400 millones de años. Muchas especies se han encontrado en ámbar báltico (Petrunkovich, 1942) y más de 100 especies en ámbar dominicano. Selden *et al.* (1991) sugieren que las primeras arañas aparecieron en el Devónico. En Foelix (p. 267) se muestran fotos de telas de araña fosilizadas, y también del fósil de araña más antiguo del Devónico norteamericano, con espineretas de 20 terminaciones.

El *World Book of Spiders* del *American Museum of Natural History* es muy útil para obtener los nombres científicos correctos de las arañas (Platnick, 2000). El libro de Andrew Smith, *Baboon Spiders, Tarantulas of Africa and the Middle East* contiene una descripción de caracteres taxonómicos utilizados en la selección de los nombres científicos, seguida de una clasificación detalla-

Sistemática

da de *Theraphosidae*. El arreglo y la distribución de los ojos, los patrones de coloración, la distribución de pelos en las extremidades, las marcas endo y exoesqueléticas, son todas características utilizadas a la hora de nombrar una nueva especie. Este tipo de investigación es importante y generalmente poco apreciada. Incluso es común que un investigador prepare una publicación sobre una especie concreta sólo para descubrir que hay más especies sin nombre científico que especies clasificadas taxonómicamente. Existe una clara posibilidad de que algunas especies se hayan extinguido o se extingan antes de ser caracterizadas. Un ejemplo es *Aphonopelma odelli*, del sudeste de Oklahoma, de la cual se han perdido numerosas colonias a causa de la expansión de la hormiga roja *Solenopsis invicta* desde la costa del Golfo de México y a lo largo del sur de Estados Unidos de América.

Género *Latrodectus*

El género *Latrodectus* abarca las especies de araña más peligrosas del hemisferio occidental. Incluyen *Latrodectus bishop*, *L. geometricus*, *L. variolus*, *L. hesperus* y *L. mactans* en América del Norte; en América del Sur, encontramos *L. indistinctus* y *L. palladus*. En las Américas, los nombres comunes son importantes, ya que a diferencia de África, Europa y Asia, en diferentes regiones de cada país del Continente Americano estas arañas sólo son conocidas por sus nombres locales, aunque los nombres más comunes en español, inglés y portugués se han generalizado hasta cierto punto. La *American Tarantula Society* ha publicado una lista parcial de nombres comunes, para uso de entusiastas que trabajan con coleccionistas, para recolectores y para comerciantes.

El género *Latrodectus* contiene 40 especies (Ori e Ikeda, 1998). El cuerpo es negro lustroso con marcas rojas variables, a menudo en la región ventral del cuerpo. En *L. mactans* las marcas recuerdan un reloj de arena. Una hembra adulta mide en promedio 1.5 cm de longitud. A continuación se muestra la clasificación taxonómica completa.

Reino: Animalia

Phylum: Arthropoda

Clase: Arachnidae

Orden: Araneae

Familia: Theriidae

Género: *Latrodectus*

Especie: *mactans*

Es interesante notar que existen numerosos nombres comunes para especies del género *Latrodectus* en las culturas indígenas americanas. En el estado de Oaxaca, México, son llamadas "tsintlatlahuqui"; en California, los newa las llaman "p-ko-moo". En México también se les llama viuda negra, capulina o casampluga; en Estados Unidos de América, "black widow"; en Perú, "icacha"; en Chile, "guina" o "pallu"; en Bolivia, "mico"; en Argentina, "araña del lino" (Álvarez del Toro, 1992).

Latrodectus produce una tela fuerte y resistente, para defensa en contra de sus depredadores y para atrapar sus presas. En general busca lugares retirados; a menudo se coloca en las esquinas de construcciones y cerca del suelo. La tela se extiende en forma de red, pero sin ningún diseño en particular, y sirve para atrapar insectos e incluso pequeños vertebrados que se desplazan a nivel del suelo y entran en contacto con sus fuertes y adhesivas fibras. Este género prefiere lugares cálidos y secos, que busca activamente durante el tiempo frío y de lluvias. Aunque el diseño de la tela no es particularmente artístico, es muy eficaz para la captura de presas. Mientras el insecto u otra presa potencial se debate en la tela, la araña se mueve hacia ella y la toca con sus patas delanteras. Teje más tela para restringir aún más sus movimientos, y, finalmente, la muerde en alguna parte expuesta. Las toxinas actúan rápidamente y paralizan o matan a la presa, la cual entonces es consumida, a lo largo de varios ciclos de succión y regurgitación, a través de uno o varios pequeños agujeros, practicados generalmente en articulaciones.

Las especies de este género se encuentran con mayor frecuencia en lugares secos y cálidos. Como son arañas cazadoras, están activas durante la noche. Las presas capturadas generalmente son más pequeñas que la propia araña; varían mucho, son desde otras arañas hasta todo tipo de insectos. Las arañas *Loxosceles* utilizan seda para restringir los movimientos de la presa hasta que ésta ha sido consumida. En general, los edificios utilizados como almacenes constituyen buenos sitios de colecta. En EUA las casas suelen tener un desván, bajo un techo a dos aguas. Estos sitios son

Loxosceles

rápida­mente colonizados por *Loxosceles*, que los emplean como áreas de residencia y reproducción. En los hogares EUA durante la primavera y el verano estas especies suelen descender a las zonas más frescas de las casas, lo cual hace que aumenten significativamente las probabilidades de mordeduras entre los residentes, al encontrarse las arañas entre la ropa y en las camas. La mayor parte de las casas en la zona de distribución de *Loxosceles* tienen miembros de esta especie en los desvanes. En México, donde las construcciones suelen utilizar techos horizontales de cemento, *Loxosceles* es mucho menos abundante a nivel doméstico. Ahí, estas arañas suelen colectarse debajo de las piedras y en áreas alejadas de las habitaciones humanas, a menudo en los mismos entornos que los alacranes.

Se ha podido obtener veneno puro de estas arañas, por estimulación eléctrica, y se ha aislado una toxina, a partir de extractos de glándulas venenosas, que ha sido identificada como una esfingomielinasa D. Recientemente, varias isoformas de esfingomielinasa D, de las especies norteamericanas *L. reclusa* *L. reclusa* y *L. boneti*, han sido caracterizadas enzimática y genéticamente (Ramos-Cerrillo *et al.*, 2004).

Veneno y pelos urticantes de las tarántulas

Los venenos de las tarántulas del hemisferio occidental no son considerados un peligro para los humanos. Clement y Alagón (2002) han clasificado los componentes del veneno de la tarántula mexicana *Brachypelma vagans*, que tiene un pH de 5.5 y 17% de sólidos de veneno (84% de agua), y varios componentes separables por filtración en gel: hialuronidasa, toxinas peptídicas, acilpoliaminas y nucleótidos conforman grupos de exclusión, con características espectrales distintivas en fracciones cromatográficas de Sephadex G50. Saville Nieman ha calificado este veneno como un complejo multicomponente y ha publicado la estructura de una toxina peptídica de una tarántula californiana. Kaiser *et al.* (1994) publicaron las estructuras de dos proteínas de veneno de *Brachypelma smithi*, la tarántula mexicana de patas rojas. Lee *et al.* (1974) purificaron y caracterizaron una toxina necrótica del veneno de *Aphonopelma hentzi*, de Oklahoma, y Ownby y Odell (1983) estudiaron la patogénesis de la mionecrosis causada por el veneno de esta especie.

Los venenos de tarántula pueden ser colectados libres de hemolinfa y secreciones gástricas, ya que los colmillos pueden

ser aislados durante el proceso de toma de muestras. Para las arañas más pequeñas, la contaminación del veneno supone frecuentemente un problema que requiere la utilización de extractos de glándulas de veneno para el aislamiento de toxinas. La hialuronidasa es la proteína más abundante del veneno, y no se observan actividades de proteasa, fosfolipasa o nucleotidasa en venenos puros. Actividades de esta naturaleza suelen resultar de contaminación de los venenos con fluidos digestivos. La hialuronidasa opera como factor de dispersión y la actividad anticoagulante del citrato (que es otro componente mayoritario del veneno) también podría operar en la rápida dispersión del veneno en la presa. Algunas toxinas peptídicas tienen actividades sobre sistemas iónicos específicos y pueden ser letales para algunos artrópodos y vertebrados. Las acilpoliaminas parecen tener actividades paráliticas reversibles en ratones e insectos. Los nucleótidos ATP, ADP y AMP son muy abundantes en estos venenos y podrían ser parte importante de su actividad. El citrato ha sido recientemente identificado como un componente mayoritario de numerosos venenos: en abejas el contenido es de 8 a 10%; en tarántulas, de 8 a 12%, en venenos de serpientes las cantidades son variables; en las avispas del género *Pepsis*, 23% de los sólidos de veneno corresponden a este compuesto, que es un quelante de cationes divalentes y tiene acción anticoagulante. Odell *et al.* (1999) han compendiado el papel que juega el citrato en los venenos. Chan *et al.* (1974) publicaron un trabajo sobre la identificación de nucleótidos en venenos de tarántula. Cabbiness *et al.* (1980) encontraron que la hidrólisis ácida de la fracción de acilpoliaminas daba espermita, como producto mayoritario, con cantidades menores de putrescina, cadaverina y espermidina. La porción indólica de las acilpoliaminas sería destruida por el paso ácido. Otro trabajo sobre veneno de tarántula, por Odell y Ownby (1983), demostró una actividad patogénica debida a una toxina necrótica originalmente aislada por Lee *et al.* (1974). Dado que los venenos de tarántulas pueden ser colectados puros y en cantidades apropiadas, pueden ser utilizados como guía para la investigación de los venenos de arañas pequeñas, para obtener un cuadro general más completo de componentes y actividades.

Los pelos urticantes de las tarántulas son una primera línea de defensa para las especies del Nuevo Mundo. Tras levantar las patas delanteras, en una postura defensiva o de ataque, la

tarántula gira e intenta entrar en su madriguera, deteniéndose un momento para sacudirse o empujar con sus patas traseras una nube de finos pelos urticantes, que son altamente irritantes; Foelix tiene estudios muy completos e incluye fotos detalladas. Las personas expuestas pueden sufrir serios problemas oculares, en particular si se frotan los ojos. Un oftalmólogo de Oklahoma, el Dr. Steve Martin, reporta haber tratado tres casos de pelos urticantes de tarántula en los ojos (comunicación personal). Un informe de la *Forum Magazine de la American Tarantula Society* también detalla los riesgos de los pelos urticantes (2005). Nuestra experiencia de exposición a varias especies del arcnario del Instituto de Biotecnología de la UNAM, en Cuernavaca, México, demuestra que es necesario utilizar protección cuando se trabaja con estas arañas. El término *Ophthalmia Nudosa* describe la condición clínica provocada por la exposición a los pelos urticantes de tarántulas e insectos. Saemisch (1904) utilizó este término para describir los nódulos granulomatosos formados en la conjuntiva y el iris como respuesta a los pelos de orugas o *setae* sensores. Los pelos urticantes de las *Theraphosidae* actúan de manera similar. Cooke, Roth y Miller (1972) publicaron un estudio completo de estos pelos especializados y encontraron que el efecto es producto exclusivamente de la irritación mecánica, pues no hay evidencia de irritantes químicos. En contraste, las espinas de diferentes orugas contienen toxinas que se describen en otro capítulo de este libro, pero cabe decir que el veneno exudado de estas espinas, al romperse, fue fotografiado con técnicas microscópicas en la oruga *Lagoa crispata* (Lamdin, Odell y Ownby, 1999). Estos pelos venenosos están unidos con el exoesqueleto. Se insertan en proyecciones cónicas de la cutícula, que contienen el reservorio de veneno y el tejido nervioso, con la glándula productora de veneno por debajo. La espina tiene una estructura trilobulada que, al romperse y penetrar en los tejidos, permite el flujo de veneno a lo largo de ésta y dentro de la herida. No pudo determinarse la naturaleza de las toxinas en este caso, ya que precipitaron durante la purificación, resultando en la desaparición de la toxicidad, posiblemente debido al ácido oxálico presente en la dieta.

Los pelos urticantes de las tarántulas son puramente defensivos, y son particularmente eficaces contra pequeños mamíferos que pueden atacarlas en sus madrigueras. Cooke *et al.*

(1972), del *American Museum of Natural History*, han clasificado la estructura de los pelos urticantes en cuatro tipos. También se ha estudiado la respuesta de varios animales, entre ellos el coati (*Nasua narica*) y el ratón saltamontes (*Onychomys torridus*), que devoran tarántulas ávidamente. Baerg (1938) reportó que los pelos urticantes de *Brachypelma emilia* causaron la muerte de ratas blancas.

Referencias

1. Foelix, Rainer F. *Biology of spiders*, 2 ed, Nueva York, Oxford University Press, 1996.
2. Bristowe, WS. Comunicación personal con Foelix, con varias referencias en Foelix. 1938.
3. Aird, S. Ophidian evenomination strategies and the role of purines. *Toxicon* 2002; 40: 335-393.
4. Baerg, William J. *The tarantula*, First Published by The University of Kansas, Lawrence, Kansas, 1958. Second Publication, Copyright, Fitzgerald Publishing, P.O. Box 804, Londres SE 13 5JF, Inglaterra.
5. Braunitzer, C., Wolff, D. Z. *Naturforsch* 1955; 10b: 404.
6. Cabbiness SG, Gehrke, CW, Kuo, KC, Chan, TK, Geren, CR, Howell, DE y Odell, GV. Adenosine triphosphate in tarantula venom and its synergistic effect with the venom toxin. *Toxicon* 1975; 13: 61-66.
7. Cutler, B, Richards, AG. On the absence of chitin in the endosterniti of chelicerata Experimentia (Brasil) 1974; 30: 1393.
8. Edmonds M, Vollrath, TF. The contribution of atmospheric vapour to the formation and efficiency of a spiders capture web *Proc. R. Soc. London* 1992; 248: 145.
9. *Ibid* p. 3 Spiders species in the world, p.3, Two main parts of the spider.
10. *Ibid* p. 12-37 Anatomy of spiders, p. 26, Leg structure and movement.
11. *Ibid* p. 33 Cuticle arrangement, p. 37, Endo skeleton.
12. *Ibid* p. 50 Basil cells and guanocytes, p. 52, Excretion system.
13. *Ibid* p. 54-56 Heart structure, p. 68, Neurobiology, p. 73-77, Slit sensilla.
14. *Ibid* p. 83-93 Vision and eye function, p. 150, Locomotion and prey capture.
15. *Ibid* p. 265 Systematics and fossil spiders.
16. Foelix, RF, Chu Wang, IW. The morphology on spider sensilla I Mechanoreceptors, *Tissue Cell* 1973a; 5: 451.
17. Foelix, RF, Chu Wang, IW. The morphology on spider sensilla II Chemoreceptors *Tissue Cell* 1973b; 5: 461.
18. Gosline, JM, DeMont, ME, Denny, MW. The structure and properties of spider silk. *Endeavour* 1986; 10(37).
19. Harris, DJ, Mill, PJ. The ultra structure of chemoreceptor sensilla in Ciniflo (Araneida, Arachnida) *Tissue Cell* 1973; 5 (679).
20. Klaas, Peter. Tarantulas in the vivarium, habits, husbandry and breeding. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, 2001.
21. Lee, CK, Chan, TK, Ward, BC, Howell, DE, Odell, GV. The purification and characterization of tarantula, *Dugesia henzii* (Girard) venom. *Arch Biochem Biophys* 1774; 164, 341.
22. Lucas, S. Spiders in Brazil *Toxicon* 1988; 26(759).
23. Lucas, F. Spiders and their silks. *Discovery* 1964; 25(1).
24. Marki, H. Borstenfelderan Gelenken als Schwereinnesorgane bei Ameisen und anderen Hymenopteren. *Z Vergl Physiol* 1962; 45(475).
25. Masiac, Yeves, *Las arañas*. Editorial De Veecha, Barcelona, 1996.
26. Nemenz, H. 1954 Der Wasserhaushalt einiger Spinnen *Oest Zool* 1954; 2.5(123).
27. Nemenz, H. Ueber den Bau der Kutikula und dessen Einfluss auf die Wasserabgabe bei spinnen S.-B. *Ost Akad, Wiss Math Naturw Kl Abt* 1955; 164(65).
28. Odell, GV, Fenton, AW, Ownby, CL, Doss, MF, Schmidt, JO. The role of venom citrate, Letter to the Editor, *Toxicon* 1999; 37: 407-409.

29. Paul, RJ, Tilling, K, Focke, P, Linzen, B. Heart and circulatory functions in a spider (*Eurypelma californicum*) the effects of hydraulic force generation. *J Comp Physiol B* 1898; 158, 673.
30. Peters, HM. Über das Kreuzspinnennetz und seine Probleme. *Naturwissenschaften* 1939; 47, 777.
31. Peters, HM. Über den Spinnapparat von *Nephilia madagas cariensis*, *Z Naturforsch* 1955; 10b (395).
32. Preston-Mafham, K & R. The Natural History of Spiders, The Crowood Press, Wilshire, 1996.
33. Petrunkevitch, A. A study of amber spiders, *Trans Connect Acad of Arts and Sci* 1942; 34: 119.
34. Rovner, JS. Sound production by nearctic wolf spiders, a substratum —coupled stridulatory mechanism, *Science* 1975; 190(1309).
35. Savel-Niemann, A. Tarantula venom: a multicomponent system *Biol Chem Hoppe—Seyler* 1989; 370: 485-498.
36. Schultz, SA, Schultz, MJ. The tarantula Keeper's guide, Barrons, Nueva York, 1998.
37. Selden, PA. Orb weaving spiders in the early Cretaceous. En *Nature* (Londres) 1989; 340 (711).
38. Seyfarth, EA, Eckweiler, W, Hammer, K. Proprioceptors and sensory nerves in the legs of spiders, *Cupiennius salei Zoomorph* 1985; 105 (190).
39. Smith, AM. Tarantula spiders en Tarantulas of the USA and Mexico, Fitzgerald Publishing, P.O. Box 804, Londres SE 13 7JF, Inglaterra, 1994.
40. Xu, M, Lewis, RV. Structure of a superfiber spider dragline silk, *Proc Natl Acad of Sciences* 1990; 87:7120.

Foneutrismo en Brasil

João Luiz Costa Cardoso, Sylvia Marlene
Lucas, Antonio D. Brescovit, Ceila Maria S.
Málaque

Hospital Vital Brazil
Av. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo SP, Brasil

Autor de correspondencia:
João Luiz Costa Cardoso
Hospital Vital Brazil
Instituto Butantan, Av. Vital Brasil 1500
05503-900 São Paulo SP, Brasil
Teléfono: +55 11 37 26 72 22
Dirección electrónica: jlcardoso@butantan.gov.br

Originarias de la región neotropical (Sudamérica y América Central), las arañas del género *Phoneutria* (*Ctenus*) no fueron nombradas en el clásico tratado acerca de venenos y envenenamientos de Physalix (1), pero sí en la literatura médica posterior a los trabajos de Vital Brazil y Vellard (2). Los relatos de accidentes por *Phoneutria*, aliados con la gran ocurrencia del arácnido en las inmediaciones del Instituto Butantan, en São Paulo, motivaron en la década de 1920 los esfuerzos para la producción del suero anticténico, en enero de 1926. A partir de entonces, y durante más de 60 años (1925-1990), la *Phoneutria* tuvo el lugar más sobresaliente entre las arañas de importancia médico-sanitaria en Brasil, situación que únicamente vendría a ser modificada con el considerable aumento de los registros de casos de accidentes por arañas del género *Loxosceles* en la última década del siglo xx (3).

Introducción

Conocida en la prensa legla como "la araña más venenosa del mundo", lo que por cierto es equivocado, ya que el término *Phoneutria*, de las raíces griegas *phon* = muerte, asesinato, y *phonéuo* = matar, asesinar, nos remite al principal elemento clínico del envenenamiento, que es el dolor local intenso, casi insoportable.

Clínicamente, el accidente se caracteriza por dolor local intenso, de instalación inmediata, que rara vez evoluciona con complicaciones sistémicas graves.

Las arañas del género *Phoneutria* son conocidas por asumir posición característica de defensa al sentirse amenazadas, de ahí viene el nombre popular de "araña armadera". Como con frecuencia se encuentran en plataneros o en pencas de plátano, en portugués también recibe la denominación "aranha-da-banana", que se traduce al castellano como "araña bananera".

Epidemiología

El foneutrismo es una patología que ocurre en Sudamérica y América Central, con el mayor número de registros en Brasil. En Europa se han descrito accidentes ocasionados por armaderas transportadas en frutas, particularmente plátanos, importados de países como Brasil, Guatemala, Ecuador y Colombia. Hasta el inicio de la década de 1990 era el accidente arácnido descrito con más frecuencia en Brasil, como se puede ver en datos fragmentarios de la literatura brasileña (1926-2002) (Tabla 1). A partir de la segunda mitad de la década de 1980 se observa, en el sur de Brasil, un acentuado incremento de accidentes por arañas del género *Loxosceles*, hoy responsables de la mayoría de los accidentes provocados por araña en el país (Figura 2), donde el sistema de notificación de los accidentes por arañas fue introducido en 1988. Desde entonces se observa un número creciente de registros (Figura 1). Actualmente se notifican alrededor de 15 000 accidentes provocados por arácnidos al año.

Los accidentes ocurren durante todo el año, pero se verifica un incremento en los meses de abril y mayo (Figura 3). Dicho periodo coincide con la época de apareamiento de estas arañas, lo que las torna más activas; los animales buscan el interior de las casas y se alojan en locales oscuros, como el interior de zapatos y en armarios.

Las regiones anatómicas más frecuentemente afectadas son las manos y los pies, y los accidentes están asociados con algunas

actividades, como el acto de ponerse los zapatos; la limpieza de jardines y patios; la manipulación de verduras y frutas, especialmente las pencas de plátanos (Figura 4).

Especies de arañas	Brazil & Vellard (1926)	Fonseca (1949)	Rosenfeld (1972)	Ministerio de Salud (2002)
<i>Phoneutria</i>	14	415	3 830	1 436
<i>Loxosceles</i>	NR*	NR	203	6 165
<i>Lycosa</i>	17	129	NR	NR
Otras	1	26	43	708
Ignoradas	NR	213	NR	4 318
Total	32	783	4 076	12 627

Tabla 1
Foneutrismo en Brasil
(1926-2002).

NR: no registrado.

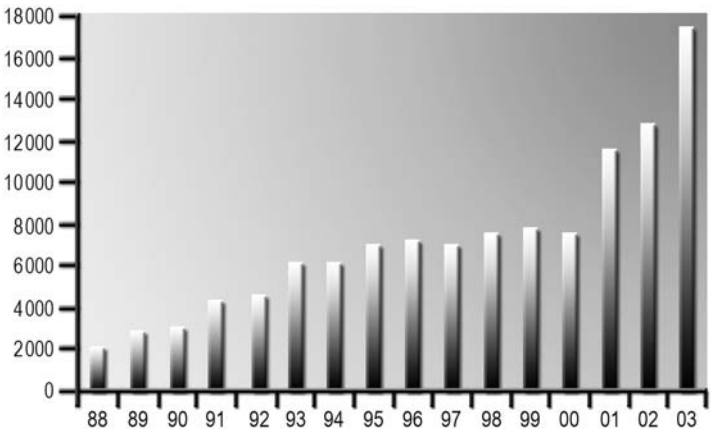


Figura 1
Accidentes causados
por arañas en Brasil,
registrados entre
1988 y 2003.

(Ministerio de la Salud de
Brasil).

La gran mayoría de los accidentes tiene evolución benigna, y rara vez ocurren óbitos. Rosenfeld (4) relata que en 3 830 accidentes ocurridos entre 1954-1965 hubo cuatro óbitos (0,10%). En el Hospital Vital Brazil (HVB), en 3 173 accidentes observados entre 1989 y 1998, la letalidad fue cero.

Figura 2

Tipos de accidentes
arácnidos en 12 672 casos
registrados en Brasil,
en 2002.

(Ministerio de la Salud
de Brasil).

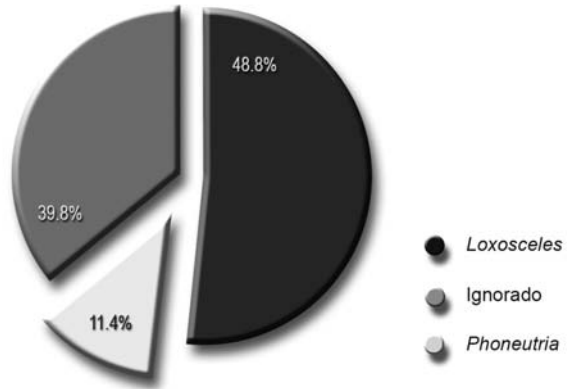


Figura 3

Estacionalidad del
foneutrismo en el Hospital
Vital Brazil (HVB), en
7 087 casos registrados
entre 1970 y 1980.

Fuente: HVB.

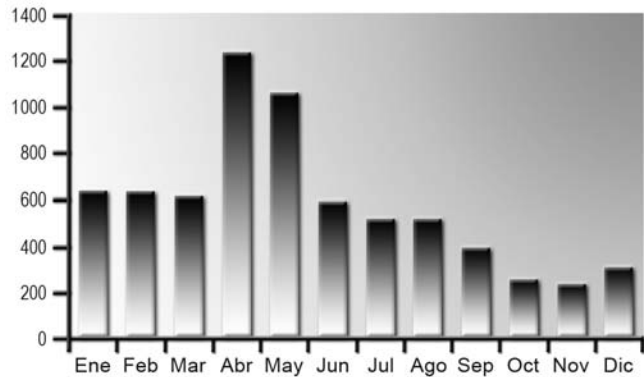
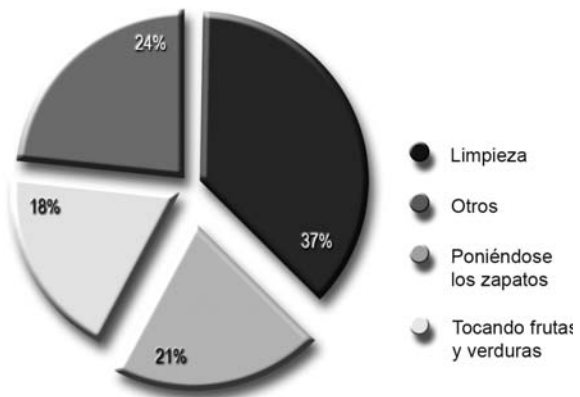


Figura 4

Circunstancias en las que
ocurrió el accidente
por *Phoneutria* en 345
pacientes del HVB.

Fuente: HVB.



Conocidas popularmente en Brasil como armaderas, las arañas de este género están entre las más grandes de la familia Ctenidae y las más agresivas entre el grupo de ponzoñosas de la región neotropical. Además de conocerseles como arañas bananeras, se les denomina arañas errantes o del puerto, ya que por mucho tiempo causaron terror y accidentes entre los trabajadores portuarios, cuando llegaban las cargas de plátanos originarias de Sudamérica (5,6,7).

Son animales grandes, cuyo cuerpo puede llegar a tener más de 30 mm de largo cuando son adultas; con las piernas, en "posición anatómica" casi llegan a ocupar el espacio de la palma de una mano.

Tienen hábitos nocturnos; viven en arbustos, follajes y bromelias, en áreas de selva. Se han tornado comunes en la periferia de las áreas urbanizadas, penetrando las casas y viviendo entre los restos de material de albañilería resultante de construcciones. Cuando son perturbadas asumen una postura característica de defensa, levantando los pares de piernas anteriores, sentando el abdomen sobre los pares de piernas posteriores; pueden llegar a saltar sobre la víctima cuando están muy molestas (Figura 5).

Agente

Arañas brasileñas del género *Phoneutria* Perty (Ctenidae, Araneae)

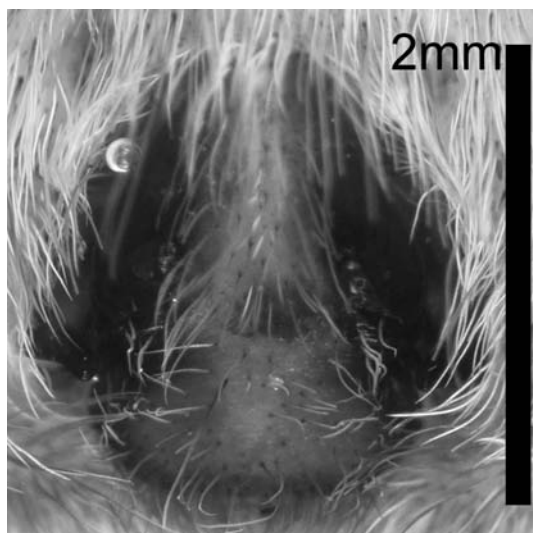


Figura 5
Detalle de *Phoneutria*.

Características de
identificación

Es bastante fácil reconocer estas arañas; se distinguen morfológicamente de otros ctenidios por la presencia de una densa escópula (conjunto de cerdas largas y afiladas en la cara lateral interna y ventral de los pedipalpos) tanto en especímenes adultos como en jóvenes (8). Además de esta característica morfológica, puede ser auxiliar para reconocerlas, el posicionamiento defensivo, con la disposición casi erecta del animal y el movimiento lateral del cuerpo con las piernas levantadas.

Otras características que permiten reconocer a estas arañas son:

- Coloración del cuerpo: entre gris y castaño oscuro;
- Abdomen con dos filas de manchas dorsales más claras;
- Piernas con salientes aguijones oscuros, con la base blanca;
- Quelíceros con la cara frontal cubierta con vellos alargados y anaranjados, los cuales quedan casi rojos cuando el animal está irritado; y
- Ocho ojos en dos filas, con fórmula 2-4-2.

Historia del género

El género *Phoneutria* fue creado por Perty (9) para abrigar las especies *P. fera* y *P. rufibarbis*, ambas colectadas durante las expediciones de Martius y Spix por la región del Río Negro, en la Amazonia. En este trabajo el autor no designó la especie-tipo del género, la cual sirve de referencia para el género; dicha decisión fue tomada por F. O. Pickard-Cambridge, en 1897, tras una revisión de ctenidios sudamericanos, en donde designó la *P. fera* como la especie-tipo.

En 1897, Simon (10) hizo sinónima la *Phoneutria* con la *Ctenus* Walckenaer, siendo que el último taxón tenía alta prioridad de fecha. Solamente fue restaurado el género gracias a Mello Leitão (11), autor que ya había detectado que la presencia de densas escópulas en los palpos de estas arañas podría ser una característica diagnóstica para el género. En esa época, *Phoneutria* contaba con nueve especies registradas para Brasil. Tras dicho trabajo, otras contribuciones para la sistemática del género fueron realizadas en la región neotropical, por Bücherl *et al.* (12,13), Schiapelli y Gerschman de Pikelin (14), Eickstedt (15,16), pero ninguno de estos trabajos presentó una revisión completa del género. El primer trabajo con este alcance fue presentado por Simón y Brescovit (8), quienes revisaron todas las especies señaladas para el género *Phoneutria*. Como resultado, solamente

fueron halladas válidas cinco especies para la región neotropical: *P. fera*, *P. nigriventer*, *P. boliviensis*, *P. reidy* y *P. bahiensis*, la única especie nueva propuesta en esta revisión, todas con registros en Brasil. Recientemente, Martins y Bertani (17) presentaron otra revisión del género y el elenco fue ampliado a ocho especies en la región neotropical, con la revalidación de *Phoneutria keyserlingi* y *P. pertyi*, ambas descritas por F. O. P.-Cambridge (18), y la propuesta de *P. eickstedtae* (17), una especie nueva para Brasil. Únicamente dos nombres permanecen todavía sin solución en la literatura: *P. rufibarbis* Perty y *P. ochracea* C. L. Koch, ambas descritas para Brasil en el siglo XIX, pero de las cuales no existen más los ejemplares-tipos, para comparación, y las localidades específicas en donde han sido colectadas no aparecen en los trabajos; ambas son consideradas hoy especies de origen incierto y de difícil identificación.

Hoy día el género *Phoneutria* está representado por ocho especies y todas tienen presencia en Brasil. El reconocimiento de las especies se basa principalmente en las estructuras reproductivas, pero ciertos detalles de coloración y la distribución pueden auxiliar en la identificación de gran parte de ellas. Por lo general presentan gran porte, con tamaño entre 20 y 37 mm (los machos son más pequeños que las hembras), el cuerpo es casi siempre de color marrón rojizo, con la cara dorsal del abdomen más clara, donde ciertas especies traen un diseño formado por cinco o seis manchas piriformes grisáceas, acompañadas lateralmente por bandas claras que alcanzan la cara ventral. La cara ventral por lo general presenta patrones anaranjados o negros, de acuerdo con el sexo, acompañados de filas de puntos blancos longitudinales. Las piernas también son marrón rojizas, con agujones negros insertados en manchas grisáceas o blanquecinas. Los quelíceros presentan largas cerdas, por lo general marrón rojizo.

Elenco, distribución y características generales

Es la especie con más amplia distribución en la región neotropical, con presencia en América Central, Ecuador, Colombia, Perú, Bolivia, Paraguay y un registro para Chile (una probable introducción). En Brasil tiene presencia natural en el oeste de la región norte, con varios registros para los estados del Acre y Amazonas. Se encontró un registro para la ciudad de São Paulo, en el estado

Especies más comunes

Phoneutria boliviensis

de São Paulo, pero es probable que se trate de un animal introducido por medio de algún tipo de carga terrestre, como plátanos o madera (Figura 6A).

Características: presenta coloración y patrones similares a *P. nigriventer*, pero por lo general más oscuros.

Figura 6

A) Distribución de
Phoneutria bahiensis
P. boliviensis
P. fera
P. reidy



B) Distribución de
Phoneutria nigriventer



Además de Brasil, tiene presencia en Perú, Venezuela y Guyana. En Brasil se halla sobre todo en los estados del Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia y Mato Grosso, todas áreas de influencia de la floresta amazónica. Los registros de la especie para el Distrito Federal y Minas Gerais pueden ser resultado de introducciones (Figura 6A).

Características: tiene presencia en las mismas áreas que *P. fera* y puede ser diferenciada de ésta por presentar en el dorso de los palpos cinco franjas longitudinales, aunque destacan dos amarillas, muy delgadas, separadas por una negra larga y rodeadas por dos franjas no muy largas de color castaño-grisáceo. En el vientre del abdomen presenta un diseño en "V" con el punto de encuentro de las líneas cercano a la base de las hilanderas (19).

Phoneutria reidyi

Con amplia distribución amazónica, tiene presencia en Ecuador, Perú, Surinam, Guyana y al norte y centro-oeste de Brasil, donde es común en Acre, Amazonas, Roraima, Mato Grosso y Mato Grosso do Sul. Su presencia en São Paulo seguramente es producto de introducción humana (Figura 6A).

Características: divide varias áreas con *P. reidyi* en la Amazonía y puede ser separada de esta especie por presentar en el dorso de los palpos tres franjas longitudinales, dos amarillas largas cercando una negra más estrecha. En el vientre del abdomen presenta un diseño compuesto por cuatro líneas de puntos en forma de "U", con dos franjas laterales ennegrecidas que convergen para la base de la "U", la cual queda alejada de las hilanderas (19).

Phoneutria fera

Esta especie tiene presencia desde el centro hasta el sur de Sudamérica, con registros para Paraguay, el norte de Argentina y Uruguay (en estos dos últimos países fue introducida en las capitales, Buenos Aires y Montevideo). En Brasil tiene distribución en las regiones del sureste y sur, en los estados, desde Mato Grosso, Minas Gerais y Bahia hasta el Rio Grande do Sul (Figura 6B).

Características: presenta coloración marrón grisácea, que recuerda mucho la de *P. boliviensis*, pero en el dorso del abdomen presenta un diseño formado por dos franjas longitudinales de manchas negras con bandas laterales oblicuas grisáceas.

Phoneutria nigriventer

Esta especie es endémica del sur de Bahia y tiene presencia restringida a las ciudades de Ilhéus, Lomanto Júnior, Porto Seguro y

Phoneutria bahiensis

Salvador (8). Recientemente se han formalizado nuevos registros para el municipio de Itapebí, en el extremo sur de Bahía (20).

Características: armadura de gran porte; los machos son más pequeños que las hembras. Por lo general presentan cuerpo marrón rojizo, con cara dorsal del abdomen más clara y la cara ventral marrón oscura con cuatro bandas de puntos blancos longitudinales. Piernas, de color marrón, los metatarsos I y II presentan una mancha blanca dorsal distal.

Mecanismo de acción del veneno

El veneno de *P. nigriventer* contiene péptidos con acción potente y selectiva sobre los canales iónicos de las células excitables, que activan y retardan la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependiente en las membranas de fibras musculares y nervios, en donde pueden inducir descargas repetidas de potenciales de acción (21). Esta acción, además de provocar contracturas musculares, estimula el sistema nervioso autónomo, llevando a la liberación de neurotransmisores, principalmente acetilcolina y catecolaminas, que pueden ser responsables por varias de las manifestaciones sistémicas en el envenenamiento (22,23,24,25,26, 27,28). Estudios recientes sugieren que efectos tóxicos inducidos en ratones por una toxina purificada del veneno de *Phoneutria* (Tx2-5), tales como priapismo, hipersalivación y edema pulmonar, son mediados por óxido nítrico (29).

En conejos, el veneno de *Phoneutria nigriventer* aumenta la permeabilidad vascular por medio de la activación del sistema de calicreína tisular. Las quininas, especialmente bradiquinina y calidina, son importantes mediadores de la modulación de permeabilidad vascular, vasodilatación e hiperalgesia local. De esta forma, es posible que la generación de quininas pueda explicar la presencia de edema y dolor local intenso observados en estos envenenamientos (30,31,32).

Estudios realizados en ratones sugieren un papel de neuroquininas espinales y receptores de glutamato, en la génesis de la hiperalgesia; además de éstos, citocinas proinflamatorias espinales, prostanoídes y óxido nítrico también son importantes mediadores en este fenómeno (33,34,35).

La fracción purificada *Phoneutria* toxina-2 (PhTx2) del veneno de *P. nigriventer* es identificada como la principal fracción tóxica en estudios experimentales y es, probablemente, la responsable de las alteraciones observadas en los accidentes.

Por lo general, las manifestaciones locales son las más importantes en accidentes por *Phoneutria*. Tras la picadura, las marcas dejadas por los quelíceros normalmente son visibles (Figura 7) y el síntoma más frecuente es el dolor local, que sucede de inmediato y se presenta en grado variable, siendo por lo general de fuerte intensidad, con posible irradiación hasta la raíz del miembro afectado. Otras manifestaciones observadas en la región de la picadura son: edema, eritema, transpiración, parestesia y fasciculación muscular.

Cuadro clínico

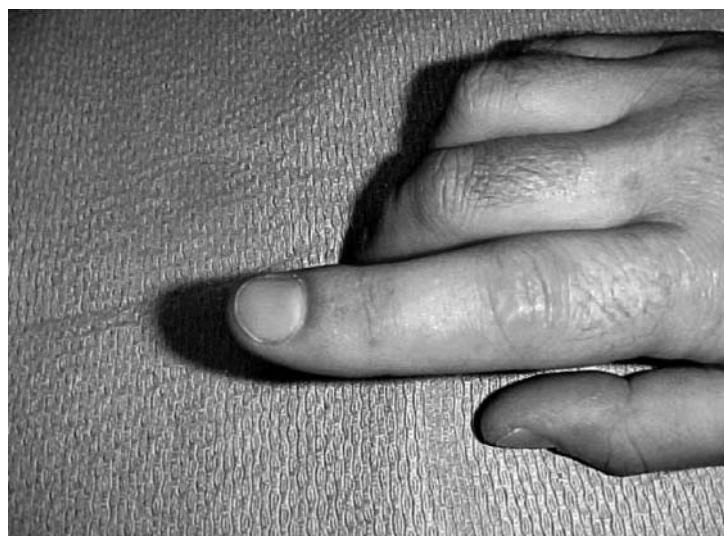


Figura 7

Señales de mordedura de *Phoneutria nigriventer*; paciente con 5 h de evolución.

El cuadro sistémico es raro; se ha descrito predominantemente en niños. Clínicamente se caracteriza por vómitos, transpiración generalizada, taquipnea y taquicardia de inicio precoz, con posible progresión a priapismo (Figura 8), y más raramente con hipotensión, bradicardia, arritmia, edema agudo de pulmón.

En levantamiento con 3 173 pacientes atendidos en el HVB (1989-1998), con diagnóstico de foneutrismo, las manifestaciones sistémicas se distribuyeron así, por rangos de edad: menores de 15 años: 3,4%, 15 a 60 años: 0,56% y en personas con más de 60 años 1,4 por ciento.

En el HVB, en el periodo de 10 años fueron evaluados 39 pacientes, quienes presentaron alteraciones sistémicas. En aquellos con edad inferior o igual a 15 años las señales y los síntomas sistémicos observados más frecuentemente fueron priapismo, vómito, sudoración y salivación excesiva; en cuanto a los mayores de 15 años se observó sudoración generalizada, temblores e hipertensión (Tabla 2) No se registraron muertes en ese periodo.

Figura 8
Fomeutrismo grave.
Niño con agitación
psicomotora y priapismo.



Conforme las manifestaciones clínicas presentadas, los accidentes son clasificados en leve, moderado y grave:

a) **Accidente leve:** corresponde a alrededor de 95% de los casos. Las manifestaciones predominantes son las locales, observándose dolor, edema, eritema y transpiración en la región de la picadura; eventualmente hay taquicardia y agitación, secundarias al dolor.

b) **Accidente moderado:** además de manifestaciones locales, se observan alteraciones sistémicas como taquicardia, hipertensión arterial, transpiración, agitación, vómitos y sialorrea.

c) **Accidente grave:** ocurre principalmente en niños que presentan, además de las manifestaciones ya descritas, vómitos profusos, priapismo, diarrea, bradicardia, hipotensión, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmón y choque.

Tabla 2

Manifestaciones sistémicas observadas en 39 pacientes picados por *Phoneutria* en el Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan, en el periodo de 1989 a 1998

Manifestación sistémica	< 15 años (N=21)	15-60 años (N= 16)	> 61 años (N=9)
Transpiración	5	14	4
Náuseas	0	5	0
Vómitos	6	1	0
Temblores	2	5	2
Hipertensión arterial	2	13	10
Palidez	3	2	1
Priapismo	12	1	0
Sialorrea	5	2	1
Agitación	3	0	0
Somnolencia	2	0	0
Obnubilación	1	2	1
Arritmia cardíaca	1	1	1
Hipotensión	0	2	1
Apnea	1	0	0

Existe poca información en la literatura en relación con estudios complementarios para este tipo de accidente. Bucaretschi (36) refiere leucocitosis con neutrofilia, hiperglicemia y acidosis metabólica en niños con cuadro grave.

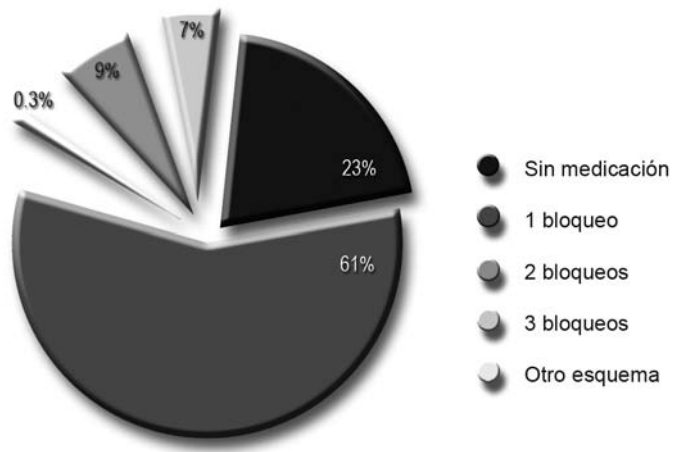
Estudios de laboratorio

El bloqueo local anestésico representa el principal abordaje terapéutico en los accidentes por *Phoneutria*. Fue introducido en nuestro medio a partir de los trabajos de Fleury (37). Consistente

Tratamiento
Sintomático

en la infiltración local o troncular de anestésicos, tipo lidocaína o bupivacaína, sin vasoconstrictor, 3-4 ml para adultos y 1-2 ml para niños. Si existe recurrencia del dolor, se puede aplicar una nueva infiltración tras un intervalo de 30 a 60 minutos. Eventualmente, cuando son necesarias repetidas infiltraciones, incluso se recomienda la administración de analgésicos potentes, del tipo opioide, por vía parenteral. En la Figura 9 se muestra la distribución de frecuencia de utilización del bloqueo anestésico en el HVB; éste ha sido utilizado en 77% de los casos.

Figura 9
Frecuencia de utilización de bloqueo anestésico en accidentes por *Phoneutria* en el Hospital Vital Brazil, en 3 173 pacientes, entre 1989 y 1998.



Una medida auxiliar eficaz en el combate al dolor es el calor local (compresas calientes o inmersión en agua tibia). Por lo general, el cuadro doloroso disminuye progresivamente alrededor de 2 a 3 horas tras la picadura, permaneciendo sensación de hormigueo o adormecimiento en la región por hasta 24 horas. No se han observado complicaciones o secuelas locales.

Sueroterapia

Según Physalix (1), se debe a R. Kobert, en 1901, la observación de que canes y gatos podrían ser inmunizados con aplicaciones sucesivas de veneno de *Latrodectus erebus* Audouin, 1826 (actualmente sinónimo reciente de *Latrodectus tredecimguttatus* [Rossi,

1790)). Se inicia así la búsqueda de antivenenos arácnidos, que en 1925, en Brasil, resultaría en la producción del suero anticténico, específico para neutralización del veneno de *Phoneutria*.

Durante alrededor de 40 años la sueroterapia fue la medicación de rutina para el manejo de estos envenenamientos, conducta que sería modificada cuando Fleury (37) empezó a utilizar el bloqueo local anestésico, hecho que llevó la indicación del uso del antiveneno para los pacientes que presentasen alteraciones sistémicas.

Hoy, el tratamiento con antiveneno específico (suero antiarácnido) sólo se indica para pacientes que presentan alteraciones sistémicas, además del cuadro local doloroso (Tabla 3). En el HVB, en una casuística de 3 173 pacientes, la sueroterapia fue indicada en solamente 3,34% de los casos (Figura 10).

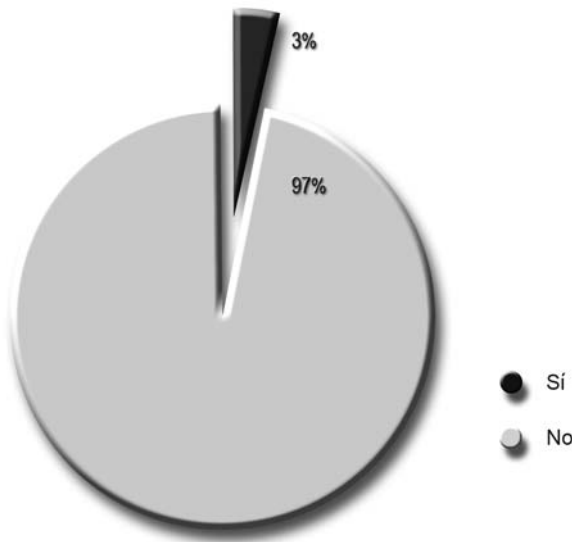


Figura 10
Frecuencia de administración del antiveneno en accidentes por *Phoneutria* en el Hospital Vital Brazil, Instituto Butantan, en 3 173 pacientes atendidos entre 1989 y 1998.
Fuente: HVB.

Los pacientes graves deben ser internados en Unidad de Terapia Intensiva, para mejor monitoreo y apoyo ventilatorio y hemodinámico.

Tabla 3
 Clasificación de la
 gravedad de los
 accidentes por arañas del
 género *Phoneutria* y el
 tratamiento propuesto.

Clasificación	Manifestaciones clínicas	Orientación y tratamiento general	Sueroterapia
Leve	Cuadro local únicamente: dolor, edema, eritema, transpiración	Observación clínica Anestésico local y/o analgésico	--
Moderado	Cuadro local asociado con: transpiración, vómitos ocasionales, agitación, hipertensión arterial, además de las manifestaciones anteriores	Internación hospitalaria Anestésico local y/o analgésico	2-4 ampollas de SAAr
Grave	Transpiración profusa, priapismo, vómitos frecuentes, arritmia, choque, edema agudo de pulmón	Internamiento en Unidad de Terapia Intensiva	5-10 ampollas de SAAr

SAAr: suero antiarácido.

Fuente: Manual de
 Diagnóstico y Tratamiento
 de Accidentes por Animales
 Venenosos, Ministerio de la
 Salud, 1998.

1. Phisalix, M. Animaux venimeux et venins. 1° ed., Paris, Masson & Co, 1922.
2. Brazil, V, Vellard, J. Contribuição ao estudo del veneno das aranhas. *Mem Inst Butantan* 1925; 2: 58-70.
3. Brazil, V. *Manual de Diagnóstico y Tratamento de los Accidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: Ministério da Saúde. 2° ed., Brasília, Brasil, Fundação Nacional de Saúde, 1998.
4. Rosenfeld, G. Animais peçonhentos y tóxicos del Brasil. In: Lacaz, Baruzzi & Siqueira, eds. *Introdução à geografia médica del Brasil*. 1° ed., São Paulo: EDUSP, p. 430-75. 1972.
5. Schmidt, GEW. Zur Herkunftsbestimmung von Bananenimporten nach dem Besatz las Spinnen. *Z. angew Ent* 1954; 36: 400-22.
6. Schmidt, GEW. Genus-und Spezies diagnosen neuer, mit Bananen eingeschleppter Spinnen nebst Mitteilung über das Auffinden der Männchen zweir Spinnenarten. *Zool Anz* 1956; 157: 24-31.
7. Schmidt, GEW. Die Spinnenfauna der importierten bananen. *Deutsches Ärzteblatt* 1970; 67: 3106-12.
8. Simó M, Brescovit AD. Revision and cladistic analysis of the Neotropical spider genus *Phoneutria* Perty, 1833 (Araneae, Ctenidae), with notes on related Ctenidae. *Bull Br arachnol Soc* 2001; 12: 67-82.
9. Perty, M. Arachnides Brasilienses. In: de Spix, JB. & Martius, FP. editores. *Delectus animalium articulatum quae in itinere per Braziliam ann. 1817 et 1820 colligerunt*, 1° ed., Monachii Press. p.191-209, 1833.
10. Simon, E. *Histoire Naturelle des Araignées*. 1° ed., Roret, Paris, vol. 2, 1897.
11. Mello-Leitão, CF de. Contribution à l'etude des Ctenides du Bresil. *Festschr Strand* 1936; 1: 1-31.
12. Bücherl, W. Aranhas da familia Ctenidae II. Phoneutriinae, subfamilia nova. *Mem Inst. Butantan* 1969; 34: 25-31.
13. Bücherl, W. Biology and venoms of the most important South American spiders of the genera *Phoneutria*, *Loxosceles* and *Latrodectus*. *Am Zool* 1969; 9: 157-9.
14. Schiapelli, RD, Gerschman de Pikelin, BS. Diagnosis de *Phoneutria reidyi* (F. O. Pickard-Cambridge, 1897) y de *Phoneutria boliviensis* (F. O. Pickard-Cambridge, 1897) (Araneae, Ctenidae). *Revta Soc ent argent* 1973; 34: 31-8.
15. Eickstedt, VRD von. Estudo sistemático de *Phoneutria nigriventer* (Keyserling, 1891) y *Phoneutria keyserlingi* (Pickard-Cambridge, 1897) (Araneae; Labidognatha; Ctenidae). *Mem Inst Butantan* 1979; 42/43: 95-126.
16. Eickstedt, VRD von. Consideraciones sobre a sistemática das especies Amazônicas de *Phoneutria* (Araneae, Ctenidae). *Revta bras Zool* 1983; 1: 183-91.
17. Martins, R, Bertani, R. The non-Amazonian species of the Brazilian wandering spiders of the genus *Phoneutria* Perty, 1833 (Araneae: Ctenidae), with the description of a new species. *Zootaxa* 2007; 1526: 1-36.
18. Pickard-Cambridge, F. O. On cteniform spiders from the lower Amazons and other regions of North and South America, with a list of all known species of these groups hitherto recorded from the New World. *Ann Mag nat Hist* 1897; 19:52-106.
19. Torre-Sánchez, MP. Padrões espaciais de abundância, ciclo reprodutivo y variación no tamanho de adultos de *Phoneutria fera* Perty y *Phoneutria reidyi* F. O. Pickard-Cambridge (Araneae, Ctenidae) en la Reserva Florestal Adolpho Ducke, Amazonas, Brasil. (Dissertação de Mestrado), INPA/UA, Manaus, 2000.
20. Dias, MA, Benati, KR, Peres, MCL. Ampliación da distribución geográfica de *Phoneutria bahiensis* Simó & Brescovit, 2001 (Ctenidae: Cteninae) no estado da Bahia. *Biota Neotrop*. 2005; 5 (1A). Disponible em: <http://www.biotaneotropica.org.br>.

21. Fontana, MD, Vital-Brazil, O. Mode of action of *Phoneutria nigriventer* spider venom at the isolated phrenic nerve-diaphragm of the rat. *Braz J Med Biol Res* 1985;18:557-65.
22. Diniz, CR. Separación de proteínas y caracterización de substâncias ativas em venenos de aranhas no Brasil. *An Acad Bras Sci* 1963; 35:283-91.
23. Schenberg, S, Pereira-Lima, FA. *Phoneutria nigriventer* Venom. Pharmacology and Biochemistry of Its Components. In: Bucherl, W., Buckley, EE, editores. *Venomous Animals and Their Venoms*. 1º ed., New York: Academic Press, p. 279-97. 1971.
24. Vital Brazil, O. Spider venoms acting on the sodium channel. *Mem Inst Butantan* 1987; 49:25-33.
25. Rezende Junior, L, Cordeiro, MN, Oliveira, EB, Diniz, CR. Isolation of neurotoxic peptides from the venom of the 'armed' spider *Phoneutria nigriventer*. *Toxicon* 1991; 29:1225-33.
26. Araujo, DA, Cordeiro, MN, Diniz, CR, Beirão, PS. Effects of a toxic fraction, PhTx2, from the spider *Phoneutria nigriventer* on the sodium current. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol* 1993; 347:205-8.
27. Cordeiro, MN, Richardson, M, Gilroy J, Figueiredo, SGD, Beirão, PSL, Diniz, CR. Properties of the venom from the South American "armed" spider *Phoneutria nigriventer* (Keyserling, 1891). *J Toxicol* 1995; 14(3): 309-26.
28. Antunes, E, Malaque, CMS. Mecanismo de acción del veneno de *Phoneutria* y aspectos clínicos del foneutrismo. In: Cardoso, JLC, França, FOS, Fan, HW, Malaque, CMS, Haddad Jr, V editores. *Animais peçonhentos no Brasil - Biologia, clínica y terapêutica de los accidentes*. São Paulo: Savier/Fapesp, p. 150-9, 2003.
29. Yonamine, CM, Troncone, LR, Camillo, MA. Blockade of neuronal nitric oxide synthase abolishes the toxic effects of Tx2-5, a lethal *Phoneutria nigriventer* spider toxin. *Toxicon* 2004; 44 (2): 169-172.
30. Antunes, E, Marangoni, RA, Giglio, JR, Brain, SD, de Nucci, G. Activation of tissue kallikrein-kininogen-kinin system in rabbit skin by a fraction isolated from *Phoneutria nigriventer* (armed spider) venom. *Toxicon* 1993; 31:1385-91.
31. Marangoni, RA, Antunes, E, Brain, SD, de Nucci, G. Activation by *Phoneutria nigriventer* (armed spider) venom of tissue kallikrein-kininogen-kinin system in rabbit skin *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1993; 109:539-43.
32. Bento AC, Rego E, Pedrosa-Mariani SR, Mancuso, LC, Giglio, JR, Marangoni, JC. Isolation of a polypeptide from *Phoneutria nigriventer* spider venom responsible for the increased vascular permeability in rabbit skin. *Toxicon* 1995; 33:171-8.
33. Palframan, RT, Costa, SK, Wilsoncroft, P, Antunes, E, de Nucci, G., Brain, SD. The effect of a tachykinin NK1 receptor antagonist, SR140333, on oedema formation induced in rat skin by venom from the *Phoneutria nigriventer* spider. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 295-8.
34. Costa, SK, de Nucci, G, Antunes, E, Brain, SD. *Phoneutria nigriventer* spider venom induces edema in rat skin by activation of capsaicin sensitive sensory nerves. *Eur J Pharmacol* 1997; 339:223-6.
35. Zanchet, EM, Longo, I, Cury I. Involvement of spinal neurokinins, excitatory amino acids, proinflammatory cytokines, nitric oxide and prostanooids in pain facilitation induced by *Phoneutria nigriventer* spider venom. *Brain Res* 2004; 1021:101-11.
36. Bucarechi, F. Acidentes por *Phoneutria* (Foneutrismo). In: Schwartsman S, editor. *Plantas Venenosas y Animais Peçonhentos*. 2º Ed., São Paulo: Savier, p. 196-201. 1992.
37. Fleury, CT. Anestesia local en picados por animais peçonhentos. *Rev Bras Anest* 1964; 14:88-9.
38. Fonseca, F. *Animais peçonhentos*. 1º ed., São Paulo, Empresa Gráfica da Revista dos tribunais, 1949.

Aracnoidismo: su perspectiva clínica

María del Carmen Socorro Sánchez Villegas

Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Intoxicados.

Autor de correspondencia:

María del Carmen Socorro Sánchez Villegas

Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Intoxicados, Pobladores 16, Pachuca, Hidalgo, México

Dirección electrónica: minitoxx@yahoo.es

*...Furiosa por la perfección de Aracne, Atenea rompió sus hilos
y Aracne quedó presa en ellos. Sin embargo, por piedad, Atenea soltó
la cuerda y la transformó en telaraña e hizo lo mismo con Aracne,
que vive hasta nuestros tiempos en forma de una araña.*

Ovidio

En el Centro de Intoxicados, dependiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), del Centro Médico Nacional “La Raza”, tenemos la preocupación y el interés por hacer difusión de los temas de intoxicación por animales ponzoñosos, dada la elevada morbimortalidad que ocasionan. Si bien el ecosistema en que nos desarrollamos, en el Centro de la República Mexicana, nos limita a la observación de casos como los que se presentan en zonas endémicas, sí podemos señalar que nuestra epidemiología estriba predominantemente en la atención al paciente víctima de mordedura de serpiente y mordedura de arácnido. Nosotros identificamos los serios problemas que enfrenta el médico de primer contacto, dada la dificultad que se genera para establecer los diagnósticos oportunos por carecer de criterios uniformes para la atención de estos casos y de una epidemiología precisa, respecto del aracnoidismo. Este tipo de intoxicaciones tiene la peculiaridad

Introducción

de que el diagnóstico se resuelve a partir de la construcción de elementos de la clínica, el toxsíndrome correspondiente, ya que en 95% de los casos los especímenes son destruidos en el momento del accidente. Habría que destacar que contar con ellos sería tener información valiosa para apoyar el sentido clínico. No se cuenta con métodos que confirmen los diagnósticos en muestras biológicas, y se han creado mitos y temores en relación con la utilidad de los antivenenos; para algunos casos, como el loxoscelismo, hoy día no se cuenta con antiveneno. Por ello, para estar preparado adecuadamente para la atención de estos casos, el médico debe: estar familiarizado con la epidemiología de la región geográfica donde labora, involucrarse con la biología de los animales ponzoñosos y mantenerse a la vanguardia de la terapéutica (1).

Un panorama de mitos y leyendas

La relación del hombre con las arañas y sus redes se remonta a tiempos remotos; ya en la Biblia y en el Corán se hace referencia a ellas. Aristóteles (384-322 a. C.) hace mención de las arañas en sus escritos y fue el primero en aportar datos sobre su biología y comportamiento.

En muchos pueblos del mundo existen leyendas, creencias y supersticiones que giran en torno a las arañas. La más antigua e importante, de donde surgió el nombre de la clase Arachnida, es la que relata el poeta romano Ovidio en su obra *Las metamorfosis*. Ahí, el autor narra la historia de una bella joven, Aracne, quien vivía en la antigua Lidia, de Asia Menor, y que era famosa y admirada por la belleza de sus hilados y tejidos. Un día, dicha joven, enaltecida por esta fama y vanagloriándose de su habilidad, se atrevió a retar a un concurso a Pallas Atenea (Minerva, para los romanos), diosa de la sabiduría y de las artes. Ésta, en extremo molesta por la audacia de Aracne, destruyó su obra, provocando tal desesperación en la joven, que acabó por ahorcarse. Arrepentida de su acción, la diosa la volvió a la vida, pero convirtiéndola en araña, destinada a permanecer colgada y a seguir hilando por toda la eternidad.

Ecología de los arácnidos

Desde el punto de vista biológico, las arañas constituyen el orden más importante y numeroso en especies actuales de la clase Arachnida. Se conocen alrededor de 35 000 especies a nivel mundial, pertenecientes a aproximadamente 3 000 géneros y más de 100 familias.

En México hasta el momento se han encontrado representantes de más de 50 familias, unos 340 géneros y poco menos de 2 000 especies.

El aspecto de las arañas es muy característico: su cuerpo se divide en dos regiones, prosoma y opistosoma, separados por un delgado pedicelo. El prosoma alberga los ojos, y los queliceros, estructura interesante desde el punto de vista clínico porque ahí desembocan los conductos por los cuales drena el veneno, desde sus glándulas productoras.

Aracnoidismo es el término genérico que se emplea para denominar la intoxicación causada por arañas.

En la República Mexicana reconocemos, por principio de cuentas, dos arácnidos de importancia tóxica: *Latrodectus mactans mactans*, causante del llamado latrodectismo, y *Loxosceles*, condicionante del aracnoidismo necrótico, local o sistémico (2). En el presente capítulo desarrollamos las acciones médicas relacionadas con el abordaje clínico de ambos problemas.

Latrodectismo

Ecología de la araña
capulina

La araña conocida popularmente como capulina tiene el nombre científico *Latrodectus mactans mactans*: es la especie con mayor distribución en México y en América Latina. Se reconoce una distribución mundial para otras especies, como se muestra en la Figura 1. Esta araña es cosmopolita, ya que puede desarrollarse desde alturas al nivel del mar hasta a 3 000 metros sobre el nivel del mismo. Y tiene la capacidad de vivir en lugares templados, cálidos, húmedos, fríos o secos; en sitios oscuros, poco ventilados. En zonas rurales se localiza en letrinas, en las copas de los árboles, entre los magueyes, entre la maleza, debajo de los troncos caídos, en el interior de las madrigueras, entre las piedras. En las ciudades puede encontrarse debajo de los muebles, en los registros de luz o agua, en los quicios de las puertas o ventanas y en cuartos abandonados.

Latrodectus mactans mactans (Figura 2) teje una red cercana al piso. Es una telaraña característica: pegajosa y crujiente cuando se rompe. En general, esta araña tiene un comportamiento tímido y retraído, y ataca sólo cuando se siente amenazada. Durante el día difícilmente se deja ver. Su reproducción es ovípara. Cuando sus huevecillos hacen eclosión pueden liberar de 100 a 120 huevecillos (Figura 3).

Figura 1

Latrodectus, arácnido cosmopolita. En el mapa se muestra su distribución geográfica en el mundo.

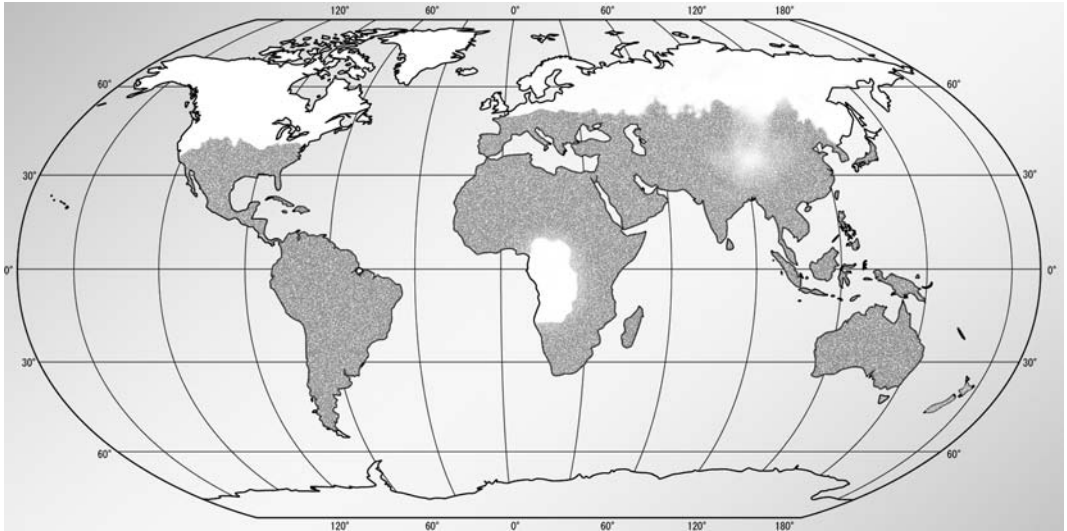


Figura 2

Latrodectus mactans mactans. Su mancha en forma de reloj de arena ventral y su característica red: resistente, dura y pegajosa. (Fotografía cortesía del Dr. Alejandro Alagón, Departamento de Biotecnología, UNAM.)



Figura 3

Latrodectus. Reproducción ovípara. Del lado derecho de la imagen se observan las pequeñas crías tras la eclosión de los huevecillos.



Durante la noche, esta cazadora se posiciona sobre su telaraña, en espera, lista para atacar a sus presas, a las cuales inmoviliza; luego extrae sus fluidos. Se reconoce la importancia tóxica de la hembra, dado que produce mayor cantidad de veneno. Ésta sobrevive más tiempo que el macho y tiene mayor dimensión, aunque se trata de una araña pequeña, de entre 15 y 40 mm con las patas extendidas. Es de color negro brillante, globulosa, y una característica que la distingue es la presencia, a nivel ventral, de una mancha roja en forma de reloj de arena (Figura 4).

En griego y en latín su nombre significa traidora o asesina. En nuestro país tiene varios nombres comunes. Se le conoce como: araña capulina (por su semejanza con un fruto conocido como capulín), araña botón, caza pulgas (así se le conoce en San Luis Potosí), viuda negra (por la creencia de que la hembra devora al macho después de las copulación); en náhuatl es "chinchatlahua" o "tzintlatlahqui", que significa "la del trasero rojo" (1).

Nombres comunes

Figura 4

Latrodectus mactans mactans. Mancha roja característica, a nivel ventral, que asemeja un reloj de arena. Su forma recuerda un fruto denominado capulín.



Fisiopatología de la intoxicación

El veneno de la araña capulina es una sustancia de elevado peso molecular. Consta de siete fracciones proteicas y tres fracciones no proteicas, con un peso molecular de entre 5 000 y 130 000 UD. Entre las fracciones proteicas se encuentran la alfa latrotoxina y latrodectina, responsables de la acción neurotóxica tan potente. Estas sustancias son producidas por las glándulas salivales o productoras de veneno, en cantidad aproximada de 0.25 a 0.50 mg por día, y además contienen sustancias como hialuronidasa, que permite la disgregación del tabique de tejido conectivo, lo cual facilita la difusión de la sustancia tóxica (3). El veneno de araña capulina se considera 15 veces más tóxico que el de una serpiente, dado que sus efectos tóxicos sistémicos pueden condicionar la muerte de un paciente. La alfa latrotoxina se une con la membrana celular de la terminación presináptica, en la placa muscular esquelética, y desestabiliza la permeabilidad de los canales iónicos, sobre todo los de calcio, generando grandes poros en esta membrana celular. Con la ayuda de dos moléculas de ion calcio, la toxina es endocitada por la célula, lo cual determina exocitosis masiva de vesículas simpáticas; así se presenta una

liberación de catecolaminas, en las terminaciones de los nervios adrenérgicos, y depleción de acetilcolina, en las terminaciones de los nervios motores (figuras 5 y 6).

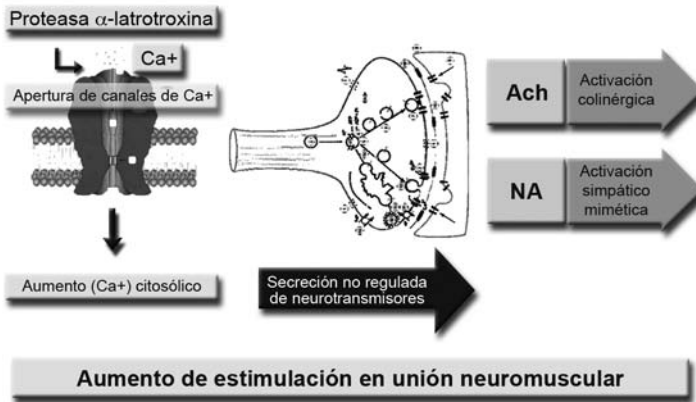


Figura 5

Fisiopatología del proceso de latrosectismo y liberación de mediadores neurológicos a partir del incremento de la permeabilidad de membrana presináptica a los canales del calcio.

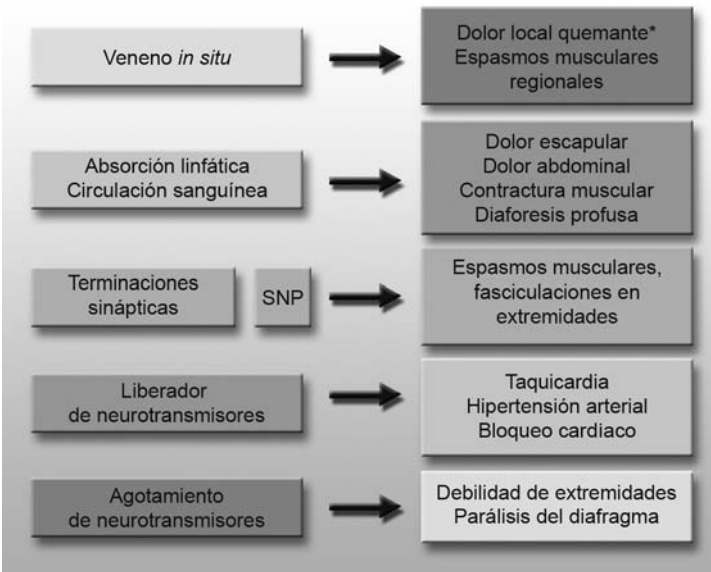


Figura 6

Evolución clínica de latrosectismo conforme se involucra la afección de las terminaciones nerviosas.

Latroductismo es el término con el que se designan el efecto de la intoxicación sobre el humano y las manifestaciones características del toxoíndrome, que se desarrollan conforme la sustancia se distribuye por la circulación linfática. Una vez que se establece la mordedura puede presentarse dolor moderado en dicho sitio, pero hasta en 60% de los casos es indolora, no hay prurito y no se dan cambios inflamatorios locales; hay una zona puntiforme rojiza que a veces es visible sólo por medio de una lente de aumento. Luego de la picadura el paciente puede tener un periodo de latencia de entre 10 a 30 minutos y posteriormente presentar manifestaciones como las que se describen a continuación (Figura 7).

Figura 7
Grados de afección
clínica en el proceso de
latroductismo.

Grado I	Dolor de cintura escapular y cintura pélvica, astenia, sialorrea, diaforesis, fasciculaciones.	
Grado II	Disnea, epifora, cefalea, opresión torácica, rigidez de extremidades, priapismo.	Taquicardia Bradicardia
Grado III	Midriasis, trismus. Confusión, delirio, arritmias. Edema agudo pulmonar. Debilidad muscular.	Taquicardia Bradicardia Hipotensión Hipertensión arterial

Señalemos, como una característica clínica distintiva para este toxoíndrome, la presencia de diaforesis profusa, que empapa la ropa del paciente. A diferencia de lo visto en el cuadro clínico de alacranismo, la sialorrea se presenta con muy poca frecuencia.

Como se decía, no hay cambios inflamatorios en el sitio de la mordedura. Es poco frecuente observar una reacción local de este tipo y tal vez esté relacionada con hipersensibilidad a la sustancia tóxica. También comentábamos que, en ocasiones, sólo con una lente de aumento sobre el sitio de la mordedura se puede observar la marca de los quelíceros; esta zona de inoculación luce rodeada de un halo pálido.



Figura 8

Paciente femenino de 14 años, proveniente del Estado de México, que muestra una lesión de mordedura de *Latrodectus*. Durante la noche el arácnido se adosó en el pabellón auricular. La paciente desarrolló edema, enrojecimiento, dolor intenso y la marca característica de los quelíceros.

Ante la picadura de estas arañas los pacientes adultos describen una sensación de miedo inminente a la muerte. Esto se puede observar en cómo caminan, desplazándose angustiadamente de un lado a otro. Así también, esta intoxicación se presta a confusión cuando el dolor abdominal es tan intenso que el diagnóstico diferencial puede llevar a pensar en apendicitis, y no es raro encontrar el reporte de apéndice normal en el postoperatorio, con persistencia del dolor abdominal en el paciente. Además, en una radiografía del abdomen del paciente intoxicado puede mostrarse dilatación de asas intestinales y esto puede causar aún mayor confusión en el diagnóstico. Asimismo, puede dificultarse la sospecha de diagnóstico de lactrodectismo en menores de cinco años, más aún si no se tiene la correlación con el arácnido y si no se labora en áreas endémicas. Algunos síntomas de posible lactrodectismo: el niño se muestra inquieto, irritable, en llanto constante, diaforético, camina en su cuna de un lado a otro... Entonces, se han llegado a establecer diagnósticos equivocados, como de probable neuroinfección, por ejemplo.

Respecto de los trastornos cardiovasculares se puede citar que la hipertensión se observa en 90% de los adultos afectados y el bloqueo cardíaco se ha observado hasta en 40% de los pacientes. En los niños, la taquicardia y fiebre son signos muy frecuentes (5).

La gravedad de la intoxicación dependerá de:

- La cantidad de veneno inoculado,
- La susceptibilidad al mismo,
- La edad del paciente.

Los pacientes más susceptibles de desarrollar complicaciones y muerte son los menores de cinco años y los mayores de 65. Asimismo, deberán considerarse las enfermedades ya existentes, que puedan agravarse por la intoxicación, así como la situación de embarazo, en la que se ponen en riesgo la vida de la madre y el producto (8).

Metodología diagnóstica

Para poder elaborar un diagnóstico de latrosectismo hay que considerar que es un evento agudo, súbito en pacientes previamente sanos y que no hay pródomos. Se pueden seguir los siguientes puntos (8):

1. Interrogar al paciente sobre su ocupación y condición laboral, así como de dónde procede, y en qué lugares estuvo durante las últimas 8 horas.
2. Identificar el arácnido, cuando éste es presentado en el área de urgencias: su dimensión, color y marcas características.
3. Solicitar parámetros basales de laboratorio para conocer la situación metabólica y electrolítica del paciente.

En México no es posible determinar la sustancia tóxica en medios biológicos, al menos no en los laboratorios de nivel hospitalario. Esto sólo puede hacerse en los laboratorios de alta especialidad, de investigación biomédica, como en el Instituto de Biotecnología de la UNAM.

4. Una vez que se establece la mordedura, no hay forma de disminuir la absorción ni de incrementar la eliminación de la sustancia tóxica.

Metodología terapéutica

1. Antes de investigar la necesidad o indicación de un antiveneno, lo fundamental en toxicología es mantener estable el "ABCDE" de todo paciente grave.
2. Para clasificar al paciente hay que tomar en cuenta el momento clínico de la evolución y su arribo a Urgencias.

Entonces se decidirá su terapia específica y se calificará su pronóstico.

3. Se requiere estrecha monitorización cardíaca.
4. Para el control del dolor administrar Metamizol 10 mg/kg, dosis en niños, o ketorolaco 10 mg/kg, dosis intravenosa lenta, o derivados morfínicos.
5. Control de la hipertensión, iniciando con manejo de nifedipina, prazosín, hidralacina. O con medicamentos intravenosos, como nitroprusiato de sodio o nitroglicerina.
6. La terapia específica es el antiveneno, faboterápico, de tercera generación, liofilizado, que una vez reconstituido se administra, por vía intravenosa lenta. El número de frascos por administrar depende del grado de intoxicación del paciente y su respuesta al tratamiento. Lo recomendable es esperar 60 minutos para obtener una respuesta favorable, observar la respuesta clínica sobre el control del dolor y la contractura muscular.
7. Con base en el conocimiento de la fisiopatología de la intoxicación debe desecharse la terapia con hidrocortisona, difenhidramina y gluconato de calcio.
8. El paciente podrá egresarse una vez abatidas todas las manifestaciones de patología. Se espera un respuesta favorable a la administración intravenosa del antiveneno, pero dado que se mantiene estrecha vigilancia de las alteraciones cardíacas del paciente, de la tolerancia adecuada a la vía oral, de su comportamiento respiratorio y metabólico, uresis efectiva, y considerando la edad y padecimientos intercurrentes, pueden requerirse de 8 a 12 horas de monitoreo en medio hospitalario.
9. Protección antitetánica indispensable.

Respecto de la terapia, podemos señalar que, a partir el advenimiento del faboterápico, el tratamiento de los pacientes con latrodectismo da un giro de 360°. Anteriormente la terapia de sostén se basaba en la administración de gluconato de calcio, pero al conocer la fisiopatología de esta intoxicación, se sabe que no se trata de una reacción alérgica que amerite esteroides y la contractura muscular que se registra no es consecuencia de hipocalcemia, por lo que no se justifica la administración de dichas sustancias durante este proceso.

Por su estructura farmacológica semejante a la atropina, la difenhidramina se administraba para disminuir la diaforesis profusa; incluso se llegó a utilizar atropina, que efectivamente disminuye las secreciones, pero complica la evolución cardiaca de los pacientes porque produce taquicardia.

Antes de 1997, en México se tenía conocimiento de una seroterapia fabricada en Estados Unidos de América; se obtenía por compra directa en ese país. Dicha terapia era costosa, pasaban varios días para obtenerla y el riesgo de reacciones alérgicas era muy alto, por ser un antiveneno de segunda generación. Entonces, se prefería utilizar los medicamentos ya descritos, además de monitorear al paciente durante las horas o los días que duraba la historia natural del padecimiento. Algunos pacientes llegaron a evolucionar con dolor y afección muscular hasta por quince días, a pesar de los analgésicos.

La faboterapia ha revolucionado el tratamiento para latrodictismo. En el Centro de Intoxicados se utiliza hace 12 años, con adecuada respuesta en los pacientes, considerando la vía intravenosa ideal, objetiva, de utilidad razonable, con administración lenta, observando la reversión de la sintomatología en un periodo que va de los 10 a los 20 minutos posteriores a la administración. Cabe señalar que 90% de los pacientes afectados han llegado con intoxicaciones grado II y que incluso con la administración de un solo frasco de faboterápico su respuesta es favorable. Hasta el momento no se ha observado reacción alérgica alguna. No quiere decir que éstas no se vayan a presentar, pero sí que el medicamento es seguro. Cabe señalar que deberá tenerse alerta especial con pacientes asmáticos, atópicos.

Debe enfatizarse que las mujeres embarazadas deberán recibir la administración del antiveneno en forma precisa, independientemente del trimestre de gestación en que se encuentren, dado que la misma intoxicación genera trabajo de parto o amenaza de aborto, y concluye en la pérdida del producto. Lo mismo aplica en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas o neoplásicas, quienes tienen indicación precisa de la administración del producto apoyados en la fisiopatología de este proceso.

Dado que la vida media de la sustancia tóxica es de 12 a 15 días, un paciente puede perpetuar las manifestaciones de la intoxicación por este tiempo si no recibió la dosis adecuada del antiveneno. Por ello se debe evaluar de forma dinámica y, en cada

caso, aplicar una escala de gravedad que permita ajustar la dosis del producto faboterápico.

El producto es liofilizado, lo cual permite mantenerlo a temperatura ambiente (37 °C) o en refrigeración, mientras no se reconstituya. Sólo en casos extremos podrá administrarse un medicamento caducado; pueden obtenerse buenos resultados siempre y cuando éste se haya conservado en un lugar fresco y seco. Pruebas de envejecimiento demuestran que su efectividad es adecuada y que es seguro (Figura 9).



Figura 9

Presentación comercial del antiveneno faboterápico denominado Aracmyn Plus®.

En el medio comercial, el antiveneno lleva el nombre de Aracmyn Plus®. Es una solución inyectable y se presenta en caja con un frasco y una ampolleta con diluyente.

Cada frasco con liofilizado contiene:

- Faboterápico polivalente antiarácido, modificado por digestión enzimática, liofilizado y libre de albúmina. Con capacidad neutralizante de 6 000 DL₅₀ (180 glándulas de veneno de arácido), una dosis.

La máxima concentración se alcanza en 1 hora en tejidos superficiales y en 6 horas en tejidos profundos. La vida media en circulación de los fragmentos F(ab')₂ es de aproximadamente 36 horas.

El fragmento F(ab')₂ conserva la especificidad de la IgG; nativa, no activa al complemento, carece de transferencia placentar-

ria, de unión a receptores de células mononucleares, neutrófilos, linfocitos T y B, y prácticamente no induce la generación de anti IgG y anti IgE.

La vía de administración ideal es la intravenosa, aplicada directamente en la vena, en forma lenta. La vía intramuscular se puede emplear en caso de no poder o no saber aplicar el antiveneno directamente en la vena, pero ello reduce la efectividad. La dosis en niños tiende a ser mayor, debido a la concentración más elevada de veneno por kg de peso corporal o m² de superficie corporal.

La intoxicación por picadura de araña es una emergencia. Por ello, el paciente debe ser manejado en un medio hospitalario, aunque se hubiera administrado previamente el producto. En caso de niños que viven en zonas endémicas de araña es válido instituir el tratamiento con base en el cuadro clínico, aun cuando no exista el antecedente claro de mordedura de araña.

No deberá aplicarse torniquete en la extremidad mordida ni succionar o hacer cortes sobre el área, ya que estas maniobras no tienen utilidad alguna y, por el contrario, sí pueden ocasionar infecciones secundarias. Se debe retirar cualquier clase de anillos y pulseras, así como prendas ajustadas que puedan interrumpir la circulación sanguínea. Si el paciente tiene un torniquete, éste deberá retirarse lentamente, aflojándolo en forma progresiva mientras se administra Aracmyn Plus®

En los casos de rápida progresión del cuadro clínico, después de la dosis inicial, se debe valorar el grado de intoxicación y aplicar de inmediato por lo menos otra dosis igual a la inicial. No está preestablecido un límite máximo de dosis, se deberá aplicar las necesarias para neutralizar el veneno.

1. Álvarez del Toro, M. *Arañas de Chiapas*. Universidad Autónoma de Chiapas. Tuxtla Gutiérrez, 1992.
2. Registro de Asistencia de Pacientes al Servicio de Urgencias, Pediatría del Hospital "Gaudencio González Garza", Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, 1995 a 2005.
3. Allen, Christopher. Picadura de arañas venenosas. Clínicas de medicina de urgencia de Norteamérica. *Urgencias y Medio Ambiente* Vol. 2, 1992, pp. 271-303.
4. Walter, Frank G. Enviromental emergencies. *Clinical Care Clips* Vol 15, No. 2. April 1999, pp. 353-390.
5. Lyon, William. Black widow spider. HYG-2061A-97, 1991.
6. Maretic, Zvonimir. Latrodectism: Variatons in clinical manifestations provoked by Latrodectus species of spiders. *Toxicon* 1983; 21(4): pp. 457-466.
7. Grishin, EV. Black widow spider toxins: present and the future. *Toxicon* 1998; 36(11): pp. 1693-1701.
8. Bush, SP, Thomas, TL. Envenomations in children. *Pediatr Emerg Med Rep* 1997; 2:1-12.
9. Memorias. VI Reunión de Expertos en Intoxicaciones por Animales Ponzoñosos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto de Biotecnología de la UNAM, Laboratorio Silanes. Puebla, México, 2004.

Referencias

Loxoscelismo

María del Carmen Socorro Sánchez Villegas

Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Intoxicados.

Autor de correspondencia:

María del Carmen Socorro Sánchez Villegas

Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Intoxicados, Pobladores 16, Pachuca, Hidalgo, México

Dirección electrónica: minitoxx@yahoo.es

**Artículo publicado en la Clínica de Intoxicaciones
de la Asociación Mexicana de Pediatría.**

Loxoscelismo es el cuadro tóxico producido por la mordedura de araña *Loxosceles*; puede presentarse en dos formas clínicas: loxoscelismo cutáneo o local y otro como cutáneo-visceral o sistémico.

Se han descrito unas 100 especies de arañas *loxosceles* distribuidas en todo el mundo; de éstas aproximadamente 65 en América. La especie más estudiada es *Loxosceles reclusa*, además existen otras especies de gran peligrosidad, como *Loxosceles laeta*, *rufescens*, *intermedia*, *deserta*, son conocidas con los nombres comunes de violinista, solitaria, reclusa, parda, café, araña de los rincones o del cuadro.

En nuestro país, en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, el Dr. Alejandro Alagón Cano hace referencia de 40 especies identificadas y una de las registradas con mayor frecuencia es *Loxosceles boneti* (Figura I).

Introducción

Ecología: araña *loxosceles*

Figura 1
Loxosceles boneti,
identificada en
Cuernavaca, Morelos.
(Foto: cortesía de
Alejandro Alagón Cano.)



Distribución, geografía y epidemiología

Los ecosistemas de la República Mexicana son propicios para el desarrollo de este arácnido y, aunque no existe una epidemiología de loxoscelismo no está del todo determinada, es conocido el hecho de que los sitios de mayor morbilidad se identifican en los estados de Chihuahua, Sonora, Guadalajara y Guanajuato; mientras que la frecuencia de nivel medio se ubica en el centro del país, lo cual afecta en el Distrito Federal, Estado de México, Hidalgo y Puebla, y la más baja epidemiología se ubica en los estados del sur del país.

El subregistro obedece a la imprecisión de los diagnósticos, dadas las dificultades para establecer pruebas que documenten el caso; por los múltiples diagnósticos diferenciales, muchos pacientes fallecen con diagnóstico de falla orgánica múltiple atribuible a sepsis por picadura de insecto y el concepto de loxoscelismo no se concreta.

Para el 2004, la Secretaría de Salud reportó 77 casos de fallecimiento por aracnoidismo, pero sin que se hiciera distinción entre Latrodectismo y Loxoscelismo. (Figura 2.)

Para el Distrito Federal, en los últimos 12 años, en el Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se identifican casos provenientes de la zona Norte de dicha ciudad, como son la conocida área de Indios Verdes, Ticomán, Azcapotzalco, en las inmediaciones del mismo hospital, pero predominantemente, el mayor número de casos se concentra en la zona sur, que comprende la delegación Coyoacán y es

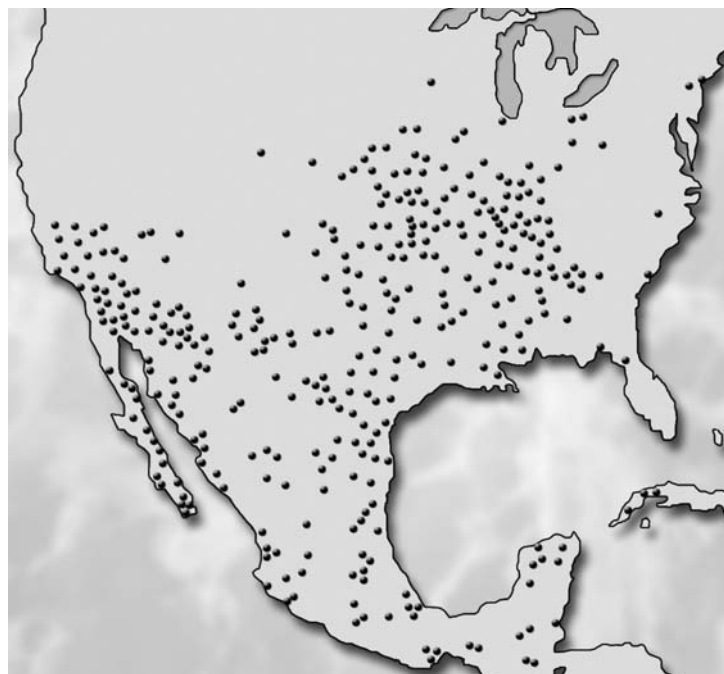


Figura 2
Distribución geográfica,
arañas *Loxosceles*.

L. mulege
L. barbara
L. deserta
L. arizonica
L. sonora
L. seri
L. reclusa
L. deserta
L. boneti
L. tehuana
L. aurea
L. mixteca
L. chinateca
L. colima
L. huasteca
L. tenango
L. nahuana

en esta región que se han obtenido arácnidos clasificados como *Loxosceles nahuana* por Dr. Alagón y su equipo en el laboratorio del Instituto de Biotecnología; en la Figura 3 se presenta una fotografía del ejemplar en cuestión.



Figura 3
Loxosceles nahuana.

Clasificada en el Laboratorio de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).
Dr. A. Alagón. Capturada en la zona de Coyoacán, al sur de la Ciudad de México.

Taxonomía

El término *Loxosceles* proviene del griego *loxos*: curvas y *kelos*: patas, característica que les da un aspecto "circular" o "curvo". (Figura 4.)

Figura 4

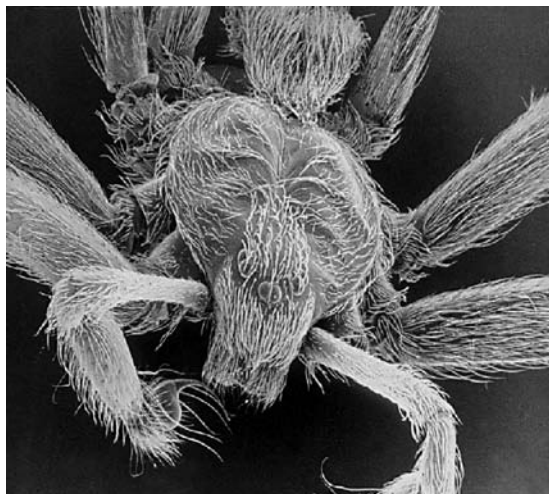
Aumento:

barra = 100 micrones.

Visión anterior de cefalotórax
que permite observar
visión anterior de aparato
estridulatorio y los tres
pares de ojos.

Foto tomada de:

[http://www.scielo.cl/
scielo.php?pid=S0717-
77122002000100019-
&script=sci_arttext#f2](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-77122002000100019-&script=sci_arttext#f2)



Ecología

Estas arañas tienen una dimensión de 8 a 13 mm; sus patas son largas y delgadas; en el cefalotórax presentan una mancha en forma de violín con el mango dirigido a la porción distal, que es una característica para diferenciarla, por ejemplo, de las "viudas negras". Esta mancha en forma de violín es más oscura que el color del mismo cefalotórax. El color de estas arañas es café pardo, castaño, pardo o amarillento; tienen igualmente la característica de portar seis ojos, a diferencia del resto de los arácnidos, que tienen ocho ojos (Figura 5).

Para la mayoría de las personas este es un arácnido difícil de identificar, ya que tiene una apariencia común y nada que sugiera su peligrosidad.

Es tímida, retraída, de hábitos nocturnos, por lo que escoge lugares sombríos y tranquilos para vivir, como grietas o rendijas, depósitos de madera, madrigueras, sitios oscuros, poco ventilados, bodegas. Tiene gran adaptación a la vida intradomiciliaria en los closets y detrás de los cuadros o los muebles.

Loxosceles y su
clasificación taxonómica.

- Género: *Loxosceles*
- Clase: Arachnida
- Orden: Araneae
- Familia: Scytodidae
- Subfamilia: Loxoscelinae

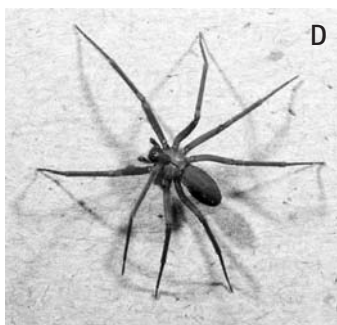
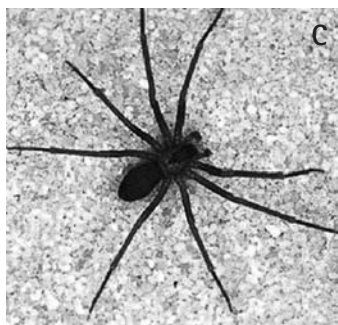
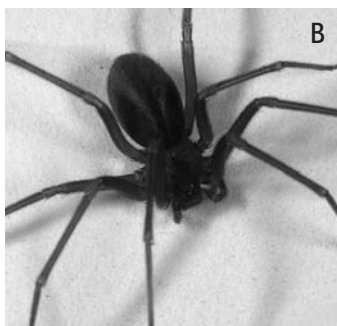


Figura 5

Araña *Loxosceles*, color café; se observa la mancha en forma de violín en el cefalotórax como característica distintiva.

Fotos tomadas de:

(A): http://www.mantispidphotography.com/Portfolio/Creatures-Great-and-Small/Arachnids/1355562-06-de995e01c2def61/27359945_KEr3T-L.jpg
© Adam Shahid, 2004.

(B): http://calphotos.berkeley.edu/imgs/512x768/0000_0000/1109/1587.jpeg
© David Nixon.

