

Escorpionismo en Venezuela: Una aproximación molecular, inmunológica y epidemiológica para su estudio

ADOLFO BORGES^{1,2} y LEONARDO DE SOUSA³

Resumen

El envenenamiento por escorpiones del género *Tityus* es causa de emergencia pediátrica por lo menos en cinco áreas endémicas localizadas en la franja norte de Venezuela, coincidiendo con los principales sistemas montañosos y sus áreas de piedemonte, donde se ubican las regiones más densamente pobladas del país. Once especies han sido identificadas e incriminadas como responsables de accidentes graves y/o fatales: *T. zulianus*, *T. valerae* (región Andina), *T. perijanensis* (Serranía de Perijá, occidente del estado Zulia), *T. falconensis* (Centro-Occidental en el Macizo Coriano), *T. pittieri*, *T. isabelceciliae*, *T. discrepans* (Centro-Norte Costera), *T. quirogae*, *T. nororientalis*, *T. caripitensis* y *T. neoespartanus* (Nororiental e Insular). Tres especies adicionales (*T. barquisimetanus*, *T. sanarensis* y *T. ivicnancor*) habitan áreas del estado Lara, donde se han reportado casos severos. El único suero antiescorpiónico disponible (anti-*T. discrepans*) es altamente efectivo en la neutralización de los venenos de las especies de *Tityus* distribuidas en las regiones Centro-Norte Costera y Nororiental-Insular, pero su eficacia disminuye en el occidente del país (particularmente en el caso de *T. perijanensis*). La antigenicidad de los componentes más letales de los venenos de escorpión (las neurotoxinas activas sobre los canales de sodio voltaje-dependientes) está asociada a zonas con elevado polimorfismo, lo que dificulta la preparación de anticuerpos con amplio espectro de neutralización. La diversidad taxonómica de los *Tityus* en Venezuela parece tener un paralelo en términos de actividad y composición (proteómica y transcriptómica) de sus venenos, lo cual posee claras implicaciones epidemiológicas. Este trabajo resume resultados de investigaciones moleculares, bioquímicas, fisiológicas y epidemiológicas, sugiriéndose la incorporación de análisis filogenéticos para la elaboración del mapa de letalidad de la escorpiofauna venezolana de importancia médica.

Palabras clave: Escorpiones, Buthidae, *Tityus*, escorpionismo, Venezuela, toxinas.

Abstract

Envenoming by *Tityus* scorpions in Venezuela constitutes a pediatric emergency in at least five endemic areas which co-localize with all densely-populated, mountain ranges (including piedmont areas) of the country. Eleven species have been positively implicated in these areas as responsible for severe/fatal sting cases: *T. zulianus*, *T. valerae* (Andean region), *T. perijanensis* (Zulian region, Perijá range), *T. falconensis* (Central-western region, Coro Massif), *T. pittieri*, *T. isabelceciliae*, *T. discrepans* (North-central coastal region), *T. quirogae*, *T. nororientalis*, *T. caripitensis*, *T. neoespartanus* (North-eastern and Insular region). Three additional species (*T. barquisimetanus*, *T. sanarensis*, and *T. ivicnancor*) inhabit areas in Lara state where acute sting cases have been reported. The only available antiscorpion serum (anti-*T. discrepans*) is highly effective for the treatment of cases from the north-central and north-eastern areas but higher doses are required in western Venezuela, particularly in the case of *T. perijanensis*. Antigenicity of the venom's most lethal components (neurotoxins altering the gating of voltage-sensitive sodium channels) is associated with highly polymorphic regions, which complicates production of antibodies with broader efficacy. *Tityus* taxonomic diversity seems to be parallel by ample differences in activity and composition (at the proteome and transcriptome levels) of their venoms, with clear epidemiological implications. This article summarizes molecular (including a phylogenetic analysis), biochemical, physiological, and epidemiological findings which would help in the completion of a lethality map for the Venezuelan scorpion fauna of medical importance.

Key words: Scorpiones, Buthidae, *Tityus*, Scorpionism, Venezuela, toxin.

¹ Centro de Biociencias y Medicina Molecular, Instituto de Estudios Avanzados (IDEA), Caracas, Venezuela.

² Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

³ Centro de Investigaciones en Ciencias de La Salud, Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Puerto La Cruz, Venezuela
E-mail: aborges@idea.gov.ve; borges.adolfo@gmail.com / leonardodesousa@yahoo.com

Los escorpiones y sus toxinas

Los escorpiones, conocidos desde tiempo inmemorial como animales altamente tóxicos, siempre han sido temidos por el hombre. Sólo recientemente se han comprendido, en parte, los mecanismos que explican la extrema letalidad de sus venenos, con el uso conjunto de técnicas fisiológicas y de ingeniería de proteínas. Esfuerzos similares para la generación de medidas terapéuticas efectivas (incluyendo la producción de inmunoglobulinas específicas) son igualmente de data reciente, a pesar de que anualmente se registran fatalidades como consecuencia del envenenamiento por estos arácnidos en países de las regiones tropicales y subtropicales del mundo, incluyendo Venezuela. Los venenos producidos por los escorpiones (las especies tóxicas pertenecen casi exclusivamente a la familia *Buthidae*) son mezclas complejas que contienen entre 100 y 200 componentes, incluyendo péptidos y proteínas con masas moleculares entre 3 y 8 kDa, los cuales son, predominantemente, agonistas o antagonistas específicos de varios canales iónicos, entre los cuales destacan los de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje (Possani y col., 1999; Loret y Hammock, 2001). Adicionalmente, se han aislado toxinas que modifican selectivamente la función de canales para Ca^{+2} y Cl^- (Martin-Euclaire y Couraud, 1995). Algunas de estas neurotoxinas son especie-específicas, habiéndose aislado componentes capaces de distinguir entre canales iónicos de vertebrados, insectos o crustáceos (De Lima y col., 1986). Inclusive, se han identificado componentes letales para parásitos tripanosomatídeos (Borges y col., 2006c). Otros componentes, aunque minoritarios, como es el caso de la enzima hialuronidasa, contribuyen con la difusión de las toxinas hacia sus blancos farmacológicos (Pessini y col., 2001), o como algunos péptidos, con actividad antimicrobiana y antifúngica, protegiendo las glándulas productoras de veneno contra el ataque de agentes patógenos (Pimenta y De Lima, 2005).

Los efectos sistémicos de las toxinas aisladas y de los venenos crudos se deben, al menos en parte, a la descarga masiva de catecolaminas y acetilcolina como resultado de la despolarización de terminales pre y post-ganglionares del sistema nervioso autónomo (Martin-Euclaire y Couraud, 1995). Particularmente, la descarga colinérgica exacerbada a nivel pancreático provoca la activación prematura de enzimas que se producen en el acino, además de mediadores pro-inflamatorios, cuya liberación (a raíz del daño tisular por pancreatitis) provoca la disfunción de órganos a distancia, inclu-

