

Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas

Drs. Alejandro Guinand, Hernando Cortés, Gina D'Suze, Patricia Díaz, Carlos Sevcik, Manuel González-Sponga, Giovanni Eduarte

Laboratorio de Neurofarmacología Celular, Centro de Bioquímica y Biofísica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas y Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Miranda

RESUMEN

Se identificaron cinco especies de escorpiones en la sierra falconiana, de los cuales sólo Tityus falconensis González Sponga, 1974, estuvo asociado a los casos con sintomatología sistémica de escorpionismo. Se estudiaron 15 pacientes de escorpionismo, encontrándose que la venenemia, interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa, el óxido nítrico y la creatinfosfokinasa MB aumentaron con la gravedad del accidente. Esto sustenta el papel que juegan las toxinas escorpiónicas en la activación de los mecanismos inflamatorios. El aumento de la creatinfosfokinasa MB durante las dos primeras horas del accidente sugiere que T. falconensis presenta toxinas cardiotoxinas. Los valores de glicemia y amilasa plasmática no se alteraron; además se observó que 3 pacientes mostraron tiempos de coagulación alterados.

Palabras clave: Escorpionismo. Venenemia. Interleuquinas. Óxido nítrico. Creatinfosfokinasa.

SUMMARY

Five scorpion species were identified at the Falcon State mountain but only Tityus falconensis was associated with the cases that developed a systemic symptomatology. In the 15 patients studied we found that venenemia, nitric oxide, interleukin-6, tumor necrosis factor- α and creatinphosphokinase increased with the severity of the sting. This study reveals the role of scorpion toxins on the activation of the inflammatory response. Increases of the creatinphosphokinase-MB during the first 2 hours after the accident, suggest that T. falconensis content abundant

cardiotoxic toxins. We observed that glycemia and amylase were not altered by these venom and 3 of the patients studied showed altered coagulation times.

Key word: Scorpionism. Venenemia. Cytokines. Nitric oxide. Creatinphosphokinase-MB.

INTRODUCCIÓN

Los escorpiones peligrosos para el hombre pertenecen a la familia *Buthidae* donde se incluyen los géneros: *Androctonus*, *Buthus*, *Centruroides*, *Leiurus* y *Tityus*. En Venezuela, el género *Tityus* hasta los momentos reúne 47 especies, responsables de los accidentes graves de escorpionismo (1). El escorpionismo cobra importancia en algunas regiones como los estados Miranda, Zulia, Falcón, Trujillo, Mérida, Monagas, Sucre y Dto. Capital, donde ha sido considerado un problema de salud pública (3-4). En el estado Falcón los registros del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS), señalan aproximadamente 2 muertes anuales por emponzoñamiento escorpiónico. Sin embargo, pudimos constatar que existe un alto sub-registro o bien, por la omisión de los casos o por la asignación de algunas de las complicaciones causadas por el escorpionismo como motivo de defunción sin aclarar que fue el resultado de un caso de escorpionismo.

Entre las complicaciones más comunes del escorpionismo grave se han descrito: pancreatitis, síndrome de dificultad respiratoria, miocarditis, edema pulmonar, alteraciones de la hemostasis y falla multiorgánica (5-10). Algunos autores han apoyado la hipótesis de 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 (11-13). Trabajos previos han demostrado, que este veneno además de inducir linfocitosis, produce daños en numerosos órganos de manera simultánea, por lo que es de esperar que estimulen la respuesta inflamatoria y la liberación de citoquinas (5-9,14).

Estudios realizados con pacientes de escorpionismo por *Tityus discrepans* (15), han evidenciado que la fisiopatología del envenenamiento escorpiónico está en íntima relación con aumentos en los niveles de interleuquina-6 y otras proteínas de fase aguda (16-19). *Tityus falconensis* (20) al igual que *T. discrepans*, produce elevaciones plasmáticas de interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y óxido nítrico (NO) en los pacientes con complicaciones sistémicas. Por otra parte los valores de glicemia y amilasa plasmática no se alteraron, lo que sugiere que esta especie a diferencia de *T. discrepans* quizás produce un veneno poco pancreatotóxico. Esto demuestra la importancia de caracterizar los casos de escorpionismo por regiones ya que especies autóctonas de cada región presentan variaciones cualitativas entre los componentes del veneno (21,22), a pesar de que inmunogénicamente son similares.

