

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-15, 2025.
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.741>

Toxinas de arácnidos con efecto sobre el sistema cardiovascular

Mónica Citlali García-García, Diana Laura Pescador-Tovar, Ivonne Acosta-Buitrón,
Alejandro García-Arredondo, César Ibarra-Alvarado y Alejandra Rojas-Molina*

Posgrado en Ciencias Químico-Biológicas, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Cerro de las Campanas s/n, 76010, Querétaro, Qro., México. E-mail: *rojasa@uaq.mx

RESUMEN

En la clase Arachnida, los órdenes más comunes son Araneae y Scorpionida. La mordedura de las arañas y la picadura de los escorpiones (también conocidos como alacranes) son un riesgo para la salud en varios países del mundo, ya que, en algunos casos, provoca la muerte de las víctimas. Los principales signos clínicos que se presentan tras el ataque de arañas y escorpiones son aquellos relacionados con manifestaciones a nivel del sistema cardiovascular. Por su relevancia clínica y efectos sobre este sistema, destacan, en el caso de las arañas, la mordedura de las especies del género *Latrodectus* y, en los escorpiones, la picadura de especies de los géneros *Tityus*, *Centruroides*, *Buthus* y *Leiurus*. En lo referente a la composición de su veneno, se distinguen los péptidos potenciadores de bradicinina (BPPs), con un efecto antihipertensivo por medio de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o mediante la activación de receptores a bradicinina. En las últimas décadas, ha cobrado importancia el estudio y el aislamiento de este tipo de péptidos debido a su potencial aplicación terapéutica para el desarrollo de nuevos fármacos útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares, como la hipertensión arterial. En esta revisión se recopila la información publicada sobre el veneno de los arácnidos con efecto sobre el sistema cardiovascular y los mecanismos de acción de las toxinas involucradas vistas como prototipos estructurales para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos.

Palabras clave: arañas, escorpiones, toxinas, sistema cardiovascular.

Arachnids toxins with effect on the cardiovascular system

ABSTRACT

Within the class Arachnida, the most common orders are Araneae and Scorpionidae. The bite of these animals represents a health risk in many countries around the world since in some cases it causes the death of the victims. The main clinical signs that appear after spider and scorpion bites are those related to cardiovascular manifestations. Considering their clinical relevance and effects on the cardiovascular system, in the case of spiders, the bite of *Latrodectus* species stands out. Regarding scorpions, the stings of *Tityus*, *Centruroides*, *Buthus* and *Leiurus* species are the most relevant. The composition of arachnid venoms includes toxins that affect the cardiovascular system, such as bradykinin-potentiating peptides (BPPs), which induce an antihypertensive effect either by inhibiting the angiotensin-converting enzyme (ACE) or by activating bradykinin receptors. Recently, the isolation and characterization of BPPs has gained importance due to their potential application for the development of new drugs useful for the treatment of cardiovascular diseases, such as hypertension. This review compiles the information reported about arachnid venoms that have effects on the cardiovascular system and the mechanisms of action of the toxins involved in these effects, which are potential structural prototypes for the development of novel therapeutic agents.

Keywords: spiders, scorpions, toxins, cardiovascular system.

INTRODUCCIÓN

La clase Arachnida, que pertenece al filo de los artrópodos (Arthropoda), está conformada por aproximadamente 787 familias, más de 10,000 géneros y cerca de 115,000 especies. Las arañas (Araneae) son el orden más grande de esta clase, con 135 familias, 4,384 géneros y 52,141 especies descritas hasta la fecha (World Spider Catalog, 2024). Otros arácnidos comunes pertenecen al orden de los escorpiones (Scorpionida), también conocidos como alacranes, y del que se conocen 18 familias, 156 géneros y 1,947 especies (Selden, 2017).

Los arácnidos son reconocidos por su morfología y su capacidad de producir e inocular veneno; esta habilidad no solo es un mecanismo de defensa, sino también una herramienta de caza por ser depredadores en su ambiente natural; sin embargo, su hábitat no se ve limitado a zonas específicas, lo que significa para los humanos una alta probabilidad de tener no solo un encuentro, sino de ser atacado por estos animales (Durán-Barrón, Montiel, Valdez-Mondragón, Villegas, Paredes-León & Pérez, 2017). En la actualidad, son imprecisos los datos a nivel mundial de agresión a la población humana. En general, la información reportada es una estimación de las cifras de incidencia, los sitios con mayor riesgo de ocurrencia y las especies involucradas (Hauke & Herzig, 2017).

