



Revista Digital de Postgrado  
ISSN: 2244-761X  
revistadpgmeducv@gmail.com  
Universidad Central de Venezuela  
Venezuela

# Efecto del manejo farmacológico del sistema nervioso autónomo en la pancreatitis aguda inducida por el veneno de escorpión *Tityus zulianus* en un modelo *ex vivo*

**Saravia Cruces, Katiuska María; Lippo de Bécemberg, Itala América; Trejo, Ernesto José; Alfonzo Rosas, Marcelo; Domínguez, Zury**

Efecto del manejo farmacológico del sistema nervioso autónomo en la pancreatitis aguda inducida por el veneno de escorpión *Tityus zulianus* en un modelo *ex vivo*

Revista Digital de Postgrado, vol. 9, núm. 2, 2020

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

**DOI:** <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e207>

© Universidad Central de Venezuela, 2020

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

## Efecto del manejo farmacológico del sistema nervioso autónomo en la pancreatitis aguda inducida por el veneno de escorpión *Tityus zulianus* en un modelo *ex vivo*

Effect of the pharmacological management of the autonomic nervous system in the acute pancreatitis induced by the venom of *Tityus zulianus* scorpion in an *ex vivo* model

Katiuska María Saravia Cruces  
Instituto de Medicina Experimental. Universidad Central  
de Venezuela. Caracas, Venezuela  
katsar1975@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e207>

 <http://orcid.org/0000-0002-2442-1008>

Recepción: 04 Diciembre 2019

Aprobación: 16 Febrero 2020

Itala América Lippo de Bécemberg  
Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.  
Caracas, Venezuela  
italalippo@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0003-3647-9888>

Ernesto José Trejo  
Cátedra de Patología General y Fisiopatología. Escuela de  
Medicina Luis Razetti-Facultad de Medicina. Universidad  
Central de Venezuela. Caracas, Venezuela  
ernesto.trejo@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-9447-4669>

Marcelo Alfonso Rosas  
Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

Zury Domínguez  
Cátedra de Patología General y Fisiopatología. Escuela  
de Medicina Luis Razetti. Instituto de Medicina  
Experimental. Universidad Central de Venezuela. Caracas,  
Venezuela  
zuryanadd@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-6744-5544>

Recepción: 04 Diciembre 2019

Aprobación: 16 Febrero 2020

### RESUMEN:

**Introducción:** La pancreatitis es una de las consecuencias principales del envenenamiento escorpiónico producido por el género *Tityus*. El manejo farmacológico mediante el uso de agonistas y antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos en modelos experimentales in vivo e in vitro, permiten establecer una aproximación del papel del Sistema Nervioso Simpático (SNS) en el desarrollo de la pancreatitis. **Objetivo:** determinar el papel del SNS en el desarrollo de la pancreatitis aguda inducida por el veneno de escorpión *Tityus zulianus* (TzV), por medio del uso de simpaticolíticos como la clonidina y el prazosin. **Métodos:** La Extravasación de Proteínas Plasmáticas (EPP) en el páncreas se evaluó mediante el método de Azul de Evans (AE), modificado de Saria y Lundberg (1983) a 620 nm; n=3 ratones NIH en cada grupo experimental. Las comparaciones se hicieron por ANOVA de una vía y las pruebas post HOC por Tukey-Kramer. **Resultados:** Ambos fármacos (1mg/Kg), disminuyeron significativamente  $p < 0,01$  (\*\*) la EPP en el páncreas inducida por el TzV, en comparación con los animales inoculados solo con TzV. No hubo diferencias significativas entre los animales del grupo control y los grupos tratados con los fármacos más el TzV. **Conclusiones:** El efecto pancreatotóxico del TzV

en ratones podría tener un componente autonómico dado que drogas simpaticolíticas al disminuir la actividad noradrenérgica reducen la magnitud del edema. Esto sugiere que ambos fármacos pueden usarse como estrategia terapéutica en estos casos.

**PALABRAS CLAVE:** Envenenamiento escorpiónico, *Tityus zulianus*, pancreatitis aguda, Sistema Nervioso Simpático, agonistas adrenérgicos.

