

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS.
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA.**

**EFFECTOS HISTOPATOLÓGICOS AGUDOS DEL VENENO DE
ESCORPIÓN (*Buthidae: T. caripitensis*) EN MIOCARDIO DE
RATONES EN PRESENCIA DE ATROPINA.**

Asesor:

Dr. Parrilla-Álvarez, Pedro.

Coasesores:

Dra. Serrano, Nair.

Dr. Orta, Gregorio José.

Trabajo de grado presentado por:

Br. Martínez Veracierta, Angela Virginia.

CI. 18.246.820

Br. Noriega Cabello, Freddy José.

CI.17.090.081

Como requisito parcial para optar al título de
MÉDICO CIRUJANO.

Ciudad Bolívar, Marzo 2010.

AGRADECIMIENTOS

Lo mejor en esta vida es esforzarse y ver los resultados por eso al agradecer debemos empezar primero por:

Dios por darnos vida y salud, para lograr nuestras metas, alejar de nosotros eventos perturbadores que bloquearan nuestros caminos, gracias señor por ser tan generoso.

A nuestra universidad, que con los escasos recursos materiales, guarda un tesoro inmenso que son sus docentes, cuna de una cantidad infinita de conocimientos, a ellos siempre les tendremos en mente y en nuestros corazones en cada acto, en cada práctica, hasta en el proceder moral.

Al Dr. Pedro Parrilla, modelo único de hombre, maestro y amigo, ejemplo de excelencia, dedicación y responsabilidad, sin el no hubiese sido posible este logro, gracias por su apoyo, para nosotros es brillante en su profesión le estaremos siempre agradecidos.

Al Dr. Gregorio José Orta, que de manera desinteresada presto su ayuda para la realización de este proyecto, gracias por compartir sus muchos conocimientos con nosotros y por brindarnos su orientación.

A la Dra. Nair Serrano por haber sido el pilar de la fase inicial del proyecto, igualmente la recordaremos como aquella que nos introdujo en las ciencias morfológicas al inicio de nuestras carreras con su simpatía y empeño.

A Amini y Alberto por haber dedicado su valioso tiempo a la organización y cumplimiento de la logística de este proyecto. Gracias por su paciencia y dedicación.

A nuestras familias, compañeros y amigos por hacer nuestras vidas mejor cada día, y alegrarnos la existencia para enfrentar con entusiasmo cada reto.

Br. Angela Martínez.

Br. Freddy Noriega.

DEDICATORIA

A Dios que me abrió una puerta con el mejor camino para el éxito, me dio salud y las posibilidades de hacer lo que debía, que era esforzarme por lograr la superación y convertirme en profesional de una de las carreras más nobles sobre la tierra.

A mi Padre que me hizo enamorarme de la medicina con su excelencia, me hizo soñar con todos sus conocimientos y querer alcanzarlos.

A mi madre y amiga, muestra de entusiasmo, amor, y dedicación. Ejemplo de ética y esfuerzo por ser la mejor, gracias por existir.

A mi hermano, amigo fiel de mi vida, siempre presente en los momentos difíciles.

A mis abuelitos por ser lo más dulce, le doy gracias a Dios todos los días por tenerlos.

A mis tíos y tías por ser simplemente lo que son un grupo de apoyo y alegría en todo momento.

A Freddy José compañero, novio y amigo de incalculable valor, con su ternura, inteligencia y apoyo, hizo más fácil los momentos difíciles brindando serenidad y siempre la mejor solución.

A mis compañeros y amigos por compartir conmigo esta vida, y esta carrera los recordare siempre.

Br. Angela Martínez.

DEDICATORIA

A Dios quien me ha dado salud para lograr todas mis metas y poder alcanzar una de las más grandes satisfacciones, ejercer una carrera dedicada al servicio de los demás.

A mi Padre, modelo de trabajador incansable y conducta, quien con sus sabios consejos me motivó a iniciar mis estudios en esta carrera que apenas empieza.

A mi Madre, siempre amorosa y sonriente, quien con su comprensión y apoyo siempre me tendió su mano amiga en los momentos más difíciles.

A mis Hermanas quienes con sus ocurrencias me brindaron muchísimos momentos de alegría, risas y juegos.

A mis Abuelas quienes con el pasar de los años siguen mostrando su amor sin fin para todos sus hijos, nietos y bisnietos.

A mis Abuelos quienes desde el cielo me protegen y envían su bendición para comenzar cada día.

A mis Tíos, ejemplo de perseverancia y unión familiar, quienes desde muy niño han marcado mi formación a través de cada una de sus enseñanzas.

A mis Primos quienes me han dado apoyo y enseñado a compartir la alegría de estar vivo.

A mi novia Angela, amiga sin igual, con quien he compartido muchísimos momentos especiales, compañera de tesis y estudios quien con su inteligencia no solo ha compartido sus conocimientos sino también sus valores de vida.

A mis amigos que no están mencionados puntualmente en estas líneas, pero que de una u otra forma son piezas clave por la contribución que hicieron en mi vida.

Br. Freddy Noriega.

RESUMEN

EFFECTOS HISTOPATOLÓGICOS AGUDOS DEL VENENO DE ESCORPIÓN (*Buthidae: T. caripitensis*) EN MIOCARDIO DE RATONES EN PRESENCIA DE ATROPINA.

Angela Martínez, Freddy Noriega. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Sección Farmacología, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.

El envenenamiento por escorpiones es considerado el segundo evento por animales venenosos en importancia en todo el mundo, según la OMS. La venina escorpiónica actúa en el sistema nervioso autónomo produciendo una clínica colinérgica y adrenérgica, a través de la liberación de neurotransmisores. Tras conocer la importancia de la liberación de neurotransmisores que activan al sistema simpático y parasimpático en el envenenamiento escorpiónico, sería lógico deducir que el tratamiento pudiese apuntar hacia la inhibición de receptores adrenérgicos y colinérgicos. Se demostró que la atropina antagoniza parcialmente los efectos secretagogos del veneno de *T. caripitensis* sobre la secreción de saliva y sobre el páncreas exocrino, pero también se ha observado que los animales de experimentación tratados con veneno en presencia de este agente antimuscarínico, presentan una clínica más aguda y se produce muerte prematura. Quizás al administrar atropina ocurre un desequilibrio a favor del sistema simpático, lo que podría ocasionar a nivel cardíaco efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos que aumentarían la demanda miocárdica de oxígeno, condicionando a isquemia y daño tisular. En este estudio se analizaron los efectos histopatológicos agudos del veneno de escorpión (*Buthidae: T. caripitensis*) en miocardio de ratones en presencia de atropina. Administrando una dosis de 20 µg/g ratón, vía intraperitoneal a ratones NMRI-IVIC. Un segundo grupo fue inyectado con atropina a dosis de 5 µg/g ratón, 10 minutos antes del veneno. Los animales fueron sacrificados a los 30, 60 y 90min, se extrajo el corazón y se procesó para observarlos con microscopía de luz. En aquellos tratados con veneno sólo, se evidenciaron cambios histopatológicos progresivos a partir de los 30 minutos, con congestión vascular y hemorragia leve, posteriormente a los 60 minutos edema intersticial y edema de la fibra muscular, que a partir de los 90 minutos, progresa a miocitólisis focal y multifocal, hemorragia y trombosis. Aquellos a los que se le administró atropina y veneno, mostraron alteraciones histopatológicas leves a partir de los 30 minutos, observándose discreto edema perivascular, y posteriormente a los 60 y 90 minutos persistencia de dicho edema, e infiltrado linfocítico. Esto podría ser explicado de diversas formas, histopatológicamente los cambios producto de isquemia en el miocardio se pueden evidenciar por microscopía óptica a partir de las 24 horas, por tanto los cambios detectados en los cortes histológicos son debidos en lugar de la hipoxia, a un efecto inflamatorio causado directamente por la venina en el tejido cardíaco; y éste efecto inflamatorio quizás fue contrarrestado por la atropina, que al producir un predominio simpático, inhibió la respuesta inmune celular, evitando el daño producido por los linfocitos T citotóxicos, y los linfocitos T colaboradores con sus citocinas proinflamatorias.

PALABRAS CLAVE: Escorpión, Veneno, Atropina, Miocardio.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	ii
DEDICATORIA	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN.....	v
INDICE	1
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	10
Objetivo General	10
Objetivos Especificos	10
METODOLOGIA	11
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

INTRODUCCION

Los escorpiones son los artrópodos más antiguos de nuestro planeta, incluso se plantea que pudieron ser los primeros en conquistar la tierra, pues se cree que descienden de los *Euriptéridos* o escorpiones marinos de gigantescas proporciones, que existieron hace 400 millones de años, así lo demuestran los fósiles hallados en diferentes partes del mundo¹. Estos artrópodos pertenecen a la clase *Aráchnida*, del orden *Scorpionida*^{1,2}. La taxonomía de los escorpiones en el mundo ha avanzado en forma lenta y constante, acelerándose en las últimas dos décadas, llegándose a la propuesta, en la que se consideran 9 familias (*Bothruridae*, *Buthidae*, *Chactidae*, *Chaerilidae*, *Scorpionidae*, *Ischnuridae*, *Vaejovidae*, *Iuridae* y *Diplocentridae*)^{2,3}, 116 géneros y 1120 especies. El catálogo de escorpiones del mundo de la sociedad entomológica de Nueva York del fin del milenio incluye, además de las familias mencionadas anteriormente, a las familias: *Euscorpiidae*, *Heteroscorpionidae*, *Microcharmidae*, *Palaeopisthacanthidae* (fósil), *Pseudochactidae*, *Scorpiopidae*, *Superstitioniidae*, *Troglotayosicidae*, completando un total de 17 familias. Finalmente, y posterior a la publicación de este Catálogo, hay una nueva propuesta, en la que reconoce un total de 20 familias y 152 géneros, adicionando las familias *Urodacidae*, *Hemiscorpiidae*, *Hadogenidae*, y *Liposomidae*; y no incluyendo la familia fósil, *Palaeopisthacanthidae*³.

Estos arácnidos habitan en regiones tropicales y templadas, incluso en ambientes áridos, siendo éste su hábitat preferido, y están ausentes en el hemisferio norte a latitudes superiores a los 30 grados^{1,4}.

El escorpionismo es un problema de salud pública en algunos países tropicales y subtropicales como Argelia, Túnez, Irán, Brasil y Méjico⁴. En Venezuela es un accidente que incrementa, paulatinamente, su magnitud y trascendencia². En el

continente Americano los géneros *Tityus*, *Centruroides* (*Escorpiones: Buthidae* son los más frecuentemente involucrados en los envenenamientos humanos graves, incluyendo casos fatales de escorpionismo⁵.