yendo el pulmón, lo que puede llevar a la muerte del emponzoñado por insuficiencia cardiorrespiratoria (Bathia y col., 2005). Tal despolarización es el resultado de la acción combinada de: (1) α -toxinas, que tienen la capacidad de retardar el proceso de inactivación de las corrientes de Na^+ voltaje-dependientes; (2) β -toxinas, las cuales promueven la disminución del potencial umbral del proceso de activación, facilitando el proceso de apertura del canal de Na^+ (Céstele y col., 1998; Tsushima y col., 1999; Leipold y col., 2006), y (3) toxinas (~3 kDa) que bloquean el filtro de selectividad de canales de K^+ voltaje-dependientes, dificultando la repolarización (Miller, 2000). Las α - y β -toxinas son los componentes más letales del veneno y poseen en su estructura secundaria tres láminas β -plegadas y una α -hélice entrelazadas por tres a cuatro puentes disulfuro (Fontecilla-Camps y col., 1988; Pintar y col., 1999; Polikarpov y col., 1999). Las asas que conectan estos elementos de estructura secundaria son variables en términos de su longitud y secuencia aminoacídica. En vista que estas regiones son las más expuestas y, por ende, las más antigénicas de las neurotoxinas tipo α y β , se dificulta la preparación de inmunoglobulinas con la capacidad de reconocer simultáneamente epítopes en toxinas de diferentes especies y/o de distintas procedencias geográficas (Gazarian y col., 2005). Tal diversidad antigénica también ha sido hallada en el caso de las toxinas que afectan a los canales de K^+ (Vacher y col., 2004). Asimismo, es posible la existencia de diferencias geográficas en la concentración de los principios activos que coadyuvan en la difusión de las toxinas *in vivo* (Pessini y col., 2001). Esta situación es particularmente relevante en el caso de Venezuela, donde se han descrito 52 taxa pertenecientes al letal género *Tityus*, de las 184 especies que conforman la totalidad de la escorpiofauna venezolana descrita hasta el año 2006 (Rojas-Runjaic y De Sousa, en prensa). El 75% (39 de los 52 *Tityus* venezolanos) se distribuye en la franja norte, donde se ubican las regiones venezolanas más densamente pobladas (Tabla I, Figura 1) (Borges, 1996; De Sousa y col., 2000). Los resultados de investigaciones recientes indican que tal diversidad taxonómica en los escorpiones venezolanos del género *Tityus* está acompañada por una diversidad tanto o más compleja, en términos de la composición y actividad de los venenos de cada una de las especies. De hecho, la efectividad del único suero antiescorpiónico disponible en el país depende, entre otros factores, de la especie responsable del accidente (Borges y col., 2005, 2006a). El presente trabajo resume hallazgos fisiológicos, bioquímicos, moleculares

Tabla I
Tasas de Mortalidad (por millón de habitantes) por escorpionismo, distribuidos por regiones y estados, en Venezuela para el periodo 1996-2000

REGIONES	Entidades Federales	1996		1997		1998		1999		2000		Total	
		n	TM	n	TMP								
Centro Norte Costera	Distrito Federal	1	0,09	1	0,09	-	-	-	-	-	-	2	0,18
	Aragua	1	0,14	1	0,14	-	-	-	-	-	-	2	0,28
	Carabobo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Miranda	-	-	1	0,08	-	-	-	-	1	0,08	2	0,16
	Yaracuy	-	-	-	-	-	-	1	0,40	1	0,40	2	0,80
Centro Occidental	Falcón	1	0,27	-	-	1	0,27	-	-	1	0,27	3	0,82
	Lara	2	0,26	1	0,13	1	0,13	-	-	1	0,13	5	0,66
Zuliana	Serranía de Perijá	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Andina	Barinas	1	0,36	-	-	1	0,36	-	-	-	-	2	0,72
	Mérida	3	0,83	1	0,28	3	0,83	1	0,28	1	0,28	9	2,50
	Portuguesa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Táchira	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,60	3	0,60
	Trujillo	-	-	1	0,35	2	0,69	1	0,35	-	-	4	1,38
Nororiental	Anzoátegui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Monagas	3	1,03	1	0,34	1	0,34	-	-	-	-	5	1,78
	Sucre	2	0,49	3	0,74	-	-	1	0,25	1	0,25	7	1,73
Insular	Nueva Esparta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guayano Amazónica	Amazonas Bolívar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1	0,16	1	0,16	1	0,16	-	-	-	-	3	0,48
Deltana	Delta Amacuro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Llanos Centrales	Apure	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cojedes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Guárico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Venezuela		15	0,13	11	0,09	10	0,09	4	0,03	9	0,09	49	0,42

N: número de casos por año; TM: Tasa de mortalidad por año; TMP: Tasa de mortalidad promedio para el periodo

Tabla II
Lista de especies venezolanas de Tityus distribuidas en las áreas más pobladas del país¹

Especie	Distribución
Grupo «Androcottoides»	
<i>Tityus ahincoi</i> (González-Sponga)	San José de Las Acequias (Mérida)
<i>Tityus barquisimetanus</i> (González-Sponga)	Alrededores de Barquisimeto (Lara)
<i>Tityus boconoensis</i> (González-Sponga)	Páramo de Arbol Redondo (Trujillo)
<i>Tityus cachipalensis</i> (González-Sponga)	Cachipal (Sucre)

¹ Compilado a partir de González-Sponga, 1996; 1997; Quiroga y col., 2000, 2004, Borges y col.

Especie	Distribución
<i>Tityus carabobensis</i> (González-Sponga)	Vía Bejuma-Canoabo (Carabobo)
<i>Tityus caripitensis</i> (Quiroga col.)	Mcpios. Punceres y Bolívar (Monagas)
<i>Tityus doraе</i> (González-Sponga)	Parque Nacional Yuribí, San Felipe (Yaracuy)
<i>Tityus falconensis</i> (González-Sponga)	Sierra de San Luis (Falcón)
<i>Tityus funestus</i> (Hirst)	Región central de Táchira
<i>Tityus gonzalezspingai</i> (Quiroga y col.)	Macizo del Bergantín (Anzoátegui)
<i>Tityus imei</i> (Borges y col.)	Vertiente sur de la Sierra de Portuguesa
<i>Tityus ivicnancor</i> (González-Sponga)	Alrededores de Sanare (Lara)
<i>Tityus lancinii</i> (González-Sponga)	Pico Naiguatá (Dtto. Capital/Miranda)
<i>Tityus monaguensis</i> (González-Sponga)	Cueva Los González (Caripe, Monagas)
<i>Tityus neoespartanus</i> (González-Sponga)	Cerro Copey (Nueva Esparta)
<i>Tityus nororientalis</i> (González-Sponga)	Anzoátegui, Sucre y Monagas
<i>Tityus pococki</i> (Hirst)	Ciudad de Mérida, área urbana (Mérida)
<i>Tityus quirogaе</i> (De Sousa y col.)	Municipios Caripe y Montes (Monagas y Sucre)
<i>Tityus rojasi</i> (González-Sponga)	Las Trincheras (Carabobo)
<i>Tityus rugosus</i> (Schenkel)	Dttos. Libertador/Campo Elías (Mérida)
<i>Tityus rusmelyae</i> (González-Sponga)	Humocaro Alto (Lara)
<i>Tityus sanarensis</i> (González-Sponga)	Alrededores de Sanare (Lara)
<i>Tityus surorientalis</i> (González-Sponga)	Sur de Monagas
<i>Tityus uquirensis</i> (González-Sponga)	Uquire (Sucre)
<i>Tityus valerae</i> (Scorza)	Alrededores de Valera (Trujillo)
<i>Tityus zulianus</i> (González-Sponga)	Norte de Mérida y Táchira, Sur de Zulia
Grupo "Discrepans"	
<i>Tityus arellanoparrai</i> (González-Sponga)	Cueva El Guácharo (Monagas)
<i>Tityus discrepans</i> (Karsch)	Sistema de la Costa y Serranía del Interior
<i>Tityus irapaensis</i> (González-Sponga)	Las Melenas, Irapa (Sucre)
<i>Tityus isabelceciliae</i> (González-Sponga)	El Junko, Distrito Capital
<i>Tityus osmanus</i> (González-Sponga)	Cabeceras del Río Osma (Vargas)
<i>Tityus pittieri</i> (González-Sponga)	Parque Nacional <i>Henry Pittier</i> (Aragua)

Especie	Distribución
Grupo «Nematochirus»	
<i>Tityus meridanus</i> (González-Sponga)	Distrito Rangel (Mérida)
<i>Tityus nematochirus</i> (González-Sponga)	Sur de Mérida/Táchira, Noreste Barinas.
<i>Tityus perijanensis</i> (González-Sponga)	Sierra de Perijá (Zulia)
<i>Tityus surmeridensis</i> (González-Sponga)	Embalse Borde Seco, Santa María de Caparo (Mérida)
<i>Tityus tamayoi</i> (González-Sponga)	Noreste de Cumanacoa (Sucre)
Grupo de Posición Taxonómica Dudosa (sin asignación a grupo morfológico)	
<i>Tityus melanostictus</i> (Pocock)	Miranda, adicionalmente Aragua, Carabobo y Vargas
<i>Tityus clathratus</i> (Koch)	Todo el territorio nacional

y epidemiológicos que han permitido re-examinar el problema del escorpionismo en Venezuela con la ayuda de un enfoque multidisciplinario.