Como ejemplos, en Australia se registran al año hasta 5,000 llamadas al centro de envenenamiento por accidentes con arañas (Isbister & White, 2004) y, en datos más recientes, en Brasil ocurrieron alrededor de 26,298 casos en el año 2015, de los que 30 resultaron ser mortales (Chaves-Moreira, Senff-Ribeiro & Wille 2017). Para los casos de envenenamiento por picadura de escorpiones, a nivel mundial, se registran hasta 1.5 millones anuales, con cerca de 3 mil decesos (Ahmadi *et al.*, 2020).

Los géneros más recurrentes de arañas cuyas mordeduras son casos clínicos que requieren de atención médica involucran a *Latrodectus* y *Loxosceles*. Entre los síntomas causados por el veneno de *Latrodectus* están un dolor severo e inflamación local, marcas de colmillos con sangrado, enrojecimiento, comezón, náuseas, vómito, dolor de cabeza, calambres musculares, efectos neurotóxicos y reacciones alérgicas (Isbister & White, 2004; Vrenosi, 2022). Por otro lado, la mordedura de *Loxosceles* no es tan dolorosa y los síntomas no se reflejan de manera inmediata, por lo que antes de obtener un diagnóstico usualmente se deben descartar algunas otras causas. Aun así, entre las principales manifestaciones se destaca la aparición de un edema eritematoso que puede evolucionar a una herida necrótica con descamación (Nguyen & Pandey, 2019). Es importante mencionar que los niños pequeños y los adultos mayores son los más vulnerables ante un ataque de estos géneros, pues su mordedura genera una forma más severa de envenenamiento que pone en riesgo la vida de este sector de la población (Hauke & Herzig, 2017).

La picadura por escorpiones representa un riesgo de salud en muchos países del mundo, ya que puede provocar la muerte de las víctimas (Gueron, Ilia & Margulia, 2000). De manera particular, las especies *Tityus serrulatus*, *Buthus occitanus* y *Leiurus quinquestriatus* (familia Buthidae) se consideran las portadoras de los venenos más letales (Gueron *et al.*, 2000). En México destaca el género *Centruroides*, que forma parte de la familia Buthidae, y a sus especies se les identifica como peligrosas para el ser humano; una de ellas es *C. limpidus*, considerada la más venenosa (Fernández-Taboada, Riaño-Umbarila, Olvera-Rodríguez, Gómez-Ramírez, Losoya-Uribe & Becerril, 2021). Al sufrir una picadura de estos escorpiones, los pacientes experimentan un dolor local en el sitio y signos de intoxicación general, reacciones neurológicas, respiratorias y colapso cardiovascular (Bosmans & Tytgat, 2007).

Entre los principales signos clínicos que aparecen por la mordedura de las arañas y la picadura de los escorpiones destacan los efectos a nivel cardiovascular, como: taquicardia e hipertensión, que persisten durante varias horas, aunque en algunos casos puede presentarse bradicardia e hipotensión (Gueron *et al.*, 2000; Isbister & White, 2004). Cabe mencionar que estas manifestaciones cardiovasculares son más frecuentes en los casos en los que intervienen los escorpiones, que en los casos por arañas (Gueron *et al.*, 2000).

Por medio de la toxínología (ciencia que estudia las toxinas de los venenos de organismos vivos) se ha descubierto que el veneno de las arañas y el de los escorpiones es una rica fuente de péptidos de bajo peso molecular, principales responsables de las manifestaciones clínicas provocadas por la picadura o mordedura de estos arácnidos. Por su acción a nivel cardiovascular, destacan los péptidos potenciadores de bradicinina (BPPs, por sus siglas en inglés) que ejercen un efecto hipotensor (Machado *et al.*, 2015). La terminología BPPs es una forma de clasificar a diversos péptidos de bajo peso molecular sin puentes disulfuro que reducen la presión sanguínea a través de distintos mecanismos como la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la activación de los receptores a bradicinina (B₁R y B₂R) y por medio de vías alternas (Verano-Braga, De Lima & de Castro Pimenta, 2009).