En la República Bolivariana de Venezuela, se han descrito cuatro regiones macroendémicas de escorpionismo: Andina, Lara-Falcón, Centro-Norte y Nororiental y existen cuatro familias (*Buthidae*, *Chactidae*, *Diplocentridae* y *Scorpionidae*)^{6,7}. En este país la escorpiofauna es altamente diversa incluye 184 especies descritas, para el año 2006, el género de mayor importancia médica es el género *Tityus*, que contiene 52 especies que están distribuidas sobre las áreas más densamente pobladas⁸. Las áreas endémicas peligrosas debidas a este género, se localizan en las regiones de los sistemas montañosos del país y sus zonas de piedemonte².

En Venezuela, entre 1980 y 1990, fallecieron un total de 877 individuos por envenenamientos y reacciones tóxicas causadas por plantas y animales venenosos. La mortalidad ocasionada por serpientes ocupó el primer lugar, seguido por el apismo, el escorpionismo se ubicó como la tercera causa de muerte por envenenamientos⁹.

T. discrepans es hasta ahora la especie que, según las estadísticas, produce el mayor número de accidentes graves en la región Centro-Norte del país; su distribución en Venezuela comprende la zona entre el parque Henry Pittier y San Juan de los Morros por el Oeste, y el Cabo Codera y Altagracia de Orituco por el Este, incluyendo el Área Metropolitana de Caracas¹⁰.

Una especie que causa envenenamientos serios y letales, fue hallada al norte del estado Monagas esta fue llamada *T. caripitensis*¹¹.

En el estado Monagas, particularmente en la región centro-norte, los municipios Bolívar, Cedeño, Caripe y Piar, han sido identificados como áreas

endémicas y el municipio Acosta como zona hiperendémica para el envenenamiento escorpiónico. La mayor tasa anual de mortalidad por escorpiones y serpientes se ubicó en el municipio Acosta, reportándose 6,35 casos por 100.000 habitantes, en 1985. El municipio Punceres ha sido también identificado como área hiperendémica con una incidencia de 25 casos por 10000 habitantes para el año de 1996⁹.

Los escorpiones son artrópodos quelicerados⁴. El cuerpo del escorpión está constituido por un prosoma, que es la región anterior e incluye la boca, los ojos, el cerebro, los quelíceros y las patas. El mesosoma formado por 7 segmentos, los esternitos, el esternón, las lamelas genitales y los peines, estos últimos son órganos sensorios. Y el metasoma, donde se encuentra la glándula productora de veneno, el aparato inoculador que se encuentra en el extremo posterior del último segmento abdominal, conocido como telson donde está el aguijón, además de tubérculos y cerdas que funcionan como sensores que pueden detectar las vibraciones que emiten las presas a través del aire⁷.

El estudio histológico de la glándula productora de veneno del *T. caripitensis* por microscopía óptica, muestra que se compone de dos lóbulos que contiene tejido muscular estriado en su región medial. Su epitelio es simple, cilíndrico y pseudoestratificado, formado por células secretoras y no secretoras, que se organizan en cinco pliegues. Las células secretoras son de dos tipos, algunos con gránulos finos y otros con gránulos densos. La secreción glandular se da por un conducto único con epitelio cilíndrico ciliado¹¹.

El veneno es un líquido viscoso de aspecto opalescente y turbio, lo cual se debe a granulaciones, contiene 15-25% de sólidos. La sustancia activa es soluble en agua, solución salina y glicerina; insoluble en alcohol, etílico y metílico, éter, cloroformo, acetona, con un pH de 6, el veneno es insípido e irritante para las mucosas, y su administración vía oral carece de acción tóxica¹².

Las toxinas del genero *Tityus* mejor estudiadas desde el punto de vista químico-funcional pertenecen a las especies: *T. serrulatus*, *T. bahiensis* y *T. stigmurus* de Brasil; y *T. discrepans*, *T. caripitensis*, *T. ivic-nancor* y *T. isabelceciliae n.sp.*, de Venezuela. En estas especies hay por lo menos seis subtipos distintos de péptidos tóxicos, que han sido aislados a homogeneidad y cuyas estructuras han sido determinadas¹³.

El veneno de *T. discrepans* es un "cocktail" compuesto por unas 80 toxinas diferentes de bajo peso molecular, aisladas e identificadas por cromatografía, electroforesis y ensayos de competencia, que se establece en los canales iónicos dependientes del voltaje (principalmente, Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺ y Cl⁻) en membranas excitables (tejido nervioso, glandular y muscular), modifica su permeabilidad iónica, las despolariza y produce liberación de neurotransmisores en las terminaciones posganglionares del simpático y parasimpático, pero no todas ellas son venenosas para el hombre^{13,14}.

Las proteínas de estos venenos se separan cromatográficamente por sus diferencias en peso molecular. El patrón de elución del veneno de *T. discrepans* presenta cuatro fracciones bien definidas (TdF-I, TdF-II, TdF-III, TdF-IV). Cada una de ellas formada por alrededor de 20 a 30 toxinas diferentes. La TdF-I contiene una toxina curarizante, la cual no parece estar presente ni en *T. caripitensis* ni en *T. ivic-nancor* y es la única que tiene un efecto bloqueador de la unión neuromuscular. La TdF-II contiene las toxinas neurotóxicas por excelencia, ya que activa los canales de sodio produciendo 2 efectos, despolarización de la membrana e incremento de la frecuencia del potencial de membrana en la placa terminal. Ambos efectos pueden ser suprimidos por la tetrodotoxina, un potente bloqueador de los canales de sodio. TdF-III contiene las toxinas pancreato-tóxicas y TdF-IV contiene toxinas que bloquean los

canales de potasio, produce despolarización de la membrana muscular, prolongando de manera importante el potencial de acción.^{13, 14, 15, 16}

La característica más singular de este veneno es que, a diferencia de los venenos de serpiente, avispas, abejas u hormigas, carece de fosfolipasas, proteasas y factores de irritación. Su letalidad radica en la presencia de toxinas dirigidas a sitios específicos de la membrana citoplasmática modificando así el comportamiento de los mecanismos de selección iónica imprescindibles para la fisiología celular¹³.

Dada la composición de la venina escorpiónica las manifestaciones clínicas se van a producir por una reacción inmediata local, mediada por la liberación de serotonina, la cual se manifiesta clínicamente por dolor local⁷, observado en el 100% de animales de experimentación¹⁷; eritema, parestesia, habones, y manifestaciones sistémicas⁷. Un estudio del escorpionismo por género *Tityus* en la sierra Falconiana, reveló que la interleuquina-6, factor de necrosis tumoral alfa, 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 y de defensa del huésped, representados por los macrófagos y monocitos con la subsiguiente 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 órganos¹⁸.

El veneno actúa en el sistema nervioso autónomo produciendo una clínica adrenérgica, dada por palidez, taquicardia, taquipnea, piloerección, midriasis, hipertensión, priapismo y frialdad; además de manifestaciones colinérgicas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sialorrea, bradicardia, sudoración profusa, hipotensión, broncoespasmo y miosis. Así como también tiene acción directa sobre las células excitables de la musculatura lisa y estriada produciendo, fasciculaciones, convulsiones, nistagmus y mirada fija¹⁴.

En un artículo a propósito de un caso de envenenamiento escorpiónico, en un escolar de 9 años se publicó la clínica que presentaba el paciente al momento de ingreso, evidenciándose al examen físico piloerección, sialorrea, miosis, taquicardia e hipertensión arterial. Tres horas después presenta clínica de edema agudo de pulmón, niveles séricos de troponina elevados, en el electrocardiograma trastornos de la repolarización ventricular y signos de isquemia subendocárdica en cara inferior. El ecocardiograma reporta miocardiopatía dilatada, con un control una semana después normal¹⁹.

Igualmente en otros pacientes con escorpionismo por *T. serrulatus* se evidenció en el electrocardiograma a las 6 y 12 horas, taquicardia sinusal y trazado electrocardiográfico que simula un infarto agudo a miocardio con depresión y elevación del segmento ST. 2 días después del accidente se observa aumento en la amplitud del complejo QRS, con desviación del eje a la izquierda compatible con un hemibloqueo izquierdo anterior e importante regresión de los cambios producidos en el segmento ST. A los 5 días posteriores a el accidente regresión completa de todas las alteraciones electrocardiográficas²⁰. Así mismo en casos de escorpionismo por *T. neoespartanus* se observaron alteraciones electrocardiográficas asociadas a una contracción prematura de las aurículas y ventrículos, elevación y depresión del segmento S-T, onda U prominente, y arritmia sinusal⁸.

Se describe el envenenamiento escorpiónico moderado con predominio de efectos vasculares, vasoconstricción sistémica e hipertensión arterial. Por el contrario, en el envenenamiento severo prevalecen los efectos sobre el músculo cardíaco, con disfunción miocárdica y resistencia vascular sistémica normal, que progresa a insuficiencia ventricular izquierda. La disfunción se presenta tanto en pacientes normohidratados con hipotensión moderada y edema pulmonar severo, como en pacientes deshidratados con hipotensión severa con o sin edema pulmonar^{21, 22, 23}. En el escorpionismo se observa taquicardia aunque se pudiese ver bradicardia.

Transitoriamente un soplo pansistólico acompaña a un daño a los músculos papilares. El colapso cardiovascular ocurre secundariamente a una disfunción biventricular y a la profusa pérdida de fluidos a través del sudor, los vómitos, la diarrea e hipersalivación²⁴.

En animales de experimentación a los que se le administró venina escorpiónica se observó alteración de la estructura morfológica del tejido cardiaco, dada por infiltrado difuso mononuclear, que en algunos casos se extendió al esqueleto fibroso y a estructuras como las válvulas. En muchas áreas se observó degeneración de la fibra muscular cardiaca siendo esta más evidente en la región epicárdica, sin embargo también el miocardio en su región media mostró degeneración de la fibra. Esta degeneración se caracterizó por una fragmentación del sarcoplasma, con destrucción de las miofibrillas, y del retículo sarcoplásmico; en todos los animales se observó congestión vascular y hemorragia²⁵. Así mismo en casos fatales de escorpionismo los hallazgos histopatológicos mostraron una similitud importante con aquellos pacientes que han recibido altas dosis de catecolaminas. Esto por sus efectos inotrópicos positivos que aumentan la demanda de oxígeno produciendo hipoxia relativa y posible necrosis, una alteración confirmada por datos electrocardiográficos, enzimáticos e histopatológicos, donde en uno de los casos se observó dilatación general del músculo cardiaco y apertura de los músculos pectíneos en ambas cámaras, procesos obstructivos en coronarias, edema intersticial con infiltrado consistente en neutrófilos y algunas células eosinófilas, miocitolisis focal y degeneración vacuolar de las fibras cardiacas²⁰. Esto también ha sido estudiado en animales de experimentación donde el daño miocárdico fue confirmado por un incremento en la frecuencia cardiaca, elevación de la actividad enzimática CK-MB y alteraciones en la amplitud de la onda R¹⁷.