Nuevas áreas endémicas y especies responsables de escorpionismo en Venezuela

El envenenamiento por escorpiones del género *Tityus* en América del Sur es causa de emergencia pediátrica en diferentes áreas endémicas, las cuales coinciden con el sistema montañoso de los Andes, en Colombia (Otero y col., 2004) y en Venezuela (Borges, 1996; De Sousa, 2006; De Sousa y col., 2000, 2006), de la floresta amazónica en Brasil (Chávez-Olortegui y col., 1996) y en Argentina (De Roodt y col., 2001). En Venezuela, se han descrito cuatro regiones macroendémicas de escorpionismo (De Sousa y col., 2000), las cuales actualizamos y ampliamos en este trabajo, con los nuevos datos disponibles al presente (Figura 1, Tabla I): 1) Región Andina, comprendiendo los estados Mérida, Táchira, Trujillo e incluyendo sectores de los piedemontes de los estados Zulia (cuenca sur del Lago de Maracaibo), Lara y Barinas; 2) Región Centro-Occidental, abarcando el macizo coriano, e incluyendo la depresión de Barquisimeto y la Serranía de San Luis, en la frontera Lara-Falcón; 3) Región Centro-Norte Costera, desde el macizo de Nirgua (estado Yaracuy) hasta Barlovento (estado Miranda); y 4) Región Nororiental (Sucre, Monagas, Anzoátegui; caracterizada por De Sousa y col., 1995, 1996, 1997, 1999, 2000, 2005) e Insular (Nueva Esparta). A estas cuatro macrorregiones se agregarían: 5) Se-

rranía de Perijá, en el estado Zulia; 6) la Deltana (estado Delta Amacuro); y 7) la Guayano-Amazónica, abarcando los estados Amazonas (Subregión Amazónica) y Bolívar (Subregión Guayanesa). A la Región Andina debería incorporarse el territorio norte del estado Portuguesa, para el cual se ha descrito recientemente el *Tityus imei*, especie cuyo veneno contiene neurotoxinas con las características anteriormente mencionadas, detectadas por espectrometría de masa (Borges y col., 2006b). Similarmente, para la macrorregión Nororiental se incorporan *Tityus gonzalespongai* (Anzoátegui) (Quiroga y col., 2004) y *T. quirogae* (Sucre y Monagas) (De Sousa y col., 2006), especies que producen componentes neurotóxicos en sus venenos (Borges y De Sousa, resultados no publicados). La macrorregión Guayano-Amazónica, territorialmente la más extensa y la menos poblada (ubicada fundamentalmente en la franja sur del territorio venezolano), aportaría la menor proporción de casos a nivel nacional, los cuales poseen, sin embargo, relevancia clínica significativa.

A fin de establecer la importancia epidemiológica del escorpionismo por región (y con ello de las especies que cohabitan tales áreas), la Tabla I contiene las tasas de mortalidad calculadas por entidad federal y por región macroendémica para el período 1996-2000. De las macrorregiones endémicas anteriormente citadas, la Andina, y particularmente el estado Mérida, encabeza la casuística nacional de fatalidades por escorpionismo (n = 9 casos; tasa de mortalidad promedio anual de 2,50 muertes por millón de habitantes), seguida por Sucre (n = 7 casos; 1,73 por millón) y Monagas



Figura 1
Macrorregiones endémicas de escorpionismo en Venezuela y su correlación con las especies de *Tityus* en cada área^{1, *}.
1. Andina: *Tityus ahincoi*, *T. funestus*, *T. meridanus*, *T. pococki*, *T. rugosus*, *T. surmeridensis* (Mérida), *T. nematochirus* (piedemonte llanero de Táchira y andino de Barinas), *T. boco-*

noensis, *T. valerae* (Trujillo), *T. zulianus* (cuenca sur del lago de Maracaibo, piedemonte andino), *T. ivicnancor*, *T. rusemelyae*, *T. sanarensis* (Lara) y *T. imei* (norte de Portuguesa).

2. Centro-Occidental: *T. falconensis* (macizo coriano, Falcón) y *T. barquisimetanus* (depresión de Barquisimeto, Lara).

3. Centro-Norte Costera: *T. dorae* (Yaracuy), *T. carabobensis*, *T. rojasi* (Carabobo), *T. pittieri* (Aragua), *T. discrepans* (Distrito Capital, Aragua, Miranda), *T. isabelceciliae*, *T. lancinii*, *T. ramirezi* (Distrito Capital), *T. melanostictus* (Miranda, adicionalmente en Aragua, Carabobo y Vargas) y *T. osmanus* (Vargas).

4. Nororiental e Insular: *T. gonzalesponga* (Anzoátegui), *T. arellanoparra*, *T. caripitensis*, *T. monaguensis*, *T. surorientalis* (Monagas), *T. quirogae* (Monagas, Sucre, Anzoátegui (De Sousa, 2006)), *T. cachipalensis*, *T. irapaensis*, *T. tamayoi*, *T. uquirensis* (Sucre), *T. nororientalis* (Sucre) (Monagas y Anzoátegui; De Sousa y Borges, datos no publicados) y *T. neoespartanus* (Nueva Esparta).

5. Zuliana (Serranía de Perijá): *T. perijanensis* (Zulia).

6. Deltana: *Tityus* sp. y *T. nororientalis* (Delta Amacuro) (L. De Sousa y A. Borges, datos no publicados).

7. Guayano-Amazónica: 7a. Subregión Guayanesa; *T. breweri*, *T. caesarbarrioi*, *T. riocaurensis*, *T. sarisarinamensis* y *T. venamensis* (Bolívar). **7b. Subregión Amazónica;** *T. anduzei*, *T. culebrensis*, *T. dupouyi*, *T. filodendron*, *T. manakai*, *T. shiriana* y *T. urbinai* (Amazonas).

Figura 2
Localización geográfica de las especies venezolanas de *Tityus* reportadas como responsables de casos severos o fatalidades en humanos

1) *T. zulianus* (Borges, 1996; Borges y col., 2002, 2004a, 2004b, 2006a; Mazzei de Dávila y col., 1997, 2002); 2) *T. valerae* (Arellano-Parra y col., 1981); 3) *T. perijanensis* (Arocha-Sandoval y Villalobos-Perozo, 2003; Borges y col., 2005); 4) *T. falconensis* (Guinand y col., 2004); 5) *T. ivicnancor*, *T. barquisimetanus* y *T. sanarensis* (Ramírez, 1986) (*); 6) *T. pittieri* (Clavijo, 1997); 7) *T. isabelceciliae* (González-Sponga y col., 2001); 7) *T. discrepans* (Arellano-Parra y col., 1981; González-Sponga, 1984; Borges y col., 1990; Mota y col., 1994; D'Suze y col., 1995); 9) *T. quirogae* (De Sousa, 2006); *T. nororientalis*; 11) *T. caripitensis* (De Sousa y col., 2000) y 10) *T. neoespartanus*. (*) Las especies citadas son prevalentes en las áreas en donde se han reportado casos graves de escorpionismo en Lara, aun cuando los estudios citados no ofrecen identificación taxonómica de los especímenes involucrados en los accidentes.



* *T. clathratus* es la especie del género más ampliamente distribuida en Venezuela, aun cuando se desconoce su importancia médica.

¹ Las especies de *Tityus* se compilaron a partir de Rojas-Runjaic y De Sousa (en prensa).

(n = 5 casos; 1,72 muertes por millón) en el nororiente. En Mérida, los años con mayores tasas fueron 1996 y 1998 (n = 3 casos; 0,83 por millón). Adicionalmente, Mérida presentó fatalidades en cada uno de los cinco años evaluados. Para Sucre, el de mayor casuística fue 1997 (n = 3; 0,74 por millón). En el estado Monagas, en 1996, se verificó el mayor indicador de mortalidad para todo el territorio venezolano (n = 3; 1,03 casos por millón de habitantes). Para el período anteriormente señalado (1996-2000), los estados que conforman la macrorregión endémica de escorpionismo en la región Andina aportaron 18 fatalidades a la casuística nacional (n = 49 decesos) seguida de la Nororiental con 12, concentrando ambas regiones el 62,2% de los decesos. De todas las regiones geográficas de Venezuela (Tabla I), solo la de los Llanos Centrales no reúne, al presente, los criterios para ser considerada endémica de escorpionismo (no se ha descrito la presencia de especies de *Tityus* y/o de casos de relevancia clínica o epidemiológica).