(C): <http://pediatraencasa.wordpress.com/2009/04/22/arana-piquetes-o-mordeduras-en-guatemala/>
© J. Lotz

(D): <http://aranearium.cz/cz/gallery.aspx?gen=Loxosceles&spe=reclusa>

Cuando el sol se oculta sale en busca de alimento, si se enciende la luz o le sorprende el amanecer, puede quedar la mitad del camino, y buscar refugio en los zapatos, la ropa, y cuando tiene contacto con la piel y, al sentirse aprisionada, inyecta el veneno con sus dos colmillos. La radiación directa de temperaturas excesivas o microambientes con alta humedad relativa afectan su supervivencia, aunque hay especies que pueden hibernar. Son solitarias, aunque si las condiciones del hábitat son favorables pueden generar infestaciones con numerosos individuos. Su aparato venenoso está constituido por un par de glándulas ubicadas en el interior del cefalotórax y un par de piezas huecas, denominadas quelíceros, los que a su vez están conformados por un segmento basal y una fina garra o uña queliceral aguda en la que desembocan las glándulas por medio de gruesos conductos, para emitir una poderosa sustancia tóxica a la que se le reconocen cuatro actividades principales: cutáneo-necrotizante, hemolítica, vasculítica y coagulante.

Teje una telaraña laxa y algodonosa, que le sirve de refugio durante el día. La araña *Loxosceles* tiene una reproducción ovípara y cada huevecillo, al hacer eclosión, da lugar a 50 o 60 crías; pueden vivir varias semanas sin tomar agua. Su vida puede extenderse a un año.

La importancia toxicológica radica en la hembra, porque se considera probable que ésta inocula mayor cantidad de veneno (3). La mordedura de araña fue descrita por primera vez, en 1937, por Macchiavello, en Chile, en su artículo "La *Loxosceles laeta*, causa del aracnoidismo cutáneo o mancha gangrenosa de Chile". Posteriormente se han descrito casos en toda América, en Perú, Argentina, Brasil, Uruguay, Chile, Paraguay, Ecuador y EUA. Por su parte, en Perú, los primeros trabajos sobre Loxoscelismo datan de 1953, cuando Yzu realiza su tesis de medicina sobre el tema.

En 1954, Pesce, Lumbreras y Vellard también publican artículos sobre Loxoscelismo en Lima.

Componente tóxico

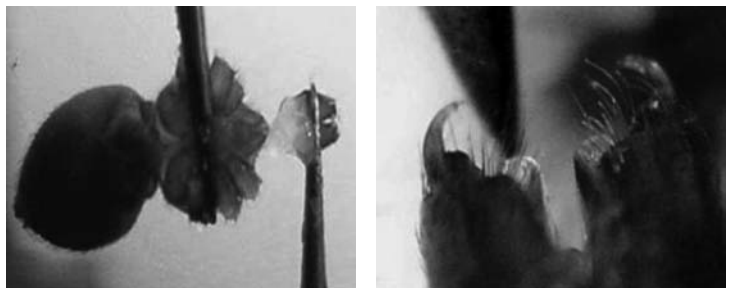
Este componente se produce en las glándulas productoras de veneno del arácnido, en cantidad de 4 μL , con una vida media de 120 h, más activo a 37 °C.

Las glándulas productoras de veneno son de secreción apócrina, friables y producen muy poco veneno, en comparación con las de otras arañas. Por estimulación eléctrica se obtienen alrededor de 0.15 a 0.45 μL por ejemplar y de las glándulas disecadas se obtienen 0.8 μg de toxina 15.

Figura 6

Las glándulas productoras de veneno son de secreción apócrina, friables y producen muy poco veneno.

Foto: Cortesía del Dr. Alejandro Alagón. Instituto de Biotecnología, UNAM.



Tiene elevado peso molecular y está compuesto por hialuronidasas como factor de difusión, esterasas, proteasas, DNAasas

y Fosfolipasa D –conocida como *esfingomielinasa*–, responsable del proceso necrótico local y respuesta sistémica, así como los factores 33 y 37 de necrosis tisular.

Una vez que se establece la mordedura, se inocula el veneno que condiciona directamente daño endotelial de los capilares, pero al mismo tiempo la esfingomielinasa, que tiene gran afinidad por la membrana de los eritrocitos, genera destrucción de los mismos, con lo cual conduce a anemia hemolítica. Los detritus celulares de estos elementos se depositan en las arteriolas y vénulas y obstruyen su circulación, lo que da origen a una zona violácea que rodea un área eritematosa en el sitio de la mordedura; la esfingomielinasa en contacto con la membrana celular de los eritrocitos produce dos sustancias, una denominada *fosfoceramida* y colina, esta última sin efectos tóxicos, pero la fosfoceramida resulta un informador celular que condiciona quimiotaxis de los leucocitos, básicamente de los polimorfonucleares, y activación de los mismos con liberación de mediadores químicos, como tromboxanos, leucotrienos, prostaglandinas, radicales libres de oxígeno, liberación de calcio ácido al espacio intravascular.

Posteriormente, se da disrupción de mielina en las terminaciones nerviosas, lo que conduce a dolor intenso incapacitante. Hay afinidad importante para la afección de vasos sanguíneos de los glomérulos, por lo que desde el inicio del padecimiento se deberá estar alerta en la administración de abundantes líquidos parenterales y mantener un buen equilibrio hemodinámico, para que estos factores de depleción de volumen no favorezcan el daño renal; se puede presentar compromiso pulmonar por la afección en la síntesis del líquido surfactante por la acción de la esfingomielinasa, aunque en la serie de pacientes tratados por la autora este aspecto de afección pulmonar no se ha observado. (Figura 7.)

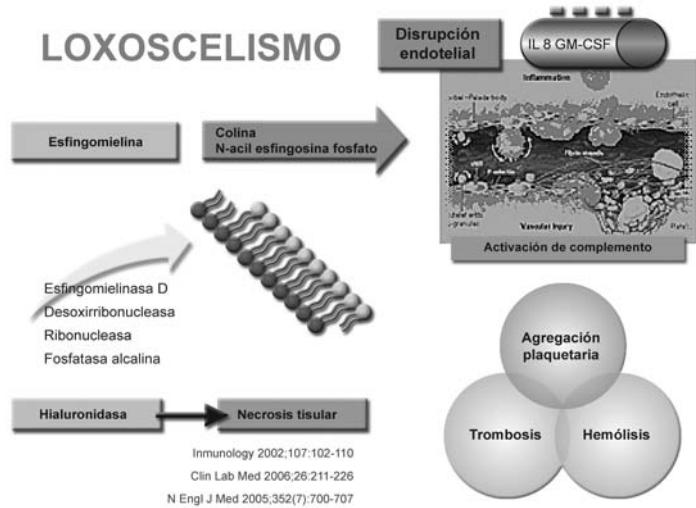
Todo en su conjunto conduce a una afección necrótica local, que clínicamente se traduce como una zona indurada, macular, enrojecida, caliente, pruriginosa y extremadamente dolorosa, que se presenta de 12 a 24 h después de la mordedura, la cual es indolora. Pasado este tiempo y, una vez con estas lesiones, la zona macular se transforma en vesícula: primero se llena de líquido, luego el contenido es hemático, se rompe y deja lugar a una zona ulcerada, necrótica, como característica en sacabocado, que se

Fisiopatología

presenta en las 72 horas posteriores a la mordedura, aunque en algunos pacientes estas lesiones se registran hasta una semana después del accidente. A esto se le conoce como placa livedoide.

Figura 7

Fisiopatología de loxoscelismo. A partir de la inoculación de esfingomielinasa, la producción de factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas 1, 6 y 8, que generan daño a la membrana del endotelio y respuesta inflamatoria sistémica.



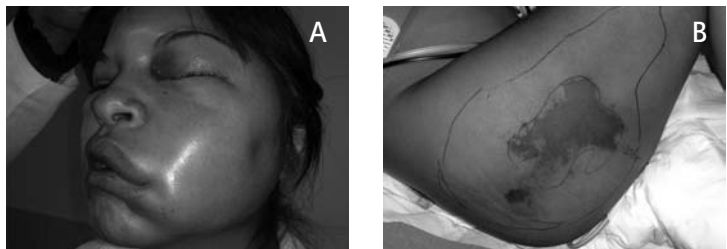
Otra forma de loxoscelismo local se presenta como la expresión de **placa eritematosa**, donde sólo se observa una zona enrojecida, extensa, indurada, hipertérmica, sin ulceraciones; una forma más de loxoscelismo local es la **forma edematosa**, que por lo general se asocia con mordedura facial (Figura 8).

Estas dos formas son reportadas con frecuencia en América del Sur, y en nuestro medio se confunden más fácilmente con procesos de celulitis.

Figura 8

(A) Forma edematosa facial y (B) placa eritematosa, dos formas de presentación clínica de loxoscelismo local.

Fotos: Dra. Ma. del Carmen Sánchez Villegas.



Sin embargo, no se conoce con certeza cuál es el mecanismo por el que se desencadena el componente sistémico del padecimiento; algunos lo atribuyen a la capacidad inmunológica del individuo, a la cantidad de veneno inoculado, al número de mordeduras y el lugar afectado (en tejidos adiposos como abdomen, cara y muslos, la propagación del veneno es más rápida y más amplia, porque tiene mayor irrigación) (Figura 9).



Figura 9

Forma de loxoscelismo local, úlcera necrótica en sacabocado.

El cuadro clínico sistémico tiene como manifestaciones: náuseas, vómitos, dolor abdominal, secundarios a la lesión del endotelio del tubo digestivo, artralgias, mialgias, fiebre, ictericia, hemorragias, insuficiencia renal aguda, falla orgánica múltiple y muerte del paciente. Cabe destacar que una forma sistémica lo es desde el inicio, a veces con datos sutiles, rápidamente progresivos, y una forma local nunca vira a una forma sistémica.

La esfingomielinasa genera esta respuesta en cadena, con mayor destrucción de los eritrocitos, condicionando una verdadera anemia hemolítica, responsable de la ictericia e hiperbilirrubinemia en el paciente.

La insuficiencia renal se establece por mecanismos prerrenales cuando los pacientes experimentan grandes pérdidas de volumen por vómitos, evacuaciones líquidas, hemorragia y por hipotensión arterial sostenida, generada por lesión directa del endotelio, donde el óxido nítrico desempeña un papel importante. Dicho óxido nítrico es generado como parte de la respuesta

inflamatoria sistémica y la activación de los leucocitos polimorfonucleares; así también, el riñón se ve afectado en su estructura glomerular por lesión directa en el endotelio de su vasculatura; en humanos no hay estudios concretos sobre la respuesta de las líneas celulares ante el loxoscelismo, pero en estudios experimentales se ha encontrado necrosis tubular con edema, lesiones vacuolares y daño de la membrana luminal; así también, los detritus celulares, producto de la destrucción de los tejidos y la hemoglobinuria secundaria a la intensa anemia hemolítica conducen a insuficiencia renal aguda.

La misma esfingomielinasa condiciona destrucción de las plaquetas y consumo de factores de coagulación, con el consecuente síndrome hemorrágico (3)(4)(5).

Las alteraciones e inflamación del endotelio vascular pulmonar condicionan fuga de líquido extracapilar y neumonitis, con alteraciones en el índice proteico plasma-linfa (Figura 10).

Figura 10

Cambios pulmonares radiográficos en paciente masculino de 65 años que cursó con loxoscelismo sistémico; después en la forma de neumonitis a los seis días de iniciadas las lesiones dérmicas.

Fotos: Dra. Ma. del Carmen Sánchez Villegas.



La expresión clínica se clasifica como local y sistémica, pero su comportamiento o gravedad se clasifica como:

- **Loxoscelismo leve.** Cuando el caso corresponde a una úlcera dermonecrótica única de dimensiones variables, sin afectación sistémica.
- **Loxoscelismo moderado.** Cuando el caso registra una zona de necrosis de dimensiones variables, una o más úlceras dermonecróticas, pero que presentan signos de gravedad como hipotensión, leucocitosis superior a 15 000 leucocitos por campo, elevación de creatinina sérica o consumo de factores

de coagulación. Esto sin desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica.

- **Loxoscelismo severo.** Cuando, además de la forma dermo-necrótica, con úlcera única o varias lesiones en el sitio de la mordedura o contralaterales, se presenta afección de anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, falla respiratoria, edema cerebral, insuficiencia hepática.

Esta es una clasificación que aparece en una publicación del 2004, de las doctoras Dinardo Luna y González en Brasil, con la cual la autora está de acuerdo. En algunos casos cuya situación es grave es evidente el comportamiento clínico, pero no completa todo el complejo de loxoscelismo sistémico, el cual en ocasiones hemos denominado arbitrariamente intermedio, por ello es importante mencionar en este apartado tal clasificación. (Figura 11.)



Figura 11

Evolución (de seis días) de un proceso de loxoscelismo local de expresión clínica extensa en miembro pélvico izquierdo, sin repercusiones sistémicas en un paciente de 27 años de edad.

Fotos: Dra. Ma. del Carmen Sánchez

Las lesiones anatomopatológicas de una biopsia en loxocelismo muestran (Figura 8):

- Dilaceración dermoepidérmica.
- Vacuolización de la capa basal de la E .

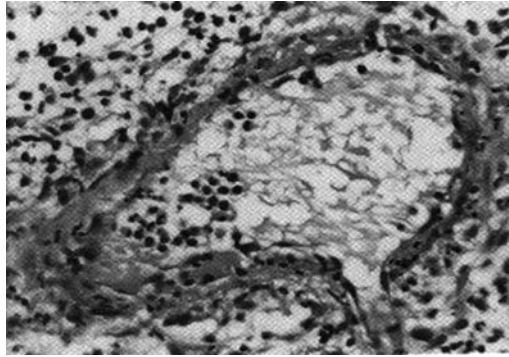
Anatomopatología

- Acumulación de líquido en la unión D.E .
- Trombosis de pequeñas arteriolas.
- Hemorragias.
- Licuefacción dérmica.
- Infiltración leucocitaria de leucocitos polimorfonucleares.

Figura 12

Corte anatomopatológico que muestra lesiones generadas por loxoscelismo, donde se distingue infiltración de leucocitos polimorfonucleares; trombosis de pequeñas arterias.

Foto tomada de:
Sams Hunter MD. Necrotic Arachnidism. *Continuing Medical Education* 2000, 44,4. Chile.



Diagnóstico

El tratamiento de estos pacientes incluye efectuar un adecuado ejercicio clínico de interrogatorio, semiología, exploración física para establecer un posible diagnóstico, además de identificar el estado de evolución del paciente para poderlo clasificar como local o sistémico.

A continuación se presentan los indicadores indirectos de diagnóstico.

Identificación del arácnido

La identificación del arácnido asociado con las lesiones es un apoyo epidemiológico de gran ayuda para documentar la intoxicación; sin embargo, en los pacientes atendidos por la autora, esto nunca ocurre. Ya sea porque el paciente mata de inmediato a su agresor o porque el arácnido se desplaza rápidamente y es difícil capturarlo, en muchas ocasiones no se sospecha la mordedura, porque el accidente pasa inadvertido.

Conformación morfológica de las lesiones

Se cuenta solamente con los elementos de la clínica, construyendo el toxosíndrome característico de una placa livedoide; es decir, una mácula, enrojecida, que forma una ampolla hemorrágica, rodeada de una zona violácea, y en su periferia enrojecimiento, aumento de temperatura, adenitis periférica, incapacidad fun-

cional, dolor intenso, urente que no mejora con analgésicos, y progresivamente úlcera dermonecrótica en sacabocado.

Se establecen pruebas indirectas de actividad de esfingomielinasa y de respuesta inflamatoria sistémica.

En los casos graves presenta anemia hemolítica, con descenso ostensible del valor de la Hb, con prueba de Coombs directa positiva.

El valor de los leucocitos puede alcanzar cifras de hasta 60 000 leucocitos con franco predominio de segmentados; además de que puede verificarse consumo de plaquetas con descenso del valor de las mismas.

Puede identificarse prolongación de los tiempos de coagulación, y característicamente fibrinógeno elevado de 3 a 5 veces o más sobre su valor normal.

De acuerdo con el comportamiento clínico; es decir, si la forma es local, no existirán alteraciones metabólicas traducidas en la química sanguínea, pero si la forma es grave o sistémica, se espera incremento en el valor de azoados, de las pruebas de función hepática, incluida la bilirrúna indirecta, en el caso de hemólisis.

En el caso de Loxoscelismo sistémico, se espera encontrar proteinuria y hematuria.

Siempre debe documentarse el desarrollo de gérmenes en estos tejidos con lesiones cruentas, que justifiquen el uso de los antibióticos.

Una biopsia de las zonas inflamadas, enrojecidas, periféricas a la úlcera, para demostrar las zonas de trombosis arteriolar, venular, daño en el endotelio y la intensa infiltración de leucocitos polimorfonucleares.

Hasta el momento en nuestro medio no se cuenta con una prueba diagnóstica confirmatoria en medios biológicos para detectar la presencia de esfingomielinasa. En otros países de Sudamérica y de Estados Unidos de América se desarrollan pruebas en piel y cabello de las zonas afectadas para detectar el producto tóxico.

Se describen pruebas inmunológicas por ELISA para tal efecto –sin que existan resultados contundentes–, en busca de determinaciones en el líquido seroso de las lesiones, plasma del paciente; tejido de biopsia, en busca de esfingomielinasa.

Laboratorio

Biometría hemática completa

Coagulación

Química sanguínea

Examen de orina

Cultivos

Biopsia

En México, el Instituto de Biotecnología de la UNAM tiene un grupo de trabajo encabezado por el Dr. Alejandro Alagón, el cual ha desarrollado una prueba inmunológica por ELISA, en humanos, por medio del estudio de frotis de piel periférica a las lesiones sospechosas. Este será un punto de apoyo determinante para documentar los casos, ya que existen hasta 25 padecimientos para establecer diagnóstico diferencial de loxoscelismo, y esta prueba podría mejorar el pronóstico de los pacientes, ya que a la brevedad posible se podrían instalar las medidas específicas con mayor seguridad. Se cuente o no con una prueba, ante un caso de sospecha clínica, inicie el tratamiento de soporte en forma inmediata.

Diagnóstico diferencial

Existen diversos padecimientos con los cuales efectuar el diagnóstico diferencial: a continuación se señalan los más frecuentes.

Diagnósticos diferenciales de loxoscelismo

Síndrome de Stevens-Johnson.	Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Enfermedad de Kawasaki	Úlcera del diabético
Periarteritis nodosa	Infecciones piógenas
Enfermedad de Takayauzu	Herpes simple o zóster
Leucemia, linfoma	Prurigo por insectos
Calcifilaxis	Traumatismos
Granulomatosis de Wegener	Cuerpos extraños
	Celulitis
Púrpura fulminante	Gangrena
Vasculitis leucocitoclástica	
Trombosisvenosa profunda	

Respecto del tratamiento, este rubro ha tenido diversas controversias; se han utilizado desde esteroides, antihistamínicos, descargas eléctricas en la región afectada, dapsona, oxígeno hiperbárico, pero hasta el momento en nuestro país no se cuenta con un antiveneno para el control de este tipo de casos.

Tratamiento

Dapsona es la 1,4 diaminodifenilsulfona, un fármaco ampliamente utilizado en dermatología para el control de diversos padecimientos, incluida la lepra. Fue propuesto por King y Ress en 1983, en EUA, para el tratamiento de loxoscelismo, bajo el principio de que actúa regulando la actividad de los leucocitos polimorfonucleares y disminuye el ataque de los neutrófilos; inhibe la acción de la peroxidasa ácida sobre los tejidos; inhibe la formación de radicales libres y el hipoclorito ácido; estabiliza las membranas lisosomales; y disminuye la viscosidad de los glicanglicanos.

Farmacológico

Dapsona

Se administra por vía oral a razón de 50 mg cada 12 h en adultos y, en niños, de 1 a 2 mg/kg/día/VO durante 10 días, que es el periodo durante el cual se estima activo el proceso inflamatorio.

Durante un periodo de 12 años, en el Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, se ha utilizado este medicamento, como terapia de soporte en los pacientes con sospecha de loxoscelismo, ante la situación de que no se cuenta con un antiveneno específico para neutralizar la acción de la enzima tóxica. Los resultados obtenidos han sido adecuados, exclusivamente para las formas locales; es decir, la progresión de las lesiones en cuanto a su extensión en superficie se controla en las primeras 24 h, no así en profundidad; pues durante 10 días, la lesión se profundiza, abarcando la piel y el tejido celular subcutáneo. Tampoco controla el dolor, que se mantiene latente durante las primeras 72 h de evolución (figuras 13, 14 y 15).

Este medicamento no tiene acción alguna sobre la forma sistémica y se encuentra la desventaja de que en individuos susceptibles, que congénitamente carecen de la enzima glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, al contacto con dapsona desarrollan metahemoglobinemia, tomando una coloración azulada de piel y conjuntivas, que obliga a suspender el medicamento o utilizar ácido ascórbico durante 10 días para regular las reacciones de

óxidorreducción de la hemoglobina, ya que está bien demostrado que, si el medicamento se suspende, la progresión de las lesiones se incrementa.

Las otras precauciones que se deben tomar son el hecho de que estos pacientes, de manera concomitante a desarrollar meta-hemoglobinemia, presentan hemólisis, lo que se puede confundir con el mismo padecimiento y pensar que el paciente está desarrollando hemólisis por la intoxicación, cuando en realidad está hemolizando por la acción del medicamento.

Puede desarrollarse leucopenia, agranulocitosis e insuficiencia renal aguda, por lo que estos parámetros de afección se deben monitorizar muy de cerca.

Así los pacientes pueden tener un proceso activo entre 10 a 12 días, con la terapia de soporte, y pueden requerir hasta 12 semanas o meses para recuperarse totalmente de una úlcera dermonecrotica.

Existen otras recomendaciones, como el uso de antibiótico del tipo de la dicloxacilina, inmovilización del área afectada, curación local diaria y monitorización del laboratorio cada 24 h.

Figura 13

Dapsone, diaminodifenil-sulfona. Terapia de sostén con respuesta útil y efectiva en el tratamiento de loxoscelismo local. Se muestra su presentación farmacológica.



((T3)) Esteroides

Prednisona a una dosis de 1mg/kg, sin rebasar 50 mg al día durante seis días. El uso de esteroides es motivo de controversia; sin embargo, si consideramos que el proceso de loxoscelismo consiste en una afectación vascular, propiamente una vasculitis,

agresión directa al endotelio, el esteroide ejerce un efecto directo a este nivel, de protección de membrana y en la regulación de la respuesta de los leucocitos polimorfonucleares. En los pacientes con loxoscelismo local tratados en el Centro Médico Nacional "la Raza" hay evidencia clínica, en un periodo de 12 años, con un control adecuado de la inflamación periférica a la lesión. Hay referencias bibliográficas de adecuada evolución en los pacientes que sólo han recibido esteroides; existen reportes en la literatura en los cuales en una serie de pacientes estudiados en Argentina, en 1999, que fueron tratados sólo con esteroides sin considerar dapsona, y tuvieron una resolución adecuada (6)(7)(8).

Por otra parte, se presenta el caso de un paciente masculino de siete años de edad, proveniente de la zona Norte de la Ciudad de México, en octubre del 2004, con tres días de evolución, tratado con diagnóstico de una celulitis. No documentó un arácnido, pero presentaba una placa livedoide en el pie izquierdo en la cara dorsal, con zona amplia de inflamación, con intenso dolor.

Al ingreso, sus exámenes de Laboratorio destacaron la presencia de:

- Hb de 13 g.
- Leucocitos: 32 000.
- Creatinina: 2.4 g.
- Mb metahemoglobina de 18%.

El paciente fue tratado como caso de probable loxoscelismo con aporte suficiente de soluciones: antibiótico tipo cefotaxima, Dapsona a razón de 2 mg/kg/día, vía oral, hidrocortisona a 5mg/kg cada 6 h en los dos primeros días de estancia en el servicio.

Tuvo el inconveniente de presentar metahemoglobinemia, hasta de 18% de metahemoglobina, siendo necesaria la administración de ácido ascórbico intravenoso durante todo el tratamiento con dapsona, que fue de 10 días. Se atribuyó el hecho a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Incluso presentó un descenso de Hb hasta de 8 g, atribuible al uso de dapsona. No hubo descompensación hemodinámica; no se transfundió paquete globular.

Dentro de las primeras 24 h de tratamiento de soporte se observó el control en la progresión de las lesiones en las primeras 24 h; mientras que el control del dolor se logró hasta las

36 h posteriores a la instalación del tratamiento. Sin embargo, el tratamiento se mantuvo durante 10 días, hasta que se dieron muestras de estabilización de inflamación, presentándose el caso a cirugía reconstructiva pediátrica, que al revisar la zona afectada encontró abundante tejido graso en licuefacción que tuvo que remover. Con lo anterior se demuestra que el empleo de dapsona, si bien limitó el proceso de extensión, no lo hizo así en profundidad. Se colocó un injerto de manera prematura, el cual se necrosó; el tejido desarrolló contaminación con germen grampositivo y posteriormente se mantuvo por varias semanas (ocho) en curación cada tercer día, con un cierre por segunda intención. Con ello el paciente quedó sin secuelas para la marcha, con una cicatriz en la cara externa del dorso del pie izquierdo. (Figura 14.)

Figura 14.

Paciente masculino de siete años, con diagnóstico de loxoscelismo moderado, con lesiones extensas locales y algunos indicadores de gravedad, como leucocitosis de 32 000. Fue tratado con esteroides y dapsona y con intervención quirúrgica y colocación de injerto. Foto: Dra. Ma. del Carmen Sánchez Villegas.



Con éstos se cubrirán los espectros de gérmenes que colonizan la piel; las áreas lucen cruentas, seriamente afectadas y con facilidad de colonizarse con bacterias de predominio grampositivo, por lo que se utilizan antibióticos como dicloxacilina, cefotaxima, entre otros, previa toma de cultivos.

Antibióticos

Durante las primeras 72 h de evolución, el dolor se presenta en forma intensa, en las formas intermedias o moderadas y graves, el dolor está latente tres días. Lo refieren tan intenso como si un hueso se rompiera, no mejora ni con los analgésicos opioides, pero están indicados paracetamol, metamizol siempre y cuando no se encuentren datos de hipotensión arterial; tramadol, derivados opioides. Deberán restringirse el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), porque intervienen en el consumo de factores de coagulación y la agregación plaquetaria.

Analgésicos

En los casos complicados de loxoscelismo sistémico, el paciente deberá recibir un apoyo adecuado de líquidos, antibiótico sistémico, esteroide, plasma, plaquetas, vigilancia de la función renal y hepática. Incluso podría requerir diálisis peritoneal; en este tipo de casos se ha llegado a administrar dapsona; se ha observado cómo la necrosis local se estabiliza, no así el proceso de afectación multiorgánica.

En nuestro medio no contamos con un apoyo de biológico, antiveneno específico, que será el único tratamiento que pueda frenar la acción de esfingomielinasa. Se sabe del desarrollo de antivenenos de segunda generación, sintetizados en EUA, Perú y Brasil, de acción monovalente, para una especie de araña *Loxosceles*.

Antiveneno

En México, el Instituto Bioclon y el Instituto de Biotecnología de la UNAM, han desarrollado un antiveneno de cuarta generación a partir de la clonación *in vitro* de las esfingomielinasas de *Loxosceles laeta*, *reclusa* y *boneti* de México para la síntesis de un liofilizado libre de albúmina, que sea el tratamiento específico de estas intoxicaciones y pueda abatir la morbimortalidad por esta intoxicación en nuestro país.

Cabe mencionar que en el caso de loxoscelismo sistémico, con zonas grandemente afectadas por necrosis, la primera intención del médico a cargo es considerar la amputación quirúrgica de la zona; sin embargo, aun posterior a la amputación, esta reacción

Quirúrgico

en cadena no mejora y el daño sistémico se perpetua; así que, de primera elección, no se considera la amputación como remedio definitivo. Y la escisión quirúrgica de la zona no termina el proceso activo de la intoxicación, sea local o sistémico, y la intervención prematura desde el punto de vista quirúrgico estimula localmente la inflamación, disminuye la formación de tejido de granulación y retrasa la cicatrización adecuada de las lesiones.

La aplicación de injertos deberá efectuarse una vez que haya concluido la inflamación, situación que se observa a las 4 o 6 semanas de concluido el periodo activo de la intoxicación. Aun así, una vez que se resuelve la intoxicación, se observa gran número de fracasos con injertos necrosados y tejidos infectados, según la experiencia del CMN "La Raza". De esta manera, el paciente estabiliza sus condiciones de soporte de vida; el segundo reto más importante es la reparación de las heridas, para rehabilitarlas de forma adecuada, por lo que puede y se propone iniciar con material de apósitos hidrocoloides para limitar la inflamación y favorecer el tejido de granulación.

Es cierto que después el paciente deberá ser sometido a revisiones subsecuentes del cirujano plástico para la reconstrucción de zonas afectadas. Y este puede ser un proceso muy largo. De semanas o meses.

El uso de oxígeno hiperbárico se ha utilizado considerando la falta de tratamientos específicos. Svendsen trató una serie de seis pacientes con oxígeno hiperbárico; reportó mejoría muy significativa en todos los casos.

La acción del oxígeno hiperbárico consiste en inactivar el sulfhidrilo que contienen las enzimas tóxicas de *Loxosceles*; además de que el depósito de grandes cantidades de oxígeno en el área afectada puede estimular la angiogénesis, formación de fibroblastos y la destrucción de bacterias por los leucocitos.

Sin embargo, el tipo de pacientes debe seleccionarse cuidadosamente para evitar complicaciones de barotrauma ótico o pulmonar, así como considerar contar con el recurso en el área donde se labore para entonces proponer este tratamiento. Se debe considerar que ningún paciente con forma sistémica, en condiciones de inestabilidad hemodinámica y neurológica, podrá ingresar a una cámara de oxígeno hiperbárico; por tanto, el recurso podrá considerarse para rehabilitar las lesiones cruentas y para limitar la necrosis en pacientes estables.

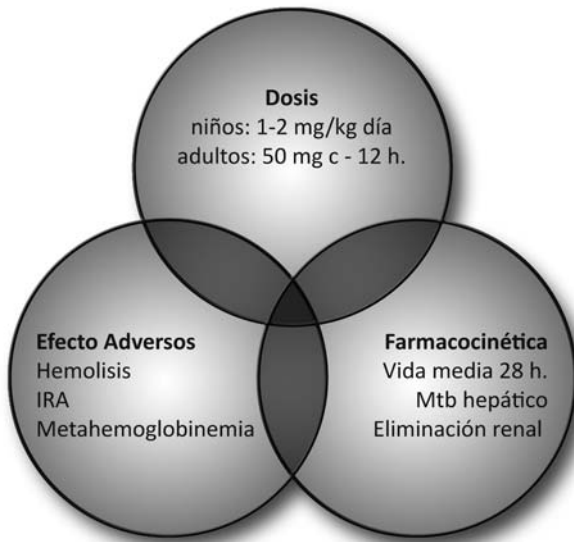


Figura 15

El medicamento no es inocuo. Sus efectos adversos, como metahemoglobinemia, insuficiencia renal aguda, leucopenia deben monitorearse estrechamente.

Referencias

1. Registro de Asistencia de Pacientes al Servicio de Urgencias Pediatría del Hospital "Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, 1995, 2003.
2. Álvarez del Toro, Arañas de Chiapas. Universidad Autónoma de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, México, 1992.
3. Better Richard, Bites and Sting of medically important venomous Arthropods. *International Journal of Dermatology* 1998, Vol. 37, pp. 481-96.
4. Kamala D. Patel, The necrotic venom of the Brown Recluse Spider Induces Dysregulated Endothelial Cell-Dependent Neutrophil Activation. The American Society for Clinical Investigation. Inc. 1994, Vol 94(2). pp. 631-42.
5. Jim Phd Cacy; The Clinical Characteristics of Brown Recluse Spider Bites Treated by Family Physicians. *The Journal of Family Practice* 1999. Vol. 48 (7). pp. 536-42.
6. Schenone Hugo, Rubio Santiago. Loxoscelismo en Pediatría. Región metropolitana de Chile. *Rev Chil Pediatr* 2001. Vol. 2. pp. 100-9.
7. Sams Hunbter. Loxoscelismo. *The New England Journal of Medicine* 1999, Vol. (7). pp 5336-542.
8. A Christian R. Thom Tomaszewski y Sephen. Empleo del oxígeno hiperbárico en toxicología. Conceptos y controversias en toxicología. *Clínicas de Medicina de Urgencia*. 1994; 4: 461,479.

Farmacocinética básica del tratamiento con antivenenos

Carlos Sevcik, Gina D'Suze

Laboratorio de Neurofarmacología Celular, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

Autor de correspondencia:

Carlos Sevcik

Laboratorio de Neurofarmacología Celular

Centro de Biofísica y Bioquímica, IVIC

Apdo. 21827, Caracas 1020-A, Venezuela

Dirección electrónica: csevcik@ivic.gob.ve (oficina);

carlos.sevcik.s@gmail.com (privada).

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia la absorción, distribución y disposición (eliminación) de los medicamentos en el o del cuerpo; es fundamental para determinar la dosis que se debe utilizar. La concentración del fármaco en la sangre, que produce el efecto deseado (*biodisponibilidad del medicamento*), no sólo depende de la dosis (cantidad), sino también de la vía mediante la cual se administra (oral, endovenosa, intramuscular, etc.), la concentración que se administra y los mecanismos mediante los cuales el medicamento se destruye o se elimina en el sitio de administración y en el organismo en general. Los fármacos constituidos por proteínas (como son los antivenenos) se destruyen en el aparato digestivo; lo mismo ocurre con los medicamentos que no toleran medios ácidos o alcalinos. Otros no pasan a través de la mucosa intestinal o pasan con facilidad variable, según sus características. La presentación del fármaco

Introducción

también afecta su biodisponibilidad. Dos formulaciones aparentemente iguales del mismo medicamento pueden determinar biodisponibilidades distintas, lo cual depende de cómo y dónde se desintegra una tableta (1), qué clase de cristales la constituyen, qué forma tienen las partículas de una suspensión, con cuál alimento se ingieren, etcétera.

Este capítulo se limitará, por razones de espacio y objetivos, a la farmacocinética de los venenos y antivenenos de especies animales ponzoñosas de América, para los cuales hay información disponible.

Algunas definiciones preliminares

El “tamaño” de las moléculas

¹ En honor al científico italiano del siglo XIX, Amedeo Avogadro.

² Por razones de brevedad “aproximadamente” se abreviará desde ahora con el símbolo “ $\approx$ ”, o sea, el número de Avogadro es $\approx 6 \times 10^{23}$ moléculas.

El tamaño de las moléculas varía mucho. Una manera de expresarlo es su llamado peso molecular (PM). El peso molecular se expresa como cuántos gramos de la sustancia en cuestión contienen cierto número de moléculas; éste es el llamado *número de Avogadro*;¹ es decir, aproximadamente² 600.000.000.000.000.000.000 o, abreviado, $\approx 6 \times 10^{23}$ moléculas. Un número de Avogadro de moléculas de cualquier cosa se denomina *mol*. A cada gramo que pesa un mol de cualquier sustancia se le denomina *Dalton* (Da).

El peso de un mol de sal común, o cloruro de sodio, es ≈ 58 gramos o ≈ 58 Da, algo así como unas 5 o 6 cucharadas de sal. El azúcar común es ≈ 360 Da, por lo que en una bolsa de azúcar de 1 kg hay algo menos de tres pesos moleculares de azúcar. O sea, que una molécula de azúcar es como 6,2 veces más grande (en realidad más pesada) que una molécula de sal común. Del mismo modo, una molécula de agua tiene un peso molecular de unos ≈ 18 Da ($\approx 3,2$ veces menor que la sal y ≈ 20 veces menor que el azúcar). Por ello, cuando tomamos un vaso de agua nos bebemos $\approx 9.375.000.000.000.000.000.000$ o $\approx 9,4 \times 10^{24}$ moléculas de agua: una cantidad enorme. ¡Menos mal que el agua es una molécula pequeña! Algunas moléculas son muy grandes y pesan miles o millones de gramos por cada peso molecular; para hacer estas cantidades más manejables 1.000 Da se abrevia 1 kDa (se lee un *kilo* Dalton), y 1.000.000 Da se abrevia 1 MDa (que se lee un *mega* Dalton).

Las reacciones entre moléculas

Cuando dos o más moléculas se encuentran se pueden unir entre ellas y formar nuevas y diferentes sustancias. A estas transfor-

maciones se les denomina *reacciones químicas*. Se dice que las moléculas *reaccionan entre sí*. A veces las moléculas que reaccionan se unen sólo temporalmente y al separarse vuelven a ser las mismas moléculas originales (reaccionan *reversiblemente*), pero en otras ocasiones no se separan más, a menos que un factor externo las obligue (reaccionan *irreversiblemente*), o se separan pero para formar moléculas distintas de las que reaccionaron originalmente (ocurre una *transformación química*).

Las toxinas nos afectan porque reaccionan con nuestro cuerpo. La reacción de una toxina con nuestro cuerpo puede ser de cualquiera de las tres clases descritas en el párrafo anterior: reversibles, irreversibles o que provocan transformaciones químicas de las moléculas de nuestro organismo.

Amedeo Avogadro (2) hizo el interesante descubrimiento de que para *cualquier* gas, a una presión y temperatura previamente fijadas, un mol ocupa siempre el mismo volumen. A la presión atmosférica del nivel del mar (1 bar) y a una temperatura de 0 °C, un mol de cualquier gas ocupa siempre el mismo volumen: $\approx 22,7$ litros. Lo cual quiere decir que, sin importar de cuál gas se trate, todas las moléculas de gas ocupan el mismo volumen. Aquí encontramos otra definición útil: *la concentración*. Podemos definir la concentración de una sustancia como la "cantidad" de sustancia que hay en una unidad de volumen (por ejemplo un litro [L]). Si por "cantidad" de sustancia se toma el número de moléculas, todos los gases, en las condiciones definidas arriba, tendrían la misma concentración. Sin embargo, contar moléculas es difícil, y, usualmente, *concentración* se define en términos de la masa de sustancia en una unidad de volumen (gramos en un litro, por ejemplo).

La concentración es importante por que cuanto tanto más alta sea, tanto más fácilmente se podrán encontrar las moléculas y reaccionar entre ellas. En un ser vivo eso significa que tanto más alta la concentración de las moléculas de una droga o de una toxina en su interior, tanto más fácil será que reaccionen con las moléculas del organismo vivo en un tiempo corto. Entonces, tanto mayor será el efecto que la droga o toxina produce en ese organismo.

Se suele llamar *dosis* a la cantidad de una droga o toxina que se administra a un ser vivo. Como el volumen de cada organismo es limitado, la concentración de droga en el organismo dependerá de la dosis administrada. Las toxinas, cuyo efecto depende de la

La concentración
de las moléculas

concentración que éstas alcanzan en el organismo, dependerán de la dosis administrada; a éstas se les llama *dosis-dependientes*. Para determinar la dosis-dependencia usualmente hace falta establecer el *tiempo de exposición* del organismo a la droga. Si ésta se administra de modo (más o menos) continuo, el tiempo de exposición dependerá fundamentalmente del tiempo durante el cual estaremos administrando la droga. Dependerá también, sin embargo, del modo como la droga se dispersa en el organismo, a partir del sitio de administración y del modo como se elimina del organismo. En algunos casos la eliminación es más o menos pasiva, por ejemplo, a través de la orina, el aire exhalado al respirar, el sudor, las heces, etc. Por ello es que el aliento cambia de olor cuando se bebe alcohol o se come ajo o cebolla, o la orina cambia de olor o color con ciertos medicamentos o alimentos.

Otras moléculas no se eliminan con tanta facilidad del organismo por las vías antes mencionadas y son destruidas activamente por éste, por medio del hígado por ejemplo. Las moléculas de peso molecular alto no se eliminan de forma pasiva y deben ser destruidas o degradadas de manera activa. Al proceso de destrucción activa se le llama *catabolismo* y puede ser muy complejo.

Relación molar y las reacciones entre moléculas

Las moléculas son las unidades que determinan las propiedades de una sustancia. Si bien las propiedades de las moléculas dependen de sus átomos constitutivos, las propiedades de estos átomos suelen ser bastante distintas cuando están solos, de las propiedades que tienen cuando conforman una molécula. Como las unidades que son, las moléculas se pueden comprender como "números enteros" en una reacción química: una molécula reacciona con una o más moléculas iguales o distintas de ella, pero no con media molécula o con tres moléculas y media, por ejemplo. Excepción de esta regla son ciertos casos donde una o varias moléculas se fragmentan previamente y sus fragmentos reaccionan después. Obviaremos intencionalmente estos casos en nuestra discusión.

Con la salvedad hecha al final del párrafo anterior, quizás resulte evidente el hecho de que si un mol contiene un número fijo de moléculas, las concentraciones se pueden expresar como moles en un volumen unitario: moles en un litro. Esta concentración se denomina *concentración molar* y es más útil que la expresión de gramos/L, por decir algo. Un mol en un litro corresponde a la

llamada concentración molar de un *Mol* (así, con *mayúscula*, se abrevia M).

La concentración molar nos independiza del peso molecular de las drogas o las toxinas a la hora de expresar su *potencia* para producir un efecto. Mientras menor sea la dosis molar que produce un efecto, tanto más *potente* se dice que es la droga. Aquí es donde las toxinas constituyen una categoría extraordinaria por lo extremadamente bajas que sus concentraciones molares suelen ser cuando las toxinas producen sus efectos. Por la potencia de las toxinas se ha hecho necesario introducir la nomenclatura presentada en la Tabla 1.

Fracción	Nombre	Abreviatura
1 mol/L	1 Molar	1 M
0,001 mol/L	1 mili Molar	1 mM
0,000.001 mol/L	1 micro Molar	1 μM
0,000.000.001 mol/L	1 nano Molar	1 nM
0,000.000.000.001 mol/L	1 pico Molar	1 pM
0,000.000.000.000.001 mol/L	1 femto Molar	1 fM

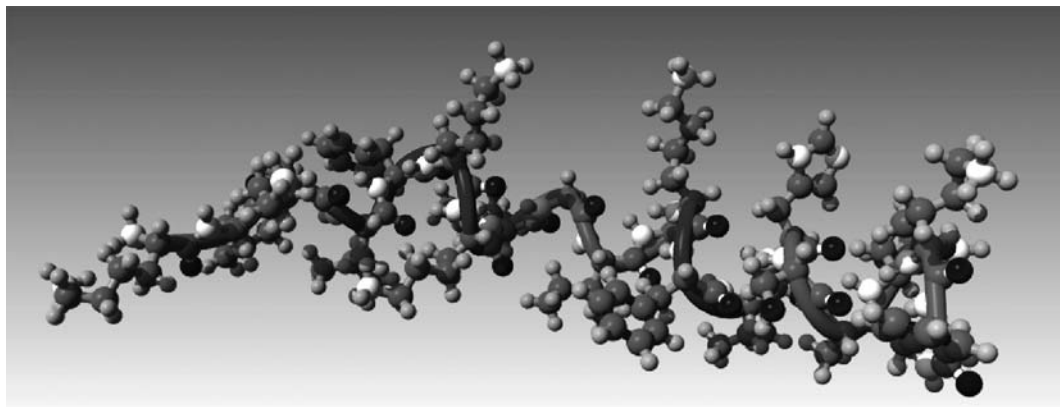
Tabla 1
Nomenclatura usual de las concentraciones molares de toxinas usadas para expresar sus concentraciones activas y su potencia.

Una clase de molécula constituyente de los seres vivos son las proteínas. Éstas son, usualmente, cadenas de una clase especial de moléculas llamadas *aminoácidos* (AA), que se conectan entre sí mediante una unión especial llamada *enlace peptídico*. Las proteínas relativamente pequeñas (PM menor de unos 20 kDa) se denominan *péptidos*; esta definición es algo arbitraria. La estructura de un péptido pequeño (20 AA) se muestra en la Figura 1. Las proteínas pueden estar formadas por grupos de péptidos, llamados *subunidades*. Y las proteínas, especialmente las proteínas grandes, pueden tener partes que cumplen funciones especiales, denominadas *dominios funcionales*. Se dice que la proteína más grande del cuerpo humano es la *titina*, que existe en los músculos, pesa ≈3 MDa y se compone de 34.350 AA (3). Un mol de titina pesa unos 2.993 kg, ¡algo así como dos automóviles!

Los aminoácidos,
las proteínas y los péptidos

Figura 1.

Ejemplo de un péptido compuesto por 20 aminoácidos.



Se trata de un péptido capaz de matar bacterias, un posible antibiótico. Este péptido fue sintetizado químicamente, su secuencia de aminoácidos es un híbrido de secuencias que ocurren en forma natural en *Hyalophora cecropia* (polilla) y *Xenopus laevis* (rana africana). La masa de este péptido es 2,4 kDa y tiene una carga eléctrica de +9. Visualización, construida con base en el motivo 1 del archivo 1f0g del Protein Data Bank (22).

Características de los venenos naturales

Como las dosis molares también suelen ser muy pequeñas, las fracciones de mol se manejan con una nomenclatura similar a la usada para concentraciones molares y 0,001 mole se abrevia 1 mmole, 0,000.001 sería 1 μ mole, y así, sucesivamente. En las unidades expresadas en la Tabla 1, por ejemplo, la tetrodotoxina, una toxina paralítica aislada de los peces globo, ejerce su efecto en concentraciones de 5 nM. La toxina botulínica antes mencionada mata a la mitad de los animales que reciben 1 ng/kg (nanogramo/kilogramo) o 0,000.000.001 g/kg o 1×10^{-9} g/kg (4), lo cual equivale a 6 fmoles/kg Entonces, si un humano pesara 70 kg en

promedio y hubiera 5.000 millones de ellos, bastarían 350 g, uniformemente dosificados, para reducir la humanidad a la mitad. No es de extrañar que la toxina botulínica haya sido considerada una potencial arma química.

Los venenos naturales son mezclas de moléculas orgánicas de estructura muy diversa; en muchos casos son mezclas de péptidos o proteínas. Sin importar su naturaleza química, las moléculas biológicas tóxicas se denominan *toxinas*. Los venenos naturales que se inoculan de forma activa (por mordedura, aguijoneadura o cualquier otro mecanismo) a una presa o víctima se denominan, en castellano, *ponzoñas*.

El tamaño de las toxinas varía entre unos 100 y 150.000 Da, pero la mayoría de las potentes toxinas está por debajo de 40 kDa. En el caso de animales ponzoñosos, como las serpientes elápidas (las cobras y las corales) e invertebrados como los insectos, los artrópodos y animales marinos, tales como las medusas, caracoles y ciertos peces, el peso molecular de las toxinas capaces de dañar a los humanos es menor de 10 kDa. Las toxinas más grandes son proteínas de origen bacteriano de unos 150 kDa; las botulinas A, B, C, D, E y F, producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*, y la toxina tetánica o tetanospasmina, producida por *Clostridium tetani*.

Las dos estrategias específicas que se han usado para prevenir o eliminar el efecto de los venenos naturales son las vacunas y las antitoxinas (antiveninas o antivenenos) específicas. Las vacunas inducen inmunidad contra las toxinas al producir anticuerpos específicos en las posibles víctimas. Esto se hace con toxinas modificadas de modo que pierdan su toxicidad pero no la de inducir la producción de anticuerpos (los llamados toxoides) o con fracciones de las toxinas, con los epítopes inmunogénicos (las partes que producen inmunidad) de las moléculas, expresadas luego en microorganismos para masificar su producción. Las antitoxinas son anticuerpos o fracciones de anticuerpos purificados, producidos en animales inoculados con dosis subletales de las toxinas, de forma repetida, hasta que desarrollan una elevada inmunidad (se hiperinmunizan) contra la toxina o el veneno. Estos anticuerpos o sus fracciones se administran luego a la víctima de un envenenamiento, no para inmunizarla sino para neutralizar las toxinas que recibió.

Características de los antivenenos

A primera vista la vacunación parece el método ideal para proteger, ya que va en la línea de la medicina preventiva. Si el paciente se encuentra bien inmunizado no tiene que preocuparse por el emponzoñamiento más allá del trauma mecánico (y la posible infección) y psíquico de la mordedura o el piquete. El problema es que las vacunas tienen sus propios riesgos, que pueden no ser triviales y deben ser, y no siempre son, mucho menores que el de ser emponzoñado o envenenado. En otro sentido, aun cuando una vez emponzoñado el riesgo puede ser muy alto, desde un punto de vista médico-sanitario no se justifica vacunar, ni económicamente ni desde el punto de vista de la seguridad del paciente, si la probabilidad del emponzoñamiento es baja. Otro problema es que para muchos emponzoñamientos y envenenamientos la vacuna no existe, y quizás no exista nunca. Por las razones expuestas se vacuna contra el tétanos, que causa 50% de mortalidad y se contrae con facilidad después de una herida penetrante cerrada o después de lesiones anfractuosas y masivas, pero no se vacuna contra el botulismo, donde, en ausencia del riesgo militar de la guerra bioquímica y el terrorismo, la probabilidad de envenenarse es sumamente baja. Por ello, las antitoxinas son la herramienta más usada contra los envenenamientos y emponzoñamientos por toxinas.

Las antitoxinas en uso moderno son inmunoglobulinas G (IgG) producidas en animales hiperinmunizados, altamente purificadas y habitualmente modificadas para eliminar que ocurra el temido choque anafiláctico. En la Figura 2 se muestra una reconstrucción de la IgG humana y la modificación llamada usualmente $F(ab')_2$; el nombre sigue la nomenclatura inglesa "fraction antigen binding" o fracción ligadora de antígenos, ya que ésta es la parte de la IgG que reacciona con las toxinas y otros antígenos. La $F(ab')_2$ se obtiene tratando la IgG con una enzima llamada pepsina. Si en lugar de tratar con pepsina se trata con otra enzima llamada papaína, las dos mitades que constituyen la $F(ab)_2$ se separan y el resultado se llama $F(ab)$. El peso molecular de la IgG es de unos 150 kDa, la $F(ab')_2$ pesa como 100 kDa y la $F(ab)$ pesa aproximadamente 50 kDa.

De la discusión precedente se desprende que, con la salvedad de las toxinas bacterianas grandes, la IgG, el $F(ab')_2$ y el $F(ab)$ tienen pesos moleculares que pueden ser hasta 10 veces mayores que la mayoría de las toxinas potentes.

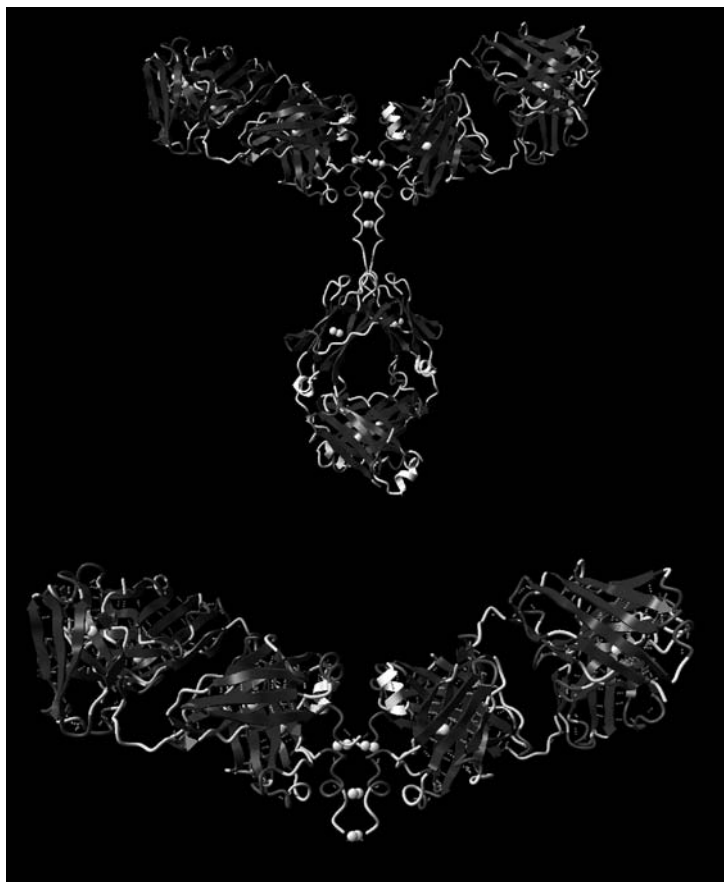


Figura 2

Reconstrucción de las estructuras terciaria y secundaria de la inmunoglobulina G y $F(ab')_2$ humanas.

La IgG completa está en la parte de arriba. Al remover enzimáticamente la llamada cadena Fc se transforma en $F(ab')_2$, que se ilustra en la parte baja de la figura. El peso molecular de la IgG es ≈ 148 kDa y su carga eléctrica es +17,26; la $F(ab')_2$ tiene una masa de ≈ 96 kDa y una carga de +11,99. Se muestra sólo un esquema de las estructuras secundarias y terciarias; se esquematizan como esferas los átomos de azufre que forman los llamados enlaces disulfuro que unen partes de las cadenas peptídicas de las moléculas.

Características de algunos venenos

Los venenos de las serpientes

En América existen dos grandes grupos de serpientes venenosas. El primero lo constituyen los vipéridos representados, en modo resaltante, por los géneros *Agkistrodon* ("cottonmouth", mocca-

sin, castellana, cantil), *Bothrops* (fer-de-lance, jaracacá, macaurel, mapanare, nauyaca), *Bothriechis*, *Crotalus* (cascabel) y *Lachesis* (bushmaster, cascabel muda, cuatro narices, cuaima, concha piña, matabuey, surucucu); sus venenos son fundamentalmente necrosantes y/o hemorragíparos, aun cuando entre los *Crotalus* suramericanos existen también fracciones de cierta neurotoxicidad (5). El segundo grupo pertenecen a la familia Elapidae, las cobras de América pertenecientes al género *Micrurus* (las corales) y en la costa del Pacífico de América, desde Ecuador (islas Galápagos) y al norte hasta Baja California y el Golfo de California, por la cobra marina de la familia Hydrophiidae, *Pelamis platurus*. Las serpientes del género *Micrurus* son notoriamente neurotóxicas y *P. platurus* es neurotóxica y mionecrótica (6). Independientemente de las variaciones entre sus efectos, los venenos de estas serpientes están compuestos de toxinas entre los 3 y 40 kDa.

Los venenos de artrópodos

Las arañas

Dos géneros de arañas son de particular riesgo para los humanos en América: las neurotóxicas viudas negras o marrones (capulinas en México) del género *Latrodectus* y las necrotizantes del género *Loxosceles*, llamadas reclusas. Las neurotóxicas *Latrodectus* inducen una liberación masiva de neurotransmisores y su efecto es producido por una proteína de 120 kDa denominada α -latrotoxina (7). La mordedura por *Loxosceles* produce lesiones necróticas locales, que pueden ser desde muy leves hasta graves, que requieren cirugía reconstructiva y, en los casos más extremos, pueden inducir la muerte del paciente; sus efectos se asocian con una enzima del tipo esfingomielinasa D, de aproximadamente 30 kDa (8,9,10).

Los alacranes o escorpiones

Dos géneros de alacranes son de particular riesgo para los humanos en América. El género *Centruroides*, que se extiende desde la costa del Pacífico en Colombia, Centroamérica, Norteamérica hasta Arizona, Nuevo México, Texas, Colorado y el sur de California, y en las islas del Mar Caribe hasta el Archipiélago de los Roques en Venezuela. Son productores de neurotoxinas que en algunas especies (*C. margaritatus*, *C. sculpturatus*, *C. noxius*, entre otras) pueden producir la muerte en menos de 2 horas (11). El otro género es *Tityus*, con más de 60 especies conocidas en Argentina, Brasil, Colombia, Trinidad y Tobago y Venezuela. Su vene-

no es neurotóxico, pero además induce una reacción inflamatoria generalizada que se manifiesta con máxima gravedad en forma de pancreatitis aguda, miocarditis y un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda a veces llamado edema agudo de pulmón por escorpionismo (12). El efecto del veneno de *Tityus* es de acción más lenta que el de *Centruroides*; en los casos graves la muerte suele ocurrir entre 8 y 24 horas después del emponzoñamiento. Aun así, sin el antiveneno específico administrado por vía intravenosa, en forma temprana y cantidad suficiente, el efecto tiende a hacerse irreversible después de unas 8 horas. Aun cuando se han descrito péptidos de más de 10 kDa (13,14) tanto en los venenos de *Centruroides* como de *Tityus*, las toxinas peligrosas para los humanos en ambos géneros están entre los 3 y 8 kDa.

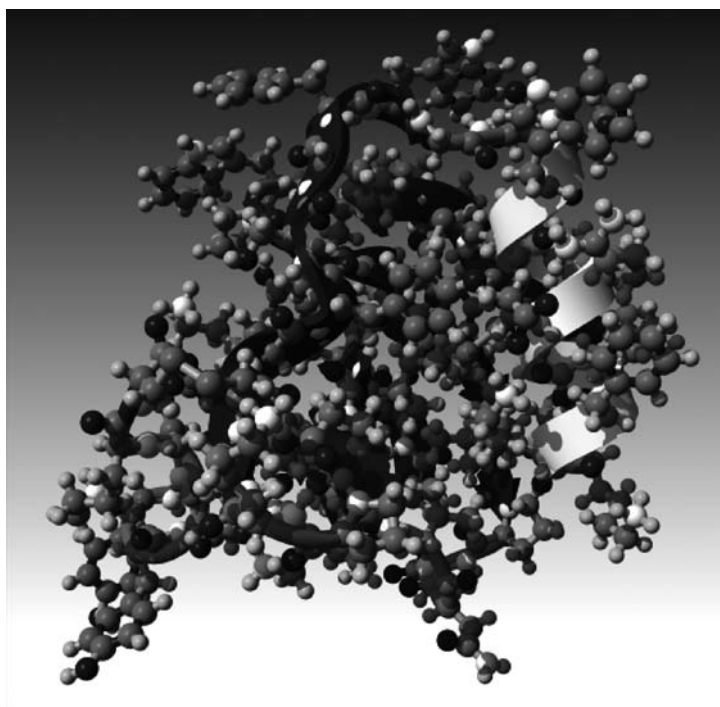


Figura 3

Reconstrucción de las estructuras terciaria y secundaria de la ardiscretina (23).

La ardiscretina es una insectotoxina del alacrán *Tityus discrepans* que actúa en insectos y otros invertebrados, pero es inocua en los humanos. Su masa es 7 kDa y su carga +1,4.

Las orugas de dos especies de polillas *Lonomia achelous*, en Venezuela, y *L. obliqua*, en Brasil, contienen en su hemolinfa potentes toxinas hemoragíparas que se inoculan a través de la piel al rozar accidentalmente las espinas en su superficie. Las toxinas hemoragíparas tienen pesos moleculares entre 20 y 40 kDa (15).

Las orugas hemoragíparas

La dinámica de la difusión de las moléculas en solución

Cuando colocamos una sustancia (solute) en un solvente que está a una temperatura distinta del llamado cero absoluto (-273,15 °C) sus moléculas se moverán. El movimiento es posible porque a cualquier temperatura distinta del cero absoluto el sistema tiene cierta energía térmica (16) que se puede describir para cada mol de sustancia como:

$$E_T = R \cdot T \quad [1]$$

donde R es la llamada constante molar de los gases (8.31452 J·mol⁻¹·K⁻¹) y T es la temperatura absoluta en grados Kelvin (K , o sea la temperatura en grados centígrados más 273.15). Por otra parte, la mecánica clásica nos dice que la cantidad de energía de un cuerpo que se mueve (su energía cinética [16]) es igual a:

$$E_k = \frac{m \cdot v^2}{2} = \frac{3}{2} \cdot k \cdot T \quad [2]$$

donde m es la masa del objeto que se mueve y v es su velocidad. La derecha de la ecuación es energía cinética de una partícula o molécula considerada en forma aislada. La constante k es la constante de los gases escalada para cada partícula. Como en un mol de cualquier sustancia hay $N=6.02 \cdot 10^{23}$ átomos o moléculas (según sea el caso) y a cada partícula le corresponde:

$$k = \frac{R}{N} \approx 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \quad [3]$$

Despejando la ecuación [2] obtenemos la velocidad media a la que se mueve una partícula a una temperatura absoluta dada:

$$v = \sqrt{\frac{3 \cdot k \cdot T}{m}} \quad [4a]$$

o

$$v \propto \frac{1}{\sqrt{m}} \quad [4b]$$

Las expresiones demuestran que, a cualquier temperatura, las partículas de mayor masa se mueven (en una solución, diríamos que *difunden*) más despacio, y que su velocidad media es inver-

samente proporcional a la raíz cuadrada de su masa (ecuación 4b). En la expresión 4a subestima el efecto de la masa porque en ella no se incluye el efecto de las colisiones e interacciones entre partículas, cuyo volumen crece a medida que las moléculas aumentan en tamaño y, con el tamaño, en posibilidades de colisionar e interactuar con otras moléculas. En prosa breve podemos formular el siguiente axioma: **las sustancias cuyas moléculas tienen una masa (peso molecular) mayor difunden más lento que las moléculas de tamaño menor**. Entonces, la verdadera expresión para la velocidad de una molécula que difunde en una solución cuando la única energía disponible es la térmica, es

$$v \approx \sqrt{\frac{3 \cdot k \cdot T}{m}} \quad [5]$$

La difusión en estas condiciones se llama *difusión pasiva*.

Existen numerosos ejemplos de situaciones donde moléculas de masa grande se mueven en un organismo vivo de forma que parece violar el axioma que formulamos en el párrafo anterior. En esos casos siempre se consigue que existe algún mecanismo (que suele ser específico para las moléculas en cuestión) que ayuda a mover esas moléculas; esto es lo que se llama *transporte activo*, un fenómeno característico de la vida porque requiere una provisión constante de energía, distinta de la térmica, para poder funcionar. La difusión facilitada por el transporte activo se llama *difusión activa*.

Otra característica que distingue a la difusión pasiva de la activa es la dirección en la cual ocurre. Mientras que la *difusión pasiva* sucede en cualquiera de las direcciones posibles en el espacio, la *difusión activa* es direccional. La energía adicional se usa para facilitar la difusión en una dirección determinada; desde el interior de una célula hacia el exterior o viceversa, desde el interior de un organismo hacia el medio ambiente, desde la sangre hacia los tejidos, etcétera.

En general, las toxinas animales son menores en tamaño que los antivenenos, por ello sería de esperar que se difundieran y se distribuyeran más rápidamente y más extensamente que sus an-

Farmacocinética de los venenos y antivenenos

Transporte activo de los antivenenos

tidotos. Pero esto no siempre es así. En una serie reciente de experimentos realizados en carneros (17) se determinaron los parámetros farmacocinéticos tanto para el veneno del alacrán *Tityus discrepans* como para el antiveneno tipo $F(ab')_2$ para el mismo antiveneno. Algunos resultados de ese trabajo se resumen en las tablas 2 y 3.

En la Tabla 2 se señala que el tiempo ($T_{1/2}$) en el cual la mitad del veneno que está en la sangre pasa a los tejidos es 46,2 min; en tanto que en la Tabla 3 se muestra que el antiveneno inyectado por vía intravenosa sale con un $T_{1/2}$ de sólo 14,2 (9,8, 24,8) min, o sea 3,2 veces más rápido. Esto es sorprendente si se considera que las fracciones biológicamente activas del veneno tienen un peso molecular de menos de 10 kDa, en tanto que el antiveneno [del tipo $F(ab')_2$] tiene un peso molecular de 110 kDa, algo así como 11 a 12 veces mayor. La única manera de explicar esa paradoja es suponiendo la existencia de un mecanismo activo, una "bomba" o un transporte activo, que saca antiveneno desde el plasma hacia los tejidos.

La cinética rápida de sacar antiveneno desde el plasma sanguíneo no es una característica exclusiva de los carneros, ya que también fue observada en voluntarios humanos no emponzoñados (18) y, más recientemente, en conejos (19). La naturaleza del mecanismo que saca las inmunoglobulinas y sus fracciones del plasma hacia los tejidos no se conoce completamente, pero parece ser una propiedad de las células que recubren el interior de los vasos sanguíneos, el llamado *endotelio vascular* (20). El endotelio vascular cubre entre 20.000 y 40.000 km (el perímetro de la Tierra son 40.000 km) de vasos sanguíneos. Con un diámetro de entre 4 y 8 mm, se puede estimar que la superficie capilar está entre 500 y 1.000 m², y si el espesor del endotelio se toma como 0,1 µm su volumen total está entre 0,24 y 2,4 L (21). Por tanto, el endotelio vascular tiene un volumen comparable con el del plasma sanguíneo y una superficie muy grande; además, el endotelio tiene la capacidad de formar vesículas capaces de atrapar moléculas muy grandes y moverlas hacia el espacio extracelular extravascular.

Modelando la distribución
de los venenos y
antivenenos en el organismo

Los parámetros farmacocinéticos de las tablas 2 y 3 se obtuvieron transformando a los carneros en un símil o *modelo* de tres compartimentos, como el que se presenta en la Figura 4. En él, un rectángulo o una caja representa el compartimento donde el veneno

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos para veneno de *Tityus discrepans*, determinados en carneros.

Parámetros	Valor	$T_{1/2}$
k_a	$1,2 (0,78, 1,8) \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	57,8 (38,5, 88,9) min
k_{el}	$1,03 (0,56, 3,0) \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$	673,0 (231,0, 1237,8) min
k_{pe}	$1,5 (0,52, 2,7) \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	46,2 (25,7, 133,3) min
k_{ep}	$4,5 (2,0, 20,0) \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}$	1 540,3 (346,6, 3 465,7) min

Los parámetros son:

k_a , tasa de absorción de veneno desde el sitio de inoculación; k_{el} , tasa de eliminación del veneno; k_{pe} , tasa de salida del veneno desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos; k_{ep} , tasa de retorno del veneno desde los tejidos hacia los vasos sanguíneos. Los $T_{1/2}$ son los tiempos medios necesarios para que el veneno se absorba, elimine, salga de los vasos sanguíneos o retorne a ellos, respectivamente. Los datos se presentan como medianas y el intervalo de confianza de 95% (entre paréntesis) de cinco experimentos.

Tabla 3

Parámetros farmacocinéticos para el faboterápico venezolano contra veneno de *Tityus discrepans* (determinados en carneros).

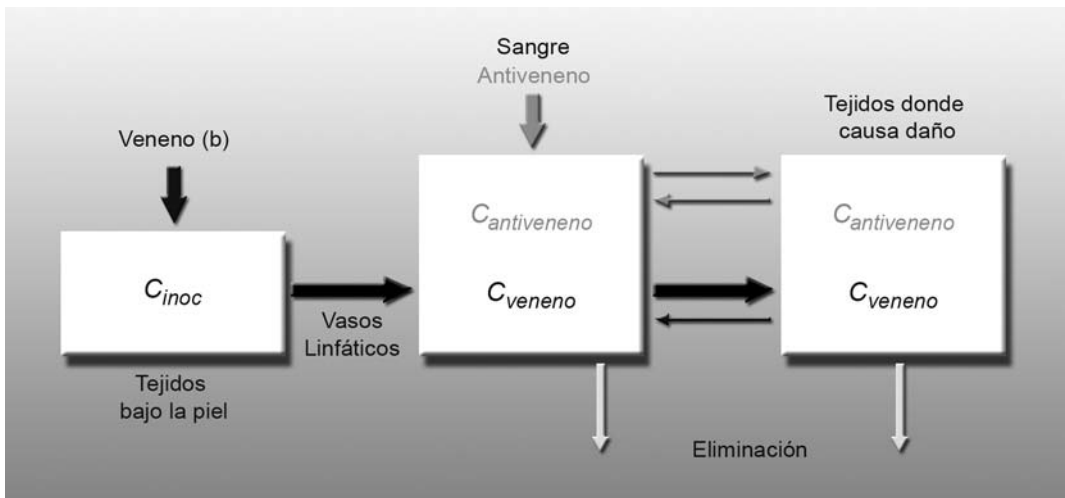
Parámetros	Valor	$T_{1/2}$
$k_{fd,pe}$	$4,9 (2,8, 7,1) \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	14,2 (9,8, 24,8) min
$k_{fd,ep}$	$1,2 (0,7, 1,7) \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	57,8 (40,8, 99,0) min

Los parámetros son:

$k_{fd,pe}$, tasa de salida del antiveneno desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos; $k_{fd,ep}$, tasa de retorno del antiveneno desde los tejidos hacia los vasos sanguíneos. Los $T_{1/2}$ son los tiempos medios necesarios para que el antiveneno salga de los vasos sanguíneos o retorne a ellos, respectivamente. Los datos se presentan como medianas y su intervalo de confianza del 95% (entre paréntesis) en tres experimentos.

se inocula mediante inyección subcutánea en los experimentos, o por aguijoneadura o mordedura, en el caso de emponzoñamiento; una segunda caja representa el plasma sanguíneo, y una tercera representa el líquido que baña a las células fuera de los vasos sanguíneos, que es el *espacio extracelular extravascular*. Las flechas marcan la dirección en la cual se puede mover el veneno o el antiveneno entre los distintos compartimentos. Por último, se observan flechas blancas que parten desde el plasma sanguíneo o desde el espacio extracelular extravascular, resumen los mecanismos mediante los cuales el veneno se elimina del organismo (17).

Figura 4
Modelo cinético para entender la manera en que se absorben y distribuyen el veneno y el antiveneno en un paciente.



Los rectángulos representan espacios o “compartimentos” donde, o bien, se inocula veneno o antiveneno, o hacia donde estos compuestos se desplazan. El compartimento de la izquierda representa los tejidos bajo la piel, donde usualmente llegan los venenos en las personas u otros animales emponzoñados; C_{inoc} es la concentración de veneno en este compartimento. Una flecha indica que desde el primer compartimento el veneno difunde hacia la sangre (compartimento central en la figura) por vía del sistema linfático. Cuando se aplica antiveneno, éste se debe colocar por vía IV (compartimento central del gráfico). Desde el compartimento sanguíneo el veneno y el antiveneno pueden ser parcialmente eliminados, ya sea porque reaccionan entre sí o porque son eliminados por algún otro mecanismo (flecha blanca), o bien, pueden difundir hacia los tejidos. La flecha negra gruesa representa la tendencia del veneno a pasar y quedarse en los tejidos (compartimento de la derecha) donde hace daño y es atrapado por los sitios de los tejidos donde se liga con alta afinidad. En esta figura se sugiere que también hay eliminación de veneno desde los tejidos.

Si bien el modelo de compartimentos es una simplificación de la realidad, permite calcular las velocidades con las cuales se mueven el veneno o el antiveneno, siguiendo las flechas entre las distintas cajas del modelo, y luego permiten predecir las cantidades de veneno o antiveneno en los distintos compartimentos a medida que el tiempo transcurre después de su administración al animal humano o no. El producto de ese modelado son los parámetros en las tablas 2 y 3.

Si los parámetros obtenidos del modelo de diversos compartimentos se utilizan para establecer un sistema de ecuaciones solubles en una computadora, estos parámetros permiten estimar la distribución del veneno y/o el antiveneno en condiciones que no pueden ser medidas directamente en forma experimental (17). El primer ejemplo de esto se aprecia en la Figura 5, donde la línea *c* representa la concentración (cantidad de sustancia en una unidad de volumen) de veneno en el plasma sanguíneo, en tanto que la línea *b* presenta la concentración de veneno en el compartimento extracelular extravascular. En la figura se indica que la concentración plasmática alcanza un máximo en ≈ 1 hora y luego decae. En cambio, la concentración en los tejidos sube lentamente hasta alcanzar una concentración estable pero más baja que la plasmática. Los datos en la figura, sin embargo, tienden a producir una impresión falsa. Como la concentración plasmática de veneno que se muestra es mayor que la tisular, parecería que la concentración plasmática es la que determina la severidad del emponzoñamiento. Para evidenciar la falsedad descrita se recalcularon los datos para presentar la **masa total de veneno** (no la **concentración**) en cada compartimiento del modelo. Los resultados se muestran en la Figura 6.

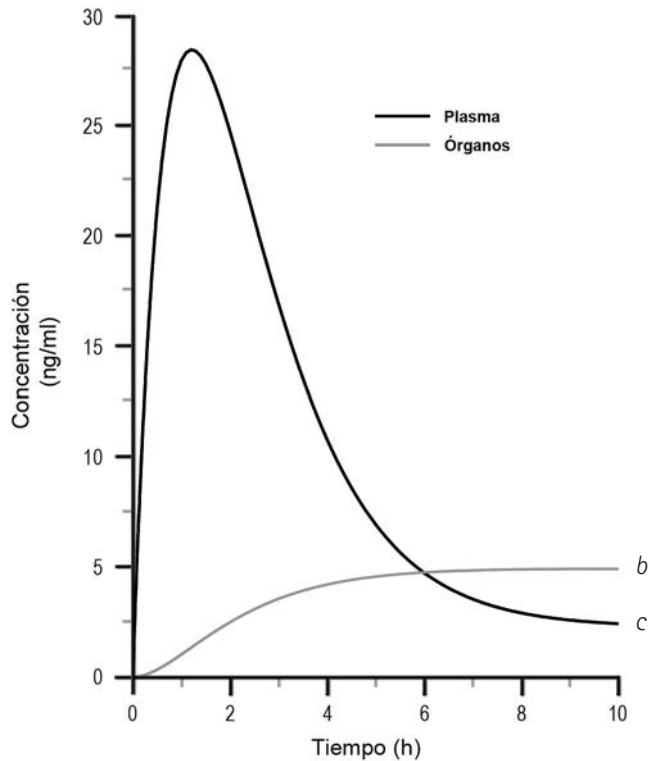
En dicha figura la línea *a* es la cantidad de veneno en el sitio de inoculación subcutáneo, la línea *c* es la cantidad de veneno en el plasma sanguíneo, la línea *b* es la cantidad de veneno en los tejidos y la línea *d* la cantidad de veneno eliminado del organismo. El valor de la línea *a* a tiempo 0 indica la cantidad total de veneno administrada. Aun cuando la línea *c* describe una curva que en el tiempo es similar a la línea *c* de la Figura 5, la figura señala dramáticamente que nunca hay más que 1/3 del veneno inoculado; muestra también que el veneno pasa sólo en forma transitoria y rápida por la sangre, y **que cuando la concentración allí cae,**

Haciendo predicciones
con los modelos

el veneno está en su inmensa mayoría en los tejidos, que es justamente donde hace más daño. El desplazamiento hacia los tejidos se debe fundamentalmente a dos factores. En primer lugar, a los sitios en los tejidos con los cuales se une en forma muy "fuerte" (los llamados *receptores de alta afinidad*); en segundo, a la lentitud con la cual el veneno se destruye o elimina del organismo, como se describe con la línea *d* de la Figura 6.

Figura 5

Al transcurrir el tiempo cambió la concentración de veneno en el plasma sanguíneo y en los tejidos.



En la figura se presenta cómo cambia la concentración de veneno en el plasma sanguíneo (línea *c*) y en los tejidos (línea *b*) al transcurrir el tiempo. Ambas líneas se calcularon mediante la solución numérica de las ecuaciones del modelo, con parámetros determinados de experimentos como los que se muestran en la Tabla 2, suponiendo que el animal experimental o el paciente recibieron 1 mg de veneno a tiempo = 0 h. La abscisa es la concentración de veneno en ng/ml; la ordenada, el tiempo transcurrido (en horas).

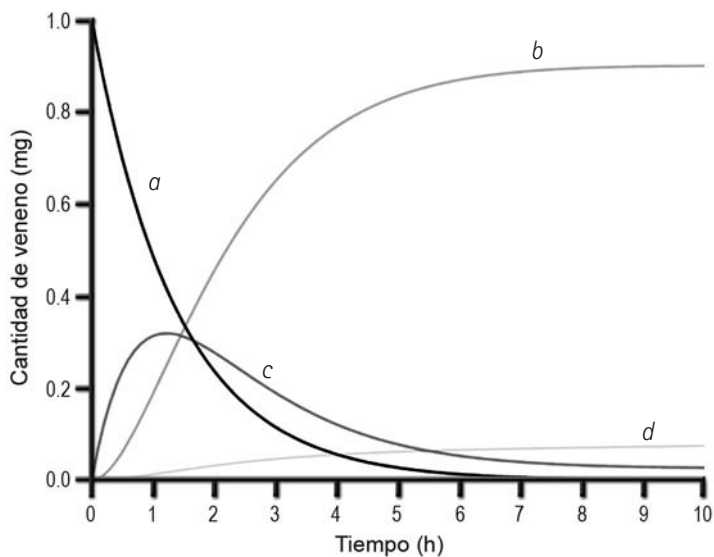


Figura 6

Variación de la cantidad de veneno en el lugar de la inoculación en el plasma, en los tejidos y la masa eliminada.

En la figura se presenta cómo cambia la masa (no la concentración, como en la Figura 5) o cantidad de veneno en el lugar de la inoculación (línea *a*), en el plasma (línea *c*), en los tejidos (línea *b*) y la masa eliminada (línea *d*). Todos los valores se calcularon con el modelo y los parámetros de la Tabla 2, suponiendo que 1 mg de veneno se administró subcutáneamente a tiempo = 0 h. La abscisa es la cantidad de veneno en mg; la ordenada es el tiempo transcurrido en horas.

La farmacocinética ha hecho patente que los efectos de una droga no están relacionados sólo con su naturaleza química o la dosis en que se administra, sino también con el modo en el cual se administra: la vía por la cual se da (oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, rectal, percutánea, etc.), la manera en que se da (dosis única o repetida, infusión continua, etc.), la formulación farmacéutica del producto (tabletas, cápsulas, jarabes, tipo de excipiente, tipo de solvente, tamaño de los cristales de la droga, modo de liberación, etc.) y hasta la hora del día cuando se administra el medicamento (su *cronofarmacología*).

La vía y el sitio de administración del veneno en los pacientes emponzoñados son variables e independientes de la voluntad humana, excepto en los casos de experimentación animal. El uso del antiveneno sí es una decisión del terapeuta, y es de gran importancia si se espera tratar de manera óptima al paciente, para reducir al absoluto mínimo la intensidad y duración de los efectos.

Modalidades terapéuticas y farmacocinética del veneno

tos del emponzoñamiento. El modelado farmacocinético antes mencionado y la parametrización de las velocidades de difusión y eliminación del veneno y el antiveneno descritos, en términos de valores como los expuestos en las tablas 2 y 3, son fundamentales para hacer análisis precisos y comparativos de las distintas modalidades terapéuticas (17,18,19,20).

La vía intravenosa

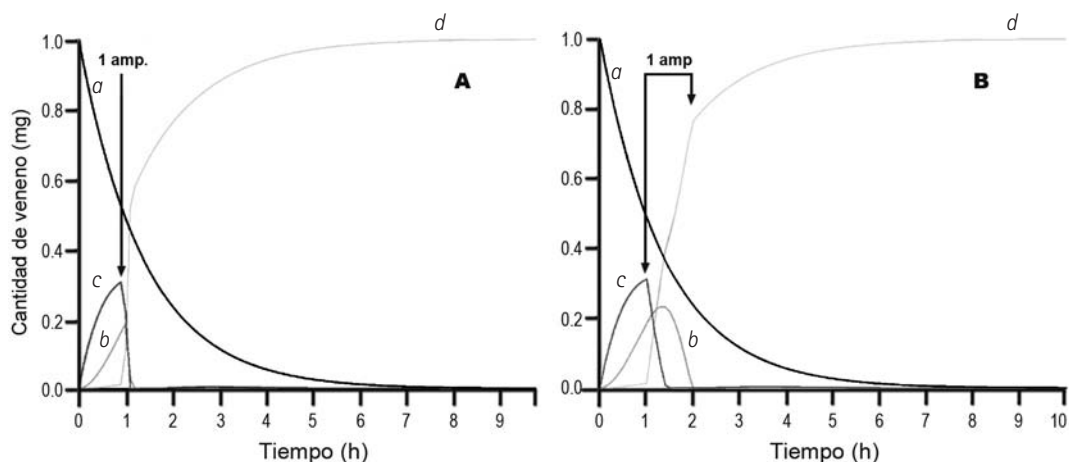
Dado el gran tamaño de las inmunoglobulinas, o de sus fragmentos, el consenso general contemporáneo es que deben ser administradas por vía intravenosa; sin embargo, la dosis, la dilución y el modo de infundir el antiveneno a veces son objeto de discusión entre médicos. **Debemos comenzar por señalar de la manera más clara que la dosis de los antivenenos, a diferencia de otros medicamentos, no se determina por la edad ni el peso del paciente.** El antiveneno tiene por función **neutralizar al veneno, no al paciente**, y la dosis de veneno que un animal ponzoñoso inyecta es una variable en buen grado indeterminable. **El animal emponzoñador no calibra el tamaño ni el peso del paciente** y por ello la cantidad de veneno que recibe un niño lactante es igual a la que recibe un adulto, sólo que por el menor tamaño del niño la concentración de veneno que se alcanza en ese caso es mucho mayor, y el emponzoñamiento, más grave; la cantidad de veneno a neutralizar y, por tanto, de antiveneno por usar para ese efecto son los mismos en ambos casos. Hay una salvedad, sin embargo, cuando los volúmenes por ser administrados son relativamente grandes (digamos 25 a 50 ml). En el caso de los niños se deben tomar las precauciones necesarias para evitar aumentar demasiado rápido el volumen sanguíneo y **moderar la tasa de infusión, no la dosis total de antiveneno**, de acuerdo con las normas de la buena práctica de hidratación pediátrica, cuyos detalles escapan del propósito de este artículo.

Farmacocinética de la neutralización del veneno con antiveneno

En la Figura 7 se presentan los resultados de modelar, utilizando los parámetros en las tablas 2 y 3, situaciones clínicas típicas de tratamiento de emponzoñamiento por el alacrán *Tityus discrepans*. Las líneas en la figura tienen el mismo significado que en la Figura 6. La única diferencia es que la línea *d* incluye el veneno eliminado por los mecanismos discutidos en relación con la Figura 6, más el veneno que es eliminado al ser neutralizado por el antiveneno. En los cálculos de la Figura 7, por una razón

de conveniencia y claridad clínica, el antiveneno no se expresa en unidades de masa sino como ampollas (amp.) de antiveneno. Una ampolla de antiveneno venezolano contra *T. discrepans* neutraliza 1 mg de veneno; ésta contiene ≈ 190 mg de proteínas, de los cuales $\approx 85\%$ son fracción $F(ab')_2$ y como 10% son Fab' ; solamente $\approx 2\%$ del antiveneno es específico para el veneno del alacrán, el resto es parte del sistema inmunológico normal de los caballos utilizados para producir el antiveneno.

En la figura 7A se supuso que un sujeto que inicialmente recibió 1 mg de veneno, recibió 1 amp. de antiveneno intravenoso una hora después. Los cálculos farmacocinéticos en la figura 7A indican que el antiveneno neutraliza sumamente rápido el veneno que llega al plasma sanguíneo y, casi tan rápido, el veneno que ya había llegado a los tejidos. Esta acelerada neutralización del veneno en los tejidos depende críticamente de la rápida extravasación del veneno, que se observó en los experimentos de farmacocinética en carneros (17), humanos (18) y conejos (19).



En la figura 7B se modela una práctica común en clínica: la infusión lenta del antiveneno diluido en salina fisiológica; esta práctica se justificaba cuando se utilizaban antivenenos antiguos, con probabilidad de inducir el tan temido choque anafiláctico, aquí la infusión lenta permitía desensitizar al paciente y reducir la probabilidad del choque. En la figura se supone que se infunde, a tasa constante, una ampolla de antiveneno, desde el

Figura 7 A, B

Cambios de masa de veneno en los diversos compartimentos.

Igual que en el caso de la Figura 6, ésta presenta los cambios de masa de veneno en los diversos compartimentos. Las líneas tienen el mismo significado y color que en la Figura 6. Los paneles A al F representan predicciones del modelo con los parámetros de las tablas 2 y 3, para diversas modalidades terapéuticas de uso del antiveneno. En los paneles A al D se supone que el paciente recibe 1 mg de veneno a tiempo = 0 h, en los otros dos se supone que recibe inicialmente 2 mg de veneno.

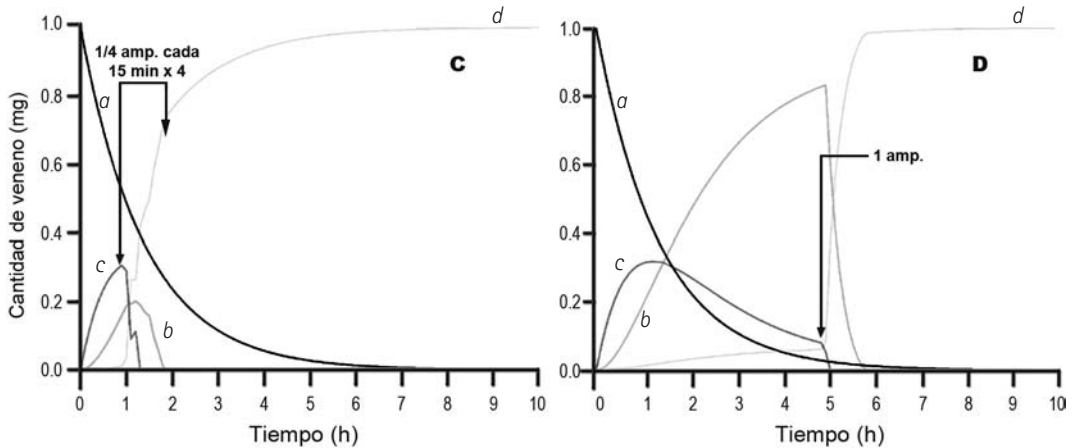
- A) Se administra 1 ampolla en bolo IV 1 h después del emponzoñamiento.
- B) La misma ampolla se diluye y se pasa por goteo constante IV durante los minutos 60 a 120 después del emponzoñamiento.

minuto 60 hasta el 120 posteriores al emponzoñamiento. Como se aprecia en 7B la neutralización del veneno es más lenta que en 7A (línea *d*), la cantidad de veneno en plasma se reduce más despacio, y mientras que en 7A sólo hay cantidades significativas de veneno en órganos (línea *b*) durante una hora, en 7B hay cantidades significativas de veneno en los órganos por hasta dos horas. De la comparación de las figuras 7A y 7B se desprende que, dada la ausencia de choque anafiláctico al usar los modernos antivenenos tipo Fab y $F(ab')_2$, la administración por infusión lenta del antiveneno es farmacocinéticamente desaconsejable y actualmente innecesaria.

Figura 7 C, D

- C) La ampolla de antiveneno se fracciona en cuatro bolos IV, que se administran uno cada 15 min a partir del minuto 60 después del emponzoñamiento.
- D) Igual que en A), pero la ampolla de antiveneno se administra 5 h después del emponzoñamiento.

En la figura 7C se modela otra práctica común en clínica: fraccionar la dosis de antiveneno en varios bolos parciales administrados por vía IV. Esta práctica es de cierto modo equivalente a la infusión lenta, y se justificó del mismo modo. Aquí en la línea *b* se sugiere que la situación del veneno en órganos es ligeramente mejor que en 7B; sin embargo, la mejoría es muy leve, muy dependiente de la precisión en volumen y tiempo de administración de los bolos fraccionarios del antiveneno. Por las mismas razones explicadas en relación con la infusión lenta, esta modalidad de administración también es desaconsejable hoy.



En la figura 7D se modela la situación donde el paciente con 1 mg de veneno recibe tardíamente 1 amp. del antiveneno (a las cinco horas del emponzoñamiento). Como se indica en la línea *a*,

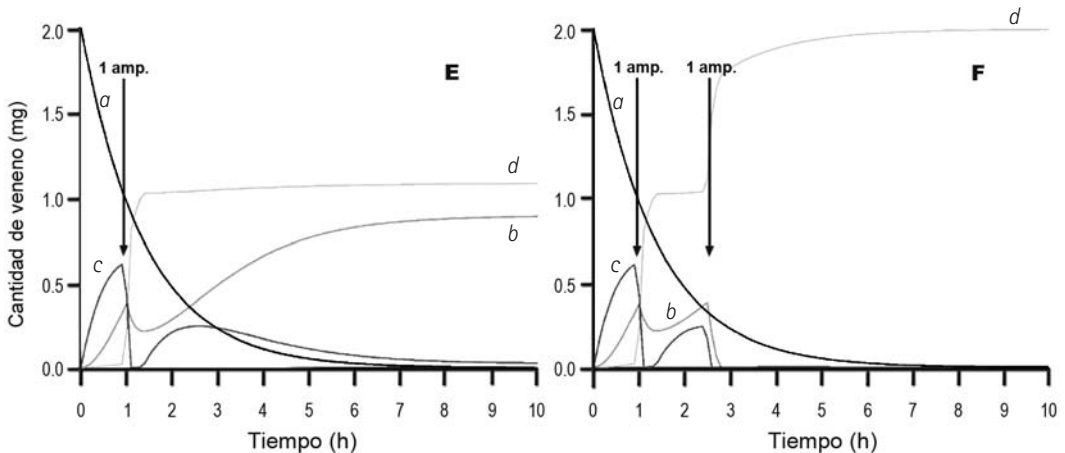
en ese momento la cantidad de veneno en el lugar de la inoculación es como 5% del valor inicial, y la línea *c* sugiere que sólo como 10% se halla aún en el plasma. En dramático contraste, 80% del veneno está ya en los tejidos, que es donde hace estragos. Como el daño que produce el veneno depende de la cantidad que éste alcanza en los sitios de acción tisulares, y al tiempo que está allí ejerciendo su efecto nocivo, es fácil entender que el daño en los pacientes emponzoñados es proporcional al área bajo la curva *b* (un matemático diría a la *integral* de la curva *b*) entre tiempos 0 (momento del emponzoñamiento) y *t* (cuando el veneno desaparece de los órganos). La gran área bajo la curva *b* en 7D sugiere mucho daño; lo que es más grave: daño que puede no ser reversible mediante la simple neutralización tardía del veneno. Pero la figura sugiere otra cosa: el veneno que está en los órganos sigue siendo neutralizable, si bien indica que la neutralización es mucho más lenta que en 7A; toma casi una hora remover el veneno que está en los órganos. Si bien el modelado farmacocinético (y también el sentido común) indica que se puede acortar el tiempo requerido para neutralizar el veneno que está en los órganos, al triplicar o cuadruplicar el bolo del antiveneno, esto no repara el daño irreversible que ya haya podido provocar; por ejemplo, después de las 5 horas de emponzoñamiento la probabilidad de observar un síndrome de dificultad respiratoria fatal e irreparable aumenta rápidamente. Pero en la figura 7D también se indica que el veneno es neutralizable, aun tardíamente, y por tanto debe ser neutralizado para darle al paciente una mayor (si pequeña) probabilidad de sobrevida y, en el mejor de los casos, una menor cantidad de secuelas irreversibles. En la figura se indica que el tiempo perdido está perdido y que estando así las cosas sólo queda evitar más daños, ya que esto es posible aun cuando el antiveneno se administre tardíamente.

En la figura 7E se presenta otra situación común en clínica: la administración de una dosis insuficiente, por ignorar cuánto veneno recibió el paciente al inicio del emponzoñamiento. En la figura, el paciente recibe inicialmente 2 mg de veneno, y luego 1 amp. (suficiente para neutralizar sólo 1 mg de veneno) 60 min después. Como se ve, la situación inicial se parece a la parte inicial de 7A: en inicio la venenemia es totalmente neutralizada por el antiveneno en forma muy rápida; esto es así porque a los 60 min sólo como 0,6 mg de veneno están en plasma, y allí llega

el bolo capaz de neutralizar 1 mg. Pero casi inmediatamente la situación cambia: por una parte, se sigue absorbiendo veneno del sitio de la inoculación, donde todavía quedan como 1,4 mg; por otra parte, dado el efecto del gradiente de concentración, comienza a regresar veneno de los tejidos al plasma y a salir antiveneno hacia los tejidos (caída inicial de la línea *b* después de recibirse el antiveneno); todo esto determina que la reducción de veneno no neutralizado en los tejidos comience de nuevo a subir (línea *b*) hasta valores muy altos, y que después de un corto periodo donde la venenemia es casi de cero, ésta comience a subir de nuevo (efecto de *rebote*), al seguirse absorbiendo veneno que ahora no puede ser neutralizado. El rebote plasmático no es lo grave, un pequeño rebote plasmático se puede ver si se inspecciona con mucho cuidado las figuras 7A, 7B y 7C, donde la dosis de antiveneno fue ajustada correctamente; lo grave es la alza en la concentración tisular de veneno que no ocurre en las situaciones 7A, 7B ni 7C. En modelado que no presentamos aquí, en una situación como la presentada en 7A, pero donde el antiveneno se administró a los 30 min de emponzoñamiento en vez de a los 60, ocurre un significativo rebote plasmático porque el antiveneno se va velozmente a los órganos, donde neutraliza rápidamente el veneno que encuentra, y luego regresa más lentamente al plasma, donde sigue llegando veneno desde el lugar de la inoculación. En esta última situación el veneno no neutralizado en los tejidos es siempre nulo.

Figura 7 E, F

- E) Se administra una ampolla, igual que en A), pero el paciente recibió inicialmente 2 mg de veneno.
- F) Como en E), pero la primera ampolla es seguida por otra 1 h más tarde. Obsérvese que sólo la modalidad A) produce una curva *b* con un área subtendida mínima, indicando mínimo daño al paciente. La abscisa es la cantidad de veneno en mg; la ordenada es el tiempo transcurrido en horas.