Dicho todo esto se puede deducir que la habilidad de la venina escorpiónica para activar al sistema cardiovascular juega un importante rol en la morbilidad y

letalidad del envenenamiento escorpiónico. Mucha de la acción cardiotóxica es indirecta, y es debida a la liberación de neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos²⁶. Y otro factor importante en el daño al miocardio, es debido a los efectos directos de la toxina escorpiónica sobre las células cardíacas²⁴.

Tras conocer la importancia de la liberación de neurotransmisores que activan al sistema simpático y parasimpático en el envenenamiento escorpiónico, sería lógico deducir que el tratamiento pudiese apuntar hacia la inhibición de receptores adrenérgicos y colinérgicos. En un estudio realizado por Teixeira en el 2000, se demostró que la bradicardia inducida por el veneno del *T. serrulatus*, fue bloqueada completamente por atropina, un antagonista de los receptores muscarínicos. Así mismo el aumento del gasto cardíaco fue inhibido totalmente por antagonistas α 1-adrenérgicos o por denervación química con 6-hidroxidopamina. En contraste el aumento inducido por el veneno en la fuerza contráctil no fue modificado por el bloqueo de los receptores α 1 o por la 6-hidroxidopamina. Estos resultados demuestran claramente que los efectos cronotrópicos de *T. serrulatus* son dependientes de la liberación de neurotransmisores, pero los efectos inotrópicos no lo son. El aumento de la contractilidad miocárdica parece ser una acción directa del veneno sobre el cardiomiocito. Esto quizás debido al efecto directo de éste sobre las fibras cardíacas que promueve el desarrollo de arritmias cardíacas y defectos de la contractilidad²⁶.

En otros trabajos realizados recientemente en el laboratorio de alacranología de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar se demostró que la atropina antagoniza parcialmente los efectos secretagogos del veneno de *T. caripitensis* sobre la secreción de saliva²⁷ y sobre el páncreas exocrino, evidenciándose en este último que los animales de experimentación no presentaron la clínica característica del escorpionismo y se produjo muerte prematura. Los cambios histopatológicos aparecieron precozmente incluso desde los 30 minutos y fueron más

severos que en los que se le administro venina solamente. Es probable que la dosis de atropina y/o la vía de administración no era la adecuada o que los efectos aditivos de ambos, veneno y atropina, contrarrestaron cualquier acción beneficiosa de la segunda. La muerte precoz de los animales envenenados en presencia de atropina podría explicarse porque la atropina causa abolición completa de los efectos parasimpáticos, lo que permite que el sistema simpático sobreestimulado tome el dominio²⁸. Por lo tanto, la acción de las catecolaminas causa a nivel cardíaco un aumento del consumo miocárdico de oxígeno, vasoconstricción coronaria, vasoconstricción periférica, aumento de la postcarga, lipólisis, aumento de la taquicardia²⁹, que junto con lo anteriormente expuesto contribuye a alteraciones de ritmo y fallo del ventrículo izquierdo en una proporción significativa³⁰. Aunado a los cambios cardíacos, también aumenta la severidad del edema pulmonar inducido por toxina escorpiónica que en sumatoria empeora la posibilidad de supervivencia, y puede ser la causa de la muerte acelerada²⁹.

Sabiendo los efectos histopatológicos deletéreos de la venina escorpiónica en las células cardíacas y los mecanismos por los que se producen (Activación del parasimpático y simpático), resulta de gran interés el observar dichos efectos en presencia de una sustancia parasimpaticolítica como es la atropina, mediante el análisis de cortes histológicos que permitan objetivarlos, siendo esta la intención que persigue este estudio.

OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar los efectos histopatológicos agudos del veneno de escorpión (*Buthidae: T. caripitensis*) en miocardio de ratones en presencia de atropina.

Objetivos Especificos

- Describir los cambios histopatológicos agudos en miocardio de ratones albinos a los 30, 60 y 90 minutos después de inyectados con veneno de escorpión *T. caripitensis*.
- Observar los cambios histopatológicos agudos en el miocardio de ratones a los 30, 60 y 90 minutos luego de ser inyectados con un agente antimuscarínico (Atropina).
- Evidenciar los cambios histopatológicos en miocardio de ratones a los 30, 60 y 90 minutos, posterior a la administración de veneno de escorpión *T. caripitensis* en presencia de atropina.
- Comparar los efectos de la administración de veneno de escorpión *T. caripitensis*, a los diferentes tiempos de exposición, sobre miocardio de ratones albinos en presencia y ausencia de un agente antimuscarínico (Atropina).
- Mencionar la clínica manifestada por los animales de experimentación a los 30, 60 y 90 minutos, luego de ser inyectados con veneno de escorpión *T. caripitensis*, en presencia y ausencia de atropina.

METODOLOGIA

- Tipo de Investigación

Estudio Experimental, Prospectivo, Descriptivo y Comparativo.

- De la obtención del veneno.

Veneno de escorpión *T. caripitensis*, previamente liofilizado, provisto por el Laboratorio de Alacranología de la Escuela de Ciencias de la Salud en la Universidad de Oriente Núcleo Bolívar (UDO Bolívar).

- De la descripción de los cambios histopatológicos agudos en miocardio de ratones albinos a los 30, 60, y 90 minutos después de inyectados con veneno de escorpión *T. caripitensis* en ausencia y presencia de un agente antimuscarínico (Atropina).

Ratones albinos, escogidos al azar del lote existente, fueron inyectados con 20 $\mu\text{g/g}$ ratón, de veneno de escorpión *T. caripitensis* vía intraperitoneal, en presencia o ausencia de Atropina (5 $\mu\text{g/g}$ ratón). La dosis de veneno escogida fue la empleada en trabajos que precedieron esta investigación, donde ésta fue determinada por el cálculo de la dosis letal 50 empleando el método de Dixon y Mood^{28, 31}. Los protocolos se realizaron según el siguiente esquema:

NÚMERO DE RATONES SEGÚN TIEMPO DE
EXPOSICIÓN A LOS TRATAMIENTOS

TRATAMIENTO	TIEMPO DE EXPOSICIÓN (minutos)		
	30	60	90
Veneno	3	3	3
Veneno + Atropina	3	3	3
Atropina	3	3	3
Sol. Fisiológica al 0,9% (control)	3	3	3

Una vez cumplido el tiempo de exposición al tratamiento, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical. Seguidamente se les practicó una incisión en la línea media abdominal hasta el esternón y se extrajo el corazón el cual se fijó por inmersión utilizando Formol al 10%.

Posteriormente se tomó la pieza, se colocó en un cassette de deshidratación y se sumergió en un frasco de boca ancha con agua corriente por quince minutos para eliminar el Formol, luego se procedió a deshidratar el corazón mediante su colocación en alcohol en concentraciones crecientes de 70%, 80%, 95%, y finalmente 100%. Cada paso de deshidratación duró 30 minutos. El tejido se fijó con Xilol, a través de la inmersión de la pieza en una solución 50-50 de alcohol-xilol por 15 minutos, luego 2 períodos en xilol de 15 minutos cada uno.

Una vez fijada, deshidratada, y adecuadamente identificada, la muestra se colocó en parafina fundida (punto de fusión 52° C) durante una hora, en estufa a 54-55 °C, repitiendo este procedimiento durante una hora más. Se colocó la pieza en un molde rectangular, cuyo fondo estaba cubierto de una fina capa de parafina aún líquida. La pieza se tomó con una pinza suavemente calentada, por medio de la cual se orientó en el recipiente ya preparado, con la cara que fue cortada mirando hacia el

fondo. Una vez orientada la pieza, se vertió parafina líquida hasta llenar el recipiente; cuando solidificó, se procedió a enfriarla rápidamente introduciéndola en el congelador.

Una vez obtenido un cubo con el tejido incluido, se procedió a realizar algunos cortes de prueba con un microtomo de rotación marca MICROM, con cuchilla desechable de bajo perfil, hasta que la hoja cortó por completo el bloque. El micrótomó se ajustó al espesor de 3 micras, y se procedió a pasar rápidamente el bloque hasta obtener una cinta, la cual se levantó cuidadosamente y se transfirió a un baño caliente (45° C). Los cortes se separaron por medio de una espátula caliente y se recogieron por medio de un portaobjetos ya tratado con albúmina de Mayer. Se escurrió el exceso de agua, se marcaron los portaobjetos con su número correspondiente y se llevaron a la estufa a 50-55° C hasta que se secaron (entre 20 y 30 minutos). Los portaobjetos se dejaron luego a temperatura ambiente, antes de proceder al resto de los pasos.

Una vez fríos se procedió a desparafinar por medio de Xilol (en dos pasos, de 15 minutos cada uno) y se llevaron luego al alcohol absoluto. A continuación se procedió a la rehidratación, pasando el corte por alcohol absoluto, se lavaron en tres cambios y finalmente, se obtuvo la rehidratación completa llevando el corte al agua corriente y dejándola allí durante 1 ó 2 minutos. Los cortes se tiñeron con Hematoxilina-Eosina (H-E), sumergiendo en hematoxilina por 3 minutos, posteriormente se lavaron con agua corriente hasta que viró a azul, luego se tiñó con eosina/floxina por 30seg., se deshidrató en tres cambios de alcohol absoluto, se aclaró con xilol y por último se preparó el cubreobjetos introduciéndolo en el alcohol absoluto y limpiándolo con un paño. Cuando se extrajo el portaobjetos del aclarante, se procedió a limpiar la superficie inferior y los alrededores del tejido, se les colocó una gota de bálsamo sobre un extremo del corte y se dejó caer suavemente el cubreobjetos, limpiando luego cualquier exceso con el dedo índice envuelto en un

pañó humedecido con Xilol. Se observó al microscopio y los resultados fueron descritos en instrumentos diseñados para tal fin y comparados entre sí.

RESULTADOS

La administración de veneno de *T. caripitensis* a una dosis estándar de 20µg/g ratón provocó cambios histológicos en miocardio.

En los ratones a los que se les administró veneno sólo, se evidenciaron cambios histopatológicos progresivos a partir de los 30 minutos, con congestión vascular y hemorragia leve (Fig. 1-2), posteriormente a los 60 minutos edema intersticial y edema de la fibra muscular (Fig. 3-5), que a partir de los 90 minutos, progresa a miocitolisis focal y multifocal, hemorragia y trombosis (Fig. 6-9). La clínica de los animales de experimentación en éste protocolo progresó en el tiempo, presentando en un primer término: hiperactividad que evolucionó a hipoactividad, piloerección, salivación, aumento de la actividad peristáltica intestinal, con defecaciones sucesivas que fueron de sólidas a líquidas, micciones constantes, y fasciculaciones. En los ratones que estuvieron sometidos al veneno por 60 minutos o más, se evidenciaron los signos antes mencionados además de: disnea, taquipnea con períodos de bradipnea, brincos, ataques y signo de Straub.

En los animales tratados únicamente con atropina no se observaron cambios histopatológicos a los 30, 60 y 90 minutos con respecto a los blancos (Fig. 10).