De las 39 especies que habitan en las áreas de la franja norte del país (Figura 1, Tabla II), diez han sido positivamente identificadas y relacionadas con casos severos y/o muertes (Figura 2). En la Figura 2 se muestra la localización geográfica de tales especies en el territorio nacional y se detalla la información bibliográfica que respalda su incriminación. Es notable el hecho que las especies listadas coinciden con la distribución espacial de mayor densidad poblacional humana. Sobre las siguientes especies existen reportes de su participación etiológica en casos de escorpionismo: En la región Andina, *Tityus zulianus* y *Tityus valerae*; en la Serranía de Perijá, *Tityus perijanensis*; en la Centro-Occidental (macizo coriano), *Tityus falconensis*; en la Centro-Norte Costera, *Tityus discrepans*, *Tityus pittieri* y *Tityus isabelceciliae*; en el Nororiente, *Tityus nororientalis*, *Tityus quirogae*, *Tityus caripitensis*; y en la Insular, *Tityus neospartanus*. En el caso de Lara, en donde los accidentes reportados no han sido asociados a especímenes debidamente identificadas, se puede presumir que el escorpionismo esté relacionado con *Tityus barquisimetanus*, *Tityus ivicnancor* o *Tityus sanarensis*, estas dos últimas abundantes en la población de Sanare (González-Sponga, 1997). Existen, igualmente, reportes de casos severos de escorpionismo en los estados Delta Amacuro (Marín y col., 1986) y Bolívar (López-Nouel y Trejo-Bastidas, 1974), en los cuales desafortunadamente aún se desconoce la identidad de los especímenes involucrados. De hecho, uno de los primeros reportes de accidente escorpiónico severo en el país fue el realizado por

López-Nouel y Trejo-Bastidas (1974) con un caso proveniente de El Pao (distrito Heres, Bolívar), en el cual se describen complicaciones características de un envenenamiento por *Tityus* (miocarditis tóxica, entre otras), aun cuando se presentó una fotografía de un escorpión que claramente no pertenece a la familia *Buthidae*. Similarmente, para la región deltana, Marín y col. (1996) describieron el primer caso de complicación neurológica tardía (hemiparesia y afasia) por escorpionismo (para detalles revisar De Sousa y col., 1995). Recientemente, en esta región endémica se ha capturado la especie *T. nororientalis* y un taxón desconocido de este género (De Sousa y Borges, datos no publicados).

Debe señalarse que un análisis exhaustivo del problema del escorpionismo a escala nacional (el cual está aún por realizarse) depende de que las autoridades sanitarias establezcan en los anuarios epidemiológicos renglones separados para los distintos tipos de envenenamiento animal, lo cual, desafortunadamente, no es el caso actualmente. Igualmente, es imperativo que se incluya en los protocolos de tratamiento el envío de los especímenes responsables de los accidentes (cuando éstos estuviesen disponibles) a los expertos en el área taxonómica para su clasificación. El establecimiento del mapa de letalidad, cuya elaboración fue sugerida ya hace una década (Borges, 1996), sólo puede ser el resultado del esfuerzo mancomunado de autoridades sanitarias e investigadores en las áreas de la sistemática y la toxilogía.

Diversidad toxinológica y filogenética de los *Tityus* venezolanos

El uso de antivenenos específicos es aún la única medida terapéutica efectiva para el tratamiento del envenenamiento escorpiónico a nivel mundial. Aun cuando no es el objeto de la presente revisión, debe señalarse que varios factores influyen en el éxito de su empleo. Entre otros, el tiempo transcurrido entre el momento del envenenamiento y la aplicación del antiveneno es un elemento crucial (Mazzei de Dávila y col., 1997), en vista del papel que juegan los mediadores inflamatorios en las complicaciones sistémicas y la inutilidad de inmunoglobulinas anti-toxina para prevenir su acción. Por otro lado, como ha sido señalado por Amaral y Rezende (2000), la composición del veneno, las manifestaciones clínicas y la severidad de las mismas pueden variar de una región a otra, afectando la eficacia del tratamiento con un determinado antiveneno. En este sentido existen reportes que señalan una menor eficacia del suero antiescorpiónico,

disponible comercialmente en Venezuela, en el tratamiento de los envenenamientos ocurridos en la región occidental de nuestro territorio. El suero venezolano es elaborado, en caballos, contra el veneno de *Tityus discrepans* obtenido por estimulación manual (Poggioli de Scannone, 1996). Este antiveneno es altamente efectivo para el tratamiento de los envenenamientos acaecidos en la región Centro-Norte-Costera (Mota y col., 1994) y en la Nororiental e Insular (L. de Sousa, resultados no publicados). La dosis efectiva del suero, en el caso de *T. zulianus* (región Andina), que neutraliza los síntomas y signos en niños de corta edad, es superior a la sugerida por el fabricante para la neutralización de los efectos producidos por *Tityus discrepans* (2-4 ampollas vs. 1-2 ampollas; Borges y col., 2002; Mazzei de Dávila y col., 2002). Esta observación ha sido corroborada en el modelo murino, hallándose una dosis efectiva de 50%, 1,5 veces superior a la requerida en el mismo modelo para neutralizar el efecto de *T. discrepans* (Borges y col., 2006a). Para el veneno de *T. perijanensis* (región Zuliana) la dosis neutralizante es tres veces aquella obtenida en el caso de *T. discrepans* (Borges y col., 2005). Las bases moleculares que explican estas observaciones están aún por ser dilucidadas, aunque es posible que las diferencias en reactividad, frente al suero disponible comercialmente, de los venenos de diferentes especies puedan deberse a la existencia de toxinas con estructuras exclusivas para cada taxón y/o la presencia de componentes tóxicos comunes presentes con diferente abundancia, como lo sugerido por De Sousa (2006) para el veneno de ejemplares de *T. quirogae* provenientes de distintas localidades de los estados Anzoátegui y Monagas. Existe evidencia que indica la existencia de diferencias funcionales en venenos de diferente origen geográfico, que bien pueden ser el reflejo de diferencias en su composición. En este sentido se ha demostrado que, al menos los venenos producidos por *T. discrepans* y *T. zulianus*, difieren en actividad biológica (Borges y col., 2004a, 2004b). El veneno de *T. zulianus* induce, tanto en humanos como en ratones, una clínica cardiorrespiratoria más prominente (Borges y col., 2004b; Mazzei de Dávila y col., 2002) y resulta significativamente más pancreatotóxico que el veneno de *T. discrepans* (Borges y col., 2004b). Por otra parte, es notable la presencia de compuestos en el veneno de *T. zulianus* que sensibilizan la respuesta del músculo liso traqueal de bovino a agonistas muscarínicos tipo carbamilcolina (un efecto no observado con el veneno de *T. discrepans*) (Borges y col., 1999b) y que podría explicarse por un po-

sible bloqueo de los canales de K^+ activados por Ca^{+2} , los cuales, en este músculo, amortiguan la hiperpolarización inducida por el agonista (Vaali y col., 2000). Por otra parte, en un estudio con 15 pacientes envenenados por *Tityus falconensis* (región Centro-Occidental, macizo coriano), los valores de glicemia y amilasa plasmática no sufrieron alteraciones, por lo que el cuadro difiere del reportado para la zona central del país (Guinand y col., 2004). Tomadas en su conjunto, estas evidencias sugerirían que el síndrome de envenenamiento escorpiónico, al menos para las especies venezolanas de *Tityus*, es especie-específico. Aun cuando restan por evaluar otros taxa de importancia médica, a nivel nacional, tal diversidad potencial en la acción de los venenos y en su composición debería ser considerada como una advertencia para los médicos tratantes que se enfrentan con envenenamientos por *Tityus* procedentes de diferentes áreas endémicas en el país, los cuales pueden presentar cuadros diversos y exigir diferentes medidas terapéuticas.