Entre las complicaciones del escorpionismo grave en el estado Falcón, encontramos la miocarditis por ello este trabajo hizo hincapié en la búsqueda de un marcador temprano de este daño. La fracción MB de la creatinfosfoquinasa 2 (CPK-MB), es una isoenzima de origen cardíaco, la cual desde hace varias décadas ha sido correlacionada con síndrome coronario agudo. La CPK-MB se eleva entre las tres y seis primeras horas posterior al daño al miocardio, y vuelve a su normalidad entre las doce y cuarenta y ocho horas después de este evento (23). En el presente trabajo se demostró que *Tityus falconensis*, induce un aumento significativo en los niveles plasmáticos CPK-MB en pacientes con emponzoñamiento sistémico moderado, en apenas 2 horas luego del accidente.

Además, se demostró que el veneno de *T.*

falconensis produce aumentos en los niveles plasmáticos de IL-6, TNF- α y NO sugiriendo que este veneno al igual que el de *T. discrepans*, también activa los mecanismos inflamatorios. A diferencia de lo observado en los casos de escorpionismo con *T. discrepans*, el veneno de *T. falconensis* no produjo alteraciones de glicemia ni de amilasa, pero al igual que este si altera los tiempos de coagulación. El aumento de la CPK-MB durante las dos primeras horas del accidente sugiere una presencia importante de toxinas cardiotoxicas en el veneno de *T. falconensis*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Obtención de muestras de sangre de pacientes y controles

Se realizó un estudio prospectivo de 15 pacientes con emponzoñamiento escorpiónico, con edades comprendidas entre 5 y 52 años, ingresados a las emergencias del Hospital de Churuguara "Edmigio Ríos", y a los ambulatorios rurales de El Charal, Santa Cruz de Bucaral y Mapararí, ubicados en los Municipios Federación Unión (Edo. Falcón, Venezuela) entre los meses de agosto-noviembre 2002. Los pacientes fueron clasificados según el cuadro clínico de severidad siguiendo las pautas del Hospital "Victorino Santaella" de Los Teques (24). El grupo control se constituyó por 19 individuos que no tuvieron contacto con escorpiones.

Antes de la administración del faboterápico, a los pacientes se les tomó 8 mL de sangre periférica los cuales fueron compartidos en tubos Vacutainer, con EDTA y Vacutainer, sin anticoagulante. A las muestras se les determinó amilasa y glicemia (Abbot Spectrum[®]), PT y PTT (metodología convencional manual con baño de María). Las muestras de sangre para la determinación de venenemia, IL-6, TNF- α , NO y CPK-MB fueron centrifugadas a 1 500 g por 30 min. El plasma fue separado y congelado de inmediato con hielo seco, y mantenidas a -80°C hasta el momento de ser analizadas.

Colección del veneno de *T. falconensis*.

Este veneno se utilizó para cuantificar en placas de ELISA las concentraciones plasmáticas de veneno en los pacientes. Para ello se recolectaron especímenes de *T. falconensis* en la Sierra de Falcón, se mantuvieron en cautiverio y se "ordeñaron" cada 3 semanas. El veneno se obtuvo por estimulación

eléctrica del telson anestesiándolos previamente con CO₂. El veneno se recolectó en microtubos de 1,5 mL (Eppendorf®), se disolvió con agua destilada y se centrifugó durante 30 min a 27 200 g en una centrífuga refrigerada (Sorvall RC28S), el contenido proteico se estimó espectrofotométricamente asumiendo que una unidad de absorbancia/mL a 280 nm es equivalente a 1 mg/mL de proteína. El sobrenadante se liofilizó y se guardó a -80°C hasta el momento de su uso.

Inmunoensayo enzimático para determinar la concentración de veneno de *Tityus falconensis* en plasma de pacientes con escorpionismo

Se determinó la venenemia con un método de inmunoensayo (ELISA) tipo sándwich, siguiendo el protocolo desarrollado por D'Suze y col. (17) con modificaciones para este trabajo.