Aquellos a los que se le administró atropina y veneno mostraron alteraciones histopatológicas leves a partir de los 30 minutos, observándose edema perivascular (Fig. 11). Posteriormente a los 60 y 90 minutos persistencia de dicho edema, e infiltrado linfocítico en 4 de los 6 animales de experimentación (Fig. 12). Los ratones inyectados con veneno mas atropina presentaron manifestaciones más leves, que los inyectados con veneno sólo en los primeros 30 minutos, pero los animales de 60 y 90 minutos tuvieron una clínica mucho más aguda, presentando convulsiones,

taquipnea que progresa a bradipnea con posterior paro respiratorio y muerte antes del tiempo establecido en 3 de los casos.

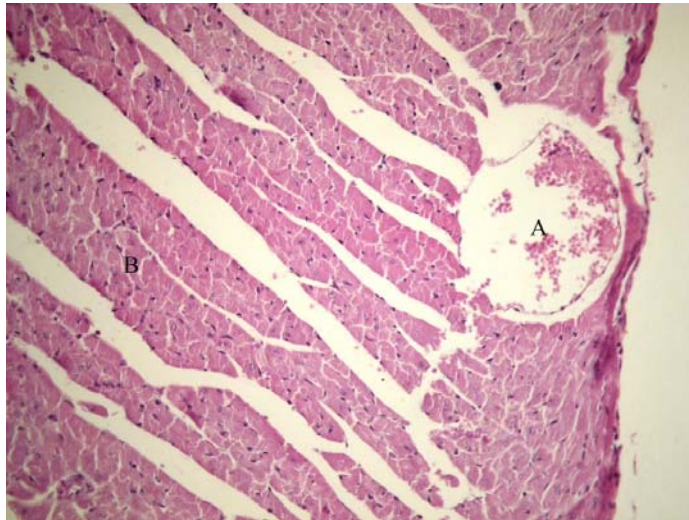


Figura 1. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 µg/g. 30 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Congestión vascular. (B) Fibras musculares normales. H-E, 100X. R32.

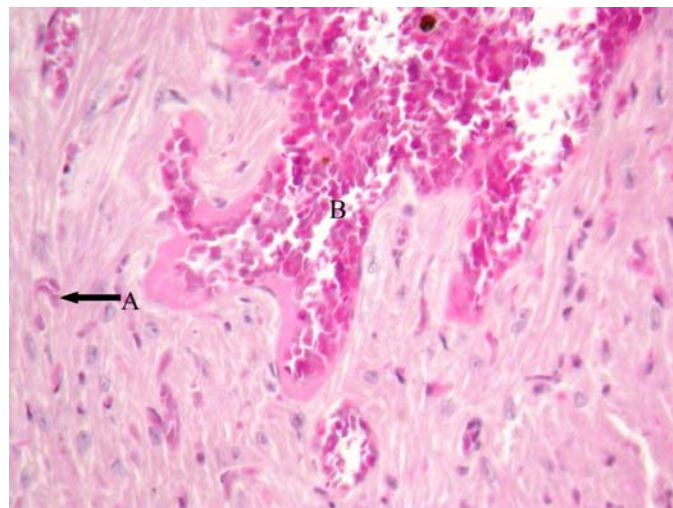


Figura 2. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 µg/g. 30 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Congestión vascular. (B) Extravasación eritrocítica. H-E, 400X. R33.

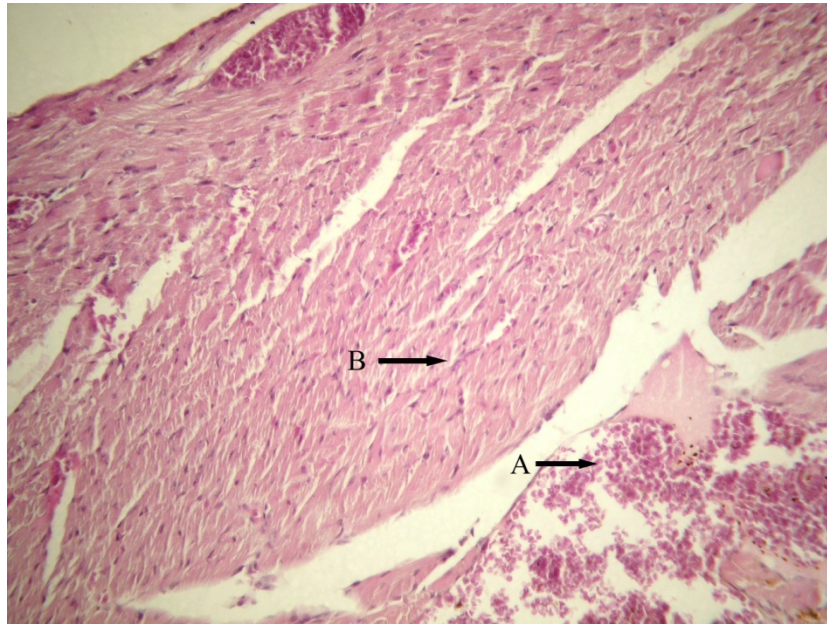


Figura 3. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 60 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Congestión vascular. (B) Edema intersticial. H-E, 200X. R34.

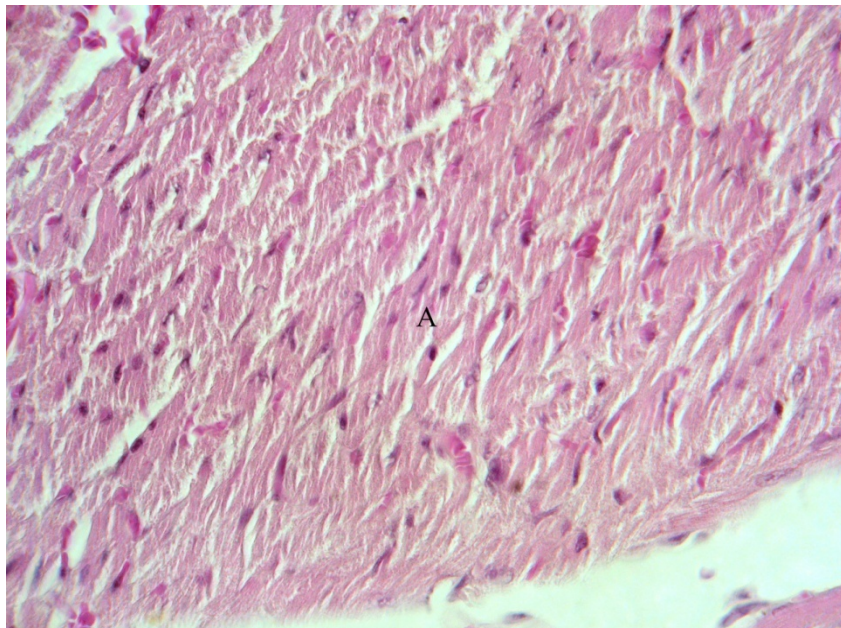


Figura 4. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 60 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Congestión vascular. (B) Edema intersticial. H-E 200X. R34.

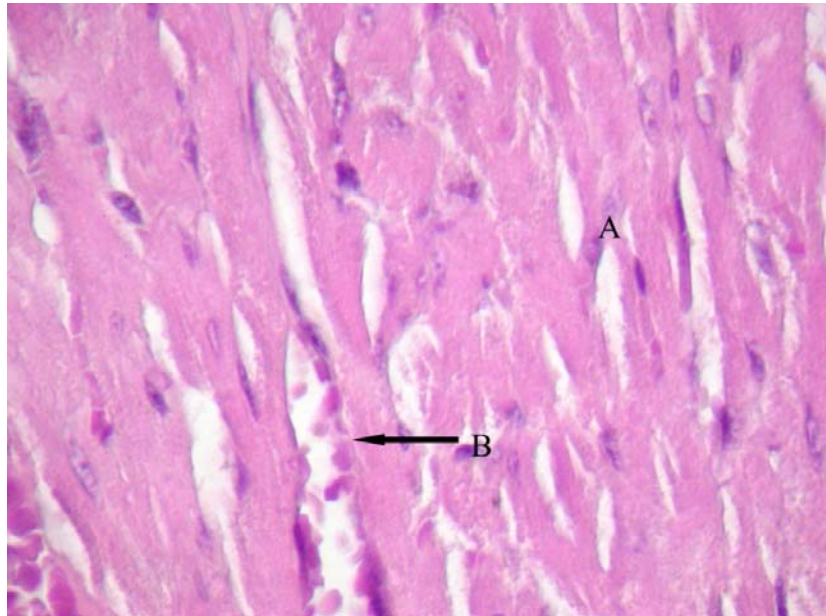


Figura 5. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 60 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Edema. (B) Congestión vascular. H-E, 400X. R35.

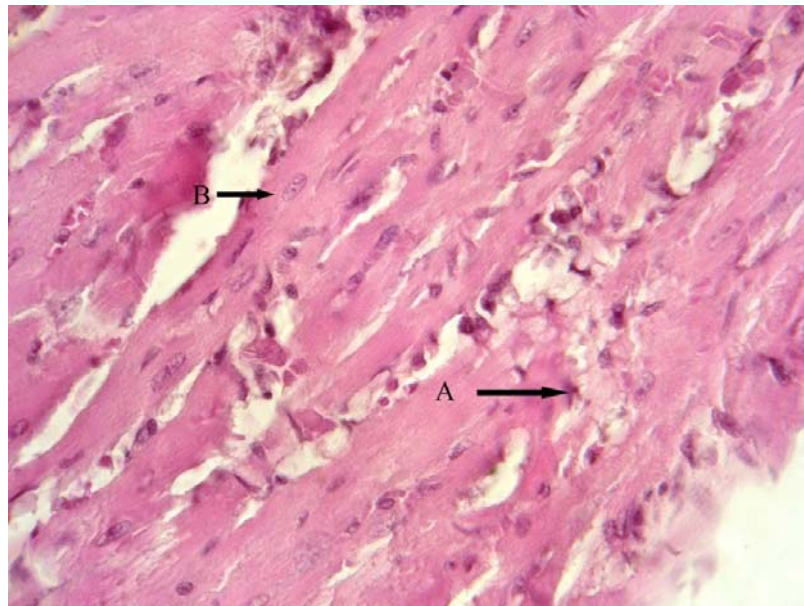


Figura 6. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 90 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Miocitolisis. (B) Infiltrado inflamatorio linfocítico. H-E, 400X. R37.