Un estudio reciente, comparando el proteoma y el transcriptoma de las glándulas de veneno de *T. discrepans* y *T. zulianus*, reveló francas diferencias que no pueden ser atribuidas a diversidades individuales, en vista que estos análisis incluyeron *pools* de veneno y de RNA total provenientes de entre 50 y 60 escorpiones adultos (Borges y col., 2006a). La amplificación de los ARN mensajeros que codifican para neurotoxinas activas sobre canales de Na^+ (empleando un oligonucleótido degenerado con anclaje en la porción 5' de tales genes (en combinación con un cebador contra-sentido con reconocimiento en la porción 3' poliadenilada) produjo 12 clones distintos de DNA complementario en el caso de *T. discrepans*, mientras se obtuvieron sólo dos para *T. zulianus*. Ello indica la variabilidad en la región nucleotídica que codifica para el péptido líder de las toxinas, entre ambas especies, la cual contiene la secuencia que señala la secreción de la toxina madura hacia el lumen de la glándula. Por otra parte, la neurotoxina activa sobre estos canales, más abundantemente producida por *T. zulianus* (Tz1) (Borges y col., 2004a), es sintetizada a partir de cinco copias con secuencia nucleotídica significativamente diferente en la porción 3' no traducida, mientras que *T. discrepans*, que también produce una versión idéntica, homóloga de Tz1, aparentemente lo hace a partir de sólo dos isoformas (Borges y col., 2006a). La composición de ambos venenos, explorada a través de la espectrometría de masas acoplada a la desorción por rayos láser y posterior evaluación del tiempo de vuelo de las especies ionizadas, sujetas a un campo electromagnético (MALDI-TOF), también

revela la existencia de componentes exclusivos para cada uno de ellos, aun cuando poseen masas muy cercanas, que corresponden al intervalo de las toxinas activas para estos canales (Borges y col., 2006a). Resultados preliminares obtenidos para el veneno de otros *Tityus*, de importancia médica en el país y evaluados con la misma técnica de MALDI-TOF, han permitido establecer que la huella peptídica, para el mencionado intervalo de 6-8 kDa, es especie-específica (A. Borges, resultados no publicados; véase también Borges y col., 2006b, en el caso de *T. imei*), de tal manera que las diferencias clínicas observadas en diferentes regiones del país bien pueden tener como base diferencias en los proteomas de las glándulas de veneno de las especies involucradas.

Con anterioridad, Borges y col. (1999a) ya habían sugerido la existencia de diferencias antigénicas entre las toxinas producidas por especies de *Tityus* de Venezuela y Brasil. En este sentido, el suero anti-*Tityus discrepans* no neutraliza los efectos producidos por las α y β -toxinas del veneno del escorpión brasileño *Tityus serrulatus* sobre los canales de Na^+ sensibles al voltaje. También se han señalado diferencias a nivel del mecanismo de acción de β -toxinas provenientes de ambos venenos, siendo posible incrementar el grado de modificación de los canales de Na^+ afectados por TdVIII (la β -toxina más letal de *T. discrepans* por vía intraperitoneal; Borges y col., 1990) y la toxina Tz1 (del *Tityus zulianus*), aumentando la magnitud del pulso despolarizante (Tsushima y col., 1999; Borges y col., 2004a; Leipold y col., 2006), una conducta no observada en el caso de Ts1, la β -toxina más abundante de *T. serrulatus* (Marcotte y col., 1997). Estas observaciones parecen tener su fundamento en la existencia de diversas estructuras primarias en toxinas provenientes de Venezuela y de Brasil (D'Suze y col., 1996; Borges y col., 2006a).

Tomados en conjunto con hallazgos previamente presentados, estos resultados indicarían que la diversidad de toxinas entre especies de *Tityus* ocurre en el norte de América del Sur en una escala geográfica aún más reducida, y que por lo menos tiene lugar entre las especies o grupos de especies que habitan el territorio venezolano (Fig. 2). A la luz de lo anterior, cabe la pregunta sobre si tal diversidad (funcional y estructural) se extiende a los venenos de otros *Tityus* de conocida o potencial importancia epidemiológica en Venezuela, incluyendo aquellas que habitan áreas aún no intervenidas por el hombre.

El género *Tityus*, de distribución exclusiva en el neotrópico, es uno de los géneros más diversos

de la familia *Buthidae*, con alrededor de 150 especies descritas hasta el momento (Fet y col., 2000). El norte de América del Sur (Venezuela, Colombia y las Guayanas) está habitado al menos por el 60% de estas taxa (Fet y col., 2000), los cuales son, en su mayoría, especies con distribución restringida a centros de endemismo (Lourenço, 2001). En vista de la creciente importancia epidemiológica del escorpionismo en Venezuela, del elevado número de especies endémicas y de la potencial diversidad estructural/antigénica existente entre toxinas de diferente origen geográfico en el país, se hace necesaria una clasificación de las especies venezolanas de *Tityus* con base en: 1) el grado de reactividad que presenten sus venenos frente al suero anti-*T. discrepans*; y 2) el perfil de expresión de las toxinas activas contra canales de Na^+ voltaje-dependiente. Este último aspecto ha sido recientemente abordado por Borges y col. (2006a) al identificar las neurotoxinas producidas por *T. discrepans* y *T. zulianus* (con base en la estructura primaria codificada por la secuencia nucleotídica) y la abundancia relativa de los componentes en el veneno secretado a través de sus respectivos ARNm (mediante experimentos de transcripción reversa acoplada a la reacción en cadena de la polimerasa).

La selección de los taxa a estudiar, a fin de hacer posible la clasificación anterior, sólo puede basarse en el catálogo más reciente de las especies venezolanas de *Tityus*, descritas con base en criterios morfológicos (González-Sponga, 1996; De Sousa, 2006; F. Rojas-Runjaic y L. de Sousa, en prensa). El análisis de estos caracteres ha permitido reunir estas especies en tres grupos definidos para la franja norte del país (Tabla II): *discrepans* (6 especies), *nematochirus* (5 especies), y *androcottoides* (26 especies). Adicionalmente a los tres anteriores, los de posición taxonómica dudosa, sin asignación a grupo morfológico (2 especies). La diversidad de cada grupo, en términos geográficos, es amplia, como es el caso de *androcottoides*, con 13 especies en el occidente, 4 en el centro-norte y 9 en el oriente del país. En vista que rasgos fenotípicos semejantes en organismos con ecología similar pueden ser el resultado de presiones selectivas similares sin implicar un ancestro común (Givnish y Sytsma, 1997; Hodin, 2000) y que la demarcación de estos grupos de especies tiene un interés más que académico, en vista de su potencial peligrosidad para el humano, es necesario que la selección de los taxa esté fundamentada en criterios de mayor resolución que la simple procedencia geográfica o la pertenencia a un grupo morfológico determinado. En este sentido, existe el precedente que especies de caracoles

pertenecientes al letal género *Conus* (Mollusca, Gastropoda), morfológicamente relacionadas entre sí, difieren marcadamente en el perfil de expresión de conotoxinas codificadas por loci comunes (Duda y Palumbi, 2004). Los criterios de la sistemática basada en métodos moleculares pueden proveer, en el caso de los escorpiones, la suficiente sensibilidad como para distinguir entre taxa estrechamente relacionados que puedan diferir en el perfil de expresión de sus toxinas. En este sentido, un estudio filogenético se encuentra avanzado con la finalidad de hacer posible una clasificación más objetiva de los *Tityus* venezolanos, que sirva de base a futuros análisis clínicos, toxicológicos y epidemiológicos (datos no publicados). Tales estudios, basados en la secuencia nucleotídica de regiones polimórficas del ADN, permiten generar un número más elevado de caracteres, determinados con mayor consistencia, que en los estudios basados en la morfología (Avisé, 2000).