Determinación de óxido nítrico (NO)

El óxido nítrico se determinó de forma indirecta a partir de las concentraciones de nitrito en plasma. El ensayo se realizó en placas de poliestireno de 96 pozos (Nunc® EE.UU) siguiendo el protocolo de Verdon y col. (25), con ciertas modificaciones para este ensayo.

Determinación de interleuquinas

Para determinar los niveles de las interleuquinas IL-6 y TNF- α en las muestras se emplearon métodos de diagnóstico comercial de ELISA tipo sándwich (Quantine, R & D Systems, EE.UU). El procedimiento a seguir fue el señalado por el fabricante.

Análisis de los datos

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando métodos de estadística no paramétrica, y los resultados se expresaron como las medianas y sus intervalos de confianza del 95 %, calculados por el método de Hodges y Lehmann (26).

RESULTADOS

Entre agosto y noviembre de 2002 se recolectaron y clasificaron 5 especies de escorpiones: *Tityus falconensis*, *Tityus clathratus* Koch, 1845 (27), *Diplocentrus kugleri* (28), *Rhopalurus laticauda* (29) y *Chactas sp.*, en los municipios Unión-

Federación de La Sierra del estado Falcón. Es *Tityus falconensis* la especie predominante además de ser la que está relacionada con los casos de escorpionismo con complicaciones sistémicas.

La Figura 1 muestra las medianas e intervalos de confianza al 95 % de la venenemia de pacientes con sintomatología local, leve y moderada, así como los valores del grupo control que representan la sensibilidad del método. La concentración de veneno en plasma fue de: 1 (0 – 2,7) ng/mL; 7,3 (2,7 – 14,6) ng/mL y 50 (37,4 – 62,6) ng/mL en los pacientes que desarrollaron sintomatología local, sintomatología sistémica leve y sintomatología sistémica moderada respectivamente. El grupo control presentó valores de 0,02 (0 – 3,88) ng/mL.

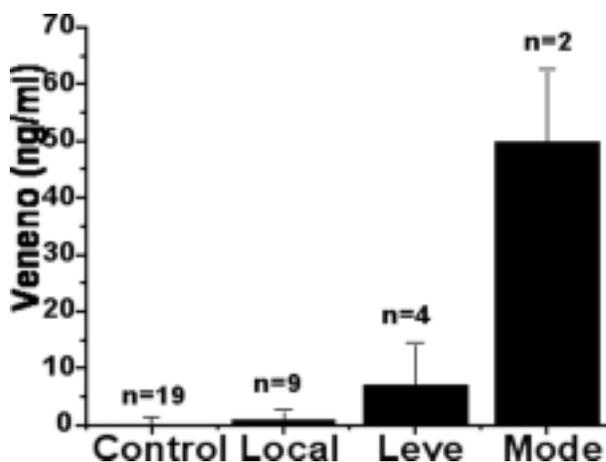


Figura 1. Concentración de veneno de *Tityus falconensis* en el plasma de individuos controles y con escorpionismo en relación con la clasificación del grado de envenenamiento.

En la Figura 2 se muestran los valores de amilasa, glicemia, PT y PTT, en los gráficos los valores controles o de referencia están representados entre las dos líneas paralelas. No se observaron alteraciones en los niveles de amilasa. Encontramos que los valores de glicemia en la mayoría de las