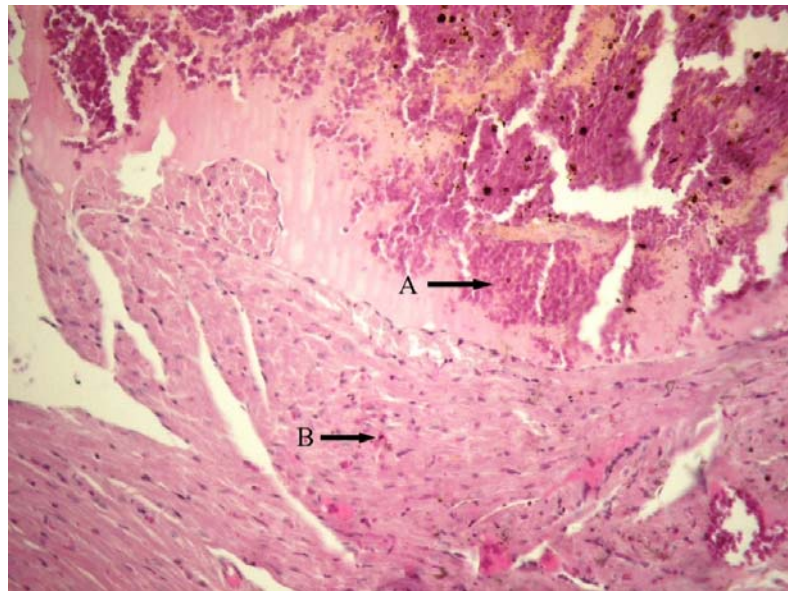


Figura 7. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 90 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Trombo fibrinohemático endocárdico. (B) Hemorragia subendocárdica. H-E, 200X. R38.

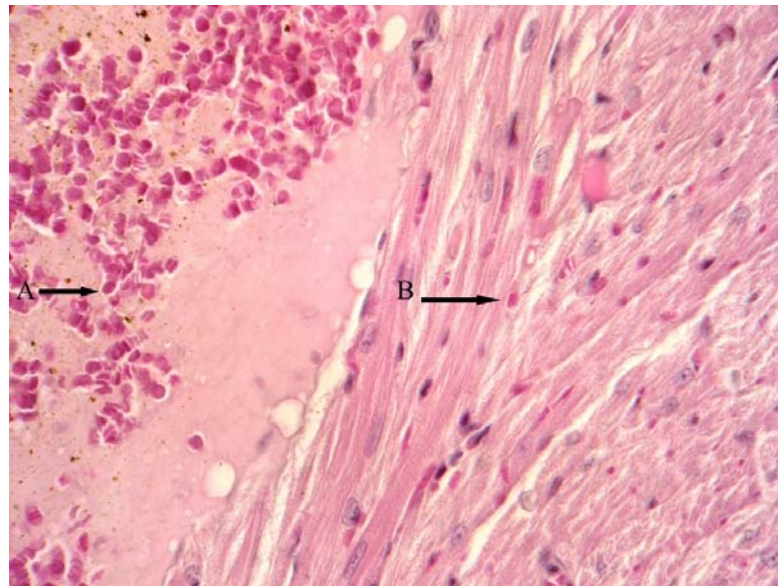


Figura 8. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 90 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Trombo fibrinohemático endocárdico. (B) Hemorragia subendocárdica. H-E, 400X. R38.

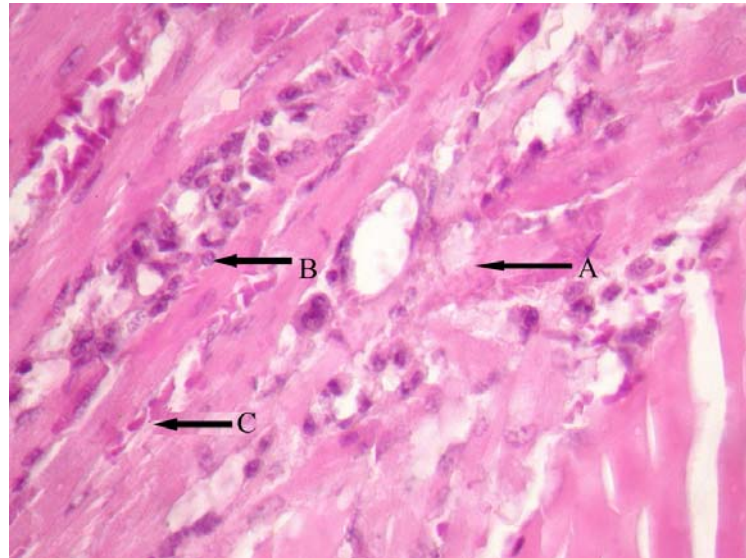


Figura 9. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 90 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Miocitolisis. (B) Infiltrado linfohistiocítico. (C) Extravasación de eritrocitos. H-E, 400X. R39.

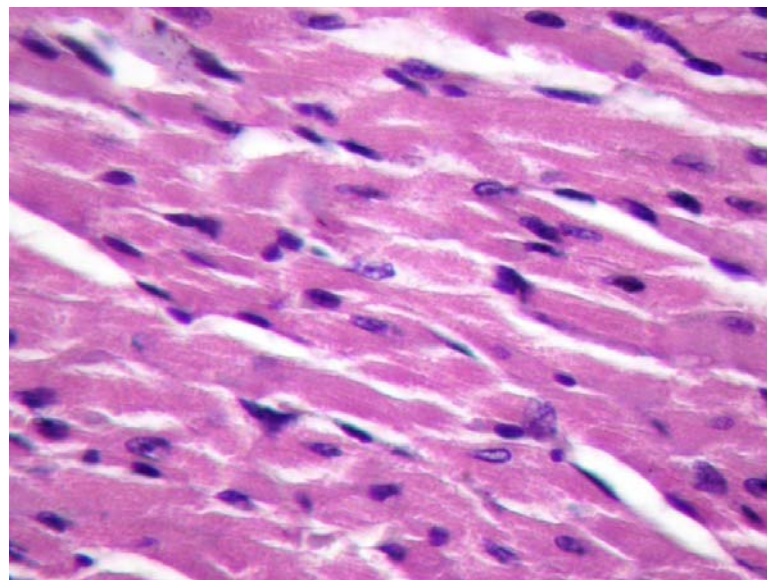


Figura 10. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón blanco. Donde se evidencia: Fibras musculares normales. H-E, 200X. R2.

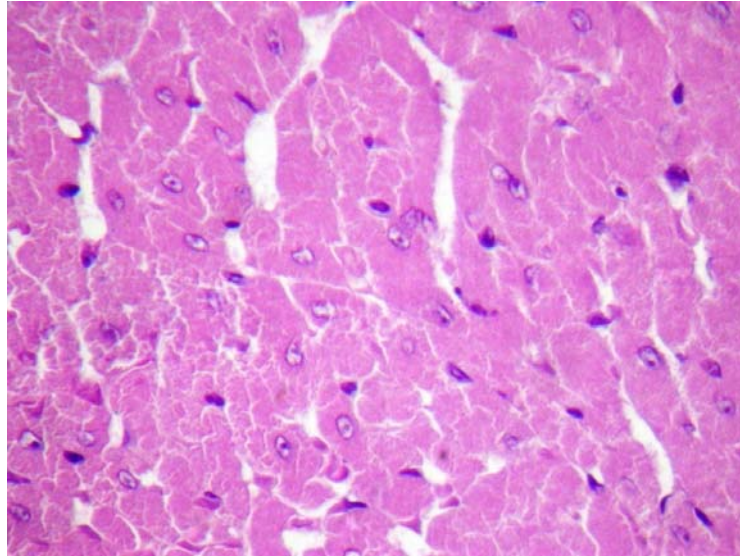


Figura 11. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con atropina + veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 30 minutos de exposición. Donde se evidencia: Edema de fibras musculares. H-E, 400X. R15.

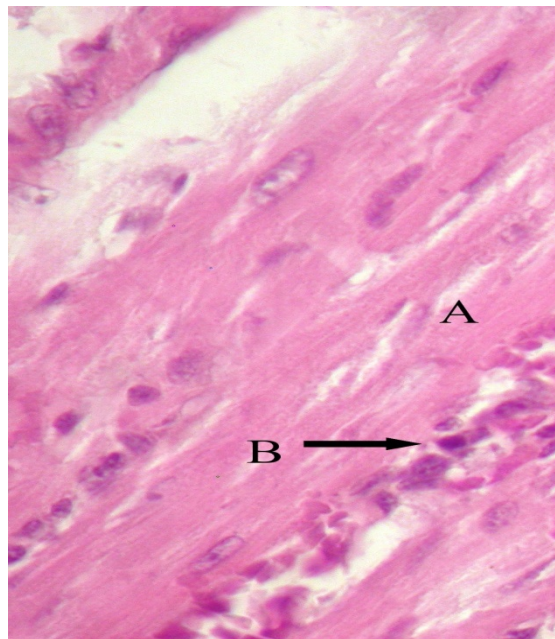


Figura 12. Microfotografía de tejido miocárdico de ratón inyectado intraperitonealmente con atropina + veneno de *T. caripitensis* 20 $\mu\text{g/g}$. 60 minutos de exposición. Donde se evidencia: (A) Edema de fibras musculares (B) Infiltrado linfocítico. H-E, 400X. R18.

DISCUSIÓN

El envenenamiento por escorpiones es considerado el segundo evento por animales venenosos en importancia en todo el mundo, según la OMS³². En Venezuela el escorpionismo representa la tercera causa de envenenamiento con un 11,2% de los casos, el primer lugar lo ocupa el ofidismo con un 46,5%, y el segundo lugar el apismo con un 22,24%, datos obtenidos en el período comprendido entre 1996 y 2007 (Parrilla, P. Comunicación personal).

El género *Tityus* se localiza en áreas donde habitan aproximadamente 9.703.479 habitantes (población para 1995). En este sentido, se podría suponer que el 45% de los habitantes venezolanos residen en áreas de distribución de estos artrópodos².

Se ha demostrado *in vitro* que el veneno de escorpión de diversas especies se distribuye a diferentes órganos y que tiene efectos tóxicos en corazón, estómago y páncreas²⁹ así mismo en pulmón⁹, hígado y riñones³³.

La clínica observada en los animales tratados con veneno sólo, fue predominantemente colinérgica, con algunas manifestaciones adrenérgicas. También se evidenció una acción directa sobre las células excitables de la musculatura lisa y estriada, dada por fasciculaciones y convulsiones. Los ratones inyectados con veneno mas atropina presentaron manifestaciones más leves en los primeros minutos, pero los animales de 60 y 90 minutos tuvieron una clínica mucho más aguda que los de veneno sólo y en 3 de los casos se produjo la muerte antes del tiempo establecido. Todos estos datos muestran similitud a los descritos por otros investigadores^{14, 19, 28}.

Las complicaciones más severas del escorpionismo por *Tityus* son pancreatitis aguda, miocarditis y síndrome de distrés respiratorio; siendo este último la principal causa de muerte de los pacientes, ya que no es revertido por el tratamiento específico

con suero antiescorpiónico y tampoco responde a la terapia usual del edema agudo de pulmón de origen cardiaco, su mecanismo de producción se encuentra bajo estudio y es objeto de controversia³⁴. En una investigación donde se estudio el caso de 13 pacientes con escorpionismo, se determinó que la causa de muerte en 9 de los afectados era debida a edema agudo de pulmón y en los otros 4, a edema agudo de pulmón, arritmias cardiacas e insuficiencia cardiaca congestiva⁹.