Un enfoque multidisciplinario para la solución del escorpionismo en Venezuela

La aplicación de un enfoque multidisciplinario para el estudio de la escorpiofauna venezolana de importancia médica se hace perentorio en vista de la necesidad de conjugar estrategias de diversas disciplinas, desde la sistemática tradicional (Gonzalez-Sponga, 1996; Manzanilla y col., 2002; De Sousa y col., 2006) y la ecología y distribución de los escorpiones (De Sousa, 2006; Manzanilla y col., 1999; Manzanilla y De Sousa, 2003) hasta la caracterización clínica y epidemiológica de los envenenamientos por región (Borges, 1996, 2002; De Sousa y col., 1995, 1996, 1997, 2005; Guinand y col., 2004; Mazzei de Dávila y col., 1997, 2002) y la dilucidación de los mecanismos moleculares asociados con la fisiopatología (D'Suze y col., 1996; Tsushima y col., 1999; Borges y col., 2004a; D'Suze y col., 2004; Leipold y col., 2006), para una comprensión integral del problema. Tal enfoque, sin duda, permitiría establecer similitudes y diferencias entre las áreas endémicas existentes (Fig. 1) y, si es el caso, identificar nuevas áreas, para una demarcación del país en «provincias toxicológicas», si cabe el término. La delimitación del territorio en áreas de riesgo adquiere especial relevancia si se toma en cuenta que otros escorpiones tóxicos del continente americano tienen la capacidad de invadir áreas recientemente colonizadas por el hombre, en respuesta a la alteración de su hábitat. Así, *Tityus serrulatus*, la especie responsable de escorpionismo agudo en Brasil, que durante el siglo XIX sólo habitaba una

zona restringida del estado de Minas Gerais, ahora ocupa todo el Sur-Este de Brasil, alcanzando Bolivia (Lourenço y col., 1996) y posiblemente el norte de Argentina (Carrasco y Ricciardi, 2000). Igualmente, McIntyre (1999) ha señalado que la distribución de las viviendas en zonas recientemente urbanizadas, la proximidad de áreas silvestres y las actividades de remoción del terreno están correlacionadas significativamente con la frecuencia de envenenamientos por *Centruroides sculpturatus* (*Buthidae*) en el área metropolitana de Phoenix, Arizona, Estados Unidos.

Aunque desconocemos las estrategias particulares adoptadas por las diferentes especies tóxicas locales con relación al impacto humano sobre su ambiente natural, es claro que los casos de envenenamiento van en incremento en algunas de las áreas endémicas, consecuencia probable del crecimiento de los centros urbanos (De Sousa y col., 2000; Lourenço y Cuéllar, 1995; Lourenço y col., 1996; Spirandelli-Cruz y col., 1995; Von Eickstedt y col., 1996). La severidad potencial y el tratamiento médico por área endémica del envenenamiento escorpiónico pueden ser previstos con la ayuda de la clasificación que aquí se ha propuesto realizar. La convocatoria efectuada recientemente por el Ministerio de Ciencia y Tecnología, en el marco de la Misión Ciencia, para la creación de una red dedicada a la solución del problema de la demanda nacional de antivenenos, ha permitido reunir un núcleo de investigadores en las áreas anteriormente mencionadas, lo que constituye un esfuerzo serio para el abordaje multidisciplinario del ofidismo y el escorpionismo en Venezuela.

Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento aportado por las siguientes instituciones, a lo largo de su trayectoria académica, para la consecución de los resultados presentados en este trabajo: Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) (S1-2001000674 a A.B.), Convenio Internacional FONACIT (Venezuela-CNPq (Brasil) (PI-2004000385 a A.B.), Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (PG 09.33.4857.2005 a A.B.), Fundacite-Anzoátegui (PI-015-95, PI-018-99, PI-004-01, PI-009-01 a L.D.S.) y Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente (CI-1-0403- 0799/97-99 a L.D.S.).

Referencias bibliográficas

AMARAL, CFS Y REZENDE, NA. 2000. Treatment of scorpion envenoming should include both a potent specific

- antivenom and support of vital functions. *Toxicon* 38: 1005-1007.
- ARELLANO-PARRA, MA; GONZÁLEZ-SPONGA, MA; PRINCZ DE ORTIZ, C.; VILDOSOLA, B. 1981. Escorpionismo en Venezuela. *Rev Soc Méd Quirúrg Hosp «Pérez de León» XXVIII*: 63-73.
- AROCHA-SANDOVAL, F.; VILLALOBOS-PEROZO, R. 2003. Manifestaciones neurológicas tardías de un emponzoñamiento por escorpión. Reporte de un caso. *Kasmera*. 31: 44-49.
- AVISE, J. 2000. *Phylogeography: The History and Formation of Species*. Cambridge, Harvard University Press, 447 pp.
- BHATIA, M.; WONG, FL; CAO, Y.; LAU, HY; HUANG, J.; PUNEET, P. Y CHEVALI, L. 2005. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 5: 132-144.
- BORGES, A. 1996. Scorpionism in Venezuela. *Acta Biol Venez* 16: 65-76.
- BORGES, A.; ARANTES, EC Y GIGLIO, JR. 1990. Isolation and characterization of toxic proteins from the venom of the Venezuelan scorpion *Tityus discrepans*. *Toxicon* 28: 1011-1017.
- BORGES, A.; TSUSHIMA, RG Y BACKX, PH. 1999a. Antibodies against *Tityus discrepans* venom do not abolish the effects of *Tityus serrulatus* venom on the rat sodium and potassium channels. *Toxicon* 37: 867-881.
- BORGES, A.; GUERRA DE GONZÁLEZ, L.; VARGAS, AM; ARANDIA, J.; COLMENARES DE ARIAS, Z. Y ALFONZO, MJ. 1999b. Potenciación del efecto de Carbamilcolina sobre el Músculo Liso Traqueal de Bovino por el veneno de *Tityus zulianus*. *Acta Cient Venez* 50 (Supl. 1): 239.
- BORGES, A.; ARANDIA, J.; COLMENARES DE ARIAS, Z.; VARGAS, AM Y ALFONZO, MJ. 2002. Caracterización Epidemiológica y Toxicológica del Envenenamiento por *Tityus zulianus* (Scorpiones, Buthidae) en el estado Mérida, Venezuela. *Rev Fac Medicina* (Caracas) 25: 76-79.
- BORGES, A.; ALFONZO, MJ; GARCÍA, C.; WINAND, N.; LEIPOLD, E. Y HEINEMANN, S. 2004a. Isolation, Molecular Cloning, and Functional Characterization of a Novel beta-Toxin from the Venezuelan Scorpion, *Tityus zulianus*. *Toxicon* 43: 671-684.
- BORGES, A.; TREJO, E.; VARGAS, AM; HERNÁNDEZ, A.; CÉSPEDES, G. Y ALFONZO, M. 2004b. Pancreatic Toxicity in Mice Elicited by *Tityus discrepans* and *Tityus zulianus* Scorpion Venoms. *Inv Clín* 45: 269-274.
- BORGES, A.; LUGO, E.; ROJAS, F. Y GARCÍA, C. 2005. Toxicidad del Veneno del Escorpión *Tityus perijanensis* y Neutralización por el Antiveneno Anti-*Tityus discrepans*. *Acta Cient Venez* 56 (Supl. 1): 67.
- BORGES, A.; GARCÍA, CC; LUGO, E.; ALFONZO, MJ; JOWERS, MJ Y OP DEN CAMP, HJM. 2006a. Diversity of long-chain toxins in *Tityus zulianus* and *Tityus discrepans* venoms (Scorpiones, Buthidae): Molecular, immunological and mass spectral analyses. *Comp. Biochem. Physiol.* 142C, 240-252.
- BORGES, A.; DE SOUSA, L. Y MANZANILLA, J. 2006b. Description of a new *Tityus* species (Scorpiones: Buthidae) from Sierra de Portuguesa, western Venezuela, based on Morphological and Mitochondrial DNA Evidence. *Zootaxa* 1107: 49-68.
- BORGES, A.; SILVA, S. OP DEN CAMP, H.; VELASCO, E.; ÁLVAREZ, M.; ALFONZO, M.; JORQUERA, A.; DE SOUSA, L. Y DELGADO, O. 2006c. *In Vitro* Leishmanicidal Activity of *Tityus discrepans* Scorpion Venom. *Parasitol Res* 99: 167-173.
- CARRASCO, FJ Y RICCIARDI, A. 2000. Sobre la presencia de un escorpión *Tityus serrulatus* Lutz e Mello (Scorpiones, Buthidae) en la ciudad de Corrientes. En: *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*. Eds: Universidad Nacional del Nordeste, Argentina, pp. 1-3.
- CÉSTELE, S.; QU, Y.; ROGERS, JC; ROCHAT, H.; SCHEUER, T.; CATERALL, WA. 1998. Voltage sensortrapping: enhanced activation of sodium channels by beta-scorpion toxin bound to the S3-S4 loop in domain II. *Neuron* 21: 919-931.
- CLAVIJO, J. 1997. La Fauna de Artrópodos de la Selva Nublada. En: *La Selva Nublada, Rancho Grande*. Eds: Editorial Armitano, pp. 125-147.
- CHÁVEZ-OLORTEGUI, C.; MOREIRA FERREIRA, A.; DO NASCIMENTO CORDEIRO, M.; MARIA, WS; RICHARDSON, M. Y DINIZ, CR. 1996. Immunological and chemical properties of a non-toxic protein purified from the venom of the scorpion *Tityus serrulatus* (Lutz & Mello Campos, 1922). En: *Envenomings and their Treatment*. Eds: Fondation Marcel Mérieux, 1996, pp. 183-195.
- D'SUZE, G.; SEVCIK, C. Y RAMOS, M. 1995. Presence of curarizing polypeptides and a pancreatitis-inducing fraction without muscarinic effects in the venom of the Venezuelan scorpion *Tityus discrepans* (Karsch). *Toxicon* 33: 333-345.
- D'SUZE, G.; CORONA, F.; POSSANI, LD Y SEVCIK, C. 1996. High performance liquid chromatography purification and amino acid sequence of toxins from the muscarinic fraction of *Tityus discrepans* scorpion venom. *Toxicon* 34: 591-598.
- D'SUZE, G.; SALAZAR, V.; DÍAZ, P.; SEVCIK, C.; AZPÚRUA, H. Y BRACHO, N. 2004. Histopathological changes and inflammatory response induced by *Tityus discrepans* scorpion venom in rams. *Toxicon* 44: 851-860.
- DE LIMA, ME; MARTIN-EAUCLAIRE, MF; DINIZ, CR Y ROCHAT, H. 1986. *Tityus serrulatus* toxin VII bears pharmacological properties of both beta-toxin and insect toxin from scorpion venoms. *Biochem Biophys Res Commun* 139: 296-302.
- DE ROODT, AR; GARCÍA, SI; SALOMON, OD; SEGRE, L.; DOLAB, JA; FUNES, RF; Y DE TITTO, EH. 2003. Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon* 41: 971-977.
- DE SOUSA, L. 2006. Especie nueva de *Tityus* (Scorpiones, Buthidae) de la Serranía del Turimiquire, Nororiente de Venezuela. Caracterización morfológica, geográfica y toxinológica. Trabajo de Ascenso a Profesor Asociado, Universidad de Oriente, Núcleo de Anzoátegui, Barcelona, 167 pp.
- DE SOUSA, L.; KIRIAKOS, D.; JIMÉNEZ, J. MICHEL, D.; RODRÍGUEZ, C.; MIRABAL, J. Y QUIROGA, M. 1995. Accidente cerebrovascular isquémico por emponzoñamiento escorpiónico: Observación Clínica. *Saber* 7: 7-14.