## ABSTRACT:

**Introduction:** Pancreatitis is one of the main consequences of scorpionic poisoning produced by the genus *Tityus*. The pharmacological management through the use of agonists and  $\alpha$  adrenergic antagonists in experimental models *in vivo* and *in vitro*, allow us to establish an approximation of the role of the Sympathetic Nervous System (SNS) in the development of pancreatitis. **Objective:** to determine the role of SNS in the development of acute pancreatitis induced by the scorpion venom *Tityus zulianus* (TzV), through the use of sympatholytics such as clonidine and prazosin. **Methods:** Plasma Protein Extravasation (PPE) in the pancreas was evaluated by the method of Evans Blue (EA), modified by Saria and Lundberg (1983) at 620 nm; n = 3 NIH mice in each experimental group. Comparisons were made by one-way ANOVA and post-HOC tests by Tukey-Kramer. **Results:** Both drugs (1mg / Kg) significantly decreased p <0.01 (\*\*) the EPP in the pancreas induced by TzV, compared to animals inoculated only with TzV. There were no significant differences between the animals in the control group and the groups treated with drugs plus TzV. **Conclusions:** The pancreatotoxic effect of TzV in mice could have an autonomic component since sympatholytic drugs by decreasing noradrenergic activity reduce the magnitude of edema. This suggests that both drugs can be used as a therapeutic strategy in these cases.

**KEYWORDS:** Scorpionic poisoning, *Tityus zulianus*, acute pancreatitis, Sympathetic Nervous System, adrenergic agonists.

## INTRODUCCIÓN

La principal consecuencia del envenenamiento escorpiónico por el género *Tityus* es el desarrollo de pancreatitis aguda (PA)<sup>(1-5)</sup>. El manejo farmacológico mediante el uso de agonistas y antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos en modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, permiten establecer una aproximación del papel del Sistema Nervioso Simpático (SNS) en el desarrollo de la pancreatitis.

Se ha demostrado en estudios realizados en ratones BALB/C inoculados con una dosis subletal del veneno crudo de Td o TzV, la capacidad que tiene el veneno de incrementar significativamente la liberación y secreción de catecolaminas al torrente sanguíneo, donde se observa un incremento en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, adrenalina y de uno de sus principales metabolitos, el 3-Metoxi-4-Hidroxifeniletiglico<sup>(5)</sup>. Estos hallazgos y otros observados en células PC12<sup>(6)</sup> indican un aumento en la actividad simpática que podría interpretarse como una descarga masiva de catecolaminas<sup>(4-7)</sup> lo que se ha asociado, entre otros efectos, a trastornos cardiopulmonares<sup>(8)</sup>. Estos hallazgos indican un importante incremento en la activación del SNS, y su posible participación en el desarrollo de la PA inducida por el TzV, la cual representa una de las complicaciones más frecuente por envenenamiento escorpiónico.

El propósito de este trabajo fue determinar el papel del SNS en el desarrollo de la PA inducida por el TzV, en ratones NIH, usando clonidina, un agonista  $\alpha 2$  adrenérgico que inhibe la liberación de noradrenalina y prazosin un antagonista  $\alpha 1$  adrenérgicos, bloqueante del receptor postsináptico de la noradrenalina.

## MÉTODOS

El proceso inflamatorio en el páncreas se evaluó mediante el método de Azul de Evans (AE)<sup>(9)</sup> que cuantifica permeabilidad vascular. El principio del método consiste en determinar la salida de la circulación sistémica del complejo formado entre el AE y la albúmina hacia órganos donde aumenta la permeabilidad vascular como consecuencia de la respuesta inflamatoria.

**Esquema de tratamiento:** Inicialmente, se inyectaron 100 $\mu$ L de AE (1% en PBS) en una de las venas caudales del ratón (n=15). Seguidamente, se administró (vía intraperitoneal) clonidina o prazosin; (1 mg/Kg peso corporal), luego de 90' para el grupo tratado con clonidina (n=3) o 30 min. para el grupo tratado

con prazosin ( $n=3$ ), se inoculó el veneno de escorpión (TzV; 0,5 mg/Kg peso corporal) y pasados 60 min. se sacrificaron los animales incluyendo al grupo control ( $n=3$ ) inyectado solo con AE y el control positivo ( $n=3$ ) inyectado con AE + TzV. Luego, se extrajo el páncreas, se colocó en formamida y se mantuvo en estufa a 56° C por 24h, esto con la finalidad de extraer el AE del órgano. EL AE tisular ( $\mu\text{g AE/g}$  de tejido) se cuantificó por espectrofotometría a 620 nm.