La alteración cardiaca ha sido atribuida a dos mecanismos, uno indirecto debido a la liberación de neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos²⁶; y otro debido al efecto directo de la toxina escorpiónica sobre las células cardiacas²⁴.

En los órganos de los ratones a los que se les administró veneno sólo, se empezaron a evidenciar cambios histopatológicos progresivos a partir de los 30 minutos, con congestión vascular y hemorragia leve, posteriormente a los 60 minutos edema intersticial y edema de la fibra muscular, que a partir de los 90 minutos, progresa a miocitolisis focal y multifocal, hemorragia y trombosis. Dichos resultados coinciden parcialmente con los hallados por otros investigadores, los cuales observaron dilatación general del músculo cardiaco y apertura de los músculos pectíneos en ambas cámaras, procesos obstructivos en coronarias, edema intersticial con infiltrado consistente en neutrófilos y algunas células eosinófilas, miocitolisis focal y degeneración vacuolar de las fibras cardiacas^{20, 25}. Los cambios apreciados en esta investigación, fueron menos notables, quizás, debido a que el tiempo de exposición a la venina escorpiónica fue menor que en los estudios antes mencionados, en uno de los cuales se administraron dosis subletales de 5 µg/g ratón durante 4 días²⁵, realizándose el sacrificio al quinto día, y el otro es un estudio post-mortem de pacientes con escorpionismo severo, que estuvieron expuestos a la venina hasta por 17 horas antes del deceso²⁰.

En los cortes histológicos de los animales de experimentación a los que se les administró exclusivamente atropina, no se evidenció ningún cambio con respecto a los blancos. Sin embargo en aquellos tratados con atropina mas veneno hubo un hallazgo curioso y es que los cambios histopatológicos fueron muy discretos en comparación a los inyectados sólo con veneno, esto es algo contradictorio, considerando lo propuesto por trabajos que precedieron esta investigación en los que se atribuía la muerte más temprana de los ratones a los que se le administró atropina mas veneno, a un predominio del efecto simpático, que aumentaba la demanda miocárdica de oxígeno llevando a isquemia y posterior daño tisular²⁸.

Esto podría ser explicado de distintas maneras, si el daño cardiaco fuese en realidad por la isquemia producto de una activación excesiva del sistema simpático, debido a la acción de la atropina, los cambios se empezarían a objetivar en los cortes a partir de las 24 horas, ya que se ha descrito que los daños histopatológicos por isquemia se empiezan a evidenciar después de las 24 horas de que el miocardio ha sido expuesto a la hipoxia. No hay cambios morfológicos o muy poco pueden ser detectados con ciertas sustancias, en especial si los efectos que provocan son agudos y envuelven disturbios de la conducción de impulsos eléctricos o del acoplamiento excitación conducción. El bloqueo cardiaco y las arritmias, frecuentemente conllevan a muerte sin cambios histopatológicos detectables³⁵. Esto último nos llevaría a pensar que el efecto deletéreo de la fibra cardiaca, en lugar de ser producto de la isquemia por activación del simpático, se debe a un efecto tóxico directo del veneno sobre el miocito.

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 estimule la respuesta inflamatoria y la liberación de citocinas^{15, 36}.

En un estudio realizado en 15 pacientes con escorpionismo por *Tityus falconensis*, se demostró que la venina induce un aumento significativo en los niveles plasmáticos de CPK-MB en pacientes con envenenamiento moderado, en apenas 2 horas luego del accidente. Dicho esto podríamos afirmar que los hallazgos histopatológicos agudos del envenenamiento escorpiónico en el miocardio es debido a la presencia de sustancias cardiotoxicas, que pueden inducir una elevación de la CPK-MB en las primeras 2 horas^{18, 37} Cuando se ha descrito que la elevación de esta enzima en eventos isquémicos, ocurre a partir de las 6 horas del inicio de los síntomas^{38,39}. Además, se demostró que el veneno de *T. falconensis* produce aumentos en los niveles plasmáticos de interleuquina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y óxido nítrico (ON), sugiriendo que éste veneno al igual que el de *T. discrepans*, también activa los mecanismos inflamatorios^{18,37}. Se han realizado trabajos de investigación en los que se determinó que los niveles de IL-6 y TNF- α tienen una relación directa con la severidad del escorpionismo⁴⁰. Lo que quiere decir que estas citocinas juegan un papel determinante en el envenenamiento escorpiónico.

La IL-6 fue identificada en 1986 como un factor producido por los linfocitos T, con efectos estimuladores del crecimiento y síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B. De forma más prominente que otras citocinas, la IL-6 media potentes acciones sistémicas en órganos distantes de su origen local inflamatorio, las más específicas afectan a la hematopoyesis y la síntesis hepática de reactantes de fase aguda⁴¹. Esta citocina interviene en los procesos de proliferación y esclerosis mesangial en varias nefropatías glomerulares, especialmente en la nefropatía lúpica y otras glomerulonefritis mesangioproliferativas⁴², igualmente ha tenido una implicación directa en la patogenia de la artritis reumatoide ya que es un agente potentemente proinflamatorio⁴¹. Así mismo se ha relacionado la elevación de los niveles séricos de ésta con eventos isquémicos como infarto agudo a miocardio y angina inestable⁴³. La respuesta inflamatoria y la elaboración de citocinas son

particularmente activas posterior a un infarto del miocardio. El período agudo posterior al infarto incluye: deformación mecánica, formación de radicales libres y citocinas como el TNF- α , IL-1 e IL-6, las cuales pueden contribuir a la supervivencia o a la muerte del miocito, modulando la contractilidad cardiaca, alterando el endotelio vascular, y reclutando células de la circulación para la injuria miocárdica^{44, 45}.

Tomando en cuenta lo dicho anteriormente, es de esperar que los ratones tratados con veneno sólo, a los 30, 60 y 90 minutos, tengan los mismos cambios que a los que se le inyecta atropina mas veneno. Ya que el efecto de la atropina sería la isquemia la cual podría producir cambios a partir de las 24 horas. Pero paradójicamente el resultado es disminución del efecto agudo del veneno.

Quizás la explicación a esto último se encuentre en la regulación que ejerce el sistema simpático (Adrenalina y noradrenalina) sobre el sistema inmunológico, los tejidos del sistema inmune están inervados principalmente por neuronas del sistema simpático. Mediante técnicas histológicas que detectan la enzima necesaria para la síntesis de noradrenalina (tirosina hidroxilasa), se determinó que no solo los nódulos linfáticos poseen este tipo de inervación, sino que además el timo, bazo, medula ósea y sistema inmune asociado a mucosas la poseen^{46, 47, 48}. Son los receptores del tipo β 2 adrenérgicos los que mayor influencia poseen en la regulación de la respuesta inmune. Este tipo de receptor está distribuido en todos los tipos celulares del sistema inmunológico, y se encuentra asociado a proteína Gs, la cual estimula la adenilato ciclasa, lo que provoca que la activación de esta induzca un aumento en la concentración de AMPc en el interior de la célula. Este aumento de la concentración de AMPc provoca una inhibición de los componentes inflamatorios del sistema inmune, provocando que la respuesta del tipo humoral se vea favorecida^{49, 50}.

Entonces los agonistas para los receptores β pueden inhibir una serie de reacciones inmunes celulares, que incluyen, proliferación de macrófagos y linfocitos, la actividad de las células NK, producción de citocinas por macrófagos y la expresión de receptores de IL-2 en linfocitos como respuesta a mitógenos. Por el contrario la inmunidad humoral puede mejorarse por la actividad de las catecolaminas. En suma, la respuesta del sistema inmune a la activación simpática (Generalmente mediada por los receptores β_2) es de supresión con respecto a la inmunidad celular y potenciadora en cuanto a la producción de anticuerpos⁵¹.

La respuesta inmune puede ser de tipo humoral, mediada por anticuerpos, o de tipo celular, mediada por células. En la inmunidad mediada por anticuerpos, los linfocitos T colaboradores (CD4) reconocen a los antígenos del patógeno que forman complejos con las proteínas del Complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH clase II) en la superficie de las células presentadoras de antígeno (Macrófagos o células B) y producen citocinas que activan a las células B para que produzcan anticuerpos que se unan específicamente al antígeno. Las células B sufren proliferación clonal y se diferencian en células plasmáticas, las cuales producen inmunoglobulinas específicas. Las principales funciones de defensa de los anticuerpos en el huésped incluyen la neutralización de toxinas, virus y la opsonización del patógeno que facilita su captación por las células fagocíticas. La defensa mediada por anticuerpos es importante contra patógenos que producen toxinas⁵².

En la inmunidad mediada por células, los complejos antígeno-CMH clase II son reconocidos por los linfocitos T colaboradores (CD4), mientras que los complejos antígeno-CMH clase I son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CD8). Cada clase de célula T produce citocinas, se activa y se multiplica por proliferación clonal. La actividad de las células T Colaboradoras, además de activar a las células B para

producir anticuerpos, promueve el desarrollo de hipersensibilidad tardía y participa en la defensa contra agentes intracelulares⁵².

La célula T citotóxica es una célula de ataque directo, capaz de destruir microorganismos, a veces incluso las células del propio organismo. Por esta razón, en ocasiones estas células se denominan células agresoras y citolíticas. Las proteínas receptoras de la superficie de las células citotóxicas se unen con fuerza a aquellos microorganismos o células que contienen el antígeno específico. Después destruyen la célula atacada⁵³.

Las células T colaboradoras, por otra parte suponen el regulador principal de casi todas las funciones inmunitarias. Para ello forman una serie de reguladores proteicos llamados citocinas. Entre ellas la IL-6 y el TNF- α ⁵³, que como habíamos dicho previamente, tienen un potente efecto proinflamatorio que conduciría a mayor daño tisular^{41, 42, 43}.

A partir de lo antes mencionado, es posible deducir que un fármaco como la atropina, capaz de provocar un desequilibrio del sistema nervioso autónomo a favor del sistema simpático, podría en cierta forma, contrarrestar los efectos agudos debido a la venina escorpiónica en el tejido cardíaco, en vista de que el simpático inhibiría la respuesta inmune celular, evitando el daño producido por los linfocitos T citotóxicos, y los linfocitos T colaboradores con sus citocinas proinflamatorias en el miocardio. Y por otro lado estimularía la respuesta humoral más efectiva contra toxinas^{52,53} logrando que las inmunoglobulinas mediante procesos de aglutinación, precipitación, neutralización y lisis, acaben con el efecto de la venina⁵³.

Si bien es cierto que la activación del simpático potencia la inmunidad humoral, no se podría afirmar que en el miocardio de los animales de

experimentación tratados con atropina mas veneno, hubo menor daño tisular debido a la acción benéfica de las inmunoglobulinas, ya que la respuesta mediada por anticuerpos es más compleja y requiere de mayor tiempo para su inicio.