Para concluir, la Figura 7F es similar a la 7E, pero aquí se añade una segunda ampolla a las 2,5 h del envenenamiento (en el máximo del rebote plasmático). Como se ve, esta segunda ampolla neutraliza pronta y definitivamente todo el veneno en plasma y en tejidos. La moraleja es: si se quedó corto, no tema, ni deje de poner más antiveneno. Dada la seguridad de los antivenenos modernos es mejor poner de más (racionalmente) que quedarse cortos.

Toda la evidencia farmacocinética disponible indica que la vía para aplicar antivenenos eficazmente es la intravenosa porque produce 100% de biodisponibilidad y los resultados más reproducibles en mínimo tiempo. Por tanto, ésta es la vía de elección y la única que debe ser usada por el personal asistencial competente.

Sin embargo, es difícil escaparse de la pregunta: si ocurre un accidente de emponzoñamiento donde no hay personal competente para realizar una venoclisis y se dispone de antiveneno, ¿qué se hace? Aquí lo único que cabe, en ausencia de experimentos serios sobre farmacocinética de antivenenos administrados por otras vías, como la intramuscular y la intraperitoneal, es usar el buen juicio: algo es mejor que nada. El uso de la vía intramuscular suele ser fácil, con excepción quizás de la aplicación de antivenenos antiviperidos, donde el volumen grande de antiveneno puede ser problemático. En tiempos pretéritos el uso de la vía subcutánea para aplicar antiveneno antiviperido (*Bothrops* y *Crotalus*, esencialmente) era común en Venezuela y sin duda efectivo en buen grado; esto quizás se debe a que los venenos de viperidos son relativamente lentos en su acción.

Los venenos de alacranes son de acción rápida y el uso temprano de antiveneno es fundamental. Son importantes una biodisponibilidad elevada y una absorción rápida, pero si no hay quien maneje una venoclisis es imprescindible hacer algo si el tiempo a un hospital es largo. La vía intramuscular, como ya se dijo, debe considerarse. Nosotros quisiéramos proponer, para estas circunstancias excepcionales, el uso de la vía intraperitoneal. A pesar de que luce aparatoso, una inyección intraperitoneal sólo requiere una aguja suficientemente larga (1,5 a 2 pulgadas) para atravesar la pared abdominal, de preferencia en la línea media abdominal subileal, y alcanzar el espacio intraperitoneal. Por la gran superficie del peritoneo, desde allí la mayoría de las sustancias se absorbe con gran velocidad y pasa al sistema porta-hepático, al

El uso de vías distintas a la intravenosa para administrar antiveneno

hígado y a la circulación sistémica; otra fracción probablemente pasa vía conducto torácico directamente a la circulación venosa. Como carecemos de información sobre esta vía y la posible destrucción hepática por parte del antiveneno, que reduciría su biodisponibilidad, debemos recomendarla con la salvedad de que se use sólo cuando la vía intravascular no esté disponible y quizás preferiblemente a la intramuscular. Muchas sustancias se absorben desde el peritoneo con eficiencia comparable a la intravenosa, pero su biodisponibilidad puede estar reducida por un efecto de primera pasada por el hígado. La vía intraperitoneal tiene la ventaja adicional de admitir sin problemas volúmenes muy grandes (litros) de solución; por lo dicho, y con las reservas expresadas, recomendamos esta vía como posible ruta de elección en situaciones donde la intravenosa no está disponible.

1. Glazko, AJ, Kinkel, AW, Alegani, WC, Holmes, GL. An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1968; 9: 472.
2. Avogadro, A. Essai d'une maniere de determiner les masses relatives des molecules elementaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans ces combinaisons. *J de Physique* 1811; 73: 58-76.
3. Bang, ML, Centner, T, Fornoff, F, Geach, AJ, Gotthardt, M, McNabb, M, Witt, CC, La-beit, D, Gregorio, CC, Granzier, H, Labeit, S. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001; 89: 1065-1072.
4. Arnon, SS, Schechter, R, Inglesby, TV, Henderson, DA, Bartlett, JG, Ascher, MS, Eitzen, E, Fine, AD, Hauer, J, Layton, M, Lillibridge, S, Osterholm, OT, O'Toole, T, Parker, G, Perl, TM, Russell, PK, Swerdlow, DL, Tonat, K. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070.
5. Serpientes venenosas de Costa Rica. <http://www.icp.ucr.ac.cr/serpient.htm#Elapid>
6. Mori, N, Ishizaki, H, Tu AT. Isolation and characterization of *Pelamis platurus* (yellow-bellied sea snake) postsynaptic isoneurotoxin. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 331-334.
7. Südhof, TC. α -Latrotoxin and its receptors: Neurexins and CIRL/Latrophilins. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 933-962.
8. Tambourgi, DV, Magnoli, FC, van den Berg, CW, Morgan, BP, de Araujo, PS, Alves, EW, Da Silva, WD. Sphingomyelinases in the venom of the spider *Loxosceles intermedia* are responsible for both dermonecrosis and complement-dependent hemolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 366-373.
9. Cunha, RB, Barbaro, KC, Muramatsu, D, Portaro, FCV, Fontes, W, de Sousa, MV. Purification and characterization of loxnegrogin, a dermonecrotic toxin from *Loxosceles gaucho* brown spider venom. *J Protein Chem* 2003; 22: 135-146.
10. Binford, GJ, Cordes, MHJ, Wells, MA. Sphingomyelinase D from venoms of *Loxosceles* spiders: Evolutionary insights from cDNA sequences and gene structure. *Toxicon* 2005; 45: 547-560.
11. Dehesa-Davila, M, Possani, LD. Scorpionism and serotherapy in Mexico. *Toxicon* 1994; 32: 1015-1018.
12. 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: 173-180.
13. D'Suze, G, Sevcik, C, Pérez, JF, Fox, JW. Isolation and characterization of a potent curarizing polypeptide from the *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 1997; 35: 1683-1689.
14. Batista, C, D'Suze, G, Gómez, F, Zamudio, F, Sevcik, C, Possani, LD. Proteomic analysis of *Tityus discrepans* scorpion venom and amino acid sequence of novel toxins. *Proteomics* (en prensa) 2006.
15. Amarant, T, Burkhart, W, LeVine III, H, Arocha-Pinango, CL, Parikh, I. Isolation and complete amino acid sequence of two fibrinolytic proteinases from the toxic Saturniid caterpillar *Lonomia achelous*. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1079: 214-221.
16. Feynman, RP, Leighton, RB, Sands, M. The Feynman lectures on physics. Vol. 1. Addison Welsley, MA, 1964.
17. Sevcik, C, D'Suze, G, Diaz, P, Salazar, V, Hidalgo, C, Azpúrua, H, Bracho, N. Modelling *Tityus* scorpion venom and antivenom pharmacokinetics. Evidence of active immunoglobulin G's F(ab)₂ extrusion mechanism from blood to tissues. *Toxicon* 2004; 44: 731-734.

18. Vázquez, H, Chávez-Haro, A, García-Ubbelohde, W, Mancilla-Nava, R, Paniagua-Solís, J, Alagón, A, Sevcik, C, Pharmacokinetics of a F(ab')₂ scorpion antivenom in healthy human volunteers. *Toxicon* 2005; 46: 797-805.
19. Vázquez, H, Olvera, F, Paniagua-Solís, J, Alagón, A, Sevcik, C. Pharmacokinetics in rabbits and anti-sphingomyelinase D neutralizing power of Fab, F(ab')₂, IgG and IgG(T) fragments from hyper immune equine plasma. *Immunopharmacology* (enviado) 2009.
20. Sevcik C, Salazar V, Díaz P, D'Suze G. Initial volume of a drug before it reaches the volume of distribution. Pharmacokinetics of F(ab')₂ antivenoms and other drugs. *Toxicon* 2007; 50: 653-665.
21. Freitas Jr., RA. Nanomedicine. Vol. 1: Basic Capabilities. Landes Biosciences, Georgetown, TX (Chapter 8, Section 8.2.1.2.). 1999
22. Oh, D, Shin, SY, Lee, S, Kang, JH, Kim, SD, Ryu, PD, Hahm, KS, Kim, Y. Role of the hinge region and the tryptophan residue in the synthetic antimicrobial peptides, cecropin A(1-8)-magainin 2(1-12) and its analogues, on their antibiotic activities and structures. *Biochemistry* 2000; 39: 11855-11864.
23. D'Suze, G, Sevcik, C, Corona, M, Zamudio, FZ, Batista, CV, Coronas, FI, Possani, LD. Ardiscretin novel arthropod-selective toxin from *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 2004; 43: 263-272.

Epidemiología clínica y terapéutica del envenenamiento por orugas.

La experiencia venezolana

Arocha-Piñango CL, Guerrero B,*
Lucena S, Gorzula S.

Centro de Medicina Experimental IVIC, Apartado 20632,
Caracas 1020-A, Venezuela

Autor de correspondencia:

Belsy Guerrero

Centro de Medicina Experimental IVIC

Apartado 20632, Caracas 1020-A, Venezuela

Teléfono: +58 212 5041140

dirección electrónica: bguerrer@ivic.ve; belsyguerrero@yahoo.es

En 1964 un niño de nueve años de edad fue admitido en el Hospital Central Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar-Venezuela. Presentaba equimosis y hematomas generalizados. El paciente relató que mientras efectuaba labores de pastoreo fue "quemado" en la mano por unos "gusanos"; de inmediato sintió ardor y dolor en el sitio de contacto, seguidos de dolor a lo largo del miembro afectado. Luego presentó cefalea y fiebre; horas más tarde, sangramiento por las encías. Además, refirió que algunas heridas recientemente cicatrizadas se le abrieron y sangraron nuevamente.

En los años subsiguientes se continuaron admitiendo casos con la misma historia clínica. Es importante resaltar a un paciente que tuvo contacto con las orugas durante el día y que por la noche fue mordido por un vampiro; de las heridas inducidas por éste, sangraba profusamente. En otro caso, al rozar la pierna con

Historia

una colonia de orugas, aunque el contacto fue a través del pantalón, aún así se presentó sangramiento muy severo.

Los cinco primeros casos así fueron publicados en 1967 (1) y constituyeron el primer informe mundial de una enfermedad hemorrágica producida por un insecto. A partir de esa fecha se continuaron presentando casos, no sólo en el Estado Bolívar sino en Anzoátegui, Apure, Barinas y Delta Amacuro (áreas cercanas a los ríos Orinoco, Caroní y Apure) (2-6).

En 1986 fueron descritos casos con la misma sintomatología en el norte de Brasil, en los estados de Amapá y Delta del Amazonas (7,8); posteriormente, en el sur de Brasil, Colombia, Guyana Francesa, Perú, Paraguay y norte de Argentina (8-12). (Los estudios realizados en Brasil serán presentados en otro capítulo, en este mismo volumen.)

Epidemiología

Las orugas recolectadas en Venezuela, Colombia, Guyana Francesa y norte de Brasil fueron catalogadas como larvas de la Saturnidae (Attacidae) *Lonomia achelous*. Las del norte de Brasil *Lonomia diabolous*, son una variedad marrón de la *Lonomia achelous* (13,14).

El género *Lonomia* está ampliamente distribuido en Centro y Sudamérica y han sido descritas varias especies; como *L. achelous*, *L. electra*, *L. periga*, *L. rufenscis*, *L. desimonica* y *L. oblicua*, entre otras (figuras 1 y 2). Esta última se encuentra distribuida principalmente en el sur de Brasil y es el agente causal del síndrome hemorrágico en esa región (13-15).

En Venezuela, *L. achelous* ha sido identificada en los estados Bolívar, Apure, Anzoátegui, Amazonas, Delta Amacuro, Zulia, Táchira y Cojedes; hasta ahora sólo han sido descritos casos provenientes de los cinco primeros estados (Figura 3), (14).

El hábitat de la lepidóptera en Venezuela es principalmente la selva de galería, que cruza las sabanas de los estados Bolívar, Anzoátegui y Apure, así como algunas zonas selváticas (estados Amazonas y Delta Amacuro). Las orugas se localizan en el tronco de un árbol identificado como *Tapirira guianensis*, denominado vulgarmente "patillo". En algunas ocasiones, cuando el número de larvas es muy abundante, se han encontrado en otros árboles. En el norte de Brasil se hallan en el árbol del caucho, *Hevea brasiliensis*. La *Tapirira guianensis* coexiste en este mismo ecosistema. En el sur de Brasil se han encontrado en árboles frutales (16).

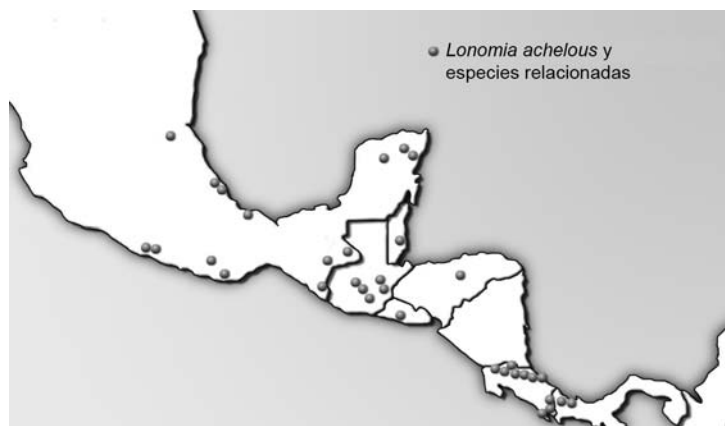


Figura 1

Distribución geográfica de las distintas especies de *Lonomia* en Centroamérica. (Reproducida con permiso del profesor Claude Lemaire, Francia.)



Figura 2

Distribución geográfica de las distintas especies de *Lonomia* y de pacientes que tuvieron contacto con las orugas, en Sudamérica. (Reproducida con permiso del profesor Claude Lemaire, Francia.)



Figura 3
Distribución geográfica
de *Lonomia achelous* y de
los pacientes que tuvieron
contacto con las orugas en
Venezuela.

El tamaño de las orugas varía entre 0,9 y 5,0 cm, dependiendo del instar. En la extremidad cefálica presentan una característica resaltante, que es tener una zona más clara, en forma de V (Figura 4). El cuerpo está cubierto por espinas muy duras y ramificadas, cuyos extremos al microscopio electrónico de barrido aparecen como agujas hipodérmicas (Figura 5). Inmediatamente después de la muda estas espinas tienen un color verde claro, luego se oscurecen de manera paulatina. En los primeros instares la piel tiene un color verdoso, pero a medida que aumentan de edad va tomando un color marrón claro intercalado con franjas más oscuras (16,17).

Las orugas tienen hábitos gregarios. Forman colonias de cinco a 200 individuos, que presentan gran mimetismo con la corteza del árbol hospedero (figuras 6A y 6B). Cuando se observan de cerca se nota que se colocan con la extremidad cefálica hacia el borde de la colonia, dando el aspecto de una corona (Figura 7). De día las colonias se localizan en el tronco, a una altura que depende del "instar" (a mayor altura se encuentran las más jóvenes; a medida que crecen, descienden progresivamente; al acercarse la



Figura 4
Oruga de *Lonomia achelous*; obsérvese la formación en V en la extremidad cefálica.

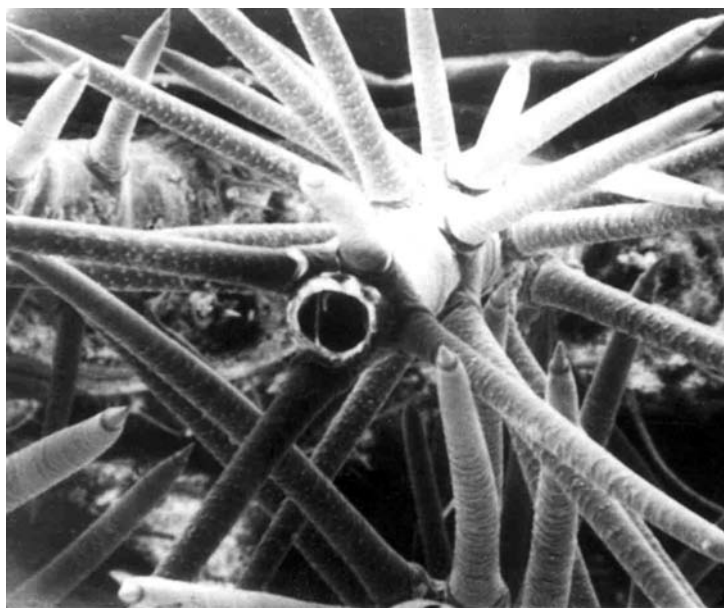


Figura 5
Espinas de la oruga de *Lonomia achelous* vistas al microscopio electrónico de barrido.

etapa de pupación se desplazan debajo de la hojarasca). Al caer la tarde las orugas inician un movimiento en procesión hasta la copa de los árboles, donde permanecen toda la noche y se alimentan de hojas (16).

La etapa larvaria dura alrededor de 24 días. Su aparición coincide con el aumento de la pluviosidad. Sin embargo, se han en-

Figura 6
Mimetismo de las
colonias de orugas de
Lonomia achelous
A) observación a distancia;
B) detalle.

contrado colonias en forma esporádica durante otras épocas (Figura 8). Si las condiciones de humedad les son favorables, la etapa de pupa dura 70 días; luego se transforman en mariposas (polillas), las cuales tienen hábitos nocturnos y viven cinco días, durante los cuales copulan y ponen huevos de color verde claro en el envés de las hojas. Las nuevas orugas emergen a los 10 días y comienza de nuevo el ciclo (Figura 9) (16).

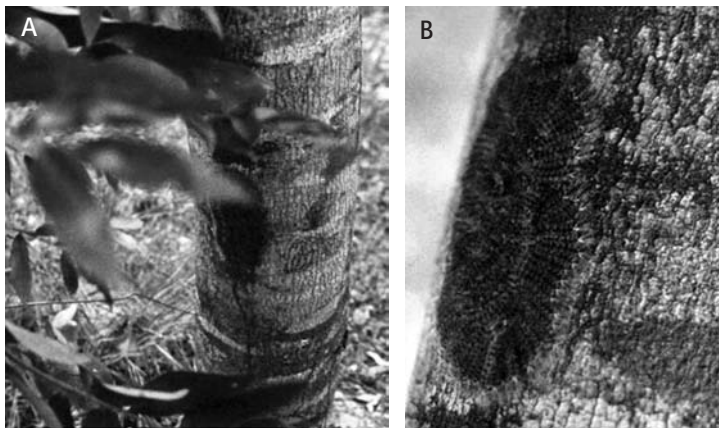
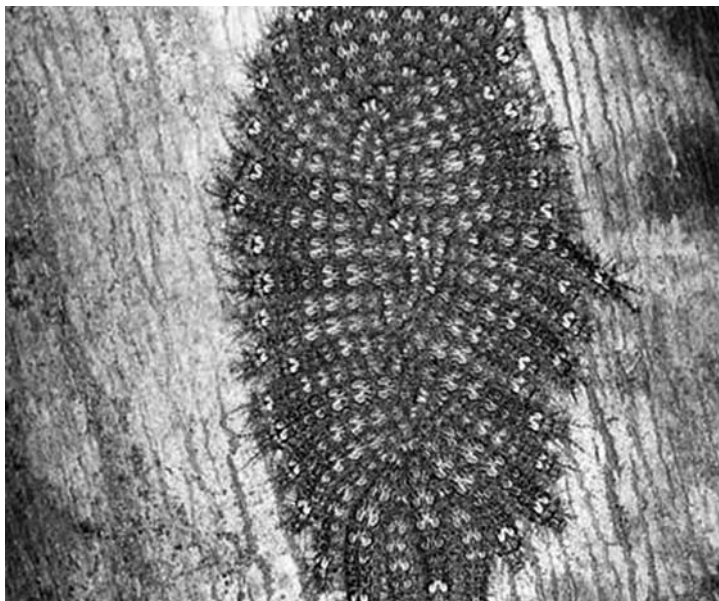


Figura 7
Colonia de orugas de
Lonomia achelous.



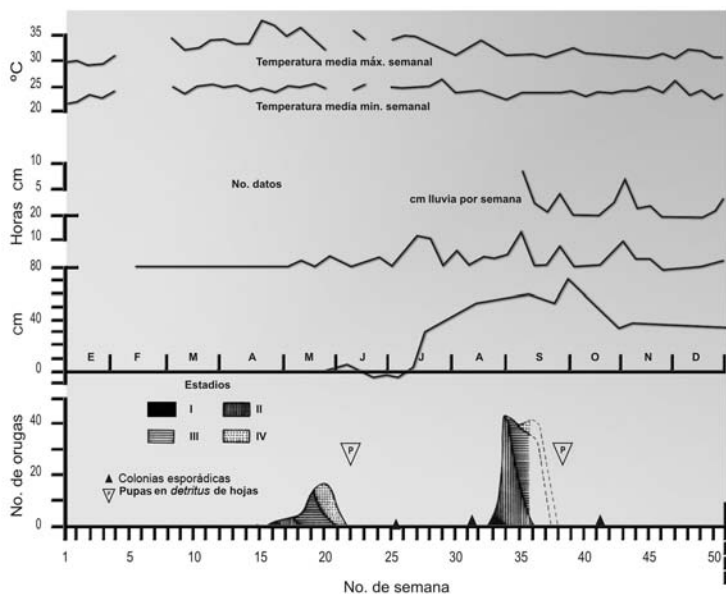


Figura 8
Época de aparición
de las colonias de
Lonomia achelous.

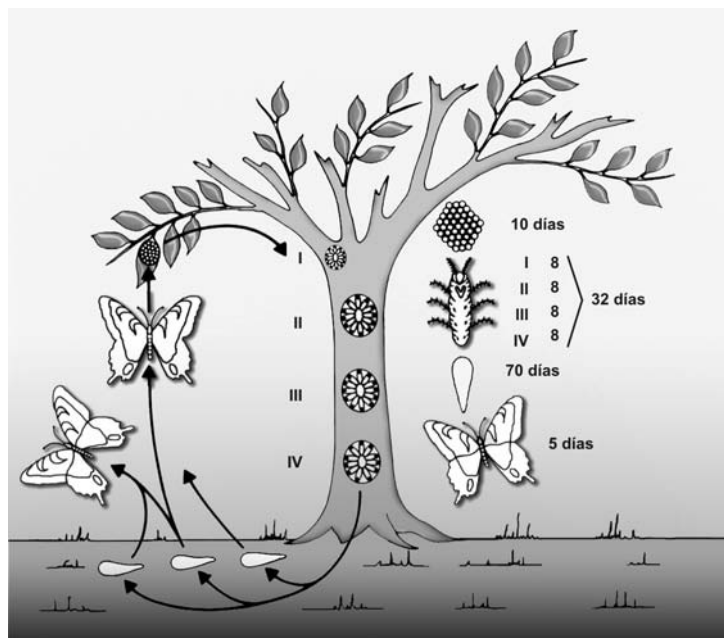


Figura 9
Ciclo biológico de la
Lonomia achelous.

Clínica La sintomatología de la enfermedad se inicia con dolor, ardor y sensación de quemadura en el sitio de contacto, seguido de dolor a lo largo de la extremidad en la cual éste ocurrió. Entre 4 y 72 horas después (en algunos pacientes incluso tras 10 días) comienzan a aparecer manifestaciones hemorrágicas: hematomas, epistaxis, gingivorragias y hematuria, las cuales se van agravando a medida que pasan las horas. En los pacientes no tratados a tiempo se pueden presentar hemorragias digestivas, pulmonares, peritoneales y/o cerebrales, y caer en coma. Heridas cicatrizadas recientemente se abren y sangran, en muchos casos profusamente. En general, cuando vienen de centros de salud de poblaciones aisladas, se observa insuficiencia renal, pero es difícil interpretar si es primaria o secundaria al tratamiento (1-6,16-20). Los análisis de laboratorio de rutina muestran glicemia y exploración funcional hepática normales; urea y creatinina elevadas, en casos de insuficiencia renal; leucocitosis y anemia en aquellos pacientes en los cuales se presentan hemorragias muy severas (1-6,16-20).

Desde el punto de vista hemostático, en la mayoría de los casos el número de plaquetas es normal. El tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo de trombina (TT) se encuentran muy prolongados o incoagulables. Los niveles del fibrinógeno (Fg), Factor V (FV) y Factor XIII (FXIII) (incluyendo ambas subunidades A y B), están muy bajos. El Factor VIII (FVIII) y el Factor von Willebrand (FvW), elevados. En cambio, la protrombina (FII), el Factor VII (FVII) y el Factor X (FX) se observan normales. La proteína C (PC) y la antitrombina (AT) se muestran discretamente disminuidas, con presencia de complejos trombina/antitrombina (5,17-20).

Existe una alteración muy pronunciada del sistema fibrinolítico, con tiempos de lisis del coágulo diluido (TLC) y de euglobulinas (preparadas con agregado de fibrinógeno purificado) muy cortos. Se observan, tanto con plasma como con el precipitado de euglobulinas, áreas de lisis muy grandes en placas de fibrina. El plasminógeno (Pg) y la antiplasmina (AP) están muy disminuidos; sin embargo, tanto el activador tisular del plasminógeno (t-PA) como el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) están normales. Los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y los dímeros-D se encuentran aumentados (Tabla 1). Estudios inmunoelectroforéticos demuestran que el fragmento E

del fibrinógeno presenta una movilidad diferente de la producida por la plasmina (5,17-20).

Estudio de hemostasia	
Contaje de plaquetas	↔
TP, TTPa	↑
Fg, FV, FXIII, PG y AP	↓
FVIII:C, FvW y PDF	↑
t-PA, proteína C, AT	↓, ↑, ↔
Tiempo de lisis de euglobulinas	↓
Complejos T/AT y dímeros D	++

Tabla 1
Estudio de la hemostasia en
pacientes por contacto con
la oruga *Lonomia achelous*.

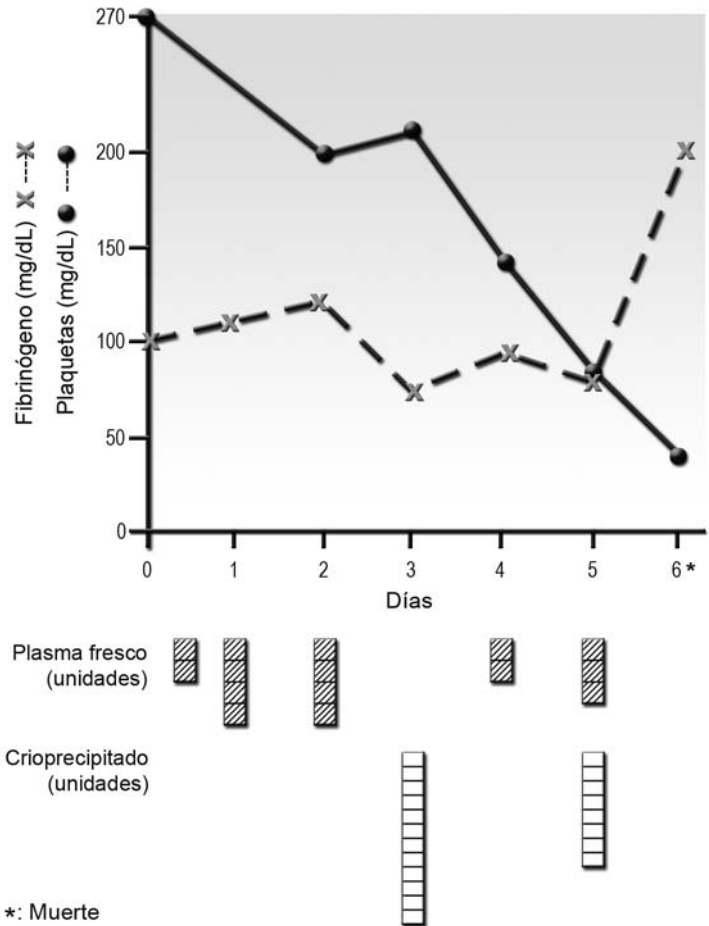
↔	Sin modificación
↑	Prolongado o aumentado
↓	Disminuido
++	Presentes

Con estos resultados de laboratorio se hizo el diagnóstico de síndrome hemorrágico por hiperfibrinólisis. Sin embargo, la observación de la evolución, de acuerdo con la terapia, hizo que éste se modificara. Por no haber entonces antifibrinolíticos en el mercado, los primeros casos se trataron sólo con transfusiones de sangre total y plasma fresco congelado, lo que conducía a un agravamiento del cuadro clínico, presentándose trombocitopenia y aumento de los PDF. Algunos pacientes morían y en las autopsias se encontraron hemorragias (Figura 10) cerebrales, pulmonares y peritoneales, con microtrombos en distintos órganos. Al aparecer los antifibrinolíticos se anexaron a la terapia sustitutiva y se observó que las plaquetas disminuían en menor proporción y los pacientes se recuperaban lentamente (16-20).

Más tarde sólo se usó fibrinógeno humano terapéutico (Inmuno AG®, Austria) o crioprecipitado, como terapia sustitutiva, acompañados de aprotinina (Trasylol®, Alemania) o, en su defecto, ácido epsilon aminocaproico (EACA) o ácido tranexámico (Ciclokapron®); en estos casos el sangramiento se detuvo a las pocas horas y la recuperación clínica fue muy rápida. Los factores de la coagulación y fibrinólisis (FV, FXIII, Pg y AP) retornaron rápidamente a la normalidad, con excepción del fibrinógeno que, a pesar de haber cesado las manifestaciones clínicas, en ocasiones tarda hasta 20 días para ascender a los valores normales (Figura. 11), (5).

Figura 10

Evolución del fibrinógeno y plaquetas del paciente RT, durante el tratamiento con plasma fresco congelado y crioprecipitado.

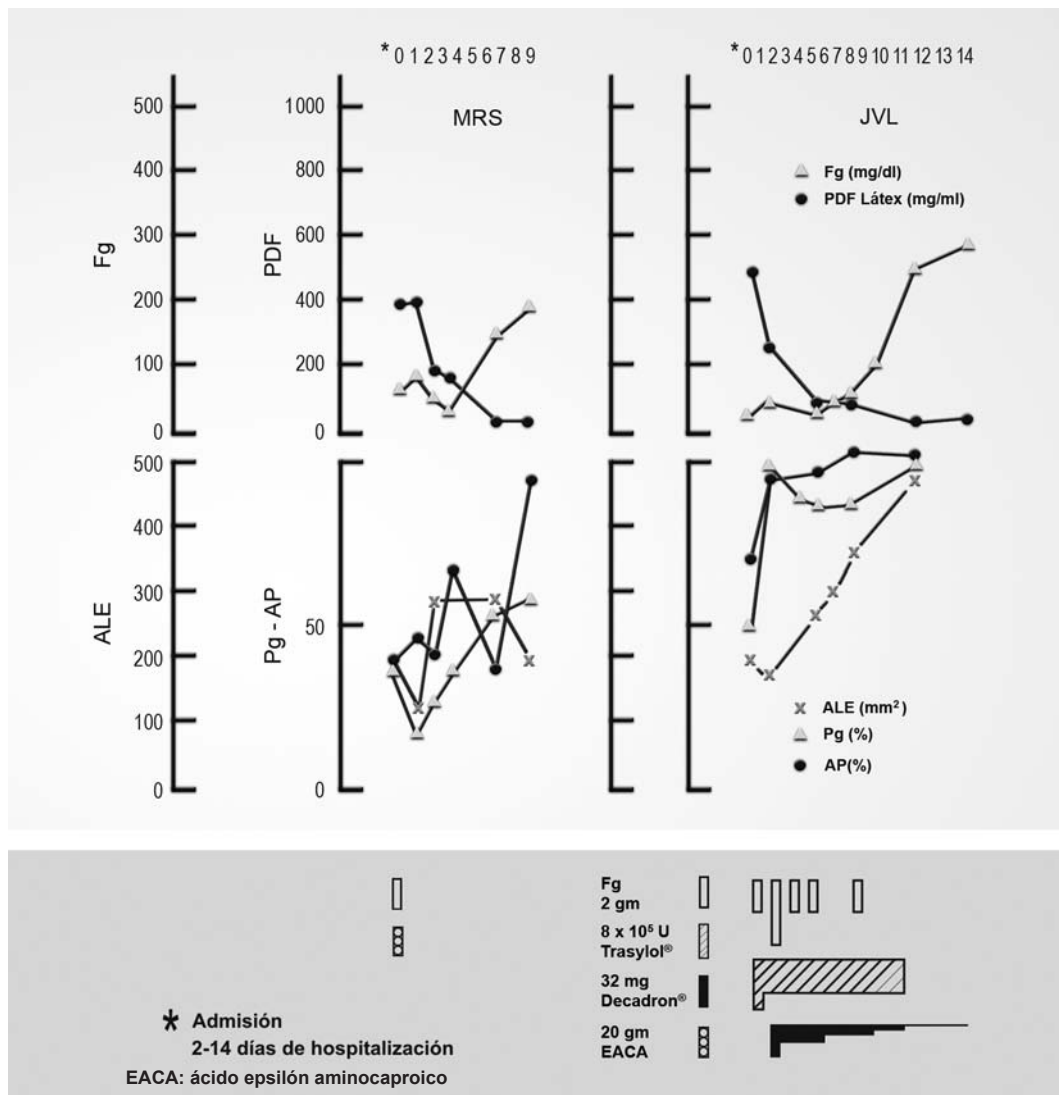


Por la buena respuesta a la terapia con antifibrinolíticos y derivados sanguíneos purificados, en contraste con el agravamiento del cuadro clínico y de laboratorio al administrar sangre total o plasma fresco congelado (aumento de los PDF, disminución severa de las plaquetas y, en las autopsias, presencia de microtrombos en los órganos) se hizo el diagnóstico de síndrome fibrinolítico primario severo, acompañado de una coagulación intravascular diseminada (CID) leve, la cual está enmascarada por una intensa fibrinólisis, que se pone de manifiesto después de la administración de sangre y derivados (4,5,16-20).

Actualmente en Venezuela se usa el esquema terapéutico que se muestra en la Tabla 2. Es importante resaltar que se recomienda controlar los valores del fibrinógeno y el número de

Figura 11

Evolución del fibrinógeno (Fg), productos de degradación del Fg (PDFg), área de lisis de euglobulinas en placas de fibrina (ALE), plasminógeno (Pg) y antiplasmina (AP), en dos pacientes tratados, además de las medidas generales, con fibrinógeno purificado y antifibrinolíticos.



plaquetas cada 8 a 12 horas, dependiendo de la gravedad del caso, en especial en aquellos pacientes con quienes se utiliza crioprecipitado en lugar de fibrinógeno purificado. Los casos tratados con este esquema terapéutico se han recuperado muy bien (figuras 12A y 12B) y toleran el Trasylol®, con excepción de uno que presentó hipotensión severa, pero cabe mencionar que por equivocación se le administró el fármaco directamente en la vena. Hoy día, si no se encuentra Trasylol® se recomienda usar Ciclokaprón® (17-20).

Tabla 2
Esquema terapéutico actual.

Esquema terapéutico actual	
1. Terapia sustitutiva	
Fibrinógeno humano terapéutico (Inmuno AG): 2-4 g/día	
o	
Crioprecipitado: 1 unidad / 5 a 10 kg, de acuerdo con los valores del Fg	
2. Antifibrinolíticos	
Aprotinina (Trasylol®)	
Adultos	Inicial: 400.000 KIU (en 1 h)
	Mantenimiento: 200.00 KIU, cada 6 h
Niños (>10kg)	Inicial: 30.000 KIU / kg (en 1 h)
	Mantenimiento: 60 KIU / kg cada 6 h
Ácido tranexámico (Ciclokaprón®)	
En caso de no tener Trasylol®	
Adultos	Oral: 10 - 20 g/día
	Intravenoso: 8 - 10 g/día
Niños (> 10 kg)	Oral: 25 mg / kg/día
	Intravenoso: 15 mg / kg, cada 8 h
Nota: El Trasylol® se administra disuelto en 500 mL de solución salina; el mantenimiento se hace por infusión continua.	
3. Concentrado globular: en caso de anemia severa.	
4. Medidas generales: esteroides, diuréticos, etcétera.	
5. No administrar sangre total ni plasma fresco congelado.	



A



B



C

Figura 12

Paciente que presentó el síndrome hemorrágico, tratado con el esquema terapéutico indicado en la Tabla 2.

A y B) durante el tratamiento;
C) en recuperación.

Aparte de los estudios clínicos se han realizado ensayos bioquímicos con los líquidos biológicos de las orugas (secreciones de las espinas, hemolinfa y saliva), en los cuales se han identificado diferentes compuestos que pueden explicar los hallazgos clínicos y de laboratorio en los pacientes, así:

- a) La fibrinólisis puede ser explicada por la presencia de un compuesto parecido a la plasmina y un activador del

- plasminógeno tipo uroquinasa, que a la vez degrada el Factor XIII con pérdida de su actividad funcional (16-20).
- b) La CID puede explicarse por la presencia de un activador directo de la protrombina, una actividad semejante al FXa y un activador del FV (16-20).
 - c) La disminución del FV puede deberse a un inhibidor de este factor (16-20).
 - d) La apertura de las heridas puede ser resultado de la acción de enzima(s) que degrada(n) las proteínas de la matriz extracelular, tales como la fibronectina, laminina y vitronectina, en conjunto con la proteólisis del FXIII (19-23).

En resumen: el contacto con orugas de la Saturnidae (Atta-cidae) *Lonomia achelous* induce un síndrome hemorrágico muy severo, debido a una fibrinólisis intensa acompañada de una CID leve, que se exacerba al administrar terapia sustitutiva con sangre o plasma, en ausencia de antifibrinolíticos. Como terapia sustitutiva se recomienda administrar fibrinógeno humano terapéutico o crioprecipitado, acompañado de antifibrinolíticos. *Nunca administrar sangre total ni plasma fresco congelado*. En los casos de anemia severa administrar concentrado de glóbulos rojos. El seguimiento de la terapia debe hacerse cada 6 a 12 horas, de acuerdo con la severidad del caso.

1. Arocha-Piñango CL. Fibrinólisis producida por contacto con orugas. *Acta Cient Venez* 1967; 18:136-139.
2. Nouel de Brito A, Santos E, Caldera L, Sánchez J, Chacón V, Arocha-Piñango CL. Fibrinólisis producida por contacto con orugas. *Asamblea de la Sociedad Venezolana de Hematología. Estudio de un nuevo caso. Maracaibo-Venezuela*, 1981.
3. Torres A, Duarte A, Pabón R, Arocha-Piñango CL, Rodríguez A, Argüello A, *et al.* Síndrome hemorrágico producido por orugas. Presentación de dos nuevos casos. *XI Jornadas Nacionales de Hematología y Transfusión. Valencia-Venezuela*, 1983.
4. Arocha-Piñango CL, Argüello A, Briñez M, Blumenfeld-Bosch N, Carvajal Z, Duarte A, *et al.* Haemorrhagic syndrome following contact with a Saturniidae moth caterpillar. A report of two new cases. *7th International Congress on Fibrinolysis. Venice*, 1984.
5. Arocha-Piñango CL, Blumenfeld-Bosch N, Torres A, Goldstein C, Nouel A, Argüello A, *et al.* Six new cases of caterpillar bleeding syndrome. *Thromb Haemostas*. 1992; 67: 402-407.
6. Garcia J, Redon C, Brewster F, Guipe S, Gonzalez A, Nazzouze J, *et al.* Acute renal insufficiency due to *Lonomia achelous* envenomations. *2nd Latin American Congress on Acute Renal Failure. Río de Janeiro, Brasil*, 2000.
7. Fraiha-Neto H. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (Lepidoptera, Saturniidae). 50 anos Instituto Evandro Chagas. *Fundação Serviços de Saúde Pública. Grafisa ed. Belém Pará*; pp.811-820, 1986.
8. Fraiha-Neto H, Costa D, Quiroz de Leão RN, Ballarini AJ. Accidentes hemorrágicos por larvas *Lonomia*. En: Schvartsman S, editor. *Plantas venenosas o animais peçohentos. Sao Paulo, Brasil: Sarvier Pub*; pp.241-244, 1992.
9. Duarte CA, Caovilla J, Lorini I, Lorini D, Mantorani G, Sumida J, *et al.* Insuficiencia renal aguda por accidentes com lagartas. *J Bras Nefrol*. 12: 184-187, 1990.
10. Hommel D, Bouchareine L, Hulin A. Envenimation par une chenille de lépidoptéra: *Lonomia achelous*. *Revue de la littérature. Á propos de deux cas en Guyane Française. Sem Hop Paris* ; 1995 ; 71: 9-12.
11. Kelen EMA, Picarelli ZP, Duarte AC. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemileucinae). *J Toxicol Rev*.1995; 14: 283-308.
12. Burdmann EA, Antunes I, Saldanha LB, Abdulkader RC. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. *Clin Nephrol*. 1996; 46: 337-339.
13. Lemaire C. *Description d'Attacidae nouveaux d'America Centrale et du Sud*. Ed. Hillside Books. Canterbury Kent, 1971.

14. Lemaire C. Description d'Attacidae (Saturniidae) nouveaux du Venezuela du Perú. Ed. Hillside Books. Canterbury Kent, 1972.
15. Lemaire C. Les Attacidae Americans. The Saturniidae of America. Vol 4: Hemileucinae. Ed. Hillside Books. Canterbury Kent, 2002.
16. Arocha-Piñango CL. Enfermedad hemorrágica por orugas amazónicas. Una revisión. Interciencia.1987; 12: 16-20.
17. Arocha-Piñango CL, Blumenfeld-Bosch N, Nouel AL, Torres A, Perales J, Alonso ME, et al. Fibrinolytic and procoagulant agents from a Saturniidae moth caterpillar. En: Pirkle H, Markland FS, editores. Hemostasis and animal venoms. Nueva York: Marcel Dekker Inc. Pub.1988; pp.223-240.
18. Arocha-Piñango CL, Guerrero B. *Lonomia* genus caterpillar envenomation: Clinical and Biological Aspects. Haemostasis. 2001; 31: 288-93.
19. Arocha-Piñango CL y Guerrero B. Síndrome hemorrágico producido por contacto con orugas. Estudio clínico y experimental. Revisión. Invest Clin. 2003; 44:155-163.
20. Arocha-Piñango CL, Guerrero B. Historia de la enfermedad hemorrágica descrita por primera vez en Venezuela. Hemos. 2003; 31:7-12.
21. Guerrero B, Perales J, Gil A, Arocha-Piñango CL. Effect on platelet Factor XIII and partial characterization of Lonomin V, a proteolytic enzyme from *Lonomia Achelous* caterpillars. Thromb Res. 1999; 93: 243-252.
22. Lucena S, Guerrero B, Salazar A, Gil A, Arocha-Piñango CL. Degradation of extracellular matrix proteins (Fibronectin, Vitronectin and Laminin) by serine-proteases from *Lonomia achelous* caterpillar haemolymph. Blood Coag Fibrinol. 2006; 17: 427-35.
23. Lucena S, Salazar A, Gil A, Arocha-Piñango CL, Guerrero B. Effect of Lonomin V, a protein isolated from *Lonomia achelous* caterpillar on some biological activities of fibronectin. Thromb Res. 2008; 121:653-661.

Aspectos clínicos y epidemiológicos del envenenamiento por *Lonomia obliqua*

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi,
Marlene Zannin

Laboratorio de Biofísica y Bioquímica, Instituto Butantan,
Av. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo SP, Brasil

Autor de correspondencia:

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi

Laboratorio de Biofísica e Bioquímica

Instituto Butantan, Av. Vital Brasil 1500

05503-900 São Paulo SP, Brasil

Teléfono: +55 11 37 26 72 22 ext. 2043

Dirección electrónica: amchudzinski@butantan.gov.br

Durante las últimas décadas del siglo XX aparecieron pacientes con síntomas hemorrágicos, algunas veces seguidos por hemorragia intracerebral e insuficiencia renal, después de haber tenido contacto con orugas; cambió el patrón de los envenenamientos en humanos involucrados con esta especie de insectos. Y este tipo de eventos se comenzaron a considerar accidentes serios con riesgo de muerte. Hasta ese momento, la reacción cutánea local, acompañada por un ardor doloroso y un ligero edema, eran los efectos clínicos establecidos en los accidentes humanos que involucraban el contacto con muchas especies de orugas con cerdas.

Sin embargo, al iniciar el nuevo siglo (1912), en Minas Gerais, Brasil, Zoroastro de Alvarenga describió el primer caso de hemorragia severa atribuible al contacto con orugas. En las mismas fechas, el doctor describió el caso de un granjero que estuvo

Epidemiología

en contacto con gran número de orugas. Diez minutos después del accidente, el paciente presentó cefalea severa, eritema y edema en los sitios de contacto con las orugas. Veinticuatro horas después, comenzó a salivar con sangre y presentaba hematuria visible. En la detallada descripción del médico se incluía una referencia a un pequeño accidente, sufrido por el mismo granjero, con un serrucho de mano, una hora antes del contacto con las orugas. Diez minutos después de dicho accidente el granjero comenzó con sangrado local que duró más de 48 horas. Para el cuarto día después del contacto con las orugas el granjero aún presentaba hematuria, la cual mejoró progresivamente a lo largo de los siguientes días. El estado del paciente se determinó como sano después de 10 días de observación. Las alteraciones en la coagulación sanguínea fueron atribuidas a la capacidad de envenenamiento de las orugas, a pesar de no haber sido identificadas (1).

En el estado de Pará en un artículo de un periódico se local reportó un caso similar en un niño de 14 años involucrado en un contacto accidental con orugas (2).

Durante las décadas de los 60 y 70, en Arocha-Piñango, Venezuela, en la literatura científica se describió un síndrome hemorrágico causado por orugas identificadas como *Lonomia achelous* (3,4,5).

En el norte de Brasil se reportaron casos de síndrome hemorrágico causados por el contacto con orugas de palomillas, parásitos del árbol de hule. Un estudio retrospectivo de cinco años (1978-1982) realizado al sureste de Amapá, al oeste de la isla Marajó, mostró 36 casos con mortalidad de 38%. Las orugas que provocaron estos accidentes, al igual que en Venezuela, fueron *Lonomia achelous*. Este tipo de accidentes es común entre cosechadores de hule y es considerado un riesgo laboral potencialmente severo (6,7).

Dichos accidentes comenzaron a aparecer en el sur de Brasil a partir de 1989, en las áreas rurales de los estados de Santa Catarina y Río Grande del Sur (Rio Grande do Sul), y alcanzaron proporciones alarmantes. Las orugas responsables de los accidentes en el sur de Brasil fueron clasificadas como *Lonomia obliqua* Walker, 1885 (8,9) (Figura 2), una especie distinta de las de Venezuela y del norte de Brasil; sin embargo, provocaban un cuadro clínico similar de falta de coagulación acompañado o no por manifestaciones hemorrágicas.

Hoy día, los envenenamientos por especies *Lonomia obliqua* representan un importante problema de salud pública en el sur de Brasil. Dicha relevancia no se debe sólo al incremento en la incidencia de este tipo de accidente, sino también a su expansión hacia otras áreas del país y a su morbilidad asociada con desórdenes hemorrágicos (Figura 1).

Figura 1

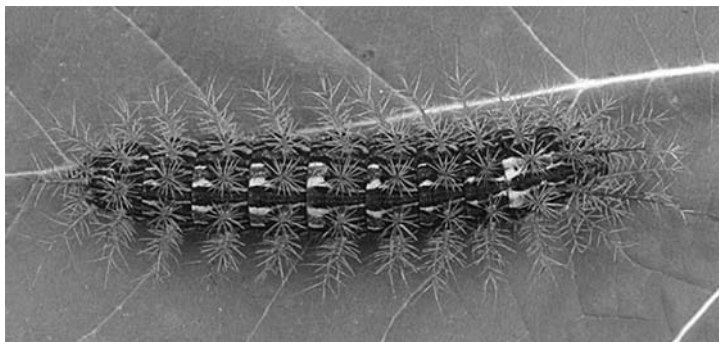
Distribución de los accidentes de *Lonomia* ssp., 2005.



En el periodo entre 1989 y 2004, sólo en el estado de Santa Catarina se registraron 2 060 accidentes causados por el contac-

to con *Lonomia obliqua*. Se desarrolló insuficiencia renal aguda en 2% de dichos pacientes. Estos accidentes ocurrieron en todo el estado: desde el extremo oeste hasta el sur, a pesar de que el mayor número de casos ocurrieron en la región oeste. Entre 1990 y 1995 se reportaron sólo seis muertes de manera oficial, por insuficiencia renal aguda y hemorragia intracerebral.

Figura 2
Oruga *Lonomia obliqua*.
(Fuente: CIT/SC, 2004.)



En 1995, en Santa Catarina se iniciaron estudios clínicos, en asociación con el Instituto Butantan, acerca de la eficacia y seguridad del antiveneno anti *Lonomia* (SALon). Posteriormente, a partir de la fecha de la introducción del antiveneno en el tratamiento (e incluyendo el periodo de evaluación de éste) se observó que el número de muertes disminuyó a cero, a pesar del incremento en el número de accidentes. Sin embargo, la insuficiencia renal aguda (FRA) continuó siendo una complicación.

En el estado de Rio Grande do Sul, entre 1989 y 2003 se reportó al Centro de Información Toxicológica/RS una incidencia de 1606 casos, con 13 muertes, causados por la oruga *Lonomia* (10,11,12,13). En su tesis de maestría, Duarte (14) describe el ingreso de 286 pacientes durante el periodo de febrero 1989 a junio 1995, en Passo Fundo/RS. Quince de estos pacientes (5%) desarrollaron insuficiencia renal aguda.

En el estado de Paraná, durante el periodo de 1989 a 2004, la División de Zoonosis y Animales Venenosos publicó 337 casos registrados debidos a *Lonomia obliqua*, incluyendo seis muertes (15).

En los últimos años, los accidentes con *Lonomia* también comenzaron a aparecer en los estados de São Paulo y Minas Gerais

(Figura 1). Se reportaron casos de insuficiencia renal aguda después del contacto con orugas *Lonomia obliqua* (16,17).

Más recientemente, se reportaron accidentes que involucraban a *Lonomia* ssp. en los estados de Rio de Janeiro, Goiás y Mato Grosso do Sul (Figura 1).

En Argentina y Colombia también se reportaron casos hemorrágicos causados por orugas *Lonomia* ssp. (Figura 1) (18,19,20).

Los accidentes humanos que involucran el contacto con orugas ocurren más frecuentemente en los meses de verano, de manera similar a los accidentes debidos a serpientes *Bothrops*. Este aspecto estacional se relaciona con el comienzo del periodo anual de calor y lluvia. El aspecto climático, en relación con el calor y la incidencia de lluvia, ha sido considerado como un factor determinante para la proliferación de las orugas en un periodo determinado del año. Por lo tanto, la predominancia de accidentes durante los meses de calor estaría ligado con el comienzo de la estación cálida y lluviosa, que es ideal para la eclosión de los huevos y el subsecuente desarrollo de las orugas. De acuerdo con Lorini (9), la explosión poblacional de estos insectos en Brasil durante las últimas décadas podría estar relacionada con la deforestación y la destrucción de los enemigos naturales de la oruga, así como al uso amplio e intensivo de pesticidas.

En Santa Catarina, al sur de Brasil, en un estudio perspectivo con 105 pacientes, durante el periodo de diciembre de 1998 a junio de 2000, se demostró que la mayoría de los accidentes (85%) ocurrieron en zonas rurales, durante actividades laborales (55%) (21). Las partes del cuerpo afectadas más frecuentemente fueron las extremidades superiores (88%) (Figura 3). Los accidentes fueron más frecuentes en hombres (69%), en un rango de edad más joven, con una media de 29 años de edad. Por lo tanto, el contacto con estas orugas puede considerarse un riesgo ocupacional, especialmente en zonas rurales, y tiene repercusiones sociales y económicas. Generalmente, las partes del cuerpo que tocan las orugas (Figura 3) son diferentes de las áreas involucradas en accidentes con serpientes, donde 70.8% de las mordeduras ocurren en las extremidades inferiores (22). La persona toca con la mano o con el brazo a la oruga, ya sea al trepar árboles para cosechar fruta o al amarrar animales a los troncos. Las orugas suelen encontrarse reunidas en grupos, en lo que se conoce como "nido de orugas" (figuras 4 y 5).

Figura 3

Distribución gráfica de 105 pacientes envenenados por el contacto con orugas *Lonomia obliqua*, de acuerdo con el área del cuerpo afectada.
(Fuente: Zannin *et al.*, 2003.)

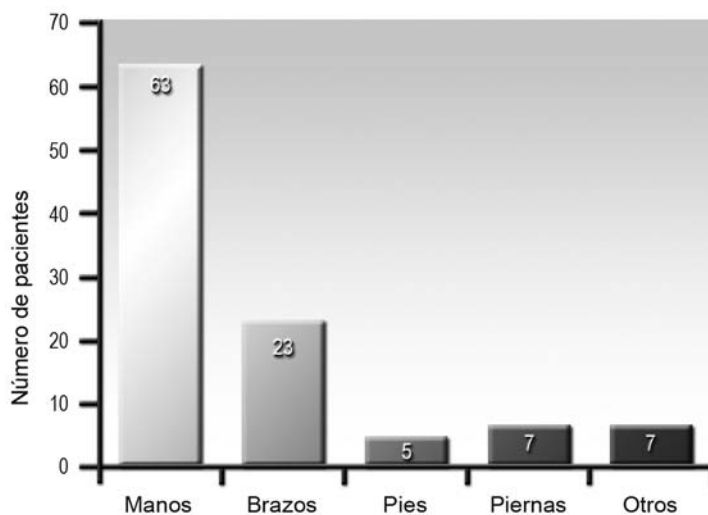


Figura 4

Los hábitos gregarios de *Lonomia obliqua*.
(Fuente: CIT/SC, 2004.)



En 93% de los pacientes de este estudio el contacto ocurrió con orugas de más de 5 cm de largo y se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el tamaño de la oruga y la concentración de fibrinógeno en el plasma ($r = -0.417$, $p = 0.0001$, $n = 105$). En el envenenamiento por *Lonomia obliqua*,

se observaron alteraciones hemostáticas sólo en los accidentes causados por orugas en etapas finales de muda (21). Lo anterior ocurre cuando las larvas se encuentran a menor altura sobre los troncos de los árboles. El tamaño y el estadio de las larvas parecen ser factores importantes en la evolución clínica de los pacientes. Aunado a lo anterior, la extensión anatómica del contacto, el número de orugas involucradas y la intensidad del contacto (si se les aplasta o no) también parecen contribuir a la severidad de los accidentes.

Una de las principales manifestaciones clínicas del envenenamiento por *L. obliqua* es la coagulopatía de consumo. Se debe a la depleción severa de factores de coagulación y a la activación secundaria de fibrinólisis con sangrado de piel, mucosas y vísceras, como se mencionó arriba (Figura 5).

Fisiopatología

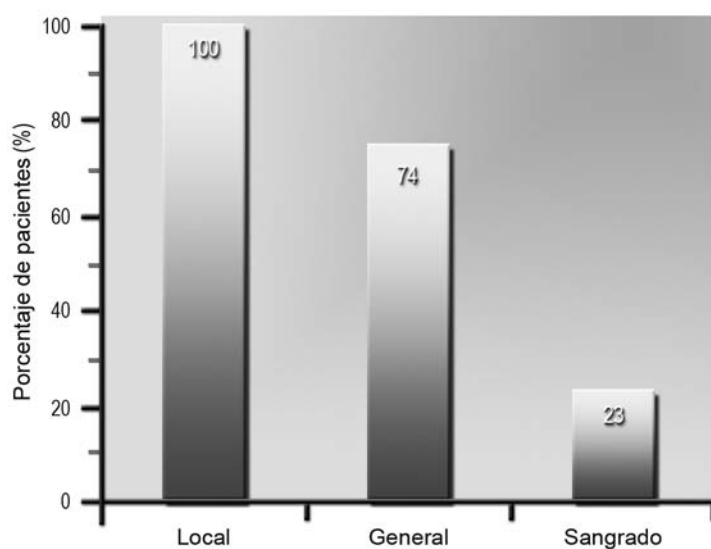


Figura 5
Manifestaciones clínicas en 105 pacientes después del envenenamiento por *Lonomia obliqua*.
(Fuente: Zannin *et al.*, 2003.)

El síndrome hemorrágico observado en pacientes expuestos al contacto con *L. obliqua* es consecuencia de una CID-símil (coagulación intravascular diseminada). Colman *et al.* (23) definen la CID severa como un síndrome patológico resultante de la formación de trombina, la subsecuente activación y el consumo de

ciertas proteínas de la coagulación, y a la producción de trombos de fibrina. Zannin *et al.* (21) reportaron el primer estudio clínico realizado con un número extenso de pacientes que habían tocado accidentalmente a *L. obliqua*. Los parámetros de coagulación y fibrinólisis en el plasma de 105 pacientes mostraron que las pruebas de coagulación globales, el tiempo de coagulación de sangre completa (TCSC), PT, TTPA y TT fueron prolongados en la mayoría de los casos, y se correlacionaron con una intensa reducción de Fg (Figura 6). No se detectó una reducción en los niveles de FVW, proteína S, activador tisular del plasminógeno (Apt) ni de uroquinasa. Se redujeron los niveles de factores V y VIII, y precalicreína (pKa), lo cual puede ser atribuido al consumo durante la activación de la coagulación sanguínea. Sin embargo, no se presentaron disminuciones en los factores XII, II y X, lo cual posiblemente indica que la coagulopatía de consumo asociada con este tipo de envenenamiento es diferente de la que se observa con la CID que se relaciona con otras condiciones clínicas, en donde estos factores normalmente se encuentran más reducidos (24,25). No es probable que ocurra la activación de la fase de contacto de la coagulación, ya que los niveles del factor XII eran normales, aunque los valores de PK eran bajos. Es posible que algunos de los componentes del veneno activaran directamente el PK en plasma. Sólo se observó una ligera disminución en el nivel del factor XIII. Lo anterior muestra un contraste con lo que sucede en pacientes envenenados por *L. achelous* (en Venezuela), donde FXIII se redujo drásticamente debido a Lonomin, que es un factor de degradación de FXIII de la hemolinfa (26).

La gran producción de los marcadores de activación F1+2 (fragmento de activación de protrombina 1+2) y TAT (complejo trombina/antitrombina), de manera similar a lo que ocurre en los casos de CID, confirma la generación de trombina en los pacientes envenenados por *L. obliqua*. La cuenta de plaquetas se encontraba dentro de valores normales en la mayoría de los pacientes, aun con la evidencia de generación de trombina demostrada por la elevación de F1+2 y complejo TAT.

La ausencia de trombocitopenia en dichos pacientes difiere de otros casos de CID (24,25,27). Es posible que se trate de un efecto causado por la enorme generación de producto de degradación de fibrina (PDF), sugerido por los niveles extremadamente altos de D-dímero.

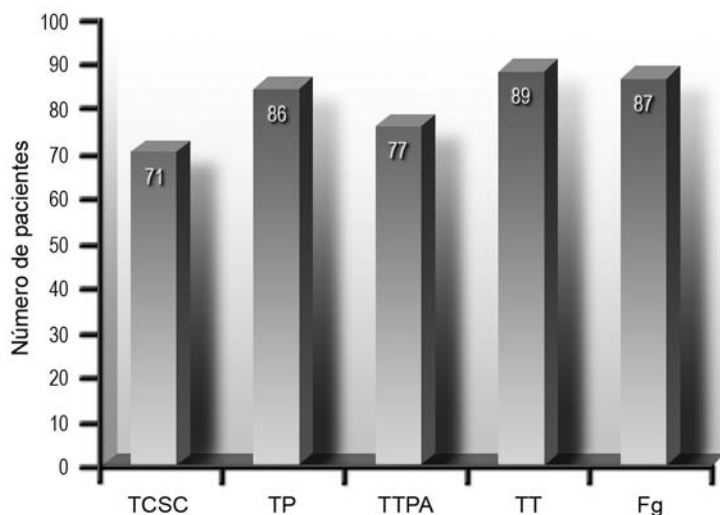


Figura 6
Pruebas globales de coagulación en 105 pacientes después del envenenamiento por *Lonomia obliqua*.
(Fuente: Zannin *et al.*, 2003.)

En relación con los niveles de inhibidor de coagulación, la proteína C se redujo y no hubo consumo significativo de anti-trombina (AT). Lo mismo ocurre en otros tipos de CID (28,25,29), a pesar de que aparentemente se han generado grandes cantidades de trombina y complejo TAT, en especial en pacientes con coagulopatía severa. Lo anterior sugiere que la actividad en plasma de AT no depende del grado de activación de coagulación, tal y como lo demostraron Asakura *et al.* (3).

Las proteínas involucradas en el mecanismo fibrinolítico, como el plasminógeno, el activador inhibidor de plasminógeno (AIP) y α_2 -AP (α_2 -antiplasmina), se encontraban disminuidas, al mismo tiempo que se observaba una exagerada elevación en el D-dímero. El D-dímero se genera por la acción de la plasmina sobre la fibrina de uniones cruzadas en vez de la molécula Fg, que genera otro tipo de PDF. Por lo tanto, el rápido incremento de D-dímero en pacientes envenenados por *L. obliqua* sugiere que la fibrinólisis observada es secundaria a la formación de fibrina intravascular.

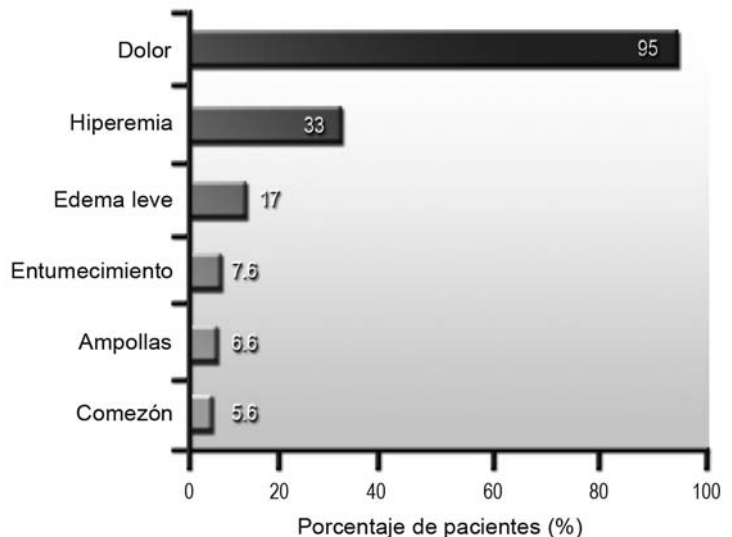
En resumen, el veneno de *L. obliqua* induce en los pacientes una forma especial de CID, con coagulopatía de consumo, la depleción de ciertos factores e inhibidores de coagulación y fibrinólisis secundaria. Lo anterior difiere de la CID observada en otras situaciones clínicas, tales como trauma, neoplasia o sepsis.

El tratamiento de pacientes se basa principalmente en la administración de antiveneno (SALon), que es una manera efectiva para revertir los problemas hemostáticos y el sangrado. No se recomiendan los agentes antifibrinolíticos para el envenenamiento por *L. obliqua*, ya que una de las características principales de su veneno es la actividad procoagulante.

Cuadro clínico

Los accidentes ocurren cuando las larvas de *L. obliqua* entran en contacto con la piel humana, por medio de sus cerdas. Los signos y síntomas iniciales son dolor quemante, enrojecimiento y una ligera inflamación local (Figura 7); seguidos de náuseas, vómito, cefalea, mareo y debilidad (Figura 8). Durante las horas siguientes al contacto el envenenamiento se caracteriza por alteraciones en la coagulación sanguínea, con o sin sangrado de heridas recientes y de mucosas (hemorragia gingival y nasal), y hematemesis (Figura 9). Si no recibe tratamiento a pocas horas de haber sufrido el accidente, el paciente puede desarrollar edema, lesiones equimóticas, hematomas, hematuria (figuras 10-15), insuficiencia renal aguda y hemorragia abdominal, pulmonar, glandular e intracerebral, que pueden llevarle a la muerte. Las principales complicaciones resultantes del envenenamiento son hemorragia del sistema nervioso central e insuficiencia renal aguda (31,32,33,22,21), y se han reportado algunas muertes debidas a esto (31,32,34,16).

Figura 7
Signos y síntomas locales
de 105 pacientes después
del envenenamiento por
Lonomia obliqua.
(Fuente: Zannin et al., 2003.)



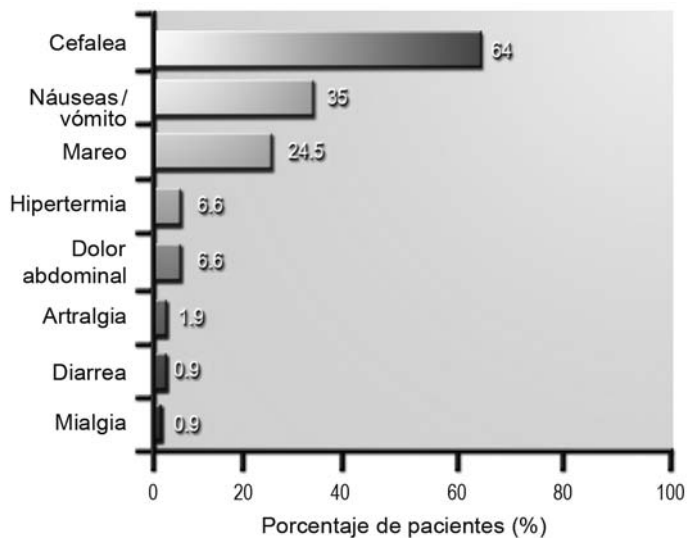


Figura 8

Signos y síntomas generales en 105 pacientes después del envenenamiento por *Lonomia obliqua*.

(Fuente: Zannin *et al.*, 2003.)

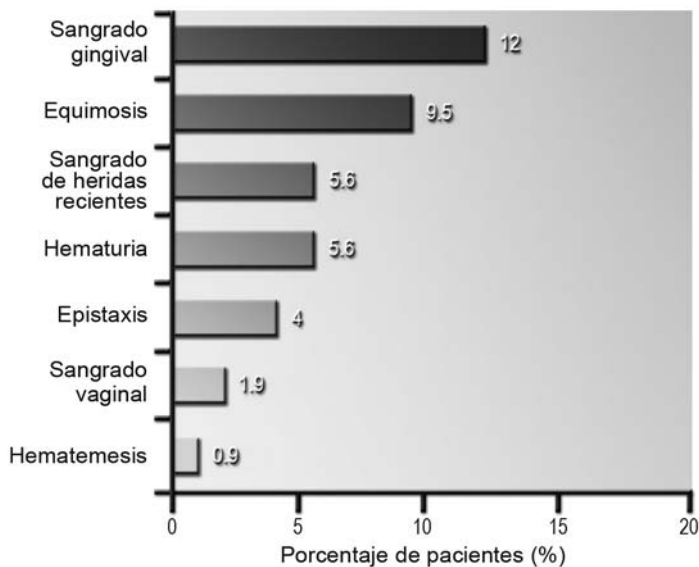


Figura 9

Signos de sangrado en 105 pacientes después del envenenamiento por *Lonomia obliqua*.

(Fuente: Zannin *et al.*, 2003.)

Figura 10

Fotografía en el momento
de la admisión.

Paciente de 51 años de edad,
8 h después del contacto con
orugas *Lonomia obliqua* en el
antebrazo, con prueba de TP.
(Fotos: Zannin, 1999.)



Figura 11

Fotografía en el momento
de la admisión.

Paciente de 69 años de edad,
53 h después del contacto
con orugas *Lonomia obliqua*
en la palma de la mano, con
manifestaciones de edema en
el dorso y con prueba de TP.
(Fotos: Zannin, 1999.)



Figura 12

Fotografía en el momento
de la admisión.

Paciente de tres años de edad
con lesiones equimóticas, 69
horas después del contacto con
orugas *Lonomia obliqua*
con prueba de TP.
(Fotos: Zannin, 1999.)





Figura 13

Fotografía en el momento de la admisión.

Paciente de 53 años de edad con lesión equimótica, 76 horas después del contacto con orugas *Lonomia obliqua* en abdomen, con prueba de TP. (Fotos: Zannin, 1999.)



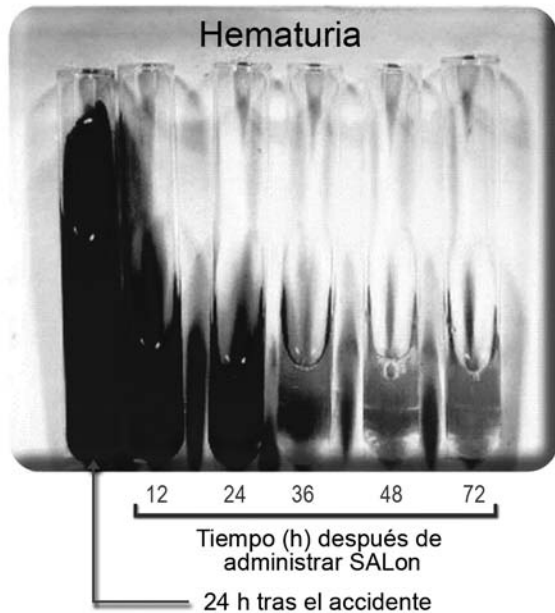
Figura 14

Fotografía en el momento de la admisión.

Paciente de siete años de edad con lesión equimótica, cinco días después del contacto con orugas *Lonomia obliqua* con prueba de TP de incoagulable. (Fotos: Zannin, 1999.)

Figura 15

Fotografía de hematuria en el momento de admisión
24 h después del
contacto con orugas
Lonomia obliqua.
(Fotos: Zannin, 1999.)



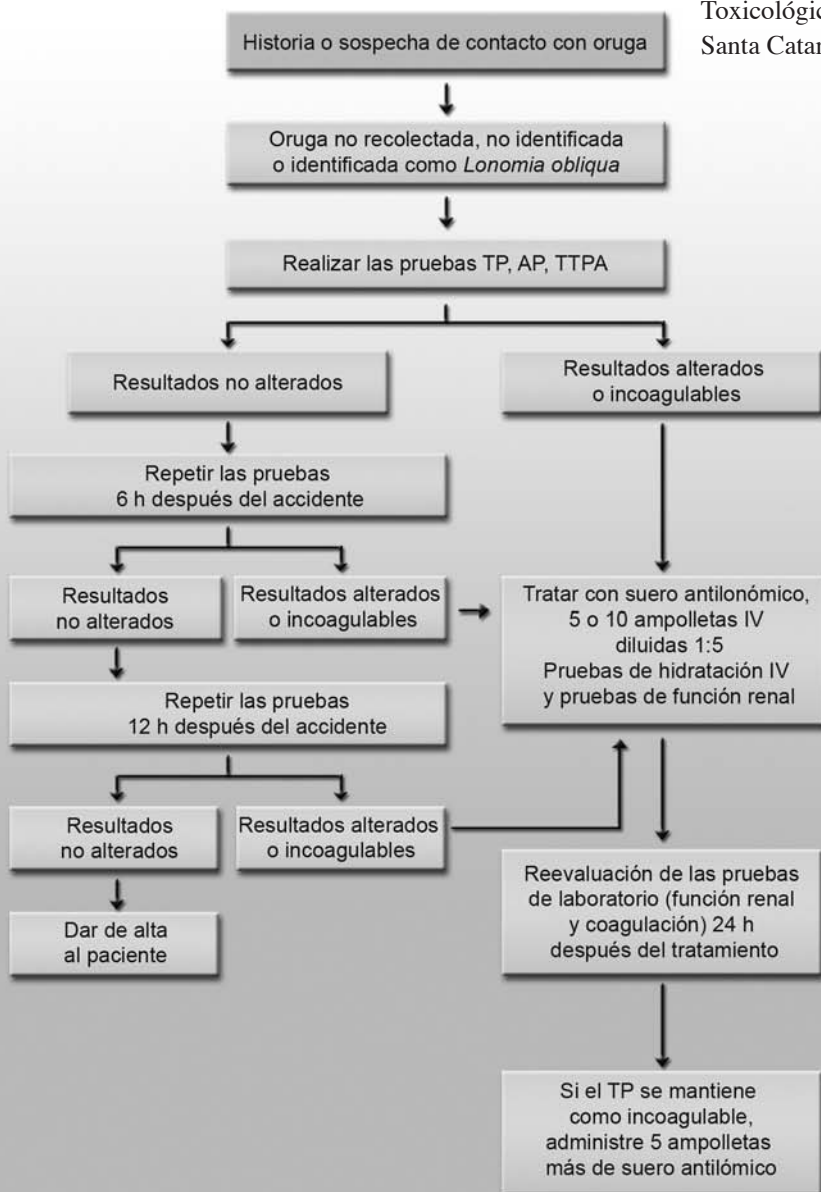
Ya que la oruga *L. obliqua* es de hábitos gregarios (Figura 5), la severidad de los síntomas puede estar influenciada por la cantidad de larvas que hayan sido aplastadas, por la extensión del área expuesta, la profundidad de la herida y la cantidad de veneno inoculado (35).

Los estudios en animales de laboratorio y en humanos expuestos a las cerdas de *L. obliqua* han demostrado que el antiveneno, llamado suero antilonómico (SALon), producido por el Instituto Butantan, es muy eficiente para resolver el síndrome hemorrágico inducido por este tipo de envenenamiento, y promueve una rápida recuperación de los niveles de fibrinógeno (36, 14,37,38,39,40).

Los estudios clínicos muestran que la alteración hemostática en este tipo de accidentes puede ser severa durante las primeras 6 horas, con una intensa reducción de fibrinógeno. Las pruebas de diagnóstico más sensibles son las que miden tiempo de trombina (TT) y concentración de fibrinógeno (Fg), seguidas por tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de coagulación de sangre completa

Figura 16

Protocolo para el manejo del envenenamiento por contacto con orugas, del Centro de Información Toxicológica, Santa Catarina, Brasil.



(TCSC). Las pruebas de tamizaje disponibles en el departamento de urgencias son el TCSC, TP y TTPA. Los pacientes que presentan manifestaciones hemorrágicas o resultados de coagulación alterados en las pruebas de tamizaje deben ser hospitalizados para recibir tratamiento con un suero antiveneno para *Lonomia-Salon* (Figura 17).

Un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado con antiveneno, especialmente dentro de las primeras 12 horas, pueden prevenir la aparición de coagulopatía severa y hemorragia en gran número de pacientes.

De acuerdo con la intensidad de los desórdenes hemostáticos, los accidentes pueden ser clasificados como: *a)* Leve: manifestaciones locales sin alteraciones de coagulación hasta por 12 horas después del accidente; *b)* Moderado: manifestaciones locales, síntomas generales (mareo, cefalea, náuseas y vómito) y alteraciones en las pruebas globales de coagulación con o sin hemorragia de piel o mucosas; y *c)* Severo: desórdenes hemostáticos, hemorragia sistémica, alteraciones hemodinámicas y/o falla orgánica múltiple.

1. Alvarenga, Z, 1912. A taturana. En: VII Congresso Brasileiro de Medicina Cirúrgica. Anais. Belo Horizonte II:p.132-5.
2. Editorial, 1952. Lagartas urticantes. Chácaras e Quintais 85:75.
3. Arocha-Piñango, CL, 1967. Fibrinólisis producida por contacto con orugas. Comunicación preliminar. Acta Científica Venezolana 18:136.
4. Arocha-Piñango, CL, Layrisse, M, 1969. Fibrinolysis produced by contact with caterpillar. Lancet I 19:810-12.
5. Arocha-Piñango, CL, Marsh, NA, Robinson, D, 1973. A fibrinolytic agent from a Saturniid Caterpillar: partial purification and characterization. Thromb Diath Haemorrh 29(1)134-142.
6. Fraiha, H, Ballarini, AJ, Leão, RNQ, Costa-Jr, D, Dias, LB, 1986. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (*Lepidoptera, saturnidae*). En: Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Fundação Serviços de Saúde Pública 2:811-20.
7. Fraiha Neto, H, Costa-Junior, D, Leão, RNQ, 1997. Acidentes por contato com larvas de *Lonomia*. En: Leão, RNQ (Coord.). Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico. Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas pp. 800-4.
8. Lemaire, C, 1972. Revision du genre *Lonomia* Walker, Lep. Attacidae. Annales de la Société Entomologique de France 8(4):767-861.
9. Lorini, I, 1993. Aspectos biológicos e habitat de *Lonomia obliqua* Walker, 1855 (Lepidoptera, Saturniidae). En: 14º Congresso Brasileiro de Entomologia; Piracicaba. Resumos. Piracicaba; p.740.
10. Abella, HB, Ramos, CJ, Marques, MG, Boff, GJ, Torres, JB, Nicoletta, ADR, 1999. Acidentes por larvas de lepidópteros do gênero *Lonomia* no Rio Grande do Sul. Revista Brasileira de Toxicologia 12(2)supl.:81-173.
11. Baldasso, E, Souza, TB, Boff, GB, 1999. Marques MG, Abella HB, Nicoletta AR. Relato de três casos de óbito após contato com *Lonomia* sp. Revista Brasileira de Toxicologia 12(2)supl.:81-173.
12. Ramos, CLJ, Marques, MGB, Boff, GSJ, Silva, KRLM, Abella, HB, 2001. Ocorrência de acidentes por lagartas do gênero *Lonomia* nas cidades do estado do Rio Grande do Sul. En: 1º Congresso Panamericano de Centros de Informação e Controle Toxicológico; Porto Alegre. Anais. Porto Alegre: Sociedade do Toxicologia Aplicada; p. 34.
13. CIT/RS, 2005. Centro de Informações toxicológicas do Rio Grande do Sul.
14. Duarte, AC, 1997. Síndrome Hemorrágica causada por larvas de mariposa do gênero *Lonomia*: estudo clínico-epidemiológico {Dissertação}. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
15. SESA/PR, 2005. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Centro de Saúde Ambiental. Distribuição da lagarta *Lonomia* no estado do Paraná, 1989 a 2004.
16. Burdmann, EA, Antunes, I, Saldanha, LB, Abdulkader, RCMR, 1996. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. Clin Nephrol 46:337-9.
17. Fan, HW, Cardoso, JLC, Olmo, RD, Almeida, FJ, Viana, RP, Martinez, APP, 1998. Hemorrhagic syndrome and acute renal failure in a pregnant woman after contact 31. with *Lonomia* caterpillars; a case report Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 40(2):1-5.
18. Roodt, AR, Salomón, OD, Orduna, TA, 2000. Accidentes por lepidópteros con especial referencia a *Lonomia* sp, Medicina (B. Aires) 60(6):964-972.
19. Pineda, D, Amarillo, A, Becerra, J, Montenegro, G, 2001. Síndrome hemorrágico por contacto con orugas del género *Lonomia* (Saturniidae en Casanare, Colombia: informe de dos casos. Biomédica (Bogotá) 21(4):328-332.

20. Cárdenas, P, Arbelbide, J, Nucifora, E, Otaso, JC, Barrera, L, 2002. Coagulopatia grave por *Lonomia*. Hematología (B. Aires) mayo-ago.; 26(2):36-41.
21. Zannin, M, Lourenço, DM, Motta, G, Dalla Costa, LR, Grando, M, Gamborgi, GP, Noguti, MA, Chudzinski-Tavassi, AM, 2003. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, Southern Brazil. Thromb Haemost 89: 355-64.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2001. Acidentes por lepdópteros. En: Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasília; p. 67-76.
23. Colman, RW, Marder, VJ, Salzman, EW, Hirsh, J, 1994. Overview of Hemostasis. En: Haemostasis and thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. 3ª ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company; p. 3-16.
24. Spero, JA, Lewis, JH, Hasiba, U, 1980. Disseminated intravascular coagulation. Findings in 346 patients. Thromb Haemost 43(1):28-33.
25. Wada, H, Sakuragawa, N, Mori, Y, Takagi, M, Nakasaki, T, Shimura, M, et al., 1999. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. Am J Hematol 60(4):273-8.
26. Guerrero, BAG, Arocha-Piñango, CL, San Juan, AG, 1997. Degradation of human factor XIII by Ionomin V, a purified fraction of *Lonomia achelous* caterpillar venom. Thrombos. Res. 87 (2):171-181.
27. Asakura, H, Ontachi, Y, Mizutani, T, Kato, M, Saito, M, Morishita, E, Yamazaki M, Suga, Y, Takami, A, Miyamoto, K, Nakao, S, 2001. Elevated levels of free tissue factor pathway inhibitor antigen in cases of disseminated intravascular coagulation caused by various underlying diseases. Blood Coagul Fibrinolysis 12(1):1-8.
28. Wada, H, Wakita, Y, Nakase, T, Shimura, M, Hiyoyama, K, Nagaya, S, et al., 1995. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Mie DIC Study Group. Thromb Haemost 74(3):848-52.
29. Baudo, F, Caimi, TM, de Cataldo, F, Ravizza, A, Arlati, S, Casella, G, Carugo, D, Palareti, G, Legnani, C, Ridolfi, L, Rossi, R, D'Angelo, A, Crippa, L, Giudici, D, Gallioli, G, Wolfler, A, Calori, G, 1998. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. Intensive Care Med 24(4):336-42.
30. Asakura, H, Ontachi, Y, Mizutani, T, Kato, M, Saito, M, Morishita, E, Yamazaki, M, Aoshima, K, Takami, A, Yoshida, T, Suga, Y, Miyamoto, K-I, Nakao, S, 2001. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation. Eur J Haematol 67(3):170-5.
31. Duarte, AC, Caovilla, J, Lorini, I, Lorini, D, Mantovani, G, Sumida, J, Manfre, PC, Silveira, RC, de Moura, SP, 1990. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. Journal Brasileiro de Nefrologia 12(4):184-186.
32. Kelen, EMA, Picarelli, ZP, Duarte, AC, 1995. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (saturniidae, hemileucinae). J. Toxicol. Toxin. Rev. 14(3):283-308.
33. Abella, HB, Torres, JB, Marques, MG, Duarte, AC, Barros, E, 1999. Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por *Lonomia*. Ed. rev. Porto Alegre: SES/RS; FEPPS, 20p.
34. Duarte, ACL, Crusius, PS, Pires, CAL, Schilling, MA, Fan, HW, 1996. Intracerebral hemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. Lancet. 348:1033.

35. Diaz, JH, 2005. The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72(3):347-57.
36. Dias da Silva, W, Campos, ACMR, Gonçalves, LRC, Sousa e Silva, MCC, Higashi, HG, Yamagushi, IK, Kelen ,EMA, 1996. Development a specific antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 34(9):1045-1049.
37. Duarte, AC, Caovilla, JJ, Hermann, F, Renner, LO, Santos, SR, Tefilli, AP, Rodrigues, C, Butzke, LMW, 1997. Hemorragia Gengivo-jugal pós-contato com *Lonomia obliqua*. *Rev Médica HSPV* 9(20):52-54. "B".
38. Rocha-Campos, AC, Gonçalves, LR, Higasshi, HG, Yamagushi, IK, Fernandes, I, Oliveira, JE, Ribela, MT, Sousa-e-Silva, MC, Dias da Silva, W, 2001. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64 (5-6):283-289.
39. Zannin, M, Lourenço, DM, Moritz, P, Costa, LRD, Gamborgi, G, Silva, E, Grando, M, Fan, HW, 1999. Efficacy of a specific antivenom to reverse the hemostatic disorder induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia*. En: XVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Washington. August 14-21:620, (nº 1952).
40. Caovilla, JJ, Barros, EJG, 2004. Efficacy of two different doses of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndrome resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars: a randomized controlled trial. *Toxicon* 43; 811-18.

Lonomia obliqua *brasileña*: bioquímica y fisiopatología del veneno

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi,
Miryam Paola Alvarez Flores

Laboratorio de Biofísica y Bioquímica, Instituto Butantan,
Av. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo SP, Brasil

Autor de correspondencia:

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi

Laboratorio de Biofísica e Bioquímica

Instituto Butantan, Av. Vital Brasil 1500

05503-900 São Paulo SP, Brasil

Teléfono: +55 11 37 26 72 22 ext 2043

Dirección electrónica: amchudzinski@butantan.gov.br

A pesar de que los lepidópteros se encuentran distribuidos casi a escala mundial, existen solamente algunas especies que claramente provocan reacciones adversas en humanos y cuyos casos están bien documentados (1). La mayoría de los casos de importancia médica, relacionados con el orden Lepidoptera, ocurren debido a la exposición con la forma larvaria, que es la que presenta cerdas o espinas. En la mayoría de éstos, los efectos adversos ocasionados por las polillas y las orugas son autolimitantes y el tratamiento de lepidopterismo o erucismo está basado en la remoción de las cerdas, la aplicación tópica de antipruríticos y, para algunos pacientes, puede resultar conveniente el uso de antihistamínicos orales (2). Sin embargo, para el caso de envenenamiento con la oruga sudamericana *Lonomia obliqua* el único tratamiento efectivo para restablecer los parámetros de

Epidemiología

coagulación en pacientes envenenados y evitar las complicaciones observadas en los casos severos –como coagulopatía de consumo, hemorragia intracerebral e insuficiencia renal aguda– es el suero antilonómico, producido por el Instituto Butantan de Brasil. (3-8). En 1989 un brote de accidentes con esta especie se convirtió en un serio problema de salud pública al sur de Brasil, debido al síndrome hemorrágico, la complicación clínica más importante que aumentaba el índice de mortalidad (3, 9-13). Desde entonces se han realizado diversos estudios *in vitro* e *in vivo* para entender los mecanismos fisiopatológicos del envenenamiento (13). En los estudios *in vivo*, al utilizar las cerdas de la oruga se reportan ambas actividades, antitrombótica y trombolítica (14), mientras que en la mayoría de los estudios *in vitro* se reporta la presencia de agentes procoagulantes (15-18). En el extracto de las cerdas y en la hemolinfa se han encontrado otras propiedades tóxicas, probablemente relacionadas con el envenenamiento (13,18,19). En los últimos años se han incorporado nuevos métodos de estudio, incluyendo celulares y moleculares (18,20,21), y librerías de DNAc (17,22). Posteriormente, como resultado de un estudio utilizando *microarrays* (análisis de la expresión genética), se logró un avance muy significativo, que generó un perfil de expresión genética de fibroblastos humanos en cultivo tratados con el extracto de las cerdas de *Lonomia obliqua* (23). En este capítulo se hace una revisión de la información disponible en la actualidad sobre aspectos bioquímicos y moleculares del veneno, así como de los componentes venenosos producidos por la oruga *Lonomia obliqua*. Además, se relacionan las propiedades de ésta con los datos clínicos descritos.

Accidentes relacionados con Lepidoptera

El orden Lepidoptera está conformado por polillas y mariposas distribuidas por todo el planeta (24). Entre 125 000 y 150 000 especies ya fueron descritas, siendo la mayoría inofensivas para los humanos. Algunas otras orugas se consideran plaga para la agricultura (1,2). Existen 80 familias de lepidópteros, de las cuales 12 poseen especies capaces de provocar serias lesiones de contacto en los humanos (1,24).

Los síndromes más severos ocasionados por lepidópteros resultan del contacto accidental con los pelos o las espinas de las orugas (forma larvaria), aunque se sabe que algunas polillas adultas también pueden provocar lesiones (2). En ocasiones, el

simple contacto con los pelos de una oruga muerta es suficiente para provocar reacciones adversas (26,27). Este contacto puede inducir síntomas que van desde dermatitis urticante (28) y asma atópica, hasta osteocondritis (29), coagulopatía de consumo (4), insuficiencia renal (6) y hemorragia intracerebral (5). El perfil clínico resultante de estos accidentes varía y depende de la especie involucrada, así como de la condición física de la víctima: salud, edad y peso, por ejemplo (1,2,30-33). Algunos factores facilitan los accidentes con especies de lepidópteros. Entre ellos: cambios ambientales (reducción de los parásitos naturales por fenómenos naturales); intervención humana (introducción de nuevas especies en una región sin predadores naturales, deforestación, uso intenso de agrotóxicos, etc.); cambios climáticos (calor estacional, vientos intensos, temperatura seca, etc.) e iluminación artificial (que congrega a las polillas y provoca brotes). Incluso las características de algunas orugas (hábitos gregarios, colores llamativos que atraen a los niños curiosos, etc.) pueden incrementar la probabilidad de un contacto directo o de un brote epidémico (2).

En estos últimos años el contacto entre las orugas y los humanos se ha vuelto un problema de salud en diferentes regiones alrededor del mundo, en ocasiones con características epidémicas (2,13,25,30,34,35). Hossler (2) evaluó la distribución y clasificación de los síndromes relacionados con orugas venenosas. En la Tabla 1 se enlistan las especies más estudiadas de lepidópteros, su clasificación taxonómica, distribución y sus efectos adversos en humanos. La mayoría de las especies de importancia médica en el mundo están relacionadas con las familias Saturniidae, Limacodidae, Megalopygidae, Lasiocampidae, Arctiidae, Notodontidae y Lymantridae (2). En Brasil existen aproximadamente 50 000 especies de lepidópteros (25). Son de interés médico las especies relacionadas con las familias Arctiidae, Limacodidae, Megalopygidae y Saturniidae (36). Se ha reportado que existen al menos cinco familias adicionales con uno o más miembros que provocan reacciones adversas en humanos. Algunas especies pueden causar simplemente sensación de quemazón, mientras que otras (en las familias Megalopygidae, Saturniidae y Lasiocampidae) pueden provocar hemorragias severas e incluso ocasionar la muerte (37-39).

Además del erucismo (reacciones cutáneas ocasionadas por el contacto de la piel con la oruga) y el lepidopterismo (síntomas

ocasionados por contacto con los pelos del animal adulto) se ha descrito (1,2) que existen otros cinco síndromes (Tabla 1):

Tabla 1

Especies de Lepidoptera involucradas comúnmente en accidentes con humanos y su distribución alrededor del mundo.
(Adaptado de Diaz, 2005 [1] y Hossler, 2009 [2]).

- a) Oftalmia nodosa (inflamación ocular ocasionada por el contacto con pelos en el ambiente);
- b) Lonomismo (coagulopatía consuntiva y fibrinólisis, ocasionadas por el contacto con orugas Lonomia) (13,42);
- c) Ataxia temporal, ataxia cerebelar aguda con oftalmoplejías y encefalopatía en los casos severos, luego de la ingesta de la oruga *Anaphe venata* (41);
- d) Dendrolimiasis (erupción prurítica autolimitante maculopapular o urticaria, asociada con osteoartropatía monoarticular, que afecta las articulaciones periféricas en las manos, rodillas, pies y tobillos, debido al contacto con la oruga *Dendrolimus*) (29);
- e) Pararama (artritis y deformidad de las articulaciones, ocasionadas por la oruga *Premolis semirufa*) (40).