## RESULTADOS

La administración de un agonista selectivo  $\alpha_2$  adrenérgico (clonidina) o un antagonista  $\alpha_1$  adrenérgico (prazosin), dio como resultado una disminución significativa en la concentración de AE tisular, en comparación con los tratados solo con TzV (Figura 1). La concentración de AE en el grupo de TzV, previamente tratado con los simpaticolíticos no se diferenció del grupo control ( $p>0,1$ ).

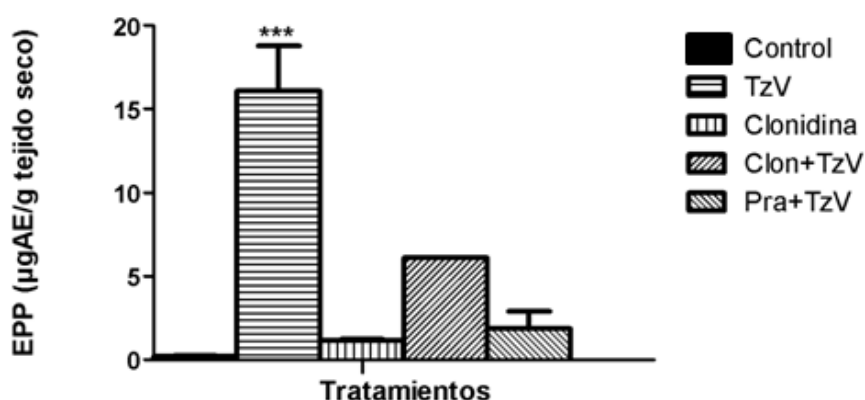


FIGURA 1  
Determinación de la permeabilidad vascular en páncreas  
mediante el método modificado de Saria y Lundberg<sup>(6)</sup>

EPP: Extravasación de Proteínas Plasmáticas. Cada barra representa el promedio  $\pm$  ES  $n=3$ . Las comparaciones se hicieron por ANOVA de una vía y las pruebas post HOC por Tukey-Kramer con diferencia significancia  $p < 0,001$ (\*\*\*).

## DISCUSIÓN

El envenenamiento por TzV produce disfunción cardiorrespiratoria (edema pulmonar) sumado a una elevación en las catecolaminas plasmáticas, efecto demostrado en pacientes<sup>(8)</sup> y en modelos experimentales<sup>(5-7)</sup>. Resultados similares han sido descritos en la India por envenenamiento escorpiónico con *Mesobuthus tamulus*, de la familia Buthidae<sup>(10)</sup>. Dado estos efectos, se ha propuesto el uso de drogas simpaticolíticas como estrategia terapéutica. El prazosin ha demostrado ser altamente efectivo como adyuvante y terapia única en el envenenamiento con *Mesobuthus tamulus*<sup>(11)</sup> de la India. En Venezuela, estudios clínicos han demostrado que la administración de clonidina mejora el cuadro sintomático en pacientes que presentaron PA con valores elevados de catecolaminas y resistencia a los tratamientos convencionales, el resultado de esta estrategia terapéutica sugiere que este agonista  $\alpha_2$  adrenérgico podría tener efectos protectores en estos casos<sup>(12,13)</sup>. Asimismo, en un modelo experimental con veneno de *T. discrepans*, el uso de un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico (clonidina), en concordancia con nuestros resultados, mostró efectos protectores en el desarrollo de pancreatitis<sup>(14)</sup>. Estas evidencias, apoyan nuestros resultados con relación al efecto protector del prazosin y la clonidina en el desarrollo de la pancreatitis inducida por TzV

y nos permiten sugerir el uso de estos fármacos como adyuvante de la estrategia terapéutica en los casos de envenenamiento por TzV.