Antes de exponerse a un antígeno específico los clones de los linfocitos B permanecen inactivos en el tejido linfático. Cuando entra dicho antígeno los macrófagos del tejido linfático lo fagocitan y después lo presentan a los linfocitos B adyacentes. Además, el antígeno se presenta al mismo tiempo a las células T; se forman células T colaboradoras y activas que contribuyen a la activación extrema de los linfocitos B. Estos linfocitos B específicos para el antígeno aumentan inmediatamente de tamaño y adoptan el aspecto de linfoblastos. Algunos linfoblastos se diferencian aún más para formar plasmoblastos, precursores de las células plasmáticas. El citoplasma de los plasmoblastos se expande y el retículo endoplásmico rugoso prolifera en gran medida. Entonces comienzan a dividirse en una velocidad aproximada de una vez cada 10 horas hasta completar 9 divisiones, dando lugar en 4 días a una población total de casi 500 células por cada plasmoblasto original. La célula plasmática madura produce entonces anticuerpos gammaglobulinicos de manera muy intensa. A su vez los anticuerpos se secretan a la linfa y se trasportan a la sangre circulante. Este proceso continúa varios días o semanas hasta el agotamiento final y la muerte de las células plasmáticas⁵³. Dicho esto es muy poco probable que los anticuerpos hayan neutralizado la venina escorpiónica disminuyendo el daño al miocito, ya que hubiesen requerido de mayor tiempo para su formación^{52, 53, 54}.

Sin embargo, si es posible afirmar que al administrar el veneno en presencia de atropina ocurrió una disminución del daño agudo sobre el miocardio, esto se puede atribuir a la activación del sistema nervioso simpático que provocó la liberación de catecolaminas, las cuales inhibieron la inmunidad celular, evitando la formación de linfocitos T citotóxicos y T colaboradores, agentes causantes de lisis celular y

producción de citocinas proinflamatorias capaces de aumentar el efecto deletéreo sobre el miocito.

CONCLUSIONES

El veneno del escorpión *T. caripitensis* provocó cambios histopatológicos en miocardio.

La atropina antagoniza parcialmente los cambios histopatológicos agudos del veneno en el miocardio.

La atropina potencia los efectos letales del veneno del escorpión sobre los ratones albinos.

RECOMENDACIONES

Continuar investigando el efecto de la atropina más veneno sobre el miocardio empleando métodos más avanzados, como la microscopía electrónica que permitiría evidenciar cambios ultraestructurales agudos.

Realizar estudios en ratones expuestos a la venina escorpiónica en presencia de atropina por períodos más prolongados de tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo. 1998. Biología de los escorpiones. [En línea]. Disponible: <http://riie.com.ve/?a=28887>. [Noviembre, 2009].
2. De Sousa L, Parrilla-Álvarez P, Quiroga M. 2000. An epidemiological review of scorpion stingns in Venezuela: The Northeastern región. Review article. J Venom Anim Toxins; **6**:127-165.
3. Fet, V., Sisson W.D., Lowe G., Braunwalder M.E. 2000. Catalog of the Scorpions of the World. Rev. Biol. Trop. **690**(3). 286-288.
4. Saldarriaga, M.M., Otero, R. 2000. Los escorpiones: aspectos ecológicos, biológicos y toxinológicos. Revisión de tema. MEDUNAB. **3**(7):17-23.
5. Biondi-Queiroz I., 1999. Escorpionismo no Estado da Bahia: estudo epidemilógico e clínico dos acidentes atendidos no Centro de informacao anti-veneno (CIAVE), no periodo de 1995-1997. Trabajo de Ascenso. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana. pp. 115. (Multígrafo)
6. Quiroga M., De Sousa L., Parrilla-Álvarez P. 2000. The Description of *T. caripitensis*. A new venezuelan scorpion (Scorpionida, Buthidae). J. Venom. Anim. Toxins. **6**(1):99-117.
7. Mota, J. 2008. Accidente escorpiónico en Venezuela. Universidad Rómulo Gallegos. [En línea]. Disponible: www.geocities.com/cmtucv/escorpiones.pdf [Septiembre, 2009]

8. De Sousa L., Boadas J., Kiriakos D., Borges A., Turkali I., Marcano J., et al. 2007. Scorpionisms due to *Tityus neoespartanus* (Scorpiones, Buthidae) in Margarita island, Northeastern Venezuela. *Rev. Soc. Bra. Med. Trop.* **40**(6): 681-675.
9. De Sousa L., Vasquez D., Salazar D., Valecillos R., Rojas M., Parrilla-Álvarez P., et al. 2005. Mortalidad en humanos por envenenamientos causados por invertebrados y vertebrados en el Estado Monagas, Venezuela. *Invest. clín.* [Serie en línea]. **46** (3) Disponible: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0535-51332005000300005&script=sci_arttext [Noviembre, 2009]
10. D'Suze, G., Sevcik, C. 1998. Características biológicas del veneno. [Serie en línea]. Disponible: <http://caibco.ucv.ve/escorpio/tityus.htm> [Noviembre, 2009].
11. Quiroga M. 1988. Descripción de una nueva especie de escorpión del género *Tityus caripitensis* sp.n: Estudio histológico de la glándula de veneno. Trabajo de Ascenso. Dpto. microb. parasit. Esc. cienc. salud "Dr. Francisco Battistini Casalta". Núcleo Bolívar. Universidad de Oriente, pp. 70 (Multígrafo).
12. Monroy Velasco J, Monroy Nieto JM. 1960. Alacranes venenosos de México. *Rev. mexic. cienc. méd. biol.* **1y2** (1-6): 1-19.
13. D'Suze G., Sevcik C. 2008. Características Biológicas del veneno. [En Línea]. Disponible: <http://caibco.ucv.ve/escorpio/venenode.htm> [Noviembre, 2009]
14. D'Suze G., Corona F., Possani Ld., Sevcik C. 1996. High performance liquid chromatography purification and amino acid sequence of toxins from the muscarinic fraction of *Tityus discrepans* venom. *Toxicon*, **34**: 591-8.

15. D'Suze G., Sevcik C., 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**: 333-45.
16. D'Suze G., Parrilla P., Possani LD., Sevcik C., Lopez R., Perez JF. 1996. Variabilidad del veneno de escorpiones venezolanos del genero *Tityus*. In: Taller los escorpiones y sus toxinas, Biología, Clínica y toxicología, 1, Caracas, Abstracts. Caracas: Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, p. 5.
17. Cordeiro F., Sakate M., Fernández V., Cuyumjian P. 2006. Clinical and cardiovascular alterations produce by scorpion envenomation in dogs. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* [Serie en línea] **12**(1). Disponible: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1678-91992006000100003&script=sci_arttext&tlng=en [Noviembre, 2009].
18. Guinand A., Cortes H., D'Suze G., Diaz P., Sevcik C., Gonzalez Sponga M., Eduarte G. 2004. Escorpionismo del género *Tityus* en la sierra falconiana y su correlación con la liberación de mediadores inflamatorios y enzimas cardiacas. *Gac. Med. Caracas*; **112**(2):131-138.
19. Arias I., Cordero R., Duno C., Villalobos K. 2004. Miocarditis por emponzoñamiento escorpiónico a propósito de un caso. *Arch. Ven. Pue. Ped.* [Serie en línea] **67**(2):28. Disponible: <http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID3749/siteinfo/ACF2CBA.pdf>
20. Cupo P., Jurca M., Azevedo M., Oliveira J., Hering S. 1994. Severe scorpion envenomation in Brazil. Clinical, laboratory and anatomopathological aspects. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. **36**(1): 67-76.

21. Benvenuti LA, Douetts KV, Cardoso JL. 2002. Necrosis myocardial after envenomation by the scorpion *Tityus serrulatus*. Trans R Soc Trop Med Hyg. **96**(3): 275-276.
22. Karnad D. 1998. Haemodynamic Patterns in patients with scorpion envenomation. BMJ Pub. Group British Cardiov. Soc. **79**:485-489.
23. Ramirez M., 2005. Intoxicaciones agudas en pediatría. Aspectos básicos para el diagnóstico y el tratamiento. [En Línea] Dpto. cienc. Funcio. Sec. farmacol. Universidad Centrooccidental “Lisandro Alvarado”. p. 55-60. Disponible:
<http://www.ucla.edu.ve/dmedicin/publi/INTOXICACIONES%20pediatria.pdf> [Noviembre, 2009]
24. Cheng, D., Dattaro, J., Jacobi, R. 2005. Scorpion Sting. [En línea]. Disponible:
<http://www.emedicine.com/med/topic2081.htm> [Noviembre, 2009].
25. Fong, M., García, Z., 1994. Alteraciones histopatológicas por emponzoñamiento escorpiónico en miocardio de ratones. Tesis de grado. Dpto. de parasit. y microb., Dpto. cien. Morfol. Sec. de farmacol. Esc. cienc. salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Núcleo Bolívar. Universidad de Oriente. pp. 42 (Multígrafo).
26. Texeira Jr A., Fontoura B., Freire-Maia L., Machado C., Camargos E., Texeira M. 2000. Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the cardiac muscle. Toxicon **39**(5):703-709.
27. Rivas R., Rosas J., 2007. Mecanismo de salivación como herramienta útil para evaluar toxicidad del veneno de escorpión *T. caripitensis*. Trabajo de Grado. Dpto. cien. fisiol. Lab. alacranología. Esc. cienc. salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Núcleo Bolívar. Universidad de Oriente. pp. 31. (Multígrafo).

28. Lugo G., Urbaneja X., 2007. Efectos histopatológicos agudos del veneno de escorpión (*Buthidae: T. caripitensis*) en páncreas de ratones. Trabajo de grado. Dpto. cien. fisiol. Lab. alacranología. Esc. cienc. salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Núcleo Bolívar. Universidad de Oriente. pp. 51. (Multígrafo)
29. Krishna, M. 2000. The scorpion envenoming syndrome: a different perspective. *J. Venom. Anim. Toxins.* **6**(1):4-51.
30. Mahadevan, S. 2000. Scorpion Sting. *Indian Pediatrics.* **37**:504-514.
31. Dixon, W.J., Mood, A.M. 1948. A method for obtaining and analyzing sensitivity data. *J. Amer. Statist. Assoc.* **43**:109-126.
32. Rodriguez B., Ayerbe G., Guerrero V., Sánchez M. 2009. Determinación del efecto histopatológico causado por el veneno del escorpión *Tityus pachirus* (*Buthidae*) en ratones cepa ICR. Memorias de la primera jornada de investigación. Facultad de medicina Universidad Nacional de Colombia. Bogota, Colombia. 4-6 de Noviembre. Disponible:<http://www.toxicologia.unal.edu.co/POSTER%20ESCORPIONES%20JORNADA%20INVESTIGACION.pdf> [Febrero 2010]
33. Revelo M., Bambirra A., Ferreria C., Diniz C., Cháves-Olórtegui C. 1996. Body distribution of *Tityus serrulatus* scorpion venom in mice and effects of scorpion antivenom. *Toxicon* **34**(10):1119-1125.
34. D’Suze G., Moncada S., González C., Sevcik C., Aguilar V., Alagón A. 2001. Los pacientes de escorpionismo con sintomatología local tienen niveles importantes de veneno en plasma. *Archiv. Ven. Puer. Pedia.* [Serie en línea]. **64**(3)139-147. Disponible: <http://www.dynabizvenezuela.com/images/dynabiz/ID3749/siteinfo/Suze.pdf> [Febrero 2010].