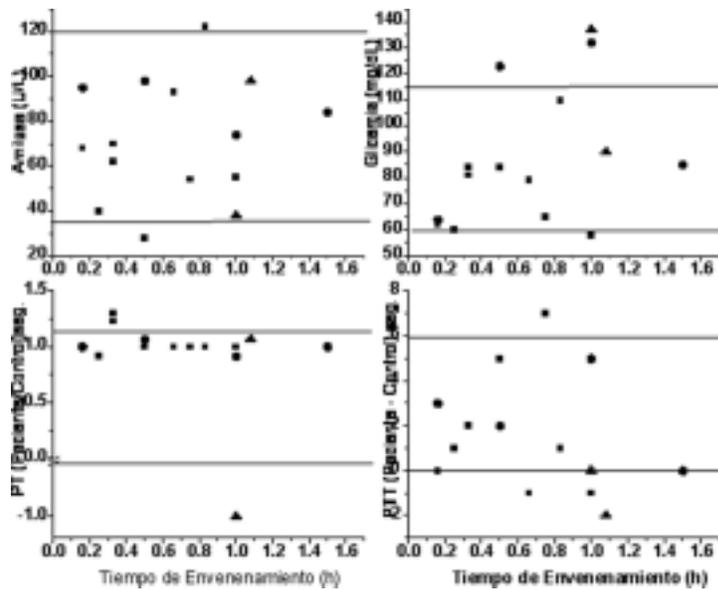


Figura 2. Amilasa, glicemia, PT (paciente/control) y PTT (paciente-control) de pacientes con emponzoñamiento escorpiónico con sintomatología local (●), leve (■) y moderada (▲). Los valores de referencia están representados en el gráfico entre las dos líneas paralelas.

muestras analizadas están dentro de los valores de referencia (60-110 mg/dL), sin embargo, algunos pacientes con emponzoñamientos clasificados como leve y moderado presentaron la glicemia elevada. En la gráfica referente al tiempo parcial de tromboplastina (PTT), observamos que a pesar de que la mayoría de los pacientes presentaron el PTT dentro de los valores de referencia (0 – 6 seg), algunos pacientes con emponzoñamiento local o leve estaban procoagulados con tiempos de coagulación acortados, además un paciente con emponzoñamiento local tenía los valores para el PTT alargado. En la gráfica referente al tiempo de protrombina (PT), todos los pacientes presentaron valores de PT dentro de los rangos de referencia (0-1,2 seg), a excepción de dos pacientes con sintomatología local, y uno con sintomatología sistémica moderada uno con el tiempo de protrombina alargado y el otro con el PT acortado.

La Figura 3 muestra los valores plasmáticos de NO, TNF- α , IL-6 y CPK-MB que presentaron los pacientes de escorpionismo en función del tiempo de emponzoñamiento. Los valores del grupo control se indican como la mediana con intervalo de confianza del 95 %. Los valores de referencia para el CPK-MB están representados en el gráfico entre las dos líneas paralelas. Encontramos que un gran

número de pacientes presentaron niveles de óxido nítrico con un factor de 10 por encima de los niveles del grupo control [Cnt= 0,75 (0 - 1,7) μ M]. Se observó en 1 paciente con sintomatología leve hasta 76 veces más NO que los controles. En la gráfica referente a las concentraciones plasmáticas de TNF- α encontramos que este aumentó en 2 pacientes con sintomatología local, 1 paciente con sintomatología leve y en 1 paciente con sintomatología moderada. El nivel plasmático de TNF- α aumentó en proporción al grado de severidad del cuadro clínico, encontrando valores hasta 4 veces (12,9 pg/mL) respecto al grupo control, [Cnt= 2,15 (1,1-3,3) pg/mL]. En la gráfica de las concentraciones plasmáticas de IL-6 observamos que ésta se incrementó en los pacientes con sintomatología leve y moderada. El aumento es proporcional al grado de severidad del cuadro clínico, encontrando valores hasta 6 veces respecto del grupo control. En la gráfica referente a las concentraciones de CPK-MB, se observa que en los 2 pacientes que presentaron emponzoñamiento sistémico moderado esta estaba por encima de los valores normales antes de 2 horas luego del accidente. En los pacientes que presentaron emponzoñamientos locales o sistémicos leves la CPK-MB se ubicó dentro de los valores referencia (0-24 UI/L representado en el gráfico entre las dos líneas paralelas).