Estos péptidos, usualmente, inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que es la responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, esta última es un potente vasoconstrictor y agente hipertensivo (Sciani & Pimenta, 2017). Además, la ECA también es capaz de degradar la bradicinina (nonapéptido endógeno hipotensor), anulando su acción vasodilatadora. Por lo tanto, los BPPs al inhibir a la ECA disminuyen la formación de angiotensina II e incrementan las concentraciones plasmáticas de bradicinina (al prevenir su degradación), lo que genera un efecto hipotensor global (Verano-Braga *et al.*, 2009).

Hasta finales del siglo XX se pensaba que los BPPs ejercían su efecto farmacológico únicamente mediante la inhibición de la ECA. Sin embargo, se ha descubierto que los BPPs son capaces de aumentar el efecto hipotensivo de la bradicinina sin inhibir a la ECA, al activar directamente a los receptores a bradicinina (B₁R y B₂R) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, para la síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), un potente agente vasodilatador (Verano-Braga *et al.*, 2010). Debido a esta acción dual (hipotensión directa y potenciación de la bradicinina), estos péptidos han sido clasificados como una nueva familia de BPPs, denominados hipotensinas (Verano-Braga *et al.*, 2009).

También se ha reportado que los BPPs cuya actividad biológica no está relacionada ni con la inhibición de la ECA ni con la potenciación de la bradicinina, es probable que ejerzan una acción directa sobre el corazón en términos de reducción del gasto cardiaco, lo que provoca una disminución de la presión arterial; sin embargo, este mecanismo aún no ha sido elucidado con precisión (Ianzer *et al.*, 2007). En resumen, los BPPs ejercen un efecto antihipertensivo: 1) asociado al incremento de la bradicinina por inhibición de la ECA; 2) generado por la acción agonista sobre los receptores a bradicinina (B₁R y B₂R) y 3) relacionado con la reducción del gasto cardiaco.

El primer BPP fue aislado del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* por Ferreira y Rocha en 1965 (Rocha, Beraldo &

Rosenfeld, 1949; Ferreira, Bartelt & Greene, 1970). El estudio de sus características moleculares y biológicas fue la base para el desarrollo del captopril, el primer inhibidor de la ECA utilizado comercialmente para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, específicamente para el control de la presión arterial (Hernandez-Fernandez, Neshich & Camargo, 2004).

Desde entonces, se han llevado a cabo diversos ensayos biológicos en otras especies de arañas y escorpiones, cuyo veneno también afecta al sistema cardiovascular con el fin de descubrir nuevos BPPs para su aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos, que sean de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial (Sciani & Pimenta, 2017).

En la Figura 1 se presenta la distribución geográfica, a nivel mundial, de las especies de arácnidos, cuya mordedura o picadura afecta al sistema cardiovascular. En el orden Araneae, el veneno de la especie *Latrodectus tredecimguttatus*, conocida como viuda negra, genera hipertensión y trastornos en el ritmo cardiaco (Ortuño-Lazarte & Ortiz-Samur, 2009); el hábitat de este arácnido se localiza en las regiones cálidas de los países del norte de África y de la región de Asia Central (Bonnet, 2004). Por otra parte, en el orden Scorpionida, la picadura de las especies de los géneros *Tityus*, *Centruroides*, *Buthus* y *Leiurus* produce hipertensión, taquicardia, arritmia y daño al miocardio (Omran, Abdel-Rahman & Nabil, 1992b; Batista *et al.*, 2006; de Oliveira, Candido, Coronado Dorce