Familia Lepidoptera	Género y especie representativos	Distribución	Reacciones adversas en humanos (según Hossler, 2009)
Arctiidae	<i>Arctia</i> sp.	A escala mundial	Urticaria
	<i>Arctia caja</i>	Ártico	Prurito, erupciones y oftalmia nodosa
	<i>Estigmene acrea</i>	Canadá, EUA, Centroamérica	Dermatitis
	<i>Euchaetes egle</i>	EUA	Dermatitis
	<i>Eutane terminalis</i>	Australia	Dermatitis
	<i>Hyphantria cunea</i>	EUA, Europa, Japón	Dermatitis
	<i>Lophocampa caryae</i>	EUA	Erupciones y prurito, contacto oral requiere laringoscopia para remover las cerdas
	<i>Manuela replana</i>	Australia	Dermatitis
	<i>Premolis semirufa</i>	Sudamérica	Pararamosa (artritis y deformidad de las articulaciones)

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Familia Lepidoptera	Género y especie representativos	Distribución	Reacciones adversas en humanos (según Hossler, 2009)
	<i>Pyrrharctia isabella</i>	EUA	Dermatitis
	<i>Spilosoma glatingnyi</i>	Australia	Dermatitis
	<i>Spilosoma lutea</i>	Reino Unido, Europa	Dermatitis
	<i>Spilosoma virginica</i>	EUA	Dermatitis
Lasciocampidae	<i>Dendrolimus</i> sp. (también larvas)	China	Dendrolimiasis; oftalmia nodosa, osteoporosis, esclerosis y destrucción articular
	<i>Eriogaster lanestri</i>	Paleártico	Dermatitis
	<i>Malacosoma</i> spp.	EUA, sur de Canadá	Dermatitis
	<i>Lasciocampa quercus</i>	Reino Unido, Europa	Dermatitis
Limacodidae	<i>Acharia stimulea</i>	EUA	Ardor intenso con urticaria y vesiculación
	<i>Adoneta spinuloides</i>	EUA	Ardor leve a severo, der- matitis
	<i>Darma pallivitta</i>	Hawai, sur de Asia	Ardor y formación de habones
	<i>Doratifera</i> sp.	Australia	Ardor, dermatitis
	<i>Euclea delphinii</i>	Este de EUA	Ardor leve a severo, derma- titis severa
	<i>Isa textula</i>	EUA	Ardor leve a severo, dermatitis
	<i>Latoia lepida</i>	Japón	Dermatitis severa
	<i>Natada nasoni</i>	EUA	Ardor, eritema, habones
	<i>Parasa chloris</i>	EUA	Ardor, eritema, habones
	<i>Parasa indetermina</i>	Este de EUA	Ardor leve a severo
	<i>Thosea penthima</i>	Australia	Dolor en el pecho, reacción local severa
	<i>Phobetron pithecium</i>	EUA	Dermatitis
	<i>Sibine stimulea</i>	EUA	Dermatitis severa
Lymantriidae	<i>Acyphas leucomelas</i>	Australia	Dermatitis urticante, conjuntivitis, soplidos, broncoespasmos
	<i>Dasychira</i> sp.	Europa	

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Familia Lepidoptera	Género y especie representativos	Distribución	Reacciones adversas en humanos (según Hossler, 2009)
	<i>Euproctis</i> sp.	Asia, Australia, Europa, EUA	Dermatitis urticante
	<i>Leptocneria reducta</i>	Australia	Dermatitis urticante
	<i>Lymantria dispar</i>	Europa, EUA	Dermatitis
	<i>Orgyia</i> sp.	Australia, EUA, Canadá	Dermatitis urticante
Megalopygidae	<i>Megalopyge opercularis</i>	EUA	Denominada "oruga de pus". Induce dolor de quemazón intenso que provocaseudoparálisis; edema y eritema locales, con una erupción hemorrágica característica en forma de celda
	<i>Norape ovina</i>	EUA	Ardor leve
	<i>Podalia</i> sp.	Centro y Suramérica	Dermatitis severa
Morphoidae	<i>Morpho</i> sp.	México, Centro y Sudamérica	Dermatitis
Notodontidae	<i>Anaphe venata</i>	África	Ataxia estacional
	<i>Epicoma</i> sp.	Australia	Dermatitis con prurito
	<i>Ochrogaster lunifer</i>	Australia	Dermatitis con prurito intenso u oftalmia nodosa
	<i>Thaumetopoea pityocampa</i>	Asia, norte de África, Europa	Dermatitis, reacciones alérgicas, anafilaxis
	<i>T. processionaria</i>	Europa	Dermatitis, conjuntivitis, bronquitis, oftalmia nodosa, anafilaxis
	<i>T. wilsoni</i>	Israel, Turquía, Asia	Vómito severo, dolor abdominal e hipertensión
Nymphalidae	<i>Hypolimnas misippus</i>	Asia, África, Centro y Sudamérica, Australia	Ardor leve
	<i>Nymphalis antiopia</i>	Holártico	Ardor leve
Saturniidae	<i>Automeris io</i>	EUA	Sensación de ardor, erupciones papulourticarias pruríticas

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Familia Lepidoptera	Género y especie representativos	Distribución	Reacciones adversas en humanos (según Hossler, 2009)
	<i>Dirphia</i> sp.	Sudamérica	Urticaria y respuesta inflamatoria. Patología similar a <i>H. maia</i>
	<i>Hemileuca oliviae</i>	EUA	Ardor, comezón e hinchazón; estornudos, rinitis, bronquitis o asma debida a inhalación; oftalmia nodosa
	<i>Hemileuca oliviae</i>	Norte de México, EUA	El contacto causa ardor, comezón, hinchazón y la inhalación de los pelos puede provocar estornudos, rinitis, bronquitis o asma; oftalmia nodosa
	<i>H. maia</i>	EUA	Dermatitis dolorosa, vesiculación, equimosis, edema y adenopatía o infección bacteriana secundaria
	<i>Hylesia (adult)</i>	Centro y Sudamérica	Dermatitis, papulourticaria prurítica o erupciones vesiculares; involucramiento ocular, malestar, fatiga
	<i>Lonomia achelous</i>	Venezuela, Perú, Bolivia, Sur de Brasil, Guyana Francesa, Colombia	Síndrome hemorrágico: coagulopatía consuntiva y fibrinólisis
	<i>Lonomia obliqua</i>	Argentina, Brasil, Uruguay	Síndrome hemorrágico

Las toxinas de oruga no se han estudiado tan bien como su morfología y taxonomía, con excepción de las de *Euproctis*, *Thaumetopoea* y de la oruga sudamericana *Lonomia* (*L. achelous* y *L. obliqua*) (1). Las del género *Thaumetopoea* (familia Notodontidae) son conocidas como orugas procesionarias del roble (*T. processionea*) o del pino (*T. pityocampa*) (43). Ambas especies representan una peste en Europa, principalmente en el área del Mediterráneo (1,2,27,28). Los pacientes expuestos a las cerdas

Se destacan con sombreado gris las especies más importantes del orden Lepidoptera a escala mundial, responsables de síndromes severos en humanos.

de este género presentan dermatitis, conjuntivitis y una reacción alérgica severa (27,45,46). La existencia de una reacción de hipersensibilidad (verdadera) tipo I a los extractos larvarios de la oruga procesionaria del pino (44,47,48) y del roble (47) se confirmó mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad y la determinación de anticuerpos IgE específicos. El mayor alérgeno de *T. pityocampa* es una proteína de 15-kDa de unión a IgE, denominada Tha p1 (43). Anteriormente se describió una proteína de 28 kDa, denominada taumatopeína, con propiedades de liberación de histamina (47,49) que tiene un mecanismo de acción directa, que no está mediado por IgE y es un importante inductor de lesiones en la piel (49). En los pelos urticantes de *T. processionea* se encontró una proteína similar, con reactividad inmunológica cruzada, lo que explica las propiedades urticantes de esta oruga (50).

Las orugas del género *Euproctis* (familia Lymantriidae) están distribuidas alrededor del mundo y comúnmente se conocen como orugas o polillas de cola café (1). El contacto con los pelos de *E. chrysorrhea* provoca un efecto débil, pero las personas alérgicas pueden desarrollar reacciones alérgicas serias, incluyendo formación de moretones, conjuntivitis o rinitis (26). En Australia, *E. edwardsi* provoca urticarias y erupciones papulares (1). Los venenos de las orugas *E. chrysorrhoea* y *E. subflava* se han caracterizado parcialmente y contienen hidrolasas, fosfolipasas y proteasas (51). Además, se han descrito serinaproteasas, tipo calicreína, como los factores más importantes en la inducción de los síntomas clínicos observados luego del contacto con la oruga *Euproctis* (52).

Entre las especies de interés médico en Sudamérica, la más importante es la patología producida por el contacto con las orugas *Lonomia* sp. (familia: Saturniidae) (53), que afectan seriamente el sistema de coagulación. De las 26 especies del género *Lonomia* dispersas en el continente americano (54,55), sólo se ha reportado que *L. obliqua* y *L. achelous* provocan efectos hemorrágicos en los seres humanos (4,9,10,56-59). *Lonomia achelous* se encuentra principalmente en Venezuela y en el norte de Brasil, y *Lonomia obliqua* se halla al sur de Brasil (55,57,60). El síndrome hemorrágico está caracterizado por desórdenes en la coagulación, sangrado de cicatrices y membranas mucosas, hemorragia intracerebral e insuficiencia renal aguda; muchas veces progresa hasta la muerte (5,9-11,59,61). Aunque existen diferencias en el contenido tóxico del veneno de ambas especies (13) ambos pue-

den desencadenar el síndrome mediante coagulopatía de consumo, similar a una coagulación intravascular diseminada (DIC), en combinación con un estado hiperfibrinolítico (4,62, 63).

De forma similar a los accidentes ocasionados por el contacto con las orugas *Lonomia achelous*, los envenenamientos provocados por la oruga *Lonomia obliqua* se caracterizan por una coagulación intravascular diseminada y una coagulopatía de consumo, que puede conducir a una síndrome hemorrágico (4). El síndrome tarda en aparecer entre 6 y 72 horas después del envenenamiento, y el sangrado puede iniciar espontáneamente o como resultado de lesiones menores (11). En la Tabla 2 se enlistan las alteraciones hemostáticas en los pacientes luego del envenenamiento por *L. obliqua*.

Los síntomas usualmente inician con un dolor quemante en el área de contacto, seguido por eritema, edema, calor y formación de ampollas (10, 61). También pueden ocurrir los síntomas y malestares del síndrome, como dolor de cabeza, fiebre, náuseas y emesis (4, 10). La diátesis hemorrágica puede ocurrir algunas horas después del accidente y consiste en hemorragia gingival, equimosis y hematomas de intensidad variable, hemorragia en varios sitios (nariz, encías, intestino, tracto genitourinario y en heridas recientes), epistaxis, hematemesis o hematuria (4,10,61). En dos casos de pacientes envenenados al sur de Brasil se ha descrito hemólisis (13, 64). En los casos más severos, si la víctima no es tratada rápidamente la hemorragia pulmonar e intracraneal, así como la insuficiencia renal aguda, con frecuencia conducen a la muerte (5, 9-11, 65, 66).

Los pacientes envenenados por *L. obliqua* muestran tiempos de coagulación prolongados, decremento en los niveles de factores de coagulación e incremento en los niveles de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina, así como de dímeros D (Tabla 2). En este tipo de envenenamiento los desórdenes de coagulación se observan de forma temprana y pueden convertirse en severos durante las primeras 6 h (4). Las pruebas globales de coagulación, WBCT, PT, APTT y TT son prolongadas, en la mayoría de los casos, así como la hipofibrinogenemia y un conteo plaquetario normal o ligeramente bajo (4,10,61). Los pacientes presentan niveles bajos de fibrinógeno, plasminógeno, α_2 -antiplasmina, precalicreína, proteína C activa, factores V y XIII. La antitrombina,

Perfil clínico del envenenamiento por la oruga sudamericana *Lonomia*

el factor de von Willebrand y la proteína S no están alterados. Además, se pueden detectar altas concentraciones del complejo trombina-antitrombina, protrombina, fragmentos 1 + 2 y dímeros D en sangre, lo que confirma la generación de trombina en los pacientes envenenados. No hay reducción en los factores XII, II y X, lo que probablemente indica que la coagulopatía de consumo asociada con este tipo de envenenamiento es diferente de la observada en la coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés) relacionada con otras condiciones clínicas en las que estos factores se observan mucho más reducidos (67-70). Por otro lado, mientras que la DIC se observa acompañada de una reducción en el número de plaquetas, en el envenenamiento por *L. obliqua* no es así, lo que sugiere un mecanismo distinto, relacionado con los cambios en la coagulación. Sin embargo, se observan altos niveles de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (4).

Se desconocen los procesos fisiopatológicos involucrados en el síndrome hemorrágico de los pacientes envenenados luego del contacto con cerdas de *L. obliqua*. Sin embargo, los estudios clínicos y experimentales sugieren una combinación de eventos que pueden generar esta patología (Tabla 2):

Tabla 2
Alteraciones al sistema hemostático provocados por *L. obliqua*: datos clínicos y estudios *in vivo* en animales experimentales.

a) Coagulación intravascular diseminada, debida a la generación de trombina;
b) Formación intravascular de fibrina;
c) La activación secundaria del sistema fibrinolítico (4).

Efectos	Organismos envenenados	Fuente	Datos	Fisiológicas y de importancia médica	Referencias
Hemorragia/incoagulabilidad de la sangre	Humano	LOCBE	Sangrados, incoagulabilidad de la sangre	Síndrome hemorrágico	4, 61, 64, 92, 95
			Hemorrágica intracerebral		11
		ARF		Relacionado con hemólisis	6, 10, 61, 64, 65, 98

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Efectos	Organismos envenenados	Fuente	Datos	Fisiológicas y de importancia médica	Referencias
	Rata, ratón	LOCBE	Incoagulabilidad sanguínea (1 h), sangrado	Síndrome hemorrágico	10, 14, 88, 92, 97, 98, 104
Funcionalidad y número de plaquetas	Humano	LOCBE	Conteo plaquetario normal	Diferentes formas de activación de la coagulación sanguínea	4
			Conteo plaquetario extremadamente bajo	Hemólisis-DIC inducido	64
	Rata	LOCBE / Lopap	Ligero decremento en el conteo plaquetario; hipoagregación	Las plaquetas no están directamente afectadas	97, 98, 107
Tiempo de coagulación	Humano	LOCBE	Prueba prolongada WBCT, PT, aPTT, TT	Coagulopatía consuntiva debida a DIC	4, 6, 11, 61, 64, 95
	Rata	LOCBE	PT, aPTT y TT prolongado (6-12 h; algunos casos 24 h)	Coagulopatía severa	7, 10, 97
Niveles de fibrinógeno	Humano	LOCBE	Reducción intensa	Riesgo de sangrado y DIC	4, 64, 92
	Rata, conejo	LOCBE / Lopap	Se consume totalmente (30 min - 2 h)	Riesgo de sangrado	7, 14, 73, 97
Parámetros hemostáticos	Humano	LOCBE	Reducción significativa de los factores V, VIII y precalicreína	Coagulopatía consuntiva debida a la activación de la coagulación sanguínea	4, 92
			No se reducen los factores II, X y XII	Coagulopatía consuntiva distinta a DIC	4
			Reducción del factor XIII	Se consume durante el proceso de coagulación	4, 92

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Efectos	Organismos envenenados	Fuente	Datos	Fisiológicas y de importancia médica	Referencias
			Niveles elevados de protrombina, fragmentos 1+2 y complejo TAT	Formación de trombina	4, 92
			Actividad proteína C reducida	Activación de la coagulación	92
			No hay consumo significativo de AT	La actividad plasmática de AT es independiente de la activación de la coagulación	4
			Elevación de los niveles de dímero; disminución de los niveles de plasminógeno y α_2 -anti-plasmina	Activación intensiva de la fibrinólisis	4, 64, 92
			tPA y uPA no están alterados. PAI-1 se incrementa en 52% de los pacientes	Fibrinólisis intensa	4
			Factor VIII y vW no se alteran	Probablemente no hay daño endotelial	4
Rata		LOCBE / Lopap	Incremento en la actividad de trombina (2 h), y actividad normal de FXa	Activación de trombina	97
			Alta actividad de plasmina durante el tratamiento (máximo a 2 h)	Activación de fibrinólisis	97
			Ligero incremento de la uroquinasa	Activación de fibrinógeno	97

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Efectos	Organismos envenenados	Fuente	Datos	Fisiológicas y de importancia médica	Referencias
			FXIII reducido	Activación de los estados finales de la coagulación	14, 73
Tratamiento	Humano	LOCBE	SAL	Dosis deseada establecida; baja incidencia de reacciones adversas	6, 95
			Hemodiálisis	Único tratamiento antes de SAL utilizado hoy para IRA	61, 64
	Rata	LOCBE	EACA no fue efectivo	Los antifibrinolíticos no se recomiendan ante envenenamiento por <i>L. obliqua</i>	7, 92

En los casos de pacientes envenenados por *L. achelous*, Arocha-Piñango *et al.* sugirieron que el síndrome hemorrágico es causado, en forma primaria, por la activación de la fibrinólisis y por una coagulación intravascular diseminada leve que puede corregirse con la administración de plasma normal (58,59,71). De hecho, se observan diferencias entre los pacientes envenenados con ambos venenos. Mientras que el FXIII se ve ligeramente reducido sólo en una fracción de pacientes de *L. obliqua* (4), en los pacientes de *L. achelous* el FXIII está drásticamente reducido, debido a la degradación del factor XIII presente en dicho veneno (58,63,72). Sin embargo, el veneno de *L. obliqua* no muestra inhibición o degradación del factor XIII (73). Se aislaron otros compuestos, a partir de fluidos de *L. achelous*, incluyendo toxinas fibrinolíticas y activadoras de plasminógeno, así como otras que activan a los factores II, V y XIII (74-76). En este caso, los fármacos antifibrinolíticos pueden neutralizar toxinas fibrinolíticas o la activación primaria de la fibrinólisis (75). Por otro lado, el extracto de las cerdas de *L. obliqua* no contiene enzimas capaces de degradar polímeros de fibrina *in vitro* y tampoco activan el plasminógeno (13,73). El tratamiento luego del con-

LOCBE: Extracto crudo de las cerdas de *Lonomia obliqua*
Lopap: Proteína activadora de protrombina de *Lonomia obliqua*
WBCT: Tiempo de coagulación de sangre completa
PT: Tiempo de protrombina
APTT: Tiempo de activación parcial de tromboplastina
TT: Tiempo de trombina
SAL: Suero antilónómico
IRF: Insuficiencia renal aguda
EACA: Ácido ϵ -aminocaproico

tacto con *L. achelous* consiste en la administración de fármacos antifibrinolíticos, como el ácido ϵ -aminocapróico y la aprotinina (77). Pero, los agentes antifibrinolíticos no están recomendados para el envenenamiento por *L. obliqua*, ya que estos fármacos no neutralizan las toxinas procoagulantes presentes en esa oruga, y al consumarse la coagulación podrían exacerbar los desórdenes coagulatorios (7).

La formación masiva de trombos y su degradación están relacionadas con otra complicación fatal: la insuficiencia renal aguda (IRA) (9,65). La causa de IRA en los pacientes aún es ambigua; sin embargo, algunas situaciones pueden contribuir para esta patogénesis:

1. Deposición masiva de microtrombos en el glomérulo, asociada con una coagulación intravascular diseminada;
2. Acción nefrotóxica directa del veneno;
3. Cambios hemodinámicos;
4. Lesiones renales isquémicas; y
5. Necrosis tubular aguda seguida de choque hemorrágico (61).

El diagnóstico temprano, junto con un tratamiento adecuado, en particular durante las primeras 12 horas, puede prevenir la coagulopatía severa en gran número de pacientes (4).

Evolución de la epidemiología global y el tratamiento del envenenamiento por la oruga *Lonomia*

El envenenamiento por la oruga *Lonomia*, considerado extremadamente raro en Sudamérica hasta 1980, es hoy día una seria amenaza de salud pública, especialmente en Venezuela y al sur de Brasil (3,9,11,13,57). El primer reporte de accidente que probablemente involucra a este género data de 1914, donde se describen síntomas como hematuria y saliva con sangre en el paciente (78). La primera descripción de este tipo de erucismo en Venezuela fue la de Arocha-Piñango y colaboradores a finales de los años 60 del siglo pasado, donde se describió como un síndrome hemorrágico en cinco pacientes (60,71). Desde entonces se han reportado más de mil casos de lonomismo en Venezuela (58,79), Brasil (57), Guyana Francesa (80), Colombia (56), Perú, Paraguay y Argentina (53,54,66,79,81). Lemarie (55) identificó las orugas de Venezuela como las larvas de *Lonomia achelous* (Cramer). En el norte de Brasil una variedad de color café de *L. achelous* se clasificó como *Lonomia diabolous*. Las orugas del sur de Brasil se clasificaron

como *Lonomia obliqua* (Walker). Fraiha-Neto *et al.* (57) describieron casos similares en el estado de Amapá, al norte de Brasil, causados por la misma oruga de Venezuela, con un índice de mortalidad de 38 por ciento.

En 1989 en el sur de Brasil se registró un brote de accidentes con manifestaciones hemorrágicas, ocurridos luego del contacto con orugas *L. obliqua* (9). Desde entonces, el número de accidentes en humanos ha incrementado en los estados de Río Grande do Sul, Santa Catarina y Paraná (10,54,82), y después se reportaron accidentes en São Paulo (61), Río de Janeiro (83) y Minas Gerais (publicaciones informales). Los estudios epidemiológicos realizados entre 1997 y 2005 en el estado de Río Grande do Sul indican la ocurrencia de 1 009 accidentes, que resultaron en siete muertes (84). En el estado de Paraná se reportaron 354 casos entre 1989 y 2005 (85). Entre diciembre de 1998 y junio de 2000, 201 individuos fueron ingresados al Departamento de Emergencias del Hospital Regional de Chapecó, en el estado de Santa Catarina, al sur de Brasil, debido a contactos accidentales con orugas *L. obliqua* (4). La mayoría de las víctimas eran varones (63%), muchos de entre 0 y 19 años (45%), y las lesiones se observaron comúnmente en las manos (38%). El índice de mortalidad reportado fue de 2.5 por ciento (54).

La alta incidencia de accidentes por *L. obliqua* al sur de Brasil podría explicarse por los cambios ambientales causados por la destrucción de los bosques naturales, lo que ha ocasionado que esta especie migre a zonas urbanas, facilitando su contacto con humanos (6,86-88).

Otra explicación podría ser la disminución en número de los predadores naturales (Diptera, Tachinidae e Hymenoptera, Ichneumonidae) de las larvas u otras fases de *Lonomia*, quienes promueven el control natural de la población (86,88,89). Los accidentes usualmente ocurren cuando la víctima, al recostarse en el tronco de un árbol que alberga docenas o cientos de orugas, entra en contacto con las cerdas de las mismas. Estas estructuras son evaginaciones duras y espinosas de la cutícula, debajo de las cuales se almacenan las toxinas. A menudo el animal es aplastado completamente durante el accidente, por lo que las cerdas quitinosas se rompen, y entonces las secreciones venenosas, incluyendo la hemolinfa, penetran la piel humana y entran a la circulación sanguínea (90). El antiveneno antilonómico, producido

en el Instituto Butantan (Brasil), es el único tratamiento efectivo para el envenenamiento (7).

**Aspectos morfológicos
de las orugas
*Lonomia obliqua***

En Brasil, a las orugas *L. obliqua* se les conoce como *taturanas* (del dialecto americano-indio-tupi-guaraní *tatá* y *raná*, que significa "parecido al fuego") (89). El ciclo biológico de *L. obliqua* consiste en cuatro fases de distinta duración (25,89):

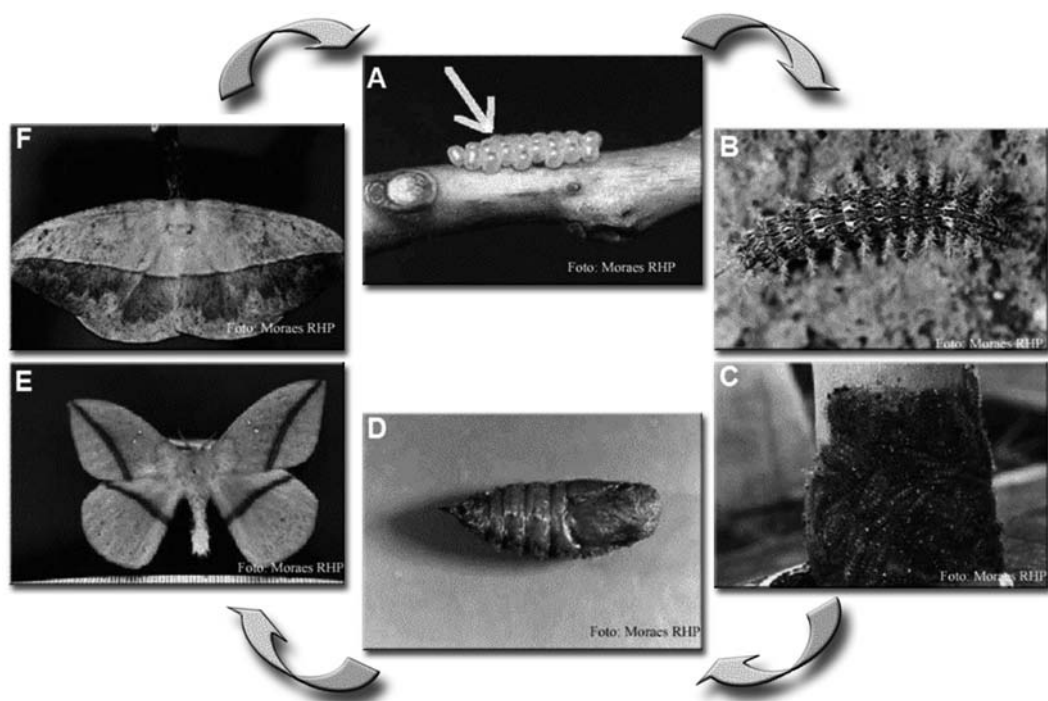
- a) **Huevo:** aproximadamente 17 días (Figura 1A);
- b) **Larva:** aproximadamente 90 días (Figura 1B), las larvas muestran una división de seis fases o instares larvarios, que presentan hábitos gregarios que viven en colonias de más de 60 individuos (Figura 1C), que además muestran mimetismo con los árboles hospederos (90);
- c) **Pupa:** la larva se encapsula en una crisálida y sufre metamorfosis (Figura 1D). Dependiendo de las condiciones climáticas, puede permanecer de 30 a 100 días en el suelo;
- d) **Polilla:** periodo de vida de casi ocho días. El principal propósito de esta fase es la reproducción. La oruga *L. obliqua* adulto presenta dimorfismo sexual. El macho es de aproximadamente 6 cm de largo y presenta alas dorsales naranja-amarillentas con líneas negras transversales (Figura 1F).

La hembra usualmente es más grande y tiene alas dorsales de mayor tamaño y de color café grisáceo (Figura 1F).

En el sur de Brasil el estadio de oruga se observa durante la primavera y el verano. Se consideran polívoros y se encuentran con frecuencia en árboles frutales (89). El envenenamiento con la larva de *L. obliqua* usualmente ocurre en las etapas 4-6 (90). Las larvas tienen espinas de diferentes tamaños en el cuerpo y son orugas de color verde-café con una cabeza fuerte y oscura (Figura 2A) (89). Como la oruga de *L. obliqua* se alimenta en comunidad, el contacto usualmente envuelve muchas orugas. La severidad de los síntomas puede verse influenciada por la extensión del área afectada de la piel, la profundidad de la herida, la cantidad de veneno inyectado y el número de larvas aplastadas (91). Luego de entrar en contacto con la piel humana las cerdas se rompen y el veneno que se transporta a lo largo de sus canales se introduce en la piel (4). Las cerdas están formadas por

un tegumento no poroso de la cutícula de la oruga y tienen un canal hueco que almacena el veneno. El extremo terminal de la cerda forma una punta oscura y delgada, rica en quitina, que se rompe fácilmente (Figura 2B), con lo cual libera el veneno del canal interno. El veneno lo produce el epitelio secretor, que está sobre el tegumento. Ambos tejidos crecen como una evaginación continua del cuerpo, para formar las cerdas (90).

Figura 1
Ciclo biológico de
Lonomia obliqua.



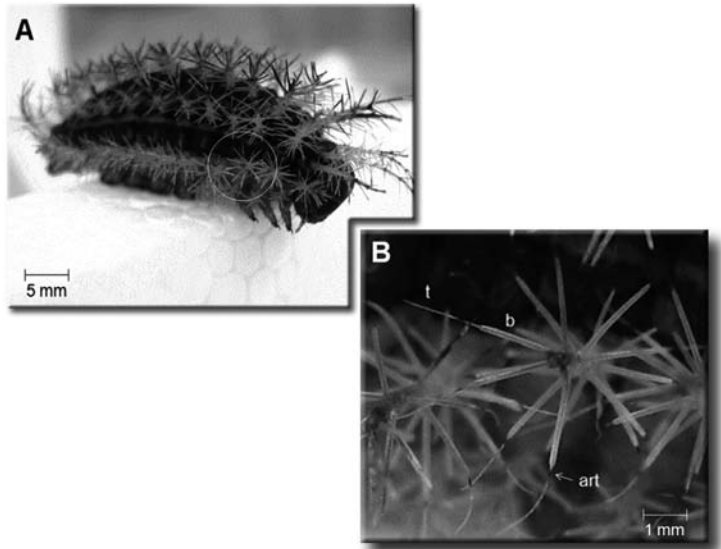
- A: Huevos.
 - B: Oruga.
 - C: Hábitos gregarios.
 - D: Pupa.
 - E: Macho adulto.
 - F: Hembra adulta.
- (Fotografías:
Roberto H. P. Moraes.)

Figura 2
Estructuras de la oruga
Lonomia obliqua.

2A. Las cerdas son estructuras prominentes denominadas Scoli.

2B. Cada Scoli consiste de múltiples cerdas de diferentes tamaños y la punta (t) está ligada a la base (b) de la cerda por una débil articulación (art) que se rompe fácilmente durante los accidentes.

(Fotografías:
Daniella G. L. de Oliveira.)



Estudios *in vivo*

Algunas de las alteraciones clínicas que presentan los pacientes envenenados se han reproducido *in vivo* en modelos animales experimentales (en conejos, ratas y ratones) para lograr un mejor entendimiento de los mecanismos biológicos desencadenados por el extracto crudo de las cerdas de la oruga *L. obliqua* principalmente. Estos efectos se describen en la Tabla 2 y se discuten a continuación.

Desarrollo de la terapia con suero antilonómico

Al considerar que los síntomas clínicos del envenenamiento por *L. obliqua* y *L. achelous* son muy parecidos, el tratamiento con fármacos antifibrinolíticos, utilizado en Venezuela (77), fue el que se sugirió para tratar los envenenamientos por *L. obliqua* en Brasil (3). Sin embargo, con base en la experiencia venezolana (3,10,52), para los casos leves y severos se utilizaron ácido ϵ -aminocaproico (EACA) y la terapia de remplazo (sangre completa, plasma recién congelado o crioprecipitados). Sin embargo, el empleo de la terapia de remplazo demostró una exacerbación de los síntomas clínicos de envenenamiento (92) y el EACA no disminuyó los síntomas de envenenamiento por *L. obliqua* en ratas, lo cual indica que debe evitarse el uso de los fármacos fibrinolíticos (7).

Dias-da-Silva *et al.* demostraron un avance importante en 1996. En su estudio demostraron que los caballos inmunizados

con un extracto de cerdas de la oruga *L. obliqua* producen anticuerpos IgG que *in vitro* neutralizan completamente la(s) toxina(s) responsable(s) de la incoagulabilidad sanguínea, observada en ratas (92). Desde entonces, el Instituto Butantan empezó a producir y distribuir un suero antilonómico. Éste ha demostrado tener alta efectividad para revertir el síndrome hemorrágico provocado por el veneno de *L. obliqua* (92-94). En 2004, Caovilla y Barros demostraron que el antisuero antilonómico, a bajas dosis, es capaz de revertir los cambios en la coagulación de la sangre en menos de 48 horas, en la mayoría de los pacientes con envenenamiento moderado o severo (95). Se realizaron otros estudios experimentales para probar la eficacia del antisuero antilonómico (7, 8). El Instituto Butantan produce el antiveneno que está disponible en forma líquida y contiene F(ab')₂ purificado de suero equino. En todo Brasil la distribución a los hospitales se realiza mediante el Programa Nacional de Inmunización (96).

Se han descrito desórdenes hemorrágicos luego del contacto con la oruga *L. obliqua*. Tales desórdenes se caracterizan por una coagulopatía de consumo con fibrinólisis secundaria (4). Algunos estudios experimentales en ratas, conejos y ratones (Tabla 2) mostraron que la inyección ID del extracto crudo de cerdas de *L. obliqua* (LOCBE) puede simular las alteraciones de la coagulación observada en las víctimas humanas de envenenamiento, como la formación de trombos, la incoagulabilidad sanguínea y la afibrinogenemia (14,15,97). Además, la administración de LOCBE en los animales provoca un incremento en los tiempos de coagulación y de hemorragia, de manera que son dependientes de la dosis, lo que genera que la sangre sea incapaz de coagular (10,14,98). El extracto de cerdas también reduce los niveles plasmáticos de fibrinógeno y factor XIII e incrementa los productos de degradación. El factor XIII es una transglutaminasa que estabiliza el coágulo al unirse de forma covalente a la fibrina y su inactivación podría resultar en el impedimento de la formación del coágulo y provocar hemorragia (99). El decremento en los niveles del zimógeno FXIII en el plasma de ratas tratadas (14,73) demostró ser similar al compararlo con los accidentes en humanos por contacto con orugas *L. obliqua* (4). Esto contrasta con lo que ocurre en los pacientes envenenados con *L. achelous*, donde el factor FXIII se reduce radicalmente debido a una fracción del

**Síndrome hemorrágico
y alteraciones en
la coagulación**

veneno que inactiva el factor XIII (58). Sin embargo, cuando se incubaba plasma desfibrinogenado con LOCBE se observan niveles normales de FXIII (73), indicando que la reducción del factor FXIII, observada en pacientes envenenados por *L. obliqua*, puede estar relacionada con que se consume durante la activación del proceso de coagulación. Algo similar puede observarse en la coagulación intravascular diseminada (DIC) asociada con otras situaciones clínicas (67,100,101). Además, se ha demostrado *in vivo* que la infusión de Lopap, un activador de protrombina aislado de LOCBE, es capaz de inducir la formación del trombo, de sangre no coagulable y de la depleción de fibrinógeno cuando se inyecta de forma intravenosa al flujo sanguíneo de las ratas (98). Así, la proteína Lopap podría contribuir al síndrome mediante la generación de trombina, dando como resultado coagulopatía de consumo (98). Duarte *et al.* (11) reportaron evidencia de que las enzimas fibrinolíticas en el veneno de *L. obliqua* probablemente no sean las responsables directas del síndrome hemorrágico. Ellos trataron animales, envenenados con LOCBE, con fármacos antifibrinolíticos, como la aprotinina y el ácido ϵ -aminocaproico, además de asociarlos con terapia de remplazo con sangre completa, plasma recién congelada o crioprecipitados. Este tratamiento no funcionó en la reversión de las manifestaciones clínicas del envenenamiento y, de hecho, en vez de revertirlos, los exacerbó.

No se conoce el mecanismo que conduce a desórdenes hemorrágicos sin provocar alteraciones significativas en el número de plaquetas. Recientemente, Berger *et al.* describieron el envenenamiento experimental en ratas inyectadas con LOCBE (97). De forma similar a lo observado en otros estudios (15,14,97), los animales mostraron incoagulabilidad de la sangre y un incremento significativo de trombina. Las actividades plasmáticas de la plasmina y la uroquinasa también se incrementaron. A pesar de la generación de trombina intravascular, sólo se detectó una ligera reducción del número de plaquetas. La misma situación se observa en el envenenamiento en humanos (4). Las ratas presentan hipofibrinonemia e hipoagregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas (PRP), situación que no se corrige al agregar fibrinógeno de forma exógena. Además, la incubación del plasma de las ratas envenenadas inhibe la respuesta de agregación normal en plaquetas lavadas, lo que sugiere la formación de un inhibidor de la agregación durante el envenenamiento.

(97). Asimismo, las ratas presentan un incremento en los niveles plasmáticos de óxido nítrico (NO) y esto coincide con la máxima inhibición en la agregación de plaquetas. Estos datos muestran evidencia de que *in vivo*, la inhibición de la agregación plaquetaria y la incoagulabilidad de la sangre son decisivas para el desorden hemorrágico observado luego del contacto con orugas de *L. obliqua* (97).

Los estudios de trombosis experimental se realizaron para investigar si el veneno tiene actividad antitrombótica. Prezoto *et al.* (14) demostraron que la inyección intravenosa de LOCBE en conejos y ratas promueve la depleción de fibrinógeno y disminuye el tamaño del trombo sin la inducción de trombólisis. En este estudio, el LOCBE indujo la incoagulabilidad total en conejos durante 10 horas y no redujo el peso de los trombos venosos, en contraste con la estreptoquinasa. En ratas, el pretratamiento con LOCBE previene la formación de trombos inducidos por estasis venosa o mediante el daño al endotelio venoso. Una dosis de 5.0 µg/kg de LOCBE no modifica los parámetros del ensayo de coagulación sanguínea pero incrementa el tiempo de sangrado. Cuando se administra una dosis de 10.0 µg/kg de LOCBE a las ratas, la sangre permanece totalmente incoagulable por 6 horas, ya que el fibrinógeno está depletado (14). En contraste, la estreptoquinasa induce trombólisis y un incremento en la actividad fibrinolítica, mientras que la infusión de LOCBE no provoca trombólisis. Estos resultados concuerdan con aquellos que indican que el veneno de *L. obliqua* no contiene enzimas capaces de degradar los polímeros de fibrina (73). También refuerza descubrimientos anteriores, que indican que el veneno de *L. obliqua* ejerce principalmente actividad procoagulante (10,14,73,102). El efecto anticoagulante del veneno de *L. obliqua* probablemente es causado por la depleción de fibrinógeno, como consecuencia de coagulopatía de consumo, lo que genera un estado hemorrágico.

Efectos antitrombóticos

En diversos estudios se demostró que los efectos del envenenamiento en modelos animales podrían no reproducir exactamente aquéllos observados en humanos (Tabla 2) (13). El LOCBE ha demostrado inducir actividad hemolítica en eritrocitos de humanos y de ratas (103), y genera hemólisis intravascular en ratas (104). Sin embargo, esta condición es rara en humanos. Hasta ahora se

Actividad hemolítica

han descrito dos casos en los cuales se demuestra una reducción en los niveles de hemoglobina y de plaquetas (64, 83). Como los reportes clínicos generalmente muestran un conteo normal de plaquetas en pacientes envenenados por *L. obliqua* (4) esto podría ser un síntoma atípico. La actividad de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) en el veneno de *L. obliqua* parece estar involucrada en la hemólisis intravascular observada en ratas (103). A diferencia de lo observado en víctimas humanas (9,11,61,65), las ratas envenenadas experimentalmente desarrollan hemólisis intravascular con hemoglobinuria pero sin hematuria (104), mientras que en los humanos sí se observa hematuria (4,10). Además, las ratas no presentan los sangrados espontáneos observados en los humanos (104). Es posible que muchas de estas diferencias se deban a diferencias en las dosis más que en la especie.

**Efectos nociceptivos,
edematogénicos
e inflamatorios**

El envenenamiento por *L. obliqua* en humanos también produce una ligera respuesta local, en forma de eritema, algo de edema y dolor (4). Los efectos locales inducidos por este veneno se han estudiado en modelos animales. Bastos *et al.* (105) reportaron que la inyección de LOCBE en el cojinete plantar de la pata de una rata provoca respuesta edematogénica y dolor (efecto nociceptivo). En este estudio se sugiere que la nocicepción inducida por LOCBE es facilitada por la producción de prostaglandina (ya que estaba fuertemente inhibida por el pretratamiento con indometacina) y que, probablemente, la actividad de fosfolipasa A₂ (PLA₂) descrita en LOCBE (104) es lo que podría relacionarse con esta respuesta. La actividad PLA₂ podría producir gran cantidad de ácido araquidónico, que puede convertirse en prostaglandinas mediante una ciclooxigenasa. Por otro lado, la respuesta edematogénica inducida por LOCBE parece facilitarse gracias a prostanoïdes e histamina. Al parecer, la respuesta nociceptiva de corta vida no es ocasionada por las sustancias que provocan el síndrome hemorrágico (105). Además, se ha demostrado que el extracto crudo obtenido de las cerdas induce una respuesta inflamatoria en ratones, que se caracteriza por un incremento en el influjo de leucocitos a la cavidad subcutánea (88).

Estudios *in vitro*

Actualmente se sabe que el efecto más importante de los venenos de *L. obliqua* y *L. achelous* es en el sistema hemostático. Aunque los venenos de estas especies provocan efectos clínicos

similares, los mecanismos mediante los cuales causan los efectos adversos parecen ser diferentes (13,79). Diversos estudios han demostrado que el efecto del veneno de *L. obliqua* está mediado principalmente por la formación de trombina, como efecto secundario ante la acción de toxinas procoagulantes a diferentes niveles en la cascada de la coagulación (10,14,15,73,102), mientras que el veneno de *L. achelous* activa tanto la fibrinólisis como la vías de coagulación (79).

Además de los síntomas hemorrágicos predominantes, el envenenamiento por *L. obliqua* presenta manifestaciones procoagulantes (4), lo que constituye una actividad paradójica del veneno, probablemente debido a distintos principios activos de los efectos indirectos de éste. El primer estudio *in vitro* demostró que el LOCBE tiene efectos en el sistema hemostático, ya que induce actividad procoagulante dependiente de la dosis administrada e incrementada por iones de calcio (4). Posteriormente, Donato *et al.* (102) identificaron, en los extractos de cerdas, un activador directo del factor X independiente de calcio. Este extracto también activa directamente la protrombina, pero en contraste con el activador del factor X esta activación de protrombina es incrementada por iones de calcio. El factor X y el activador de protrombina se aislaron posteriormente (15,18). En algunos estudios se ha demostrado que la activación de protrombina podría ser crítica para la inducción de la coagulopatía de consumo inducida por el veneno de *L. obliqua* (98).

El LOCBE es capaz de provocar una reducción dramática en el tiempo de coagulación en plasma recalcificado y citratado, así como en el normal (87) si se depleta del factor V o el factor X (102). Además, el LOCBE no es eficaz para coagular el fibrinógeno purificado (10,73,102) ni para hidrolizar el sustrato cromogénico específico para la trombina (102). El veneno tampoco induce agregación plaquetaria *in vitro* (102,107).

Tanto en los estudios *in vitro* como en los estudios *in vivo* (14) se confirman los datos clínicos (4) de que el veneno de *L. obliqua*, en contraste con el de *L. achelous*, es poco efectivo para activar el sistema fibrinolítico (10,73). A diferencia del veneno de *L. achelous*, LOCBE es incapaz de activar el plasminógeno en los sistemas purificados de plasmina y no funciona en la lisis de placas de

Actividad procoagulante

Efectos en el sistema fibrinolítico

fibrina aun después de una prolongada incubación en la ausencia de actividades tipo t-PA o u-PA (73). Fritzen *et al.* demostraron, utilizando factores purificados y técnicas de filtración en gel y SDS-PAGE (73), que LOCBE no induce la degradación del FXIII purificado y tampoco posee la habilidad de formar un complejo con este factor. Además, no se observó una inhibición en la actividad de FXIII por el método de dansilcadaverina. Sin embargo, toda la evidencia indica que la fibrinólisis en pacientes envenenados por *L. obliqua* no es provocada por una acción directa del veneno sobre el sistema fibrinolítico y más bien aparece en forma secundaria debido a la coagulación intravascular diseminada.

**Toxinas de
*Lonomia obliqua***

Tabla 3.
Principales toxinas de
Lonomia obliqua presentes
en sus secreciones.

Las cerdas y espinas venenosas de las orugas de las polillas tienen componentes proteicos y no proteicos (108). Para el caso de *L. obliqua*, actualmente es aceptado que el principal efecto del veneno es hacia el sistema hemostático. Se han reportado diversas moléculas y actividades en las cerdas y la hemolinfa. Algunas de ellas están relacionadas con la fisiopatología del envenenamiento y otras con el proceso de desarrollo en el animal, como la regulación del ciclo celular. En la Tabla 3 se resume la mayoría de las actividades encontradas en el veneno de *L. obliqua*. Otras se discuten a continuación.

Actividades/ Toxinas detecta- das <i>in vitro</i>	Fuente	PM (KDa)	Características	Referencia
Activador de pro- trombina (Lopap)	LOCBE	69 000 (forma te- tramérica)	Los iones de Ca ²⁺ incrementan su actividad de serina protea- sa; induce coagulopatía <i>in vivo</i>	15, 16, 98
Actividad tipo FXa	LOCBE	20 745	Independiente de Ca ²⁺ ; actividad hidrolítica en el sustrato cromogénico S-2222; la misma secuencia N-terminal de Lopap	115

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Actividades/ Toxinas detecta- das <i>in vitro</i>	Fuente	PM (KDa)	Características	Referencia
Actividad activa- dora del factor X	LOCBE	45 000	Independiente de Ca^{2+} ; serina proteasa; induce efecto de supervivencia en HUVECs	17, 18, 102
Fosfolipasa A ₂ - tipo (PLA ₂)	LOCBE	15 000	Actividad hemolítica indirecta; independiente de Ca^{2+} en glóbulos rojos de humanos y ratas <i>in vitro</i> ; induce hemólisis intravascular en ratas <i>in vivo</i>	103, 104, 118
Actividad fibri- nogenolítica (Lonofibrasa)	Hemolinfa	35 000	Actividad de fibrinogenasa $\alpha\beta$; permite actuar sobre los polímeros de fibrina t	73, 87, 117
Hialuronidasas (Lonogliasas)	LOCBE	49 000 53 000	Hidrolasa de ácido hialurónico con actividad β -endohexosa- minidasa: degradación de la matriz extracelular	106
Proteína anti apoptótica	Hemolinfa	51 000	Actividad sobre el cultivo celular de <i>Spodoptera</i> <i>frugiperda</i> (Sf-9)	149
Actividad antiviral	Hemolinfa	20 000	Potente actividad antiviral contra varicela, influenza y polio	150
Actividad nocicep- tiva y edemato- génica	LOCBE	-	La nocicepción se facilita mediante la producción de prostaglandina: la respuesta edematogénica parece estar facilitada por prostanoïdes e histamina	105
Activación del sistema caliceïn quinina (CCS)	LOCBE	-	Liberación de quinina del quininógeno de bajo peso molecular (LMWK); está direc- tamente involucrado con la formación de edema y la caída de la presión arterial	19

Proteasa activadora de
protrombina (Lopap) en
Lonomia obliqua

Hasta el momento, Lopap es la proteína más estudiada en lo que respecta a los componentes del extracto de cerdas de *L. obliqua*. Lopap es una proteína tetramérica de 69 kDa, que activa a la protrombina de forma dosis-dependiente, es independiente de los componentes del complejo de protrombina y su actividad se incrementa en presencia de iones de calcio. Esta molécula también presenta actividad tipo serinproteasa (15). La trombina producida por Lopap es capaz de coagular el fibrinógeno purificado y reducir el tiempo de coagulación (tiempo de recalcificación) de plasma con citrato (15). La actividad hidrolítica de Lopap se inhibe por los inhibidores de serinproteasas, tales como PMSF (15), y por el suero antiliónmico producido por el Instituto Butantan (92). Esta toxina parece ser específica para la protrombina, ya que no posee actividad activadora para el factor X, actividad fibrinógeno(lítica), activadora de plasminógeno o actividad amidolítica en sustratos sintéticos (15,16). El mecanismo de acción es similar al del factor Xa en ausencia de los componentes del complejo protrombinasa, formando pretrombina 2, fragmentos 1+2 y trombina. Tanto Lopap como FXa inducen la formación de pretrombina 2 al romper el enlace peptídico de Arg284-Thr285, seguido por la formación de trombina mediante la ruptura del enlace peptídico de Arg320-Ile321. El Lopap parece no formar meizotrombina (15). La trombina generada por Lopap activa las plaquetas de la misma forma que la α -trombina formada por el factor Xa. La actividad amidolítica de la trombina, generada por la incubación de protrombina con Lopap en un sistema purificado, es inhibida por la antitrombina, un inhibidor de la coagulación que se une con α -trombina (107). Sin embargo, aún no se sabe si esta trombina se comporta de la misma forma que la generada *in vivo* en condiciones fisiológicas por el complejo protrombinasa. Todas estas características clasifican a Lopap como un nuevo activador de protrombina, ya que no se encaja dentro de la clasificación propuesta por Kini (109).

Los estudios *in vivo* apoyan la hipótesis de que Lopap contribuye al envenenamiento, probablemente mediante la generación de trombina (Figuras 3A y B), dando como resultado una coagulopatía de consumo (98). La administración intravenosa de Lopap purificado en ratas reproduce el síndrome hemorrágico visto en humanos (Figura 3C). Dependiendo de la dosis administrada, Lopap puede iniciar la inhibición de la coagulación de manera

dosis-dependiente, probablemente debido a la depleción de fibrinógeno más que a la depleción de plaquetas (98), ya que no tiene un efecto directo en la agregación plaquetaria inducida por varios agonistas (107).

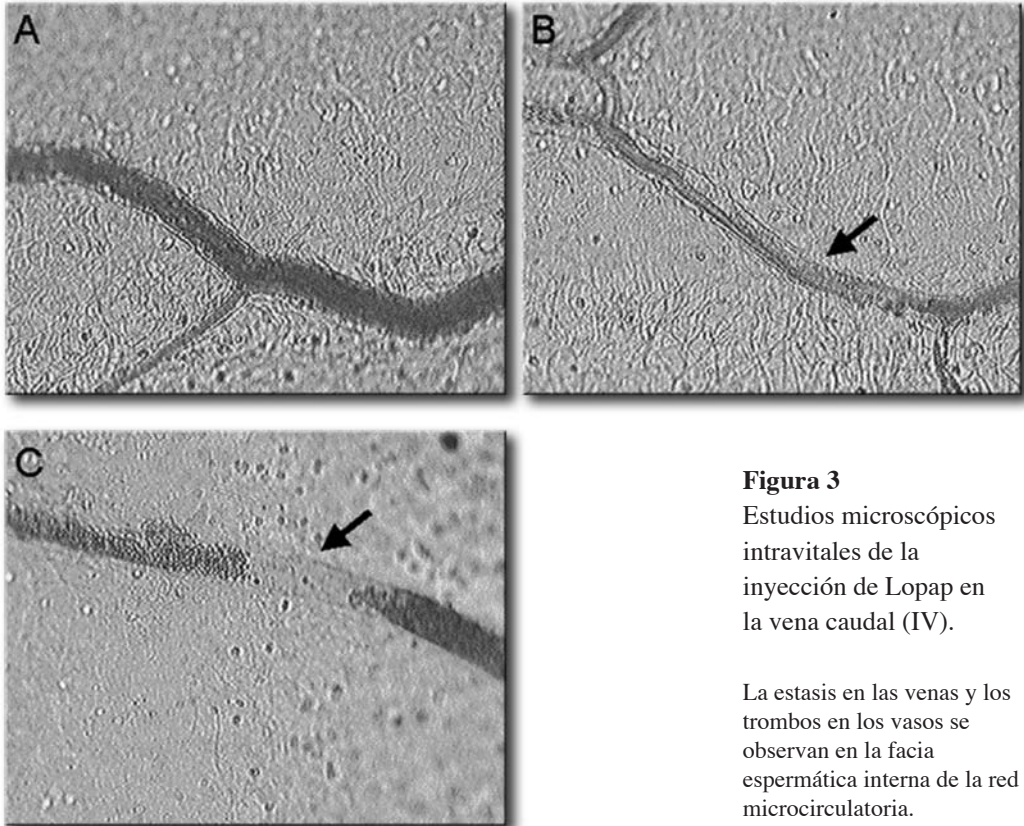


Figura 3

Estudios microscópicos intravitales de la inyección de Lopap en la vena caudal (IV).

La estasis en las venas y los trombos en los vasos se observan en la fascia espermática interna de la red microcirculatoria.
A: La formación de fibrina inicia 3 min después de la inyección de Lopap.
B: Formación de trombina.
C: Vasos ocluidos con una área hemorrágica.

(Adaptado de Reis *et al.*, 2001 [15].)

En el análisis de la secuencia nativa de Lopap (56) se muestra que la porción N-terminal (46 residuos) presenta 55% de identidad con la bombirina de *Bombyx mori* (67) y 51% de identidad con insecticianina de la hemolinfa de *Manduca sexta* (68), ambas miembros de la familia de las lipocalinas. Al utilizar una librería de cDNA construida a partir de cerdas de la oruga *L. obliqua*, Reis *et al.* (16) identificaron el transcrito que corresponde a la proteína

Lopap. Una forma recombinante monomérica de Lopap (rLopap) de 21 kDa se logró expresar en células de *E. coli*. La secuencia completa de rLopap no demostró similaridad con las secuencias de otros activadores de protrombina, no obstante, la molécula mantiene la actividad de activación de protrombina de la proteína nativa (16). Lopap está más relacionado con la insecticianina, una proteína aislada de la hemolinfa del gusano del tabaco *Manduca sexta* (110), y con la proteína-1 de unión a biliverdina (BBP-1), una proteína similar a la insecticianina del gusano de seda *Samia cynthia ricini* (111). La estructura secundaria obteniente el modelaje molecular describe un barril β formado por ocho hojas antiparalelas, con un sitio catalítico tipo serinproteasa formado por los residuos His¹⁶⁸ Glu¹⁷¹ y Ser¹¹⁹ localizados fuera del barril (Figura 4). Lopap es la primera lipocalina con actividad proteolítica descrita (16).

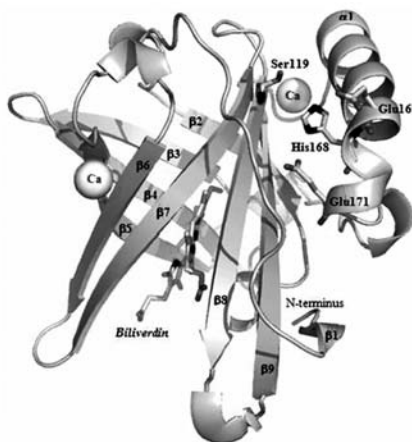
Figura 4

Modelo estructural del monómero de Lopap, que pertenece a la familia de las lipocalinas.

En esta figura se indica la predicción de los residuos de aminoácidos involucrados en la actividad catalítica tipo serinproteasa y los sitios de unión de iones calcio (Ca).

El ligando hidrofóbico de biliverdina se superpone para indicar la localización del sitio hidrofóbico dentro del barril β .

(Adaptado de Reis *et al.*, 2006 [16].)



La familia de las lipocalinas es altamente diversa y se encuentra en enorme variedad de especies. Estas proteínas exhiben gran variabilidad estructural y funcional, que incluye el transporte de retinol y feromonas, la coloración críptica, olfacción y actividad enzimática (112-114). Son proteínas típicamente pequeñas (~20 kDa) y extracelulares, con alta afinidad por moléculas hidrofóbicas (112). Además, las proteínas de lipocalina pueden unirse de forma específica con receptores de la superficie celular y juegan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune y la viabilidad

celular, así como en el crecimiento y la diferenciación (16,112). Por lo tanto, es posible que Lopap, además de tener las características procoagulantes del veneno para defensa de los predadores, participe en otros procesos vitales fundamentales de la oruga.

En relación con otros activadores de protrombina, Veiga *et al.* (87) identificaron un activador de protrombina independiente de Ca^{2+} que induce coagulación de plasma de forma dosis-dependiente, pero en la literatura no hay más detalles al respecto. Posteriormente se demostró que una proteína de aproximadamente 21 kDa, del extracto de cerdas de *L. obliqua*, con actividad tipo factor Xa (115) tenía la misma secuencia de aminoácidos que Lopap, cuya secuencia ya había sido depositada en la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI): AAW88441 (16, 17).

Losac es el primer —y hasta ahora el único— factor X activado purificado a partir de las secreciones de un lepidóptero. Se purificó a partir de LOCBE, como una cadena polipeptídica de proteínas de aproximadamente 45 kDa (17,18). Esta enzima activa al factor X de manera dosis-dependiente. La proteína Losac no activa otros factores de coagulación, como la protrombina, ni presenta actividad amidolítica en sustratos cromogénicos. La actividad de Losac fue totalmente inhibida por PMSF, lo cual indicó que esta enzima tiene actividad tipo serinproteasa. El análisis de los productos del factor X humano inducido por Losac realizado mediante SDS-PAGE demostró que la conversión del factor X en factor Xa resulta del rompimiento en la cadena pesada del factor X que produce fragmentos similares (17) a aquellos producidos por RW-X, un activador del factor X purificado de *Vipera russelli* (116). La secuencia parcial de aminoácidos de este activador demostró que Losac no tiene similitud con otras secuencias de activadores de factor X bien conocidas (17).

Factor activador Stuart de
Lonomia obliqua (Losac)

A pesar de la evidencia en los resultados, que demuestra que la activación de la fibrinólisis no es uno de los mecanismos de acción del veneno de *L. obliqua*, algunos estudios *in vitro* demuestran la presencia de actividad fibrinolítica en este veneno (73,87). Pinto *et al.* (117) describieron una proteína fibrin(ogen)olítica de 35 kDa, denominada lonofibrasa, purificada de la hemolinfa de *L. obliqua*; esta enzima rompe preferencialmente la cadena A α del

Fibrinogenasas

fibrinógeno, siendo menos eficaz contra la cadena B β (49). Sin embargo, Fritzen *et al.* (73) sugirieron que la actividad fibrinolítica directa del veneno parece ser irrelevante para el síndrome hemorrágico generado por *L. obliqua*. Estos autores demostraron que la actividad fibrinolítica apenas ocurre a altas concentraciones del extracto de las cerdas y después de largo tiempo de incubación. Además, la hidrólisis de fibrinógeno inducida por LOCBE en la cadena A α del fibrinógeno produce diferentes productos de los inducidos por el efecto de la plasmina. No obstante, esta actividad es incapaz de afectar a los polímeros de fibrina. Entonces, el papel de la actividad fibrinogenolítica en el envenenamiento podría ser irrelevante, ya que ésta no es eficaz para ejercer algún efecto sobre los polímeros de fibrina, aun después de 24 horas de incubación (73).

Factores hemolíticos

Se ha descrito que *in vitro* LOCBE tiene actividad hemolítica directa e indirecta en los eritrocitos de humano y de rata (103). El efecto directo sólo se observa a altas concentraciones de LOCBE. En un estudio posterior *in vivo* se demostró que LOCBE también induce hemólisis intravascular en un modelo experimental de envenenamiento en ratas (104). El efecto indirecto se debe a una toxina tipo fosfolipasa A₂ (PLA₂) (103). La PLA₂ purificada dependiente de iones de calcio es una enzima termolábil de 15 kDa. Su secuencia N-terminal sugiere que esta toxina corresponde al grupo III de PLA₂ (118).

Efecto de activación del sistema calicreína-cinina (CCS)

Se conoce que, en algunas condiciones patológicas, la activación del sistema CCS conduce al incremento en la permeabilidad vascular y a la respuesta hipotensiva, produciendo efectos deletéreos (119). Bohrer *et al.* (120) estudiaron la función de la CCS en las respuestas edematogénica e hipotensiva provocadas por el envenenamiento con *L. obliqua*. La incubación de LOCBE con plasma resulta en la activación de la calicreína, medida mediante el ensayo cromogénico que utiliza el sustrato sintético S-2302, y en la liberación de quininas a partir del quininógeno de bajo peso molecular (LMWC, por sus siglas en inglés: *low-molecular weight kininogen*). En este estudio se demostró que el CCS está involucrado en la formación de edema y en la caída de la presión arterial que ocurre en el síndrome por envenenamiento con *L. obliqua*, ya que estos efectos se reducen significativamente cuando

se utiliza aprotinina (un inhibidor de calicreína) o el antagonista del receptor de bradiquinina, B2.

Gouveia *et al.* (106) reportaron la presencia de hialuronidasas en LOCBE, denominadas lonogliasas, nombre que parte de la referencia al género de la oruga (Lono) y a la actividad glicosaminoglicano hidrolasa (gliasas). En este estudio se demostró que el veneno no tiene la habilidad de degradar el heparán sulfato (HS) purificado o el dermatán sulfato (DS), pero sí es capaz de romper el condroitín sulfato (CS) y el ácido hialurónico. Además, la degradación de CS y ácido hialurónico es resultado de la actividad hidrolítica del veneno más que de la actividad lítica. Los autores detectaron moléculas de 49 y 53 kDa, con actividad lítica para el ácido hialurónico, que mostraron actividad óptima en el rango de pH de 6.0 a 7.0, valores correspondientes al pH fisiológico en humanos, lo cual sugiere que esto podría producir efectos deletéreos en moléculas vitales.

Hialuronidasas

Además de activar la protrombina, Lopap demostró ejercer acción en la respuesta celular. En las células del endotelio vascular de cordones umbilicales de humanos (HUVEC: *human umbilical vein endothelial cells*), Lopap incrementa la secreción de moléculas, tales como óxido nítrico (NO) y las prostaciclinas (PGI₂), ambos potentes vasodilatadores e inhibidores de la activación plaquetaria (20). Esta evidencia podría explicar que la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por colágeno, observada en los estudios *in vivo*, se debe a un efecto indirecto de Lopap (15, 98). Por otro lado, el NO y la PGI₂ producidos por las células endoteliales se han implicado en la modulación de la migración de leucocitos a sitios inflamatorios, ya que actúan en el proceso de interacción leucocito endotelio (121,122) y en la expresión y la actividad de las moléculas de adhesión (123-125). Sin embargo el papel del NO como inhibidor o inductor del proceso es controversial y parece ser dependiente de la fuente y la cantidad de NO en el sitio de acción (125,126). En otros estudios se sugiere que Lopap podría contribuir con las propiedades inflamatorias de LOCBE (88), debido a que la incubación de HUVEC con Lopap modula la interleucina 8 (IL8) e incrementa la expresión de ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y de la E-selectina, pero no de la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) (20,107). Estas

Toxinas que afectan la función celular

moléculas están expresadas en células endoteliales y son responsables de la adherencia de leucocitos a la pared de los vasos durante la diapédesis, y de la señalización intracelular durante la inflamación (127,128). Previamente, en un estudio *in vivo* (98) se demostró que la infusión de Lopap promueve la migración de neutrófilos y monocitos en la microcirculación de los vasos pulmonares. Si se considera que la IL8 es un potente agente quimiotáctico (129,130) y que la ICAM-1 y la E-selectina son dos moléculas de adhesión, la superexpresión de estas moléculas inducida por Lopap probablemente podría estar relacionada con el reclutamiento de leucocitos en el sitio de envenenamiento. Por otro lado, Lopap fue incapaz de inducir la liberación de mediadores protrombóticos en HUVEC, tales como el factor tisular (TF), el factor de von Willebrand (vWF) y mediadores fibrinolíticos como el activador tisular de plasminógeno (t-PA). Otro efecto interesante de Lopap en HUVEC es el incremento significativo en la viabilidad celular y el efecto inhibitorio en la muerte celular (20). Los autores sugieren que probablemente este efecto está relacionado con la liberación de NO, ya que el NO también se ha descrito como un factor de sobrevivencia endotelial, que inhibe apoptosis (131,132). Posteriormente, Waisman *et al.* (21) demostraron que, *in vivo* e *in vitro*, Lopap no sólo induce las propiedades inflamatorias en neutrófilos y células endoteliales (rodamiento, adherencia a la pared de los vasos y al endotelio, y la secreción de citoquinas inflamatorias), sino que además induce el efecto antiapoptótico en las células endoteliales y en los neutrófilos, dependiente de la producción de NO. Además, ambas células muestran una expresión elevada de ICAM-1. La inducción en la producción de NO y la expresión de ICAM-1, mediada por Lopap, ya se ha demostrado en HUVEC (20). Estudios realizados con diferentes líneas celulares han demostrado que el NO modula apoptosis (133-136). La acción del NO como inductor de apoptosis está relacionada con sus altas concentraciones y con la formación de peroxinitrito (137), mientras que los niveles bajos de NO podrían funcionar inhibiendo la apoptosis, al inducir a la proteína Hsp70 (*Heat shock protein*) (136). Por otro lado, el significado biológico del incremento en la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales, inducido por Lopap, aún debe ser clarificado, aunque la expresión elevada de ICAM-1 en las células endoteliales se asocia con la señalización intracelular en condi-

ciones fisiopatológicas como inflamación, tráfico de linfocitos, contracción endotelial y apoptosis (138-141).

Otra molécula con efecto sobre las células endoteliales es Losac. Los estudios en HUVEC demostraron que Losac presenta actividad proliferativa y antiapoptótica. Se observó que la producción/expresión de algunas moléculas importantes, involucradas en los procesos de inflamación y coagulación, como ICAM-1, PGI₂, DAF, IL8, vWF y factor tisular, no se vieron afectadas por Losac (18). Solamente se incrementó la concentración de NO, una molécula con actividad antiapoptótica conocida (131,132) y t-PA, un compuesto de la vía fibrinolítica involucrado en la remodelación de la matriz (142). Por lo tanto, parece que Losac está asociado con el mecanismo de sobrevivencia celular (18).

Todos estos estudios demuestran que, de hecho, las secreciones de *L. obliqua* contienen agentes capaces de inducir mecanismos de sobrevivencia celular, como se observa con Lopap y Losac: ambas proteínas tienen esta actividad sobre las células epiteliales (18,20).

Se ha demostrado que la hemolinfa de algunos insectos puede incrementar la longevidad celular al inhibir apoptosis (143-147). En el caso de *L. obliqua*, Maranga *et al.* (148) reportaron el incremento de casi tres veces en el crecimiento celular de cultivos de *Spodoptera frugiperda* luego de suplementarlos con hemolinfa de *L. obliqua*. Ellos demostraron la presencia de tres factores con diferente actividad en el mismo cultivo con células de insecto: un factor antiapoptótico potencial, un factor de crecimiento celular y una enzima que hidroliza sacarosa. Asimismo, Souza *et al.* (149) purificaron una proteína antiapoptótica de 51 kDa a partir de la hemolinfa de *L. obliqua*. Esta proteína fue capaz de prevenir la apoptosis en el cultivo celular de Sf-9 inducido por la privación de nutrientes y de actinomicina D. Posteriormente, Greco *et al.* (150) reportaron, en la hemolinfa, la presencia de un potente compuesto con actividad antiviral *in vitro* contra virus humanos. Aparentemente, esta molécula tiene una masa molecular de aproximadamente 20kDa. No se reportaron datos de secuencia.

La identificación de genes expresados en las células de un tejido particular es un paso básico para proveer información esencial sobre la función de estos genes y de la fisiología del tejido. Hoy

Enfoque molecular

Genes expresados en las secreciones de *Lonomia obliqua*

día la estrategia de EST (*Expressed Sequence Tags*)(151) se utiliza comúnmente para identificar gran número de genes en especies de interés (152). Este método se ha utilizado de forma exitosa para generar listas de genes expresadas en diferentes glándulas excretoras de veneno, para mejorar el conocimiento de la diversidad de las toxinas en un veneno (153-156). En el caso de *L. obliqua* este método se utilizó para identificar y caracterizar los transcritos más importantes presentes en LOCBE (16,17,22). Las secuencias de 1 278 clonas independientes se ensamblaron en 702 grupos de genes distintos (y sus proteínas correspondientes), que codifican para lipocalinas, hemolisinas, serinproteasas, inhibidores de serinproteasas, serpinas, supresores tumorales, ribosomales y proteínas estructurales y de ciclo celular (Tabla 4). Estas secuencias se depositaron en el GenBank de NCBI bajo los siguientes identificadores: CX815710-CX817210, CX820335-CX820336, AY908986) (17). Un grupo de secuencias de DNA no mostró similitud alguna con las secuencias conocidas del banco de datos. La secuencia completa de Lopap (1.6% del total de las clonas) se identificó en esta librería de cDNA (identificador: AY908986). Otras librerías de cDNA se construyeron a partir de las cerdas y el integumento (22). Los transcritos para estas librerías revelaron la presencia de secuencias relacionadas con enzimas tipo tripsina, factores de coagulación, activadores de la cascada de profenoloxidasa, cisteinproteasas, fosfolipasa A₂, serpinas, cistatinas, proteínas antibacteriales y lipocalinas, entre otras (GenBank número de acceso: AY829732-AY829859) (22). La toxina más abundante fue la lipocalina, con un peso molecular de aproximadamente 20 kDa, y el análisis de su secuencia N-terminal demostró 100% de homología con Lopap (GenPept número de acceso: AAW88441). Estos datos corroboran los estudios previos discutidos antes, y nuevamente señalan a Lopap como una de las toxinas más importantes del veneno de *L. obliqua*. La información de las secuencias depositadas de forma independiente en el banco de genes (93,94) de todas las librerías de cDNA es complementaria. Estos importantes proyectos contribuyen de forma significativa en el estudio de este veneno, que demostró ser una fuente rica en proteínas y principios activos (16,17,22). Son necesarios estudios posteriores sobre las propiedades biológicas y farmacológicas de estas moléculas para comprender su probable papel en el proceso de envenenamiento.

Tabla 4

Principales transcritos identificados en LOCBE mediante la estrategia de EST.

Categorías funcionales	Núm. de grupos	Núm. de clones	Clones/ <i>clusters</i>	% del total	% de aciertos
Metabolismo general	72	94	1.30	6.1	7.0
Transcripcional y traduccional	165	462	2.80	30.7	37.0
Procesamiento y segregación	10	13	1.30	0.8	1.0
Degradación	9	20	2.22	1.3	2.0
Función estructural	47	243	5.17	16.2	19.0
Regulación celular	26	82	3.15	5.4	6.0
Otras funciones	138	244	1.77	16.2	19.0
Proteínas desconocidas conservadas	42	120	2.86	8.0	9.0
Total	509	1278	2.51	85.0	100.0

Se ensamblaron secuencias de 1 270 clones independientes en 702 grupos (509 grupos combinados) de distintos genes. (Adaptado del banco de datos de EST del NCBI depositado por Reis *et al.*, 2004.)

LOCBE contiene varias toxinas, como se demuestra al observarse distintas bandas proteicas reconocidas por el suero antinolómico en un SDS-PAGE (92,94). Recientemente, Ricci-Silva *et al.* (8) realizaron un estudio para identificar los componentes inmunogénicos del extracto de cerdas –especialmente aquellos relacionados con la hemostasis–, en el cual acoplaron métodos proteómicos e inmunquímicos (electroforesis bidimensional, espectrofotometría de masas e inmunobloting). Se obtuvo un amplio perfil proteico (157 manchas) que iba de 10 hasta 105 kDa, donde al

Tecnología proteómica

menos 153 manchas se revelaron inmunoquímicamente con el antiveneno antilonómico. Veinticuatro de estas manchas se sometieron a secuenciación por espectrometría de masas y se identificaron tres diferentes categorías de proteínas: lipocalinas, proteínas de cutícula y serpinas. La más abundante fue la familia de las lipocalinas, específicamente representada por diferentes isoformas de Lopap (una proteína activadora de protrombina), lo que sugiere una vez más que Lopap juega un papel importante en el proceso de envenenamiento.

Tecnología de *microarrays*

La tecnología de *microarrays*, así como el análisis de expresión génica, ha probado ser una herramienta importante para el análisis rápido y amplio de los efectos funcionales de las sustancias venenosas en las células hospederas y en los tejidos (157,158). Recientemente, Pinto *et al.* (23) analizaron los efectos de LOCBE en el perfil de expresión génica de fibroblastos humanos en cultivo (Pinto *et al.*, 2008). Muchos genes están regulados hacia arriba y hacia abajo, pero los más importantes están relacionados con procesos inflamatorios (IL8, IL6, CXCL1 y CCL2). Otros cambios en los perfiles de expresión de algunos genes, como el gen para endoperoxido prostaglandinsintetasa 2, receptor de activador de plasminógeno tipo uroquinasa, y el factor tisular, se observaron en los fibroblastos tratados, lo que puede contribuir a algunas de las secuelas patológicas observadas en el lonomismo. Los autores sugieren que las manifestaciones clínicas pueden ser resultado de la acción directa de las proteínas venenosas de *L. obliqua* en el hospedero, así como el efecto indirecto provocado por la alteración en el patrón de expresión génica en los tejidos hospederos, que pueden funcionar al mismo tiempo (y probablemente de forma sinérgica) para provocar los síntomas profundos observados durante el lonomismo.

Conclusiones

Esta revisión contribuye en el entendimiento de las dramáticas alteraciones provocadas por el síndrome hemorrágico en pacientes, y la diversidad de moléculas y procesos fisiológicos involucrados en esta patología. A lo largo de muchos años la investigación en diversas áreas ha fortalecido la idea de que los venenos de *L. obliqua* y *L. achelous* tienen distintos compuestos que inducen el síndrome hemorrágico mediante mecanismos diferentes. Esto fundamenta que en los pacientes, el veneno de *L. obliqua*

induce una forma particular de DIC, lo cual da como resultado la formación de trombina, que lleva a una coagulopatía consuntiva, a la depleción de ciertos factores e inhibidores de la coagulación, así como a fibrinólisis secundaria. Para el caso de *L. achelous*, el principal mecanismo activado es la fibrinólisis, probablemente debido a actividad fibrinolítica directa e indirecta y a la actividad inactivadora de FXIII. La fibrinólisis severa puede enmascarar la actividad procoagulante, también encontrada en el veneno de *L. achelous*. Sin embargo, en los estudios con *L. obliqua* se utilizaron LOCBE y en los de *L. achelous* hemolinfa, y no se sabe si esto contribuye con las diferencias observadas en los efectos de los venenos en ambas especies. Debido a esto, el tratamiento para los pacientes de envenenamiento con *L. obliqua* está basado en la administración de suero antilonómico, que es una forma efectiva para revertir los disturbios hemostáticos y la hemorragia. Los agentes antifibrinolíticos no están recomendados ante el envenenamiento con *L. obliqua* cuando el veneno presenta su mayor actividad procoagulante.

Los datos discutidos en esta revisión indican que Lopap, un activador de protrombina aislado de LOCBE, probablemente es uno de los factores causales más importantes de la coagulopatía consuntiva y el síndrome hemorrágico de las víctimas envenenadas por *L. obliqua*, ya que su administración en animales de laboratorio desató una condición muy similar a la observada en el envenenamiento en humanos (98). Ya se ha generado el Lopap recombinante (16). Se están realizando estudios para elucidar los efectos de rLopap *in vitro* e *in vivo* que permitan determinar el mecanismo de acción de esta enzima.

Se ha propuesto que el extracto de las cerdas de la oruga podría compartir similitudes con la hemolinfa, ya que las estructuras involucradas en la producción del veneno están localizadas en proximidad con los fluidos corporales (1,90). Entonces, las proteínas identificadas en el extracto de las cerdas podrían estar presentes en otras secreciones. De hecho, se logró un importante avance mediante dos estudios transcriptómicos, que generaron un catálogo de proteínas tóxicas putativas de las cerdas y la hemolinfa de *L. obliqua* (17,22). Esto ha generado diversas hipótesis de las bases moleculares del envenenamiento, que podrán ser exploradas de forma experimental (22). La tecnología de análisis transcriptómico también ha provisto nueva información sobre

la distribución de algunas proteínas presentes en las cerdas, el tegumento y la hemolinfa. Las diferencias en el papel de cada una de estas secreciones durante los accidentes con *L. obliqua* pueden determinar los diferentes síntomas presentes después del envenenamiento (117).

Gracias al desarrollo de las técnicas de biología molecular fue posible analizar estos procesos a nivel molecular. Un dato interesante es que usualmente las toxinas del veneno tienen más de una función (16,23). El mayor ejemplo es Lopap, un activador de protrombina con mucha similitud con las lipocalinas. Esta molécula parece modular la función celular y obviamente tiene un papel importante en los desórdenes de la coagulación. La acción fisiológica multifacética de las diferentes toxinas puede explicarse como una evolución convergente de distintas actividades para una molécula o como una molécula común que ha evolucionado desde su origen (159).

Finalmente, existe fuerte evidencia de que tanto las cerdas como la hemolinfa son fuentes interesantes de componentes capaces de regular la supervivencia celular. Por tanto, se deben realizar más estudios para determinar el papel de estos componentes en el proceso de metamorfosis del insecto, lo cual es una perfecta combinación de señales de crecimiento/activación/diferenciación/muerte celular programada mediada por factores que circulan en el torrente sanguíneo del insecto.

1. Diaz, J.H. 2005. The evolving global epidemiology, syndromic classification, management, and prevention of caterpillar envenoming. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 72(2), 347-357.
2. Hossler, E.W. 2009. Caterpillars and moths. *Dermatol Ther.* 22(4), 353-66.
3. Ministério-da-Saúde-Brazil. 2001. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Chapt.V — Acidentes por Lepidópteros. Fundação Nacional de Saúde, Brasília. p 67-76.
4. Zannin, M., Lourenço, D.M., Motta, G., Dalla Costa, L.R., Grando, M., Gamborje, G., Noguti, M.A., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2003. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, southern Brazil. *Thromb. Haemost.* 89, 355-364.
5. Kowacs, P.A., Cardoso, J., Entres, M., Novak, E.M., Werneck, L.C. 2006. Fatal intracerebral hemorrhage secondary to *Lonomia obliqua* caterpillar envenoming: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.* 64(4), 1030-2.
6. Gamborgi, G.P., Metcalf, E.B., Barros, E.J. 2006. Acute renal failure provoked by toxin from caterpillars of the species *Lonomia obliqua*. *Toxicon* 47(1), 68-74.
7. Gonçalves, L.R., Sousa-e-Silva, M.C., Tomy, S.C., Sano-Martins, I.S. 2007. Efficacy of serum therapy on the treatment of rats experimentally envenomed by bristle extract of the caterpillar *Lonomia obliqua*: comparison with epsilon-aminocaproic acid therapy. *Toxicon* 50(3), 349-56.
8. Ricci-Silva, M.E., Valente, R.H., León, I.R., Tambourgi, D.V., Ramos, O.H., Perales, J., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2008. Immunochemical and proteomic technologies as tools for unravelling toxins involved in envenoming by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 51(6), 1017-28.
9. Duarte, A.C., Caovilla, J., Lorini, I., Lorini, D., Mantovani, G., Sumida, J., Manfre, P.C., Silveira, R.C., Moura, S.P. 1990. Insuficiência renal aguda por acidentes com lagartas. *J. Bras. Nefrol.* 12, 184-186.
10. Kelen, E.M.A., Picarelli, Z.P., Duarte, A.C. 1995. Hemorrhagic syndrome induced by contact with caterpillars of the genus *Lonomia* (Saturniidae, Hemoleucinae). *J. Toxicol-Toxin. Rev.* 14, 283-308.
11. Duarte, A.C., Crusius, P.S., Pires, C.A.L., Schilling, M.A., Fan, H.W. 1996. Intracerebral hemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. *Lancet* 348, 1033.
12. Fan, H.W., Duarte, A.C. 2003. Acidentes por *Lonomia*. In: Cardoso, J.L.C., França, F.O.S., Fan, H.W., Málaque, C.M.S., Haddad, Jr., V. (Eds.), *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Sarvier, São Paulo, p. 224-232.
13. Carrijo-Carvalho, L.C., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2007. The venom of the *Lonomia* caterpillar: an overview. *Toxicon* 49, 741-757.
14. Prezoto, B.C., Maffei, F.H.A., Mattar, L., Chudzinski-Tavassi, A.M., Curi, P.R. 2002. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 35, 703-712.
15. Reis, C.V., Portaro, F.C.V., Andrade, S.A., Fritzen, M., Fernandes, B., Sampaio, C.A.M., Camargo, A.C.M., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2001. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap): biochemical characterization. *Thromb. Res.* 102, 427-36.
16. Reis, C.V., Andrade, S.A., Ramos, O.H., Ramos, C.R., Ho, P.L., Batista, I.F., Chudzinski-Tavassi, A.M., 2006. Lopap, a prothrombin activator from *Lonomia obliqua* belonging to the lipocalin family: recombinant production, biochemical characterization and structure-function insights. *Biochem. J.* 398(2), 295-302.
17. Chudzinski-Tavassi, A.M., Alvarez Flores, M.P. 2005. Exploring new molecules and activities from *Lonomia obliqua* caterpillars. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 34, 228-233.

18. Alvarez Flores, M.P., Fritzen, M., Reis, C.V., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2006. Losac, a factor X activator from *Lonomia obliqua* bristle extract: its role in the pathophysiological mechanisms and cell survival. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343, 1216–1223.
19. Bohrer, C.B., Reck Junior, J., Fernandes, D., Sordi, R., Guimarães, J.A., Assreuy, J., Ter-mignoni, C. 2007. Kallikrein-kinin system activation by *Lonomia obliqua* caterpillar bristles: involvement in edema and hypotension responses to envenomation. *Toxicon* 49(5), 663–9.
20. Fritzen, M., Flores, M.P.A., Reis, C.V., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2005. A prothrombin activator (Lopap) modulating inflammation, coagulation and cell survival mechanisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 333(2), 517–523.
21. Waismam, K., Chudzinski-Tavassi, A.M., Carrijo-Carvalho, L.C., Pacheco, M.T., Farsky, S.H. 2009. Lopap: a non-inflammatory and cytoprotective molecule in neutrophils and endothelial cells. *Toxicon* 53(6), 652–9.
22. Veiga, A.B., Ribeiro, J.M., Guimaraes, J.A., Francischetti, I.M. 2005. A catalog for the transcripts from the venomous structures of the caterpillar *Lonomia obliqua*: identification of the proteins potentially involved in the coagulation disorder and hemorrhagic syndrome. *Gene* 355, 11–27.
23. Pinto, A.F., Dragulev, B., Guimarães, J.A., Fox, J.W. 2008. Novel perspectives on the pathogenesis of *Lonomia obliqua* caterpillar envenomation based on assessment of host response by gene expression analysis. *Toxicon* 51(6), 1119–28.
24. Gullan, P.J., Cranston, P. 2005. *The insects: an outline of entomology*, 3rd ed. Malden, MA: Wiley-Blackwell; 499p.
25. Cardoso, A.E.C., Haddad, V.J. 2005. Accidents caused by lepidopterans (moth larvae and adult): study on epidemiological, clinical and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 80, 573–578.
26. Balit, C.R., Ptolemy, H.C., Geary, M.J., Russel, R.C., Isbister, G.K. 2001. Outbreak of caterpillar dermatitis caused by airborne hairs of the mistletoe browntail moth (*Euprocitis edwardsi*). *Med. J. Aust.* 175, 641–643.
27. Maier, H., Spiegel, W., Kinaciyan, T., Krehan, H., Cabaj, A., Schopf, A., Hönigsmann, H. 2003. The oak processionary caterpillar as the cause of an epidemic airborne disease: survey and analysis. *Br. J. Dermatol.* 149, 990–997.
28. Vega, J., Vega, J.M., Moneo, I., Armentia, A., Caballero, M.L., Miranda, A. 2004. Occupational immunologic contact urticaria from pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*): experience in 30 cases. *Contact Dermatitis* 50(2), 60–64.
29. Dezhou, H. 1991. Dendrolimiasis: an analysis of 58 cases. *J Trop Med Hyg* 94, 79–87.
30. Langley, R.L. 2008. Animal bites and stings reported by United States poison control centers, 2001–2005. *Wilderness Environ Med* 19, 7–14.
31. Derraik, J.G. 2007. Three students exposed to *Uraba lugens* (gum leaf skeletoniser) caterpillars in a west Auckland school. *N Z Med J* 120, U2656.
32. Litovitz, T.L., Smilkstein, M., Felberg, L., Klein-Schwartz, W., Berlin, R., Morgan, J.L. 1996. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 15, 447–500.
33. Bronstein, A.C., Spyker, D.A., Cantilena, L.R. Jr., Green, J., Rumack, B.H., Heard, S.E. 2006. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). *Clin Toxicol* 45, 815–917.
34. Diaz, J.H. 2005. The epidemiology, diagnosis, and management of caterpillar envenoming in the southern US. *J La State Med Soc* 157, 153–157.
35. Artola-Bordás, F., Arnedo-Pena, A., Romeu-García, M.A., Bellido-Blasco, J.B. 2008. Outbreak of dermatitis caused by pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*) in schoolchildren. *An Sist Sanit Navar.* 31(3), 289–93.

36. Spencht, A., Formentini, A.C., Corseuil, E. 2006. Biología de *Hylesia nigricans* (Berg) (Lepidoptera, Saturniidae, Hemileucinae) Revista Brasileira de Zoologia 23(1), 248-255.
37. Pesce, H., Delgado, A. 1971. Poisoning from adult moths and caterpillars. In: Bücherl, W., Buckley, E.E. (Eds.). *Venomous Animals and their Venoms*, Vol. 3. Academic Press, New York, p. 120-156.
38. Rotberg, A. 1971. Lepidopterism in Brazil. In: BuÈcherl, W., Buckley, E.E. (Eds.). *Venomous Animals and their Venoms*, Vol. 3. Academic Press, New York, p. 157-168.
39. Scoble, M.J. 1992. Immature stages. In: Scoble, M.J. (Ed.). *The Lepidoptera - Form, Function And Diversity*. Oxford University Press, Oxford, p. 105-132.
40. Costa, R.M., Atra, E., Ferraz, M.B., da Silva, N.P., de Souza, J.M., Batista Júnior, J., Costa, M.L. 1993. "Pararamose": an occupational arthritis caused by lepidoptera (*Premolis semirufa*). An epidemiological study. Rev Paul Med 111(6), 462-5.
41. Adamolekun, B. 1993. *Anaphe venata* entomophagy and seasonal ataxic syndrome in southwest Nigeria. Lancet 341 (8845), 629.
42. Arocha-Piñango, C.L., Guerrero, B. 2003. Hemorrhagic syndrome induced by caterpillars. Clinical and experimental studies. Invest Clin. 44(2), 155-63.
43. Moneo, I., Vega, J.M., Caballero, M.L., Vega, J., Alday, E. 2003. Isolation and characterization of Tha p 1, a major allergen from the pine processionary caterpillar *Thaumetopoea pityocampa*. Allergy 58(1), 34-7.
44. Vega, J.M., Moneo, I., Armentia, A., Vega, J., de la Fuente, R., Fernández, A. 1999. Reacciones ocupacionales de hipersensibilidad inmediata a procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). Rev. Esp. Alergol Inmunol Clin. 14, 19-22.
45. Bessler, E., Bildner, E., Yassur, Y. 1987. *Thaumetopoea wilkinsonii* (toxic pine caterpillars) blepharoconjunctivitis. Am. J. Ophthalmol. 103, 117-118.
46. Aparicio, V.F., Fernández, M.B., Sotés, M.R., Paredes, A.R., Molero, M.I.M., Remón, L.Z., Zavala, B.B. 2004. Nonoccupational allergy caused by the Pine Processionary Caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). Allergol. Immunopathol. 32, 69-75.
47. Werno, J., Lamy, M., Vincendeau, P. 1993. Caterpillar hairs as allergens. Lancet 342, 936-937.
48. Vega, J.M., Moneo, I., Armentia, A., Vega, J., De la Fuente, R., Fernández, A. 2000. Pine processionary caterpillar as a new cause of immunologic contact urticaria. Contact Dermatitis 43(3), 129-32.
49. Lamy, M., Pastureaud, M.H., Novak, F., Ducombs, G., Vincendeau, P., Maleville, J., Texier, L. 1986. Thaumetopoein: an urticating protein from the hairs and integuments of the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff, Lepidoptera, Thaumetopoidae). Toxicon 24, 347-356.
50. Lamy, M., Novak, F., Duboscq, M.F., Ducombs, G., Malville, J. 1988. La chenille processionnaire du chêne (*Thaumetopoea processionea*) et l'homme: appareil urticant et mode d'action. Ann Dermatol Venerol 115, 1023-1032.
51. De Jong, M.C., Kawamoto, F., Bleumink, E., Kloosterhuis, A.J., Meijer, G.T. 1982. A comparative study of the venom of *Euproctis* caterpillars. Toxicon 20, 477-485.
52. Bleumink, E., de Jong, M.C., Kawamoto, F., Meyer, G.T., Kloosterhuis, A.J., Slijper-Pal, I.J. 1982. Protease activities in the spicule venom of *Euproctis* caterpillars. Toxicon 20, 607-613.
53. De Roodt, A.R., Salomón, O.D., Orduna, T.A. 2000. Accidents due to lepidoptera with special reference to *Lonomia* sp. Medicina (B Aires) 60(6), 964-72.
54. Rubio, G.B. 2001. Epidemiological surveillance of distribution of the caterpillar *Lonomia obliqua* Walker, 1855, in the State of Paraná, Brazil. Cad Saude Publica 17(4), 1036.
55. Lemaire, C. 1972. Révision du genre *Lonomia* Walker (Lep. Attacidae). Ann. Soc. Ent. Fr. 8(4), 767-861.

56. Pineda, D., Amarillo, A., Becerra, J., Montenegro, G. 2001. Síndrome hemorrágico por contacto con orugas del género *Lonomia* (Saturniidae) en Casanare, Colombia: informe de 2 casos. *Biomédica* (Bogotá) 21, 328-332.
57. Fraiha-Neto, H., Ballarini, A.J., Leão, R.N.Q., Costa, Jr. D., Dias, L.B. 1986. Síndrome hemorrágica por contato com larvas de mariposa (Leptidoptera, Saturniidae). In: "Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical". Belém: Fundação Serviços de Saúde Pública 2, 811-820.
58. Arocha-Piñango, C.L., de Bosch, N.B., Torres, A., Oldstein, C., Novel, A., Argüello, A., Carvajal, Z., Guerrero, B., Ojeda, A., Rodrigues, A., Rodriguez, S. 1992. Six new cases of caterpillar-induced bleeding syndrome. *Thromb. Haemost.* 67, 402-407.
59. Arocha-Piñango, C.L., Guerrero, B. 1999. *Lonomia obliqua* and haemorrhagic syndrome. *Lancet* 354:1304.
60. Arocha-Piñango, C.L., Layrisse, M. Fibrinolysis produced by contact with a caterpillar. 1969. *Lancet* 1, 810-812.
61. Fan, H.W., Cardoso, J.L., Olmos, R.D., Almeida, F.J., Viana, R.P., Martinez, A.P. 1998. Hemorrhagic syndrome and acute renal failure in a pregnancy woman after contact with *Lonomia* caterpillars: a case report. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 40, 119-120.
62. Arocha-Piñango, C.L., Blumenfeld-Bosh, N., Nouel, A.L., Torres, A., Perales, J., Alonso, M.E., Rodriguez, S., Carvajal, Z., Ojeda, A., Tasayco, M.L., Chitty, W. 1988. Fibrinolytic and procoagulant agents from a saturnidae moth caterpillar, in: Pirkle H., Markland, F.S. (Eds.), *Hemostasis and animal venoms*, Marcel Dekker Inc., New York, p. 223-240.
63. Guerrero, B.A., Arocha-Piñango, C.L., Gil San Juan, A. 1997. *Lonomia achelous* caterpillar venom (LACV) selectively inactivates blood clotting factor XIII. *Thromb Res* 87, 83-93.
64. Malaque, C.M., Andrade, L., Madalosso, G., Tomy, S., Tavares, F.L., Seguro, A.C. 2006. Short report: A case of hemolysis resulting from contact with a *Lonomia* caterpillar in southern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 74(5), 807-9.
65. Burdmann, E.A., Antunes, I., Saldanha, L.B., Abdulkader, R.C. 1996. Severe acute renal failure induced by the venom of *Lonomia* caterpillars. *Clin. Nephrol.* 46, 337-339.
66. Garcia, C.M., Danni-Oliveira, I.M. 2007. Occurrence of accidents caused by *Lonomia obliqua* Walker, in the State of Paraná between 1989 and 2001. *Rev Soc Bras Med Trop.* 40(2), 242-6.
67. Spero, A.J., Lewis, J.H., Hasiba, U. 1980. Disseminated intravascular coagulation findings in 346 patients. *Thromb Haemost* 43, 28-33.
68. Okajima, K., Sakamoto, Y., Uchiba, M. 2000. Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: A study of 204 cases. *Am. J. Hematol.* 65, 215-22.
69. Wada, H., Yoshihiro, W., Nakasaki, T., Shimura, M., Hiyoyama, K., Nagaya, S., Mori, Y., Shiku, H. 1995. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. *Thromb Haemost* 74, 848-52.
70. Wada, H., Sakuragawa, N., Mori, Y., Takagi, M., Nakasaki, T., Shimura, M., Hiyoyama, K., Nisikawa, M., Gabazza, E.C., Deguchi, K., Kazama, M., Shiku, H. 1999. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am. J. Hematol.* 60, 273-8.
71. Arocha-Piñango, C.L. 1967. Fibrinólisis producida por contacto con orugas. *Comunicación preliminar. Acta Científica Venezolana* 18, 136-139.
72. Guerrero, B.A., Arocha-Piñango, C.L., Gil San Juan, A. 1997. Degradation of human factor XIII by Lonomin V, a purified fraction of *Lonomia achelous* caterpillar venom. *Thromb Res* 87, 171-81.
73. Fritzen, M., Schattner, M., Ribeiro, A.L., Batista, I.F., Ventura, J., Prezoto, B.C., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2003. *Lonomia obliqua* venom action on fibrinolytic system. *Thromb Res.* 112(1-2), 105-10.