35. Pfeifer E., Cheng L., 2002. Patology of the heart. Cheng L., Bostwick D. Essentials of anatomic pathology. Humana press. Totowa, New Jersey, United State. 1^{ra} ed. Cap **16**: 556-567.
36. Devi CS, Reddy CN, Devi SL, Subrahmanyam YR, Bhatt HV, Suvarnakumari G, et al. Defibrination syndrome due to scorpion venom poisoning. Brit. Med. Jour. 1970; **1**(5692):345-347.
37. D'suze G., Gomellas A., Pesce L., Sevcik C., Sánchez R. 1994. Tityus discrepans venom produces a respiratory distress syndrome in rabbits through an indirect mechanism. Toxicon. **37**(1): 173-189.
38. Fernández J., García J., Jiménez J., Pérez E., Rey J., Pérez L., et al. 2002. Utilidad clínica de los distintos marcadores biológicos CPK, CPK-MB masa, mioglobina y troponina T en una unidad de dolor torácico ¿cuando, cuales y como pedirlos?. Rev. Esp. Cardiol. [Serie en línea]. **55**(9): 913-920. Disponible: http://www.revespcardiol.org/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13036116&pident_usuario=0&pident_revista=25&fichero=25v55n09a13036116.pdf001.pdf&ty=102&accion=L&origen=cardio&web=www.revespcardiol.org&lan=es [Marzo 2010].
39. López L., Fernández A., Bueno H., Coma I., Lidón R., Cequier A., et al. 2000. Guías de práctica clínica de la sociedad española de cardiología en la angina inestable/ infarto sin elevación del ST. Rev. Esp. Cardiol. [Serie en línea]. **53**(6): 838-850. Disponible: http://acemucsc.galeon.com/articulos/AI_guia.pdf [Marzo2010].
40. Llovera M., Moreno B. 2002. Efectos del veneno de escorpión tityus quirogae sobre los niveles de la interleucina-6 en ratones de la cepa c57/b-ivic.

Tesis de grado. Dpto. Cienc. Fisiol. Lab. Alacra. Esc. Cs de la salud. “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Núcleo Bolívar. U.D.O. pp44 (Multígrafo).

41. Pablos J. 2009. La IL-6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide. Rev. Reumatol. Clin. [Serie en línea]. **5**(1): 34-39. Disponible: http://www.reumatologiaclinica.org/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13132616&pident_usuario=0&pident_revista=273&fichero=273v05n01a13132616pdf001.pdf&ty=158&accion=L&origen=reuma&web=www.reumatologiaclinica.org&lan=es [Febrero 2010].
42. Rivera F., Campos A., Parera M., Rodrigo C., Egado J., Olivares L. 1996. Síntesis de IL-6 por células mononucleares de sangre periférica en la nefropatía IgA Idiopática. Rev. Nefrol. [Serie en línea]. **16**(6): 513-510. Disponible: <http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=1526> . [Febrero 2010].
43. Petrola C., Carlos G., Petrola I., Naveda R., Chacon M., Flores M., Mariela P. 2005. IL-6 en pacientes con cardiopatía isquémica. Salus. [Serie en línea] **9**(3): 12-15. Disponible: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=502816&indexSearch=ID> [Febrero 2010].
44. Nian M., Lie P., Khaper N., Liu P. 2004. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. Circul. Research [Serie en línea] **94**(12): 1543-1553. Disponible: <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/abstract/94/12/1543> [Febrero 2010].
45. Martínez M. 2006. Remodelación cardiaca e inflamación. Arch. Cardial. Méx. [Serie en línea]. **76**(4). Disponible:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800006&lng=pt&nrm=iso&tlng=es . [Febrero 2010].

46. Cavalloti C., Artico M., Cavalloti D. 1999. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats. *Immunol Lett.* [Serie en línea] **70**(1): 53-62. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541052> . [Febrero 2010]
47. Felten S., Olschowk J. 1987. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II Tyrosine hydroxylase (TH)- positive nerve terminals form synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp. *Jour. Neurosci. Res.* **18**(1): 37-48.
48. Felten D., Liunat S., Fenten S., Carlson S., Belling D., Yeh P. 1984. Sympathetic innervation of lymph nodes in mice. *Brain. Res. Bull.* [Serie en línea] **13**(6): 693-699. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6532515>. [Febrero 2010].
49. Ilia J., Elenkov I., Ronald L., Wilder R., George P., Chrousos G., Vizi E. 2000. The Sympathetic Nerve—An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacol. Rev.* [Serie en línea]. **52**(4):595-638. Disponible: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/595.full> [Febrero 2010].
50. Elenkov I., Chrousos G. 1999. Stress hormones, TH1/TH2 patterns pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends in Endocrinol Metab* **10**(9): 359–368.
51. Caballero D., Tamez R., Rodriguez C., Tamez P., Weber R., Gómez R. 2001. Regulación neuroendocrina del sistema inmune. *Cienc. UANL.* [Serie en línea] **4**(2): 205-214. Disponible: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/402/40240213.pdf> [Febrero 2010].

52. Naim R., 2005. Inmunología. Brooks G., Butel J., Morse S. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. Manual moderno. México. 23^{va} edición. Cap 8: 117-141.
53. Guyton A., Hall J. 2000. Tratado de fisiología médica. McGraw-Hill interamericana. México, D.F. 10^{ma} edición. Reimpresión 2005. pp 1280.
54. Iánez E. 1999. Curso de inmunología general. La respuesta inmune humoral específica. [En línea]. Disponible: http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_12.htm [Marzo 2010]

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	EFFECTOS HISTOPATOLÓGICOS AGUDOS DEL VENENO DE ESCORPIÓN (<i>Buthidae: T. caripitensis</i>) EN MIOCARDIO DE RATONES EN PRESENCIA DE ATROPINA.
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Martínez V., Angela V.	CVLAC: 18.246.820 E MAIL: angelita_avmv@hotmail.com
Noriega C., Freddy J.	CVLAC: 17.090.081 E MAIL: freddynorc@hotmail.com
	CVLAC: E MAIL:
	CVLAC: E MAIL:

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Escorpión, Veneno, Atropina, Miocardio.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÁREA	SUBÁREA
CIENCIAS FISIOLÓGICAS	FARMACOLOGÍA

RESUMEN (ABSTRACT):

El envenenamiento por escorpiones es considerado el segundo evento por animales venenosos en importancia en todo el mundo, según la OMS. La venina escorpiónica actúa en el sistema nervioso autónomo produciendo una clínica colinérgica y adrenérgica, a través de la liberación de neurotransmisores. Tras conocer la importancia de la liberación de neurotransmisores que activan al sistema simpático y parasimpático en el envenenamiento escorpiónico, sería lógico deducir que el tratamiento pudiese apuntar hacia la inhibición de receptores adrenérgicos y colinérgicos. Se demostró que la atropina antagoniza parcialmente los efectos secretagogos del veneno de *T. caripitensis* sobre la secreción de saliva y sobre el páncreas exocrino, pero también se ha observado que los animales de experimentación tratados con veneno en presencia de este agente antimuscarínico, presentan una clínica más aguda y se produce muerte prematura. Quizás al administrar atropina ocurre un desequilibrio a favor del sistema simpático, lo que podría ocasionar a nivel cardíaco efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos que aumentarían la demanda miocárdica de oxígeno, condicionando a isquemia y daño tisular. En este estudio se analizaron los efectos histopatológicos agudos del veneno de escorpión (*Buthidae: T. caripitensis*) en miocardio de ratones en presencia de atropina. Administrando una dosis de 20 µg/g ratón, vía intraperitoneal a ratones NMRI-IVIC. Un segundo grupo fue inyectado con atropina a dosis de 5 µg/g ratón, 10 minutos antes del veneno. Los animales fueron sacrificados a los 30, 60 y 90min, se extrajo el corazón y se procesó para observarlos con microscopía de luz. En aquellos tratados con veneno sólo, se evidenciaron cambios histopatológicos progresivos a partir de los 30 minutos, con congestión vascular y hemorragia leve, posteriormente a los 60 minutos edema intersticial y edema de la fibra muscular, que a partir de los 90 minutos, progresa a miocitolisis focal y multifocal, hemorragia y trombosis. Aquellos a los que se le administró atropina y veneno, mostraron alteraciones histopatológicas leves a partir de los 30 minutos, observándose discreto edema perivascular, y posteriormente a los 60 y 90 minutos persistencia de dicho edema, e infiltrado linfocítico. Esto podría ser explicado de diversas formas, histopatológicamente los cambios producto de isquemia en el miocardio se pueden evidenciar por microscopía óptica a partir de las 24 horas, por tanto los cambios detectados en los cortes histológicos son debidos en lugar de la hipoxia, a un efecto inflamatorio causado directamente por la venina en el tejido cardíaco; y éste efecto inflamatorio quizás fue contrarrestado por la atropina, que al producir un predominio simpático, inhibió la respuesta inmune celular, evitando el daño producido por los linfocitos T citotóxicos, y los linfocitos T colaboradores con sus citocinas proinflamatorias.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**CONTRIBUIDORES:**

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
PARRILLA A., PEDRO E.	ROL	CA	AS	TU X	JU
	CVLAC:	4.771.295			
	E_MAIL	pparrill@gmail.com			
	E_MAIL				
ORTA M., GREGORIO J.	ROL	CA X	AS	TU	JU
	CVLAC:	8.390.011			
	E_MAIL	gjortam@yahoo.com			
	E_MAIL				
FERNANDEZ, HENRY M.	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	7.059.050			
	E_MAIL				
	E_MAIL				
MARTINEZ B., MARIA R.	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	2.801.722			
	E_MAIL				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2010	05	27
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**ARCHIVO (S):**

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis. Efectos Histopatológicos Agudos	MS.word

ALCANCE

ESPACIAL: Laboratorio de Alacranología de la Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar.

TEMPORAL: 10 años.

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO: MEDICO CIRUJANO.

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO: PREGRADO.

ÁREA DE ESTUDIO: DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS. (DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA.)

INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE ORIENTE. NUCLEO BOLIVAR.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**DERECHOS**

De acuerdo al artículo 44 del reglamento de trabajos de grados.

“Los trabajos de grados son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participara al consejo universitario”.



AUTOR
Angela Martínez



AUTOR
Freddy Noriega

AUTOR



TUTOR
Pedro Parrilla



JURADO
Henry Fernandez



JURADO
Maria Martínez



POR LA SUBCOMISION DE TESIS