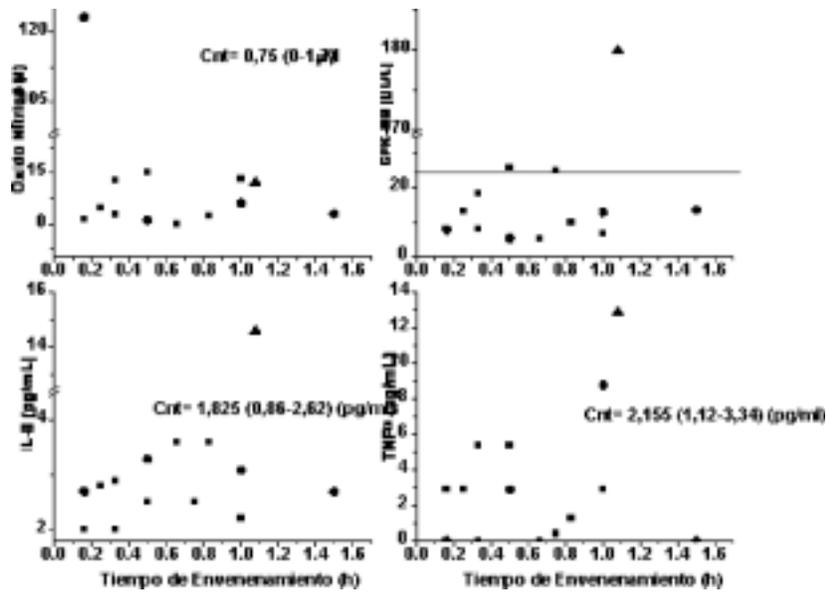


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de NO, IL-6, TNF- α y CPK-MB en pacientes con emponzoñamiento escorpiónico con sintomatología local (●), leve (■) y moderada (▲). Los valores del grupo control se indican como la mediana con intervalo de confianza del 95 %. Los valores de referencia para el CPK-MB están representados en el gráfico entre las dos líneas paralelas.

DISCUSIÓN

Los pacientes que formaron parte de este estudio son adultos que desarrollaron sintomatología local o sintomatología sistémica moderada. El cuadro clínico desarrollado por los pacientes con envenenamiento sistémico moderado consistió en: dolor local, mareos, náuseas, vómitos, diaforesis, hipertensión arterial, irritabilidad y taquicardia. Los factores relevantes en el desarrollo de la clínica del paciente fueron la masa corporal, la cantidad de veneno inoculado por el escorpión en el momento del accidente y la administración precoz de la antivenena. Es importante resaltar que todos los pacientes atendidos en el ambulatorio recibieron el faboterápico dentro de los primeros 60 min, y esto ayudó a que no se desarrollaran casos con sintomatología grave, a pesar de haber encontrado valores muy altos de venenemia (38 y 63 ng/mL) en los dos pacientes con envenenamiento sistémico moderado. Concentraciones de venenemia similares se encontraron en pacientes con sintomatología grave (17,18). Esto enfatiza que la rapidez en administrar el faboterápico es crucial para impedir que se desarrolle un cuadro grave de escorpionismo aun cuando la víctima haya recibido mucho veneno (4,18,30).

A pesar de lo compleja de la farmacocinética del veneno, las concentraciones detectadas en plasma, se correlacionaron con el grado de severidad de envenenamiento de los pacientes, observándose mayores concentraciones de veneno en plasma a medida que la clínica de envenenamiento fue más compleja. Los pacientes con solo sintomatología local tuvieron una venenemia de: 1 (0 – 2,7) ng/mL y los que desarrollaron sintomatología sistémica leve o moderada mostraron valores de: 7,3 (2,7 – 14,6) ng/mL y 50 (37,4 – 62,6) ng/mL respectivamente. El grupo control, que nos ilustra la sensibilidad del método mostró valores de solo 0,02 (0 – 3,88) ng/mL, estos valores fueron estadísticamente distintos de los niveles observados en los pacientes de escorpionismo.

Como los valores de glicemia y amilasa plasmática se encontraron en su mayoría dentro de los rangos de referencia, debemos inferir que las náuseas y vómitos observadas en los pacientes con sintomatología moderada deberían atribuirse más al estímulo colinérgico de las toxinas que al daño de estas sobre páncreas. Esto sugiere que el veneno de *Tityus falconensis* no contiene muchas toxinas

pancreatotóxicas, como es el caso del veneno de *T. discrepans* el cual produce incrementos importantes de amilasas a pocos minutos del accidente, causando pancreatitis en algunos pacientes. Se han reportado alteraciones en la glicemia y amilasa de pacientes de escorpionismo en el estado Miranda y Dtto. Capital (16-19).