74. Amarant, T., Burkhart, W., Levine, H., Arocha-Piñango, C.L., Parikh, I. 1991. Isolation and complete amino acid sequence of two fibrinolytic proteinases from the toxic Saturniid caterpillar *Lonomia achelous*. *Biochim Biophys Acta* 1079(2), 214-21.
75. Guerrero, B., Arocha-Piñango, C.L. 1992. Activation of human prothrombin by the venom of *Lonomia achelous* (Cramer) caterpillars. *Thromb. Res.* 66, 169-178.
76. Guerrero, B., Gil San Juan, A., Perales, J., Arocha-Piñango, C.L. 1999. Effect on platelet FXIII and partial characterization of Lonomin V, a proteolytic enzyme from *Lonomia achelous* caterpillars, *Thromb. Res.* 93, 243-252.
77. Arocha-Piñango, C.L., Guerrero, B. 2001. *Lonomia* genus caterpillar envenomation: clinical and biological aspects. *Haemostasis* 31(3-6), 288-93.
78. Von Ihering, R. 1914. Estudo biológico das lagartas urticantes ou taturanas. *Ann. Paulistas Med. Cirurgia* 3, 129-139.
79. Arocha-Piñango, C.L., Marval, E., Guerrero, B. 2000. *Lonomia* genus caterpillar toxins: biochemical aspects. *Biochimie* 82, 937-942.
80. Couppié, P., Marty, C., Sainte-Marie, D., Pradinaud, R. 1998. Poisonous caterpillars in French Guyana. 5 cases. *Ann Dermatol Venerol.* 125(8), 489-91.
81. Marval, E., Guerrero, B., Arocha-Piñango, C.L. 1999. The action of *Lonomia achelous* caterpillar venom on some blood coagulation and fibrinolytic parameters of the rabbit. *Toxicon* 37, 1491-1504.
82. Abella, H.B., Torres, J.B., Andrade, A.S., Marques, V.R., Ferreira, E.M., Silva, C.A.M., Belo, E.D., Medeiros, M.S.C., Pereira, D.D. 1998. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por *Lonomia*. Porto Alegre : Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente. 19 pp.
83. Corrêa, M.S., Siqueira-Batista, R., Gomes, A.P., Franco-Barbosa, A., Verzola, A.C.A., Oliveira, F.R.Q., Squeff, F.A., Motta-Leal-Filho, J.M., Tavares, R.Q., De Amorim, D.S., De-Maria-Moreira, N.L., Santos, S.S. 2004. Erucismo por *Lonomia* spp. em Teresópolis, RJ, Brasil. Relato de um provável caso e revisão da literatura. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 37, 418-421.
84. Abella, H.B., Marques, M.G.B. Silva, K.R.L.M. Rossoni, M.G., Torres, J.B. 2006. Acidentes com lagartas do gênero *Lonomia* registrados no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul no período de 1997 a 2005. In: A. Nicolella, Editor, *Toxicovigilância – toxicologia clínica: dados e indicadores selecionados*, Secretaria da Saúde. Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde Et Centro de Informação Toxicológica, Porto Alegre, pp. 29-34.
85. Banco de Dados das Notificações de Animais Peçonhentos. 2005. SESA/ISEP/ DVPS/ CESA/Divisão de Zoonoses e Toxicologia, Curitiba.
86. Lorini, L.M. 1999. A Taturana – Aspectos biológicos e morfológicos da *Lonomia obliqua*. Passo Fundo: EDIUPF. 67pp.
87. Veiga, A.B.G., Pinto, A.F.M., Guimarães, J.A. 2003. Fibrinogenolytic and procoagulant activities in the hemorrhagic syndrome caused by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Thromb. Res.* 111, 95-101.
88. Ramos, A.T., Gonçalves, L.R., Ribeiro, O.G., Rocha-Campos, A.C., Sant'Anna, O.A. 2004. Effects of *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, saturniidae) toxin on clotting, inflammatory and antibody responsiveness in genetically selected lines of mice. *Toxicon* 43(7), 761-8.
89. Lorini, L.M., Corseuil, E. 2001. Aspectos morfológicos de *Lonomia obliqua* Walker (Lepidoptera: Saturniidae). *Neotropical Entomology* 30(3), 373-378.
90. Veiga, A.B.G., Blochtein, B., Guimarães, J.A. 2001. Structures involved in production, secretion and injection of the venom produced by the caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). *Toxicon* 39, 1343-1351.
91. Vulinec, K. Collective security: aggregation by insects as a defense. 1990. In: Evans, D.L.; Schmidt, J.O. *Insect Defenses – Adaptive Mechanisms and Strategies of Prey and Predators*. New York: State University of New York; p. 251-288.

92. Dias-Da-Silva, W., Campos, C.M., Gonçalves, L.R., Sousa-e-Silva, M.C., Higashi, H.G., Yamagushi, I.K., Kelen, E.M. 1996. Development of an antivenom against toxins of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 34(4), 1045-1049.
93. Duarte, A.C., Caovilla, J.J., Kelen, E.M.A., Fan, H.W., Machado, S.M.S., Herrmann, F., Renner, L.O., Santos, A.C., Tefilli, A.P., Rodrigues, C., Butzke, L.M.W. 1997. Estudo comparativo entre o soro anti-lonômico e o ácido aminocapróico. In: 21 Encontro Nacional de acidentes por animais peçonhentos, p. 65.
94. Rocha-Campos, A.C.M., Gonçalves, L.R.C., Higashi, H.G., Yamagushi, I.K., Fernandez, I., Oliveira, J.E., Ribela, M.T.C.P., Souza-E-Silva, M.C.C., Dias-Da-Silva, W. 2001. Specific heterologous F(ab')₂ antibodies revert blood incoagulability resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64, 283-289.
95. Caovilla, J.J., Barros, E.J.G. 2004. Efficacy of two different doses of antilonomic serum in the resolution of hemorrhagic syndrome resulting from envenoming by *Lonomia obliqua* caterpillars: a randomized controlled trial. *Toxicon* 43, 811-818.
96. Araujo, H.P., Bourguignon, S.C., Boller, M.A.A., Dias, A.A.S.O., Lucas, E.P.R., Santos, I.C., Delgado, I.F. 2008. Potency evaluation of antivenoms in Brazil: The national control laboratory experience between 2000 and 2006. *Toxicon* 51(4), 502-514.
97. Berger, M., Reck, J. Jr., Terra, R.M., Pinto, A.F., Termignoni, C., Guimarães, J.A. 2009. *Lonomia obliqua* caterpillar envenomation causes platelet hypoaggregation and blood incoagulability in rats. *Toxicon* [Epub ahead of print].
98. Reis, C.V., Portaro, F.C.V., Andrade, S.A., Fritzen, M., Fernandez, B.L., Sampaio, C.A.M., Camargo, A.C.M., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2001. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap) biochemical characterization. *Thromb. Res.* 102, 427-436.
99. Davie, E.W. 1995. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb. Haemost.* 74, 1-6.
100. Zuch, A., Kloczko, J., Bielawiec, M., Mysliwiec, M., Grabowski, R., Buluk, K. 1977. Fibrin stabilizing factor (factor XIII) consumption as an indicator of disseminated intravascular coagulation (DIC). *Folia Haematol.* 104, 874-878.
101. Sugimura, D., Fukue, H., Arai, M., Matsumoto, K., Fukutake, K. 1996. Changes of factor XIII a and b subunit in patients with disseminated intravascular coagulation syndrome. *Rinsho Byori* 44, 355-361.
102. Donato, J.L., Moreno, R.A., Hyslop, S., Duarte, A., Antunes, E., Le Bonniec, B.F., Rendu, F., de Nucci, G. 1998. *Lonomia obliqua* caterpillar spicules trigger human blood coagulation via activation of factor X and prothrombin. *Thromb. Haemost.* 79, 539-542.
103. Seibert, C.S., Shinohara, E.M.G., Sano-Martins, I.S. 2003. In vitro haemolytic activity of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on human and Wistar rat erythrocytes. *Toxicon* 41, 831-839.
104. Seibert, C.S., Oliveira, M.R., Gonçalves, L.R., Sano-Martins, I.S. 2004. Intravascular hemolysis induced by *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract: an experimental model of envenomation in rats. *Toxicon* 44, 793-799.
105. Bastos, L.C., Veiga, A.B.G., Guimarães, J.A., Tonussi, C.R. 2004. Nociceptive and edematogenic responses elicited by a crude bristle extract of *Lonomia obliqua* caterpillars. *Toxicon* 43, 273-278.
106. Gouveia, A.I.C.B., Silveira, R.B., Nader, H.B., Dietrich, C.P., Gremski, W., Veiga, S.S. 2005. Identification and partial characterization of hyaluronidases in *Lonomia obliqua* venom. *Toxicon* 45, 403-410.
107. Chudzinski-Tavassi, A.M., Schattner, M., Fritzen, M., Pozner, R.G., Reis, C.V., Lourenço, D., Lazzari, M.A. 2001. Effects of Lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis* 31(3), 257-65.

108. Kawamoto, F., Kumada, N. 1984. Biology and venoms of lepidoptera. In: Tu, A.T. (Ed.), Handbook of Natural Toxins, Insect Poisons, Allergens and other invertebrate venoms, vol. 2, pp. 291–332 (Chapter 9).
109. Kini, R.M. 2005. The intriguing world of prothrombin activators from snake venom. *Toxicon* 45, 1133–1145.
110. Riley, C.T., Barbeau, B.K., Keim, P.S., Kezdy, F.J., Heinrikson, R.L., Law, J.H. 1984. The covalent protein structure of insecticyanin, a blue biliprotein from the hemolymph of the tobacco hornworm, *Manduca sexta* L. *J. Biol. Chem.* 59, 13159–13165.
111. Saito, H. 1998. Purification and characterization of two insecticyanin-type proteins from the larval hemolymph of the Eri-silkworm, *Samia cynthia ricini*. *Biochim. Biophys. Acta* 1380, 141–150.
112. Flower, D.R. 1996. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem. J.* 318, 1–14.
113. Hieber, A.D., Bugos, R.C., Yamamoto, H.Y., 2000. Plant lipocalins: violaxanthin de-epoxidase and zeaxanthin epoxidase. *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 84–91.
114. Irikura, D., Kumasaka, T., Yamamoto, M., Ago, H., Miyano, M., Kubata, K.B., Sakai, H., Hayaishi, O., Urade, Y. 2003. Cloning, expression, crystallization, and preliminary X-ray analysis of recombinant mouse lipocalin-type prostaglandin D synthase, a somnogen-producing enzyme. *J. Biochem.* 133, 29–32.
115. Lilla, S., Pereira, R., Hyslop, S., Donato, J.L., Le Bonniec, B.F., Nicci, G., 2005. Purification and initial characterization of a novel protein with factor Xa activity from *Lonomia obliqua* caterpillar spicules. *J. Mass Spectrom.* 40, 405–412.
116. Di Scipio, R.G., Hermodson, M.A., Yates, S.G., Davie, E.W. 1977. A comparison of human prothrombin, factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor), and protein S. *Biochemistry* 16(4), 698–706.
117. Pinto, A.F.M., Dobrovolski, R., Veiga, A.B.G., Guimarães, J.A., 2004. Lonofibrase, a novel α -fibrinogenase from *Lonomia obliqua* caterpillars. *Thromb. Res.* 113, 147–154.
118. Seibert, C.S., Tanaka-Azevedo, A.M., Santoro, M.L., Mackessy, S.P., Torquato, R.J.S., Lebrun, I., Tanaka, A.S., Sano-Martins, I.S., 2006. Purification of a phospholipase A₂ from *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 342, 1027–1033.
119. Kaplan, A.P., Silverberg, M., 1987. The coagulation–kinin pathway in human plasma. *Blood* 70, 1–16.
120. Bohrer, C.B., Reck, Junior, J., Fernandes, D., Sordi, R., Guimarães, J.A., Assreuy, J., Termignoni, C. 2007. Kallikrein–kinin system activation by *Lonomia obliqua* caterpillar bristles: involvement in edema and hypotension responses to envenomation. *Toxicon* 49(5), 663–9.
121. Kubes, P., Suzuki, M., Granger, D.N. 1991. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88, 4651–4655.
122. Lindemann, S., Gierer, C., Darius, H. 2003. Prostacyclin inhibits adhesion of polymorphonuclear leukocytes to human vascular endothelial cells due to adhesion molecule independent regulatory mechanisms. *Basic Res. Cardiol.* 98, 8–15.
123. Mitchell, D.J., Yu, J., Tym, K. 1998. Local L-NAME decreases blood flow and increases leukocyte adhesion via CD18. *Am. J. Physiol.* 274 (4 Pt 2), H1264–H1268.
124. Lindemann, S., Sharafi, M., Spiecker, M., Buerke, M., Fisch, A., Grosser, T., Veit, K., Gierer, C., Ibe, W., Meyer, J., Darius, H. 2000. NO reduces PMN adhesion to human vascular endothelial cells due to downregulation of ICAM-1 mRNA and surface expression. *Thromb. Res.* 97 (3), 113–123.
125. Dal Secco, D., Moreira, A.P., Freitas, A., Silva, J.S., Rossi, M.A., Ferreira, S.H., Cunha, F.Q. 2006. Nitric oxide inhibits neutrophil migration by a mechanism dependent on ICAM-1: role of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide* 15 (1), 77–86.

126. Hebeda, C.B., Teixeira, S.A., Muscara', M.N., Vinolo, M.A., Curi, R., Mello, S.B., Farsky, S.H., 2008. In vivo blockade of Cap2-dependent nitric oxide synthases impairs expressions of L-selectin and PECAM-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377 (2), 694–698.
127. Cook-Mills, J.M., Deem, T.L. 2005. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 77 (4), 487–495.
128. Hordijk, P.L., 2006. Endothelial signalling events during leukocyte transmigration. *FEBS J.* 273 (19), 4408–4415.
129. Rot, A., Hub, E., Middleton, J., Pons, F., Rabeck, C., Thierer, K., Wintle, J., Wolff, B., Zsak, M., Dukor, P. 1996. Some aspects of IL8 pathophysiology, III: Chemokine interaction with endothelial cells. *J. Leukoc. Biol.* 59, 39–44.
130. Utgaard, J.O., Jahnsen, F.L., Bakka, A., Brandtzaeg, P., Haraldsen, G. 1998. Rapid Secretion of Prestored Interleukin 8 from Weibel-Palade Bodies of Microvascular Endothelial Cells. *J. Exp. Med.* 188, 1751–1756.
131. Dimmeler, S., Hermann, C., Galle, J., Zeiher, A.M. 1999. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 656–664.
132. Rossig, L., Fichtlscherer, B., Breitschopf, K., Haendeler, J., Zeiher, A.M., Mulsch, A., Dimmeler, S. 1999. Nitric oxide inhibits caspase-3 by S-nitrosation in vivo. *J. Biol. Chem.* 274, 6823–6826.
133. Moreno, A., Villar, M.L., Cámara, C., Luque, R., Cespon, C., González-Porqué, P., Roy, G., López-Jiménez, J., Bootello, A., Santiago, E.R. 2001. Interleukin-6 dimers produced by endothelial cells inhibit apoptosis of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 97 (1), 242–249.
134. Li, C.Q., Wogan, G.N. 2005. Nitric oxide as a modulator of apoptosis. *Cancer Lett.* 226, 1–15.
135. Zeini, M., Hortelano, S., Traves, P.G., Gomez-Valades, A.G., Pujol, A., Perales, J.C., Bartrons, R., Bosca, L. 2005. Assessment of a dual regulatory role for NO in liver regeneration after partial hepatectomy: protection against apoptosis and retardation of hepatocyte proliferation. *FASEB J.* 19, 995–997.
136. Mori, M. 2007. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling. *J. Nutr.* 137, 1616S–1620S.
137. Guangwu, X., Yingyu, Z., Liying, Z., Guangwen, R., Yufang, S. 2008. Bone marrow stromal cells induce apoptosis of lymphoma cells in the presence of IFN γ and TNF by producing nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 375, 666–670.
138. Perez, O.D., Mitchell, D., Nolan, G.P. 2007. Differential role of ICAM ligands in determination of human memory T cell differentiation. *BMC Immunol.* 8, 2.
139. Vestweber, D. 2007. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium. *Immunol. Rev.* 218, 178–196.
140. Cheng, C.Y., Su, S.Y., Tang, N.Y., Ho, T.Y., Chiang, S.Y., Hsieh, C.L. 2008. Ferulic acid provides neuroprotection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats. *Brain Res.* 1209, 136–150.
141. Martinesi, M., Treves, C., d'Albasio, G., Bagnoli, S., Bonanomi, A.G., Stio, M., 2008. Vitamin D derivatives induce apoptosis and downregulate ICAM-1 levels in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 14, 597–604.
142. Kucharewicz, I., Kowal, K., Buczek, W., Bodzenta-Lukaszyk, A. 2003. The plasmin system in airway remodelling. *Thromb. Res.* 112, 1–7.
143. Rhee, W.J., Kim, E.J., Park, T.H. 1999. Kinetic effect of silkworm hemolymph on the delayed host cell death in an insect cell-baculovirus system. *Biotechnol. Prog.* 15, 1028–1032.

144. Rhee, W.J., Park, T.H. 2000. Silkworm hemolymph inhibits baculovirus-induced insect cell apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 271, 186-190.
145. Kanaya, T., Kobayashi, J. 2000. Purification and characterization of an insect haemolymph protein promoting in vitro replication of the *Bombyx mori* nucleopolyhedrovirus. *J. Gen. Virol.* 81, 1135-1141.
146. Kim, E.J., Rhee, W.J., Park, T.H. 2001. Isolation and characterization of an apoptosis-inhibiting component from the hemolymph of *Bombyx mori*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285, 224-228.
147. Kim, E.J., Park, H.J., Park, T.H. 2003. Inhibition of apoptosis by recombinant 30K protein originating from silkworm hemolymph. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 308, 523-528.
148. Maranga, L., Mendonça, R.Z., Bengala, A., Peixoto, C.C., Moraes, R.H.P., Pereira, C.A., Carrondo, M.J.T. 2003. Enhancement of Sf-9 cell growth and longevity through supplementation of culture medium with hemolymph. *Biotechnol. Prog.* 19, 58-63.
149. Souza, A.P., Peixoto, C.C., Maranga, L., Carvalhal, A.V., Moraes, R.H., Mendonça, R.M., Pereira, C.A., Carrondo, M.J., Mendonça, R.Z. 2005. Purification and characterization of an anti-apoptotic protein isolated from *Lonomia obliqua* hemolymph. *Biotechnol. Prog.* 21, 99-105.
150. Greco, K.N., Mendonça, R.M., Moraes, R.H., Mancini, D.A., Mendonça, R.Z. 2009. Anti-viral activity of the hemolymph of *Lonomia obliqua* (Lepidoptera: Saturniidae). *Antiviral Res.* 84(1), 84-90.
151. Adams, M.D., Kelley, J.M., Gocayne, J.D., Dubnick, M., Polymeropoulos, M.H., Xiao, H., Merril, C.R., Wu, A., Olde, B., Moreno, R.F., et al. 1991. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. *Science* 252(5013), 1651-1656.
152. Marra, M.A., Hillier, L., Waterston, R.H. 1998. Expressed sequence tags-ESTablishing bridges between genomes. *Trends Genet.* 14(1), 4-7.
153. Junqueira-de-Azevedo, I.L.M., Ho, P.L. 2002. A survey of gene expression and diversity in the venom glands of the pitviper snake *Bothrops insularis* through the generation of expressed sequence tags (ESTs). *Gene* 299(1-2), 279-291.
154. Yang, Y., Cun, S., Xie, X., Lin, J., Wei, J., Yang, W., Mou, C., Yu, C., Ye, L., Lu, Y., Fu, Z., Xu, A. 2003. EST analysis of gene expression in the tentacle of *Cyanea capillata*. *FEBS Letters* 538, 183-191.
155. Kozlov, S., Malyavka, A., McCutchen, B., Lu, A., Schepers, E., Herrmann, R., Grishin, E. 2005. A novel strategy for the identification of toxin-like structures in spider venom. *Proteins* 59(1), 131-140.
156. Faria, F., Junqueira-de-Azevedo, I.L.M., Ho, P.L., Sampaio, M.U., Chudzinski-Tavassi, A.M. 2005. Gene expression in the salivary complexes from *Haementeria depressa* leech through the generation of expressed sequence tags. *Gene* 349, 173-85.
157. Gallagher, P.G., Bao, Y., Serrano, S.M., Kamiguti, A.S., Theakston, R.D., Fox, J.W. 2003. Use of microarrays for investigating the subtoxic effects of snake venoms: insights into venom-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Toxicol.* 41(4), 429-440.
158. Gallagher, P., Bao, Y., Serrano, S.M., Laing, G.D., Theakston, R.D., Gutierrez, J.M., Escalante, T., Zigrino, P., Moura-da-Silva, A.M., Nischt, R., Mauch, C., Moskaluk, C., Fox, J.W., 2005. Role of the snake venom toxin jararhagin in proinflammatory pathogenesis: in vitro and in vivo gene expression analysis of the effects of the toxin. *Arch. Biochem. Biophys.* 441(1), 1-15.
159. Zakon, H.H. 2002. Convergent evolution on the molecular level. *Brain Behav. Evol.* 59(5-6), 250-61.

Ofidismo en Brasil

João Luiz Costa Cardoso, Francisco Oscar de
Siqueira França, Vidal Haddad Jr., José Yamin
Risk, Marcelo Ribeiro Duarte

Hospital Vital Brazil,
Universidade Estado de S. Paulo, Botucatu
Lab. Herpetologia, Instituto Butantan
Av. Vital Brasil 1500, 05503-900, São Paulo SP, Brasil

Autor de correspondencia:
João Luiz Costa Cardoso
Hospital Vital Brazil
Instituto Butantan, Av. Vital Brasil 1500
05503-900 São Paulo SP, Brasil
Teléfono: +55 11 37 26 72 22
Dirección electrónica: jlcardoso@butantan.gov.br

Brasil tiene una larga e internacionalmente reconocida tradición en el estudio del ofidismo, misma que ha evolucionado y atravesado por diversas fases.

Fase 1: En 1901, con la producción de las primeras ampolletas de antiveneno para uso clínico, el médico Vital Brazil inauguró, en Sudamérica, el estudio técnico-científico del ofidismo. Por medio de estudios experimentales percibió la necesidad de producir antivenenos a partir de venenos de las serpientes regionales, una vez que descubrió que el suero producido por Calmette, quien creía en la existencia de un suero universal, tenía bajo poder neutralizante frente a los venenos de las serpientes brasileñas (16).

Ante la inexistencia de datos acerca de accidentes, Vital Brazil dio inicio a un programa inicial de vigilancia epidemiológica,

Introducción

valiéndose del *Boletín para observaciones de accidentes ofídicos* (Figura 1), que era distribuido junto con las ampollas de suero, para ser llenado por el usuario y luego regresado al productor por vía postal. Tal método hizo posible el establecimiento de los primeros perfiles clínico-epidemiológicos acerca del ofidismo en Brasil.

Figura 1

Boletín para observaciones de accidentes ofídicos, que fue utilizado en estudios epidemiológicos del ofidismo en Brasil por alrededor de 50 años (1902-1950).

FICHADO: (JOANICO)

INSTITUTO SERUNTHERAPICO DO ESTADO DE SÃO PAULO
Caixa do Correio n.º 65 — São Paulo

Boletín para observações de acidentes ofídicos

Tratamento feito pelo Sr. *Dr. Olympio Portugal*
Residente em *Amazônia*
Na pessoa de *L. Cunha* de *18* annos de idade.
Mordida em um dos pés por uma cascavel

1.ª — Qual o nome da cobra que mordeu?
R. — *Cascavel*

2.ª — Qual o numero de horas decorridas entre a hora em que se deu o accidente e a da 1.ª injeção?
R. — *2 horas*

3.ª — Qual a qualidade e a quantidade do serum empregado?
R. — *2 cc. de s. anti-crotálico*

4.ª — Qual o resultado do tratamento?
R. — *Cura*

5.ª — Houve cegueira?
R. — *Sim*

6.ª — Houve hemorragia?
R. — *Sim*

7.ª — Houve paralyxia?
R. — *Sim*

8.ª — Houve inchaço no lugar mordido?
R. — *Sim*

9.ª — Em que data ocorreu o accidente?
R. — *1903*

Observações:

N. B. — No caso de ter sido applicado em animal fazem-se as alterações convenientes.
O Director do Instituto despende todos os meios para organização da estatística dos accidentes ofídicos tratados pelo serum, por isso encaminha as pessoas que occorrem tal oportunidade de applicar esse serum terapeutico, o obsequio de encaminhar esse boletim, distribuido em papel e com o valorizante acompanhado de todos os medicamentos que julgar necessários para a cura das pessoas acidentadas.

O Director
Dr. Y. Brazil

Fase 2: En la década de 1930 Afrânio do Amaral propuso una estrategia regionalizada en el abordaje del ofidismo; dicha metodología sería adoptada alrededor de 50 años más tarde, con modificaciones, por el Ministerio de Salud de Brasil (2):

En el combate al ofidismo están incluidas varias medidas, todas correlacionadas e interdependientes, pero que se deben poner en ejecución de manera progresiva:

- Determinación de las especies venenosas de importancia médica y su distribución geográfica en cierta región;

- Captura sistemática de serpientes para identificación, manutención en cautiverio y obtención de veneno;
- Investigación acerca de las actividades de los venenos;
- Preparación de antivenenos que neutralicen los tipos más comunes de venenos de la región;
- Vigilancia epidemiológica y elaboración de políticas de cuidados de los accidentados en la región.

Fase 3: Entre las décadas de 1940 y 1960, a partir de trabajos desarrollados en São Paulo se perfeccionaron los conocimientos acerca de los envenenamientos ofídicos desde el punto de vista experimental y clínico. Rosenfeld divulga **criterios diagnósticos** basados en las alteraciones clínico-laboratoriales de los envenenamientos, cuando afirma (58,59):

Existía la necesidad de establecer un criterio de sintomatología clínica que permitiera un diagnóstico del accidente sin identificar a la cobra. Esto había sido propuesto hacía algunos años, debido a que gran parte de los médicos no son capaces de clasificar cobras venenosas y es muy difícil que el paciente traiga a la cobra que causó el accidente.

Por ello, se incorporó la utilización de criterios clínico-laboratoriales en la atención. En el Hospital Vital Brasil (HVB), en donde alrededor de 60% de los pacientes no traen el animal agresor, se utilizan los criterios propuestos por Rosenfeld. Pacientes diagnosticados de esta forma son catalogados utilizándose el término "probable", como se muestra en la Tabla 1.

Clasificación	Número	%
<i>Bothropoides</i>	958	
<i>Bothrops</i>	48	
<i>Bothropoides neuwiedi</i>	16	
<i>Bothrops moojeni</i>	6	
<i>Rhinocerophis alternatus</i>	4	
<i>Bothrops jararacussu</i>	3	

Tabla 1
Clasificación etiológica y clínica de 2 908 accidentes (HVB, 1966-1977).*

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Clasificación	Número	%
<i>Crotalus durissus</i>	61	
<i>Micrurus corallinus</i>	5	
<i>C.d. collilineatus</i>	1	
<i>C.d. cascavella</i>	1	
<i>Micrurus corallinus</i>	5	
<i>M. lemniscatus</i>	2	
<i>M. frontalis</i>	1	
<i>Lachesis muta</i>	2	
Subtotal	1 106	38,03
<i>Bothrops</i> -afim"probable"	1674	
<i>Crotalus</i> "probable"	122	
<i>Micrurus</i> "probable"	6	
Subtotal	1802	61,97
Total	2908	100,00

*Los nuevos arreglos taxonómicos en el género *Bothrops* (*Bothriopsis*, *Bothrocophias*, *Bothropoides*, *Rhinocero-phus*), fueron agrupados aquí como *Bothrops*-afim debido a la similitud que tienen en la acción de sus venenos en el hombre, así como para simplificar su identificación clínica (20,31).

Fase 4: La Política actual. En junio de 1986, el Ministerio de Salud de Brasil instituyó el Programa Nacional de Ofidismo (PNO), cuyas directrices de actuación están definidas de la siguiente manera:

1. **Adecuación de la producción de antivenenos al consumo:** en el inicio de la implantación del PNO, debido a la inexistencia de datos epidemiológicos confiables, se implantó la **notificación obligatoria** de los accidentes atendidos, lo que garantizaba el suministro de antiveneno a los servicios de salud que cumplieran con dicha determinación.

Con el intercambio de "**antiveneno x información**" fue posible establecer, en poco menos de tres años, el plan de las necesidades reales de antiveneno a escala nacional. El **antiveneno** se suministra a los puntos acreditados para cuidados por el Sistema Nacional de Salud, **sin costo para el usuario**.

2. **Entrenamiento y capacitación en recursos humanos:** se elaboró/publicó/distribuyó material educativo actualizado, y se instituyó un amplio programa de entrenamiento a escala nacional para acreditar nuevas unidades de atención y cuidados.
3. **Descentralización de atención médica.**
4. **Vigilancia epidemiológica.**

El Ministerio de Salud en Brasil lleva a cabo la vigilancia epidemiológica de los accidentes por animales venenosos y actualmente registra alrededor de 25 mil accidentes ofídicos al año, número equiparable al de accidentes escorpiónicos (Figura 2).

En Sudamérica, alrededor de 90% de los envenenamientos ofídicos se deben al género *Bothrops*-afim (72), lo que se confirma por medio de los datos disponibles para Brasil (Tabla 2).

De la **notificación** del accidente depende la **reposición** que hace el Ministerio de Salud de las ampollitas de antiveneno utilizadas en el tratamiento. El manejo de casos que no involucran sueroterapia normalmente se subnotifican, lo cual explicaría el número reducido de registro de accidentes por serpientes no ponzoñosas.

Epidemiología

Agente causal

Figura 2

Reportes de envenenamiento por animales ponzoñosos (2001-2004).

Fuente: Ministerio de la Salud de Brasil, 2005.

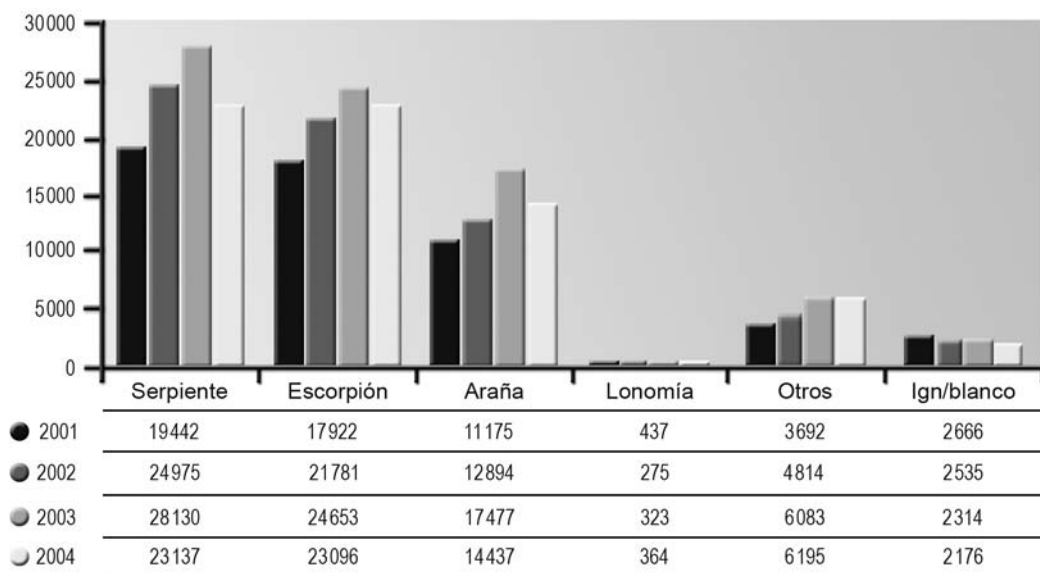


Tabla 2
Distribución según tipo de
accidente en Brasil
(Ministerio de la Salud de
Brasil, 2005)

	1990-1993		2001-2004	
Tipo de accidente	n	%	n	%
Bothrópico	59.619	73,1	65.697	68,7
Crotálico	5.072	6,2	6.959	7,3
Lachésico	939	1,2	2.170	2,3
Elapídico	281	0,3	486	0,5
No ponzoñoso	2.361	2,9	2.160	2,3
Ignorado	13.339	16,3	18.212	19,0
Total	81.611	100,0	95.684	100,0

Estacionalidad El aumento del registro de accidentes ofídicos en distintas regiones del país está relacionado con la creciente actividad en el campo, lo que acontece durante o posteriormente a las estaciones de lluvias. Este dato es conocido en la literatura general (23,24).

Región anatómica de la mordedura Alrededor de 70% de las mordeduras se dan en piernas o pies y se deben al uso de ropas o zapatos no apropiados.

Rango de edad y sexo El rango más afectado es el de 15 hasta 49 años (52,3%) y 70% de los accidentes suceden en el sexo masculino.

Letalidad El número total de óbitos por año empieza a caer significativamente a partir de 1986, año de la implantación del PNO, como se muestra en la Figura 3.

Por los datos actuales se sabe que la tasa de letalidad en Brasil se ha mantenido estable, en alrededor de 0,43 por ciento (Tabla 3).

Factores de riesgo La gravedad en el ofidismo está vinculada con múltiples factores y no todos están bien definidos:

Tipo de serpiente

- De entre los *Bothrops*-afim, las serpientes adultas normalmente causan accidentes más graves que las crías de la misma especie;
- Hay evidencias de que los accidentes por *Bothrops jararacussu* son de los más graves observados en Brasil (48);

- El accidente crotálico es el que muestra el mayor índice de letalidad.

En la literatura brasileña hay registro de caso letal en el que la inoculación del veneno se dio por vía intravascular (11).

En la Figura 4 se muestra que el mejor tiempo para la administración de antiveneno se da en las primeras 6 horas después del accidente; transcurrido este periodo el índice de letalidad se eleva significativamente en todos los tipos de accidente notificados.

Vía de inoculación

Tiempo de atención médica



Figura 3
Evolución de los óbitos entre 1979 y 1994.
Fuente: Ministerio de la Salud de Brasil.

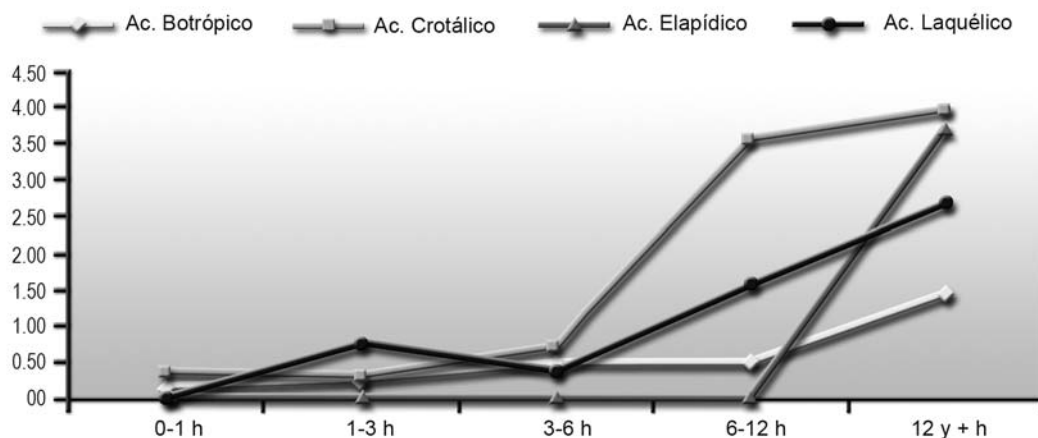
Tabla 3
Mortalidad por ofidismo.
Fuente: Ministerio de la Salud de Brasil, 2005.

1990-1993				2001-2004		
Accidente	Muertes	Total	Mortalidad	Muertes	Total	Mortalidad
Bothrópico	185	59.619	0.31	243	65.697	0,37
Crotálico	95	5.072	1.87	70	6.959	1,01
Lachésico	9	939	0.96	22	2.170	1,01
Elapídico	1	281	0.36	1	486	0,21
No ponzoñoso	0	2.361	0.00	0	2.160	0,00
Ignorado	69	13.339	0.52	75	18.212	0,41
Total	359	81.611	0.45	411	95.684	0,43

Figura 4

Letalidad y tiempo para atención médica del accidente por ofidismo (2001-2004).

Fuente: Ministerio de la Salud de Brasil, 2005.



Serpientes de importancia médica en Brasil

Introducción

La World Health Organization (WHO, 1981) define como **serpientes de importancia médica** las especies que se encuadran en una de las siguientes categorías:

Categoría 1: causa común de óbito o secuela grave.

Categoría 2: causa poco frecuente de accidente, con efectos serios.

Categoría 3: causa frecuente de accidente, pero donde son raros los efectos severos.

El territorio

Brasil ocupa 48% del territorio de Sudamérica, y tiene seis grandes dominios morfoclimáticos (Figura 5): 1. Amazonia, 2. Cerrado, 3. Caatinga, 4. Mata Atlántica, 5. Altiplano subtropical de Araucarias y 6. Praderas.

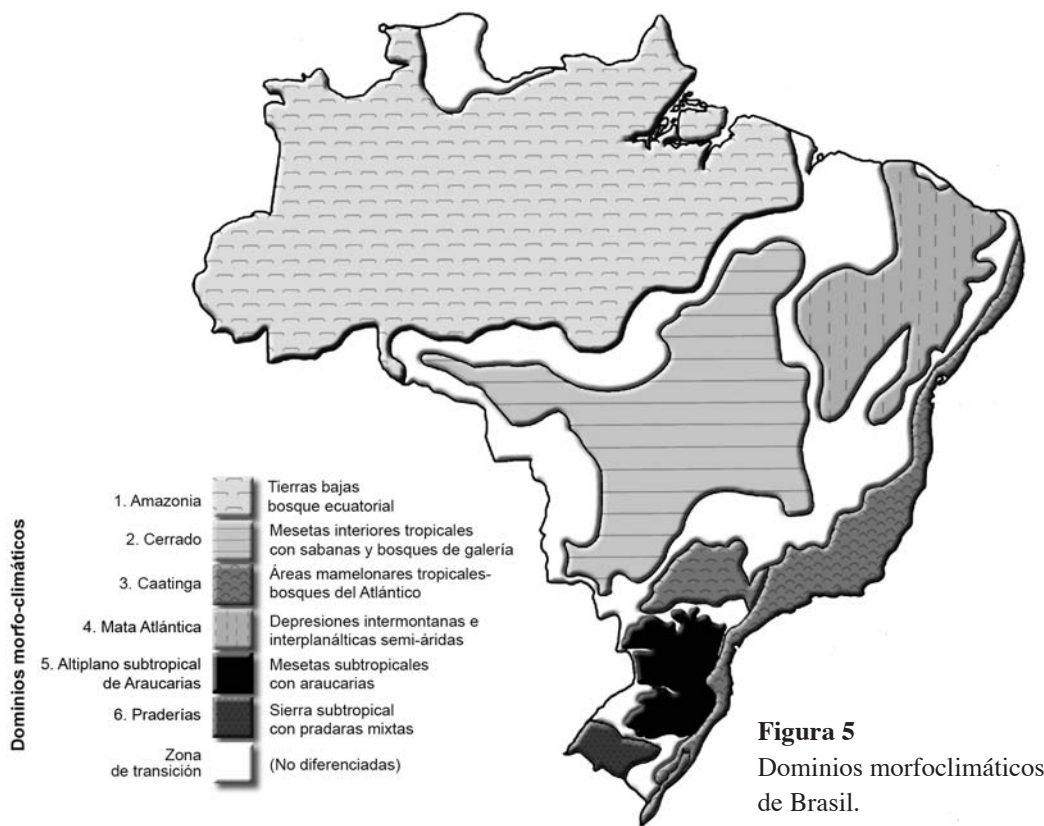


Figura 5
Dominios morfoclimáticos de Brasil.

En el extenso territorio brasileño se describen 371 especies de serpientes, de las cuales 55 (14.8%) son ponzoñosas.

Las serpientes

Están distribuidas de esta forma: ocho especies de *Bothrops*, dos *Bothriopsis*, 11 *Bothropoides*, una *Bothrocophias*, cuatro *Rhinocerothis*, 24 *Micrurus*, tres *Leptomicrurus*, una *Crotalus* y una *Lachesis*. No todas se consideran causa importante de accidente desde el punto de vista epidemiológico.

Las serpientes ponzoñosas brasileñas pertenecen a dos familias: Viperidae y Elapidae.

Los viperídeos americanos tienen como características morfológicas más importantes la presencia de foseta loreal y dentición solenóglifa (Figura 6).

Familia Viperidae

Reproducción vivípara (*Bothrops*-afim y *Crotalus*) y ovípara (*Lachesis*). En esta familia se consideran los géneros *Bothrops*-afim, *Crotalus* y *Lachesis* (Tabla 4).

Figura 6

Presas solenóglifas
y foseta loreal.

Fuente: Megalrejo, A.R., 1989,
Ministerio de la Salud de
Brasil.

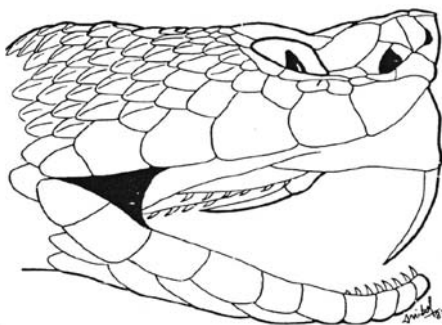


Tabla 4

Vipéridos brasileños de
importancia médica.

Géneros	<i>Bothrops / Bothropoides</i> <i>Bothriopsis</i> <i>Bothrocophias</i> <i>Rhinocerothis</i>	<i>Crotalus</i>	<i>Lachesis</i>
Especie	<i>Bothropoides alcatraz</i>	<i>Crotalus durissus</i> *	<i>Lachesis muta</i> *
	<i>Rhinocerothis alternatus</i> *		
	<i>Bothrops atrox</i> *		
	<i>Bothrops brazili</i>		
	<i>Rhinocerothis cotiara</i>		
	<i>Bothropoides diporus</i>		
	<i>Bothropoides erythromelas</i> *		
	<i>Rhinocerothis fonsecai</i>		
	<i>Bothropoides insularis</i>		
	<i>Rhinocerothis itapetiningae</i> *		
	<i>Bothropoides jararaca</i> *		
	<i>Bothrops jararacussu</i> *		
	<i>Bothrops leucurus</i> *		

(Continúa ►)

(Continuación ▼)

Géneros	<i>Bothrops / Bothropoides</i> <i>Bothriopsis</i> <i>Bothrocophias</i> <i>Rhinocerothis</i>	<i>Crotalus</i>	<i>Lachesis</i>
	<i>Bothropoides lutzi</i>		
	<i>Bothrops marajoensis</i>		
	<i>Bothropoides marmoratus</i>		
	<i>Bothropoides mattogrossensis*</i>		
	<i>Bothrops moojeni*</i>		
	<i>Bothrops muriciensis</i>		
	<i>Bothropoides neuwiedi*</i>		
	<i>Bothropoides pauloensis*</i>		
	<i>Bothrops pirajai</i>		
	<i>Bothropoides pubescens*</i>		
	<i>Bothriopsis bilineata*</i>		
	<i>Bothriopsis taeniata*</i>		
	<i>Bothrocophias hyoprora</i>		
Subespecie		<i>C.d. cascavella*</i>	
		<i>C.d. collilineatus*</i>	
		<i>C.d. marajoensis</i>	
		<i>C.d. terrificus*</i>	
		<i>C.d. ruuima</i>	

*Especies de reconocida importancia médica o en las cuales haya algún dato epidemiológico

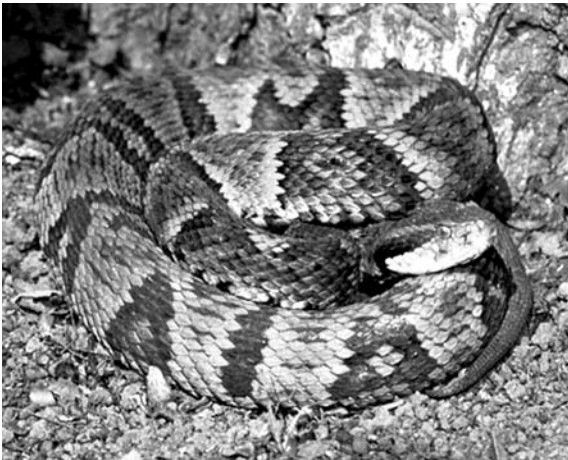
Las serpientes *Bothrops*-afim son responsables de alrededor de 90% de los envenenamientos ofídicos en Sudamérica (72,13).

Diferentes especies de *Bothrops*-afim se distribuyen en las distintas regiones del extenso territorio brasileño. Las más importantes en cada región morfoclimática, desde el punto de vista médico, son: *Bothrops atrox* en la Amazonía; *Bothropoides ja-*

Bothrops-afim

raraca (Figura 7), *Bothrops jararacussu* y *B. leucurus* en la Mata Atlántica, *Bothropoides erythromelas* en la Caatinga, *Bothrops moojeni* en el Cerrado, además de *Bothropoides jararaca* en las regiones meridionales de Brasil. *Bothrops atrox* y particularmente *Bothropoides jararaca* todavía son especies de amplia flexibilidad en el uso del hábitat, con presencia tanto en ambientes preservados como en áreas altamente impactadas por la ocupación humana, y en áreas remanecientes de mata dentro de la ciudad de São Paulo.

Figura 7
Bothropoides jararaca,
principal causa de accidente
ofídico en el sureste y parte
del sur de Brasil.



Crotalus El género *Crotalus* (cascabel, boicininga, maracamboia) tiene en la cola la presencia característica del cascabel o sonajero. Habita en áreas abiertas, en lugares secos; se encuentra primordialmente en áreas del Cerrado y campos. Solamente hay una especie en el país (*Crotalus durissus*), con cinco subespecies (Figura 8 [47]). En ciertos puntos del territorio brasileño las cascabeles pueden encontrarse próximas al mar, como es el caso histórico de la Isla de Itaparica, en las proximidades de la ciudad de Salvador, Estado de Bahía (22).

Lachesis Puede alcanzar hasta 4 metros de largo; son las serpientes ponzoñosas más grandes de América. Las *Lachesis* popularmente son denominadas "surucucu", "surucucu-pico-de-jaca" o "surucutinga". Presentan las últimas escamas de la cauda en forma de "aguijones". Tienen hábitos de preferencia nocturnos y se distri-

buyen en florestas tropicales primarias; se hallan en la Amazonía y en áreas restringidas de la Mata Atlántica (Figura 9).



Figura 8

Crotalus durissus terrificus, que causa accidentes en las regiones centro-sur de Brasil.



Figura 9

Lachesis muta: pocos accidentes descritos ocurren en las florestas tropicales de Brasil.

En América, la mayoría de las especies presenta coloración rojiza, con anillos negros o claros alrededor del cuerpo. Cabeza ovalada, ojos pequeños y negros, ausencia de foseta loreal, tienen boca pequeña y presa inoculadora con poca movilidad, así como dentición proteroglifa.

Familia Elapidae

La gran variación de arreglos entre los anillos coloridos rojos, negros, blancos o amarillos hace difícil la clasificación precisa de las serpientes del género *Micrurus* y *Leptomicrurus* (Tabla 5), para los legos (figuras 10 y 11).

Tabla 5
Corales en Brasil:
géneros *Micrurus* y
Leptomicrurus.

Género	<i>Micrurus</i>
Especie	<i>Micrurus albicinctus</i>
	<i>M. annellatus</i>
	<i>M. altirostris</i>
	<i>M. averyi</i>
	<i>M. brasiliensis</i>
	<i>M. corallinus*</i>
	<i>M. decoratus</i>
	<i>M. filiformis</i>
	<i>M. frontalis*</i>
	<i>M. hemprichii</i>
	<i>M. ibiboboca*</i>
	<i>M. langsdorffii</i>
	<i>M. lemniscatus*</i>
	<i>M. nattereri</i>
	<i>M. ornatissimus</i>
	<i>M. pacaraimae</i>
	<i>M. paraensis</i>
	<i>M. psyches</i>
	<i>M. putumayensis</i>
	<i>M. pyrrhocryptus</i>
	<i>M. remotes</i>
	<i>M. silviae</i>
	<i>M. spixii</i>
	<i>M. surinamensis</i>
	<i>M. tricolor</i>
	<i>Leptomicrurus collaris</i>
	<i>L. narduccii</i>
	<i>L. scutiventris</i>

*Especies de
importancia médica.

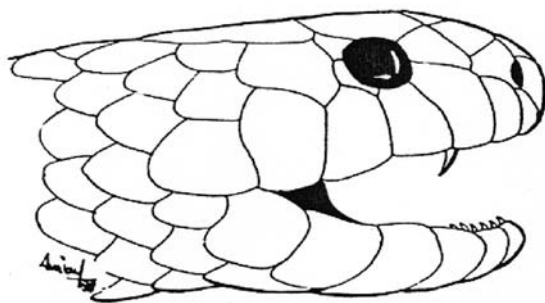


Figura 10

Cabeza y dentición de
Micrurus y *Leptomicrurus*.

Fuente: Megalrejo, A.R., 1989,
Ministerio de la Salud de
Brasil.

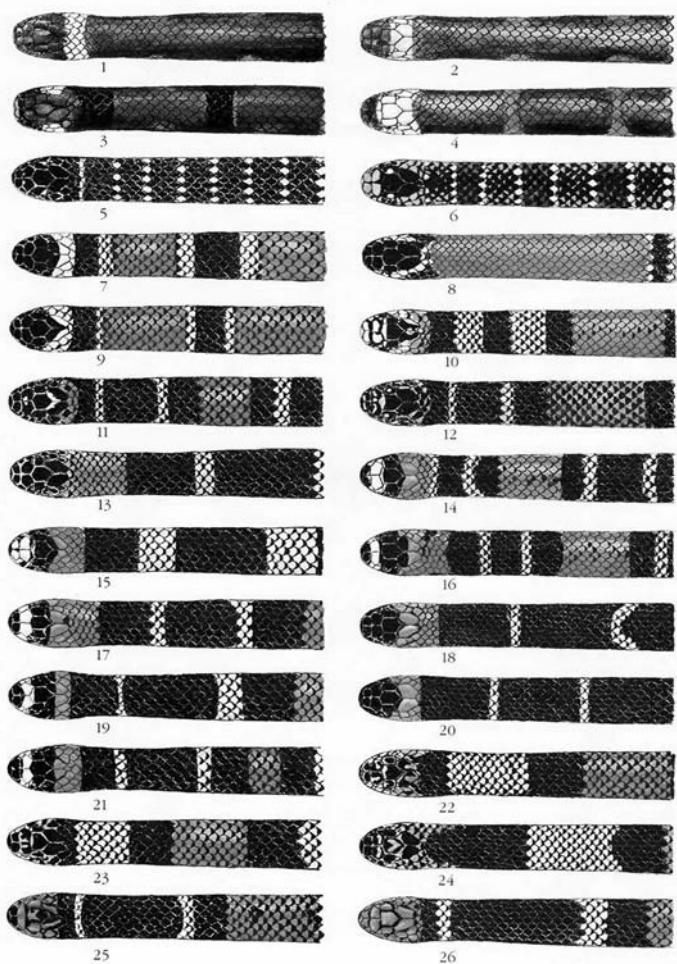


Figura 11

Variedad de los patrones
de coloración en las
corales de Brasil.

Presentan reproducción ovípara. El número reducido de envenenamientos probablemente está relacionado con la propia visibilidad del animal, su vida subterránea y su poca agresividad.

Serpientes
no ponzoñosas

Incluye dos grupos principales de serpientes: 1) áglifas: desprovistas de aparato inoculador, pueden causar accidentes traumáticos y no presentan interés médico; 2) opistóglifas: presentan aparato inoculador rudimental, con una presa posterior y surcada por donde escurre la secreción de la glándula de Duvernoy; sólo provocan alteraciones locales.

Familia Boidae, Gray, 1825: animales de dentición áglifa; son de grande porte, con cuerpo robusto y musculatura desarrollada. Matan a las presas por constricción y son típicas del Nuevo Mundo (Figura 12).

Figura 12
Boidae: animales de gran
porte, causan lesiones
traumáticas.



Familias Colubridae y Dipsadidae, Oppel, 1811: con alrededor de 1 600 especies, son animales cosmopolitas: acuáticos, arbóricolas y terrestres. De dimensiones que varían de entre 30 y 40 cm hasta más de 2 metros, son de coloración variada (Figura 13). Aproximadamente 60% de los colúbridos y dipsadideos son opistóglifos, que es el grupo responsable de accidentes con relativo interés médico en Brasil (47,56).

Accidente ofídico
Accidente bothrópico
(*sensu lato*)

En Sudamérica es el más importante de los accidentes ofídicos; corresponde a alrededor de 90% de los registros en donde hay envenenamiento.



Figura 13

Philodryas sp. colubrídeo
de relativo interés médico.

El veneno bothrópico presenta tres actividades fisiopatológicas de importancia clínica:

Mecanismos de acción
del veneno

Se debe a las proteasas, que actúan en la cascada de coagulación, llevando al **consumo del fibrinógeno** y la formación de coágulos de fibrina intravascular. La **incoagulabilidad sanguínea** ocurre en cerca de 50% de los casos. Esta actividad, al llevar a la formación de trombos en la microvasculatura, provoca hipoxia con consecuente agravamiento del edema y sufrimiento de tejidos. También han sido aisladas las fracciones con actividad sobre plaquetas. Se describen factores con actividad sobre la agregación y aglutinación plaquetaria, que llevan a la **trombocitopenia**, que puede ocurrir en las primeras horas del envenenamiento y, eventualmente, persistir por días (46,59,64).

Acción coagulante

Se atribuye particularmente a las metaloproteinasas (**hemorraginas**) encontradas en el veneno y que presentan acción distinta de las fracciones coagulantes. Al lesionar el endotelio vascular, la actividad hemorrágica amplía el cuadro inflamatorio, particularmente en la región de la mordedura, además de provocar sangrados.

Acción hemorrágica

Las hemorraginas son metaloproteinasas que contienen zinc y son comunes en la familia Viperidae. Además de la lesión de la pared endotelial, las hemorraginas presentan actividad desintegrina y pueden degradar componentes de la matriz extracelular, como el colágeno tipo 4, fibronectina y laminina. Son potentes inhibidoras de la agregación plaquetaria.

Acción inflamatoria aguda

Figura 14 (izquierda)

Accidente bothrópico:
mordedura en la mano;
fenómenos inflamatorios de la
fase del accidente.

Figura 15 (derecha)

Accidente bothrópico:
paciente mordido con
evolución de 24 horas.



Cuadro clínico

Alteraciones locales

En general, la señal de la mordedura se caracteriza por la presencia de lesiones puntiformes, una o dos perforaciones, quizá de difícil visualización. El sangrado es frecuente por los orificios de inoculación del veneno, aunque normalmente en pequeña cantidad.

El dolor es de instalación precoz y por lo general viene acompañado de **edema firme**, que se acentúa en las primeras horas, siendo la intensidad del dolor proporcional a la progresión del edema. Se puede observar **equimosis local** o próxima al área de drenaje linfático regional.



Figura 16

Accidente bothrópico:
paciente mordido en el tobillo
con dos días de evolución.

Un par de horas posteriores al accidente pueden surgir **furúnculos** de contenido variable (seroso, hemorrágico, necrótico). En la mayoría de los casos, las manifestaciones locales disminuyen, sin complicaciones, en un periodo de hasta dos semanas (Tabla 6).

La acción inflamatoria local del veneno parece crear condiciones favorables para la proliferación de microorganismos, lo cual permite la formación de abscesos. Los gérmenes más comúnmente encontrados en los abscesos son bacilos gram-negativos, en particular *Morganella morganii*, y anaerobios (42).

Clínica	%
Dolor local	98,9
Edema	98,9
Fiebre	64,8
Equimosis	46,6
Furúnculo	12,5
Necrosis	10,2
Absceso	10,2

Tabla 6

Accidente bothrópico:
aspectos clínicos en 88
casos (41).

Los fenómenos flogísticos causados por el envenenamiento pueden dificultar la evaluación de la presencia concomitante de

infección. Ciertas características, sin embargo, sirven para orientar el diagnóstico de una **infección secundaria** incipiente:

1. La reactivación de las señales inflamatorias en pacientes con cuadro local estabilizado o en regresión, con resurgimiento o acentuación de dolor;
2. El reinicio súbito de picos febriles o presencia de fiebre alta;
3. La acentuación del infartamiento ganglionar regional;
4. La presencia de señales de fluctuación en la palpación local.

También pueden ocurrir infecciones, como erisipela y celulitis.

Síndrome compartimental

Es una complicación rara que por lo general ocurre durante las primeras 24 horas posteriores a la mordedura y que necesita de intervención rápida. En la casuística del HVB fue observada en 1,4% de los accidentes bothróticos. Se define como el aumento de la presión dentro de un compartimento cerrado, por donde transcurren músculos, nervios y vasos, comprometiendo la circulación sanguínea regional, lo cual resulta en anormalidades de la función neuromuscular. En gran parte de los casos el diagnóstico puede realizarse con base en las señales y los síntomas clínicos: dolor desproporcionado al edema, parestesia e inclusive parálisis de los músculos del compartimento, acentuación del dolor a extensión pasiva de los músculos involucrados, hipoestesia que evoluciona hasta parestesia por comprometimiento de los nervios que cursan a través del compartimento y aumento acentuado de la tensión en la palpación de los envoltorios compartimentares. La palpación de los pulsos periféricos, la ausencia de cianosis y la visualización de extremidades con color no excluyen el diagnóstico de síndrome compartimental. La medida de la presión intracompartimental y la estimulación nerviosa directa, aunque no utilizadas de rutina, pueden ser útiles en la elucidación de casos dudosos.

Sin embargo, es importante observar que esta complicación es muy rara y que las características del edema en el accidente bothrótico, muchas veces extenso, voluminoso y acompañado de equimosis, pueden confundir a los profesionales y llevarlos a dar indicaciones innecesarias de fasciotomía (Figura 17).

Necrosis

La incidencia de **necrosis** ha sido relatada con frecuencia de alrededor de 10% de los casos (Figura 18). Usualmente se limita

al tejido subcutáneo, pero puede comprometer estructuras más profundas, como tendones, músculos y huesos. El periodo de instalación es variable, pero en gran parte de los casos ocurre a partir del segundo día posterior al accidente. La intensidad y la extensión de la necrosis están fuertemente relacionadas con el uso de torniquete y, probablemente, con el tiempo entre el accidente y el tratamiento sueroterápico. En casos extremos puede ser necesaria la amputación de parte del miembro afectado. Del total de accidentes bothrópicos atendidos en el HVB, 0,6% evolucionaron a amputación.



Figura 17
Fasciotomía en accidente
bothrópico.



Figura 18
Accidente bothrópico:
necrosis después del uso de
torniquete.

Alteraciones sistémicas

La alteración sistémica observada con mayor frecuencia es la **incoagulabilidad sanguínea**, con o sin manifestaciones hemorrágicas. El sangrado puede ser de intensidad y localización variables, como **gingivorragia**, **equimosis** y **hematuria**. Son menos comunes estas alteraciones: hematemesis, hemoptisis, sangrado intracranial, hemoperitoneo, hemorragia hipofisiaria y complicaciones hemorrágicas obstétricas, y están asociadas con los casos graves, que algunos casos provocan la muerte.

La presencia de **hipotensión** y **choque** caracterizan el caso como **grave**; por lo general, las manifestaciones son observadas en las primeras horas posteriores al accidente. La etiopatogenia del choque es multifactorial y puede estar relacionada con las hemorragias, el secuestro de líquidos en compartimientos o la liberación de mediadores endógenos (bradiquinina, serotonina, prostaglandina, histamina y otros autacoides).

La **insuficiencia renal aguda (IRA)** es grave y poco frecuente. Se instala durante las primeras horas tras el accidente. Su patogenia no está totalmente elucidada, pero se han considerado varios factores: hipovolemia, hipotensión, choque y coagulopatía de consumo con deposición de microtrombos en glomérulo. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión observada con más frecuencia ha sido la **necrosis tubular aguda**; rara vez se presenta necrosis cortical.

Las causas de óbito referidas más comúnmente en los accidentes bothrópicos son: hemorragia grave, insuficiencia renal aguda, choque y septicemia.

Complicaciones locales

Déficit funcional

Como consecuencia directa o indirecta de la isquemia y la necrosis de tejidos ocurren lesiones de nervios, tendones, músculos y huesos; también pueden causar alteraciones de sensibilidad y motricidad en el miembro acometido. El déficit funcional tiene gran importancia en el desencadenamiento de complicaciones locales. Algunas de estas intervenciones son ampliamente difundidas pero son, sin embargo, extremadamente perjudiciales:

- Torniquete,
- Succión,
- Incisión local,
- Uso de sustancias tóxicas contaminadas.

El accidente bothrópico puede provocar varias alteraciones hematólogicas, resultantes de la activación de factores de la coagulación, siendo clásicamente observados consumo de estos factores y fibrinólisis secundaria (21,45,46,64), que pueden ser evaluados por medio de las siguientes pruebas:

Tiempo de coagulación (TC): es la prueba más importante y debe realizarse siempre que haya sospecha de accidente ofídico. Debe utilizarse de rutina en la atención médica de accidentes causados por vipéridos, pues es de fácil ejecución, bajo costo y alta sensibilidad (64).

El resultado de TC prolongado o incoagulable, aun en la ausencia de alteraciones locales evidentes u otras manifestaciones sistémicas, indica envenenamiento y necesidad de administración de antiveneno.

Por la técnica preconizada, los valores de TC pueden ser:

TC normal: hasta 9 minutos;

TC prolongado: de 10 hasta 30 minutos;

TC incoagulable: más de 30 minutos (Brasil, 1998).

TPPa, TP, fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno/gibrina (PDF) y d-dímeros. Las alteraciones en la coagulabilidad sanguínea tienen valor diagnóstico, pero **no se deben utilizar como criterio de gravedad** en los accidentes.

Se ha observado anemia discreta, leucocitosis con neutrofilia y desvío a la izquierda y trombocitopenia, en la fase inicial.

La técnica inmunoenzimática (ELISA) es la más utilizada para detectar la venenomia por animales ponzoñosos, pero no está disponible de forma habitual en Brasil (3).

Otros estudios

Hemograma

Dosis de veneno sérico

Tratamiento
Específico

El antiveneno constituye la principal terapia para el accidente bothrópico. Su indicación se basa en los criterios clínicos de gravedad (Tabla 7). Cada ampolla de 10 ml neutraliza 50 mg de veneno (referencia de *Bothropoides jararaca*). La administración del suero heterólogo se debe hacer lo más precozmente posible, por vía intravenosa, en solución diluida en suero fisiológico o glucosado.

Tras la sueroterapia es importante acompañar al paciente durante al menos 24 horas. Eventualmente puede ser necesaria la administración de dosis adicionales de antiveneno. La detección, por ELISA, de veneno sérico en pacientes mordidos, en un periodo superior a 72 horas posteriores al accidente, demostró la necesidad de administración del antiveneno en días posteriores al envenenamiento (10).

Aún está por definirse hasta cuándo puede ser benéfica la sueroterapia después del accidente.

Tabla 7
Clasificación en
relación con la gravedad y
el tratamiento del
accidente bothrópico.

Cuadro clínico	Clasificación		
	Leve	Moderado	Grave
	- Edema local y/o - TC alterado solamente - Hemorragia sistémica ausente o discreta	- Edema extenso - TC normal o alterado - Hemorragia sistémica ausente o discreta	- Edema grave - TC normal o alterado - Hemorragia grave y/o, hipotensión/choque y/o insuficiencia renal
Sueroterapia (núm. ampollitas)	2 - 4	4 - 8	12
Vía de administración	Intravenosa		

El control de la eficacia del suero antiothrópico debe ser realizado por la **determinación del TC 12 y 24 horas** posteriores al término de la sueroterapia. Si pasadas las 12 horas, el TC permanece incoagulable, o si después de 24 horas no se normaliza, se recomienda una **dosis adicional** de dos ampollitas de suero antiothrópico.

La presencia de edema y su extensión son utilizadas como criterio de gravedad, especialmente si el paciente es evaluado en las primeras horas posteriores al accidente. Por lo general, los pacientes admitidos tardíamente presentan edema extenso. Como la capacidad neutralizante del proceso inflamatorio por el antiveneno es limitada es discutible la administración de dosis

adicional de antiveneno a los pacientes, basándose solamente en la progresión del edema.

Antibioticoterapia: el accidente ofídico, al causar herida perforante en la superficie cutánea, rompe la barrera de defensa mecánica, favoreciendo que sucedan infecciones por microorganismos provenientes de la flora oral del ofidio y, con menor frecuencia, de la piel del paciente. Los antimicrobianos que se han mostrado más eficientes son aquellos que actúan particularmente sobre bacilos gram negativos y sobre anaeróbicos, como lo son las quinolonas, cloranfenicol y amoxicilina asociada o no con ácido clavulánico. Los pacientes que evolucionan con erisipela deberán ser tratados con penicilina; la celulitis podrá ser tratada de inicio con cefalosporina de primera generación. No se indica el uso de antibiótico profiláctico (44).

Profilaxia del tétanos: aunque es extremadamente raro, se ha reportado tétanos posterior a la mordedura de serpiente (72). Varios factores consecuentes del accidente bothrópico proporcionan condiciones de anaerobiosis que facilitan el crecimiento de *Clostridium tetani*.

Corticosteroides: en un estudio retrospectivo aleatorio dobleciego, realizado en el HVB, se demostró que el uso de dexametasona disminuyó la intensidad del edema en el primer día tras la admisión, comparado con el grupo de pacientes que recibió únicamente la sueroterapia específica (34).

Desbridamiento quirúrgico: se ha relatado la presencia de veneno en el contenido de furúnculos. Es recomendable la aspiración del líquido de estas colecciones. La necrosis deberá ser desbridada cuando el área necrótica esté delimitada, lo que ocurre, por lo general, algunos días posteriores al accidente.

Varios factores han sido atribuidos como de importancia en la evaluación de la gravedad inicial y el pronóstico de los accidentes ofídicos:

Factores relacionados con la serpiente:

Longitud: las serpientes con **mayor longitud** pueden causar accidentes de **más gravedad** y complicaciones locales con mayor frecuencia al compararlos con los provocados por serpientes más pequeñas (57).

General

Se recomienda la profilaxia de tétanos en todos los accidentes ofídicos

Factores pronóstico en accidentes ofídicos

Edad: en varios trabajos se ha demostrado la influencia de la edad de la serpiente en el cuadro clínico de laboratorio. Las crías bothrópicas presentan superior porcentaje de fracciones procoagulantes e inferior porcentaje de fracciones con actividad "inflamatoria local", mientras que en las serpientes adultas este porcentaje es inverso (57).

Especie que causa el accidente: es un factor de gran importancia en la evaluación de la gravedad de los accidentes ofídicos. Datos acerca de los accidentes causados por *Bothrops jararacus*-su y *B. moojeni* muestran complicaciones con más frecuencia, en comparación con las demás especies.

Variabilidad de los venenos de serpientes de la misma especie: factores estacionales, la dieta, el hábitat, la edad del animal, entre otros, pueden explicar la variabilidad de venenos de serpientes de una misma especie (45).

Tiempo transcurrido entre la mordedura y el inicio de la sueroterapia: datos del Ministerio de Salud muestran que 60% de los pacientes víctimas de accidente bothrópico que evolucionaron a óbito fueron atendidos 6 o más horas después de la mordedura.

Peso y edad del paciente: estos factores parecen influir en la gravedad; pacientes menores de 10 años de edad tienen más probabilidad de desarrollar complicaciones, comparados con los pacientes de edad superior a este rango; es decir, los accidentes en niños han sido considerados más graves que los sucedidos en adultos (21,57).

Región anatómica de la mordedura: las mordeduras en la cabeza son graves; los accidentes bothrópicos que afectan a los dedos revelaron tres veces más posibilidad de evolucionar a necrosis en comparación con otras regiones del cuerpo (21,37,51).

Torniquete: su uso es absolutamente contraindicado en venenos de acción local, que corresponden a la mayoría de los envenenamientos ofídicos en Brasil; su uso causa la intensificación de esta actividad (13).

Venenomia: estudios han demostrado asociación entre mayor venenemia y extensión del edema, sangrado sistémico y necrosis local en la evaluación inicial de los pacientes.

Calidad de la asistencia: a partir de la década de 1980, con la implementación de los cursos de capacitación, se han observado mejoras en la calidad del cuidado médico en Brasil.

En Brasil, el accidente lachésico corresponde a alrededor de 2% del total de las notificaciones, pero este dato probablemente está sobredimensionado ante la dificultad de establecer diagnóstico diferencial con el accidente bothrópico-afim. En la literatura general pocos accidentes han sido documentados hasta el año 1998 (40).

El veneno lachésico presenta actividades fisiopatológicas semejantes a las del veneno bothrópico: acciones coagulante, hemorrágica e "inflamatoria aguda", siendo también aisladas las enzimas con actividades fosfolipasa y miotóxica local. Sin embargo, se distingue del veneno bothrópico por presentar actividad de la quininogenasa, que podría explicar ciertas alteraciones "neurotóxicas" observadas en la clínica (43).

Inicialmente se caracteriza por dolor y edema en el sitio de la mordedura, que puede progresar por todo el miembro; posteriormente surge equimosis local. Las **complicaciones locales** descritas en el accidente lachésico son semejantes a las observadas en el accidente bothrópico (necrosis, absceso, síndrome compartimental, déficit funcional y amputación).

Accidente lachésico

Mecanismos de acción del veneno

Cuadro clínico

Alteraciones locales

Figura 19

Lachesis muta: mordedura en el cuero cabelludo con 1 h de evolución.

(Foto: Gonçalves de Souza, RC., Itacaré, Bahía, Brasil.)



Alteraciones sistémicas

Se describen alteraciones de la coagulación, con consumo de fibrinógeno y también con sangrados. La diferenciación entre el accidente bothrópico y lachésico puede efectuarse con base en la presencia de fenómenos neurotóxicos compatibles con "**activación del sistema nervioso autónomo parasimpático**", traducidos en transpiración, cólicos abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión arterial y bradicardia.

Observación

Pese al número limitado de relatos en la literatura se han observado las diferencias clínicas y de laboratorio en los accidentes descritos, lo que en su conjunto indica la necesidad de mejores estudios, por medio de protocolos uniformes, para una correcta evaluación de los datos. De esta forma, en los accidentes relatados en Colombia (*Lachesis muta*) se ha observado ausencia de excitación del SNA; en los descritos en Costa Rica (*Lachesis stenophrys*) hubo manifestación hemorrágica y alteraciones neurotóxicas, como estrabismo divergente; en Venezuela se reportaron disartria y disfagia (6,37,69).

Los accidentes por *Lachesis stenophrys* relatados en Costa Rica fueron más graves que los accidentes por *Lachesis muta*, en Brasil.

Estudios de laboratorio

Pruebas de coagulación

El accidente lachésico puede provocar alteraciones hematológicas resultantes de la activación de factores de la coagulación y fibrinólisis secundaria semejantes a las descritas en el accidente bothrópico (40,43,52,63,69). Véase Accidente Bothrópico, pág. 383.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial se debe hacer con el accidente bothrópico. Existe reporte de la utilización de ELISA rápido para detección de veneno y anticuerpos antiveneno en pacientes, pero la prueba no está disponible para uso habitual (25,28).

Tratamiento

Específico

La experiencia acumulada es mínima. El esquema de dosis propuestas indica la utilización de 10 a 20 ampolletas de suero antilachésico o antibothrópico/lachésico (Tabla 8).

Accidente crotálico

Diferentes de las *Crotalus* norte y centroamericanas, las cascabeles de Sudamérica presentan veneno con reducida actividad

inflamatoria local. Son responsables de envenenamientos sistémicos graves y de los más grandes índices de mortalidad por ofidismo en Brasil.

Orientación para el tratamiento	Sueroterapia (ampolletas)
Gravedad evaluada por las señales locales e intensidad de las manifestaciones vagas (bradicardia, hipotensión arterial, diarrea)	10 a 20 SAL o SABL

Ha sido atribuida a la *crotoxina*, que es un complejo formado por crotapotina y fosfolipasa A₂, el principal componente del veneno de cascabel sudamericano, con potente actividad miotóxica. Experimentalmente, la inoculación del veneno en músculo induce a la formación de lesiones subsarcolémicas y edema de mitocondrias, llevando a la necrosis selectiva de fibras de la musculatura esquelética (7,26,60).

La *crotoxina*, al actuar en la membrana presináptica de la unión neuromuscular, impide la liberación de acetilcolina, con consecuente parálisis muscular (14).

El veneno crotálico presenta actividad trombina-símil y puede llevar a incoagulabilidad sanguínea (50,64).

El **cuadro local es discreto**: puede ocurrir edema leve y parestesia en la región de la mordedura. Los **fenómenos neuromusculares**, consecuencia de la acción neurotóxica del veneno crotálico, son de surgimiento precoz. La **ptosis palpebral**, acompañada de disturbios de acomodación visual, anisocoria y oftalmoplejía, normalmente se instala en las primeras **3 a 6 horas posteriores a la mordedura**. Como manifestaciones menos frecuentes podemos encontrar parálisis velopalatina, con dificultad de deglución y disminución del reflejo de vómito, alteración de la gustación y del olfato y, en casos más graves, insuficiencia respiratoria aguda. De modo general, los efectos de la acción neurotóxica desaparecen durante la primera semana del accidente (Figura 18).

Tabla 8
Accidente lachésico: clasificación en relación con la gravedad y la suero-terapia recomendada.

Mecanismos de acción del veneno
Acción miotóxica

Acción neurotóxica

Acción coagulante

Cuadro clínico

Figura 20

Accidente crotálico;
paciente mordido
con 36 h de evolución;
mioglobina en la orina.



La actividad miotóxica es traducida por mialgia generalizada y oscurecimiento del color de la orina, debido a la presencia de mioglobina. A la miotoxicidad se le atribuye un papel importante en el desencadenamiento de la insuficiencia renal aguda que se instala, la mayoría de las veces, en las primeras 48 horas; la necrosis tubular aguda es la lesión observada con más frecuencia.

Estudios
complementarios

Perfil enzimático: desde el punto de vista de laboratorio se observan la elevación de los niveles séricos de creatina quinasa (CK), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato aminotransferasa (AST) y aldolasa, la cual puede tener detección útil al diagnóstico. El aumento de los niveles séricos de CK es más precoz y puede alcanzar intensidad máxima 24 horas después de la mordedura.

Bioquímica: en la disfunción renal se deben monitorear los niveles séricos de urea, creatinina, potasio y calcio (8,26).

Hematológico: alrededor de 40% de los pacientes presentan sangre incoagulable o TC prolongado, debido a la hipofibrinogenemia. El hemograma se caracteriza por leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda.

Tratamiento

Específico: los esquemas de dosis propuestos dependen de la gravedad del cuadro. Están relacionados en la Tabla 9.

Tabla 9

Accidente crotálico:
clasificación en relación
con la gravedad y la
sueroterapia recomendada.

Manifestaciones y tratamiento	Gravedad (evaluación inicial)		
	Leve	Moderada	Grave
Facies miasténica/ visión turbia	Ausente o tardía	Discreta o evidente	Evidente
Mialgia	Ausente	Discreta	Presente
Orina roja o marrón	Ausente	Poco evidente o ausente	Presente
Insuficiencia renal aguda	Ausente	Ausente	**Presente
Tiempo de coagulación (TC)	Normal o alterado	Normal o alterado	Normal o alterado
Sueroterapia	5 amp	10 amp	20 amp
Vía de administración	Intravenosa		

Apoyo: la hidratación es un factor fundamental. Debe ser suficiente como para mantener un buen flujo urinario; también se pueden utilizar diuréticos. La función renal debe monitorearse. Instalada la insuficiencia renal aguda, los principios de tratamiento son los mismos aplicados en el manejo de esta complicación por otras causas. De ser posible, también se recomienda el uso de bicarbonato de sodio, con la finalidad de mantener la orina alcalina. La IRA en el accidente crotálico con frecuencia es hipercatabólica y se debe orientar la indicación precoz de los métodos dialíticos (4,26).

En los casos de insuficiencia respiratoria aguda debe emplearse ventilación mecánica (4).

Distribuidas por todo el continente americano, las serpientes de los géneros *Micrurus* y *Leptomicrurus* son responsables de accidentes potencialmente graves, pero muy raros.

Accidente elapídico

Mecanismo de acción del veneno

Acción neurotóxica

Las neurotoxinas elapídicas son proteínas básicas de bajo peso molecular y presentan rápida difusión por los tejidos. Todos los elápidos brasileños presentan **neurotoxinas postsinápticas**, que tienen gran afinidad con los sitios receptores de acetilcolina en la placa motora terminal, con efectos semejantes a los del curare. Algunas *Micrurus*, como la *M. corallinus* y *M. spixii* incluso contienen **actividad presináptica**, que ocasiona inhibición en la liberación de la acetilcolina (14,15,17,18,39).

Cuadro clínico

El paciente puede relatar dolor y parestesia en el lugar de la mordedura. Las señales de ésta son finas y discretas. El surgimiento de la sintomatología normalmente es precoz, en virtud de la rápida absorción del veneno, pero también puede ocurrir sólo horas después del accidente. La ptosis palpebral, por lo general bilateral, es la primera señal de neurotoxicidad, asociada o no con turbación visual, que puede evolucionar a diplopía. También pueden observarse oftalmoplejía; anisocoria; parálisis de la musculatura velopalatina, de la masticación, de la deglución; sialorrea y disminución del reflejo del vómito, con frecuencia variable. En casos raros se ha observado disminución generalizada de la fuerza muscular, que puede acometer progresivamente la musculatura intercostal y diafragmática, con el consecuente compromiso de la mecánica respiratoria, que puede evolucionar a apnea (Figura 22).

Figura 21

Accidente elapídico:
ptosis palpebral en paciente
picado por *M. corallinus*.



Específico. El esquema de dosis propuesto indica la utilización de 10 ampolletas de suero antielápidico, considerando todos los accidentes de este grupo como potencialmente graves (13).

En los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se ha recomendado la utilización de anticolinesterásicos, del tipo neostigmina, en un intento por revertir los fenómenos neuromusculares, en dosis de 0,05 mg/kg en niños y una ampolla (0,5 mg) para adultos, por vía endovenosa. Ésta debe ser precedida por la inyección de 0,6 mg de atropina EV, para prevenir los efectos muscarínicos de la acetilcolina, principalmente la bradicardia y la hipersecreción. Por lo general, la respuesta es rápida, con mejora evidente del cuadro en pocos minutos. En este caso se recomienda la dosis de manutención, de 0,05 a 0,1 mg/kg EV cada 4 horas, siempre precedida de la administración de atropina. Dependiendo de la respuesta del paciente puede haber intervalo superior entre las dosis, hasta que ocurra la recuperación del cuadro. En los casos de insuficiencia respiratoria también debe ser instituida la ventilación mecánica (13,66).

Son accidentes subnotificados, pues en Brasil las autoridades sanitarias vinculan las notificaciones con la utilización de antiveneno.

Por no haber uso de este tipo de terapia, falta información (PNO). En el periodo entre 1966 y 1977, de un total de 5.493 registros de accidentes ofídicos, 47% fueron referidos como "no envenenamiento". En este grupo están incluidos los accidentes debidos a las serpientes no ponzoñosas.

Son las principales causantes de accidentes del grupo. En el periodo entre 1945 y 1996, en el HVB, en 1.584 accidentes por serpientes no ponzoñosas, en donde el animal fue identificado, 98,2% fueron causados por colúbridos y dipsadideos (56).

Existen registros de accidentes por los géneros *Philodryas* (Figura 23), *Clelia* sp. y *Boiruna maculata*, con cuadro local de edema y hemorragia subcutánea; sin embargo, no presentan alteración en la coagulación sanguínea. Éstos, eventualmente, pueden ser confundidos con accidentes bothrópicos, debido a las manifestaciones locales (56).

Corresponden a 0,5% de los registros de accidentes por serpientes no ponzoñosas. Incluye los géneros *Eunectes* sp., *Epicrates* sp.

Tratamiento

Accidentes por serpientes de las familias Colubridae, Dipsadidae y Boidae

Familias Colubridae y Dipsadidae

Familia Boidae

Figura 22 (izquierda)
Accidente por *Philodryas*:
mordedura en el puño con
evolución de 24 horas.



y *Boa constrictor* (Figura 23). Estas serpientes causan mordedura mecánica, que puede evolucionar con dolor, edema local y, ocasionalmente, con infección secundaria (20).



Figura 23 (derecha)
Accidente por boidea:
mordedura con tres días de
evolución.

Tratamiento de los
accidentes por serpientes
no ponzoñosas

Es sintomático; no existe sueroterapia específica (13).

Sueroterapia

Los antivenenos ofídicos brasileños vienen en forma líquida, en ampollitas de 10 ml, con contenido fracción $F(ab')_2$ de inmunoglobulinas heterólogas, digeridas por la pepsina. Si se conserva en refrigeración, a 4,8 °C, puede durar durante tres años.

Se recomienda la administración preferencial del antiveneno diluido, de 1:5 a 1:10 en soluciones salina o glucosada, infundido de 30 a 60 minutos por vía venosa (13,72).

La dosis de suero por administrar se define en la evaluación de la gravedad, durante la admisión. En los casos raros en que el paciente ha sido clasificado como leve o moderado en la admisión, y evolucionó posteriormente con manifestación sistémica definidora de cuadro grave, éste deberá recibir una dosis suplementaria de suero, compatible con este cuadro.

En la prevención de las reacciones precoces se ha utilizado la administración parenteral, 15 minutos antes de la sueroterapia, con antihistamínicos bloqueadores de H_1 (prometazina o difenidramina).

La prueba de sensibilidad es una práctica abolida, ya que presenta bajo valor predictivo para la incidencia de reacciones inmediatas (13,27,29,30,72).

Las reacciones adversas suceden ante la presencia de proteínas de naturaleza equina y pueden ser de dos tipos:

1. Reacciones precoces: suceden durante la infusión o en las primeras horas posteriores a la administración del suero (Figura 24), con manifestaciones variables, como: sensación de calor y prurito, urticaria, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, broncoespasmo, y otros, (69). La hipotensión arterial y el choque son eventos raros.

La premedicación no previene totalmente la aparición de manifestaciones alérgicas al antiveneno; por lo tanto, la administración de la sueroterapia debe ocurrir bajo estricta vigilancia médica. Se observan con frecuencia tos, broncoespasmo, urticaria y vómitos.

Tratamiento: en la vigencia de reacción adversa, interrumpir la infusión del antiveneno al administrar **adrenalina acuosa** 1:1.000. en las dosis habituales.

La frecuencia de reacciones inmediatas oscila entre 5 a 30%, siendo menor con la utilización del antiveneno diluido (72). Superado el cuadro alérgico, retomar con cautela la sueroterapia (13).

2. Reacciones tardías: la enfermedad del suero se manifiesta entre las semanas 1 a 3 tras la sueroterapia. Se caracteriza por fiebre, prurito o urticaria generalizados y, más raramente, por

artralgias, linfadenopatía, edema periarticular y proteinuria. La enfermedad del suero se observa en cerca de 1 a 5% de los pacientes tratados y tiene buen pronóstico.

Tratamiento: uso de corticosteroides sistémicos y analgésicos.

Figura 24

Reacción inmediata a la infusión del antiveneno.



1. Ab'Saber, A. 2003. Os domínios de natureza no Brasil. p.17. Ateliê Editorial, S. Paulo.
2. Amaral, A. 1930. Campanhas anti-ophídicas. *Mem Inst Butantan*; 5: 138.
3. Amaral, CF, Silva, OA, de la Goody, P, et al., 1985. Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon*; 23: 877-85.
4. Amaral, CF, Magalhães, RA, Rezende, NA. 1991. Comprometimento respiratório secundário a acidente ofídico crotálico (*Crotalus durissus*). *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 33: 251-55.
5. Andrade, JG, de Pinto, RN, Andrade, AL, et al., 1989. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picadas de serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 31: 363-77.
6. Assakura, MT, Reichl, AP, Mandelbaum, FR, 1986. Comparison of immunological, biochemical and biophysical properties of three hemorrhagic factors isolated from the venom of *Bothrops jararaca* (jararaca). *Toxicon*; 24: 943-46.
7. Azevedo-Marques, MM, Cupo, P, Hering, SE. 1986. Detecção precoce da mioglobina no acidente crotálico humano. *Rev Soc Bras Med Trop*; 19 (Suppl): 29.
8. Azevedo-Marques, MM, Kimachi, T, Coimbra T, 1976. Insuficiência renal aguda: distúrbios na regulação da calcemia. *Rev Ass Méd Bras*; 22: 374-77.
9. Bard, R, de Lima, JC, de Sa Neto, RP, et al., 1994. Inefficacy of bothropic antivenin in the neutralization of the coagulation activity of *Lachesis muta muta* venom. Report of a case and experimental confirmation. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 36: 77-81.
10. Barral-Netto, M, Schrieffer A, Barral A et al., 1991. Serum levels of bothropic venom in patients without antivenom intervention. *Am J Trop Med Hyg*; 45: 751-54.
11. Benvenuti, LA, França, FOS, Bárbaro, KC, et al., 2003. Pulmonary haemorrhage causing rapid death after *Bothrops jararacussu* snakebite: a case report *Toxicon*; 42: 331-34.
12. Bolaños, R, Rojas, EI, Ulloa Flores, CE, 1982. Biomedical aspects of 4 cases of snake bites by *Lachesis muta* (Ophidia: Viperidae) in Costa Rica. *Rev Biol Trop*; 30: 53-8.
13. Brasil, Ministério da Saúde. FUNASA, 1998. Manual de Diagnóstico y Tratamento dos Acidentes por Animais Peçonhentos, 131 p., Brasília.
14. Brazil, OV, 1980. Venenos ofídicos neurotóxicos. *Rev Ass Med Bras*; 26: 212-18.
15. Brazil, OV y Fontana MD, 1983/84. Ações pré-juncionais da peçonha da cobra coral *Micrurus corallinus* na junção neuro muscular. *Mem Inst Butantan* 47/48: 13-26.
16. Brazil, OV, 1987. History of the primordia of snakebite accident serotherapy. *Mem Inst Butantan* 49: 7-20.
17. Brazil, OV, 1987. Coral snake venoms: mode of action and pathophysiology of experimental envenomation (1). *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 29: 119-26.
18. Brazil, OV, Fontana, MD, Helvany et al. 1995. Mode of action of the coral snake *Micrurus spixii* venom at the neuromuscular junction. *Journal of Natural Toxins*, 4(1): 19-33.
19. Caiáffa, WT, Vlahov, D, Antunes, CM, et al., 1994. Snake bite and antivenom complications in Belo Horizonte, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 88: 81-5.
20. Campbell, JA, Lamar, WW. 1989. *The venomous reptiles of Latin America*. Cornell University Press, Ithaca. 425 pp.
21. Cardoso, JL, Fan, HW, França, FOS, et al., 1993. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Quarterly J Med*; 86: 315-25.
22. Cardoso, JLC Et Duarte MR. 2003. March 1563: the first reported case of a snakebite in Brazil. *Mem Instit Butantan*; 60: 137.

23. Chapman, DS. 1968. The symptomatology, pathology, and treatment of the bites of venomous snakes of Central and Southern Africa. In *Venomous animals and their venoms* (Bücherl, Buckley & Deulofeu) eds., v.l: 471. Academic Press, N. York.
24. Chippaux, JP. 2002. Venins de serpent et envenimations, p.196. IRD Éditions, Paris.
25. Colombini, M, Fernandes, I, Cardoso, DF, et al., 2001. *Lachesis muta muta* venom: immunological differences compared with *Bothrops atrox* venom and importance of specie antivenom therapy. *Toxicon*; 39: 711-9.
26. Cupo, P, Azevedo-Marques, MM, Hering, SE, 1998. Clinical and laboratory features of *S. American rattlesnake* in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 82: 924-29.
27. Cupo, P, Azevedo-Marques, MM, Menezes, JB, et al., 1991. Reações de hipersensibilidade imediatas após uso intravenoso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intradérmicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 33: 115-22.
28. Domingos, MO; Cardoso, JLC; Moura de la Silva, AM, et al., 1990. The humoral responses of patients bitten by the snake *Bothrops jararaca* (jararaca). *Toxicon*; 28: 723-26.
29. Fan, HW, Marcopito, LF, Cardoso, JL, et al., 1999. Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to anti-venom for bothrops snake bites. *British Med J*; 318: 1451-52.
30. Fan, HW. 2003. Soroterapia, In: Cardoso, JL, França, FOS, Wen, FH, et al. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica y terapêutica dos acidentes*. Sarvier/ Fapesp, São Paulo, p: 380-89.
31. Fenwick, AM, Gutberlet Jr., RL, Evans, JA et al. 2009. Morphological and molecular evidence for phylogeny and classification of South American pitvipers, Genera *Bothrops*, *Bothrops*, and *Bothrocophias* (Serpentes: Viperidae). *Zool J Linn Soc*; 156(3): 617-640.
32. Fonseca, F. 1949. *Animais peçonhentos*. p.151, Instituto Butantan, S. Paulo.
33. França, FOS, Barbaro, KC, Fan, HW, et al., 2003. Envenoming by *Bothrops jararaca* in Brazil: association between venom antigenaemia and severity on admission to hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 97: 1-6.
34. França, FOS. 2004. Evaluation of adverse reactions to antivenom and local edema in *Bothrops* accidents after dexamethasone administration. Abstracts VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia e Symposium of the Pan American Section of the International Society on Toxinology. p. 34 Angra dos Reis. Brazil.
35. Fuly, AL, Calil-Elias, S, Zingali, RB, et al., 2000. Myotoxic activity of an acidic phospholipase A₂ isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom. *Toxicon*; 38: 961-72.
36. Fuly, AL, Machado, OL, Alves EW, et al., 1997. Mechanism of inhibitory action on platelet activation of la phospholipase A₂ isolated from *Lachesis muta* (Bushmaster) snake venom. *Thromb Haemost*; 78: 1372-80.
37. Gomez, HF & Dart, RC. 1995. Clinical toxicology of snakebite in North America. In *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons* (Meier & White eds), pp. 619-43. CDR Press, NewYork.
38. Gutierrez, JM. 2002. Comprendiendo los venenos de serpientes: 50 años de investigaciones en América Latina. *Rev Biol Trop*; 50: 377-49, Costa Rica.
39. Gutierrez, JM, Rojas, G, de la Silva Junior NJ, et al., 1992. Experimental myonecrosis induced by the venoms of South American *Micrurus* (coral snakes). *Toxicon*; 30: 1299-302.
40. Hardy, DL, Silva-Haad, J. 1998. A review of venom toxinology and epidemiology of envenomig of the bushmaster (*Lachesis*) with report of la fatal bite. *Bull Chicago Herp Soc*; 33: 113-23.

41. Jorge, MT, Cardoso, JLC, Castro, SCB, *et al.*, 1995. A randomized "blinded" comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brazil. *Trans. Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*; 89: 111-14.
42. Jorge, MT, Ribeiro, LA, da Silva, ML, *et al.*, 1994. Microbiological studies of abscesses complicating *Bothrops* snakebite in humans: a prospective study. *Toxicon*; 32: 743-8.
43. Jorge, MT, Saño-Martins, IS, Tomy, SC, *et al.*, 1997. Snakebite by the bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: case report and review of the literature. *Toxicon*; 35: 545-54.
44. Jorge, MT, Malaque, C, Ribeiro, LA, *et al.*, 2004. Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by *Bothrops* snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*; 98: 529-34.
45. Kamiguti, AS, Cardoso, JL. 1989. Haemostatic changes caused by the venoms of South American snakes. *Toxicon*; 27: 955-63.
46. Kamiguti, AS, Cardoso, JL, Theakston, RD, *et al.*, 1991. Coagulopathy and haemorrhage in human victims of *Bothrops jararaca* envenoming in Brazil. *Toxicon*; 29: 961-72.
47. Melgarejo, AR. 2003. Serpentes peçonhentas do Brasil. In: Cardoso, JL, França, FOS, Wen, FH, *et al.* *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Sarvier/Fapesp, São Paulo, p. 33-61.
48. Milani Jr, R, Jorge, MT, Ferraz de Campos, FP, *et al.*, 1997. Snake bites by the jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) clinicopathological studies of 29 proven cases in São Paulo State, Brazil. *Quarterly Journal Medicine*; 90: 323-34.
49. Moura-da-Silva, AM, Laing, GD, Paine, MJ, *et al.*, 1996. Processing of pro-tumor necrosis factor-alpha by venom metalloproteinases: a hypothesis explaining local tissue damage following snake bite. *Eur J Immunol*; 26: 2000-05.
50. Nahas, L, Kamiguti, AS, Barros, MAR. 1979. Thrombin-like and factor X-activator components of *Bothrops* snake venoms. *Thromb and Haemost*; 41: 314-28.
51. Nishioka, S de La, Silveira, PV. 1992. A clinical and epidemiologic study of 292 cases of lance-headed viper bite in a Brazilian teaching hospital. *Am J Trop Med Hyg*; 47: 805-10.
52. Otero RP, Tobón, GSJ, Gómez, LFG. 1993. Bites from the bushmaster (*Lachesis muta*) in Antioquia and Choco, Colombia, report of five accidents. *Toxicon*; 31: 158-59.
53. Pardal, PPO, Souza, SM, Monteiro, MRCC, *et al.*, 2004. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 98: 28-42.
54. Pinho, FMO, Zanetta, DMT & Burdmann, EA. 2005. Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: a prospective survey on 100 patients. *Kidney International*; 67: 659-67.
55. Pinto, RN, Silva Jr. NJ, da Aird, SD. 1991. Human envenomation by the South American opisthophyllid *Clelia clelia plumbea* (Wied). *Toxicon*; 29: 1512-16.
56. Prado-Franceschi, J & Hyslop, S. 2002. South American Colubrid envenomations. *J. Toxicol. Toxin Reviews*; 21: 117-58.
57. Ribeiro, LA, Jorge, MT, Lebrão, ML, 2001. Prognostic factors for local necrosis in *Bothrops jararaca* (Brazilian pit viper) bites. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 95: 630-34.
58. Rosenfeld, G. 1965. Moléstia por venenos animais. *Pinheiros Terapêutico*; 17: 3-15. S. Paulo.
59. Rosenfeld, G. 1971. Symptomatology, pathology, and treatment of snake bites in South America. In: Bucherl, W, Buckley, EE, Deulofeu, V (editors). *Venomous animals and their venoms*. Academic Press; 345-841, N York.