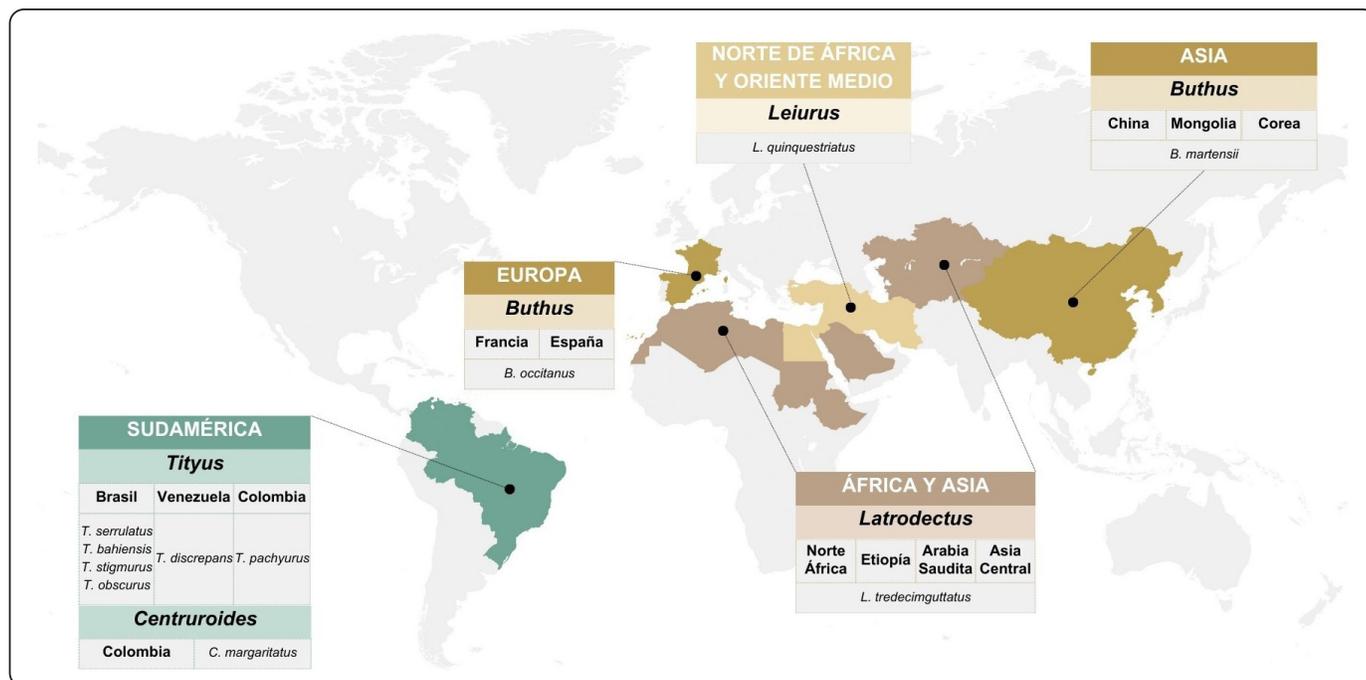


Figura 1. Distribución geográfica a nivel mundial de las especies de arácnidos, cuyos venenos tienen efecto sobre el sistema cardiovascular. Figura de elaboración propia (Goudet *et al.*, 2002; Bonnet, 2004; D’Suze *et al.*, 2009; Izquierdo & Rodríguez-Buitrago, 2012; de Oliveira *et al.*, 2015; Ward *et al.*, 2018; Gonzaga-Pimenta *et al.*, 2019; Schmidt, 2019; Alves-Furtado *et al.*, 2020; Mendoza-Tobar *et al.*, 2021; Martins *et al.*, 2023).

& Junqueira-de-Azevedo, 2015; Carcamo *et al.*, 2018). Los escorpiones de los géneros *Tityus* y *Centruroides*, abundan en Sudamérica (D’Suze, Schwartz, García-Gómez, Sevcik & Possani, 2009; Izquierdo & Rodríguez-Buitrago, 2012; de Oliveira *et al.*, 2015; Gonzaga-Pimenta *et al.*, 2019; Alves- Furtado, Daniele-Silva, da Silva-Júnior & de Freitas Fernandes-Pedrosa, 2020; Mendoza-Tobar, Meza-Cabrera, Sepúlveda-Arias & Guerrero-Vargas, 2021; Martins *et al.*, 2023). En tanto que los del género *Buthus* se encuentran principalmente en Europa y Asia (Goudet, Chi & Tytgat, 2002; Ward, Ellsworth & Nystrom, 2018). Por su parte, los alacranes del género *Leiurus* se localizan mayoritariamente en la zona del Oriente Medio (Schmidt, 2019).