El veneno de *Tityus falconensis* produjo en los pacientes con sintomatología sistémica principalmente alteraciones cardiovasculares, expresadas mediante una sudoración profusa, frialdad, taquicardia, hipertensión arterial y alteraciones del pulso. Ciertas alteraciones cardiovasculares han sido correlacionadas a alteraciones en los niveles de CPK-MB (23,31). La CPK-MB se eleva entre las tres y seis primeras horas posterior al infarto al miocardio, y vuelve a su normalidad entre las doce y cuarenta y ocho horas después del evento. Los pacientes con sintomatología sistémica, presentaron niveles plasmáticos de CPK-MB por encima de los valores normales, incluso uno de ellos con valores 12 veces mayores que los de referencia. Si tomamos en cuenta que todas las muestras de sangre se tomaron dentro de las 2 primeras horas luego del accidente escorpiónico, se refuerza la hipótesis de que este veneno debe tener abundantes cardiotoxinas pues las alteraciones las observamos antes de las 2 horas después del emponzoñamiento. Resultados similares han sido observados en pacientes emponzoñados por *Tityus zulianus* (32). Mazzei y col. (30) en un estudio retrospectivo con pacientes de escorpionismo en el estado Mérida, demostraron que el veneno de *Tityus zulianus* produce principalmente alteraciones cardio-vasculares. Esto sugiere que los venenos de las especies del género *Tityus* del occidente del país comparten una alta incidencia de toxinas cardiotoxicas, más que pancreatotóxicas. Es importante en los pacientes de escorpionismo seguir realizando estudios paraclínicos que incluyan marcadores enzimáticos cardíacos que nos puedan indicar si el paciente sufre una injuria miocárdica.

En los últimos años se han publicado trabajos que evidencian una relación causal entre sobreproducción de ciertas interleuquinas y morbimortalidad en pacientes de escorpionismo con sintomatología sistémica (3,8,18,33-38). Cada vez parece más cierto que el envenenamiento escorpiónico es uno de los procesos no infecciosos que pueden llevar a una respuesta inflamatoria sistémica. Este estudio reveló que el veneno de *Tityus falconensis* estimula la liberación de IL-6,

TNF- α y NO, de forma similar a lo observado con el veneno *Tityus discrepans* en pacientes de escorpionismo en el estado Miranda. Se observó que el óxido nítrico aumentó hasta 10 veces sobre los valores controles, IL-6 seis veces y TNF- α cuatro veces. Esto sustenta el papel que juegan las toxinas escorpiónicas en la activación de los mecanismos inflamatorios y de defensa del huésped representados por los macrófagos y monocitos con la subsecuente liberación de mediadores pleiotrópicos, pudiendo en el peor de los casos promover la aparición de una respuesta de fase aguda y la falla de múltiples órganos.

A pesar de que la mayoría de los síntomas del escorpionismo por *Tityus* son debidos a la presencia de neurotoxinas, existen evidencias crecientes de que estos venenos inducen alteraciones a nivel de la hemostasis por la existencia de toxinas pro y anticoagulantes (9,16-18,39,40). Este trabajo reveló que a pesar de que los tiempos de coagulación de los pacientes estudiados estaban dentro de los límites normales, tres de ellos presentaron tiempos de coagulación acortados.

Las consecuencias del síndrome por emponzoñamiento escorpiónico han sido subestimadas en las estadísticas de salud, por un lado, por una inadecuada detección y registro de los casos y por otro lado, porque la mayoría de los pensadores de medicina marginan el conocimiento de la toxicología. Esto ocurre desgraciadamente, a pesar de que en nuestras latitudes convivimos con numerosas especies ponzoñosas que ponen en peligro la vida humana. En este trabajo se evidencia que la clínica desarrollada por los pacientes de escorpionismo es sumamente variada. Los síntomas observados en los pacientes de la serranía del estado Falcón no se ajustan en su totalidad a los descritos para la zona central del país. Entonces, no debemos cerrarnos a pautas preestablecidas, sino comprender que los síntomas son el resultado de una gama variada de toxinas y por tanto dependerán de la especie involucrada en el accidente. Se demostró además que el efecto desencadenante de la respuesta inflamatoria es común para los escorpiones venezolanos estudiados hasta los momentos, así como la actividad sobre la hemostasia.

Agradecimientos

Los autores le agradecen al Sr. Moisés Sandoval y a la Dra. Tatiana Vzenteikova del IVIC por la colaboración prestada en el desarrollo de este trabajo.