60. Rossi, MA, Peres, LC, Paola F de, *et al.*, 1989. Electron-microscopic study of systemic myonecrosis due to poisoning by tropical rattle-snake (*Crotalus durissus terrificus*) in humans. *Arch Pathol Lab Med*; 113: 169-73.
61. Sanchez, EF, Cordeiro, MN, De Oliveira, EB, *et al.*, 1995 a. Proteolytic specificity of two hemorrhagic factors, LHF-I and LHF-II, isolated from the venom of the bushmaster snake (*Lachesis muta muta*). *Toxicon*; 33: 1061-69.
62. Sanchez, EF, Costa, MI, Chavez-Olortegui, C, *et al.*, 1995 b. Characterization of a hemorrhagic factor, LHF-I, isolated from the bushmaster snake (*Lachesis muta muta*) venom. *Toxicon*; 33: 1653-67.
63. Sanchez, EF, Santos, CI, Magalhaes, A, *et al.*, 2000. Richardson, M. Isolation of a proteinase with plasminogen-activating activity from *Lachesis muta muta* (bushmaster) snake venom. *Arch Biochem Biophys*; 378: 131-41.
64. Saño-Martins, IS, Fan, HW, Castro, SC, *et al.*, 1994. Reliability of the simple 20 minute whole blood clotting test (WBCT20) as an indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by *Bothrops* snakes. *Toxicon*; 32: 1045-50.
65. Silva, Haad, J. 1980/1981. Accidentes humanos por las serpientes de los Géneros *Bothrops* y *Lachesis*. *Mem Inst Butantan*; 44-45: 403-23.
66. Silva Junior, N, Bucarechi, F. Mecanismo de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos dos acidentes. In: Cardoso, JLC, França, FOS, Wen, FH, *et al.*, 2003. *Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes*. Sarvier/Fapesp, São Paulo: 99-107.
67. Silva Junior, M. 1956. *El Ofidismo no Brasil*, p.166, Ministerio de la Salud, Rio de Janeiro.
68. Silva, MV, Buononato, MA. 1984. Relato clínico de envenenamiento humano por *Phylodrias olfersii*. *Mem. Inst. Butantan*; 47/48: 121-6.
69. Torres, JR, Torres, MA, Arroyo-Parejo, MA. 1995. Coagulation disorders in bushmaster envenomation. *Lancet*; 346: 449-50.
70. Warrell, DA. 2004. Snakebites in Central and South America: epidemiology, clinical features, and clinical management. In: *The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere V.* (Campbell, JA & Lamar, WW, eds) v.II: 709-61 Comstock Books, Ithaca.
71. Warrell, DA. 1989. Snake bite in five continents. In: *Horizons in Medicine # 1* (Bunch, C, ed.) Baillière Tindall, London.
72. WHO, 1981. Progress in the characterization of venoms and standardization of anti-venoms. *WHO Offset Public. # 58*, Geneva.

Experiencia mexicana en el tratamiento de la intoxicación por mordedura de serpiente

Carlos Eduardo García Willis

Hospital Beneficiencia Española de Tampico
Hidalgo núm. 3909, Guadalupe, 89120 Tampico, Tamaulipas

Autor de correspondencia:

Carlos Eduardo García Willis

Hospital Beneficiencia Española de Tampico

Hidalgo núm. 3909, Guadalupe, 89120 Tampico, Tamaulipas

Teléfono: 01 833 241 2359

Dirección electrónica: carloswillis@hotmail.com

En el mundo existen 3 500 especies de serpientes venenosas. Se estima que más de 500 000 personas son mordidas cada año y que de ellas 10% (50 000) muere.

Los lugares más problemáticos en este sentido se localizan en África y en Asia, donde las principales causantes de los accidentes son serpientes como la cobra, la mamba y la víbora bufadora. En México existe rica fauna de reptiles venenosos; se considera uno de los países que cuentan con mayor variedad. De hecho, se nos coloca en primer lugar de serpientes venenosas, con un total de 103 especies. Se enlistan 52 especies de crótalos, 25 de coralillo, 19 de *Bothrops*, cuatro de *Agkistrodon* y tres de *Sistrurus*. (1)

Dada la geografía de nuestro país, hay gran subregistro de pacientes mordidos por serpiente. El sistema nacional de vigilancia epidemiológica reporta un promedio de 3 200 mordeduras al

Introducción

año; sin embargo, se cree que esta cifra puede ser hasta 10 veces mayor. (2) Recordemos, por ejemplo, que tan sólo en Tamaulipas el Hospital General de Tampico reporta en promedio 50 casos por año y que el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) reporta, para todo el estado, de 365 a 375.

Por lo anterior es muy importante que los médicos en preparación conozcan los aspectos biológicos, epidemiológicos, de fisiopatología y de diagnóstico, así como el tratamiento actual de la intoxicación por veneno de serpientes, ya que durante su año de campo (servicio social) seguramente se enfrentarán a esta problemática. Por ello, este trabajo consiste en un proyecto de capacitación sustentable en el tratamiento de pacientes intoxicados por veneno de serpiente.

Biología

Las serpientes son descendientes de las lagartijas, pero la evolución ha provocado cambios sorprendentes en los ofidios; por ejemplo, perdieron los miembros tanto superiores como inferiores, y hasta el momento no se sabe por qué. De hecho, han sufrido dos fases evolutivas principales: la primera es la pérdida de los miembros superiores; existen fósiles del Cetáceo llamado *Pachyrhachis*, con características craneales de serpiente, que poseen pequeños miembros inferiores. La segunda fase es haber llegado a un rudimento de pelvis, como el que se aprecia en la familia Booidae, donde su esqueleto axial es torácico, pues tiene costillas que funcionan como medio de locomoción. (3)

Las serpientes aparecieron en la Era Cenozoica, periodo terciario de hace 70 millones de años. Pueden ser ovíparas o vivíparas; esto varía en cada género y especie. Todas tienen glándulas productoras de veneno, llamadas glándulas de Duvernoy. (3)

Para el médico es muy importante distinguir a una serpiente venenosa de otra que no lo es, a partir de sus características biológicas.

Las no venenosas presentan:

1. Cabeza redondeada
2. Pupilas redondas
3. No tienen fosetas
4. Ausencia de colmillos, sólo tienen dientes
5. No tienen cascabel
6. Pueden tener diferentes colores.

Las serpientes venenosas presentan:

1. Cabeza triangular
2. Pupilas elípticas
3. Presentan fosetas
4. Tienen colmillos
5. Pueden tener diferentes colores
6. Los córoalos y sistrurus tienen cascabel; bothrops, agkistrodom y micrurus no tienen.

También debe saber que las serpientes se clasifican por la posición de sus colmillos en:

a) **Aglifas:** no tienen colmillos (Figura 1); su principal ejemplo son los colúbridos (culebras).



Figura 1

En la imagen puede apreciarse la característica ausencia de colmillos en el cráneo de una serpiente aglifa.

b) **Opistoglifas:** tienen un par de colmillos acanalados y fijos, situados en la parte trasera del maxilar (Figura 2). Su veneno es de baja toxicidad. Las boas pertenecen a las opistoglifas.

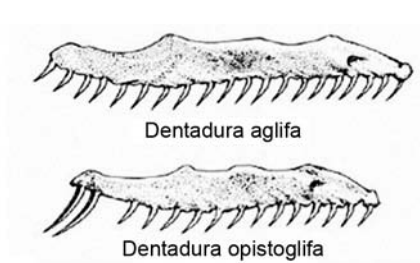


Figura 2

En la imagen puede apreciarse el detalle tanto de una dentadura aglifa como de una opistoglifa. Como se ve, a diferencia de la primera, la segunda tiene un par de colmillos.

c) **Proteroglifas:** tienen un par de colmillos acanalados en la parte delantera del maxilar (Figura 3). Su veneno es altamente peligroso. Ejemplos de éstas son las elápidos y el género *Hidrofidae*.

Figura 3

En la imagen puede apreciarse la forma acanalada del par de colmillos característicos de las serpientes proteroglifas.



d) **Solenoglifas:** en la parte delantera del maxilar tienen un par de colmillos inoculadores de veneno, que son móviles y huecos. Su veneno es altamente peligroso. Ejemplos de solenoglifas son los vipéridos y crotálidos (Figura 4).

Figura 4

En la imagen se aprecian los colmillos móviles de las serpientes solenoglifas, que son altamente venenosas.



Desde el punto de vista de acción de los venenos sobre el ser humano, las proteroglifas y las solenoglifas son las serpientes venenosas.

Epidemiología

Como ya se mencionó, en el mundo existen más de 3 500 variedades de serpientes venenosas y en México se enlistan 103 de ellas. (3) En Centroamérica se reportan 17 especies venenosas en Guatemala; nueve en Belice; 13 en Honduras; seis en El Salvador; 13 en Nicaragua; 16 en Costa Rica; y 20 en Panamá. (4)

En nuestro país, los estados con mayor afectación por mordedura de serpiente son Hidalgo, Veracruz, Oaxaca, San Luis Po-

tosí, Chiapas y Guerrero, entre otros. (2) Existen serpientes del género *Viperidae* (cascabel), *Bothrops* (nauyaca) y elápidos (coralillo) en Tamaulipas, el norte de Veracruz, el oriente de San Luis Potosí, Hidalgo, Nuevo León y en el sur de Texas. Por ello, es muy importante que los médicos jóvenes, que llevarán a cabo su servicio social en áreas rurales, estén familiarizados con estos tipos de serpientes venenosas.

En Tamaulipas, la mayoría de los accidentes ofídicos afectan a adultos (80%), principalmente del sexo masculino (85%) y ocurren principalmente en miembros pélvicos, sobre todo pies y tobillos (75%). De los accidentes, casi todos (90%) ocurren durante los meses del año con más calor y humedad (primavera-verano), y disminuyen significativamente en los meses fríos. (5)

Los venenos de las serpientes son mezclas muy heterogéneas de compuestos biológica y farmacológicamente especializados. Les sirven para cazar a sus presas, ayudar en la digestión y defenderse de posibles depredadores.

La cantidad de veneno que producen las víboras varía. Va desde unos cuantos miligramos (coralillos) hasta casi un cuarto de gramo (cascabeles grandes y nauyacas):

- a) **Nauyaca:** puede inocular de 80 a 160 mg de veneno; la dosis letal para el hombre es 70 mg.
- b) **Cascabel:** puede inocular de 200 a 350 mg; la dosis letal es 140 miligramos.
- c) **Coralillo:** puede inocular de 3 a 5 mg; la dosis letal es 2.5 miligramos.

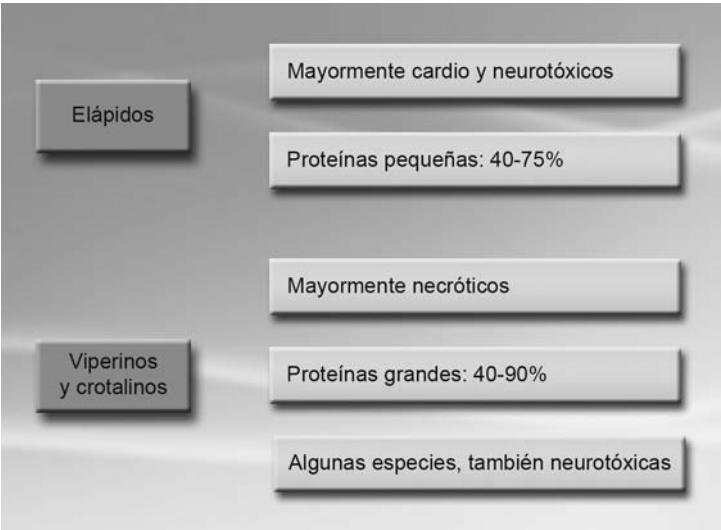
Como se desprende de la Figura 5, los venenos de los elápidos actúan principalmente sobre células excitables. Su efecto tóxico más importante es impedir la transmisión del impulso nervioso en las sinapsis colinérgicas. Por lo tanto, ocasionan parálisis muscular que lleva a insuficiencia respiratoria e incluso a asfixia.

En cambio, los venenos de vipéridos y crotálidos producen principalmente destrucción de tejidos (necrosis), en particular del músculo estriado; además, otros efectos importantes son edema en el área de la mordedura y diátesis hemorrágicas locales y/o a distancia. Hay que destacar que los venenos de varias especies de crotalos también poseen componentes neurotóxicos que juegan

Fisiopatología

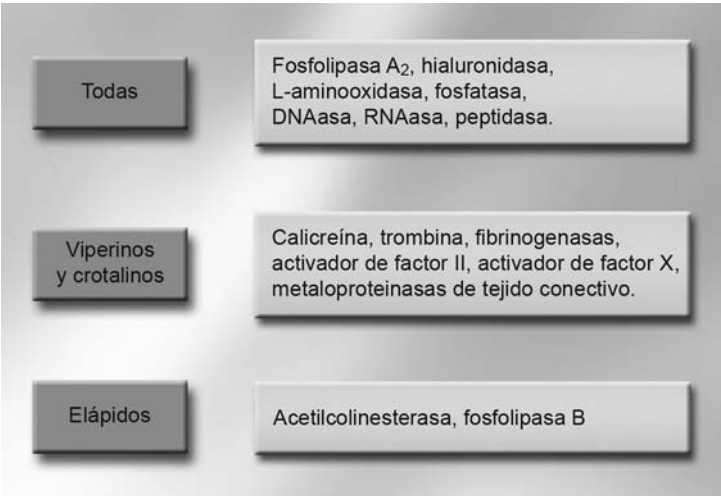
un papel preponderante en la fisiopatología del envenenamiento correspondiente. Véase Figura 5 (6).

Figura 5
Características de los
venenos de serpientes.



Dentro de su componente enzimático, todas las serpientes venenosas contienen: fosfolipasas, hialuronidasas, L-aminooxi-
dasas, fosfatasa, DNAasas, RNAasas, entre otras (Figura 6).

Figura 6
Componentes
enzimáticos de los
venenos de serpientes.



Las fosfolipasas A_2 constituyen una familia de proteínas estructuralmente relacionadas y participan en varios de los efectos de los venenos, como: citotoxicidad en general, hemólisis, mionecrosis, neurotoxicidad y anticoagulación.

La actividad fosfolipásica A_2 causa citotoxicidad y hemólisis por medio de un mecanismo indirecto, por la producción de lisofosfolípidos a partir de fosfolípidos. Los lisofosfolípidos dañan células al romper la continuidad de la bicapa lipídica de sus membranas; los eritrocitos son particularmente sensibles a esta acción (Figura 7).

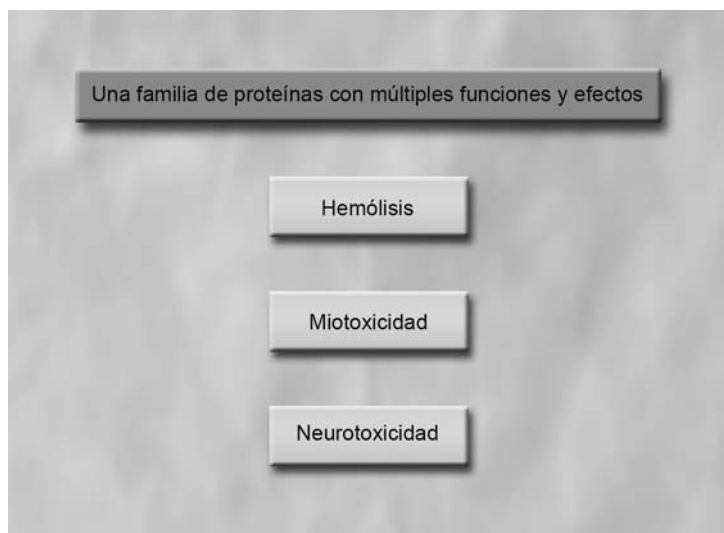
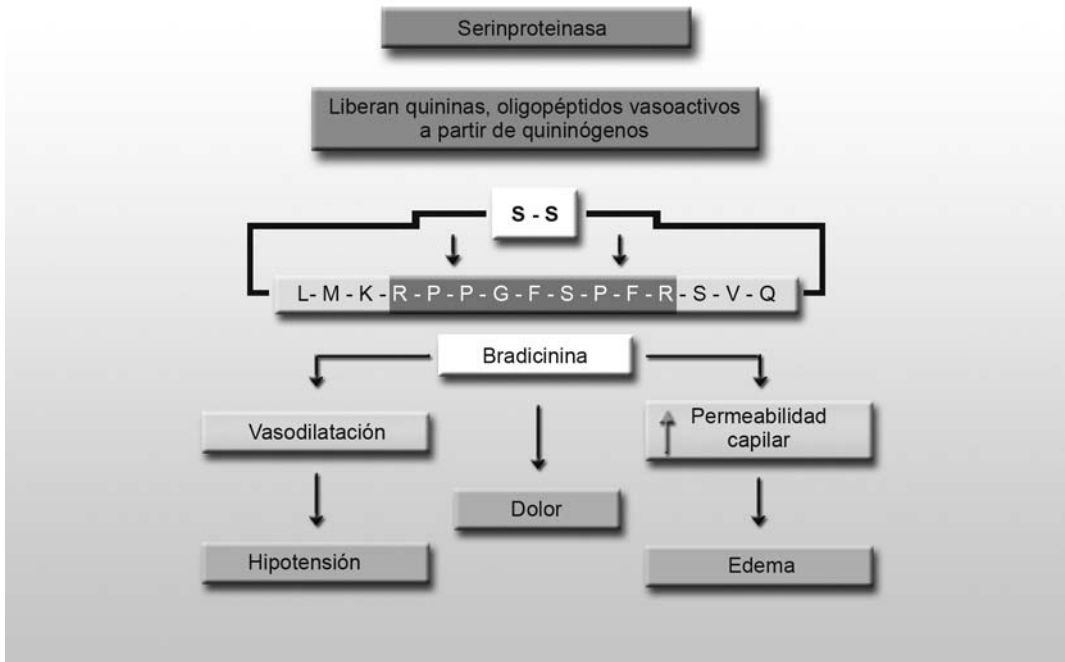


Figura 7
Fosfolipasas.

Los vipéridos y crotálidos además tienen enzimas como calicreínas, metaloproteinasas del tejido conectivo y proteínas que alteran la cascada de coagulación (Figura 6).

Las calicreínas son proteinasas específicas que liberan péptidos farmacológicamente activos (quininas) a partir de proteínas plasmáticas, llamadas quininógenos. Éstas aumentan la permeabilidad capilar, por lo que forman parte del mecanismo de la génesis del edema en las mordeduras de serpientes. También pueden estimular receptores algógenos (dolor) e inducen relajación del músculo liso de los vasos sanguíneos (vasodilatación), lo que lleva a una caída de la presión sanguínea (Figura 8). (6)

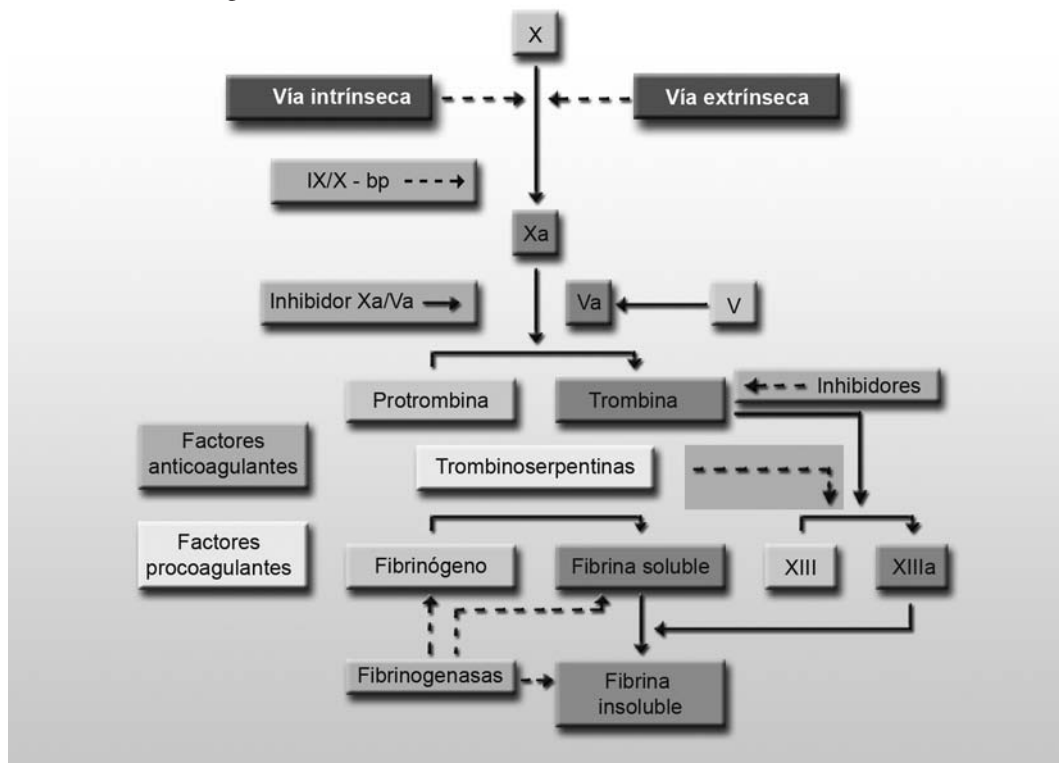
Figura 8
Calicreínas.



Uno de los efectos más importantes de los venenos de crotálicos es la necrosis tisular en el sitio de la mordedura y en su entorno. Las hialuronidasas digieren varios de los componentes del cemento intercelular; los lisofosfolípidos, producidos por la actividad de las fosfolipasas A_2 , perturban las membranas celulares de toda clase de células, incluso las endoteliales; las quininas, producto de las calicreínas, favorecen la extravasación de fluidos serosos (edema), lo que aumenta la presión hidrostática extravascular y disminuye la eficacia de la irrigación sanguínea en la zona afectada. Asimismo, los venenos son ricos en metaloproteinasas, que degradan el tejido conectivo y son particularmente eficientes cuando actúan sobre membranas basales, tanto subcutáneas como capilares. (6)

Los venenos de crotálicos y vipéridos afectan en forma constante la cascada de la coagulación, ya que tienen factores tanto

Figura 10
Actividades anticoagulantes
en venenos de serpientes.



En la Tabla 1 se observan miotoxinas tipo crotamina, que son proteínas básicas de bajo peso molecular, constituidas por 42 a 45 residuos de aminoácidos; Éstas no pertenecen a la familia de fosfolipasas A_2 . Producen necrosis local del músculo esquelético. Esta miotoxina es producida por un crótalo llamado *Crotalus durissus terrificus*, que se localiza en los estados del norte del país.

Es importante destacar que los componentes enzimáticos de las serpientes han sido ampliamente estudiados, no sólo por su aplicación clínica, en cuanto a diagnóstico y tratamiento de esta patología, sino por el interés que han despertado en otros campos de la medicina. Así, el doctor John C. Pérez, del Natural Toxins Research Center, ha descrito el potencial que tienen algunos de estos componentes en el tratamiento de la enfermedad

vascular cerebral, de la cardiopatía isquémica y del cáncer. (7) Además, en este mismo centro de investigación se han descrito las desintegrinas, derivadas del veneno de serpientes venenosas, como capaces de romper los coágulos y ayudar en el tratamiento de la enfermedad vascular de tipo isquémico, del infarto agudo del miocardio y de evitar las metástasis en el cáncer. (8) Una de tales desintegrinas, la llamada eristostatina, que se obtiene de la serpiente *Eristicophis macmahonii*, ha demostrado disminuir las metástasis de melanomas. (9)

Por último, en ese mismo centro de investigación también se está trabajando en la línea de producción de anticuerpos monoclonales de varias fracciones del veneno de serpientes, con potencial uso médico. Estas fracciones se obtienen del veneno de la *Bothrops Colombiensis*. (10)

No pertenecen a la familia de fosolipasas A ₂
42 – 45 residuos de aminoácidos
En: <i>C. durissus terrificus</i>
<i>C. viridis</i>
<i>C. adamanteus</i>
<i>C. horridus</i>
Produce cambios histológicos profundos, inclusive muerte celular en fibras musculares
Permeabilidad a Na ⁺ en sarcolema e inhiben ATPasa de retículo sarcoplásmico
Inducen parálisis de miembros
LD ₅₀ : 170 µm/20g (ratón; IV)

Tabla 1
Miotoxinas tipo crotamina.

El efecto de los componentes enzimáticos del veneno de las serpientes tiene como resultado la aparición de signos y síntomas muy variados, que determinan el grado de severidad del envenenamiento por mordedura de ofidio. El cuadro clínico se presenta con manifestaciones locales, como se aprecia en la Tabla 2, en donde el dolor local y el edema son los principales datos.

En todo paciente mordido por una serpiente venenosa se observa, en el sitio de la mordedura, la huella de los colmillos

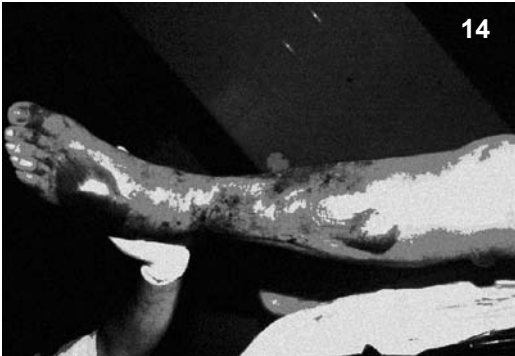
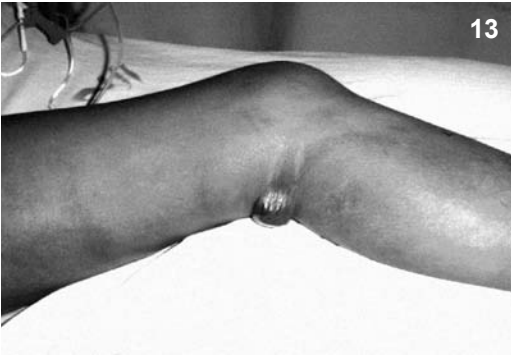
Cuadro clínico

(Figura 11) y el edema (Figura 12). En casos de mayor afectación, además de estos dos signos el paciente presentará equimosis, bulas, sangrado local y necrosis cutánea, entre otros (figuras 13 y 14).

Tabla 2
Signos clínicos locales.

Huellas de los colmillos
Dolor local
Edema
Equimosis
Parestesias
Bulas
Sangrado local
Disminución de la función
Necrosis cutánea

Figura 11
Lesión local inicial.
En la imagen se observan las huellas de las mordeduras de una serpiente venenosa.



Además de las manifestaciones locales, los pacientes presentan síntomas sistémicos muy variados, que representan su grado de afectación o de envenenamiento (Tabla 3).

Náuseas y vómito	Debilidad
Mareo	Diaforesis
Taquicardia	Hipotermia
Dolor abdominal	Taquipnea
Hipotensión	Fasciculaciones
Oliguria	Parestesias

Tabla 3
Datos clínicos sistémicos.

Para establecer el diagnóstico de intoxicación por mordedura de serpiente es importante destacar que no hay alguna prueba de laboratorio que mida el nivel de veneno circulante. Los exámenes que se solicitan están encaminados a valorar el estado general del paciente y las repercusiones del envenenamiento.

Diagnóstico

Los exámenes solicitados en forma rutinaria son:

- Biometría hemática,
- Química sanguínea,
- Examen general de orina,
- Valoración de creatinfosfoquinasa (CPK),
- Tiempos de coagulación,
- Fibrinógeno.

Como ya se ha mencionado, la hemorragia es un síntoma frecuente en estos pacientes, así que es importante determinar el nivel de hemoglobina; asimismo se deben valorar las cifras de glóbulos blancos, pues hay que recordar que la mordida de una serpiente está potencialmente contaminada por gérmenes gram negativos e incluso anaerobios.

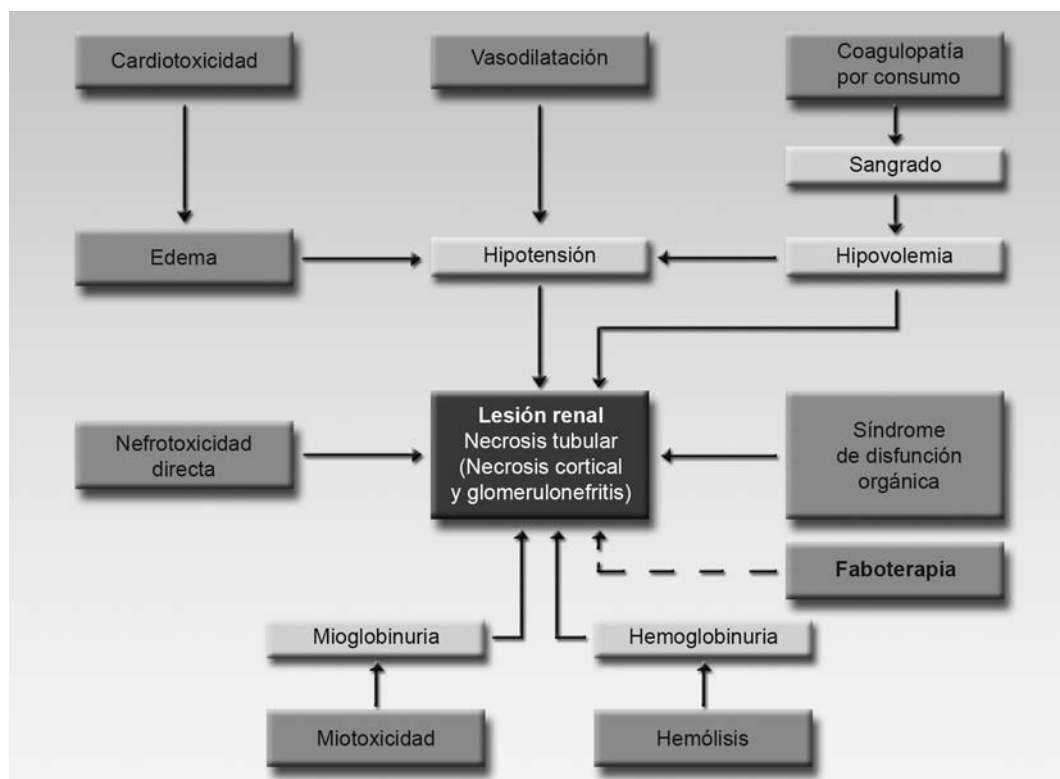
La determinación de la química sanguínea es extremadamente útil tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos, para valorar la función renal, que puede estar afectada por diferentes vías. (Figura 15).

(Página anterior)
Figura 12
Ejemplo de lesión local.

Figura 13
Bula hemática.

Figura 14
Lesiones locales severas.

Figura 15
Mecanismo de
afectación renal.



La presencia de sangre en la orina nos debe alertar a:

- Hematuria,
- Mioglobulinuria,
- Hemoglobinuria.

La diátesis hemorrágica puede involucrar las vías urinarias, por lo que el médico debe valorar este examen; asimismo, cuando se observa gran destrucción muscular, con datos francos de necrosis alrededor del sitio de la mordedura, es posible que lo observado en la orina más que sangre sea mioglobina, la cual puede precipitar en los túmulos renales, obstruirlos y causar insuficiencia renal. Además, cuando existe gran destrucción de glóbulos

rojos, puede haber precipitación de hemoglobina en los túmulos renales, y ésta puede obstruirlos y causar insuficiencia renal.

Por otra parte, es necesario medir la actividad de la cascada de coagulación; para ello hay que medir los tiempos de coagulación (TP y TPT), además del fibrinógeno, pues son marcadores que le darán al médico seguridad sobre si el tratamiento se está llevando a cabo con éxito o si requiere ajuste en el manejo de éste.

Por último, la destrucción muscular puede medirse indirectamente por los niveles de CPK, que están elevados en su fracción MM por la necrosis muscular secundaria al envenenamiento. (1)

De acuerdo con las condiciones generales del paciente se podrán necesitar algunos otros exámenes de laboratorio, para conocer en forma más integral su estado de salud. Algunos son:

- Electrolitos séricos,
- Pruebas de función hepática,
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas,
- Perfil de lípidos.

Entre las pruebas necesarias para integrar el diagnóstico del paciente y conocer su estado de salud completo en ocasiones se requiere de estudios de gabinete, como:

- Radiografía de tórax,
- Electrocardiograma,
- Ultrasonido renal bilateral,
- TAC de cráneo,
- Pruebas de función respiratoria.

Estos exámenes se solicitan cuando las condiciones del paciente lo requieren, ya sea por insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, trastornos del ritmo cardíaco o alteraciones del estado de conciencia, etcétera.

El tratamiento de un paciente mordido por serpiente venenosa se divide en tres partes:

Tratamiento

- Tratamiento extrahospitalario,
- Tratamiento intrahospitalario,
- Tratamiento de las complicaciones.

El tratamiento extrahospitalario se refiere al tratamiento inicial, inmediatamente después de ocurrido el accidente ofídico. Por lo general, éste no está a cargo de personal médico ni paramédico, sino que en la mayoría de las ocasiones lo llevan a cabo los familiares o amigos que acompañan a la víctima en el momento del accidente. Este tratamiento es sencillo y consiste en:

- Tranquilizar a la víctima: sentarla o acostarla y evitar que camine o corra,
- Lavar la herida con agua y jabón,
- Inmovilizar la extremidad afectada de forma "gentil", de manera que no se comprometa la circulación arterial,
- Trasladar a la víctima al hospital más cercano.

Estas cuatro acciones evitan que se infecte la herida y disminuyen la circulación del veneno. Además, al trasladar a la víctima al hospital más cercano, se asegura que el tratamiento específico dé inicio con rapidez.

Cabe señalar que existen mitos acerca de que es útil aplicar hielo en el sitio de la mordedura o cortar la herida y succionarla, en un intento para sustraer el veneno. Estas acciones no sólo no sirven, sino que además aumentan la vasoconstricción, lo cual favorece la infección en el sitio de la mordedura. (11)

El tratamiento hospitalario debe iniciarse en cuanto el paciente arriba al servicio de urgencias del hospital. Consiste básicamente en lo siguiente:

- Estabilizar al paciente,
- Clasificar el grado de envenenamiento,
- Iniciar el tratamiento con el faboterápico específico,
- Administrar un tratamiento integral para proteger el riñón y evitar infecciones y complicaciones.

La estabilización del paciente se hace como con cualquier enfermo que ingresa a la sala de urgencias de un hospital, aplicando el "ABCDE" protocolario de dichos servicios (Tabla 4).

La clasificación del grado de envenenamiento se puede hacer de diferentes maneras; en el Hospital General de Tampico se recomienda usar la de Christopher y Rodning (16), que es la que se emplea en urgencias. Se aplica el faboterápico de acuerdo con ésta.

a)	Manejo de vía aérea
b)	Respiración
c)	Circulación (reanimación cardiovascular)
d)	Evaluar función neuromuscular o discapacidad neuromuscular
e)	Control ambiental y eutermia

Tabla 4
Soporte vital.

Tabla 5
Clasificación del grado de intoxicación de Christopher y Rodning para determinación en adultos y adaptación para determinación en niños.

Grado	Signos y síntomas	Ampolletas / dosis adulto	Ampolletas / dosis niño
0	Huella de mordedura No envenenamiento	0	0
I	Envenenamiento leve, dolor, edema local menor a 10 cm	3 - 6	16 - 12
II	Envenenamiento moderado, mayor dolor, edema mayor a 10 cm	6 - 10	13 - 20
III	Envenenamiento severo, mayor abdominal, náuseas, petequias, necrosis	16	32
IV	Envenenamiento múltiple, falla orgánica múltiple	20 o más	40 o más

La clasificación ha demostrado ser útil no sólo en el Hospital General de Tampico, sino también en muchas partes del país. El Hospital General ha participado en gran diversidad de foros en México y se ha mostrado la experiencia con dicho tratamiento en más de 600 pacientes tratados desde 1984 a la fecha (13). Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento basado en la clasificación de Christopher y Rodning no funcionó de forma adecuada en niños. Por ello, el Hospital General modificó la clasificación para niños (Tabla 5) y los resultados fueron excelentes.

Una vez clasificado el grado de envenenamiento, el médico debe iniciar el tratamiento con el faboterápico específico; es decir, existe un antiveneno para víperidos, crotálidos y coralillo.

Se les llama faboterápico debido a que se trata de la fracción Fab de la inmunoglobulina G (IgG), la cual no es alergénica. La fracción FC de dicha IgG es cortada con papaína y desechada. Los faboterápicos son compuestos libres del factor Fc y de albúmina, lo cual da mayor seguridad para su empleo. Las complicaciones derivadas de su uso, como alergias, anafilaxia o enfermedad del suero, prácticamente han desaparecido.

El faboterápico en la dosis requerida (según la clasificación), se diluye en solución salina al 0.9% y se pasa en 4 horas cada 8 horas hasta que los datos clínicos del envenenamiento se hayan detenido o remitido.

Sumado al faboterápico específico, el médico debe administrar a su paciente un tratamiento integral que consiste en administrar soluciones parenterales, antibióticos de amplio espectro, analgésicos y protección antitetánica, entre otros.

El tratamiento de las complicaciones debe iniciarse tan pronto se detecten éstas, las cuales pueden ser muy variadas:

- Infección en el sitio de la mordedura,
- Tétanos,
- Síndrome compartimental,
- Arritmias cardíacas,
- Insuficiencia respiratoria aguda,
- Insuficiencia renal,
- Trastornos de coagulación,
- Hipotensión arterial.

Con el establecimiento del tratamiento de la intoxicación por mordedura de serpiente, de acuerdo con la clasificación de Christopher y Rodning, los resultados han sido significativos, con reducción de la mortalidad de hasta 1.2%, acortamiento de la estancia hospitalaria y disminución de las complicaciones.

Una vez controlados los datos de envenenamiento, así como al darse la recuperación de los tiempos de coagulación y niveles de CPK, y ya que se ha lidiado con las complicaciones, el paciente puede ser egresado del hospital y citado a la consulta externa para su seguimiento.

1. Ponce-de-la-Garza, JJ. *Mordeduras de serpientes venenosas* 2ª. Ed., febrero 2003.
2. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Vol. 23, No. 29, Semana 29 del 16 al 22 de julio del 2006.
3. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. Vol. 45, núm. 5 sept-oct 2002.
4. Otero, R. *Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico*. Universidad de Antioquia, Colombia, 1994.
5. *Revista AMIT* 1997.
6. Alejandro Alagón.
7. Texas A & M University-Kingsville, Vol 1. núm. 1, mayo 2003.
8. Texas A & M University-Kingsville, Vol 1, núm. 2, agosto 2003.
9. Texas A & M University-Kingsville, Vol 1, núm. 4, marzo 2004.
10. Texas A & M University-Kingsville, Vol 2, núm. 1, mayo 2004.
11. *CIE Revista de Investigación*. Vol. 1, núm. 2, julio-octubre 2003.
12. Memorias de la 7ª Reunión Internacional de Expertos en Envenenamiento por Animales Ponzonosos, 17 al 19 de marzo del 2005.
13. *Revista de Medicina Interna de México*. Vol. 13, núm. 6, nov-dic 1997.
14. *CIR Revista de Investigación*. Vol. 1 núm. 3 sept.-dic. 2003.
15. Memorias de la 4ª Reunión de Expertos en Envenenamiento por Animales Ponzonosos, abril 2000.
16. Christopher, DG, Rodning, CB. Crotalidae envenenation. *South Med J* 1986; 79: 159-162.

El envenenamiento por mordedura de serpiente en América Central: epidemiología, clínica y tratamiento

José María Gutiérrez

Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología,
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Autor de correspondencia:

José María Gutiérrez

Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología,
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Teléfonos: 506-22293135, 506-22290344, fax 2292-0485

Dirección electrónica: jose.gutierrez@ucr.ac.cr

**El autor dedica este capítulo a la memoria del Dr. Róger Bolaños
Herrera, fundador del Instituto Clodomiro Picado y
destacado gestor en la investigación y solución del problema
del envenenamiento ofídico en Costa Rica.**

Los envenenamientos por mordeduras de serpientes representan un problema de salud pública relevante en América Central y han merecido la atención de las autoridades de salud de la región. Estos ocurren en todos los países del área y afectan principalmente a los trabajadores agrícolas jóvenes, aunque otros sectores de la población también resultan perjudicados. Pese a la importancia que reviste este problema, existe poca información actualizada y accesible para los profesionales y demás trabajadores del sector salud sobre la epidemiología, la clínica y el tratamiento de estos

Introducción

accidentes, lo cual muchas veces dificulta la elaboración de protocolos de manejo uniformes y actualizados en los centros hospitalarios. En el presente capítulo se presenta una visión panorámica de la problemática del envenenamiento ofídico en América Central y se efectúa un planteamiento de consenso con relación al manejo terapéutico de estos casos. En aras de facilitar la lectura, se omitió el uso excesivo de referencias bibliográficas y se dejaron únicamente citas esenciales, que pretenden poner al lector interesado en contacto con otras referencias más específicas.

Epidemiología

Las serpientes venenosas de América Central

La región centroamericana se caracteriza por gran biodiversidad en la herpetofauna, que incluye, entre otras, abundantes serpientes clasificadas en varias familias. Varias de éstas (Boidae, Typhlopidae, Leptotyphlopidae, Anomalepididae, Loxocemidae y Ungaliophiidae) están constituidas por especies no venenosas (1). Muchas de las especies de la familia Colubridae presentan colmillos localizados en la parte posterior del hueso maxilar, lo cual constituye un patrón de dentición denominado opistoglifo, y una glándula, conocida como glándula de Duvernoy, capaz de producir una secreción tóxica que puede ser inyectada mediante la laceración efectuada por los colmillos. No obstante, estas serpientes casi nunca provocan envenenamientos importantes en humanos, debido a la dificultad anatómica para inyectar esta secreción tóxica. Por ello, en términos prácticos, las serpientes de la familia Colubridae de América Central son consideradas "no venenosas", pese a que en sentido estricto sí producen una secreción tóxica. La mayoría de los accidentes causados por colúbridos en la región ocurren en personas que manipulan estos ofidios (2). Pese a su escasa relevancia médica, es conveniente tener presente que estas serpientes pueden morder a las personas, generalmente sin ocasionarles envenenamiento, por lo que debe considerarse esta información a la hora de efectuar un diagnóstico de envenenamiento ofídico en los centros de salud de la región.

Las especies clasificadas en las familias Elapidae (incluyendo las subfamilias Elapinae e Hydrophiinae) y Viperidae sí se consideran serpientes venenosas propiamente dichas, porque tienen glándulas productoras de veneno y sistemas de colmillos capaces de inyectar esta secreción en humanos. En el caso de la familia Elapidae, sus especies presentan un patrón de dentición deno-

minado proteroglifo, caracterizado por colmillos fijos localizados en la porción delantera del maxilar, en tanto las especies de la familia Viperidae presentan un patrón solenoglifo, con colmillos delanteros, pero cuya articulación con el maxilar permite la movilidad de los mismos. Existe únicamente una especie centroamericana de la subfamilia Hydrophiinae (familia Elapidae), la serpiente marina *Pelamis platurus*, la cual habita las aguas del Océano Pacífico (3) y es causante de escasísimos accidentes, por las características anatómicas de su cabeza pequeña, que le dificultan morder a personas, y por su comportamiento poco agresivo. En cuanto a la subfamilia Elapinae, ésta incluye 16 especies de serpientes conocidas popularmente como corales o coralillos, que están clasificadas en el género *Micrurus*; son abundantes en todos los países del área, pero inducen únicamente 1% de los envenenamientos ofídicos, en parte también por las características anatómicas de su cabeza y la consecuente dificultad para morder a personas. Cuando se dan estos accidentes, casi siempre son en personas que manipulan imprudentemente estas serpientes y con frecuencia dichas mordeduras ocurren en los dedos de las manos. En la Figura 1A se muestra un espécimen de *Micrurus nigrocinctus*, la serpiente coral más abundante en América Central.

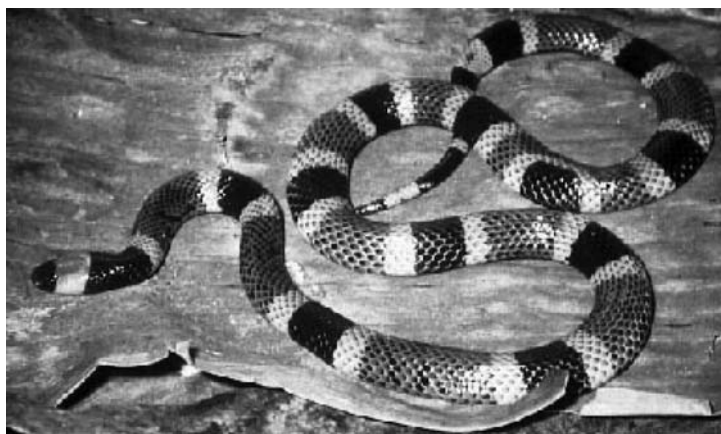


Figura 1

(A) *Micrurus nigrocinctus*.

La coral o coralillo es la serpiente coral más abundante en América Central y responsable de la mayor parte de los envenenamientos causados por corales (familia Elapidae).

(B) *Bothrops asper*

Terciopelo o barba amarilla. La serpiente responsable de la mayoría de los envenenamientos en América Central; pertenece a la familia Viperidae. La fotografía de *B. asper* fue publicada por Gutiérrez *et al.* (2006) *PLoS Medicine* 3: e150. Ambas fotografías corresponden a especímenes de Costa Rica; en el caso de *M. nigrocinctus* corresponde a la población de la región atlántica (*M. n. mosquitensis*). La distribución por países de éstas y otras especies se presenta en el Tabla 1.



La enorme mayoría de los envenenamientos ofídicos en América Central son causados por especies de la familia Viperidae, conocidas popularmente con muchos nombres diferentes. Existen 23 especies de esta familia en la región (3), clasificadas en los géneros *Agkistrodon*, *Atropoides*, *Bothrops*, *Bothriechis*, *Cerrophidion*, *Lachesis* y *Porthidium*. Están distribuidas en muy diversos biotopos, aunque especialmente son abundantes en regiones de selva tropical húmeda y en regiones tropicales húmedas alteradas para uso agrícola o pecuario. La especie que presenta mayor importancia médica es *Bothrops asper*, conocida como terciopelo o barba amarilla (Figura 1B) la cual se distribuye con abundancia en la región, con la excepción de El Salvador, y ocasiona más de 50% de los envenenamientos (4). En la Tabla 1 se presenta la distribución por países de las especies de serpientes venenosas centroamericanas.

Tabla 1
Distribución por países de las
serpientes venenosas
de América Central
(de acuerdo con Campbell y
Lamar, 2004).

Especie	Guatemala	Belice	Honduras	El Salvador	Nicaragua	Costa Rica	Panamá
<i>Micrurus alleni</i>			x		x	x	x
<i>M. ancoralis</i>							x
<i>M. browni</i>	x						
<i>M. clarki</i>						x	x
<i>M. diastema</i>	x	x	x				
<i>M. dissoleucus</i>							x
<i>M. dumerilii</i>							x

Especie	Guatemala	Belice	Honduras	El Salvador	Nicaragua	Costa Rica	Panamá
<i>M. elegans</i>	X						
<i>M. hippocrepis</i>	X	X					
<i>M. latifasciatus</i>	X						
<i>M. mipartitus</i>							X
<i>M. multifasciatus</i>					X	X	X
<i>M. nigrocinctus</i>	X		X	X	X	X	X
<i>M. ruatanus</i>			X				
<i>M. stewarti</i>							X
<i>M. stuarti</i>	X						
<i>Pelamis platurus</i>	X		X	X	X	X	X
<i>Agkistrodon bilineatus</i>	X	X	X	X	X	X	
<i>Atropoides mexicanus</i>	X		X		X	X	X
<i>A. occidus</i>	X		X	X			
<i>A. olmec</i>	X						
<i>A. picadoi</i>						X	X
<i>Bothriechis aurifer</i>	X						
<i>B. bicolor</i>	X						
<i>B. lateralis</i>						X	X
<i>B. marchi</i>			X		X		
<i>B. nigroviridis</i>						X	X
<i>B. schlegelii</i>	X	X	X		X	X	X
<i>B. supraciliaris</i>						X	
<i>Bothrops asper</i>	X	X	X		X	X	X
<i>Cerrophidion godmani</i>	X		X	X	X	X	X
<i>Crotalus durissus (simus)</i>	X	X	X	X	X	X	
<i>Lachesis acrochorda</i>							X
<i>L. melanocephala</i>						X	
<i>L. stenophrys</i>					X	X	X
<i>Porthidium lansbergi</i>							X
<i>P. nasutum</i>	X	X	X		X	X	X
<i>P. ophryomegas</i>	X		X	X	X	X	
<i>P. porrasi</i>						X	
<i>P. volcanicum</i>						X	

Pese a que algunos países de la región han hecho un importante esfuerzo para contar con datos epidemiológicos consistentes sobre envenenamientos ofídicos, la información que se posee es apenas fragmentaria. En Costa Rica, durante la década de los noventa, del siglo pasado, ocurrieron entre 500 y 600 casos por año (5), lo que corresponde a una incidencia de alrededor de 15 casos por 100 000 habitantes por año. Datos epidemiológicos suministrados por autoridades de salud de Panamá indican que anualmente en dicho país ocurren cerca de 2 000 casos (comunicación del personal de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud de Panamá), lo que arroja una de las más altas incidencias del continente. Los otros países de la región presentan incidencias más cercanas a la descrita para Costa Rica, con la excepción de El Salvador, donde hay una incidencia mucho menor, en parte debido a que la especie *Bothrops asper* no se distribuye en ese país (4). En términos aproximados, se estima que en la totalidad de América Central ocurren entre 4 000 y 5 000 mordeduras por serpiente al año, aunque es probable que el número real sea mayor y que exista un subregistro significativo de estos envenenamientos. Las cifras de mortalidad son variables en la región, dependiendo del acceso que tienen las personas afectadas a los antivenenos y a los centros de salud, así como a la capacitación recibida por el personal de salud que atiende estos casos. En Costa Rica, gracias a un esfuerzo interinstitucional de varias décadas, a partir de los años noventa se ha logrado reducir la mortalidad a tasas menores de 0.2 por 100 000 habitantes por año (6,7). Es probable que la mortalidad en otros países de la región sea mayor.

La gran mayoría de las mordeduras ocurren en zonas de vocación agrícola y los principales afectados son trabajadores agrícolas jóvenes (Figura 2), con predominio de los varones. Cabe destacar que muchos de estos accidentes ocurren en niños y adolescentes. En Costa Rica, la distribución mensual de los envenenamientos ofídicos muestra un predominio en los meses de junio y julio (inicio de la temporada lluviosa y de muchas actividades agrícolas), con otro pico en noviembre y diciembre, aunque el número de accidentes se mantiene elevado a lo largo de todo el año (5). *Bothrops asper* causa más de la mitad de los envenenamientos. Esta especie se distribuye en regiones tropicales húmedas y tiene la particularidad de que se adapta muy bien a zonas alteradas, donde los bosques han sido suplantados por áreas de

cultivo o simplemente se han convertido en áreas deforestadas sin uso agrícola específico; ello le permite tener contacto cercano con las poblaciones humanas y con trabajadores del campo.

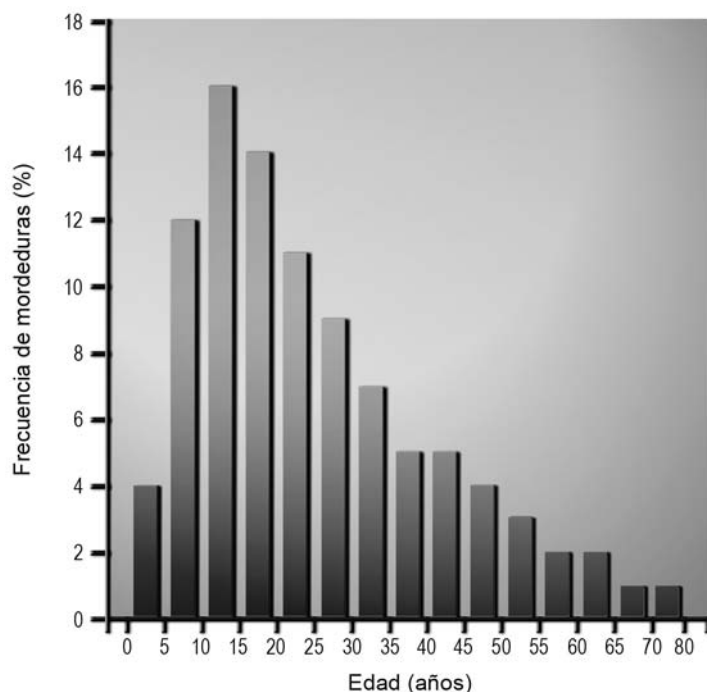


Figura 2

Frecuencia de la mordedura de serpiente de acuerdo con la edad en Costa Rica.

La frecuencia se expresa en términos porcentuales y se basa en datos colectados por el Instituto Clodomiro Picado.

En cuanto a las regiones anatómicas que son mordidas, existe un patrón similar en toda la región, con predominancia de accidentes en pies y manos (Figura 3), lo cual enfatiza la importancia del uso de calzado para la prevención de estas mordeduras. Existe concordancia en diversos estudios efectuados en Costa Rica, en cuanto a los principales parámetros epidemiológicos asociados con las mordeduras por serpientes en este país (8-10), así como en otros países del área (datos no publicados).

A la hora de diagnosticar y tratar un caso de mordedura por serpiente, se debe tener presente que no todas las mordeduras de este tipo culminan en envenenamiento, por las siguientes razo-

Clínica del envenenamiento ofídico en América Central

Aspectos generales de los envenenamientos

nes: a) puede tratarse de una mordedura por una serpiente de una familia que no incluya especies venenosas o que difícilmente inyectan su veneno; b) puede tratarse de una mordedura por una serpiente venenosa en la que no se inyecta veneno, lo que se ha denominado "mordedura seca" y que ocurre en cierto número de casos. Por ello, la valoración clínica, con el apoyo del laboratorio, es el principal criterio que debe guiar el diagnóstico y la toma de decisiones con respecto al tratamiento en estos casos. Debe tenerse en cuenta que la información suministrada por la persona mordida, o por sus acompañantes, frecuentemente es confusa y no se le debe dar mucho peso como criterio diagnóstico. Si la serpiente agresora ha sido capturada quizá se pueda identificar la especie, aunque tampoco esta información debe ser la única que guíe el diagnóstico clínico, ya que puede tratarse de una mordedura por una serpiente venenosa que no inyectó veneno. La observación de los signos y síntomas objetivos de envenenamiento es la principal guía por considerar.

Figura 3
Distribución porcentual
de los envenenamientos
ofídicos en Costa Rica,
de acuerdo con la región
anatómica en la que ocurre
la mordedura.



La severidad de un envenenamiento ofídico es muy variable y depende de una serie de factores, tales como: a) la cantidad de veneno inyectado; la especie *Bothrops asper* es capaz de in-

yectar gran volumen de veneno, en tanto que otras especies de vipéridos, como algunas serpientes arborícolas, inyectan mucho menos, lo cual determina envenenamientos de diferente severidad. *b)* La ruta de inyección del veneno; en la mayoría de las mordeduras el veneno se inyecta por las vías intramuscular o subcutánea, lo cual determina una absorción sistémica relativamente lenta. Por el contrario, en unos pocos casos, parte del veneno ingresa por vía intravenosa, lo cual provoca alteraciones sistémicas severas con mucha rapidez. *c)* Las características anatómicas y fisiológicas de la persona mordida; por ejemplo, la misma cantidad de veneno inyectada en un niño provoca un cuadro más complicado que si se inyectara en un adulto, ya que el volumen de distribución es menor y la rapidez con la que el veneno se distribuye es mayor. *d)* El intervalo de tiempo transcurrido entre la mordedura y la administración del antiveneno; una rápida aplicación del antiveneno en un centro hospitalario neutraliza las toxinas circulantes y, en estos casos, generalmente no aparecen manifestaciones sistémicas, por lo que el cuadro que se desarrolla es leve.

En América Central se han descrito muy escasas mordeduras originadas por serpientes marinas (género *Pelamis*, subfamilia Hydrophiinae) debido en parte a la dificultad anatómica de estas serpientes para inyectar su veneno en humanos y en parte, al comportamiento poco agresivo de esta especie; por ello, no se cuenta con casos clínicos bien demostrados que permitan conocer los signos y síntomas de estos envenenamientos. Sin embargo, las descripciones de envenenamientos por serpientes marinas en otras latitudes, junto con los estudios experimentales con veneno de *Pelamis platurus* y sus toxinas, permiten suponer que éstos se caracterizarían por un efecto neurotóxico debido a la acción de neurotoxinas que bloquean el receptor de acetilcolina de la placa motora de las células musculares, originando un cuadro de parálisis flácida que podría llevar, en casos severos, a parálisis de los músculos de la respiración. Además, es probable que el veneno de *P. platurus* origine un efecto miotóxico, que ha sido descrito en otras especies de serpientes de mar, el cual puede asociarse con mialgias, mioglobinuria y, en casos severos, con alteraciones renales. No obstante, esto no ha sido demostrado en el caso de mordeduras por *P. platurus*.

Envenenamientos por
especies de la familia
Elapidae

Los envenenamientos por serpientes de coral (género *Micrurus*, familia Elapidae) representan cerca de 1% del total de envenenamientos por mordeduras de serpiente en la región. La especie que provoca el mayor número de casos es *M. nigrocinctus*, porque está ampliamente distribuida en América Central (3). Estos accidentes generalmente ocurren en dedos de las manos en personas que por diversas razones, muchas veces por imprudencia, manipulan las serpientes. Cuando ocurre la mordedura es frecuente que la serpiente permanezca mordiendo durante varios segundos o minutos. El veneno es inyectado por la vía subcutánea y se distribuye a nivel sistémico. Los efectos locales son muy leves y se caracterizan por dolor de leve a moderado, edema leve y parestesias; no se desarrollan alteraciones locales manifiestas, como sí ocurre en mordeduras por serpientes de la familia Viperidae, lo cual es un elemento de información importante para efectuar un diagnóstico diferencial entre las mordeduras por estos dos tipos de serpientes. En el caso de mordeduras por serpientes *Micrurus*, la magnitud de las alteraciones locales no debe utilizarse como criterio para estimar la severidad de los envenenamientos.

Una vez que los componentes del veneno se distribuyen a nivel sistémico, predomina la acción de un grupo de neurotoxinas polipeptídicas de baja masa molecular (entre 6 y 9 kDa), las cuales tienen gran afinidad por la subunidad alfa de los receptores de acetilcolina ubicados en la placa motora de las células de músculo esquelético (11). El resultado es un bloqueo a nivel postsináptico, que origina una parálisis flácida de dichos músculos. Dada su naturaleza química dichas neurotoxinas no son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, por lo que su acción ocurre a nivel del sistema nervioso periférico y no del sistema nervioso central. Los signos y síntomas consecuencia de este efecto neurotóxico generalmente aparecen varias horas después de la mordedura, aunque en niños se han descrito casos con aparición más temprana. Una de las primeras manifestaciones es la ptosis palpebral, seguida de parálisis de diversos músculos oculares, faciales y de la deglución, para finalmente afectar los músculos de la respiración. En casos muy severos se ha descrito parálisis de diversos músculos en miembros, llegando en ocasiones a cuadros de parálisis generalizada. En la Tabla 2 se detallan los signos y síntomas de los envenenamientos por serpientes *Micrurus*.

Signos y síntomas
Dolor leve
Parestesias
Ptosis palpebral
Dificultad de deglución
Salivación
Disartria
Oftalmoplegia
Diplopía
Fasciculaciones
Disnea
Parálisis respiratoria

Tabla 2
Signos y síntomas en envenenamientos por serpientes de la familia Elapidae (corales venenosas).

Es importante tener en cuenta que una vez que aparecen los signos de neurotoxicidad éstos se desarrollan como una cascada de eventos paralíticos bastante rápidos, por lo que se puede pasar de ausencia de manifestaciones a un cuadro severo en un periodo relativamente corto. Por otra parte, el hecho de que las manifestaciones iniciales puedan aparecer varias horas después de la mordedura, sin que se hayan dado evidencias previas de envenenamiento, obliga a mantener al paciente bajo observación durante un periodo de al menos 12 horas, para detectar adecuadamente las primeras manifestaciones de neurotoxicidad. A nivel experimental se ha descrito que los venenos de *Micrurus* inducen un efecto miotóxico en ratones (12); aunque éste no ha sido claramente demostrado en humanos, sí hay algunos reportes de mialgias en casos severos, por lo que se debe considerar la posibilidad de que estos envenenamientos se asocien con miotoxicidad sistémica moderada.

Los envenenamientos causados por mordeduras de serpientes de la familia Viperidae presentan un cuadro clínico muy característico, el cual se diferencia radicalmente del que ocurre en envenenamientos por serpiente marina o por serpientes coral. En las mordeduras por vipéridos aparece un cuadro de efectos locales muy evidente, en la región donde se inyecta el veneno; este cuadro es de aparición rápida y, cuando se demora mucho el tratamiento con antivenenos, puede redundar en daño tisular

Envenenamientos por especies de la familia Viperidae

permanente y secuelas. Posteriormente, al distribuirse el veneno a nivel sistémico, aparecen las alteraciones sistémicas características de estos envenenamientos, asociadas principalmente con sangrado y alteraciones en la coagulación. En el tabla 3 se detallan los principales signos y síntomas en envenenamientos por vipéridos en América Central. Hay descripciones de las principales manifestaciones clínicas en envenenamientos por vipéridos en América Central en diversas publicaciones (8-10,13-18).

Tabla 3
Signos y síntomas en
envenenamientos por
serpientes de la familia
Viperidae (vipéridos).

Signos y síntomas
Dolor
Edema
Náuseas
Vómitos
Sudoración
Necrosis
Sangrado local
Equimosis
Flictenas
Fiebre
Hipotensión
Sangrado sistémico
Oliguria o anuria

Efectos locales
Edema y dolor

En prácticamente todos los casos en los cuales la serpiente inyecta veneno, aunque el volumen inyectado sea escaso, se desarrollan rápidamente edema y dolor locales; en casos donde se inyecta mucho veneno estos efectos adquieren gran magnitud. El edema tiene un origen multifactorial, ya que se debe a: a) el efecto directo de componentes del veneno sobre la microvasculatura, originando extravasación, y b) la generación de gran cantidad de mediadores inflamatorios endógenos (histamina, eicosanoides, quininas, citoquinas, óxido nítrico, etc.), los cuales incrementan la permeabilidad vascular, causando extravasación (19).

El edema en mordeduras por vipéridos tiene dos importantes consecuencias fisiopatológicas: a) provoca un desplazamiento neto de fluido del compartimiento vascular al compartimiento

tisular, favoreciendo el cuadro de hipovolemia característico de estos casos, y b) al incrementar drásticamente el volumen del compartimiento intersticial en determinados músculos, contribuye a generar un síndrome compartimental, especialmente en el compartimiento tibial anterior. Por otra parte, el dolor en el sitio de la mordedura también es una manifestación muy frecuente en accidentes por vipéridos y se debe a la acción de diversos mediadores endógenos sobre las fibras nerviosas aferentes, promoviendo hiperalgesia y alodinia (20). El hecho de que el edema y el dolor sean consecuencia de la acción de mediadores endógenos, liberados como consecuencia de la acción del veneno, dificulta enormemente su neutralización por medio de antivenenos.

El sangrado local y la formación de flictenas o bulas constituyen manifestaciones frecuentes en los envenenamientos por vipéridos. La hemorragia es consecuencia de la acción de metaloproteinasas, presentes en estos venenos, sobre los componentes de la membrana basal de vasos capilares, lo cual debilita la estructura del capilar y resulta en ruptura de las células endoteliales y extravasación (21). Estas mismas metaloproteinasas también afectan la unión entre dermis y epidermis, induciendo la formación de flictenas que contienen un exudado serosanguinolento. El sangrado local se manifiesta como hemorragia a través de los orificios dejados por los colmillos de la serpiente, así como por equimosis.

La necrosis de tejido muscular es una manifestación típica de envenenamientos por vipéridos, especialmente en casos severos. Este efecto se debe, fundamentalmente, a la acción de un grupo de fosfolipasas A_2 miotóxicas presentes en estos venenos, las cuales actúan directamente sobre la membrana plasmática de las fibras musculares, originando una rápida e irreversible lesión celular (22). Además, el tejido muscular se ve afectado por un cuadro de isquemia secundario a la destrucción de la microvasculatura, por las metaloproteinasas hemorrágicas, así como por interrupción en la perfusión sanguínea debido a alteraciones en vasos de mayor calibre (angionecrosis y trombosis) y al incremento de la presión intracompartimental resultante del edema.

La magnitud de la mionecrosis puede ser monitoreada mediante la determinación de la actividad de la enzima creatinquinasa (CK) en suero; en Panamá se han efectuado observaciones

Hemorragia y formación de flictenas

Necrosis de tejidos blandos

muy interesantes con relación al uso de la CK en la valoración de la severidad del envenenamiento local. Más allá de la mionecrosis, los venenos de vipéridos también provocan destrucción de la matriz extracelular y de otros tejidos blandos, lo cual tiene implicaciones en los procesos de reparación y regeneración de los tejidos. Gutiérrez y Lomonte publicaron una revisión sobre la patogénesis de los efectos locales inducidos por vipéridos (19).

Infección local

Los venenos de serpientes son fluidos que contienen gran cantidad de bacterias de diversos tipos (anaerobios, cocos Gram (+) y enterobacterias Gram (-), entre otras). Ello origina que, cuando ocurre la inyección del veneno, también se dé una inoculación de gran cantidad de bacterias, las cuales colonizan los tejidos y generan infección (17,23). Este proceso se ve favorecido por la acción de las toxinas del veneno, que inducen necrosis y alteraciones vasculares (24). Como consecuencia, es frecuente la aparición de abscesos y celulitis en la región de la mordedura, lo cual amerita terapia de antibióticos (ver más adelante).

Efectos sistémicos

Las alteraciones sistémicas en envenenamientos por vipéridos se asocian, fundamentalmente, con el sangrado y la coagulopatía, procesos que muchas veces desembocan en serias alteraciones hemodinámicas, como el choque cardiovascular. Además, con frecuencia se describen alteraciones renales.

Hemorragia, coagulopatía y alteraciones hemodinámicas

Una vez que se distribuyen por el organismo, las metaloproteinasas provocan sangrado en diversos órganos, lo cual se manifiesta como gingivorragia, hemoptisis, hematemesis, hematuria, melena, sangrado vaginal y hematomas en diversos sitios anatómicos. Además se describe sangrado a través de viejas heridas o en sitios de punción venosa. Reviste particular seriedad el sangrado en el sistema nervioso central, incluyendo hemorragia subaracnoidea, lo cual puede acarrear consecuencias neurológicas severas. La acción de las metaloproteinasas hemorrágicas se complica por los diversos efectos que estos venenos tienen en la coagulación.

Existen diversas enzimas procoagulantes, tales como serinoproteinasas que convierten el fibrinógeno directamente en fibrina (las denominadas enzimas tipo trombina), así como metaloproteinasas que activan el factor X o la protrombina en la cascada de la coagulación (25). El efecto de estas enzimas redunda en la

formación de microtrombos, con deposición de los mismos en la microvasculatura y en el consumo del fibrinógeno, y con la consecuente alteración en las pruebas de laboratorio (aumentos en los tiempos de coagulación, de protrombina y de tromboplastina parcial, así como reducción de los niveles de fibrinógeno y aumento en los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno) (16). Además, los venenos de víperidos inducen trombocitopenia e inhiben la agregación plaquetaria, con lo cual también se afecta el componente plaquetario de la hemostasis (25).

Pese a que la mayoría de los venenos de víperidos de América Central alteran la coagulación sanguínea, existen unos pocos (como los de la serpiente lora, *Bothriechis lateralis*, y la serpiente tamagá, *Porthidium nasutum*), que no alteran las pruebas de coagulación, aunque inducen hemorragia por la acción de las metaloproteinasas (26); lo anterior implica que la severidad de los envenenamientos no debe basarse en un criterio único, sino que debe partir de un análisis global e integral de las diversas manifestaciones clínicas del envenenamiento. La acción conjunta de las toxinas que afectan la coagulación y las metaloproteinasas hemorrágicas redunda en un sangrado profuso en diversos órganos, lo cual eventualmente acarrea serias alteraciones hemodinámicas, que pueden culminar en un choque cardiovascular, que es la causa más frecuente de muerte en envenenamientos por víperidos en América Central. Además, es factible que los procesos inflamatorios asociados con los envenenamientos contribuyan con las alteraciones hemodinámicas, ya que se ha demostrado un incremento en los niveles de ciertas citoquinas en casos clínicos (18).

Los envenenamientos moderados y severos, inducidos por mordeduras de víperidos, con frecuencia se asocian con alteraciones renales, las cuales se manifiestan por oliguria o anuria, incremento en los niveles séricos de urea y creatinina, en ocasiones hemoglobinuria y presencia de eritrocitos y otros tipos de células en el sedimento urinario. Se pueden presentar signos y síntomas de uremia. Aunque la patogénesis de estas alteraciones no ha sido claramente establecida, se plantea que los efectos renales descritos tienen un origen multifactorial, en el que intervienen: a) la isquemia resultante de la hipovolemia e hipotensión, la cual induce necrosis tubular, b) el efecto de metaloproteinasas sobre

Alteraciones renales

la membrana basal de los capilares glomerulares, y c) el efecto directo de componentes del veneno sobre las células tubulares proximales y distales. Cabe mencionar que, en algunos pocos casos de envenenamientos por serpientes de cascabel, *Crotalus durissus durissus*, en Nicaragua, se han observado cuadros de insuficiencia renal aguda asociada con mioglobinuria y rabdomiolisis (Dr. Rafael Díaz, comunicación personal); aunque este cuadro es infrecuente en mordeduras por cascabel en la región centroamericana, estos casos indican que se debe tener vigilancia cuidadosa para detectar esta posibilidad en envenenamientos de este tipo, pues de no tratarse adecuadamente, las alteraciones renales descritas pueden generar un cuadro de insuficiencia renal aguda, que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica.

El laboratorio
clínico en el
envenenamiento
ofídico

En los envenenamientos por serpientes de la familia Elapidae, el diagnóstico y seguimiento de los casos se efectúa empleando criterios fundamentalmente clínicos, y no se requiere de apoyo del laboratorio clínico. Por el contrario, en los envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae, el laboratorio es un pilar esencial en el diagnóstico y seguimiento de los casos.

Se recomienda efectuar las siguientes determinaciones de laboratorio: a) pruebas de coagulación: tiempo de coagulación de sangre venosa o tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina; también se puede efectuar la determinación de la concentración de fibrinógeno. En América del Sur se ha validado con éxito el uso del tiempo de coagulación de sangre venosa. Ésta es una prueba sencilla y accesible, aun en lugares donde no se cuenta con laboratorio. Esta técnica consiste en obtener entre 2 y 5 ml de sangre por punción venosa y colocarla en un tubo de vidrio limpio y seco, sin anticoagulante. La muestra se deja a temperatura ambiente, sin agitarse, durante 20 minutos, al cabo de los cuales se invierte suavemente el tubo. Si la sangre está coagulada, esto indica un funcionamiento adecuado de la hemostasia, en tanto que si la sangre permanece líquida (incoagulada) esto evidencia una coagulopatía (27). b) Hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas. c) Determinación de urea y creatinina en suero, conjuntamente con análisis del sedimento urinario. d) Determinación de la actividad en suero de alguna enzima que pueda detectar necrosis tisular (CK o deshidrogenasa láctica), aunque el uso de estas determinaciones aún

no ha sido validado clínicamente en envenenamientos por vipéridos en América Central.

La severidad de los envenenamientos por vipéridos tiene múltiples variantes; depende de diversos factores. En casos severos, en los que el antiveneno no se administra o esto se lleva a cabo de manera tardía, pueden aparecer una serie de complicaciones que afectan el manejo y la evolución de estos casos. Las principales complicaciones observadas en estos casos son: *a)* sangrado en sistema nervioso central con secuelas neurológicas; *b)* necrosis muscular; *c)* choque cardiovascular; *d)* insuficiencia renal aguda y crónica; *e)* infección y sepsis; *f)* aborto. Se pueden encontrar descripciones de las complicaciones en envenenamientos por vipéridos, especialmente por *Bothrops* sp. en Ávila-Agüero *et al.* (17) y Otero *et al.* (28).

Los envenenamientos por vipéridos se pueden clasificar, de acuerdo con su severidad, en leves, moderados y severos: *a)* Los casos leves se caracterizan por presentar un edema local que abarca de uno a dos segmentos de la extremidad mordida, así como dolor, pero no sangrado ni necrosis locales. Además, no se presentan alteraciones sistémicas. *b)* Los casos moderados presentan un cuadro local más prominente, con un edema de mayor extensión, con dolor y con sangrado local, aunque sin necrosis. A nivel sistémico se presentan coagulopatía e hipotensión no muy marcada. *c)* Los casos severos presentan un cuadro local prominente, con edema que abarca la totalidad de la extremidad mordida, con dolor intenso y con sangrado, flictenas y necrosis locales.

A nivel sistémico, se presentan alteraciones de la coagulación, hipotensión, sangrado en diferentes órganos y, frecuentemente, insuficiencia renal aguda. En el caso de los envenenamientos por serpientes coral (*Micrurus*), se pueden dar casos leves que cursan con leve dolor local y con parestesias, sin que se presenten efectos paralíticos. Los casos moderados y severos se caracterizan por crecientes manifestaciones de parálisis, que pueden desembocar, en casos severos, en parálisis de la respiración.

Las características epidemiológicas asociadas con las mordeduras por serpientes en América Central permiten plantear una serie de medidas preventivas que, de aplicarse correctamente, podrían

Complicaciones en envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae

Clasificación de la severidad de los envenenamientos

Prevención del envenenamiento ofídico en América Central

reducir de manera significativa la incidencia de estos envenenamientos en la región. Las principales son:

- Calzar zapatos o botas al caminar por el campo y, especialmente, al realizar faenas agrícolas.
- Evitar tocar el suelo, los troncos caídos o piedras directamente con las manos; hacerlo primero mediante el uso de palos o algún instrumento para explorar.
- En caso de que se observe alguna serpiente, no acercarse y evitar tocarla o manipularla. Aun si la serpiente parece estar muerta, no se le debe tocar.
- Tener presente que algunas serpientes, especialmente *Bothrops asper*, se ubican con frecuencia en las cercanías de casas y asentamientos humanos, por lo que se debe tener precaución aun cerca de las viviendas.
- Tener cuidado a la hora de colectar cosechas en arbustos u otro tipo de plantas, ya que hay serpientes venenosas arbóricolas que se confunden con la vegetación.
- Evitar manejar serpientes, aunque la persona que lo haga crea tener destreza para el manejo de ofidios. Se han descrito accidentes ofídicos que ocurren en estas circunstancias.
- Mantener campañas de información sobre prevención de mordeduras por serpientes en comunidades y escuelas rurales.

Tratamiento del envenenamiento por mordedura de serpiente

Primeros auxilios y uso del
antiveneno en el campo

En algunos textos sobre el tema se plantean una serie de medidas de primeros auxilios que han sido duramente criticadas en la literatura científica, porque se ha demostrado claramente su ineffectividad y, sobre todo, su potencial para causar más daño que beneficio. Algunas de esas prácticas, que hoy día están totalmente contraindicadas son: *a)* uso del torniquete, *b)* empleo de incisiones en el sitio de la mordedura, *c)* uso de sistemas de succión, ya sea con la boca o con aparatos diseñados para tal propósito, *d)* uso de compresas de hielo o crioterapia, *e)* aplicación o administración de extractos de plantas o sustancias químicas diversas, y *f)* aplicación de descargas eléctricas. **El uso de estas medidas debe eliminarse por completo.** Hay que tener presente que, antes que nada, se debe evitar causar mayor daño que el que ya

está produciendo el veneno. Tampoco se recomienda tratar de matar a la serpiente agresora, ya que esto puede provocar otra mordedura si se aproximan personas a la serpiente.

Los primeros auxilios en las mordeduras por serpientes deben reducirse a: *a)* tranquilizar a la persona, *b)* inmovilizar en la medida de lo posible la extremidad mordida, para disminuir la absorción sistémica del veneno, y *c)* trasladar a la persona lo más rápido posible al centro de salud más cercano, donde personal calificado le pueda administrar antiveneno.

No se recomienda el uso del antiveneno en el campo, es decir, fuera de un centro de salud. En primer lugar, en el campo, el antiveneno debe administrarse por la vía intramuscular (en glúteos o preferiblemente en muslos). La vía de administración intramuscular tiene el problema de que la biodisponibilidad del antiveneno es muy baja (alrededor de 40%) y la absorción de los anticuerpos es muy lenta (29). Además, estas inyecciones son dolorosas y existe el riesgo de que se desarrolle una reacción adversa en condiciones en las que frecuentemente no se cuenta con fármacos que permitan tratar dicha reacción; por otra parte, la administración del antiveneno por la vía intramuscular, en personas que presentan alteraciones en la coagulación, puede ocasionar hematomas importantes en el sitio de la inyección. Lo anteriormente expuesto evidencia que la administración de antiveneno en el campo por la vía intramuscular no es recomendable, a menos que se esté en una situación en la que el acceso al centro de salud más cercano demore muchas horas y existan evidencias de que se trata de un envenenamiento serio. En esos casos se puede considerar la administración intramuscular del antiveneno, pero idealmente debe contarse con adrenalina, para tratar las eventuales reacciones adversas que se puedan presentar.

Cuando se recibe a una persona que refiere haber sido mordido por una serpiente, se debe efectuar un diagnóstico que consiste en determinar si el paciente muestra evidencias objetivas de envenenamiento. El estrés asociado con una mordedura por serpiente, aunque no sea venenosa, puede provocar estados de ansiedad acompañados de hiperventilación, mareo, desmayo y otras manifestaciones que no necesariamente son efecto de la

Tratamiento hospitalario
Diagnóstico y primeras
decisiones de manejo

Figura 4

(Página siguiente)

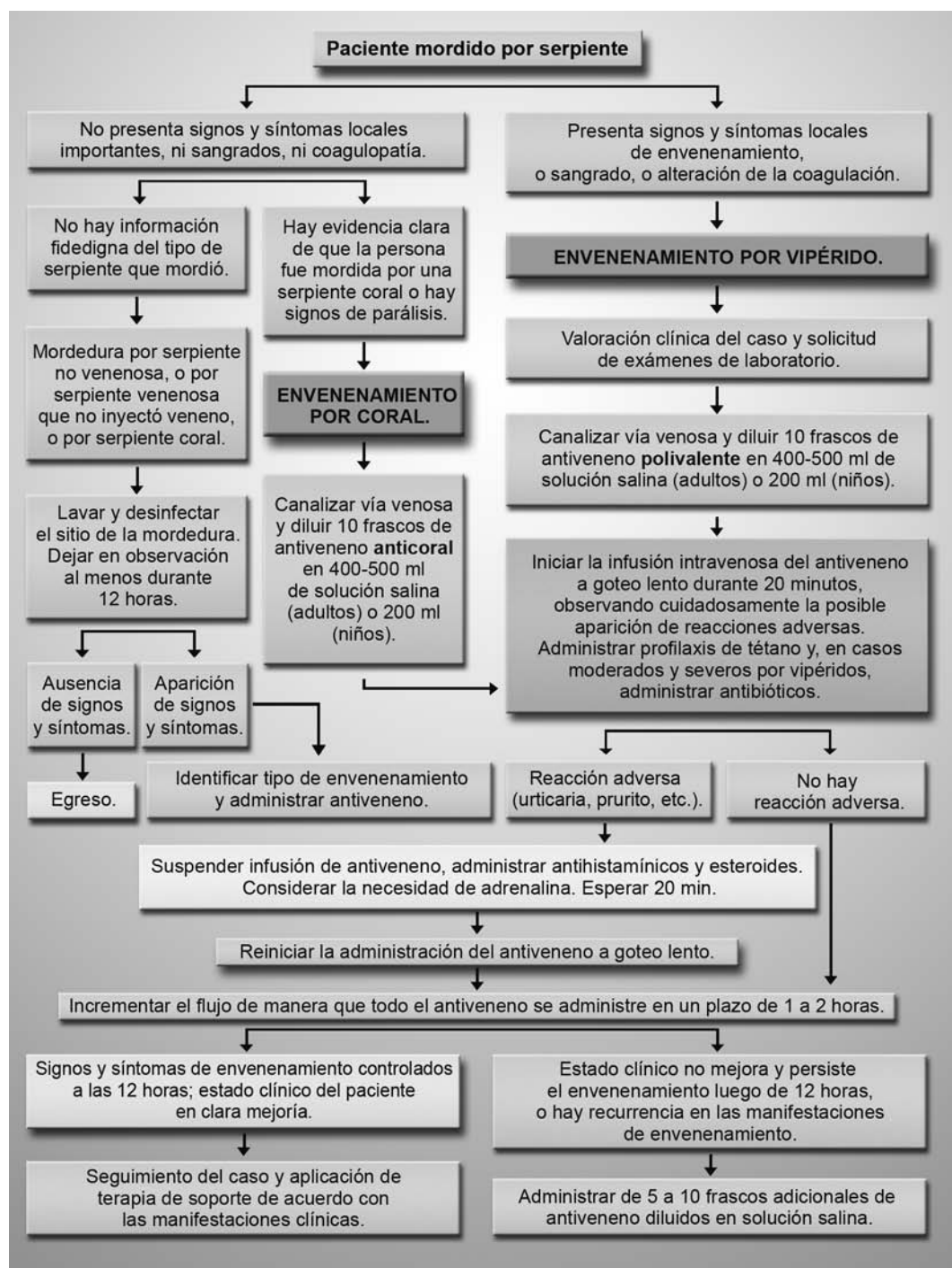
Algoritmo para diagnóstico
y tratamiento de los
envenenamientos por
mordeduras por serpiente
en América Central.

Fuente: Instituto Clodomiro
Picado, Universidad
de Costa Rica.

acción de las toxinas del veneno; por ello, es fundamental basar el diagnóstico en signos y síntomas que se originen en los efectos de los venenos. En caso de que se diagnostique envenenamiento, se procede a establecer si el cuadro clínico corresponde a una mordedura por una serpiente de la familia Viperidae (vipéridos) o si corresponde a un envenenamiento por una especie de la familia Elapidae (corales); los casos de mordeduras por serpiente de mar son muy escasos y la descripción de las circunstancias del accidente ayudan a identificar la especie responsable. Cuando se trata de mordeduras por vipéridos, en las que se inyecta veneno, las manifestaciones locales, como dolor y edema, aparecen rápidamente y se complementan con linfadenopatías, hemorragia y flictenas, dependiendo de la severidad del caso; lo anterior ayuda a efectuar un diagnóstico rápido de estos envenenamientos.

Se recomienda efectuar una valoración inicial de la severidad del envenenamiento, teniendo en cuenta que los envenenamientos son cuadros clínicos dinámicos cuya severidad puede incrementarse rápidamente. El examen del paciente debe incluir una observación detallada de la extremidad mordida, para evaluar la magnitud del edema y los pulsos periféricos, así como cualquier manifestación de sangrado o necrosis. A nivel general, se debe observar la presencia de petequias o equimosis y sangrado gingival, además de medir la presión arterial.

Cuando el paciente no presenta evidencias locales de envenenamiento existen tres posibilidades: *a)* puede tratarse de una mordedura por serpiente no venenosa; *b)* puede ser una mordedura por vipérido, pero en la cual no inyectó veneno (mordedura seca); o *c)* puede tratarse de una mordedura por serpiente coral, las cuales no inducen efectos locales evidentes. En el caso de que el paciente presente efectos locales, sangrado sistémico o coagulopatía, que son indicativos de envenenamiento por un vipérido, se debe aplicar de inmediato el antiveneno polivalente. En caso de que no se observen efectos locales manifiestos ni alteraciones sistémicas, como sangrado y coagulopatía, el paciente se debe mantener en observación cuidadosa durante al menos 12 horas, para detectar la posible aparición de signos y síntomas de envenenamiento. Si es factible identificar la serpiente agresora como una coral venenosa, o cuando un paciente refiere con certeza haber sido mordido por una serpiente coral, o manifiesta que la serpiente permaneció adherida durante un periodo al morder, lo cual es



característico de las corales, se recomienda administrar antiveneno anticoral, con el fin de neutralizar las toxinas en la circulación antes de que tengan acceso a las uniones neuromusculares. En otras palabras, en mordeduras por corales se recomienda administrar el antiveneno antes de la aparición del cuadro de envenenamiento, en tanto que en las mordeduras por vipéridos se debe administrar el antiveneno únicamente después de que aparece el cuadro de envenenamiento, lo que ocurre rápidamente después de inyectado el veneno. En la Figura 4 se presenta un algoritmo para guiar las decisiones diagnósticas y de manejo en envenenamientos ofídicos en América Central.

Administración del antiveneno

¿Qué son los antivenenos?

Los antivenenos son preparaciones de inmunoglobulinas o de fragmentos de inmunoglobulinas, obtenidas a partir de la sangre de caballos que han sido inmunizados con venenos de serpiente en los centros productores de antivenenos. En el caso de América Central, se utilizan dos tipos principales de antivenenos: a) Antiveneno polivalente, el cual se obtiene mediante inmunización con una mezcla de los venenos de *Bothrops asper* (terciopelo), *Crotalus simus* (cascabel centroamericana) y *Lachesis stenophrys* (cascabel muda, mata buey o verrugosa). Este antiveneno es eficaz en la neutralización de todos los venenos de serpientes centroamericanas de la familia Viperidae. b) Antiveneno anticoral, el cual se obtiene mediante inmunización con veneno de la serpiente coral *Micrurus nigrocinctus* y es eficaz en envenenamientos por las principales especies de serpientes coral de la región. Los antivenenos se distribuyen en presentaciones líquida y liofilizada, y su formulación incluye, además de las inmunoglobulinas equinas, preservantes y cloruro de sodio (se ajusta su pH a un valor de 7.0). A partir de ensayos preclínicos (30) y en la práctica clínica, en los países de la región, se ha demostrado la capacidad de antivenenos producidos por el Instituto Clodomiro Picado, de la Universidad de Costa Rica, para neutralizar los venenos de las serpientes venenosas de América Central.

Administración de antivenenos

La administración de los antivenenos en centros de salud debe hacerse únicamente por la vía intravenosa. La dosis de antiveneno a administrar depende de la potencia neutralizante del antiveneno que se utilice; en el caso de los antivenenos polivalente y

anticoral, producidos por el Instituto Clodomiro Picado, se utiliza una dosis inicial de 10 frascos de antiveneno (que contienen 100 ml), los cuales se diluyen en 400-500 ml de solución salina (en el caso de pacientes adultos) o en 200-250 ml de solución salina (en el caso de niños, para evitar una sobrecarga de fluidos). En caso de que se utilicen otros antivenenos que se distribuyen en la región, la dosis inicial debe determinarse para cada tipo de producto, ya que la potencia de los diferentes antivenenos varía. Una vez diluido el antiveneno se inicia la infusión a goteo lento, con el fin de detectar posibles reacciones adversas tempranas, que ocurren en cerca de 10-20% de los casos con los antivenenos producidos por el Instituto Clodomiro Picado. No se efectúan pruebas intradérmicas ni conjuntivales previas a la administración del antiveneno, ya que tienen un valor predictivo muy deficiente.

En algunos hospitales y clínicas se acostumbra tratar a los pacientes con antihistamínicos o adrenalina antes de la infusión del antiveneno, para prevenir reacciones adversas; sin embargo, dada la baja incidencia y la poca severidad de estas reacciones, cuando se administran los antivenenos del Instituto Clodomiro Picado, esta medida no se recomienda como rutina, con la excepción de personas que han recibido previamente inmunoglobulinas equinas. Si no aparecen reacciones adversas al cabo de un periodo de observación de 20 minutos, se incrementa el flujo de administración del antiveneno, de manera que la totalidad de la dosis se administre en 1-2 horas, siempre con una vigilancia meticulosa de las posibles reacciones adversas.

En caso de que el paciente desarrolle alguna reacción adversa, que en la mayor parte de los casos se circunscribe a urticaria y prurito, aunque en ocasiones puede acompañarse de angioedema, hipotensión, calambres, cólicos y broncoespasmo, se debe suspender de inmediato la administración del antiveneno y proceder a tratar la reacción adversa. Este tratamiento se basa en la administración de antihistamínicos y esteroides, ambos por la vía intravenosa; también se puede considerar el uso de adrenalina 1:1000 por la vía intramuscular. Una vez controlada la reacción adversa, se debe reiniciar la administración del antiveneno, pues una reacción adversa no es contraindicación para que se continúe con la administración del antiveneno una vez controlada la reacción. Simultáneamente, con la administración de antiveneno se debe aplicar toxoide tetánico o antitoxina tetánica. Esto de-

pende del estatus de vacunación del paciente, aunque hay que tener cuidado con las inyecciones intramusculares en pacientes que presentan coagulopatía, por el riesgo de sangrado. En casos moderados y severos se recomienda la administración de antibióticos, ya que estos envenenamientos frecuentemente cursan con infección. Tomando en cuenta la flora bacteriana de los venenos, es recomendable la combinación de penicilina, junto con un antibiótico de amplio espectro, como un aminoglucósido (por ejemplo, gentamicina).

¿Cuándo se debe considerar administrar una dosis adicional de antiveneno?

En la gran mayoría de los envenenamientos que ocurren en América Central la dosis de 10 frascos de antiveneno es suficiente para controlar las principales manifestaciones de envenenamiento, tales como el sangrado local y sistémico, la coagulopatía y las alteraciones hemodinámicas y renales, en el caso de vipéridos, o las manifestaciones de parálisis, en el caso de corales. Por ser fáciles de seguir en el monitoreo de pacientes con envenenamientos por vipéridos, se ha planteado que el éxito terapéutico se debe reflejar en la desaparición del sangrado, en el transcurso de las primeras 6 horas posteriores a la antivenenoterapia, en tanto que las alteraciones de las pruebas de coagulación deben estar corregidas entre 12 y 24 horas después de iniciado el tratamiento. En caso de que persista el sangrado después de 6 horas, de que no se hayan corregido las alteraciones de coagulación a las 24 horas o no se estabilice la condición general del paciente en 12-24 horas, debe administrarse una dosis adicional de 5 o 10 frascos de antiveneno polivalente, dependiendo de la severidad del caso. Por otra parte, se han observado casos en los que las principales manifestaciones de envenenamiento desaparecen en las primeras horas pero reaparecen después del primer día, en lo que se ha denominado recurrencia de envenenamiento. Se propone que este fenómeno deriva de una liberación tardía de veneno a la circulación, a partir de depósitos que se forman en los tejidos. En esos casos la recurrencia de manifestaciones de envenenamiento debe enfrentarse con una dosis adicional de antiveneno (de 5 a 10 frascos, de acuerdo con la severidad).

Tratamiento de la enfermedad del suero

Un porcentaje no determinado de pacientes que reciben antiveneno desarrollan un cuadro característico de enfermedad del suero, entre 5 y 14 días después de la antivenenoterapia. Este

cuadro se manifiesta por prurito, urticaria, artralgias, linfadenopatía y fiebre. Debe ser tratado con esteroides, vía oral, los cuales pueden acompañarse de antihistamínicos.

La extremidad mordida debe lavarse con solución salina o agua estéril y jabón.

Con frecuencia, en envenenamientos por mordeduras de vipéridos el dolor local es intenso, por lo que está indicado el uso de analgésicos.

Se debe considerar el drenaje de los abscesos, así como el desbridamiento del tejido necrótico. En envenenamientos en los que se desarrolle un edema importante se debe considerar la posible aparición de un síndrome compartimental. Para ello se pueden utilizar varios criterios, como palpación de pulsos periféricos, detección de flujo sanguíneo mediante ultrasonido (Doppler) e, idealmente, determinación de la presión intracompartimental. En caso de que dicha presión sea mayor de los 30 mm Hg o cuando no se pueda efectuar esta determinación pero se presenten otras evidencias de síndrome compartimental, se debe considerar la necesidad de efectuar una fasciotomía, siempre y cuando las pruebas laboratoriales de coagulación se hayan corregido como consecuencia de la antivenenoterapia. Debe tenerse en cuenta que los envenenamientos por vipéridos inducen edema y dolor locales, de por sí, y que estos síntomas no necesariamente son indicativos de un síndrome compartimental en estos envenenamientos, como sí ocurre en otras patologías. La verdadera incidencia del síndrome compartimental en envenenamientos por vipéridos en América Central es baja, por lo que la fasciotomía no es una intervención frecuente en estos casos. Además, hay que considerar que la fasciotomía es una intervención que complica el manejo posterior de estos pacientes.

Debe considerarse la terapia de fluidos, mediante administración de expansores del plasma, en casos de hipovolemia manifiesta en envenenamientos por vipéridos; sin embargo, estas intervenciones deben acompañarse o ser precedidas por la administración

Terapia de soporte complementaria al antiveneno
Cuidado de la herida

Manejo del dolor

Manejo de complicaciones locales

Manejo de alteraciones cardiovasculares

del antiveneno, ya que es indispensable neutralizar las toxinas circulantes lo antes posible. El restablecimiento del volumen circulatorio se logra, inicialmente, mediante la infusión de 500 a 1000 ml de solución salina (en adultos) o 30 ml por kg de peso (en niños). Se debe tener precaución de no favorecer una sobrecarga de fluidos, que puede llevar a edema pulmonar, para lo cual conviene monitorear la presión venosa central y prestar atención a la aparición de edema pulmonar. Cuando los valores hematológicos así lo indiquen, se debe considerar la necesidad de transfusiones, aunque esta situación es esporádica. La administración de heparina está contraindicada para tratar las coagulopatías en estos envenenamientos, dado que la heparina no inhibe las enzimas tipo trombina de los venenos de serpientes. Las pruebas de coagulación se empiezan a corregir varias horas después de iniciada la anti-venenoterapia (entre 6 y 12 horas) y deben estar corregidas por completo a las 24 horas.