## CONCLUSIONES

El efecto pro-inflamatorio observado en el páncreas de ratones inoculados con TzV podría tener un componente autonómico noradrenérgico dado que drogas que disminuyen directa e indirectamente la actividad de este neurotransmisor reducen la magnitud del edema. Estos resultados sugieren que tales compuestos pueden tener un efecto protector en el desarrollo de PA inducida por TzV.

## REFERENCIAS

1. Bartholomew C. Acute scorpion pancreatitis in Trinidad. *Br Med J.* 1970; 1(5697): 666–668.
2. Bartholomew C, Mueohy JJ, McGeeney KF, Fitzgerald O. Exocrine pancreatic response to the venom of scorpion *Tityus trinitatis*. *Gut.* 1977; 18(8): 623–625.
3. Borges A, Trejo E, Vargas AM, Céspedes G, Hernández A, Alfonzo MJ. Pancreatic Toxicity in mice elicited by *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* scorpion venoms. *Invest. Clin.* 2004; 45(3):269-76.
4. Trejo E. Mecanismos moleculares asociados a la pancreatitis producida por los venenos de los escorpiones *Tityus discrepans* y *Tityus zulianus*: Modelos experimentales [tesis doctoral]. Caracas – Venezuela: Universidad Central de Venezuela; 2007.
5. Trejo E, Borges A, González de Alfonzo R, Lippo de Bécemberg IA, Alfonzo MJ. *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms induced massive autonomic stimulation in mice. *AVFT* 2012; 31(1): 1-5.
6. Trejo E, Borges A, Ñañez B, Lippo de Bécemberg I, González de Alfonzo R, Alfonzo MJ. *Tityus zulianus* venom induces massive catecholamine release from PC12 cells in a Mouse envenomation model. *Toxicon.* 2012; 59(1):117-23.
7. Borges A, Trejo E, Vargas AM, Céspedes G, Hernández A, Alfonzo MJ. Pancreatic Toxicity in mice elicited by *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* scorpion venoms. *Invest. Clin.* 2004; 45(3): 269-76.
8. Mazzei CA, Dávila DF, Donis JH, Arata GA, Villareal V, Barboza JS. Sympathetic nervous system activation antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon.* 2002; 40(9):1339-46.
9. Saria A, Lundberg J. Evans Blue Fluorescence quantitative and morphological evaluation vascular permeability in animal tissue. *J. Neurosci Methods.* 1983; 8(1):41-9.
10. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Prazosin therapy and scorpion envenomation. *J Assoc Physicians India.* 2000; 48(12):1175-80.
11. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Efficacy and safety of scorpion antivenom plus prazosin compared with prazosin alone for venomous scorpion (*Mesobuthus tamulus*) sting: randomised open label clinical trial. *BMJ.* 2011; 342:c7136.
12. Lechín F, Van der Dijs B, Lechín M, Jara H, Lechín A, Cabrera A, Rada I, Orozco B, Jiménez V, Valderrama T. Clonidine treatment of acute pancreatitis: report of five cases. *Acta Gastroent. Latinoamer.* 1992; 22(2):119-24.
13. Lechín F, Van der Dijs B, Lechín M, Jara H, Lechín A, Cabrera A, Rada I, Orozco B, Jiménez V, Valderrama T. Dramatic improvement with clonidine in acute pancreatitis with elevated catecholamine and cortisol plasma levels: report of five cases. *J Med.* 1992; 23(5):339-51.
14. Rodríguez A, Zerpa H, Ruiz A, Bermúdez V, García F, Silva A, Gutiérrez L, Villamil S. Effect of clonidine in mice injected with *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon.* 2013; 63:70-7.

© Universidad Central de Venezuela, 2020

CC BY

## INFORMACIÓN ADICIONAL

*Conflictos de interés:* Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

*Cómo citar:* Saravia K, Lippo I, Trejo E, Alfonzo M, Domínguez Z. Efecto del manejo farmacológico del sistema nervioso autónomo en la pancreatitis aguda inducida por el veneno de escorpión *Tityus zulianus* en un modelo *ex vivo*. Rev Digit Postgrado. 2020; 9(2): e207. doi: 10.37910/RDP.2020.9.2.e207.