En la actualidad, la terapia para tratar la picadura o mordedura de estos arácnidos, en particular de los escorpiones, consiste en la administración de fármacos que permiten aliviar los síntomas. Entre los principales medicamentos utilizados se encuentran analgésicos, antihipertensivos, anticonvulsivos y antiespasmódicos. En algunos casos, se utilizan agentes como la heparina o el EDTA para neutralizar las enzimas del veneno (Ahmadi *et al.*, 2020). Sin embargo, solo en un envenenamiento severo se administra antiveneno, debido a que el costo de su producción es elevado, por lo que su distribución en centros de salud locales es escasa, sobre todo en los países en desarrollo (Isbister & White, 2004).

Aun con la relevancia toxinológica de las especies de arañas y escorpiones, existen pocos estudios sobre el análisis de la composición de su veneno y el efecto que tiene sobre el sistema cardiovascular. En la Figura 2 se presenta una línea del tiempo de las publicaciones relacionadas con su estudio bioquímico y farmacológico. El género de escorpiones más investigado en este aspecto es *Tityus*, con 8 publicaciones que en su mayoría se realizaron a partir del año 2006 hasta la fecha.

En el caso del género *Centruroides*, es hasta 2021 cuando se tiene la primera publicación de los efectos de su veneno a nivel cardiovascular. Cabe destacar que, a partir del año 1990, ya no se realizaron más estudios del envenenamiento por la picadura de escorpiones del género *Leiurus*. Un caso semejante ocurre con las especies del género *Buthus* y con los arácnidos del género *Latrodectus*, a partir de 2010 y 1995, respectivamente.

Ante la falta de artículos de revisión actualizados donde se recopile la información reportada a la fecha con respecto a los componentes de venenos de arácnidos que actúan sobre el sistema cardiovascular; en este artículo presentamos una revisión bibliográfica de los trabajos publicados en el periodo de tiempo comprendido entre 1989 y 2024 –consultados en las bases de datos ScienceDirect, PubMed y Google Scholar– que abordan investigaciones sobre la composición química del veneno de los arácnidos y su efecto en el sistema cardiovascular, la caracterización farmacológica y estructural de las toxinas que los componen, así como sus mecanismos de acción, ya que este tipo de moléculas son potenciales prototipos estructurales para el desarrollo de nuevos fármacos que sean útiles para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

TOXINAS DE ARAÑAS CON EFECTO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Composición general del veneno de las arañas

Alrededor de 52,141 especies de arañas han sido descritas alrededor del mundo; sin embargo, solo 200 han sido consideradas peligrosas para el ser humano (Cesaretli & Ozkan, 2011). Una de las principales razones por las que algunas especies se han colocado en esta clasificación de importancia médica es debido a los componentes de su veneno, que generan síntomas como dolor, inflamación, comezón, náuseas, vómito, cefalea y calambres musculares, entre otros (Vrenozi, 2022).