Manejo de alteraciones renales

Es frecuente que los envenenamientos por vipéridos se asocien con oliguria o anuria, por lo que es importante la vigilancia de la diuresis, conjuntamente con las determinaciones de urea y creatinina séricas. Estas alteraciones generalmente se corrigen como consecuencia de la terapia de fluidos inicial, que se logra con la infusión de solución salina. En caso de persistir el bajo volumen de orina, se debe administrar furosemida por la vía intravenosa; en caso de que esta intervención no dé resultados se puede promover una diuresis osmótica mediante administración de manitol. Si ninguna de estas intervenciones logra restablecer la diuresis se debe manejar una ingesta de líquidos controlada y trasladar al paciente a una unidad especializada para su adecuado seguimiento, que puede incluir diálisis.

Envenenamientos en mujeres gestantes

Los envenenamientos en mujeres gestantes son de manejo complicado, ya que los venenos de vipéridos pueden causar aborto y desprendimiento de placenta. En estos casos se deben seguir los lineamientos esbozados en este capítulo y tener en cuenta la conveniencia del control obstétrico y ecográfico.

Manejo de parálisis respiratoria en envenenamientos por corales o serpiente marina

En caso de que se reciba un paciente envenenado como consecuencia de una mordedura por serpiente coral o por serpiente marina y que presente manifestaciones serias de dificultad res-

piratoria, debe recibir antiveneno anticoral (en el caso de mordeduras por corales). No obstante, el hecho de que se presente parálisis de músculos respiratorios indica que el paciente debe ser sometido a intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Las toxinas del veneno son eliminadas eventualmente de su sitio de acción (receptores colinérgicos de la placa motora) y la función respiratoria se restablece. Se han dado casos en los que pacientes envenenados por serpientes corales han sido mantenidos durante varios días con ventilación mecánica, para luego evolucionar de manera normal. Dado que en América no se cuenta con antivenenos para tratar envenenamientos por serpiente marina, en el eventual caso de que se presente un envenenamiento de este tipo se debe proceder de la manera descrita para aplicar la ventilación mecánica.

Se deben tomar en cuenta las secuelas producto de los efectos locales en envenenamientos por vipéridos, para dar seguimiento a los pacientes una vez finalizado el tratamiento hospitalario. Se recomienda la fisioterapia, para contrarrestar las contracturas y recuperar la función muscular. Además, es importante considerar la necesidad de apoyo psicológico para estos pacientes, dado que los envenenamientos por mordeduras de serpientes con frecuencia revisten características de estrés postraumático.

Rehabilitación

El contenido de este capítulo se ha enriquecido con los aportes de los compañeros y las compañeras del Instituto Clodomiro Picado, así como por los de gran cantidad de profesionales del sector salud de los diversos países de la región, quienes nos han transmitido sus valiosas experiencias en el tema y han contribuido al establecimiento de consensos en cuanto a normas de manejo de pacientes mordidos por serpientes. Gracias a estos esfuerzos se ha logrado mejorar el conocimiento de este tema en América Central y, principalmente, se han efectuado avances importantes en el tratamiento de los pacientes envenenados por mordeduras de serpiente.

Agradecimientos

Referencias

1. Solórzano, A. (2004) Serpientes de Costa Rica/Snakes of Costa Rica. INBio, San José, 791 p.
2. Gutiérrez, JM, Sasa, M. (2002) Bites and envenomations by colubrid snakes in Mexico and Central America. *Journal of Toxicology-Toxin Reviews* 21, 105-115.
3. Campbell, JA, Lamar, WW. (2004) The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere. Comstock, Ithaca.
4. Gutiérrez, JM. (1995) Clinical toxicology of snakebite in Central America. En: Meier, J., White, J. (Eds.), Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons, CRC Press, Florida, pp 645-665.
5. Sasa, M, Vázquez, S. (2003) Snakebite envenomation in Costa Rica: a revision of incidence in the decade 1990-2000. *Toxicon* 41; 19-22.
6. Rojas, G, Bogarín, G, Gutiérrez, JM. (1997) Snakebite mortality in Costa Rica. *Toxicon* 35; 1639-1643.
7. Fernández, P, Gutiérrez, JM. (2008) Mortality due to snakebite envenomation in Costa Rica (1993-2006). *Toxicon* 52; 530-533.
8. De Franco, D, Álvarez, I, Mora, LA. (1983) Mordedura de ofidios venenosos en niños en la región del Pacífico Sur. Análisis de ciento sesenta casos. *Acta Médica Costarricense* 26; 61-70.
9. Saborio, P, González, M, Cambronero, M. (1998) Accidente ofídico en niños en Costa Rica: epidemiología y detección de factores de riesgo en el desarrollo de abscesos y necrosis. *Toxicon* 36; 359-366.
10. Arroyo, O, Rojas, G, Gutiérrez, JM. (1999) Envenenamiento por mordedura de serpiente en Costa Rica en 1996: epidemiología y consideraciones clínicas. *Acta Médica Costarricense* 41; 23-29.
11. Alape-Girón, A, Stiles, B, Schmidt, J, Girón-Cortés, M, Thelestam, M, Jornvall, H, Bergman, T. (1996) Characterization of multiple nicotinic acetylcholine receptor-binding proteins and phospholipases A₂ from the venom of the coral snake *Micrurus nigrocinctus nigrocinctus*. *FEBS Letters* 380, 29-32.
12. Gutiérrez, JM, Arroyo, O, Chaves, F, Lomonte, B, Cerdas, L. (1986) Pathogenesis of myonecrosis induced by coral snake (*Micrurus nigrocinctus*) venom in mice. *British Journal of Experimental Pathology* 67; 1-12.
13. Bolaños, R, Marín, O, Mora, E, Alfaro, E. (1981) El accidente ofídico por cascabela (*Crotalus durissus durissus*) en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense* 24; 211-214.
14. Bolaños, R. (1982) Las serpientes venenosas de Centroamérica y el problema del ofidismo. Primera parte. Aspectos zoológicos, epidemiológicos y biomédicos. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 3; 165-184.
15. Bolaños, R, Rojas, O, Ulloa, CE. (1982) Aspectos biomédicos de cuatro casos de mordeduras de serpiente por *Lachesis muta* (Ophidia: Viperidae) en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical* 30; 53-58.
16. Barrantes, A, Solís, V, Bolaños, R. (1985) Alteración de los mecanismos de coagulación en el envenenamiento por *Bothrops asper* (terciopelo). *Toxicon* 23; 399-407.
17. Avila-Agüero, ML, Valverde, K, Gutiérrez, J, París, MM., Faingeziht, I. (2001a) Venomous snake bites in children and adolescents: a 12 years retrospective review. *Journal of Venomous Animals and Toxins* 7; 69-84.
18. Ávila-Agüero, ML, París, MM, Hu, S, Peterson, PK, Gutiérrez, JM, Lomonte, B, Faingeziht, I. (2001b) Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatric Emergency Care* 17; 425-429.
19. Gutiérrez, JM, Lomonte, B. (2003) Efectos locales en el envenenamiento ofídico en América Latina. In: Cardoso, JLC, Franca, FOS., Wen, FH, Málaque, CMS, Haddad, V. (Eds.), Animais Peconhentos no Brasil. Biología, Clínica e Terapeutica, Sarvier, Sao Paulo, pp. 310-323.

20. Chacur, M, Picolo, G, Gutiérrez, JM, Teixeira, CFP, Cury, Y. (2001) Pharmacological modulation of hyperalgesia induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon* 38; 1173-1181.
21. Gutiérrez, JM, Rucavado, A, Escalante, T, Díaz, C. (2005) Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon* 45; 997-1011.
22. Gutiérrez, JM, Ownby, CL. (2003) Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A₂: insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. *Toxicon* 42; 915-931.
23. Ciales, J, Arguedas, A. (1994) Infecciones bacterianas de tejidos blandos en niños mordidos por serpientes, en el Hospital Nacional de Niños, entre enero de 1988 y diciembre de 1992. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños (Costa Rica)* 29; 31-36.
24. Saravia-Otten, P, Gutiérrez, JM, Aridson, S, Thelestam, M, Lock, JI. (2007) Increased infectivity of *Staphylococcus aureus* in an experimental model of snake venom-induced tissue damage. *J. Infect. Dis.* 196; 748-754.
25. Rucavado, A, Soto, M, Escalante, T, Loria, GD, Arni, R, Gutiérrez, JM. (2005) Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by *Bothrops asper* snake venom: toxins involved and their contribution to metalloproteinase-induced pulmonary hemorrhage. *Thrombosis & Haemostasis* 94; 123-131.
26. Gené, JA, Roy, A, Rojas, G, Gutiérrez, JM, Cerdas, L. (1989) Comparative study on coagulant, defibrinating, fibrinolytic and fibrinogenolytic activities of Costa Rican crotaline snake venoms and their neutralization by a polyvalent antivenom. *Toxicon* 27; 841-848.
27. Warrell, DA. (1999) WHO/SEARO guidelines for the clinical management of snake bites in the Southeast Asian region. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 30 (supplement 1), 1-85.
28. Otero, R, Gutiérrez, J, Mesa, MB, Duque, E, Rodríguez, O, Arango, JL, Gómez, F, Toro, A, Cano, F, Rodríguez, LM, Caro, E, Martínez, J, Cornejo, W, Gómez, LM, Uribe, FL, Cárdenas, S, Núñez, V, Díaz, A. (2002) Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon* 40; 1107-1114.
29. Gutiérrez, JM, León, G, Lomonte, B. (2003) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clinical Pharmacokinetics* 42; 721-741.
30. Gutiérrez, JM, Rojas, G, Bogarín, G, Lomonte, B. (1996) Evaluation of the neutralizing ability of antivenoms for the treatment of snakebite envenoming in Central America. In: Bon, C., Goffyon, M. (Eds.), *Envenomings and Their Treatments*, Fondation Marcel Mérieux, Lyon, pp. 223-231.

Venenos de serpientes de la familia Viperidae en América: bioquímica y fisiopatología

José María Gutiérrez, Bruno Lomonte, Alexandra
Rucavado y Fernando Chaves

Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología,
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Autor de correspondencia:

José María Gutiérrez

Instituto Clodomiro Picado, Facultad de Microbiología,
Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Teléfonos: 506-22293135, 506-22290344, fax 2292-0485

Dirección electrónica: jose.gutierrez@ucr.ac.cr

Los envenenamientos por mordeduras de serpiente constituyen un importante problema de salud pública en América (1-4). La gran mayoría son causados por especies de la familia Viperidae. Destacan, por su frecuencia, los accidentes por *Bothrops* sp. (en América Central y América del Sur) y por *Crotalus* sp. (en América del Norte). Éstos se caracterizan por provocar cuadros fisiopatológicos complejos y variados, los cuales se basan en la acción de múltiples componentes de naturaleza proteica presentes en dichos venenos. Los estudios bioquímicos de estas secreciones

Introducción

tóxicas han mostrado fantástica complejidad, la cual se revela, una vez inyectado el veneno en las víctimas, en una amplia gama de efectos fisiopatológicos. Comprender dicha complejidad bioquímica, y especialmente el esclarecimiento de los mecanismos de acción de las diversas toxinas, es fundamental para interpretar de manera adecuada las características fisiopatológicas de estos envenenamientos, así como para diseñar normas de manejo y tratamientos eficaces.

En este capítulo se muestra una perspectiva general de las características bioquímicas de los principales tipos de toxinas presentes en los venenos de vipéridos americanos y la fisiopatología de estos envenenamientos. En la preparación de este texto no se pretendió ser exhaustivos en las referencias, sino tratar de citar artículos de revisión y trabajos selectos de investigación original, con la finalidad de que el lector encuentre en dichas publicaciones otras referencias más específicas, en caso de que desee profundizar en estos temas.

Envenenamientos por vipéridos en América

Pese a la enorme variación bioquímica y toxicológica de los venenos de vipéridos, las observaciones clínicas y experimentales permiten reconocer dos patrones fisiopatológicos principales en estos envenenamientos: a) el más común, observado en los casos de mordeduras por especies de los géneros *Agkistrodon*, *Atropoides*, *Bothrops*, *Bothriechis*, *Bothrocophias*, *Lachesis* y *Porthidium*, así como por muchas especies de *Crotalus*, se caracteriza por un cuadro de efectos locales, en los tejidos donde se inyecta el veneno, el cual se asocia con dolor, edema, sangrado, flictenas y necrosis de tejidos blandos. A nivel sistémico, estos envenenamientos se caracterizan por sangrado, coagulopatía y alteraciones hemodinámicas y renales. No todos los envenenamientos presentan la totalidad de estos efectos, ya que la severidad de los mismos varía enormemente, debido a múltiples factores, y a que existen variaciones entre especies, aunque se puede hablar de un patrón general de envenenamiento. b) Algunas especies del género *Crotalus*, como la cascabel sudamericana *Crotalus durissus*, la cual incluye varias subespecies, y algunas cascabeles norteamericanas, como *Crotalus scutulatus*, inducen un cuadro fisiopatológico asociado con neurotoxicidad severa, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda y desfibrinación, pero sin presentar signos locales de envenenamiento relevantes. Para mayores detalles de los cuadros

clínicos que se presentan en envenenamientos por vipéridos en América se recomiendan el libro editado por Cardoso *et al.* (5), así como las revisiones de Warrell (3) y Norris (4).

Desde hace muchos años los estudiosos de los venenos de serpientes han reconocido su complejidad bioquímica. Sin embargo, los verdaderos alcances de dicha complejidad se han hecho más evidentes mediante el uso de técnicas modernas de separación de proteínas y los aportes de la proteómica, los cuales han revelado la presencia de cientos de proteínas en el veneno de una sola especie (ver, por ejemplo, el trabajo de Serrano *et al.* [6]). En la Figura 1 se muestra el patrón de electroforesis bidimensional del veneno de *Bothrops asper* de Guatemala, el cual presenta más de 140 proteínas diferentes (7). Estos venenos son ricos en enzimas proteolíticas o proteinasas, y en especial de serina proteinasas y metaloproteinazas. Además presentan otros tipos de hidrolasas, entre las que destacan las fosfolipasas A₂, las nucleasas y la hialuronidasa.

Venenos de vipéridos

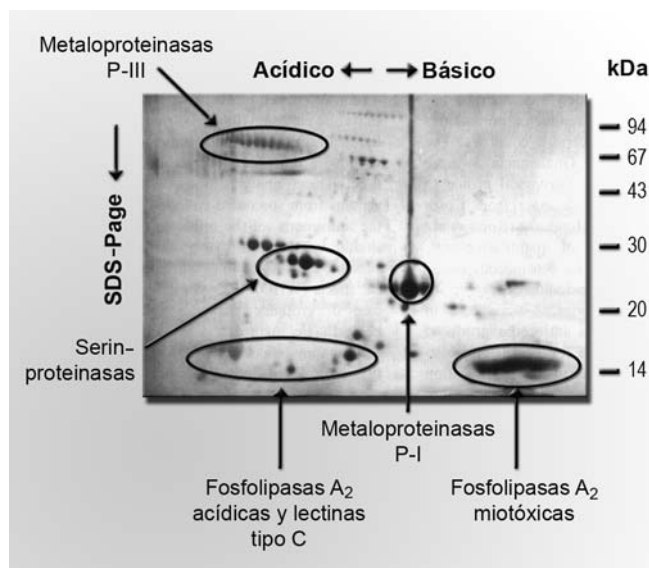


Figura 1

Separación de las proteínas del veneno de *Bothrops asper* (terciopelo o barba amarilla) de Guatemala mediante electroforesis bidimensional.

Cada mancha corresponde a una proteína. Las masas moleculares de proteínas patrón (en kilodaltons, kDa) se muestran a la derecha. Se señalan las regiones donde se ubican proteínas que han sido identificadas en este veneno. Adaptado de Saravia *et al.* (7), con autorización de Elsevier Science.

Por otra parte, se encuentran otras familias de proteínas sin actividad enzimática, tales como las proteínas tipo lectinas tipo C,

Tabla 1
Principales componentes
tóxicos de venenos de
serpientes americanas de la
familia Viperidae

las desintegrinas, las proteínas con dominios tipo desintegrina y rico en cisteína, y las proteínas similares A 'crotamina'. Finalmente, también contienen abundantes péptidos con actividad diversa, tales como los péptidos potenciadores de bradiquinina (BPP), que ejercen una acción hipotensora. En la Tabla 1 se presentan los principales componentes presentes en venenos de víperidos en América y las acciones fisiopatológicas asociadas con ellos.

Componente	Familia de toxina	Principales efectos fisiopatológicos
Hemorraginas	Metaloproteinasa	Hemorragia Formación de flictenas Edema
Enzimas tipo trombina	Serina proteinasa	Coagulación de fibrinógeno Desfibrinación Hipoagregación plaquetaria
Activadores de protrombina y de factor X	Metaloproteinasa	Activación de factor X o de protrombina Desfibrinación Hipoagregación plaquetaria
Miotoxinas	Fosfolipasa A ₂ (Lys-49 o Asp-49)	Mionecrosis Edema Dolor
Quininogenasas	Serina proteinasa	Efecto hipotensor
Crotamina, miotoxina a	Polipéptido catiónico	Contractura muscular Miotoxicidad
Botrocetina, aspercetina	Lectinas tipo C	Aglutinación/agregación plaquetaria Trombocitopenia
Inhibidoras de agregación plaquetaria	Lectinas tipo C	Inhibición de agregación plaquetaria
Factores anticoagulantes	Lectinas tipo C	Inhibición de factores IX y X Efecto anticoagulante
Desintegrina	Desintegrina	Inhibición de agregación plaquetaria
Crotoxina, toxina mojave	Fosfolipasa A ₂	Neurotoxicidad Mionecrosis sistémica
Péptidos potenciadores de bradiquinina	Péptidos	Efecto hipotensor
Hialuronidasa	Hialuronidasa	Favorece la difusión y distribución de toxinas

La variación de los venenos se observa tanto a nivel interespecífico como intraespecífico. Además, se han descrito importantes variaciones ontogenéticas, en las que venenos de ejemplares de diferentes edades muestran características bioquímicas y toxicológicas muy distintas. Ejemplo de esta situación es *Lachesis stenophrys*: los venenos de ejemplares recién nacidos carecen de toxicidad relevante, al menos en modelos experimentales, en tanto que los venenos de adultos son de alta toxicidad (8). En contraste, el veneno de la cascabel centroamericana *Crotalus durissus durissus*, actualmente clasificada como *C. simus*, presenta alta toxicidad en venenos de ejemplares recién nacidos, los cuales son fuertemente neurotóxicos pero carecen de efecto hemorrágico, en tanto que los venenos de ejemplares adultos son similares a los venenos botrópicos, con acciones patológicas a nivel local y alteraciones sistémicas relacionadas con sangrado y choque cardiovascular, sin presentar neurotoxicidad (9,10).

Los efectos locales en el envenenamiento por vipéridos

Edema y dolor

En la enorme mayoría de los casos de mordeduras por vipéridos, en los que se inyecta veneno, se desarrollan edema y dolor rápidamente, aun en casos de envenenamiento leve. El edema es un efecto complejo de origen multifactorial, originado por: a) la acción directa de componentes del veneno sobre la microvasculatura, lo cual causa un incremento en la permeabilidad vascular y extravasación; este efecto se debe a metaloproteinasas, aunque también participan otros componentes. Se ha demostrado que las fosfolipasas A₂ con actividad miotóxica son parcialmente responsables del efecto edematígeno inducido por varios venenos de *Bothrops* sp. (11). b) La liberación de una serie de mediadores endógenos, como resultado de la respuesta inflamatoria al daño tisular. Estudios farmacológicos han demostrado que el edema se asocia con la liberación de histamina, bradiquinina, eicosanoides, óxido nítrico y PAF, entre otros mediadores (12,13). Además, en los tejidos envenenados se incrementa la producción de varias citoquinas y de metaloproteinasas de matriz (MMP) (14,15), las cuales también contribuyen con las alteraciones vasculares descritas. El hecho de que el edema se deba en buena medida a la acción de estos mediadores endógenos explica la dificultad de neutralizar este efecto con antivenenos, ya que una vez liberados

éstos la administración del antiveneno no detiene la cascada de eventos inflamatorios iniciada (16).

El edema inducido por estos venenos tiene dos consecuencias fisiopatológicas importantes: a) representa un desplazamiento de fluido del compartimiento vascular al compartimiento tisular intersticial, y de esa forma contribuye con el cuadro de hipovolemia que caracteriza estos envenenamientos y que puede llevar, en casos severos, a alteraciones hemodinámicas conducentes a un choque cardiovascular. b) El incremento en el volumen intersticial en determinados compartimientos musculares, como el compartimiento tibial anterior, induce un aumento en la presión intracompartimental que, si llega a superar los 30 mm Hg, deviene en síndrome compartimental, que puede contribuir significativamente a la necrosis tisular. Por otra parte, la reacción inflamatoria característica de estos envenenamientos se asocia con un abundante infiltrado de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y de macrófagos (17).

El efecto hiperalgésico (dolor) característico de estos envenenamientos ha sido poco investigado. Estudios efectuados con los venenos de *Bothrops jararaca* y *B. asper*, así como con fosfolipasas A₂ miotóxicas del veneno de *B. asper*, han demostrado que este efecto se debe a la acción de una serie de mediadores inflamatorios endógenos que actúan sobre neuronas aferentes y que afectan la sensibilidad de receptores nociceptivos (11,18). Además, se ha demostrado la mediación de mecanismos que operan a nivel central, en el caso de hiperalgesia y alodinia inducidas por estas fosfolipasas A₂ miotóxicas (19). Este efecto también es de difícil neutralización para los antivenenos, debido a la rápida liberación de estos mediadores, lo que hace necesario el uso de analgésicos en la terapia para estos envenenamientos.

Hemorragia El sangrado local es una de las manifestaciones más comunes en envenenamientos por vipéridos y se manifiesta por hematomas, equimosis y sangrado a través de los orificios dejados por los colmillos de la serpiente. Este fenómeno se debe, principalmente, a la acción de una familia de metaloproteinasas dependientes de zinc (20,21), que se han denominado "hemorraginas". Estas metaloproteinasas se dividen en varias clases, dependiendo de la estructura de dominios de las mismas. La clase P-I comprende proteinasas que presentan únicamente el dominio metaloprotei-

nasa, en tanto las clases P-II y P-III presentan, además del dominio metaloproteínasa, dominios desintegrina (clase P-II) y dominios tipo desintegrina y rico en cisteína (clase P-III). Finalmente, las de la clase P-IV tienen, además de los dominios metaloproteínasa, tipo desintegrina y rico en cisteína, una cadena polipeptídica adicional que es homóloga con lectinas tipo C (20,21) (Figura 2). En términos generales, las metaloproteinasas con actividad hemorrágica más potente son las de la clase P-III, y se propone que los dominios adicionales al dominio metaloproteínasa son responsables de esa fuerte acción, porque dirigen la hemorragia a sitios relevantes en la microvasculatura, porque inhiben la agregación plaquetaria o porque bloquean la inhibición de la hemorragia por inhibidores séricos, como la α_2 -macroglobulina (22).



Figura 2

Clasificación de las metaloproteinasas de venenos de serpiente, de acuerdo con su constitución de dominios.

Con frecuencia las enzimas de la clase P-II son procesadas luego de su síntesis, de manera que se liberan una proteínasa constituida sólo por el dominio metaloproteínasa y una desintegrina. En la parte superior se detalla la típica secuencia de ligación a zinc presente en el sitio activo de estas enzimas.

Se han aislado y caracterizado varias metaloproteinasas hemorrágicas de venenos de víperidos americanos, pero su mecanismo de acción no ha sido plenamente dilucidado. Sin embargo, se ha demostrado que estas hemorraginas actúan principalmente a nivel de la microvasculatura, sobre todo en vasos capilares, y que son capaces de degradar los principales componentes de la membrana basal de los capilares, tales como laminina, nido-gen y colágeno tipo IV (20,22). Con base en estas observaciones y en la caracterización de las alteraciones ultraestructurales que sufren los capilares, producto de la acción de estas enzimas (23,24), recientemente se ha propuesto un modelo para explicar la patogénesis de la hemorragia inducida por venenos, en dos pasos: a) en inicio, las hemorraginas degradan enzimáticamente

algunos componentes de la membrana basal de los vasos capilares; ello genera un debilitamiento mecánico en la estructura del capilar, ya que la membrana basal juega un papel de andamiaje estructural que inhibe la tendencia de la pared capilar a distenderse, producto de la presión hidrostática que opera en la microvasculatura. b) Una vez debilitado mecánicamente el capilar, las fuerzas biofísicas hemodinámicas que por lo normal operan en la microvasculatura (la tensión en la pared del vaso generada por la presión hidrostática y las fuerzas de cizalla o *shear stress*) provocan una distensión en el vaso, hasta que llega un punto en el cual la continuidad de la pared se rompe y se genera extravasación por 'rexis'; o sea, a través de las rupturas en las células endoteliales (22). Otro efecto local inducido por metaloproteinasas es la formación de flictenas o bulas, las cuales se deben a la degradación proteolítica de componentes de la unión dermis-epidermis, con la consecuente separación entre estas dos capas de la piel (25).

Necrosis de tejido muscular

La necrosis de tejidos blandos, principalmente de músculo esquelético, es una de las manifestaciones características de envenenamiento local por vipéridos. En el caso de los venenos de *Bothrops* sp., la miotoxicidad se relaciona principalmente con un grupo de proteínas muy básicas que presentan estructura de fosfolipasas A₂ (26,27). Estas miotoxinas se subdividen, a su vez, en un subgrupo denominado 'Asp-49', que se caracteriza por presentar un residuo de aspartato en la posición 49, como es típico de la mayoría de las fosfolipasas A₂ de venenos e inflamatorias en mamíferos. Estas variantes Asp-49 son activas enzimáticamente; esto es, son capaces de hidrolizar fosfolípidos presentes en las membranas. El otro subgrupo de miotoxinas con estructura de fosfolipasa A₂ es el de las 'Lys-49', en las que el aspartato de la posición 49 es sustituido por un residuo de lisina (28). Las Lys-49 son proteínas que carecen de actividad enzimática, ya que la modificación en la posición 49, junto con otras modificaciones en el "asa de unión a calcio", impiden que éstas coordinen la unión con el calcio, el cual es un cofactor para la catálisis (28). No obstante su falta de actividad enzimática, estas proteínas son capaces de afectar la integridad estructural de las membranas y de inducir mionecrosis. Se ha propuesto que las miotoxinas Lys-49 llevan a cabo esta acción permeabilizante al emplear una región rica en

aminoácidos hidrofóbicos y catiónicos ubicada cerca de su extremo C-terminal (28) (Figura 3A).

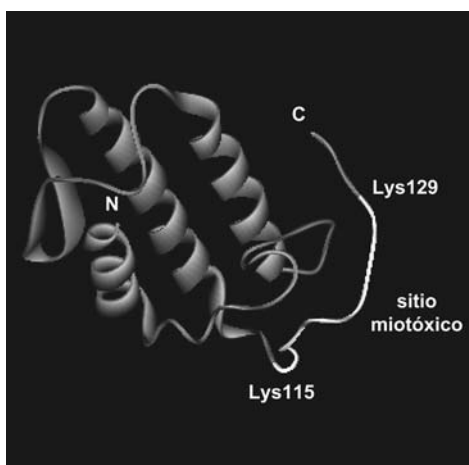


Figura 3A

Estructura cristalográfica de la miotoxina AppK49, aislada del veneno de *Agkistrodon piscivorus piscivorus* de Norteamérica.

Se indica la posición de los extremos amino (N) y carboxilo (C) terminales, así como la ubicación de la región responsable de la miotoxicidad, comprendida entre la Lys115 y la Lys129 (gris claro). La inyección de un péptido sintético que corresponde a este segmento reproduce la mionecrosis en ratones (85). Figura generada con LabViewer 4.0 (Molecular Simulations Inc.), con base en las coordenadas 1PPA del Protein Data Bank.

El mecanismo de acción de las fosfolipasas A_2 miotóxicas, tanto las Asp-49 como las Lys-49, se basa en la unión y desorganización de la membrana plasmática de las células musculares. El "aceptor" de estas proteínas en la membrana no se conoce con certeza, aunque es probable que se trate de regiones enriquecidas en ciertos fosfolípidos. Una vez unidas con la membrana, estas miotoxinas penetran y desorganizan la estructura de la bicapa lipídica mediante procesos tanto independientes de la hidrólisis enzimática (Lys-49 y Asp-49) como por la acción hidrolítica de las mismas (Asp-49). La principal consecuencia de esta desorganización en la integridad en la membrana es la pérdida del control de la permeabilidad hacia iones y macromoléculas. Se produce un influxo de calcio, siguiendo el gradiente electroquímico que existe en dicha membrana, así como la salida de marcadores citoplasmáticos, como las enzimas deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinquinasa (CK). Este incremento en el calcio citosólico pone en marcha una serie de procesos degenerativos, tales como hipercontracción de miofilamentos, alteraciones mitocondriales, activación de calpaínas (proteinasas intracelulares dependientes de calcio) y de fosfolipasas A_2 intracelulares, así como desregulación de diversas vías metabólicas. Como conse-

cuencia de estos procesos, las células se lesionan de forma irreversible en un proceso de muerte celular necrótica (29,30). En la Figura 3B se ilustra la secuencia de eventos que se ha propuesto ocurren en una célula muscular como consecuencia de la acción de estas fosfolipasas miotóxicas.

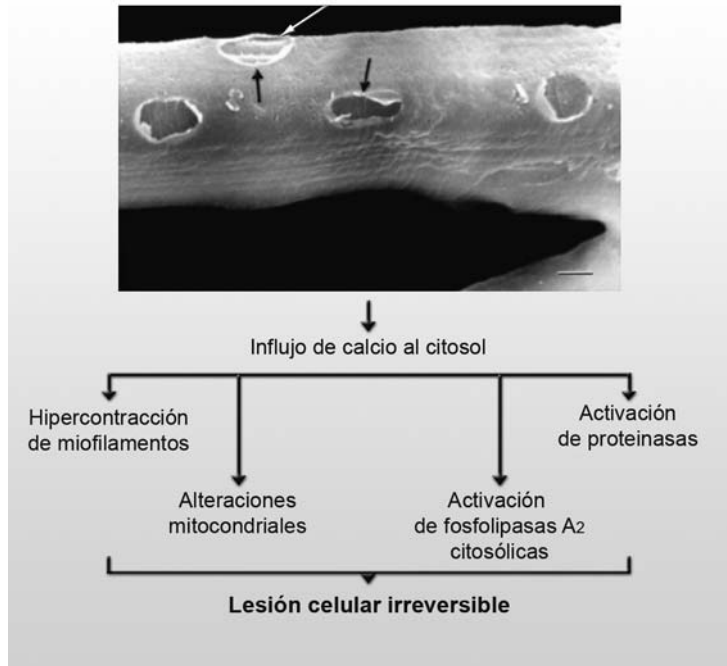
Figura 3B

Secuencia de eventos degenerativos que ocurren en las células musculares como consecuencia de la acción de fosfolipasas A_2 miotóxicas, presentes en venenos de vipéridos.

El evento inicial es la unión y disrupción en la integridad de la membrana plasmática, lo cual origina un influjo del ion calcio. La micrografía tomada con el microscopio electrónico de rastreo ilustra lesiones en la membrana plasmática, producto de la acción de una fosfolipasa A_2 Lys-49.

El incremento en la concentración citosólica del ion calcio pone en marcha una serie de procesos degenerativos que culminan con la lesión celular irreversible, la cual conduce a mionecrosis.

Adaptado de Gutiérrez y Ownby (30), y presentada con la autorización de Elsevier Science.



La gran mayoría de las fosfolipasas A_2 miotóxicas de venenos de vipéridos americanos ejercen su acción predominantemente a nivel local; esto es, en el músculo donde es inyectado el veneno. Por el contrario, la "crotoxina" es una fosfolipasa A_2 del veneno de varias subespecies de la cascabel sudamericana *Crotalus durissus*, que ejerce efectos neurotóxico y miotóxico sistémicos. La acción miotóxica de la crotoxina es similar, en su mecanismo, a la ejercida por las miotoxinas de *Bothrops* sp., en el sentido de que se basa en una ruptura de la integridad de la membrana plasmática (31). Sin embargo, la crotoxina induce degeneración no sólo en el músculo cercano al sitio de la inyección, sino que también es capaz de provocar miotoxicidad sistémica al liberar

grandes cantidades de CK y mioglobina a la circulación y provocar mioglobinuria y alteraciones renales secundarias, que pueden terminar en insuficiencia renal aguda (32).

Se ha planteado que la diferencia entre las miotoxinas de acción local y las de acción sistémica se relaciona con la especificidad de estas fosfolipasas, por la membrana de la célula muscular. En el caso de las miotoxinas de *Bothrops* sp., éstas interactúan con aceptores, no sólo en las células musculares sino en muchos otros tipos celulares, por lo que son "secuestradas" en el tejido donde son inyectadas. En cambio, la crotoxina tiene una mayor especificidad por aceptores en la membrana muscular, por lo que no se une con sitios "inespecíficos" en otras membranas y, al distribuirse de manera sistémica, es capaz de reconocer aceptores específicos en células musculares de diferentes regiones (30). Esta especificidad de la crotoxina se relaciona con su estructura cuaternaria, ya que está formada por una fosfolipasa A₂ básica, catalíticamente activa (denominada subunidad B) y por una subunidad enzimáticamente inactiva, denominada "crotapotina" o subunidad A. La subunidad A previene la unión de la subunidad B con sitios inespecíficos, lo cual contribuye a que la toxina se una con aceptores específicos, farmacológicamente relevantes; cuando está en las membranas celulares que constituyen su blanco, la subunidad A se separa y la subunidad B actúa en la membrana. Existen toxinas homólogas a crotoxina en venenos de otras especies de cascabel, tales como *C. vegrandis*, en Sudamérica, y *C. scutulatus*, en Norteamérica. Además de la crotoxina, los venenos de varias especies de *Crotalus* de Norte y Sudamérica presentan un tipo de polipéptido catiónico, como la "crotamina" o la "miotoxina a", que inducen un influjo de sodio a través de la membrana plasmática, causando vacuolización del retículo sarcoplásmico y, en algunas células, necrosis (33). No obstante, las fosfolipasas A₂ miotóxicas son los principales agentes causantes de mionecrosis en los envenenamientos por víperidos americanos.

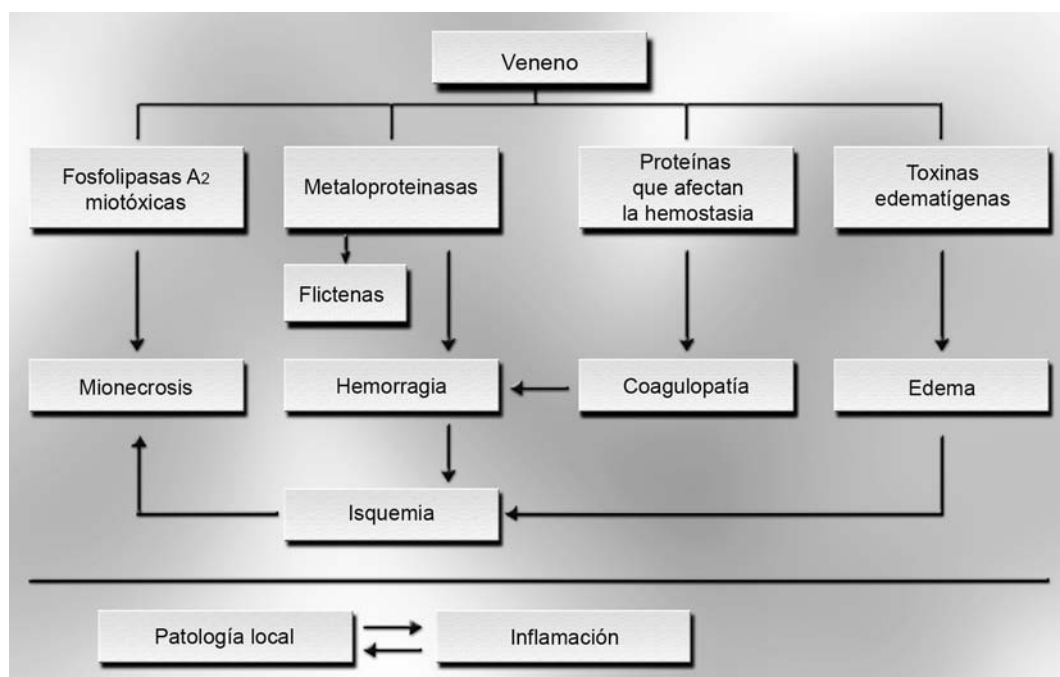
A nivel experimental se ha observado que la inyección de metaloproteinasas hemorrágicas en tejido muscular induce mionecrosis. Este efecto no aparece tan temprano como el inducido por la acción directa de las fosfolipasas A₂ miotóxicas, por lo que se ha sugerido que este efecto miotóxico de las hemorraginas es secundario a la isquemia resultante en el músculo, como consecuencia de la interrupción del flujo sanguíneo provocado por la

Figura 4

Resumen de los principales procesos fisiopatológicos involucrados en las alteraciones locales inducidas por venenos de víperidos.

Las toxinas provocan una compleja patología local que genera una reacción inflamatoria, la cual a su vez puede coadyuvar en la patología.

hemorragia (34). También se ha visto que las alteraciones en la microvasculatura, originadas por la acción de las metaloproteinasas hemorrágicas, afectan de manera drástica el proceso de regeneración muscular, debido a que una adecuada perfusión constituye un requisito para el éxito del proceso regenerativo (34). Además, los venenos de víperidos inducen otros tipos de alteraciones vasculares, tales como trombosis y angionecrosis (35, 36), los cuales contribuyen a la isquemia en tejido muscular y a la mionecrosis. En la Figura 4 se presenta un resumen de la patogénesis de los efectos locales inducidos por venenos de víperidos.



¿Contribuye la inflamación a la patología local en los envenenamientos por víperidos?

La inflamación constituye una respuesta estereotipada de los tejidos a la acción de agentes lesivos diversos, entre los que se incluyen los venenos. Esta respuesta contribuye a aislar a dichos agentes y a coordinar una serie de eventos celulares y vasculares que llevan a la reparación y regeneración de los tejidos. No obstante, cuando el proceso inflamatorio adquiere ciertas proporci-

nes y no es debidamente regulado, puede convertirse en un arma de doble filo y causar daño tisular adicional. En el caso de los envenenamientos por vipéridos, se ha planteado repetidamente la posibilidad de que algunos componentes de la respuesta inflamatoria, como los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos o los macrófagos, así como mediadores como las citoquinas, el óxido nítrico o las MMP, causen lesión tisular adicional a la causada por las toxinas del veneno. Existen evidencias de que la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) contribuye a la dermonecrosis en tejido inyectado con jararagina, una metaloproteinasa hemorrágica del veneno de *B. jararaca* (37, 38). Sin embargo, otros estudios sugieren que las citoquinas, así como los neutrófilos y las MMP, no contribuyen al daño tisular local en envenenamientos experimentales por *Bothrops* sp. (15,39,40). Es necesario efectuar estudios adicionales para evaluar cuál es el papel de los procesos inflamatorios en la patogénesis del daño tisular local en envenenamientos por vipéridos, lo cual podría abrir una ruta terapéutica complementaria, basada en la modulación de la respuesta inflamatoria.

Observaciones clínicas y experimentales han demostrado con claridad que la administración de antivenenos no es completamente exitosa en la detención del desarrollo de los efectos patológicos locales (16,41). Esto se ha observado, a nivel experimental, aun cuando los antivenenos se administran con rapidez después del veneno (16). La causa de esta deficiente neutralización se basa, fundamentalmente, en el rápido efecto de las toxinas de acción local una vez inyectado el veneno (42). La hemorragia, la mionecrosis y el edema se desarrollan rápidamente, por lo que la llegada del antiveneno a los tejidos afectados ocurre una vez que se han puesto en marcha los procesos patológicos locales (43). Ello se ha observado con antivenenos constituidos por moléculas completas de IgG, así como por fragmentos F(ab')₂ y Fab (16,44). Esta dificultad terapéutica ha promovido la búsqueda de alternativas que complementen la acción neutralizante de los antivenenos. Uno de los caminos más promisorios lo constituye el uso de inhibidores sintéticos o naturales de metaloproteinasas y fosfolipasas A₂, los cuales puedan ser inyectados con rapidez, de manera local y en el campo, después de ocurrida la mordedura. Los ejemplos del inhibidor de metaloproteinasas "batimastat" y del inhibidor de

El problema de la neutralización de los efectos locales

miotoxinas "suramina" ilustran el potencial de esta estrategia (45, 46), la cual merece ser investigada en ensayos clínicos.

Los efectos sistémicos en envenenamiento por víperidos

El sangrado y las alteraciones en la coagulación

El sangrado sistémico es una de las manifestaciones más comunes en casos moderados y severos de envenenamientos por víperidos; se manifiesta como gingivorragia, equimosis, hemoptisis, hematemesis, melena, hematuria y accidente vascular cerebral (3,47,48). Las metaloproteinasas hemorrágicas son los principales agentes responsables de este efecto, mediante su acción en la microvasculatura en diferentes tejidos, de manera similar a lo descrito para la hemorragia local. Las metaloproteinasas de la clase P-III, las cuales presentan en su estructura dominios metaloproteínasa, tipo desintegrina y rico en cisteína, tienen una fuerte acción hemorrágica sistémica (49). Por el contrario, las metaloproteinasas hemorrágicas de la clase P-I inducen hemorragia local, pero no hemorragia sistémica (50). Se ha planteado que la presencia de los dominios adicionales (tipo desintegrina y rico en cisteína) en las metaloproteinasas P-III contribuye a su acción hemorrágica sistémica por tres posibles mecanismos: *a)* por el efecto inhibidor de la agregación plaquetaria ejercido por los dos dominios adicionales, *b)* por la capacidad de dichos dominios para dirigir la proteínasa a blancos relevantes en la microvasculatura (como las integrinas del endotelio o proteínas de la membrana basal), y *c)* por la resistencia de estas proteinasas a la inhibición por la α_2 -macroglobulina plasmática (22).

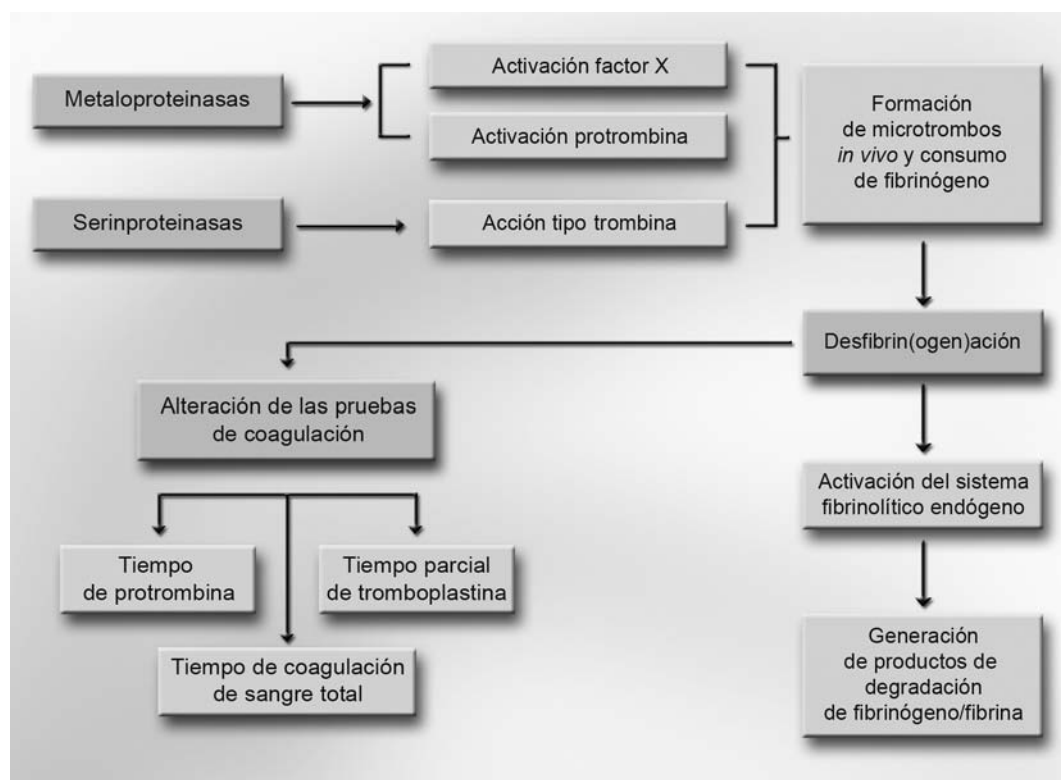
Los venenos de víperidos afectan la hemostasia de múltiples maneras, relacionadas con la cascada de la coagulación o con las plaquetas (51, 52). Estos venenos presentan proteinasas procoagulantes, que actúan en varios puntos de la cascada de la coagulación. Las más importantes son metaloproteinasas que activan el factor II (protrombina) o el factor X. Estas metaloproteinasas son principalmente de la clase P-III, aunque no presentan acción hemorrágica (53-55). Además, muchos de estos venenos contienen serinoproteinasas que actúan directamente sobre el fibrinógeno, generando fibrina, por lo que se denominan "enzimas tipo trombina"; a diferencia de la trombina; sin embargo, estas enzimas generan trombos débiles, fácilmente degradables por el sistema

fibrinolítico (51). *In vitro*, estos componentes originan coagulación de la sangre o del plasma; *in vivo*, la acción coagulante de estos componentes varía de acuerdo con la ruta de inoculación. Cuando los venenos o las enzimas coagulantes purificadas se inyectan por la vía intravenosa, se produce una trombosis letal (55). Por otra parte, si las enzimas se inyectan por las vías subcutánea o intramuscular, la absorción lenta de las mismas a la circulación origina la formación de microtrombos, los cuales liberan pequeños émbolos que se depositan en la microvasculatura, sin que se generen trombos grandes. En estas circunstancias, el efecto neto es el de consumo de fibrinógeno, con alteraciones de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial (Figura 5). Asimismo, se activa el sistema fibrinolítico endógeno y se generan productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (56, 57). En algunos casos, se observa consumo de otros factores de la coagulación, además del fibrinógeno.

Figura 5

Principales alteraciones en los procesos de coagulación sanguínea inducidas por los venenos de serpientes de la familia Viperidae.

El efecto predominante, consecuencia de la acción coagulante de diversas enzimas de estos venenos, es una desfibrinación, con la consecuente alteración en las pruebas de laboratorio.



Unos pocos venenos de algunas especies de *Bothrops*, principalmente *B. lanceolatus* (distribuida en la isla caribeña de Martinica) y *B. caribbaeus* (distribuida en la vecina isla de Santa Lucía), se caracterizan por inducir un perfil completamente distinto de alteraciones en la coagulación. Estos venenos no inducen desfibrinación, sino que provocan cuadros de trombosis severas, con tromboembolismos que traen serias consecuencias para las víctimas (52,58). Se desconoce el tipo de toxinas responsables de este efecto.

Los venenos de vipéridos afectan tanto el número de plaquetas circulantes como la funcionalidad de las mismas (Figura 6). La trombocitopenia es un hallazgo de laboratorio común en estos envenenamientos (47,59). Los estudios experimentales han identificado diversos mecanismos que originan la trombocitopenia: a) la acción de proteínas con estructura de lectina tipo C, tales como "botrocetina" y "aspercetina", las cuales interactúan con el factor de von Willebrand, induciendo su interacción con el receptor glicoproteína Ib de la membrana plaquetaria, lo cual origina aglutinación/agregación de plaquetas (60,61). Como consecuencia, se forman agregados plaquetarios en la circulación, los cuales son removidos a nivel microvascular, resultando en una reducción drástica en el número de plaquetas (62). b) La acción de metaloproteinasas hemorrágicas, que causan degradación de la membrana basal microvascular y ruptura en la integridad del endotelio; ello provoca la activación de las plaquetas y su agregación en los sitios de daño microvascular, con la consiguiente reducción en las plaquetas circulantes (57,63). c) La activación de protrombina por metaloproteinasas procoagulantes de los venenos; en tanto que la trombina es un importante agonista de la agregación plaquetaria; dicha activación genera agregación plaquetaria y, en consecuencia, reducción en el número de plaquetas circulantes (56).

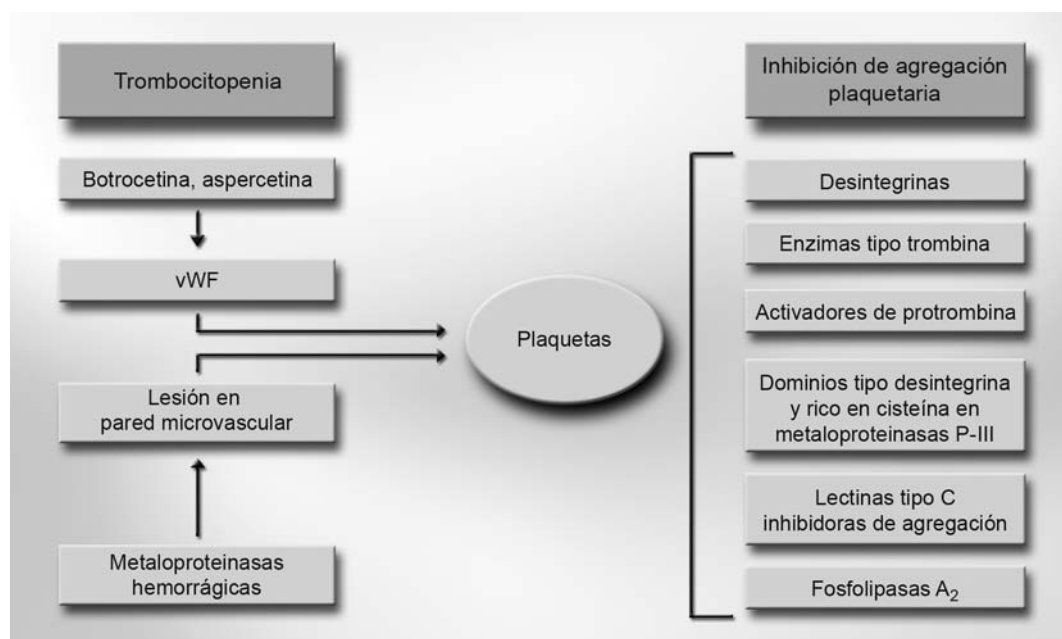
Además, a niveles clínico y experimental se ha documentado que estos envenenamientos se asocian con disfuncionalidad plaquetaria, reflejada en su incapacidad para agregarse cuando se incuban *ex vivo* con agonistas como el ADP y el colágeno (56,57,64). Los mecanismos involucrados en este efecto hipoagregante plaquetario incluyen: a) la acción de las desintegrinas, que son proteínas de baja masa molecular que se unen con gran afinidad con la glicoproteína IIb/IIIa (integrina $\alpha_{IIb}\beta_{III}$), inhibiendo la

interacción del fibrinógeno y la fibronectina con dicho receptor (59,65). b) La acción de los dominios "tipo desintegrina" y "rico en cisteína" presentes en los venenos, ya sea solos o formando parte de metaloproteinasas de la clase P-III. Estas proteínas se unen con la integrina $\alpha_2\beta_1$ (receptor de colágeno), inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por este agonista (66,67). c) La acción de las proteinasas coagulantes de tipo serinoproteinasas y metaloproteinasas, las cuales inducen consumo de fibrinógeno; como consecuencia, se afecta la agregación plaquetaria, ya sea por depleción del fibrinógeno necesario para agregar las plaquetas o por interacción de los productos de degradación de fibrinógeno con la integrina $\alpha_{IIb}\beta_{III}$ (57). d) La acción de diversas proteínas pertenecientes a la familia de las lectinas tipo C, que interactúan con receptores plaquetarios y son capaces de inhibir los procesos normales de agregación (68). e) La acción de fosfolipasas A_2 , que inhiben la agregación plaquetaria (69). Por otra parte, hay proteínas con acción agregante de las plaquetas, como algunas fosfolipasas A_2 (69) y la convulxina del veneno de *Crotalus durissus terrificus*, que es una proteína oligomérica de la familia de las lectinas tipo C (70).

Figura 6

Acciones de diversos componentes de venenos de víperidos sobre las plaquetas.

Los efectos principales son la trombocitopenia y la inhibición de la agregación plaquetaria. Se presentan los principales tipos de proteínas responsables de inducir estos efectos. En el caso de las proteínas, como botrocetina, éstas inducen aglutinación/agregación plaquetaria mediada por el factor de von Willebrand (vWF).



Las alteraciones en la cascada de la coagulación, así como la trombocitopenia y la hipoagregación plaquetaria, coadyuvan en el proceso de sangrado iniciado por las metaloproteinasas hemorrágicas al impedir la acción hemostática en sitios lesionados de la microvasculatura. Por ello, en la valoración de la severidad de los envenenamientos por vipéridos, así como en el seguimiento del éxito terapéutico posterior a la administración de antivenenos, se observan con detenimiento las manifestaciones de sangrado y las coagulopatías, como parámetros medulares. La corrección de estos efectos fisiopatológicos, en plazos de tiempo establecidos en las normas de tratamiento de cada país, es el principal criterio de éxito terapéutico de la antivenenoterapia. Por el contrario, la falta de corrección de estas alteraciones es indicativa de que se requiere administrar una dosis adicional de antiveneno (71).

**Las alteraciones
hemodinámicas**

El sangrado local y sistémico, así como el aumento en la permeabilidad vascular en diversos tejidos, particularmente en la región anatómica donde se inyecta el veneno, provocan un desplazamiento importante de fluido del compartimiento vascular al compartimiento tisular, con la consecuente hipovolemia. En ocasiones, ocurre paralelamente una hemoconcentración, debido a que se pierde más volumen de plasma que de elementos celulares; dicha hemoconcentración acarrea un incremento en la viscosidad de la sangre, con la subsiguiente disminución del flujo sanguíneo. Varios componentes y mecanismos participan en la patogénesis de estas alteraciones vasculares. Las metaloproteinasas hemorrágicas inducen la ruptura de vasos capilares y vénulas, provocando extravasación a nivel microvascular. Además, una variedad de componentes de los venenos, tales como metaloproteinasas, serinproteinasas y fosfolipasas A_2 , liberan diversos mediadores inflamatorios y participan en la síntesis de otros, con lo cual contribuyen al incremento en la permeabilidad vascular (11,27). El edema pulmonar se observa con frecuencia en envenenamientos severos por vipéridos.

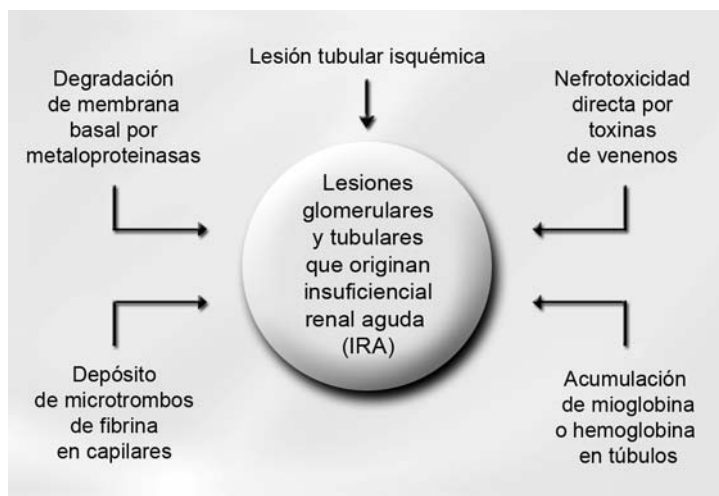
La hipotensión es una manifestación característica de los envenenamientos moderados y severos por serpientes de la familia Viperidae (3). Este efecto se debe, en buena medida, a la hipovolemia descrita. Además, venenos de especies de *Bothrops* sp. presentan en su composición los denominados "péptidos potenciadores de bradiquinina", que son inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina (72). Dichos péptidos, que sirvieron de base para la síntesis de potentes agentes antihipertensivos, como el captopril, pueden jugar un papel importante en la hipotensión en estos envenenamientos. El efecto hipotensor también puede deberse a la acción de mediadores endógenos liberados o sintetizados en el envenenamiento, como óxido nítrico, quininas, aminas vasoactivas y otros. Por otra parte, algunos venenos de vipéridos de otros continentes han mostrado tener un efecto cardiotoxico, como consecuencia de la liberación de TNF- α (73). Pese a que este efecto no se ha demostrado en venenos de vipéridos americanos, la posibilidad de que ocurra constituye una hipótesis interesante, sobre todo porque en envenenamientos severos inducidos por serpientes del género *Bothrops*, tanto a nivel experimental (74) como clínico (75), se ha demostrado un incremento en los niveles séricos de esta citoquina. Las alteraciones hemodinámicas en los envenenamientos por vipéridos causan una insuficiente perfusión tisular, lo cual se refleja en incrementos en la concentración de lactato y otras alteraciones metabólicas (76). La terapia de fluidos es uno de los elementos centrales en el manejo de estos envenenamientos.

Con frecuencia, en los envenenamientos por vipéridos se desarrolla insuficiencia renal aguda. Las acciones de dichos venenos sobre el funcionamiento y la estructura renales son diversas: a) Los problemas de perfusión, derivados de las alteraciones hemodinámicas descritas, originan isquemia renal que culmina con necrosis tubular aguda. b) Las metaloproteinasas del veneno degradan la membrana basal glomerular, generando hematuria y proteinuria. c) Se da una acción tóxica directa de componentes de venenos de vipéridos sobre células renales, demostrada *in vivo* e *in vitro*. Aunque estos componentes no han sido identificados sistemáticamente hay descripciones de toxinas con acción nefrotóxica directa. d) Cuando ocurre hemólisis intravascular o miotoxicidad importante, se acumulan hemoglobina y mioglobina en los túbulos renales, con el consecuente efecto tóxico sobre las células tubulares. Todas estas alteraciones son responsables de lesión celular a diversos niveles, la cual se manifiesta como necrosis cortical bilateral, lesión glomerular y necrosis tubular aguda (77,78). En la Figura 7 se resumen los posibles mecanismos de daño renal en envenenamientos por vipéridos.

Las alteraciones renales

Figura 7
Principales mecanismos mediante los cuales se postula que se origina la insuficiencia renal aguda en envenenamientos por serpientes de la familia Viperidae en América.



El caso de los envenenamientos por la cascabel sudamericana *Crotalus durissus terrificus* y por otras subespecies de *C. durissus* merece ser destacado. Estos envenenamientos se caracterizan por un efecto nefrotóxico muy importante, asociado con mioglobinuria. La acumulación de mioglobina en los túbulos renales es resultado de una severa rabdomiólisis por la acción de la crotoxina a nivel sistémico. La insuficiencia renal aguda es una de las principales causas de muerte en los envenenamientos severos por cascabel en Sudamérica (79).

Neurotoxicidad en envenenamientos por ciertas especies de cascabel

La gran mayoría de las especies de vipéridos en América inducen un cuadro fisiopatológico asociado con prominentes alteraciones locales y con sangrado sistémico, coagulopatía y alteraciones renales y hemodinámicas. Los venenos de ciertas especies de cascabel, tales como varias subespecies de *Crotalus durissus* en Sudamérica y algunas poblaciones de *C. scutulatus* en Norteamérica, inducen un cuadro clínico en el que no se desarrolla un cuadro patológico local importante. Por el contrario, en su composición estos venenos tienen altas concentraciones de un complejo dimérico constituido por una fosfolipasa A₂ y una molécula "chaperona", como ocurre con la crotoxina (80), la cual tiene un potente efecto neurotóxico y miotóxico. Estos envenenamientos se caracterizan por un efecto neurotóxico que puede ser severo, asociado con parálisis flácida de diversos músculos, incluyendo

parálisis respiratoria. La crotoxina y las neurotoxinas similares tienen una acción en el sistema nervioso periférico, a nivel presináptico, afectando la liberación de acetilcolina de la terminal presináptica y alterando la ultraestructura de la terminal (81). Este efecto presináptico de la crotoxina se asocia con destrucción de la terminal axonal. Ya fue discutido el efecto miotóxico de la crotoxina, que se relaciona con lesiones en la integridad de la membrana plasmática. Además de los efectos neurotóxico y miotóxico, con las consecuentes alteraciones renales ya descritas, producto de la acumulación de mioglobina, estos venenos poseen una serinproteínasa con actividad tipo trombina, la cual induce desfibrinación y altera los parámetros hemostáticos de laboratorio (82).

Por otra parte, algunos envenenamientos por *Lachesis muta* en Sudamérica se han caracterizado por un efecto de aparente estimulación del sistema nervioso autónomo parasimpático, que se caracteriza por bradicardia, hipotensión, diaforesis, cólicos, vómito y diarrea (83). Se desconoce cuáles toxinas son responsables de este efecto, el cual no se presenta en todos los casos de envenenamientos por *Lachesis* sp. (84). Este ejemplo ilustra lo complejo e interesante del fenómeno del envenenamiento ofídico, donde pueden darse diferencias inter e intraespecíficas en la composición de los venenos y en las manifestaciones fisiopatológicas de los envenenamientos. Aún estamos lejos de conocer los venenos de serpientes en toda su complejidad.

Los autores agradecen a sus colegas, alumnos y asistentes del Instituto Clodomiro Picado, así como a muchos colaboradores de diversos países latinoamericanos y de otras latitudes, por los esfuerzos compartidos en el estudio de los venenos de serpientes y en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para estos envenenamientos. Muchos de nuestros trabajos citados en este capítulo han sido financiados por la Vicerrectoría de Investigación (Universidad de Costa Rica), la International Foundation for Science (IFS), el Wellcome Trust y la red NeTropica.

Agradecimientos

Referencias

1. Fan, HW, Cardoso, JL. (1995) Clinical toxicology of snake bites in South America. In: Meier, J, White, J, (Eds.) Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons. CRC Press, Florida, pp. 667-688.
2. Gutiérrez, JM. (1995) Clinical toxicology of snakebite in Central America. In: Meier, J, White, J, (Eds.), Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons. CRC Press, Florida, pp. 645-665.
3. Warrell, DA. (2004) Snakebites in Central and South America: Epidemiology, clinical features, and clinical management. In: Campbell, JA, Lamar, WW, (Eds.) The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere, Comstock, Ithaca, pp. 709-761.
4. Norris, R. (2004) Venom poisoning by North American reptiles. In: Campbell, JA, Lamar, WW, (Eds.) The Venomous Reptiles of the Western Hemisphere, Vol II, Comstock, Ithaca, pp. 683-708.
5. Cardoso, JLC, Franca, FOS, Wen, FH, Málague, CMS, Haddad, V. (2003) Animais Peconhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapeutica dos Acidentes. Sarvier, Sao Paulo, 468 p.
6. Serrano, SM, Shannon, JD, Wang, D, Camargo, AC, Fox, J.W. (2005) A multifaceted analysis of viperid snake venoms by two-dimensional gel electrophoresis: an approach to understanding venom proteomics. *Proteomics* 5; 501-510.
7. Saravia, P, Rojas, E, Escalante, T, Arce, V, Chaves, E, Velásquez, R, Lomonte, B, Rojas, G, Gutiérrez, JM. (2001) The venom of *Bothrops asper* from Guatemala: toxic activities and neutralization by antivenoms. *Toxicon* 39; 401-405.
8. Gutiérrez, JM, Avila, C, Camacho, Z, Lomonte, B. (1990) Ontogenetic changes in the venom of the snake *Lachesis muta stenophrys* (bushmaster) from Costa Rica. *Toxicon* 28; 419-426.
9. Lomonte, B, Gené, JA, Gutiérrez, JM, Cerdas, L. (1983) Estudio comparativo de los venenos de serpiente cascabel (*Crotalus durissus durissus*) de ejemplares adultos y recién nacidos. *Toxicon* 21; 379-384.
10. Gutiérrez, JM, Dos Santos, MC, Furtado, MF, Rojas, G. (1991) Biochemical and pharmacological similarities between the venoms of newborn *Crotalus durissus durissus* and adult *Crotalus durissus terrificus* rattlesnakes. *Toxicon* 29; 1273-1277.
11. Teixeira, CFP, Landucci, ECT, Antunes, E, Chacur, M, Cury, Y. (2003a) Inflammatory effects of snake venom myotoxic phospholipases A₂. *Toxicon* 42; 947-962.
12. Trebien, H, Calixto, JB. (1989) Pharmacological evaluation of rat paw oedema induced by *Bothrops jararaca* venom. *Agents Actions* 26; 292-300.
13. Chaves, F, Barboza, M, Gutiérrez, JM. (1995) Pharmacological study of edema induced by venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo) in mice. *Toxicon* 33; 31-39.
14. Lomonte, B, Tarkowski, A, Hanson, LÅ. (1993) Host response to *Bothrops asper* snake venom: analysis of edema formation, inflammatory cells and cytokine release in a mouse model. *Inflammation* 17; 93-105.
15. Rucavado, A, Escalante, T, Teixeira CFP, Fernandes, CM, Díaz, C, Gutiérrez, JM. (2002) Increments in cytokines and matrix metalloproteinases in skeletal muscle after injection of tissue-damaging toxins from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Med. Inflamm.* 11; 121-128.
16. Gutiérrez, JM, León, G, Rojas, G, Lomonte, B, Rucavado, A, Chaves, F. (1998) Neutralization of local tissue damage induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon* 36; 1529-1538.
17. Farsky, SH, Walter, J, Costa-Cruz, M, Cury, Y, Teixeira, CF. (1997) Leukocyte response induced by *Bothrops jararaca* crude venom: *in vivo* and *in vitro* studies. *Toxicon* 35; 185-193.
18. Chacur, M, Picolo, G, Gutiérrez, JM, Teixeira, CFP, Cury, Y. (2001) Pharmacological modulation of hyperalgesia induced by *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom. *Toxicon* 39; 1173-1181.

19. Chacur, M, Milligan, ED, Sloan, EM, Wieseler-Frank, J, Barrientos, RM, Martin, D, Poole, S, Lomonte, B, Gutiérrez, JM, Maier, SF, Cury, Y. & Watkins, LR. (2004) Snake venom phospholipase A₂s (Asp49 and Lys49) induce mechanical allodynia upon peri-sciatic administration: involvement of spinal cord glia, proinflammatory cytokines and nitric oxide. *Pain* 108; 180-191.
20. Bjarnason, JB, Fox, JW. (1994) Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. *Pharmacol. Ther.* 62; 325-372.
21. Fox, JW, Serrano, SMT. (2005) Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 repolysin family of metalloproteinases. *Toxicon* 42; 915-931.
22. Gutiérrez, JM, Rucavado, A, Escalante, T, Díaz, C. (2005) Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon* 45; 997-1011.
23. Ownby, CL, Bjarnason, JB, Tu, AT. (1978) Hemorrhagic toxins from rattlesnake (*Crotalus atrox*) venom. Pathogenesis of hemorrhage induced by three purified toxins. *Am J Pathol* 93, 201-218.
24. Moreira, L, Borkow, G, Ovadia, M, Gutiérrez, JM. (1994) Pathological changes induced by BaH1, a hemorrhagic proteinase isolated from *Bothrops asper* (terciopelo) snake venom, on mouse capillary blood vessels. *Toxicon* 32; 977-987.
25. Rucavado, A, Núñez, J, Gutiérrez, JM. (1998) Blister formation and skin damage induced by BaP1, a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Int. J. Exp. Pathol.* 79; 245-254.
26. Gutiérrez, J, Lomonte, B. (1995) Phospholipase A₂ myotoxins from *Bothrops* snake venoms. *Toxicon* 33; 1405-1424.
27. Gutiérrez, JM, Lomonte, B. (2003) Efectos locales en el envenenamiento ofídico en América Latina. En: Cardoso, JLC, Franca, FOS, Wen, FH, Málaque, CMS, Daddad, V. (Eds.) *Animais Peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*. Sarvier, Sao Paulo, pp 310-323.
28. Lomonte, B, Angulo, Y, Calderón, L. (2003) An overview of Lysine-49 phospholipase A₂ myotoxins from crotalid snake venoms and their structural determinants of myotoxic action. *Toxicon* 42; 885-901.
29. Gutiérrez, JM, Ownby, CL, Odell, GV. (1984) Pathogenesis of myonecrosis induced by crude venom and a myotoxin of *Bothrops asper*. *Exp. Mol. Pathol.* 40; 367-379.
30. Gutiérrez, JM, Ownby, CL. (2003) Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A₂: insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. *Toxicon* 42, 915-931.
31. Gopalakrishnakone, P, Dempster, DW, Hawgood, BJ, Elder, HY. (1984) Cellular and mitochondrial changes induced in the structure of murine skeletal muscle by crotoxin, a neurotoxic phospholipase A₂ complex. *Toxicon* 22; 85-98.
32. Azevedo-Marques, MM, Cupo, P, Coimbra, TM, Hering, SE, Rossi, MA, Laure, CJ. (1985) Myonecrosis, myoglobinuria and acute renal failure induced by South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) envenomation in Brazil. *Toxicon* 23; 631-636.
33. Ownby, CL, Cameron, D, Tu, AT. (1976) Isolation of myotoxin components from rattlesnake (*Crotalus viridis viridis*) venom. Electron microscopic analysis of muscle damage. *Am J Pathol* 85; 149-166.
34. Gutiérrez, JM, Romero, M, Núñez, J, Chaves, F, Borkow, G, Ovadia, M. (1995) Skeletal muscle necrosis and regeneration after injection of BaH1, a hemorrhagic metalloproteinase isolated from the venom of the snake *Bothrops asper* (terciopelo). *Exp Mol Pathol* 62; 28-41.
35. Homma, M, Tu, AT. (1971) Morphology of local tissue damage in experimental snake envenomation. *Br. J. Exp. Pathol.* 52; 538-542.

36. Queiroz, LS, Santo-Neto, H, Assakura, MT, Reichl, AP, Mandelbaum, FR. (1985) Pathological changes in muscle caused by haemorrhagic and proteolytic factors from *Bothrops jararaca* snake venom. *Toxicon* 23; 341-345.
37. Moura-da-Silva, AM, Laing, GD, Paine, MJ, Dennison, JMTJ, Politi, V, Crampton, JM, Theakston, RDG. (1996) Processing of pro-tumor necrosis factor- α by venom metalloproteinases: a hypothesis explaining local tissue damage following snake bite. *Eur. J. Immunol.* 26; 2000-2005.
38. Laing, GD, Clissa, PB, Theakston, RDG, Moura-da-Silva, AM, Taylor, MJ. (2003) Inflammatory pathogenesis of snake venom metalloproteinase-induced skin necrosis. *Eur. J. Immunol.* 33; 3458-3463.
39. Teixeira, CFP, Zamunér, SR, Zuliani, JP, Fernandes, CM, Cruz-Hofling, MA, Fernandes, I, Chaves, F, Gutiérrez, JM. (2003b) Neutrophils do not contribute to local tissue damage, but play a key role in skeletal muscle regeneration, in mice injected with *Bothrops asper* snake venom. *Muscle & Nerve* 28; 449-459.
40. Chaves, F, Teixeira, CFP, Gutiérrez, JM. (2005) Role of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom: an experimental assessment in mice. *Toxicon* 45; 171-178.
41. Warrell, DA. (1992) The global problem of snakebite: its prevention and treatment. In: Gopalakrishnakone, P, Tan, CK, (Eds.) Recent Advances in Toxinology research, Vol 1. National University of Singapore, Singapore, pp. 121-153.
42. Lomonte, B, Lundgren, J, Johansson, B, Bagge, U. (1994) The dynamics of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom and myotoxin II on the mouse cremaster muscle: an intravital and electron microscopic study. *Toxicon* 32; 41-55.
43. Battellino, C, Piazza, R, da Silva, AMM, Cury, Y, Farsky, SHP. (2003) Assessment of efficacy of bothropic antivenom therapy on microcirculatory effects induced by *Bothrops jararaca* snake venom. *Toxicon* 41; 583-593.
44. Gutiérrez, JM, León, G, Lomonte, B. (2003) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clin. Pharmacokin.* 42; 721-741.
45. Escalante, T, Franceschi, A, Rucavado, A, Gutiérrez, JM. (2000) Effectiveness of batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, in neutralizing local tissue damage induced by BaP1, a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*. *Biochem Pharmacol* 60; 269-274.
46. Murakami, M, Arruda, EZ, Melo, PA, Martinez, AB, Lomonte, B, Gutiérrez, JM, Arni, RK. (2005) Inhibition of myotoxic activity of *Bothrops asper* myotoxin II by the anti-trypsin drug suramin. *J Mol Biol* 350; 416-426.
47. Cardoso, JLC, Fan, HW, Franca, FOS, Jorge, MT, Leite, RP, Nishioka, SA, Avila, A, Sano-Martins, IS, Tomy, SC, Santoro, ML, Chudzinski, AM, Castro, SCB, Kamiguti, AS, Kelen, EMA, Hirata, MH, Mirandola, RMS, Theakston, RDG, Warrell, DA. (1993) Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in Sao Paulo, Brazil. *Q J Med* 86; 315-325.
48. Otero, R, Gutiérrez, J, Mesa, MB, Duque, E, Rodríguez, O, Arango, JL, Gómez, F, Toro, A, Cano, F, Rodríguez, LM, Caro, E, Martínez, J, Cornejo, W, Gómez, LM, Uribe, FL, Cárdenas, S, Núñez, V, Díaz, A. (2002) Complications of *Bothrops*, *Porthidium*, and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon* 40; 1107-1114.
49. Escalante, T, Núñez, J, Moura-da-Silva, AM, Rucavado, A, Theakston, RDG, Gutiérrez, JM. (2003) Pulmonary hemorrhage induced by jararagin, a metalloproteinase from *Bothrops jararaca* venom. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 193; 17-28.
50. Escalante, T, Rucavado, A, Kamiguti, AS, Theakston, RDG, Gutiérrez, JM. (2004) *Bothrops asper* metalloproteinase BaP1 is inhibited by α_2 -macroglobulin and mouse

serum and does not induce systemic hemorrhage or coagulopathy. *Toxicon* 43; 213-217.

51. Markland, FS. (1998) Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon* 36; 1749-1800.
52. White, J. (2005) Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon* 45; 951-967.
53. Hofmann, H, Bon, C. (1987) Blood coagulation induced by the venom of *Bothrops atrox*. I. Identification, purification, and properties of a prothrombin activator. *Biochemistry* 26; 772-780.
54. Silva, MB, Schattner, M, Ramos, CR, Junqueira-de-Azevedo, IL, Guarnieri, MC, Lazzari, MA, Sampaio, CA, Pozner, RG, Ventura, JS, Ho, PL, Chudzinski-Tavassi, AM. (2003) A prothrombin activator from *Bothrops erythromelas* snake venom: characterization and molecular cloning. *Biochem. J.* 369; 129-139.
55. Loria, GD, Rucavado, A, Kamiguti, AS, Theakston, RDG., Fox, JW, Alape, A, Gutiérrez, JM. (2003) Characterization of 'basparin A', a prothrombin-activating metalloproteinase, from the venom of the snake *Bothrops asper* that inhibits platelet aggregation and induces defibrination and thrombosis. *Arch. Biochem. Biophys.* 418; 13-24.
56. Santoro, ML, Sano-Martins, IS. (2004) Platelet dysfunction during *Bothrops jararaca* snake envenomation in rabbits. *Thromb. Haemost.* 92; 369-383.
57. Rucavado, A, Soto, M, Escalante, T, Loria, GD, Arni, R, Gutiérrez, JM. (2005) Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by *Bothrops asper* snake venom: toxins involved and their contribution to metalloproteinase-induced pulmonary hemorrhage. *Thromb. Haemost.* 94; 123-131.
58. (58) Thomas, L, Tyburn, B, and the Research Group of Snake Bite in Martinique (1996) *Bothrops lanceolatus* bites in Martinique: Clinical aspects and treatment. In: Bon, C, Goyffon, M, (Eds.) *Envenomings and Their Treatments*. Fondation Marcel Mérieux, Lyon, pp. 255-265.
59. Sano-Martins, IS, Santoro, ML. (2003) Distúrbios hemostáticos em envenenamentos por animais peçonhentos no Brasil. In: Cardoso, JLC, Franca, FOS, Wen, FH, Málaque, CMS, Haddad, V, (Eds.) *Animais Peçonhentos no Brasil*. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes. Sarvier, Sao Paulo, pp. 289-309.
60. Rucavado, A, Soto, M, Kamiguti, AS, Theakston, RDG, Fox, JW, Escalante, T, Gutiérrez, JM. (2001) Characterization of aspercetina, a platelet aggregating component from the venom of the snake *Bothrops asper* which induces thrombocytopenia and potentiates metalloproteinase-induced hemorrhage. *Thromb Haemost.* 85; 710-715.
61. Lu, Q, Navdaev, A, Clemetson, JM, Clemetson, KJ. (2005) Snake venom C-type lectins interacting with platelet receptors. Structure-function relationships and effects on haemostasis. *Toxicon* 45; 1089-1098.
62. Sanders, WE, Read, MS, Reddick, RL, Garri, JB, Brinkhous, KM. (1988) Thrombotic thrombocytopenia with von Willebrand factor deficiency induced by botrocetin. An animal model. *Lab. Invest.* 59; 443-452.
63. Kamiguti, AS, Theakston, RDG, Desmond, H, Hutton, RA. (1991) Systemic haemorrhage in rats induced by a haemorrhagic fraction from *Bothrops jararaca* venom. *Toxicon* 29; 1097-1105.
64. Sano-Martins, IS, Santoro, ML, Castro, SCB, Fan, HW, Cardoso, JLC, Theakston, RDG. (1997) Platelet aggregation in patients bitten by the Brazilian snake *Bothrops jararaca*. *Thromb Res* 87; 183-195.
65. Calvete, JJ, Marcinkiewicz, C, Monleón, D, Esteve, V, Celda, B, Juárez, P, Sanz, L. (2005) Snake venom disintegrins: evolution of structure and function. *Toxicon* 45; 1063-1074.
66. Kamiguti, AS, Hay, CRM, Zuzel, M. (1996) Inhibition of collagen-induced platelet aggregation as the result of cleavage of $\alpha_2\beta_1$ -integrin by the snake venom metalloproteinase jararhagin. *Biochem. J.* 320; 635-641.

67. Moura-da-Silva, AM, Línica, A, Della-Casa, MS, Kamiguti, AS, Ho, PL, Crampton, JM, Theakston, RDG. (1999) Jararhagin ECD-containing disintegrin domain: expression in *Escherichia coli* and inhibition of the platelet-collagen interaction. *Arch. Biochem. Biophys.* 369; 295-301.
68. Morita, T. (2005) Structures and functions of snake venos CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant-, procoagulant-, and plateletg-modulating activities. *Toxicon* 45; 1099-1114.
69. Kini, RM, Evans, HJ. (1997) Effects of phospholipase A₂ enzymes on platelet aggregation. In: Kini, RM., Ed., *Venom Phospholipase A₂ Enzymes. Structure, Function and Mechanism*. Wiley, Chichester, pp. 369-387.
70. Polgar, J, Clemetson, JM, Kehrel, BE, Wiedermann, EM, Wells, TN, Clemetson, KJ. (1997) Platelet activation and signal transduction by convulxin, a C-type lectin from *Crotalus durissus terrificus* (tropical rattlesnake) venom via the p62/GPVI collagen receptor. *J. Biol. Chem.* 272; 13576-13583.
71. Otero, R, Gutiérrez, JM, Núñez, V, Robles, A, Estrada, R, Segura, E, Toro, MF, García, ME, Díaz, A, Ramírez, EC, Gómez, G, Castañeda, J, Moreno, ME, the regional group on antivenom therapy research (1996) A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by *Bothrops atrox* in Colombia. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 90; 696-700.
72. Hayashi, MAF, Camargo, ACM. (2005) The bradykinin-potentiating peptides from venom gland and brain of *Bothrops jararaca* contain highly site specific inhibitors of the somatic angiotensin-converting enzyme. *Toxicon* 45; 1163-1170.
73. Szold, O, Ben-Abraham, R, Frolkis, I, Sorkine, M, Sorkine, P. (2003) Tumor necrosis factor as a mediator of cardiac toxicity following snake envenomation. *Crit Care Med* 31; 1449-1453.
74. Petricevich, VL, Teixeira, CFP, Tambourgi, DV, Gutiérrez, JM. (2000) Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with *Bothrops asper* and *Bothrops jararaca* snake venoms. *Toxicon* 38; 1253-1266.
75. Avila-Agüero, ML, París, MM, Hu, S, Peterson, PK, Gutiérrez, JM, Lomonte, B, Faingezicht, I, The snakebite study group (2001) Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Ped. Emerg. Care* 17; 425-429.
76. Carlson, RW, Schaeffer, RC, Whigham, H, Michaels, S, Russell, FE, Weil, MH. (1975) Rattlesnake venom shock in the rat: development of a method. *Am. J. Physiol.* 229; 1668-1674.
77. Amaral, CFS, Da-Silva, OA, Godoy, P, Miranda, D. (1985) Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon* 23; 877-885.
78. Boer-Lima, PA, Montijo, JAR, Cruz-Hofling, MA. (1999) Histologic and functional renal alterations caused by *Bothrops moojeni* snake venom in rats. *A. J. Trop. Med. Hyg.* 61; 698-706.
79. Azevedo-Marques, MM, Hering, SE, Cupo, P. (2003) Acidente crotálico. In: Cardoso, JLC, Franca, FOS, Wen, FH, Málaque, CMS, Haddad, V, (Eds.) *Animais Peconhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*. Sarvier, Sao Paulo, pp. 91-98.
80. Bon, C. (1997) Multicomponent neurotoxic phospholipases A₂. In: Kini, R.M., Ed., *Venom Phospholipase A₂ Enzymes: Structure, Function and Mechanism*. Wiley, Chichester, pp. 269-285.
81. Gopalakrishnakone, P, Hawgood, BJ. (1984) Morphological changes induced by crotoxin in murine nerve and neuromuscular junction. *Toxicon* 22; 791-804.
82. Sano-Martins, IS, Tomy, SC, Campolina, D, Dias, MB, Castro, SCB, Sousa-e-Silva, MCC, Amaral, CFS, Rezende, NA, Kamiguti, AS, Warrell, DA, Theakston, RDG. (2001) Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming in humans by the South American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil. *Q. J. Med.* 94; 551-559.

83. Málaque, CMS, Franca, FOS. (2003) Acidente laquético. In: Cardoso, JLC, Franca, FOS, Wen, FH, Málaque, CMS, Haddad, V, (Eds.) Animais Peconhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapeutica dos Acidentes. Sarvier, Sao Paulo, pp. 87-90
84. Bolaños, R, Rojas, O, Ulloa, CE. (1982) Aspectos biomédicos de cuatro casos de mordedura de serpiente por *Lachesis muta* (Ophidia: Viperidae) en Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 30; 53-58.
85. Núñez, CE, Angulo, Y, Lomonte, B. (2001) Identification of the myotoxic site of the Lys49 phospholipase A₂ from *Agkistrodon piscivorus piscivorus* snake venom: synthetic C-terminal peptides from Lys49, but not from Asp49 myotoxins, exert membrane-damaging activities. *Toxicon* 39; 1587-1594.

Epidemiología, clínica y terapéutica del envenenamiento ofídico en Colombia

Rafael Otero-Patiño
MD Pediatra Toxinólogo

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia

Autor de correspondencia:

Rafael Otero-Patiño

Calle 7 A Sur núm. 35-55, Apto 505

Medellín, Colombia

Teléfono: 57-4-2685062

Dirección electrónica: rafaotero@une.net.co

Por el relieve de su suelo y la diversidad de sus bosques, Colombia posee cinco grandes regiones naturales: 1) Caribe, con predominio de bosque semiseco tropical; 2) Pacífica, donde está la selva húmeda tropical; 3) Andina, que posee todos los pisos térmicos, hasta altitudes de 5 000 metros sobre el nivel del mar (msnm); 4) Orinoquía, con preponderancia de sabanas de bosque semiseco tropical; y 5) Amazonia, con franco predominio de selva húmeda tropical. Su territorio tiene un área de 1 138 000 km² y una población de 44 millones de habitantes, 95% de los cuales habita en las tres primeras regiones naturales, que constituyen 45% del territorio nacional (Figura 1). El área incluye también el territorio insular de San Andrés y Providencia (46 km²), desprovisto de serpientes venenosas (1,2,3,4).

Biología y epidemiología

Figura 1
Regiones naturales de
Colombia.



Antes de octubre de 2004 no existía un sistema de vigilancia epidemiológica (SIVIGILA) en accidentes por animales ponzoñosos en Colombia. Sin embargo, según informes de investigadores y estadísticas oficiales parciales (Minsalud, DSSA, DSS Chocó) de los últimos 20 años, anualmente se registran en promedio $2\,675 \pm 333$ accidentes ofídicos, de los cuales 600 a 700 (25%) ocurren en Antioquia y Chocó (zona norooccidental), para una tasa de incidencia global de 6/100 000 habitantes/año, para el país, y una tasa de incidencia ajustada de 38/100 000 habitantes rurales/año, para áreas rurales de Antioquia y Chocó (5,6,7,8,9,10,11,12). Esta incidencia se ha mantenido durante la década actual.

Para Colombia se han descrito 10 familias de serpientes que agrupan 70 géneros, 246 especies (47 venenosas) y 290 taxones (1,2,13). De las mordeduras, 90 a 95% son provocadas por especies de los géneros *Bothrops* (cuatro especies), *Porthidium* (dos especies), *Bothriechis* (cuatro especies), *Bothriopsis* (tres especies) y *Bothrocophias* (cuatro especies: Viperidae, Crotalinae, víboras de fosa, –anteriormente consideradas del género *Bothrops*–), serpientes que habitan en el bosque húmedo tropical (0 a 950 msnm) y subtropical (950 a 2 500 msnm); son raras las mordeduras por *Lachesis* spp. (dos especies) (Viperidae, verrugoso; 2%). Las mordeduras por *Micrurus* spp. (23 especies) (Elapidae, corales) también son poco frecuentes (1.0%), lo mismo que las mordeduras por *Crotalus durissus* (una especie) (Viperidae, Crotalinae, cascabel) (1.0%) en las regiones donde existe bosque seco o semiseco tropical. No existen reportes de envenenamientos por *Leptomicrurus* (tres especies) y *Pelamis platurus* (serpiente marina) en los últimos 40 años, aunque el 31 de mayo de 2004 hubo un pequeño incidente sin consecuencias en Bahía Solano, Chocó: un niño pescador de 12 años sufrió un rasguño en un dedo, con un colmillo, al retirarle a la serpiente el anzuelo que la capturó. Adicionalmente, Campbell y Lamar (3) reportaron en su obra un caso fatal que ocurrió en Guapi (Cauca) en 1962. Otro 5 a 6% son mordeduras por serpientes aglifas (Boidae y Colubridae) y opistoglifas (Colubridae) (1,2,3,5,8,9,14,15,16,17,18).

En las regiones Andina y Pacífica, los accidentes bothrópicos (siguiendo la antigua denominación) son producidos, en su mayoría (50 a 70%), por *B. asper* (mapaná, equis, cuatronarices, Figura 2), seguidos por *P. nasutum* y *P. lansbergii* (patoco, patoquilla, veinticuatro, pica-jopo, figuras 3 y 4) (15 a 30%), *Bothrops*

Figura 2

Bothrops asper

(mapaná, equis, boquidorá).

Distribución hasta
1200 msnm, en bosque
húmedo tropical y subtropical
de las regiones Andina,
Caribe y Pacífica.

Foto: R. Otero.



Figura 3

Porthidium nasutum

(patoco, patoquilla,
veinticuatro).

Distribución hasta
1400 msnm, en bosque
húmedo tropical y subtropical
de la región Pacífica,
en el valle medio del Río
Magdalena y en el
noroccidente colombiano
(Antioquia y Córdoba).

Foto: R. Otero.

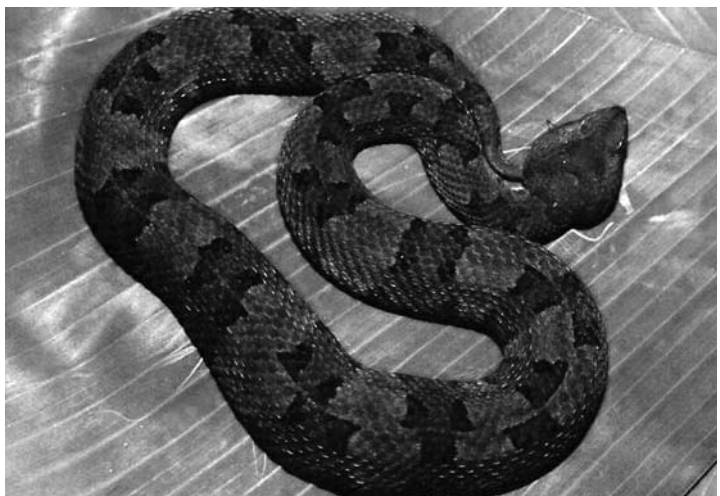




Figura 4

Porthidium lansbergii
(patoco).

Distribución hasta 1400 msnm, en bosque húmedo tropical y subtropical de la región Caribe, Santanderes, Oriente de Antioquia, Urabá y Darién chocoano. Foto: R. Otero.



Figura 5

Bothrops punctatus
(rabo de chucha, mapaná tigre, flecha).

Distribución hasta 1200 msnm, en bosque húmedo tropical y subtropical de la región Pacífica y noroccidente colombiano en Antioquia y Córdoba.

Foto: R. Otero.

Figura 6

Bothriechis schlegelii
(víbora cabeza de candado,
víbora de tierra fría).

Distribución hasta
2600 msnm, más abundante en
el bosque húmedo subtropical
(950-2500 msnm), en la región
Pacífica, Andina y en las
serranías costeras del Darién
(Chocó) y Abibe (Antioquia),
es decir, en la región Caribe de
Antioquia y Chocó.

Foto: R. Otero.



Figura 7

Lachesis spp.
(Verrugoso/a).

Distribución hasta
1200 msnm, en el bosque
húmedo tropical y
subtropical de las regiones
Andina, Pacífica y Caribe
(*Lachesis acrochorda*);
en la Orinoquia y
Amazonia (*Lachesis muta*).

Foto: R. Otero.





Figura 8

Micrurus mipartitus

(Coral rabo de ají,
grupo bicolor).

Distribución hasta
2200 msnm, en el bosque
húmedo tropical y
subtropical de las regiones
Andina, Caribe y Pacífica.

Foto: Cortesía Dr. D. Warrell.



Figura 9

Micrurus dumerilii

(Coral clave RANA,
grupo monadal).

Distribución hasta
1800 msnm, en las regiones
Andina, Caribe y Pacífica.

Foto: R. Otero.

Figura 10A

Micrurus nigrocinctus

(Coral clave RANA,
grupo monadal).

Distribución hasta
950 msnm, en el bosque
húmedo tropical de la región
Caribe en Antioquia (Urabá),
Córdoba (Alto Sinú) y
Chocó (Darién).

Foto: R. Otero.



Figura 10B

Micrurus ancoralis

(Coral del Pacífico,
de anillos negros en ternas).

Distribución hasta
950 msnm, en el bosque
húmedo tropical de la región
Pacífica, en Urabá y Magdale-
na Medio de Antioquia
(Cañón del Río Claro).

Foto: R. Otero.





Figura 11

Crotalus durissus cumanensis (Cascabel).

Distribución hasta 1200 msnm en el bosque seco y semiseco tropical de la región Caribe (con excepción de Antioquia y Chocó), en el valle del Alto Magdalena (Tolima, Huila, Cundinamarca) y en las sabanas de la Orinoquia y norte de la Amazonia (Caquetá).

Foto: Cortesía Dr. D. Warrell.



Figura 12

Micrurus dissoleucus (Coral de la Costa, de anillos negros en ternas).

Distribución hasta 1000 msnm, en el bosque húmedo y semiseco tropical de la región Caribe (con excepción de Antioquia y Chocó) y en los Santanderes.

Foto: R. Otero.

punctatus (rabo de chucha, mapaná tigre, Figura 5) (6%) y *Bothriechis schlegelii* (víbora de tierra fría, cabeza de candado, víbora de pestaña, Figura 6) (5%); son menos frecuentes los accidentes causados por *Bothrocophias microphthalmus* (mapaná, equis colorada), y éstos ocurren en el área que sigue la cordillera oriental, desde Boyacá hasta el macizo colombiano en el departamento del Cauca. Otro 2% de las mordeduras son por *L. acrochorda* (3,8) en zonas de bosque húmedo tropical (Figura 7). Los accidentes por corales generalmente son por *M. mipartitus* (coral rabo de ají o cabeza de chocho, Figura 8) y por *M. dumerilii* (coral con anillos de colores, siguiendo la nemotecnia "RANA" acorde con la secuencia de los mismos = rojo - amarillo o blanco - negro - amarillo o blanco, Figura 9); son excepcionales las mordeduras por *M. nigrocinctus* (Figura 10A) y por *M. ancoralis* (coral con anillos negros en ternas, Figura 10B). No obstante la presencia de *C. durissus cumanensis* en el valle del Alto Magdalena, en Tolima, Huila y Cundinamarca, en zonas de bosque semiseco tropical, las mordeduras por cascabel (Figura 11) son poco frecuentes en condiciones naturales (1%); suelen ocurrir en quienes manipulan estos ofidios, los popularmente llamados "culebreros" (6,7,8, 9,14).