Así también le agradecemos al personal del Hospital de Churuguara “Edmigio Ríos”, y de los ambulatorios rurales de El Charal, Santa Cruz de Bucaral y Mapararí, ubicados en los municipios Federación Unión (Edo. Falcón, Venezuela) por toda la colaboración prestada. Este trabajo fue financiado por el proyecto aplicado IVIC-SILANES No:2001-31.

REFERENCIAS

- González-Sponga M A. Guía para identificar los escorpiones en Venezuela. Caracas, Venezuela: Cuadernos Lagoven; 1996.
- Mazzei de Dávila CA, Parra M, Fuenmayor A, Salgar N, Gonzalez Z, Davila D. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon* 1997;35:1459-1462.
- Porras J L, Rosillo M, Guirado M. Escorpionismo por *T. discrepans*. Estudio retrospectivo 1983-1988. *Arch Venez Puer Ped*. 1994;57:98-105.
- Mota JV, Ghersy de Nieto MT, Mendoza S, Limardo L. Uso precoz de antivenina escorpiónica en casos graves de emponzoñamiento escorpiónico por *Tityus discrepans*. *Arch Hosp Vargas*. 1995;37:1-2.
- Devi CS, Reddy CN, Devi SL, Subrahmanyam YR, Bhatt HV, Suvarnakumari G, et al. Defibrination syndrome due to scorpion venom poisoning. *B M J*. 1970;1:345-347.
- Reddy C R RM, Suvarnakumari G, Devi C S, Reddy C N. Pathology of scorpion venom poisoning. *J Trop Med Hyg*. 1972;75:98-100.
- Robert, A B. Envenomation by the scorpion *Centruroides exilicauda sculpturatus*. Severe and unusual manifestations. *Pediatrics*. 1991;87:930.
- Sofer S, Gueron M, White R, Lifshitz M, Apte R. Interleukin-6 release following scorpion sting in children. *Toxicon*. 1996;34:389-392.
- 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.
- Novoa E, D'Suze G, Winter M, Crespo A, Tortoledo M A, Marcano H, et al. The indirect effect of *Tityus discrepans* on rabbit pulmonary vasculature. *Resp Physiol Neurobiol*. 2003;134(1):33-41.
- Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and don't know about cytokine regulation. *Crit Care Med*. 1996;24:163-172.
- Dietch E A. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Am Surg*. 1992;216:117-134.
- Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;40:1-4.
- D'Suze G, Sevcik C, Ramos M. Presence of curarizing polypeptide and pancreatitis-inducing fraction without muscarinic effects in the venom of the Venezuelan scorpions *Tityus discrepans* (Karsch). *Toxicon*. 1995;33:333-345.
- Karsch F. Scorpionologische Beiträge. *Mitt Muench Ent Ver*. 1879;3:6-22.
- D'Suze G, Moncada S, González C, Sevcik C, Aguilar V, Alagón A. Los pacientes de escorpionismo con sintomatología local tienen niveles importantes de veneno en plasma. *Arch Venez Pueri Ped*. 2001;64:139-147.
- D'Suze G, Moncada S, González C, Sevcik C, Aguilar V, Alagón A. Venom concentration, IL6, IL1-alfa, TNF-alfa, PTT, PT, amylase and glycemia following *Tityus* scorpion sting. 7th Panamerican Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins. 2001:21.
- D'Suze G, Moncada S, González C, Sevcik C, Aguilar V, Alagón A. Relationship between plasmatic levels of IL6, IL1- α , TNF- α , PTT, PT, amylasemia, Glycemia, and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. *Toxicon*. 2003;41:367-375.
- Ghersy de Nieto MT, Ortega MA, Castellini P, Mota J, Moncada S, Sevcik C, et al. Emponzoñamiento escorpiónico: concentración de veneno en plasma y su efecto desencadenante de la respuesta inflamatoria sistémica. *Arch Venez Pueri Ped*. 2002;65:150-158.
- González-Sponga MA. Dos nuevas especies de alacranes del género *Tityus* en las cuevas venezolanas (Scorpionida: Buthidae). *Bol Soc Ven Espel*. 1974;5(1):55-72.
- D'Suze G, Sevcik C. Venom of five scorpion species from the *Tityus* genus: Inter and intraspecies homologies and differences. 6th Panamerican Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins. 1998:80.
- González-Sponga M A, D'Suze G, Sevcik C. Venezuelan Arachnids. Two new species of the *Tityus* genus (Scorpionidae:Buthidae) and the chromatographic profile of the venom as a possible taxonomical tool. *J Venom Animals and Tox*. 2001;7:219-239.
- Sofer S, Gueron M. Cardiovascular aspects of scorpion envenomation. *Rec Adv Toxinol Res*. 1992;2:40-49.
- Mota J V, Sevcik C. Reseña del tratamiento del emponzoñamiento por escorpiones del género *Tityus*. <ftp://toxico.ivic.ve/pub/pautas/pautas.exe>.1999.