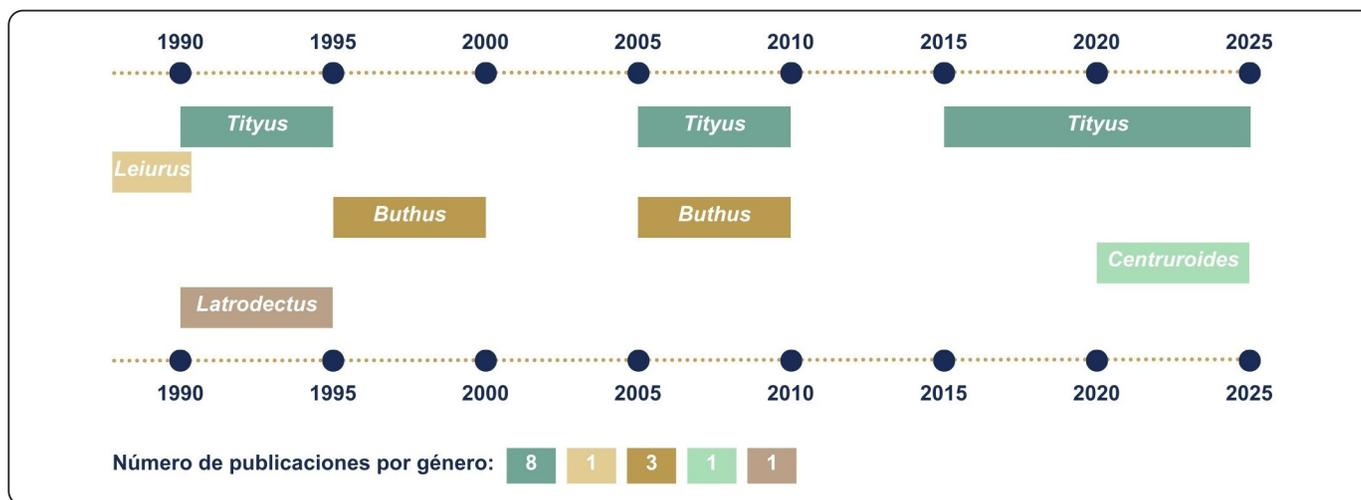


Figura 2. Línea del tiempo de las publicaciones de estudios toxinológicos de especies de arácnidos, cuyos venenos actúan sobre el sistema cardiovascular. Figura de elaboración propia (consulta en las bases de datos ScienceDirect, PubMed, Google Scholar).

Solo cuatro géneros de arañas se reportan como los principales causantes de accidentes de importancia: *Loxosceles* sp., *Latrodectus* sp., *Phoneutria* sp. y *Atrax* sp. (Marchi, Mendes-Silva, Rodrigues-Ribeiro, Bolais-Ramos & Verano-Braga, 2022). El veneno de estos géneros es una mezcla heterogénea de distintos componentes, como las enzimas, las neurotoxinas, los péptidos ricos en cisteína, los péptidos lineales sin puentes disulfuro y las moléculas de bajo peso molecular (Megaly, Miyashita, Abdel-Wahab, Nakagawa & Miyagawa, 2022).

En la Figura 3 se muestra un esquema de los principales componentes del veneno descritos para los géneros de importancia médica antes mencionados, con énfasis en sus características principales y el mecanismo por el que ejercen su acción como elementos del veneno (Lange, Paris & Celerier, 1992; Langenegger, Nentwig & Kuhn-Nentwig, 2019; Megaly *et al.*, 2022; Brewer & Cole, 2023).

Un punto a destacar de los compuestos de bajo peso molecular SMMCs (Small Molecular Mass Compounds) es que cuentan con muy pocas investigaciones sistemáticas, en comparación con los péptidos y las proteínas (Langenegger *et al.*, 2019). Las proteínas que forman parte del veneno se clasifican de acuerdo con su actividad enzimática: enzimas que actúan como factores de dispersión, proteínas con función en la glándula venenosa y proteínas que actúan de manera directa sobre blancos moleculares específicos de la presa (Megaly *et al.*, 2022). Las enzimas denominadas factores de dispersión contribuyen a que

los demás componentes del veneno se difundan a través de las barreras celulares y alcancen blancos específicos; entre éstas se encuentran las hialuronidasas, las fosfolipasas y las colagenasas. Por otro lado, las proteínas de la glándula venenosa son responsables de la maduración de los pro-péptidos precursores de toxinas, al actuar como esterasas, carboxipeptidasas y serinproteasas. En lo que respecta a las proteínas que actúan de manera directa sobre blancos moleculares, son ejemplos las acetilcolinesterasas y las α -amilasas (Langenegger *et al.*, 2019).

Es evidente que, el veneno de las arañas es una mezcla heterogénea de diversos componentes que desempeñan funciones específicas para desencadenar una respuesta de envenenamiento en las presas. Algunos de los síntomas comunes causados por la picadura de arañas incluyen alteraciones al sistema cardiovascular (Isbister & White, 2004). En el siguiente apartado se presenta información relacionada con los estudios toxicológicos realizados a la fecha sobre *Latrodectus tredecimguttatus* con énfasis particular en aquellas toxinas que actúan en el sistema mencionado.