Figura 13

Bothrops atrox

(Cuatronarices, jergón).

Distribución hasta

1200 msnm, en el bosque

húmedo tropical de la

Orinoquia y la Amazonia.

Foto: Cortesía Dr. D. Warrell.



En la región Caribe, las especies de mayor importancia epidemiológica son *B. asper* (mapaná, boquidorá) (70%), *P. lansbergii* (patoco, Figura 4) (15 a 30%) y *Micrurus dissoleucus* (coral con anillos negros en ternas, separados por anillos blancos, y en los extremos de cada terna se encuentran los anillos rojos, Figura 12). Con excepción del departamento del Atlántico, en que la incidencia es mayor, el accidente crotálico (por cascabel) es poco frecuente (1%); no obstante, la presencia de este reptil en zonas de bosque seco o semiseco tropical de todos los departamentos del litoral Caribe, con excepción de Antioquia y Chocó, que poseen bosque húmedo tropical en dicho litoral (2,3,8,19,20).

En la Orinoquia, además del polimorfismo y de las similitudes de ambas especies, se reconoce que *B. asper* es una especie simpátrica con *B. atrox* (cuatronarices, Figura 13) en los departamentos de Arauca y Casanare (2); éstas son las dos especies de mayor impacto en mordeduras. Las serpientes corales de amplia distribución en esta región son *Micrurus isozenus*, *M. spixii* y *M. lemniscatus* (3,16) (Figura 14), corales de anillos negros en ternas, pero sus accidentes, lo mismo que los ocasionados por *C. durissus* (cascabel), son de baja ocurrencia.

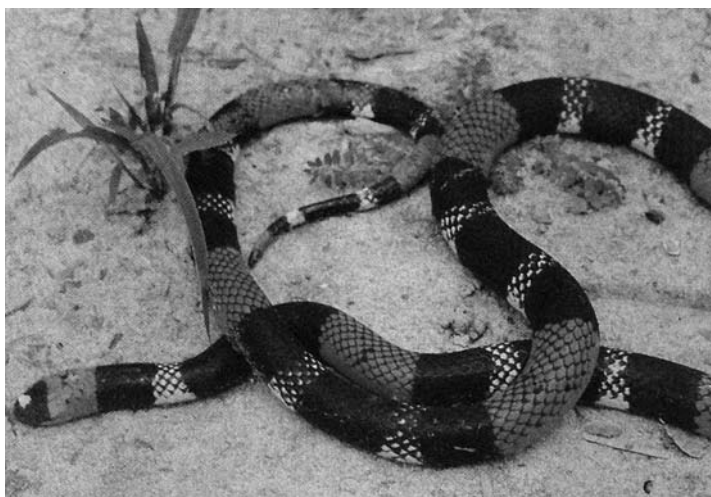


Figura 14

Micrurus lemniscatus
(Coral, de anillos negros
en ternas).

Distribución hasta
950 msnm, en la Orinoquia
y en la Amazonia.

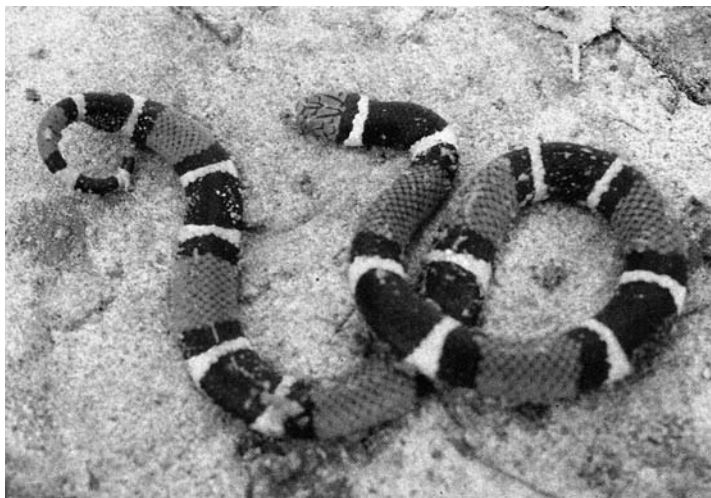
Foto: Cortesía Dr. J.J.
Silva-Haad.

Figura 15

Micrurus surinamensis;
(Coral, de anillos negros
en ternas).

Distribución hasta 1000 msnm,
en la Orinoquia y en la
Amazonia.

Foto: Cortesía Dr. J.J.
Silva-Haad.



En la Amazonia, *B. atrox* (70 a 90%) más conocida como jergón o jararaca, *Bothriopsis bilineata* (lora), *Bothrops castelnaudi* y *L. muta* (surucucú, verrugoso, piña, shushupe; 2%), son las especies que causan la mayoría de los accidentes ofídicos. Las corales *M. lemniscatus*, *M. spixii* y *M. surinamensis* (Figura 15), causan 1% de las mordeduras (5,12,15,16). Por lo anterior, puede afirmarse que la biología del ofidismo en Colombia es variable de acuerdo con la región natural.

El mayor número de mordeduras se presenta en el grupo de 15 a 44 años (52.9%), seguido por el grupo de escolares entre los cinco y los 14 años (25%), y el grupo de 45 a 59 años; el grupo total de niños está representado por 31%, con límites de edad entre ocho meses y 14 años. Más de la mitad (52.1%) se presenta mientras la víctima está en terreno enmalezado tipo rastrojo (27.9%) y en cultivos (24.2%); 11.5% en potreros; 13.9% en la propia vivienda de la víctima, bien sea en el patio de la casa (8.2%) o en su interior (5.7%); 4.1% en la orilla de un río o una quebrada y 8% en los caminos. De las mordeduras, 71% ocurren en las extremidades inferiores. Indudablemente, el accidente ofídico está ligado con el trabajo en el campo y en las cuencas hidrográficas (agricultura, ganadería, minería, pesca, etcétera) (5,8,9).

Transcurridos ya 115 años desde el descubrimiento de la seroterapia antiofídica (21), los antivenenos aún no se encuentran disponibles en todos los hospitales y menos todavía en los lugares apartados donde ocurren los accidentes. La crisis de los antivenenos en Colombia comprende diferentes aspectos, que tienen que ver con la tecnología, la calidad, la cantidad y la distribución de los productos (9,10,11,22,23,24); tampoco se producen antivenenos adecuados para accidentes por especies de *Micrurus* de las cinco regiones naturales. Si a lo anterior se agregan las dificultades geográficas, socioeconómicas y de orden público, que dificultan el traslado oportuno de las víctimas hacia los hospitales, así como factores etnoantropológicos, encontraremos las causas del arraigo de las prácticas de medicina tradicional en el país. Por ello, al menos 50% de los pacientes recibe estos tratamientos tradicionales y acude al hospital 6 o más horas después del accidente, con riesgo de complicaciones y de muerte; o algunos pacientes son tratados totalmente por los chamanes o curanderos, con mezclas de plantas medicinales, productos químicos, métodos físicos y rezos (8,9,10,24,25,26,27,28).

Si a lo antes expuesto se le añaden factores de riesgo, en relación con el ofidio agresor, tales como la especie, el tamaño, la capacidad de inoculación de veneno, las variaciones ontogénicas del mismo y el sexo; las hembras de *B. asper* alcanzan mayor talla y peso que los machos y producen mayor cantidad de veneno (11,14,29,30); en relación con la víctima, tales como la edad, parte del cuerpo mordida, condiciones previas de salud; y, en tercer lugar, por la carencia de políticas de salud claras y coherentes en materia de promoción, prevención, atención y rehabilitación de estos accidentes, se comprenderá por qué la mortalidad por accidente bothrópico sigue siendo alta (5 a 8.9%), así como la proporción de pacientes con secuelas (6 a 10%) (8,9). Prácticamente no ocurren muertes cuando los pacientes reciben la seroterapia específica en las primeras 2 horas. En concordancia, todos los fallecimientos y las secuelas están relacionados con la iniciación del tratamiento específico después de 2 horas de la mordedura (RR = 2.5), y este tiempo se constituye en un factor crítico para la ocurrencia de insuficiencia renal aguda (IRA) y hemorragia del sistema nervioso central (SNC) en accidente bothrópico ($P = 0.02$). También hay asociación estadísticamente significativa entre mordedura por un espécimen adulto (> 1 m) de *B. asper* y la presencia de necrosis local ($P < 0.001$) (11).

Clínica del envenenamiento bothrópico

Los hallazgos clínicos de este envenenamiento son similares en Centroamérica y Sudamérica, con algunas diferencias intra e interespecíficas (19,25,31). Incluyen edema (95%), signo clásico del envenenamiento local, detectable tan temprano como 5 minutos después de la mordedura; hemorragia local (34%), evidente como sangrado activo o equimosis en los primeros 5 a 30 minutos; flictenas (12%), mionecrosis y dermonecrosis (10%), aparentes sólo de 6 a 8 horas después de la mordedura; desfibrinación (60-70%), signo clásico del envenenamiento sistémico, detectable usualmente en 30 a 60 min (20,29); trombocitopenia (30 a 35%), gingivorragia (25 a 30%), hematuria (25 a 30%), hipotensión (10 a 14%) y otras hemorragias, tales como hematemesis, epistaxis, enterorragia, hemorragia vaginal, del SNC, por heridas recientes o por sitios de venopunción (8,14,29,32,33,34).

Se debe recordar que las mordeduras provocadas por ejemplares neonatos o juveniles (≤ 50 cm) de *B. asper* y *B. jararaca* pueden ocasionar intensa desfibrinación y hemorragias, aun con

niveles circulantes de veneno relativamente bajos (ELISA), lo cual puede explicarse por cambios ontogénicos del veneno (25,30,35). Adicionalmente, hemos atendido pacientes con insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda secundaria a accidentes provocados por ejemplares juveniles de *B. asper* (36).

La intensidad y extensión del edema y la presencia de necrosis definen el grado de envenenamiento local. El trastorno de la coagulación, las hemorragias y la presencia de complicaciones que amenazan la vida definen el grado de envenenamiento sistémico (Tabla 1, figuras 16 y 17). No obstante, la clasificación de la intensidad del envenenamiento aquí descrita tiene una validez temporal, porque el envenenamiento es un proceso dinámico que puede progresar (en 10 a 15% de los casos) después del inicio de la seroterapia (24,25,26,29,36).

Tabla 1
Clasificación del envenenamiento bothrópico y tratamiento específico (5,8,14,20,29,43,45,83,94)

Tipo de envenenamiento	Local	Sistémico	Dosis inicial Antiveneno polivalente líquido / liofilizado o monovalente antiofídico
No	Dolor leve, ausencia de hemorragias y de edema	Signos vitales normales, coagulación normal.	Observe al paciente mínimo 6 h. Repita prueba de coagulación.
Leve	Edema en 1 o 2 segmentos (pie y pierna, por ejemplo), aumento de circunferencia < 4 cm, equimosis, hemorragia escasa en el sitio de la mordedura, usualmente no hay ampollas (flictenas), no hay necrosis	No hay hemorragia sistémica, coagulación normal o alterada.	Neutralice mínimo 100 mg de veneno (2 o 4 frascos de antiveneno)*.
Moderado	Edema en 2-3 segmentos, aumento de la circunferencia de la extremidad > 4 cm, hemorragia local activa, a veces ampollas escasas, no hay necrosis	Gingivorragia, hematuria, sangrado por heridas recientes o grandes equimosis en sitios de venopunción, sin compromiso hemodinámico; sangre incoagulable.	Neutralice mínimo 200 mg de veneno (4 u 8 frascos de antiveneno)*

Tipo de envenenamiento	Local	Sistémico	Dosis inicial Antiveneno polivalente líquido / liofilizado o monovalente antiofídico
Grave	Edema de toda la extremidad y se extiende al tronco, hemorragia local activa, abundantes ampollas, necrosis superficial y profunda. Algunos autores catalogan como graves las mordeduras en cabeza, cuello y genitales; así mismo, toda mordedura por una <i>B. asper</i> o <i>B. atrox</i> adulta (> 1 m) con consulta en las primeras 2 h, debe tratarse inicialmente como si llegara a ser grave por la asociación frecuente con necrosis	Sangre incoagulable, hipotensión o choque, o síndrome hemorrágico múltiple, o CID, o hemorragia en SNC, o insuficiencia renal aguda, o falla multisistémica	Neutralice mínimo 300 mg de veneno (6 o 12 frascos de antiveneno)*

* 2, 4 o 6 frascos de antiveneno del INS; 4, 8 o 12 frascos de antiveneno de Probiol o Instituto Bioclon o del Instituto Clodomiro Picado de Costa Rica, en casos leves, moderados o graves, respectivamente.

Para efectuar la prueba de coagulación tome 2-3 ml de sangre en tubo de ensayo seco, déjelo en posición vertical en una gradilla, a temperatura ambiente, o al baño María, a 37 °C, y siga uno de los dos métodos descritos a continuación:

- El método de Lee & White, o tiempo de coagulación clásico, consiste en inclinar el tubo suavemente cada minuto para observar si hay formación de coágulo. Normalmente coagula en menos de 15 min; si el coágulo se forma parcialmente en 15-30 min, se dice que está prolongado; si no coagula en 30 min, se dice que es infinito o incoagulable (24,25,26,41).
- La prueba de coagulación del todo o nada en 20 min (**20 minutes whole blood clotting test = 20WBCT**) consiste en no perturbar el tubo durante los 20 min iniciales. Pasado este tiempo, el tubo se inclina suavemente y se observa si hay o no un coágulo completo; es decir, no se acepta coágulo parcial gelatinoso (es todo o nada) (36,44,45,46).

La clasificación de la intensidad del envenenamiento aquí descrita tiene una validez temporal, porque el envenenamiento es un proceso dinámico que puede progresar en 10-15% de los casos aun después del inicio de la seroterapia (24, 25, 26, 36, 45, 94).



A **Figura 16**
La intensidad y extensión del edema y la presencia de necrosis definen el grado de envenenamiento local.



B



C

- A) Envenenamiento local leve por *B. asper*, con envenenamiento sistémico moderado (coagulopatía, hematuria, gingivorragia). Observe las marcas dejadas por los colmillos, edema en la pierna y eritema perilesional. Foto: R. Otero.
- B) Envenenamiento local moderado 24 h después de mordedura en dorso de mano derecha por *B. schlegelii*; observe edema en tres segmentos de la extremidad (mano, antebrazo y brazo). No tuvo envenenamiento sistémico, pero en casos moderados ocasionados por *B. asper*, suele haber coagulopatía y es frecuente el sangrado (30%) sin alteraciones hemodinámicas (gingivorragia, hematuria, por heridas recientes). Foto: R. Otero.
- C) Equimosis y hematomas a distancia (en miembros superiores y tronco; envenenamiento sistémico moderado por *B. asper*), con envenenamiento local leve en el pie y tobillo. Foto: R. Otero.

Figura 17

El trastorno de la coagulación, las hemorragias y la presencia de complicaciones que amenazan la vida definen el grado de envenenamiento sistémico.

A) Envenenamiento local y sistémico graves por *B. asper* (edema en tres segmentos extendido al tronco, flictenas y necrosis; coagulopatía, hematuria e insuficiencia renal aguda).

Foto: R. Otero.

B) Envenenamiento sistémico grave por mordedura de *B. asper* en tobillo (inconsciencia, convulsiones, gingivorragia, hemorragia intracraneana), con envenenamiento local leve.

Foto: R. Otero.

C) Paciente de 18 años con 14 semanas de gestación, mordida por *B. asper* adulta en la mano izquierda, con envenenamiento local y sistémico grave (necrosis, síndrome compartimental, derrame pleural hemático y aborto espontáneo).

Foto: R. Otero.

A



B



C



La infección de tejidos blandos (impétigo / celulitis / abscesos / fascitis (11-18%) (Figura 18), es la primera complicación en frecuencia, seguida por IRA (11%), que puede presentarse clínicamente como insuficiencia prerrenal, como necrosis tubular aguda, glomerulonefritis aguda o necrosis cortical bilateral (11,37,38,39,40). El síndrome compartimental (3%) (Figura 19), la



Fotos Figura 18 A, B, C y D: R. Otero.

Figura 18

Complicaciones infecciosas en pacientes mordidos por *B. asper*.

- A) Impétigo y celulitis.
- B) Fascitis necrosante en la pierna; obsérvese que el pus viene desde bolsillo superior en la fascia.
- C) Mionecrosis hemorrágica y fascitis necrosante en un paciente con fasciotomía; obsérvese el exudado “amarillo verdoso” en la fascia.
- D) Neumonía basal izquierda e infiltrado alveolar bronconeumónico bilateral, en niño de 16 meses con sepsis por *S. aureus* y fascitis necrosante.

hemorragia intracerebral (2-3%), subaracnoidea o intraventricular, la trombosis en el SNC o en otras arterias (<1%), y el aborto / muerte fetal / *abruptio placentae* ($\leq 1\%$), pueden también surgir como complicaciones (8,9,11,14,20,24,36). Las principales causas de muerte son la hemorragia intracerebral (figuras 20 A y B) y la IRA (11).

Figura 19 A
Envenenamiento grave
local y sistémico por
B. asper > 1 m (adulto).

A) Bebé de 15 meses, quien recibió tratamiento específico después de 6 h de la mordedura. Observe las necrosis, flictenas y mano en garra (síndrome compartimental). A las 48 h presentó fascitis necrosante que comprometió todo el miembro superior y el hemitórax derecho. La extremidad fue amputada.

Foto: R. Otero.

B) Niño de 12 años con síndrome compartimental, coagulopatía e insuficiencia renal aguda, quien recibió tratamiento específico a las 36 h; observe mano en garra y llenado capilar presente, con anestesia en palma de la mano y pérdida de movimientos de los dedos. La extremidad fue amputada cuando se estabilizó el paciente. Posteriormente presentó neumonía y derrame pleural.

Foto: R. Otero.



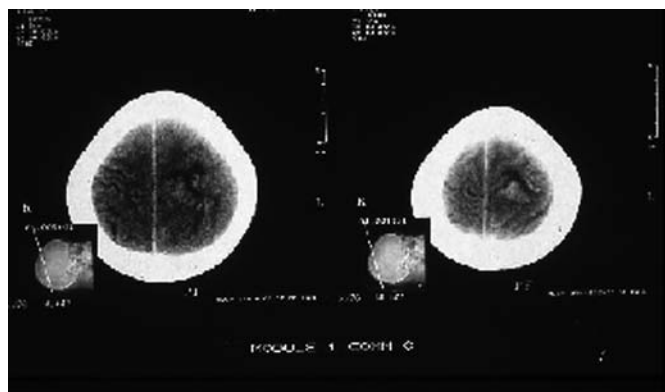
Son indispensables los controles de laboratorio para el diagnóstico de la intensidad del envenenamiento y para detectar complicaciones:

- a) De coagulación: TP (normal=11 a 13 seg), TTP (normal 30 a 37 seg), fibrinógeno (normal 150 a 400 mg/dl), dímero D, productos de degradación del fibrinógeno y fibrina (PDF), test de coagulación (TC) del todo o nada en 20 min, o el clásico de Lee & White (1913) (41) (normal ≤ 15 min) al ingreso, a las 6, 12, 24, 48, 72 y 96 horas después de iniciado el tratamiento (8,14, 25,26,36,40,42,43,44,45,46,47). Las pruebas de coagulación se alteran en todos los casos moderados y graves, pero no en todos los leves.



A Figura 20

A) Hematoma parietal derecho con efecto de masa, en paciente de 13 años mordido por *B. asper*. Ingresó al hospital en estupor profundo y con hemiplejía izquierda después de 12 h de la mordedura (falleció).
Foto: R. Otero.



B) Hemorragia parietal izquierda secundaria a mordedura por *P. nasutum*. El paciente fue atendido después de 6 h y presentaba monoparesia de miembro superior derecho (sobrevivió).
Foto: R. Otero.

- b) De **hematología**: hemoglobina, hematocrito, leucograma y plaquetas al ingreso y cada 24 horas según la evolución. Las plaquetas pueden disminuir en los casos moderados y graves, pero no en los leves. La leucocitosis es frecuente tanto en casos leves como moderados y graves (8). La trombocitopenia y la leucocitosis suelen estabilizarse o normalizarse en dos a tres días, a menos que ocurra infección.
- c) De **función renal**: citoquímico de orina, BUN y creatinina al ingreso, a las 12, 24 horas, y luego cada 24 horas si es necesario; ionograma en los mismos intervalos, oximetría en los casos graves (en UCI); pH y gases arteriales si es estrictamente necesario, una vez que ceda la coagulopatía, por el riesgo de hematomas. La hematuria macro o micro se puede encontrar tanto en casos moderados

como graves; el aumento de creatinina se observa en los eventos graves (37).

- d) Reactantes de fase aguda inespecíficos, como la proteína C reactiva y la eritrosedimentación, cada 24 horas. Usualmente se incrementan en el envenenamiento bothrópico en las primeras 48 a 72 horas, pero son de gran valor, junto con el leucograma, cuando hay sospecha o confirmación de infección, porque siguen elevadas, junto con trombocitopenia persistente (14,29,43). Se debe recordar que mientras haya hipofibrinogenemia la velocidad de eritrosedimentación es baja (8,42).
- e) Indicadores de mionecrosis: CK y la isoenzima CK-MB cada 24 horas, en casos moderados y graves. Suelen tardar varios días en normalizarse (43).
- f) Otros procedimientos para el diagnóstico de complicaciones: imágenes (RX, ultrasonido, TAC o RMN); medición de la presión intracompartimental (PIC) con el monitor Stryker®, para confirmar síndrome compartimental (PIC elevada > 30 mm Hg en niños; > 45 mm Hg en adultos) (11,40,48), procedimiento contraindicado mientras persista la coagulopatía; así, la PIC usualmente no puede medirse hasta 12 a 24 horas después de iniciar el tratamiento específico, porque se utiliza una aguja calibre 16-18 y habría riesgo de hematomas.

3. Tratamiento del envenenamiento bothrópico

Hay que comenzar por elaborar una buena historia clínica con una detallada anamnesis y examen físico, que permitan determinar el tipo y grado de envenenamiento, así como la presencia de complicaciones. Consulte la Tabla 1. Los casos graves deben tratarse en la unidad de cuidados intensivos (UCI); los leves y los moderados pueden tratarse en la sala de urgencias, con monitoreo de signos vitales para los últimos.

Para el **tratamiento específico**, en el país se dispone de tres antivenenos polivalentes y uno monovalente, que difieren en sus características bioquímicas y su potencia (Tabla 2). Se ha efectuado evaluación experimental animal de los antivenenos nacionales y de los provenientes de otros países de América Latina, y se ha determinado que todos tienen, con algunas diferencias en potencia, capacidad neutralizante contra el veneno de *B. asperde* Colombia (11,23,49,50). Adicionalmente, en los últimos 15

años se realizaron en Colombia seis ensayos clínico terapéuticos aleatorizados, incluyendo la determinación de niveles séricos de veneno y antiveneno (ELISA), utilizando antivenenos de Brasil (Instituto Butantan, IBUT), Costa Rica (Instituto Clodomiro Picado, ICP), México (Instituto Bioclon, IBC) y Colombia (Instituto Nacional de Salud, INS), con una potencia neutralizante de 30 a 70 mg de veneno de *B. asper* / frasco 10 ml. Las dosis fueron variables: 2, 3, 4 o 5 frascos para los casos leves; 4, 5, 6, 8 o 10, para los moderados; 6, 9, 10, 12 o 15, para los casos graves; o una dosis de 12 frascos para todos, independientemente del grado de envenenamiento al ingreso (24,25,26,36,44,45).

Tabla 2

Características bioquímicas y potencia neutralizante de los antivenenos registrados en Colombia (29,43,83).

Antiveneno	Fabricante	Potencia* (mg veneno/10 ml)			Presentación
		<i>Bothrops</i>	<i>Crotalus</i>	<i>Lachesis</i>	
Suero antiofídico monovalente (IgG)	INS	70	–	–	Líquido
Suero antiofídico polivalente (IgG)	INS	70	10	–	Líquido
Suero antiofídico polivalente (IgG)	Probiol	25	10	10	Liofilizado
Faboterápico polivalente antiofídico Antivipmyn Tri® F(ab') ₂	Instituto Bioclon	30	15	15	Liofilizado

* Neutralización en mg de veneno de *B. asper*, *C. d. cumanensis* y *Lachesis* spp. / frasco 10 ml;

INS= Instituto Nacional de Salud, Bogotá;

Laboratorios Probiol, Bogotá;

Instituto Bioclon S.A. de C.V., México.

El suero polivalente del Instituto Clodomiro Picado (ICP) de Costa Rica neutraliza no menos de 25 mg de veneno de *B. asper*, 20 mg de veneno de *L. stenophrys* y 20 mg de veneno de *C. simus* (anteriormente *C. durissus durissus*) de Costa Rica (3); no neutraliza el veneno de *C. durissus* de Sudamérica; no está registrado en Colombia.

Se concluyó que, para el envenenamiento bothrónico en Colombia, los resultados son similares en el tiempo de cese del sangrado y de normalización de la coagulación, con cualquiera de los esquemas hasta ahora utilizados, siempre y cuando la potencia neutralizante del producto se encuentre en los límites arriba mencionados. En consecuencia, las dosis de antiveneno polivalente o monovalente antibothrónico actualmente recomendadas son las equivalentes a neutralizar no menos de 100 mg de veneno de *B. asper* en los casos leves, 200 mg en los moderados y no menos de 300 mg en los graves. Esto quiere decir dos o cuatro frascos para los casos leves (dos frascos si es del INS o cuatro frascos si es de Probiol o Bioclon), cuatro u ocho frascos para los moderados (cuatro del INS u ocho de Probiol o Bioclon) y seis del INS o 12 frascos del producto de Probiol o Bioclon para los envenenamientos graves, respectivamente; la dosis más alta también cuando la serpiente es mayor a 100 cm y el paciente recibe atención médica en las primeras 2 horas (24,25,26,29,36,43,44,45). Consulte la Tabla 1. El antiveneno se debe diluir en solución salina isotónica, 100 ml en niños y 250 ml en adultos, para administrar en infusión IV en 30-60 min (14, 20, 29, 44, 45). Consulte la Tabla 3.

Las pruebas de sensibilidad cutáneas o conjuntivales no tienen valor predictivo para las reacciones tempranas adversas (RTA) a la seroterapia, por lo cual han caído en desuso (36,40,51,52). Todo paciente debe considerarse reactor potencial y observarse estrictamente durante la infusión y en las primeras 24 h, puesto que las RTA (anafilactoides, mediadas por activación del complemento; anafilácticas, mediadas por IgE; y pirogénicas) se presentan en 11 a 80% de los pacientes tratados con antivenenos F(ab')₂ y de IgG, aunque con menor frecuencia con los F(ab')₂ y con aquellos antivenenos de IgG total fraccionados con ácido caprílico (24,25,26,36,45,53,54).

Por definición, las RTA aparecen en las primeras 24 h de la seroterapia (55). Pueden ser cutáneas, febriles, gastrointestinales, cardiovasculares y respiratorias. Las leves son las cutáneas (urticaria, enrojecimiento facial o generalizado), febriles y gastrointestinales (náuseas, vómito, cólicos, diarrea); las moderadas son la hipotensión leve y el angioedema de cara; y las graves son el choque, el broncoespasmo, el angioedema de vías aéreas y el paro cardiovascular. Para su tratamiento, consulte la Tabla 3 (24,29,56).

-
- Canalice siempre dos venas, una para el antiveneno y la otra para los líquidos IV (vía intravenosa).
-

- Administre el antiveneno sin prueba de sensibilidad. Las pruebas de sensibilidad intradérmica o conjuntival no tienen valor predictivo. Todo paciente se considera reactor potencial y se vigila estrictamente cada 10 minutos durante la infusión y la segunda hora; luego cada hora hasta las 6 h, y, finalmente, cada 6 h por 24 horas. Tenga disponible adrenalina, corticoides, antihistamínicos y equipo de reanimación.
-

- Diluya las ampollitas de antiveneno liofilizado en los 10 ml de agua destilada o solución salina (S. Salina) suministrados por el fabricante. Agregue las ampollitas requeridas de antiveneno a una botella de S. Salina (100 ml en niños; 250 ml en adultos). Inicie la infusión a goteo lento (10 a 15 gotas/min) durante 15 minutos. Si no se presenta una reacción temprana adversa (RTA), se abre la llave para aumentar el goteo y terminar la infusión en 30 a 60 minutos.
-

- Si ocurre una RTA (fiebre, escalofríos, enrojecimiento (*rash*) generalizado, urticaria, edema angioneurótico, hipotensión, sibilancias, náuseas, vómito, cólicos), más frecuentemente en las primeras 2 h, se suspende temporalmente la infusión y se administra Adrenalina clorhidrato 1:1000 (ampollitas de 1 mg = 1 ml) por vía SC. (0.01 mg/kg en niños; 0.2 a 0.5 mg en adultos), o por vía IV. diluida al 1:10 000 si la reacción es grave. Adicionalmente, administre un corticoide IV equivalente a 100-200 mg de hidrocortisona c/6 h durante 24 h (10 mg/kg/día en niños), y un antihistamínico (clemastina o difenhidramina) IV. La administración de adrenalina por vía IM (vía intramuscular) tiene mayor y más rápida biodisponibilidad que por vía SC; sin embargo, las inyecciones IM están contraindicadas mientras persista la coagulopatía.
-

- Si persiste la reacción, se instala un goteo continuo de adrenalina clorhidrato 1 ampollita (1 mg) en S. Salina (250 ml) a 6-10 gotas/minuto. Cuando mejore o desaparezca la RTA, se reinicia el goteo de antiveneno para terminar de pasarlo en 1 a 2 h por una línea paralela.
-

- Si se presenta broncoespasmo, como reacción adversa al antiveneno, administre nebulizaciones con β_2 -agonistas (albuterol o fenoterol o terbutalina) y oxígeno, como en la crisis asmática.
-

Tabla 3
Seroterapia en
accidente bothrópico
(29,43,83,94).

La enfermedad del suero, reacción tardía de hipersensibilidad que aparece de tres a 24 días después de la seroterapia, se presenta en 30-75% de los pacientes que reciben inmunoglobulinas heterólogas, como consecuencia de la formación de anticuerpos IgG del propio paciente, dirigidos contra la IgG equina del antiveneno y con activación del complemento. A mayor dosis de antiveneno, mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Los complejos inmunes formados se depositan en los vasos sanguíneos de muchos tejidos y en las serosas. Los síntomas y signos son fiebre, artralgias, prurito, urticaria, linfadenopatía generalizada, proteinuria y a veces neuropatía periférica o nefritis. Se trata con antihistamínicos y, si es necesario, con corticoides orales (prednisona o prednisolona) a dosis terapéuticas habituales (30-60 mg/día en adultos; 1mg/kg/día en niños) durante cinco a siete días (14,29).

El tratamiento de apoyo debe incluir la corrección de la hipovolemia, los antibióticos, la profilaxis del tétanos, la vigilancia de la progresión del envenenamiento o evaluación de la respuesta a la seroterapia, la detección oportuna de complicaciones locales o sistémicas que amenazan la vida (cardiovasculares, renales, pulmonares, metabólicas, del SNC), los procedimientos quirúrgicos y la rehabilitación (Tabla 4). La cavidad oral y el veneno de las víboras, particularmente de *B. asper*, contienen una flora microbiana variada, con predominio de bacilos Gram negativos de la familia Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.), *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, anaerobios incluyendo *Clostridium* spp. y escasos cocos Gram positivos aerobios (11,57,58,59,60,61).

El daño local crea un ambiente propicio para la multiplicación de estas bacterias, que suelen causar pústulas, celulitis, abscesos, fascitis y sepsis (11,62). El *Staphylococcus aureus* y el *S. epidermidis* suelen estar en la piel de la víctima e invaden los tejidos superficiales y profundos o el torrente circulatorio, cuando se interrumpe la barrera cutánea. No es casual, entonces, que las bacterias identificadas en los casos de mordeduras por *B. asper*, complicados de infección, sean las mismas habitantes de la cavidad oral y el veneno de *B. asper* y de la piel de la víctima (8,9,11,29,62). En consecuencia, en los casos moderados y graves de mordeduras por *B. asper* y *B. atrox*, a criterio médico y según los recursos de la institución para estudios microbiológicos, se

recomienda utilizar en forma temprana antibióticos de amplio espectro (11,29,43). Consulte la Tabla 4. En mordeduras por *B. punctatus*, *B. schlegelii* y *P. nasutum*/*P. lansbergii* no es necesario el tratamiento temprano con antibióticos, excepto si aparecen signos de infección.

-
- **Corrija la hipovolemia.** Si existe hipotensión o choque, administre oxígeno y cristaloideos (S. Salina o Ringer Lactato) 10-30 ml/kg a chorro. Repita si es necesario. Si no mejora, administre coloides. Si no responde, se deben administrar inotrópicos (dopamina). Las transfusiones de plasma o sangre total se deben evitar al máximo, excepto en el choque hemorrágico, siempre después de administrar el antiveneno.
-
- Corregida la hipovolemia, se dejan líquidos de mantenimiento. Si hay mioglobinuria, se debe mantener una diuresis de 3 ml/kg/h. La diuresis normal debe ser mayor de 0.5 ml/kg/h en adultos y mayor de 1 ml/kg/h en niños. Mida la eliminación urinaria con sonda en los casos graves. Si la oliguria no mejora con la corrección de la hipovolemia, aplique furosemida 2 mg/kg, IV.
-
- No aplique inyecciones IM; hay riesgo de grandes hematomas mientras no se corrija la coagulopatía.
-
- **Analgesia:** acetaminofén si el paciente tolera la vía oral. Evite los AINE, por su acción sobre las plaquetas, y la morfina, por disminuir el retorno venoso y favorecer la hipotensión. Se puede utilizar tramadol (1-2 mg/kg/dosis cada 4-6 h, por infusión IV). Sin embargo, una dosis suficiente de antiveneno usualmente lleva a rápida disminución del dolor.
-
- Antibióticos de amplio espectro en casos moderados y graves de mordeduras por *B. asper*, a criterio médico también en los leves o si hay signos de infección. Utilice una de las siguientes combinaciones de antimicrobianos:
 - Clindamicina + ceftriaxona o ciprofloxacina
 - Oxacilina + ornidazol o metronidazol + ceftriaxona
 - Sulbactam / ampicilina (se ha incrementado la resistencia)
 - Trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina (para terminar tratamiento ambulatorio o por carencia de recursos.
-
- **Profilaxis del tétanos:** toxoide tetánico con o sin antitoxina tetánica, de acuerdo con el estado de inmunización del paciente, y después de normalizar coagulación (segundo o tercer días).
-

Tabla 4

Tratamiento de apoyo en accidente bothrópico (11,29,43,83,94).

(Continúa ►)

-
- **Controles clínicos:** signos vitales según el estado del paciente; evaluación de pulsos periféricos, de la progresión del edema y de los signos de sangrado local y sistémico c/h durante 6 h, y luego cada 6 h al menos por 24 horas.
-
- **Controles de laboratorio, como ya se mencionó, y en diferentes tiempos (T = horas) del tratamiento:** Coagulación en T₀, T₆, T₁₂, T₂₄, T₄₈, T₇₂, T₉₆; hemoleucograma y plaquetas en T₀, T₂₄, T₄₈ y luego cada 24 h si es necesario; función renal (citoquímico de orina, BUN, creatinina) cada 24 h hasta normalidad, incluyendo ionograma y oximetría en los casos graves; las muestras para pH y gases arteriales sólo se tomarán cuando se normalice la coagulación; los reactantes de fase aguda y los indicadores de mionecrosis cada 24 h, hasta normalidad; imágenes diagnósticas cuando estén indicadas; hemocultivos y cultivos de exudados en caso de infección secundaria o sepsis.
-
- **Compromiso tisular local y procedimientos quirúrgicos:** posición cómoda sin levantar la extremidad, es decir, a nivel de la cama; limpieza de la herida y flictenas con S. Salina y antiséptico; cubra con gasas estériles humedecidas con S. Salina, sin vendaje; aspire las flictenas con jeringa estéril c/12-24 horas. Los desbridamientos bajo anestesia y las amputaciones se efectuarán una vez que se delimiten bien las áreas de necrosis, usualmente entre los días 3-5, y pueden ser secuenciales. Se debe estar atento a los signos de síndrome compartimental, especialmente durante los primeros dos días (las primeras 12 h son la fase de incremento rápido del edema). Los abscesos de tejidos blandos y la fasciitis necrosante requieren drenaje quirúrgico amplio, especialmente la última; ordene cultivos.
-
- **Rehabilitación:** Injertos y fisioterapia a partir de la segunda semana; prótesis cuando estén indicadas.
-

Una dosis suficiente de antiveneno normalizará la coagulación (TC, TP, TTP, fibrinógeno) en las primeras 12-24 h en 90 a 100% de los casos; y el sangrado diferente de la hematuria debe cesar en las primeras 6 a 12 h de tratamiento, principalmente en las primeras dos. Sin embargo, se debe tener presente que 5% de los pacientes corrige primero el TC y el fibrinógeno, y luego el TP o viceversa, puesto que las toxinas que afectan el fibrinógeno y la protrombina son diferentes (33,36,45,46). Dosis adicionales de

antiveneno (dos a tres frascos, para neutralizar cerca de 75-100 mg de veneno de *B. asper*) estarían indicadas en consecuencia, a las 12 horas, si no cesa el sangrado, a las 24 horas, si no normaliza la coagulación y por recurrencia de coagulopatía o sangrado en cualquier momento o por progresión del edema sin signos de infección después de 48 horas de iniciado el tratamiento, puesto que la progresión de aquél suele cesar en las primeras 24 horas en 95% de los casos (24,25,26,36,43,45,63). De hecho, la progresión del edema no se debe considerar un criterio para dosis adicionales de antiveneno, al menos en las primeras 24 horas, y hasta 40% de los pacientes ingresan con un edema que ya alcanzó un *plateau* y disminuirá gradualmente en los días siguientes (20,24,25,26,29,36,43).

La hematuria cesa en 90% de los casos en 12-24 h, y en 100% de los casos en 48-72 horas. La creatinina sérica, el ionograma y los gases arteriales también pueden contribuir a definir la necesidad de diálisis en pacientes con IRA, en algunos de los cuales pueden fallar la administración de furosemida (2 mg/ kg) y la infusión de dopamina (2.5-5.0 µg/ kg/min, por 6 h) (20,29,43).

La sospecha de un síndrome compartimental (SCP) se establece por la presencia de hipoestesia, disminución de la propiocepción y de los arcos de movimiento, y se confirma con una PIC elevada. Es más frecuente su ocurrencia en el compartimiento tibial anterior, en el antebrazo y en la mano. Su diagnóstico suele ser clínico, puesto que en las primeras 12 horas del tratamiento no se puede medir la PIC por la coagulopatía. La administración IV del diurético osmótico manitol (1-2 g/ kg en 30-60 min; vida media 1.7 h), puede evitar la fasciotomía en la mayoría de estos pacientes, con mejoría en 2 horas (11,40,48). El manitol está contraindicado cuando hay hipovolemia, anuria persistente, edema o hemorragia pulmonar, y hemorragia activa del SNC. Si el paciente tiene anestesia y pérdida de los movimientos en la extremidad (por ejemplo, mano en garra), aun con llenado capilar presente (Figura 19), el SCP ya está completamente establecido, con daño neural irreversible. En este caso, el manitol y la fasciotomía no resuelven el problema.

El tema de la fasciotomía ha sido controvertible. La mayoría de los autores considera que dosis altas y oportunas de un antiveneno adecuado son más importantes y ofrecen mejores resultados finales que una fasciotomía. Esta intervención aumenta la

morbilidad y las complicaciones. y no se debe efectuar a menos de que se confirme el SCP con la PIC elevada, refractaria al manitol (11,29,40,47,64,65,66). Para otros procedimientos medicoquirúrgicos, consulte la Tabla 4.

La tradición milenaria del uso de las plantas como antiofídicas nos llevó a estudiar en detalle no sólo cuáles especies y partes de ellas son más utilizadas (Figura 21), las formas de preparación y administración de los extractos, sino también su capacidad neutralizante contra diferentes efectos biológicos, farmacológicos y enzimáticos de los venenos en experimentos con preincubación de veneno y extracto, y con administración independiente por diferentes rutas (27,28,67,68,69,70). La conclusión, después de la investigación con los extractos etanólicos, de 78 plantas utilizadas por chamanes y curanderos en el noroccidente colombiano, en especial contra el veneno de *B. asper*, es que dichas plantas contienen principios analgésicos, antiinflamatorios, antihemorrágicos, inhibidores de fosfolipasas y de otras enzimas que les confieren propiedades paliativas para el envenenamiento ofídico, pero que de ninguna manera podrán ser el sustituto de un antídoto específico, de alta eficacia y eficiencia, como el antiveneno.

4. Clínica y terapéutica del envenenamiento lachésico

Cuadro clínico similar al accidente bothrópico con edema (100%), hemorragia local (80%), flictenas (40%), dermonecrosis y mionecrosis (60%), desfibrinación (100%), trombocitopenia leve (20%), epistaxis (20%), náuseas / vómito / sudoración (60-80%), hipotensión (20%), hematuria (40%), oliguria (40%), elevación de la creatinina y, en algunos casos, manifestaciones de exci-



tación vagal (hipotensión severa y temprana, bradicardia, dolor abdominal, diarrea). La mayoría de los casos son graves (60-75%) (15,71,72, 73,74). Entre las complicaciones que hemos observado en Antioquia y Chocó, destacan la insuficiencia renal aguda (IRA, 60%); la trombosis mesentérica (5%) en una paciente adulta (50 años) de sexo femenino que fue atendida en Quibdó (Chocó) hace 15 años (comunicación personal); la hemorragia del SNC (10%) en dos pacientes, el primero un adulto de 45 años y el segundo un niño de ocho años, atendidos en Medellín hace nueve años (esta complicación potencialmente letal se ha descrito también en Brasil) (74); y el síndrome compartimental (SCP). Las tres primeras complicaciones son causa de muerte (43,29,71).

El grado de envenenamiento se establece de la misma manera que en el accidente bothrópico (Tabla 1). Como la mayoría de los casos son graves, se recomienda que todos los pacientes reciban 12 frascos de antiveneno polivalente con títulos adecuados de anticuerpos específicos contra *Lachesis* spp., es decir, un antiveneno antibothrópico, anticrotático y antilachésico (tablas 2 y 3). El veneno de *L. muta* tiene toxinas desfibrinantes muy específicas que no son adecuadamente neutralizadas por un antiveneno antibothrópico, por lo que el paciente permanece con trastorno de la coagulación por periodos prolongados de hasta dos semanas (54,75,76,77). El tratamiento de soporte es igual que en el accidente bothrópico (Tabla 4).

La muerte ocurre en 10% de los pacientes. Las secuelas, por amputaciones secundarias al SCP y por pérdida de masa muscular por las necrosis e infección sobreagregada, se presentan en otro 10 por ciento.

Figura 21

Etnobotánica en accidente ofídico en Antioquia y Chocó (Colombia).

Más de 100 plantas diferentes son utilizadas por chamanes y curanderos de la región, generalmente mezclas de números impares de ellas (3, 5 o 7) en decocciones, infusiones o maceradas para bebidas, baños y emplastos. Algunas de las que demostraron actividad antiletal, antihemorrágica, antiinflamatoria y antifosfolipasa A₂ frente al veneno de *B. asper* son:

- A) *Brownea rosademonte*, florisanto (corteza del tallo).
Foto: R. Otero.
- B) *Heliconia curtispatha*, platanillo rojo (rizomas).
Foto: R. Otero.
- C) *Bixa orellana*, achiote, bija (hojas y ramas).
Foto: R. Otero.
- D) *Trichomanes elegans*, helecho loro (la planta entera).
Foto: R. Otero.



Clínica del envenenamiento elapídico

A diferencia de las víboras que tienen un aparato venenoso muy eficiente, con colmillos retráctiles de 0.5 a 3.0 cm de longitud, las serpientes corales verdaderas (*Micrurus spp.*), cuando muerden, se quedan prendidas para poder clavar sus pequeños colmillos fijos (2 a 3 mm) e inocular el veneno (14,78). La víctima, muy frecuentemente niños que juegan con ellas o adultos que las pisan o tocan con los pies descalzos o las manos no protegidas con guantes, en labores agrícolas, siempre relata que tuvo que jalar la serpiente o sacudir la extremidad para liberarse de ella (14).

El envenenamiento se caracteriza por neurotoxicidad de instalación precoz (primeras 2 a 12 horas). A menor edad del paciente más rápido se inician los signos paralíticos; es decir, en las primeras 2 h en niños y en 3 a 12 h en adolescentes y adultos; máximo en 14 horas. Lo anterior quiere decir que hay un periodo de latencia de 2 h en promedio para la instalación del cuadro neuroparalítico (14,29,79).

Los signos locales son mínimos (edema perilesional y parestesias) (Figura 22A). Los signos de envenenamiento sistémico son: ptosis palpebral (Figura 22B), oftalmoplejía, visión borrosa, disfagia, sialorrea, cefaloplejía, disautonomía, paresia de músculos respiratorios y de extremidades, y pueden preceder al paro respiratorio y a la muerte. Sin embargo, hay polimorfismo en la presentación clínica (Tabla 5).



n = 24		
Edad (años)	Número	Porcentaje
< 15	8	33.3
> 15	16	66.7
Media $\pm$ D.E	21.3 $\pm$ 15.5	-
Especie de serpiente		
<i>M. mipartitus</i>	9	37.5
<i>M. dumerilii</i>	10	41.6
<i>M. nigrocinctus</i>	2	8.3
<i>M. dissoleucus</i>	1	4.2
<i>M. isozonus</i>	1	4.2
Desconocido	1	4.2
Tiempo hasta consulta (h)		
≤ 2	8	33.3
3-5	8	33.3
6-12	8	33.3
Media $\pm$ D.E	5.3 $\pm$ 3.3	--

(Continúa ▶)

Tabla 5

Aspectos clínicos y epidemiológicos en 24 pacientes mordidos por serpientes corales (Elapidae) en Colombia

- A) Bebé de ocho meses de edad, mordido en dorso de mano derecha por un espécimen de *Micrurus mipartitus* de 30 cm de longitud, al cual aprehendió mientras gateaba en la cocina de su casa de campo. No recibió antiveneno inicialmente. Observe escaso edema y las marcas de los colmillos, sin sangrado; 2 h después presentó apnea en el hospital local y fue trasladado hipóxico al nivel III de atención en Medellín, donde fue tratado con soporte ventilatorio (respirador) en la UCI durante tres días. Sobrevivió.
- B) Paciente de 12 años, mordido en la palma de la mano izquierda por *M. mipartitus* de 70 cm de longitud, mientras con un grupo de amigos jugaba con la serpiente, creyendo que era una falsa coral; 6 h después presentó ptosis palpebral (observe en la foto) y astenia que motivaron su traslado al nivel III de atención (Foto: cortesía del Dr. Rafael Agudelo). Recibió 5 ampollas de Soro Antielapídico® (Instituto Butantan, Brasil) 8 h después del accidente y el envenenamiento progresó en las 6 h siguientes hasta la cefaloplejía y cuadriparesia flácida, sin compromiso respiratorio. No requirió soporte ventilatorio y se recuperó en cuatro días.

Figura 22

- A) Los signos locales: edema perilesional y parestesias. Foto: R. Otero.
- B) Signo de envenenamiento sistémico: ptosis palpebral.

(Continuación ▼)

Signos y síntomas		
Edema perilesional	18	75.0
Dolor leve	18	75.0
Parestesias	16	66.7
Ptosis palpebral	16	66.7
Sialorrea / disfagia	16	66.7
Oftalmoplejía	16	66.7
Paresia músc. resp.	15	62.5
Cuadriparesia leve	10	41.7
Cuadriplejía	6	25.0
Otros signos*	1	4.2
Ninguno†	6	25.0
Soporte ventilatorio	13	54.2
Muerte	4	16.7

* Otros signos: coagulopatía (TP y TTP elevados) y trombocitopenia, sin sangrado; anemia hemolítica y rhabdomiólisis (CK elevada). Ocurrió en Mocoa en 2006 y no se identificó la serpiente.

† Ningún signo, excepto las marcas dejadas por los dos colmillos: mordeduras comprobadas por *M. mipartitus* (dos casos); por *M. dumerilii* (dos casos); por *M. isozonus* (un caso); y por *M. dissoleucus* (un caso). Todos consultaron asintomáticos en las primeras 2 h y recibieron seroterapia adecuada (suero anticorral), lo cual podría explicar la ausencia de neurotoxicidad.

De los pacientes, 50 a 65% presenta compromiso respiratorio con o sin apnea o hipoxemia (Figura 23A) y, por lo tanto, el soporte ventilatorio y el monitoreo estricto de sus funciones vitales en la UCI constituyen parte esencial del tratamiento, especialmente en ausencia de antiveneno o cuando éste se administró tardíamente. La atelectasia es una complicación frecuente (Figura 23B). Lo anterior también quiere decir que casi 50% de los pacientes o no presenta signos paralíticos por tratamiento específico oportuno o por mordedura seca (sin inyección de veneno), o evoluciona sólo hasta leve cuadriparesia flácida y/o paresia de músculos cervicales, con o sin ptosis palpebral, oftalmoplejía y disfagia, pero sin compromiso respiratorio (Figura 22B) (29, 43).

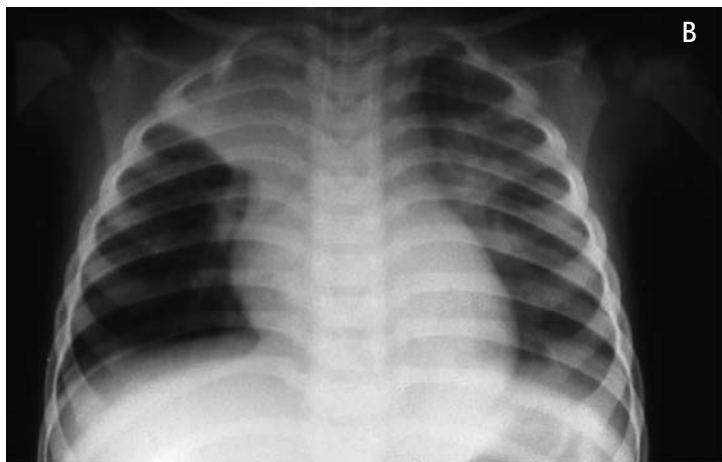


A

Figura 23

A) Soporte ventilatorio.

Paciente de 15 meses de edad, quien sufrió mordedura en una de las manos, por *M. mipartitus* de 25 cm de longitud; 1 h y 30 minutos después presentó apnea, debiéndolo trasladar al nivel III de atención durante 2 h en ambulancia y recibió respiración con Ambú como soporte ventilatorio. Foto: R. Otero.



B

B) Rx al ingreso en la UCI.

Se observa atelectasia en lóbulo superior derecho, desviación mediastinal a la derecha y bronconeumonía por aspiración. Recibió cinco ampollas de antiveneno en infusión IV y tardó tres días en recuperarse con respirador artificial. Foto: R. Otero.

En experimentos, los venenos de distintas especies de *Micrurus*, entre ellos el de *M. nigrocinctus* de Costa Rica y el de *M. mipartitus* de Colombia han demostrado ser poco edematizantes, poco hemorrágicos pero miotóxicos en ratones inoculados por vía IM, hemolíticos indirectos y de baja actividad proteolítica *in vitro* (19,80). El efecto miotóxico en humanos fue documentado posteriormente en accidentes por *M. fulvius* de Estados Unidos de América y por *M. laticollaris* de México (81,82). En febrero de 2006 se presentó un accidente por especie de *Micrurus* no identificada (la serpiente mordió el primer artejo de un pie, se quedó

prendida y al sacudir la extremidad, la soltó y escapó) en la ciudad de Mocoa, capital del departamento del Putumayo (Amazonia colombiana), en una paciente de 60 años que presentó, además de la clásica neurotoxicidad, mialgias, elevación de CK (1 000 UI) y la isoenzima MB, hiperbilirrubinemia discreta (2,5 mg/dl) de franco predominio indirecto, prolongación del TP (25 s) y TTP sin sangrado, anemia (hemoglobina de 8.0 g/dl) y severa trombocitopenia (20 000 plaquetas / μ l), y a quien tuvo la oportunidad de asesorar durante su tratamiento (29,83). Era la primera vez que se reportaba la presencia de anemia hemolítica, coagulopatía moderada (TP y TTP alargados), trombocitopenia y elevación de CK (rabdomiólisis) en humanos en Colombia, en una paciente mordida por una coral no identificada. En 2008 se publicó un caso de mordedura por *M. lemniscatus*, que ocurrió en la Amazonia ecuatoriana, donde también se presentó leve coagulopatía, trombocitopenia y rabdomiólisis, sin anemia hemolítica (84).

La mortalidad en Colombia es de aproximadamente 20 por ciento. Las causas suelen ser la insuficiencia respiratoria y la apnea, que ocurren antes de llegar al hospital de tercer nivel de atención, por carencia de antivenenos específicos o por administración tardía de los mismos y falta de soporte ventilatorio, o por complicaciones de este soporte en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): atelectasias, neumonías (14,20,29,43,79).

Tratamiento del envenenamiento elapídico

Ante la falta de producción y registro de antivenenos mono-específicos o poliespecíficos antielapídicos en el país, la seroterapia se efectúa con antivenenos que importan el Ministerio de la Protección Social y la Red de Emergencias del Viceministerio de Salud. Éstos son producidos en otros países de América Latina y se evalúan de manera experimental contra venenos de *Micrurus* spp. de Colombia (Tabla 6). En el país se requieren antivenenos adecuados para los tres grupos de corales del género *Micrurus*: 1) para el grupo de *M. mipartitus* (coral rabo de aji; Figura 8) y otras corales (*M. albicinctus*, *M. multifasciatus* y *M. multiscutatus*) con anillos de sólo dos colores en el cuerpo; 2) para *M. dumerilii*, *M. clarki* y *M. nigrocinctus* (corales del grupo monadal, clave mnemotécnica "RANA"; Figuras 9 y 10A); y 3) para corales de anillos negros en ternas, como *M. ancoralis* (Figura 10B), *M. dissoleucus* (Figura 12), *M. spixii*, *M. isozonus*, *M. lemniscatus* (Figura 14) y *M. surinamensis* (Figura 15) (3,43,78,79,85,86).

El antiveneno bivalente anti-*M. corallinus* y anti-*M. frontalis* (Soro Antielapídico®), producido en el Instituto Butantan (São Paulo, Brasil) tiene reactividad cruzada contra los venenos de los tres grupos de corales de las cinco regiones naturales de Colombia (43,79,85,86). Sin embargo, para las regiones Andina, Caribe y Pacífica, es indispensable disponer también de un antiveneno específico para mordeduras en que hay certeza de que fueron ocasionadas por corales clave "RANA", como el Suero Anticorral del ICP de Costa Rica y Coralmy®n, del Instituto Bioclon, de México, este último con mayor capacidad neutralizante; ambos neutralizan muy bien por reactividad cruzada el veneno de *M. dumerilii* de Colombia, aunque se producen al inmunizar caballos con el veneno de *M. nigrocinctus* (Tabla 6) (75,85).

La **seroterapia** en este envenenamiento tiene su máximo valor antes de la aparición de las parálisis; es decir, en las primeras 2 h, de tal manera que se puede evitar la aparición de las mismas o disminuir su intensidad. Después ya puede ser tarde y el paciente continúa con las parálisis durante tres a seis días no obstante la seroterapia, lo cual indica que la unión de las α -neurotoxinas con el receptor en la postsinapsis es muy firme y duradera (75). El antiveneno se administra en infusión IV, cinco a 10 frascos para mordeduras por corales de la región Andina, Caribe y Pacífica, y 10 frascos en accidentes por *M. lemniscatus*, *M. spixii*, *M. isozonus* o *M. surinamensis* (Orinoquia y Amazonia), serpientes que alcanzan mayor tamaño y producción de veneno (16). La dosis total se administra al ingreso del paciente, de la misma manera como se explicó en la Tabla 3 para el envenenamiento bothrópico. No es necesario utilizar dosis adicionales de mantenimiento hasta que reviertan las parálisis. No se utilice antiveneno polivalente antiviperino, pues carece de capacidad neutralizante en el envenenamiento elapídico.

El *tratamiento de apoyo* incluye: a) monitoreo estricto de signos vitales y oximetría, también en el paciente que ingresa precozmente sin parálisis; b) disponibilidad de UCI para soporte ventilatorio, si es requerido (niveles II y III de atención); c) líquidos venosos de mantenimiento; d) no se requieren antibióticos, excepto en el paciente que presente infección asociada con la ventilación mecánica o broncoaspiración; e) la profilaxis del tétanos es discutible en estos accidentes; f) tratamiento farmacológico con anticolinesterasas (metilsulfato de neostigmina) más

Tabla 6
Características bioquímicas
y potencia neutralizante de
tres antivenenos antiela-
pídicos latinoamericanos,
contra venenos de corales
(Elapidae) de Colombia
(85)

atropina (29,79), además del soporte ventilatorio, para desplazar por competición la neurotoxina del receptor al aumentar la cantidad de acetilcolina (ACh) disponible en el espacio sináptico. Este tratamiento suele ser de respuesta dramática en pacientes mordidos por corales con venenos de acción exclusiva postsináptica, como *M. frontalis* de Brasil, con reversión de las parálisis en minutos o pocas horas (87). De esta manera se puede acortar la estancia en la UCI cuando los pacientes ingresan con insuficiencia respiratoria aguda.

Antiveneno	Fabricante	Potencia* (mg veneno/10 ml)		Presentación
		<i>M. mipartitus</i>	<i>M. dumerilii</i>	
Suero anticoral ^a (IgG)	ICP	N.N.	2.0	Líquido (caja con una ampolleta)
Soro Antielapídico® ^b F(ab') ₂	IBUT	2.7	11.2	Líquido (caja con cinco ampolletas)
Coralmyn® ^c F(ab') ₂	IBC	N.N.	9.2	Liofilizado (caja con una ampolleta)

* Potencia expresada en mg de veneno de *M. mipartitus* y *M. dumerilii* de Colombia neutralizados por 10 ml de antiveneno. Productos obtenidos del plasma hiperinmune de caballos inmunizados a) con el veneno de *M. nigrocinctus* de Costa Rica; b) con los venenos de *M. frontalis* y *M. corallinus* de Brasil; y c) el veneno de *M. nigrocinctus* de México. ICP = Instituto Clodomiro Picado, San José, Costa Rica; IBUT = Instituto Butantan, Sao Paulo, Brasil; IBC = Instituto Bioclon S.A. de C.V., México. NN = No neutralizado *in vivo* (ratones 18-20 g); no obstante, por *Western Blot* hubo débil reactividad inmunológica con Coralmyn®.

En un informe previo, publicado en 1998 (75), se documentó que el ICP producía un suero específico anti *M. mipartitus* y que Laboratorios Probiol de Colombia producía un suero anticoral; la capacidad neutralizante de ambos productos frente al veneno de *M. mipartitus* de Colombia fue de 5.0 mg/10 ml y 1.3 mg/10 ml, respectivamente. Adicionalmente, se demostró que la potencia del Suero anticoral del ICP era de 8.0 mg/10 ml frente al veneno de *M. dumerilii* de Colombia.

Esta coral pertenece al grupo de especies con ternas de anillos negros (3). Sin embargo, con venenos de acción combinada pre y postsináptica, como sucede con el de *M. corallinus* (79,87) y *M. nigrocinctus*, y como parecía suceder con los de *M. mipartitus* y *M. dumerilii*, la respuesta es muy limitada, por no decir mínima, pues no se logra revertir totalmente los signos paralíticos en estos casos antes de tres a seis días, aun con la administración del antiveneno (29,83). Recientemente se reportó que el veneno de *M. dumerilii* tiene acción combinada por α -neurotoxinas y β -neurotoxinas (fosfolipasas A_2) (88,89); que el veneno de *M. mipartitus* tiene acción postsináptica, pero no se determinó su posible acción presináptica; y que el veneno de *M. dissolucus* tiene franca actividad miotóxica (90). En accidentes por especies de corales en que se desconozca el tipo de neurotoxinas que poseen, se recomienda hacer una prueba terapéutica con una ampollita IV (10 mg) de edrofonio (Tensilon®) (0.25 mg/kg en niños) o con inyecciones de neostigmina (0.5 mg IV c/30 min, 5 dosis; 0.05 mg/kg en niños), en ambos casos, cada una precedida por atropina (0.6 mg en adultos; 0.05 mg/kg en niños como dosis de impregnación) para aumentar la frecuencia cardíaca unos 20 latidos por minuto, y así evitar efectos muscarínicos indeseables de la ACh, como bradicardia letal y broncorrea (29,79). Si el resultado es positivo; es decir, si aumentan la apertura ocular y la fuerza de movimientos respiratorios, se continúa con una infusión de neostigmina, a razón de 25 μ g/kg/hora (máximo 50 μ g/kg/h) durante 48 a 72 horas, así como con una infusión paralela de atropina (0.01-0.02 mg/kg/ cada 4 horas) (14,20,29,43,79). Este tratamiento farmacológico coadyuvante o alterno sólo debe hacerse bajo monitoreo estricto en la unidad de cuidados intensivos (29).

Ante la escasez de antivenenos para corales en Colombia y a que la mayoría de las veces sólo están disponibles en las grandes ciudades, lo cual desafortunadamente deja desprotegidas las provincias donde realmente ocurren las mordeduras (22), hay que recordar que el soporte ventilatorio adecuado en la UCI puede ser suficiente para salvar la vida, aun en ausencia de antiveneno. El traslado adecuado y oportuno de la víctima en ambulancia (terrestre, acuática, aérea) con equipo médico o paramédico que le garantice la permeabilidad de la vía aérea y ventilación con Ambú, Ayre-Rees o ventilador, pueden ser medidas salvadoras (14).

Clínica y terapéutica del envenenamiento crotálico

El veneno crotálico sudamericano es nefrotóxico, neurotóxico, miotóxico (rabdomiólisis), desfibrinante, agregante plaquetario, poco hemorrágico, poco edematizante y no es dermonecrosante (14,63,91,92). Es el veneno más letal de las serpientes terrestres de Colombia (19). La subespecie reconocida en el país es *Crotalus durissus cumanensis* (3).

El tratamiento se debe realizar en hospitales de los niveles II o III, por el grave riesgo de insuficiencia renal y parálisis respiratoria (8,14,20,63,91,92).

El **envenenamiento leve** se caracteriza por edema en uno o dos segmentos de la extremidad, con o sin alteraciones de la coagulación (desfibrinación) y mialgias leves, sin neurotoxicidad ni nefrotoxicidad.

En el **envenenamiento moderado**, además de lo anterior, el edema puede comprometer tres segmentos, hay desfibrinación, trombocitopenia, facies miasténica por neurotoxicidad, y orina oscura por mioglobulinuria sin insuficiencia renal.

En el **envenenamiento grave**, además de lo anterior, las mialgias son intensas, hay desfibrinación y trombocitopenia, rabdomiólisis, IRA (20 a 30%) y compromiso respiratorio en algunos casos. Los menores de 12 años y quienes son tratados después de 2 horas del accidente son el grupo de mayor riesgo para presentar insuficiencia renal, principal causa de muerte (10%) en el accidente crotálico (14,29,91).

Exámenes de laboratorio: Hb, Hcto, leucograma, plaquetas, prueba de coagulación, fibrinógeno, TP, TTP, creatinina, ionograma, enzimas séricas (ALT, AST, CK, CK-MB, LDH) y citoquímico de orina cada 24 horas hasta obtener mejoría, lo mismo que la cuantificación de la eliminación urinaria. En los casos graves, pH y gases arteriales, FeNa y depuración de creatinina.

Los antivenenos polivalentes registrados en Colombia (Tabla 2) tienen anticuerpos en cantidad adecuada para neutralizar este envenenamiento. Por ser un veneno muy letal, para los casos leves se recomienda neutralizar 50 a 75 mg de veneno (cinco ampollitas de antiveneno); para los casos moderados, 100 a 150 mg de veneno (10 ampollitas); y para los casos graves, neutralizar 200 a 300 mg de veneno (20 ampollitas de antiveneno) (92). La seroterapia se realiza como se explicó en la Tabla 3 para el accidente bothrópico.

El tratamiento de soporte comprende: a) mantener una diuresis adecuada (2 ml/kg/h en niños; 30 a 40 ml/h en adolescentes

y adultos; b) prevenir el daño renal por rabdomiólisis y mioglobi-nuria, para lo cual se recomienda alcalinizar la orina hidratando al paciente con una solución a base de dextrosa al 5% (500 ml), manitol al 20% (25 ml), cloruro de sodio al 20% (10 ml) y bicar-bonato de sodio al 8.4% (20 ml), dos veces los requerimientos diarios durante 48 a 72 horas (91); c) si no mejora la diuresis con el protocolo anterior, administrar furosemda IV (2 a 4 mg/ kg) (acidifica la orina y alcaliniza el plasma); d) antibióticos (si aparecen signos de infección); e) profilaxis del tétanos cuando ya normalice la coagulación (puede ser al segundo o tercer días). De los pacientes con insuficiencia renal, 25% requerirá diálisis (29).

La fisioterapia a partir de la segunda semana es parte importan-te de la rehabilitación para vencer las contracturas y recuperar la función muscular y articular; igualmente los injertos, cuando haya buen tejido de granulación y la necesidad de recubrir áreas extensas en que se perdió la piel, el tejido celular subcutáneo y dedos (Figura 24; Tabla 4); los injertos tendinosos y de colgajos de piel cuando hay necrosis extensas. Después de las amputacio-nes de segmentos de extremidades puede requerirse la adapta-ción de prótesis para posibilitar la incorporación del paciente a la cotidianidad.

Rehabilitación y prevención del accidente ofídico

Figura 24
Secuelas de accidente bothrópico.



A y B) Paciente de 12 meses de edad mordido por *B. asper*, quien presentó necrosis del primer dedo de la mano izquierda. El dedo fue amputado, desbridada la piel del dorso de la mano y 10 días después se efectuó injerto de piel. Fotos: R. Otero.

C) Paciente de 10 años de edad, mordido por *Porthidium nasutum*, quien fue tratado por la medicina tradicional durante 30 días. Al ingreso al hospital presentaba contractura y limitación de la función de la mano, con pérdida de masa muscular en región flexora de cara interna del antebrazo y osteomielitis crónica del cúbito. Requirió antibioterapia prolongada y varias cirugías con injertos para recuperar parcialmente la función. Foto: R. Otero.



El diseño de un adecuado programa de atención primaria del accidente ofídico (APAO), junto con programas permanentes de prevención, constituyen la estrategia más viable para disminuir el impacto de las mordeduras de serpientes en América Latina, en términos de morbilidad, mortalidad y secuelas (93,94). Algunos de los componentes esenciales para la satisfactoria implementación de esta estrategia son:

- a) El diseño y la ejecución de programas educativos sobre serpientes, mordeduras por serpientes, tratamiento, rehabilitación y prevención ofrecidos a las comunidades y a los trabajadores de la salud, utilizando diversos métodos de comunicación.
- b) La creación de canales apropiados para la oportuna y suficiente distribución de antivenenos y otros medicamentos básicos requeridos para la atención de los pacientes, en las instituciones de salud de diferentes niveles.
- c) La promoción de la interdisciplinariedad para el enfoque de atención de este problema de salud.
- d) La participación de las comunidades en los diferentes componentes de esta estrategia.
- e) La conformación de una red apropiada de comunicaciones y de medios de transporte para asegurar el rápido y oportuno traslado de los pacientes a los hospitales.
- f) Hacer una adecuada y efectiva distribución y delegación de funciones del personal de salud en la atención de los

pacientes, de acuerdo con el grado de envenenamiento y la complejidad de las instituciones.

- g) Diseñar un programa de vigilancia epidemiológica adecuado.
- h) Realizar alianzas estratégicas entre las universidades y las autoridades de salud para desarrollar investigación y programas educativos;
- i) Disponer de un adecuado apoyo financiero para el desarrollo de los distintos componentes de esta estrategia, principalmente de los Ministerios de Salud, quienes a su vez establecerían políticas oficiales nacionales para la evaluación de estas iniciativas (9,93,94,95).

Referencias

1. Perez-Santos, C, Moreno, A, 1988. Ofidios de Colombia, Museo Regionale di Scienze Naturali, Torino.
2. Campbell, JA, Lamar, WW, 1989. The venomous reptiles of Latin America, Cornell University Press, Ithaca, New York.
3. Campbell, JA, Lamar, WW, 2004. The venomous reptiles of the western hemisphere, Cornell University Press, Ithaca, New York.
4. González-Valcárcel, LM, 1989. Orinoquia y Amazonia....desafío de nuestro tiempo, Litobanganadero, Bogotá.
5. Silva-Haad, JJ, 1989. Las serpientes del género *Bothrops* en la Amazonia colombiana. *Acta Med Colomb*; 14: 148-165.
6. Ayerbe, S, 1998. Aspectos clínicos y epidemiológicos del accidente ofídico en el departamento del Cauca. En: Otero, R, Ángel, R, García, M (Eds.), *Memorias del I Simposio Colombiano de Toxinología*, Ecográficas Ltda, Medellín; pp. 91-98.
7. González, G, 1998. Aspectos clínicos y epidemiológicos del accidente ofídico en Santander. En: Otero, R, Ángel, R, García, M (Eds.), *Memorias del I Simposio Colombiano de Toxinología*, Ecográficas Ltda, Medellín; pp. 101-108.
8. Otero, R, Tobón, G S, Gómez, L F, Osorio, R, Valderrama, R, Hoyos, et al., 1992. Accidente ofídico en Antioquia y Chocó. Aspectos clínicos y epidemiológicos (marzo de 1989- febrero de 1990). *Acta Med Colomb*; 17: 229-249.
9. Otero, R, Gutiérrez, J, Rodríguez, O, Cárdenas, S J, Rodríguez, L, Caro, E, et al., 2001. Aspectos actuales de las mordeduras de serpientes en Colombia. Propuesta de intervención para un problema grave de salud en Antioquia y Chocó. *Revista Epidemiológica de Antioquia*; 26: 43-48.
10. Otero, R, Callejas, ME, Gutiérrez, J, Lotero, GJ, Rodríguez, O, Villa, NH, et al., 2001. Necesidades reales de antivenenos en Colombia. Características de los productos y del mercado. *Revista Epidemiológica de Antioquia*; 26: 49-59.
11. Otero, R, Gutiérrez, J, Mesa, MB, Duque, E, Rodríguez, O, Arango, JL, et al., 2002. Complications of *Bothrops*, *Porthidium* and *Bothriechis* snakebites in Colombia. A clinical and epidemiological study of 39 cases attended in a university hospital. *Toxicon*; 40: 1107-1114.
12. Pineda, D, Ghotme, K, Aldeco, ME, Montoya, P, 2002. Accidentes ofídicos en Yopal y Leticia, Colombia, 1996-1997. *Biomédica*; 22: 14-21.
13. Salomão, MG, Wüster, W, Thorpe, RS, Touzet, JM, BBBSP: DNA, 1997. Evolution of South American pitvipers of the genus *Bothrops*. En: Torpe, RS, Wüster, W, Malhotra, A, Eds. *Venomous snakes: Ecology, Evolution and Snakebite*. Symposia of the Zoological Society of London. Oxford, Oxford University Press; pp. 89-98.
14. Otero, R, 1994. Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico, Editorial Universidad de Antioquia, Medellín.
15. Silva-Haad, JJ, 1980/81. Accidentes humanos por las serpientes de los géneros *Bothrops* y *Lachesis*. *Memorias do Instituto Butantan* 44/45; pp. 403-423.
16. Silva-Haad, JJ, 1994. Los *Micrurus* de la Amazonia colombiana. Biología y farmacología experimental de sus venenos. *Colombia Amazónica*; 7: 41-138.
17. Silva-Haad, JJ, 1998. Un caso por mordedura de la especie *Thamnodynastes pallidus* (Serpentes: Colubridae). En: Otero, R, Ángel, R, García, M (Eds.), *Memorias del I Simposio Colombiano de Toxinología*, Ecográficas Ltda., Medellín; pp. 87-89.
18. Castro, F, 1998. Filogenia de las serpientes Suramericanas. En: Otero, R, Ángel, R, García, M (Eds.), *Memorias del I Simposio Colombiano de Toxinología*, Ecográficas Ltda, Medellín; pp. 15 - 25.
19. Otero, R, Osorio, RG, Valderrama, R, Giraldo, CA, 1992. Efectos farmacológicos y enzimáticos de los venenos de serpientes de Antioquia y Chocó (Colombia). *Toxicon*; 30: 611-620.

20. Otero, R, Mesa, M B, 2001. Mordeduras graves por serpientes. En: Quevedo A, Martínez Y, Duque JI, Mejía JA, (Eds.), El niño en estado crítico, Editorial CIB, Medellín; pp. 571-578.
21. Bon, C, 1996. The serum-therapie was discovered 100 years ago. *Toxicon*; 34: 142-143.
22. Otero, R, 2004. Adivina adivinador... ¿por quién doblan las campanas? Periódico Alma Mater, Universidad de Antioquia, Núm. 524; pp. 26-27.
23. Otero, R, Núñez, V, Barona J, Díaz A, Saldarriaga, M, 2002. Características bioquímicas y capacidad neutralizante de cuatro antivenenos polivalentes frente a los efectos farmacológicos y enzimáticos del veneno de *Bothrops asper* y *Porthidium nasutum* de Antioquia y Chocó. *Iatreia*; 15 (1): 5 -15.
24. Otero-Patiño, R, Cardoso, J L C, Higashi, H G, Núñez, V, Díaz, A, Toro, M, F, García M E, Sierra, A, García, L F, Moreno, A M, Medina, M C, Castañeda, N, Silva-Díaz, J F, Murcia, M, Cárdenas, S Y, Dias Da Silva, W D, and the Regional Group on Antivenom Therapy Research (REGATHER), 1998. A randomized, blinded, comparative trial of one pepsin-digested and two whole IgG antivenoms for *Bothrops* snake bites in Urabá, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*; 58: 183-189.
25. Otero, R, Gutiérrez, J M, Núñez, V, Robles, A, Estrada, R, Segura, E, Toro, M F, García, M E, Díaz, A, Ramírez, E C, Gómez, G, Castañeda, J, Moreno, M E, and the Regional Group on Antivenom Therapy Research (REGATHER), 1996. A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by *Bothrops atrox* in Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 90: 696 -700.
26. Otero, R, Gutiérrez, J M, Rojas, G, Núñez, V, Díaz, A, Miranda, E, Uribe, A F, Silva, J F, Ospina, J G, Medina, J, Toro, M F, García, M E, León, G, García, M, Lizano, S, De La Torre, J, Márquez, J, Mena, Y, González, N, Arenas, L C, Puzón, A, Blanco, N, Sierra, A, Espinal, M E, Arboleda, M, Jiménez, J, C, Ramírez, P, Díaz, M, Guzmán, M C, Barros, J, Henao, S, Ramírez, A, Macea, U, Lozano, R, 1999. A randomized blind clinical trial of two antivenoms prepared by caprylic acid or ammonium sulphate fractionation of IgG, in *Bothrops* and *Porthidium* snake bites in Colombia. Correlation between safety and biochemical characteristics of antivenoms. *Toxicon*; 37, 895-908.
27. Otero, R, Fonnegra, R, Jiménez, SL, 2000. Plantas utilizadas contra mordeduras de serpientes en Antioquia y Chocó, Colombia, Grandacolor, Medellín.
28. Otero, R, Fonnegra, R, Jiménez, S, Núñez, V, Evans, N, Alzate, SA, *et al.*, 2000. Snake-bites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part I: Traditional use of plants. *Journal of Ethnopharmacology*; 71: 493-504.
29. Otero, R, 2007. Envenenamiento Ofídico. En: Correa, JA, Gómez, JF, Posada, R (Eds.), Fundamentos de Pediatría (Tomo V), Editorial CIB, Medellín; pp. 551-569.
30. Saldarriaga, MM, Otero, R, Núñez, V, Toro, MF, Díaz, A, Gutiérrez, JM, 2003. Ontogenetic variability of *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* snake venoms from Colombia. *Toxicon*; 42: 405-411.
31. Gutiérrez, JM, 1995. Clinical toxicology of snakebite in Central America. En: Meier, J, White, J (Eds.), Handbook of Clinical Toxicology of Animal, Venoms and Poisons, CRC Press, Boca Ratón; pp. 645-665.
32. Rosenfeld, G, 1971. Symptomatology, pathology and treatment of snake bites in South America. En: Bücher, W., Buckley, E.E. (Eds.) *Venomous Animals and their Venoms*, Academic Press, New York; pp. 345-384.
33. Kamiguti, A S, Cardoso, J L C, 1989. Haemostatic changes caused by venoms of South American snakes. *Toxicon*; 27: 955-963.
34. Kamiguti, AS, Hay, CRM, Theakston, RDG, Zuzel, M, 1996. Insights into the mechanism of haemorrhage caused by snake venom metalloproteinases. *Toxicon*; 34: 627-642.

35. Ribeiro, LA, Jorge, MT, 1989. Alteração do tempo de coagulação sanguínea em pacientes picados por serpente *Bothrops jararaca* adulta e filhote. *Revista do Hospital de Clínicas da Facultad de Medicina de São Paulo*; 44, 143-145.
36. Otero, R, León, G, Gutiérrez, JM, Rojas, G, Toro, MF, *et al.*, 2006. Efficacy and safety of two whole IgG polyvalent antivenoms, refined by caprylic acid fractionation with or without γ -propiolactone, in the treatment of *Bothrops asper* bites in Colombia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 100: 1173-1182.
37. Amaral, CFS, Rezende, NAD, Silva, OAD, Ribeiro, MMF, Magalhães, RA, Reis, RJD, Carneiro, JG, Castro, JRS, 1986. Insuficiência renal aguda secundária a acidentes ofídicos bothrópico e crotálico. Análise de 63 casos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 28, 220-227.
38. Sanguanrungsirikul, S, Chomdej, B, Suwanprasert, K, Wattanavaha, P, 1989. Acute effect of Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) venom on renal hemodynamics and autoregulation of blood flow in dogs. *Toxicon*; 27, 1199-1207.
39. Soe, S, Than, T, Han, KE, 1990. The nephrotoxic action of Russell's viper (*Vipera russelli*) venom. *Toxicon*; 28, 461-467.
40. Warrell, D. A., 1995. Clinical toxicology of snakebite in Asia. In: Meier, J., White, J. (Eds.), *Handbook of Clinical Toxicology of Animal, Venoms and Poisons*, CRC Press, Boca Ratón, pp. 493-594.
41. Lee, RI, White, PD, 1913. A clinical study of the coagulation time of blood. *American Journal of Medical Science*; 145: 495-505.
42. Miller, DR, Pearson, HA, Baehner, RL, McMillan, CW, 1978. *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, The C.V. Mosby Company, Saint Louis.
43. Otero, R, Mesa, MB, 2006. Accidentes por Animales Venenosos. En: Correa, JC, Gómez, JF, Muñoz, JD, Noreña, JA, (Eds.), *Manual de Urgencias en Pediatría*, Corporación de Amor al Niño, Medellín.
44. Otero-Patiño, R, Segura, A, Herrera, M, Angulo, Y, León, G, Gutiérrez, JM, *et al.*, 2009. Efficacy and safety of two polyvalent, caprylic acid fractionated [IgG and F(ab')₂] antivenoms, in *Bothrops asper* bites in Colombia. In: XVI World Congress of the International Society on Toxinology, and X Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia. Recife, Pernambuco, Brazil, March 15-20, Poster 452-2.
45. Otero- Patiño, R, Silva-Haad, JJ, Barona, J, Toro, MF, Quintana, JC, Díaz, A, *et al.*, 2007. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia y seguridad de Antivipmyn Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. *Iatreia*; 20: 244-262.
46. Sano-Martins, I S, Fan, HW, Castro, SCB, Tomy, S C, Franca, FOS, Jorge, M T, Kamiguti, A S, Warrell, D A, Theakston, R D G, Biasg, 1994. Reliability of the simple 20 minute whole blood clotting test (WBCT20) as an indicator of low plasma fibrinogen concentration in patients envenomed by *Bothrops* snakes. *Toxicon*; 32: 1045 -1050.
47. Warrell, DA, 2004. Epidemiology, clinical features and management of snake bites in Central and South America. En: Campbell, J, Lamar, WW (Eds.), *Venomous Reptiles of the Western Hemisphere*. Cornell University Press, Ithaca; pp. 709-761.
48. Gómez, HF, Dart, RC, 1995. Clinical toxicology of snakebite in North America. En: Meier, J, White, J (Eds.), *Handbook of Clinical Toxicology of Animal, Venoms and Poisons*, CRC Press, Boca Ratón; pp. 619-644.
49. Otero, R, Núñez, V, Gutiérrez, JM, Robles, A, Estrada, R, Osorio, RG, Del-Valle, G, Valderrama, R, Giraldo, CA, 1997. Neutralizing capacity of a new monovalent anti-*Bothrops atrox* antivenom: comparison with two comercial antivenoms. *Braz J Med Biol Res*; 30: 375-379.

50. Otero, R, Núñez, V, Osorio, RG, Gutiérrez, JM, Giraldo, CA, Posada, LE, 1995. Ability of six Latin American antivenoms to neutralize the venom of mapaná equis (*Bothrops atrox*) from Antioquia and Chocó (Colombia). *Toxicon*; 33: 809-815.
51. Malasit, P, Warrell, D A, Chantavanich, P, Viravan, C, Mongkilsapaya, J, Singthong, B, Sulphich, C, 1986. Prediction, prevention and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *Br Med J*; 292: 17-20.
52. Cupo, P, Azevedo- Marques, M M, De Menezes, J B, Hering, S E, 1991. Reações de hipersensibilidade imediatas após uso intravenoso de soros antivenenos: valor prognóstico dos testes de sensibilidade intradérmicos. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 33: 115-122.
53. Cardoso, JLC, Fan, HW, França, FOS, Jorge, MT, Leite, RP, *et al.*, 1993. Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil. *Quarterly Journal of medicine*; 86: 315-325.
54. Otero, R, 2002. Seroterapia antivenenosa. Ventajas del uso de antivenenos del tipo IgG, F(ab')₂ o Fab en picaduras de escorpiones y mordeduras de serpientes. *Pediatría*; 37: 8-16.
55. World Health Organization, 1981. Progress in the Characterization of Venoms and Standardization of Antivenoms. WHO Offset Publication; 58: 1- 44.
56. Fan, H W, França, F O S, 1992. Soroterapia, in: Schvartsman, S. (Ed.), Plantas Venenosas e Animais Peçonhentos. Sarvier, São Paulo; pp. 176-181.
57. Arroyo, O, Bolaños, R, Muñoz, G, 1980. The bacterial flora of venoms and mouth cavities of Costa Rican snakes. *Bull Pan Am Health Organ*; 14: 280-285.
58. Jorge, MT, Mendonça, JS, Ribeiro, LA, Silva, MLR, Kusano, EJU, Cordeiro, CLS, 1990. Flora bacteriana da cavidade oral, presas e veneno de *Bothrops jararaca*: possível fonte de infecção no local da picada. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 32: 6-10.
59. Jorge, MT, Ribeiro, LA, Silva, MLR, Kusano, EJU, Mendonça, JS, 1994. Bacteriology of abscesses complicating *Bothrops* snake bites in humans: a prospective study. *Toxicon*; 32: 743-748.
60. Jorge, MT, Nishioka, SDA, Oliveira, RBD, Ribeiro, LA, Silveira, PVP, 1998. Aeromonas hydrophila soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. *Ann Trop Med Parasitol*; 92: 213-217.
61. Theakston, RDG, Phillips, RE, Looareesuwan, S, Echeverría, P, Makin, T, Warrell, DA, 1990. Bacteriological studies of the venom and mouth cavities of wild Malayan pit vipers (*Calloselasma rhodostoma*) in southern Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg*; 84: 875-879.
62. Andrade, JGD, Pinto, RNL, Andrade, ALSSD, Martelli, CMT, Zicker, F, 1989. Estudo bacteriológico de abscessos causados por picada de serpentes do gênero *Bothrops*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 31: 363-367.
63. Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málague CMSA, Hadad Jr V, 2003. Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes, Sarvier/Fapesp, São Paulo.
64. Russell, FE, Carlson, RW, Wainschel, J, Osborne, AH, 1975. Snake venom poisoning in the United States. Experience with 550 cases. *Jama*; 233: 341-344.
65. Garfin, SR, Mubarak, SJ, Davidson, TM, 1979. Rattlesnake bites. Current concepts. *Clin Orthop*; 140: 50-57.
66. Stewart, RM, Page, CP, Schwesinger, WH, McCarter, R, Martínez, J, Aust, JB, 1989. Antivenin and fasciotomy / debridement in the treatment of the severe rattlesnake bite. *Am J Surg*; 158: 543-547.

67. Otero, R, Núñez, V, Jiménez, SL, Fonnegra, R, Osorio, RG, García, ME, Díaz, A, 2000. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part II: Neutralization of lethal and enzymatic effects of *Bothrops atrox* venom. *Journal of Ethnopharmacology*; 71: 505-511.
68. Otero, R, Núñez, V, Barona, J, Fonnegra, R, Jiménez, SL, Osorio, RG, Saldarriaga, M, Díaz, A, 2000. Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia. Part III: Neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. *Journal of Ethnopharmacology*; 73: 233-241.
69. Núñez, V, Otero, R, Barona, J, Saldarriaga, M, Osorio, RG, Fonnegra, R, Jiménez, SL, Díaz, A, Quintana, JC, 2004. Neutralization of the edema-forming, defibrinating and coagulant effects of *Bothrops asper* venom by extracts of plants used by healers in Colombia. *Braz J Med Biol Res*; 37: 969-977.
70. Núñez, V, Otero, R, Barona, J, Fonnegra, R, Jiménez, S, Osorio, RG, Quintana, JC, Díaz, A, 2004. Inhibition of the toxic effects of *Lachesis muta*, *Crotalus durissus cumanensis* and *Micrurus mipartitus* snake venoms by plant extracts. *Pharmaceutical Biology*; 42: 49-54.
71. Jorge, MT, Sano-Martins, IS, Tomy, SC, Castro, SC, Ferrari, RA, Ribeiro, LA, Warrell, DA, 1997. Snakebite by the Bushmaster (*Lachesis muta*) in Brazil: case report and review of the literature. *Toxicon*; 35: 545-554.
72. Otero-Patiño, R, Tobón-Jaramillo, GS, Gómez-Gómez, LF, Osorio-Gutiérrez, RG, Valderrama-Hernández, R, 1993. Bites from the bushmaster (*Lachesis muta*) in Antioquia and Chocó, Colombia, report of five accidents. *Toxicon*; 31: 158-159.
73. Málaque, CMSA, França, FOS, 2003. Acidente laquétrico. En : Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMSA, Hadad Jr V (Eds.) Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes, Sarvier/Fapesp, Sao Paulo; pp. 87-90.
74. De Souza , RCG, Nogueira, APB, Lima, T, Cardoso, JLC, 2007. The Enigma of the North Margin of the Amazon River: Proven *Lachesis* Bites in Brazil, Report of Two Cases, General Considerations about the Genus and Bibliographic Review. *Bull Chicago Herp Soc*; 42(7): 105-115.
75. Otero, R, 1998. Seroterapia y tratamiento del accidente ofídico en Antioquia y Chocó. In: Otero, R, Ángel, R, García, M (Eds.), *Memorias del I Simposio Colombiano de Toxinología, Ecográficas Ltda., Medellín*; pp. 157-168.
76. Bard, R, De Lima, JC, De Sa Neto, RP, De Oliveira, SG, Dos Santos, MC, 1994. Ineficácia do soro antibotrópico na neutralização da atividade coagulante do veneno de *Lachesis muta muta*. Relato de um caso e confirmação experimental. *Rev Inst Med Trop São Paulo*; 36, 77-81.
77. Escalante, T, Rojas, E, Arce, V, Rojas, G, Otero, R, Gutiérrez, JM, 2000. Neutralización de venenos de diferentes especies de *Lachesis* spp: eficacia de un suero polivalente producido en el Instituto Clodomiro Picado. En: Universidad de Costa Rica (Ed.), *Memorias del Simposio Internacional, El envenenamiento ofídico: Un problema de salud pública en América Latina*, San José; p. 36.
78. Roze, JA, 1996. Coral snakes of the Americas: Biology, Identification, and Venoms. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida.
79. Da Silva Jr, NJ, Bucarechi, F, 2003. Mecanismo de ação do veneno elapídico e aspectos clínicos dos acidentes. En: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMSA, Hadad Jr V. (Eds.) *Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes*, Sarvier/Fapesp, Sao Paulo; pp. 99-107.
80. Gutiérrez, JM, Chaves, F, Rojas, E, Bolaños, R, 1980. Efectos locales inducidos por el veneno de la serpiente coral *Micrurus nigrocinctus* en ratón blanco. *Toxicon*; 18, 633-639.

81. Kitchens, CS, Van Mierop, LHS, 1987. Envenomation by the Eastern Coral Snake (*Micrurus fulvius fulvius*). A Study of 39 Victims. J Am Med Assoc; 258: 1615-1618.
82. Pettigrew, LC, Glass, JP, 1985. Neurologic complications of a coral snake bite. Neurology; 35: 589-592.
83. Otero-Patiño, R, 2007. Picaduras y mordeduras de animales ponzoñosos. En: Memorias VI Seminario Urgente Saber de Urgencias, Editorial Artes y Letras Ltda., Medellín; pp: 285-305.
84. Manock, SR, Suárez, G, Graham, D, Ávila-Agüero ML, Warrell, DA., 2008. Neurotoxic envenoming by South American coral snake (*Micrurus lemniscatus helleri*): case report from eastern Ecuador and review. Trans R Soc Trop Med Hyg; 102: 1127-1132.
85. Barona, J, Quintana, JC, Higashi, HG, Estévez, J, León, G, Otero-Patiño, R, 2005. Neutralizing ability of four Latin American antivenoms against lethal effect of *Micrurus mipartitus* and *M. dumerilii* coral snake venoms from Colombia. En: Memorias VII Reunión Internacional de Expertos en Envenenamiento por Animales Ponzoñosos, Cuernavaca; p. 78.
86. Prieto da Silva, A, Yamagushi, I, Morais, J, Higashi, H, Raw, I, Ho, P, de Oliveira, J, 2001. Cross reactivity of different specific *Micrurus* antivenom sera with homologous and heterologous snake venoms. Toxicon; 39, 949-953.
87. Brazil, OV, Vieira, RJ, 1996. Neostigmine in the treatment of snake accidents caused by *Micrurus frontalis*: report of two cases. Rev Inst Med Trop São Paulo; 38: 61-67.
88. Serafim, FG, Reali, M, Cruz-Höfling MA, Fontana, MD, 2002. Action of *Micrurus dumerilii carinicauda* coral snake venom on the mammalian neuromuscular junction. Toxicon; 40: 167-174.
89. Dal Belo, C A, Leite, GB, Toyama, MH, Marangoni S, Corrado, AP, Fontana MD, et al., 2005. Pharmacological and structural characterization of a novel phospholipase A2 from *Micrurus dumerilii carinicauda* venom. Toxicon; 46: 736-750.
90. Renjifo, C, Renjifo, JM, Hodgson, W, Sánchez, A, Riveros A, 2009. Neuromuscular activity of the Colombian coral snakes *Micrurus mipartitus* and *Micrurus dissoleucus*: ecological and clinical implications. En: XVI World Congress of the International Society on Toxinology, and X Congresso da Sociedade Brasileira de Toxinologia. Recife, Pernambuco, Brazil, March 15-20, Poster 275-1.
91. Pinho FMO, Zanetta DMT, Burdmann EA, 2005. Acute renal failure after *Crotalus durissus* snakebite: A prospective survey on 100 patients. Kidney International; 67: 659-667.
92. De Azevedo-Marques, MM, Hering, SE, Cupo, P, 2003. Acidente Crotálico. En: Cardoso JLC, França FOS, Fan HW, Málaque CMSA, Hadad Jr V. (Eds.) Animais peçonhentos no Brasil. Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes, Sarvier/Fapesp, Sao Paulo; pp. 91-98.
93. Otero, R, Valderrama, R, Osorio, RG, Posada, LE, 1992. Programa de atención primaria del accidente ofídico. Una propuesta para Colombia. Iatreia; 5: 96-102.
94. Otero-Patiño, R, 2009. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. Toxicon; 54: 998-1011.
95. Gutiérrez, JM, Theakston, RDG, Warrell, DA, 2006. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: The need for a global partnership. PLoS Med 3, e150. doi:10.1371/journal.pmed.0030150.

Notas personales

[illegible]



A series of horizontal lines for writing, spanning the width of the page.

Notas personales

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

Notas personales

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]



Emergencias por animales ponzoñosos en las Américas

Proyecto apoyado por el Programa
Proinnova del CONACYT

Se terminó de imprimir en julio de 2011,
en los talleres de Dicresa, SA de CV

Editores:

Gina D'Suze

Gerardo A. Corzo Burguete

Jorge F. Paniagua Solís

La edición consta de 450 ejemplares

Para la composición se utilizaron tipos
Times y Rotis Sans Serif
en sus diferentes modalidades.

México, DF, MMXI