ESCORPIONISMO DEL GÉNERO TITYUS

25. Verdon C, Burton B, Prior R. Sample pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP⁺ when the Griess reaction is used to assay for nitrite. *Anal Biochem.* 1995;224:502-508.
26. Hollander M, Wolfe D A. *Non Parametric Statistical Procedures.* New York, EE.UU: Willey; 1973.
27. Koch CL. *Die arachniden.* 1845;11:22-24.
28. Schenkel E. Notizen uber einige Skorpione und Solifugen. *Rev Suis Zool.* 1932;39(15):375-396.
29. Thorell T. On the Classification of Scorpions. *Ann Mag Nat Hist.* 1876;17(4):1-15.
30. Mazzei de Dávila C A, Dávila D, Donis J, Arata de Bellabarba G, Villareal V, Barbosa J. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon.* 2002;40:1339-1346.
31. Ismail M. The scorpion envenoming syndrome. *Toxicon.* 1995;33:825-858.
32. González-Sponga MA. Seis nuevas especies del género *Tityus* en Venezuela (Scorpionida: Buthidae) *Monog Cient "A. Pi Suñer" Inst. Pedagog Univ Caracas* 1981;12:1-87.
33. Rothschild AM, Castania A. Contribution of vasopressor and kininogen changes towards acute adrenaline pulmonary edema in the rat. *Naunyn-26. Schmiedebergs Arch Pharmac.* 1976;295:177-181.
34. Bucaretti F, Baracatt, EC, Nogueira R JN, Chavez A, Zambrone F AD, Fonseca MR CC, et al. Severe scorpion envenomation in children: A comparison study between *Tityus serrulatus* and *Tityus bahiensis*. *Rev Inst Med Trop.* 1995;37:331-336.
35. Barbouche MR, Haguiga H, Nouira S, Krifi MN, Abroug F, Bouchoucha S, et al. Inflammatory cytokines and scorpion envenomation: Analysis of serological levels in 46 Tunisian patients. *Toxicon.* 1996;34:156.
36. Meki A R MA, Mohey-Eldean ZM. Serum interleukin-1 β , interleukin-6, nitric oxide and α 1- antitripsin in scorpion envenomed children. *Toxicon* 1998;36:1851-1859.
37. Magalhaes MM, Pereira ME, Amaral C FS, Rezende NA, Campolina D, Bucaretti F, et al. Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon.* 1999;37:1155-1164.
38. 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;39:863-867.
39. D'Suze G, Brazon J, Sevcik C, Guerrero B, Ojeda A, Arocha-Piñango CL. Effect of the *Tityus discrepans* scorpion venom on the coagulation mechanism. XIIIth World Congress of the International Society on Toxinology 2000:177.
40. Brazón J, D'Suze G, Guerrero B, Sevcik C, Arocha-Piñango CL. The complex effect of *Tityus discrepans* scorpion venom on hemostatic mechanism involves: Degradation of fibrinogen alfa Caín, the presence of plasmin like fractions and/or plasminogen activators, and inhibitors of plasmin and/or plasminogen activators. 7th Panamerican Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins. 2001;56.

Autor para enviar correspondencia:

Dra. Gina D'Suze

IVIC CBB Apdo 21827 Caracas 1020-A Venezuela

Tlf:0212 5041225 Fax: 0212 5041093

E-mail: gdsuze@ivic.ve