- DE SOUSA, L.; BONOLI, S.; QUIROGA, M. Y PARRILLA-ÁLVAREZ, P. 1996. Scorpion sting epidemiology in Montes Municipality of the State of Sucre, Venezuela: Geographic distribution. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 38: 147-152.
- DE SOUSA, L.; PARRILLA-ÁLVAREZ, P.; TILLERO, L.; VALDIVIEZO, A.; LEDEZMA, E.; JORQUERA, A. Y QUIROGA, M. 1997. Scorpion poisoning in the Acosta and Caripe Counties of Monagas State, Venezuela. Part 1: Characterization of some epidemiological aspects. *Cad Saude Publica* 13: 45-51.
- DE SOUSA, L.; BÓNOLI, S.; PARRILLA-ÁLVAREZ, P.; LEDEZMA, E.; JORQUERA, A. Y QUIROGA, M. 1999. The proposal of a new endemic macroregion for scorpionism in Venezuela. *J Venom Anim Toxins* 5: 111.
- DE SOUSA, L.; PARRILLA-ÁLVAREZ, P. Y QUIROGA, M. 2000. An epidemiological review of scorpion stings in Venezuela. The northeastern region. Review article. *J Venom Anim Toxins* 6: 127-165.
- DE SOUSA, L.; VÁSQUEZ, D.; SALAZAR, D.; VALECILLOS, R.; VÁSQUEZ, D.; ROJAS, M.; PARRILLA-ÁLVAREZ, P. Y QUIROGA, M. 2005. Mortalidad en humanos por envenenamientos causados por invertebrados y vertebrados en el estado Monagas. *Invest Clín* 46: 241-254.
- DE SOUSA, L.; MANZANILLA, J. Y PARRILLA-ÁLVAREZ, P. 2006. Nueva especie de *Tityus* (Scorpiones: Buthidae) del Turimiquire, Venezuela. *Rev Biol Trop (Int J Trop Biol)* 54: 489-504.
- DUDA, TF JR Y PALUMBI, SR. 2004. Gene expression and feeding ecology: evolution of piscivory in the venomous gastropod genus *Conus*. *Proc Biol Sci* 271: 1165-1174.
- Fet, V. y Lowe, G. 2000. Buthidae. En: *Catalog of the Scorpions of the World (1758-1998)*. Eds: New York Entomological Society, pp. 54-286.
- FONTECILLA-CAMPS, JC; HABERSETZER-ROCHAT, C. Y ROCHAT, H. (1988). Orthorombic crystals and threedimensional structure of the potent toxin II from the scorpion *Androctonus australis* Hector. *Proc Natl Acad USA* 85: 7443-7447.
- GAZARIAN, KG; GAZARIAN, T.; HERNÁNDEZ, R. Y POSSANI, LD. (2005). Immunology of scorpion toxins and perspectives for generation of anti-venom vaccines. *Vaccine* 23: 3357-3368.
- GONZÁLEZ-SPONGA, MA. (1984). Escorpiones de Venezuela. Caracas, *Cuadernos Lagoven*, 129 pp.
- GONZÁLEZ-SPONGA, MA. (1996). Guía para Identificar Escorpiones de Venezuela. Caracas, *Cuadernos Lagoven*, 204 pp.
- GONZÁLEZ-SPONGA, MA. 1997. Venezuelan arachnides. Two new species of the *Tityus* genus (Scorpionida: Buthidae) in the State of Lara. *J Venom Anim Toxins* 3: 295-310.
- GONZÁLEZ-SPONGA, MA; D'SUZE, G. Y SEVCIK, C. 2001. Venezuelan Arachnids. Two new species of the *Tityus* genus (Scorpionida: Buthidae) and the chromatographic profile of venom as a possible taxonomic tool. *J Venom Anim Toxins* 7: 219-239.
- QUINAND, A.; CORTÉS, H.; D'SUZE, G.; DÍAZ, P.; SEVCIK, C.; GONZÁLEZ-SPONGA, MA Y EDUARTE, G. 2004. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardíacas. *Gac Méd Caracas* 112: 131-138.
- GIVNISH, TJ Y SYTSMA, KJ. 1997. Homoplasy in Molecular vs. Morphological Data: The Likelihood of Correct Phylogenetic Inference. En: *Molecular Evolution and Adaptive Radiation*. Eds: Cambridge University Press, pp. 55-101.
- HODIN, J. 2000. Plasticity and Constraints in Development and Evolution. *J Exp Zool* 288: 1-20.
- LEIPOLD, E.; HANSEL, A.; BORGES, A. Y HEINEMANN, SH. 2006. Subtype specificity of scorpion-toxin Tz1 interaction with voltage-gated sodium channels is determined by the pore loop of domain-3. *Mol Pharmacol* 70: 340-347.
- LÓPEZ-NOUËL, R. Y TREJO-BASTIDAS, M. 1974. Miocarditis Tóxica por Picadura de Alacrán. Primer Caso Reportado en Venezuela. *Acta Méd Venez* 21: 37-46.
- LORET, E. Y HAMMOCK, B. 2001. Structure and Neurotoxicity of Venoms. En: *Scorpion Biology and Research*. Eds: Oxford University Press, pp. 204-233.
- LOURENÇO, WR. 2001. Scorpion diversity in Tropical South America. Implications for conservation programs. En: *Scorpion Biology and Research*. Eds: Oxford University Press, 2001. pp. 406-415.
- LOURENÇO, WR Y CUÉLLAR, O. 1995. Scorpions, scorpionism, life history strategies and parthenogenesis. *J Venom Anim Toxins* 1: 51-62.
- LOURENÇO, WR; CLOUDSLEY-THOMPSON, JL; CUÉLLAR, O.; VON EICKSTEDT, VRD; BARRAVIERA, B. Y KNOX, MB. 1996. *The evolution of scorpionism in Brazil in recent years*. *J Venom Anim Toxins* 2: 121-134.
- MANZANILLA, J. Y DE SOUSA, L. 2003. Ecología y distribución de *Rhopalurus laticauda* Thorell, 1876 (Scorpiones: Buthidae) en Venezuela. *Saber* 15: 3-14.
- MANZANILLA, J.; VILLARREAL, O. Y HERNÁNDEZ, O. 1999. Ecological studies on the central tract of the costa mountain range in Aragua State, Venezuela. *J Venom Anim Toxins* 5: 109.
- MANZANILLA, J.; DE SOUSA, L.; QUIROGA, M.; LÓPEZ, H. Y PARRILLA-ÁLVAREZ, P. 2002. Morfología externa de *Rhopalurus laticauda* (Scorpiones: Buthidae). *Saber* 14: 94-102.
- MARCOTTE, P.; CHEN, LQ; KALLEN, RG Y CHAHINE, M. 1997. Effects of *Tityus serrulatus* scorpion toxin gamma on voltage-gated Na⁺ channels. *Circ Res* 80: 363-369.
- MARÍN, R.; ILLANES, A.; QUIROGA, M.; ESPINOZA, V. Y MANEIRO, J. 1986. Hemiparesia y afasia por picadura de escorpión. En: *Libro de Resúmenes*. Eds: II Jornadas Científicas, Tecnológicas y Educativas de Guayana, AsoVAC, Seccional Guayana, Ciudad Bolívar, Venezuela, p. 18.
- MARTIN-EAUCLAIRE, MF Y COURAUD, F. 1995. Scorpion Neurotoxins: Effects and Mechanisms. En: *Handbook of Neurotoxicology*. Eds: Marcel Dekker, pp. 683-716.
- MAZZEI DE DÁVILA, CA; PARRA, M.; FUENMAYOR, A.; SALGAR, N.; GONZÁLEZ, Z. Y DÁVILA, DF. 1997. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon* 35: 1459-1462.
- MAZZEI DE DÁVILA, CA; DÁVILA, DF; DONIS, J.; ARATA-BELLABARBA, G.; VILLARREAL, V. Y BARBOZA, L. 2002. Sympathetic

- nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon* 40: 1339-1346.
- MCINTYRE, NE. 1999. Influences of urban land use on the frequency of scorpion stings in the Phoenix, Arizona, metropolitan area. *Lands Urb Planning* 45: 47-55.
- MILLER, C. 2000. An overview of the potassium channel family. *Genome Biol* 1: 1-5.
- MOTA, JV; GHERSY DE NIETO, MT; BASTARDO, M.; RODRÍGUEZ, J.; DUQUE, L. Y FREYTEZ, LA. 1994. Emponzoñamiento escorpiónico: clínica y laboratorio usando antivenina. *Bol Hosp Niños* (Caracas) 30: 35-40.
- OTERO, R.; NAVIO, E.; CÉSPEDES, FA; NÚÑEZ, MJ; LOZANO, L.; MOSCOSO, ER; MATALLANA, C.; ARSUZA, NB; GARCÍA, J.; FERNÁNDEZ, D.; RODAS, JH; RODRÍGUEZ, OJ; ZULETA, JE; GÓMEZ, JP; SILDARRIAGA, M.; QUINTANA, JC; NÚÑEZ, V.; CÁRDENAS, S.; BARONA, J.; VALDERRAMA, R.; PAZ, N.; DÍAZ, A.; RODRÍGUEZ, OL; MARTÍNEZ, MD; MATURANA, R.; BELTRÁN, LE; MESA, MB; PANIAGUA, J.; FLÓREZ, E. Y LOURENÇO, WR. 2004. Scorpion envenoming in two regions of Colombia: clinical, epidemiological and therapeutic aspects. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 98: 742-750.
- PESSINI, AC; TAKAO, TT; CAVALHEIRO, EC; VICHNEWSKI, W.; SAMPAIO, SV; GIGLIO, JR; ARANTES, EC. 2001. A Hyaluronidase from *Tityus serrulatus* Scorpion Venom: Isolation, Characterization and Inhibition by flavonoids. *Toxicon* 39: 1495-1504.
- PIMENTA, AC Y DE LIMA, ME. 2005. Small peptides, big world: biotechnological potential in neglected bioactive peptides from arthropod venoms. *J Pept Sci* 11: 670-676.
- PINTAR, A.; POSSANI, LD Y DELEPIERRE, M. 1999. Solution Structure of Toxin 2 from *Centruroides noxius* Hoffmann, a-Scorpion Neurotoxin Acting on Sodium Channels. *J Mol Biol* 287: 359-367.
- POSSANI, LD; BECERRIL, B.; DELEPIERRE, M. Y TYTGAT, J. 1999. Scorpion toxins specific for Na⁺-channels. *Eur J Biochem* 264: 287-300.
- POLIKARPOV, I.; SANCHES, MATILDE M.; MARANGONI, S.; TOYAMA, MH Y TEPLYAKOV, A. 1999. Crystal Structure of Neurotoxin Ts1 from *Tityus serrulatus* Provides Insights into the Specificity and Toxicity of Scorpion Toxins. *J Mol Biol* 290: 175-184.
- POGGIOLI DE SCANNONE, J. 1996. Suero antiescorpiónico. Desarrollo y producción. En: *Resúmenes del Taller los Escorpiones y sus Toxinas, Biología, Clínica y Toxicología*. Eds: Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, 1996. p. 11.
- QUIROGA, M.; DE SOUSA, L. Y PARRILLA-ÁLVAREZ, P. 2000. The description of *Tityus caripitensis*, a new Venezuelan scorpion (Scorpionida: Buthidae). *J Venom Animals Toxins* 6: 99-117.
- QUIROGA, M.; DE SOUSA, L.; PARRILLA-ÁLVAREZ, P. Y MANZANILLA, J. 2004. The first report of *Tityus* (Scorpiones: Buthidae) in Anzoátegui State. A new species. *J Venom Anim Toxins incl Trop Diseases* 10: 10-33.
- RAMÍREZ, M. 1986. Edema Pulmonar Agudo en Emponzoñamiento Escorpiónico. Descripción de dos casos con Emponzoñamiento con Edema Pulmonar Agudo; Manifestaciones Clínicas y Tratamiento. *Trib Médica* (Caracas) 64: 25-27.
- ROJAS-RUNJAIC, F. Y DE SOUSA, L. 2007. Catálogo de los Escorpiones de Venezuela (Arachnida, Scorpiones). *Bol Soc Entomol Aragonesa*, en prensa.
- SPIRANDELI-CRUZ, EF; WINTHER-YASSUDA, CR; JIM, J. Y BARRAVIEIRA, B. 1995. Programa de controle de surto de escorpião *Tityus serrulatus*, Lutz e Mello 1922, no Município de Aparecida, SP (Scorpiones, Buthidae). *Rev Soc Bras Med Trop* 28: 123-128.
- TSUSHIMA, RG; BORGES, A. Y BACKX, PH. 1999. Inactivated state dependence of sodium channel modulation by scorpion toxin. *Pflug Archiv* 437: 661-668.
- VAAI, K.; LI, L.; LAHTENMAKI, T. Y VAPAATALO, H. 2000. Role of BK(Ca) channels and cyclic nucleotides in synergistic relaxation of trachea. *Eur J Pharmacol* 399: 75-84.
- VACHER, H. Y MARTIN-EAUCLAIRE, MF. 2004. Antigenic polymorphism of the «short» scorpion toxins able to block K⁺ channels. *Toxicon* 43: 447-453.
- VON EICKSTEDT, VRD; RIBEIRO, LA; CANDIDO, DM; ALBUQUERQUE, MJ Y JORGE, MT. 1996. Evolution of scorpionism by *Tityus bahiensis* (Perty) and *Tityus serrulatus* Lutz and Mello and geographical distribution of the two species in the State of São Paulo-Brazil. *J Venom Anim Toxins* 2: 92-105.

Recibido: noviembre 2006
 Aceptado: diciembre 2006