Toxinas de *Latrodectus tredecimguttatus*

Como se mencionó, no existen estadísticas oficiales relacionadas con las mordeduras de arañas a nivel mundial, ya que en la mayoría de los casos no hay testigos y los afectados no capturan al arácnido para que sea identificado en los centros médicos (Cesaretti & Ozkan, 2011).



Figura 3. Principales componentes del veneno de arañas. Figura de elaboración propia (Lange *et al.*, 1992; Langenegger *et al.*, 2019; Megaly *et al.*, 2022; Brewer & Cole, 2023).

Los síntomas de envenenamiento por mordedura de *L. tredecimguttatus* – conocida comúnmente como viuda negra europea– son: sudoración y salivación anormales, y espasmos bronquiales, musculares, vasculares y de esfínteres (Bonnet, 2004), acompañados de dolor localizado en la zona afectada o en la región lumbar, torácica o abdominal (Corsi, Del Río, Peña & Acuña, 2017).

Con respecto a las manifestaciones cardiovasculares, se presenta taquicardia con extrasistolia, seguida, con frecuencia, de bradicardia, espasmos de los vasos sanguíneos, hipertensión arterial transitoria, hipotensión y aumento en la presión sanguínea (Corsi *et al.*, 2017).

Algunas de las principales toxinas que se encuentran en el veneno de la viuda negra son las α -latrotoxinas (α -LITx) que se unen a los receptores colinérgicos postsinápticos de los vertebrados y las α -latroinsectotoxinas que tienen efecto en los insectos, pero no en los vertebrados (Bonnet, 2004).

Además, en *L. tredecimguttatus* se ha descrito un péptido formado por 19 residuos de aminoácidos que se caracteriza como un BPP y que, a diferencia de los péptidos aislados de serpientes y otros insectos, cuenta con una cantidad predominante de histidina y arginina, un punto isoeléctrico de 3.5 ± 0.5 y una masa molecular de 2,500 a 3,000 Da. En una investigación se observó que este péptido intensificó el efecto contráctil de la bradiginina en un ensayo *in vitro* de cuello uterino aislado de rata e incrementó el efecto hipotensivo de la bradiginina en gatos (Sosnina, Golbenko & Akhunov, 1989).

TOXINAS DE ESCORPIONES CON EFECTO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Composición general del veneno de escorpiones

En comparación con los casos de mordeduras de arañas, las manifestaciones a nivel cardiovascular son más frecuentes en los envenenamientos por picaduras de escorpiones que utilizan su veneno tanto para capturar a su presa como para defenderse de los depredadores (Xia, He, Wu, Kwok & Cao, 2023). La composición de su veneno es altamente compleja y heterogénea. En general, es una mezcla de sales inorgánicas, lípidos, nucleótidos, aminoácidos libres, amins, péptidos y enzimas (Ahmadi *et al.*, 2020).

Las neurotoxinas, que son péptidos de bajo peso molecular, son las responsables de los efectos dañinos de su veneno. Estas toxinas se clasifican con base en su estructura, de acuerdo a su sitio de unión a diferentes canales iónicos (en particular canales de sodio y potasio) o según su mecanismo de acción (inactivación o prolongación de los potenciales de acción de los canales iónicos), (Abroug, Ouanes-Besbes, Tilouche & Elatrous, 2020).

Con base en su estructura, estas neurotoxinas pueden a su vez subdividirse en tres grandes familias: péptidos con puentes disulfuro (DBPs, por sus siglas en inglés), péptidos sin puentes disulfuro (NDBPs) y calcinas (Ahmadi *et al.*, 2020). En la Figura 4 se presenta un esquema con una breve descripción de cada una de estas tres familias de neurotoxinas.



Figura 4. Principales componentes del veneno de escorpiones. Figura de elaboración propia (de Roodt *et al.*, 2010; Marques-Neto *et al.*, 2018; Alves-Furtado *et al.*, 2020; Borges *et al.*, 2020; Mendoza-Tobar *et al.*, 2021; Mendoza-Tobar *et al.*, 2024).

Otro de los componentes principales del veneno de diferentes especies son las enzimas, dentro de las que destacan las hialuronidasas, fosfolipasas, metaloproteasas y serinproteasas (Ahmadi *et al.*, 2020), cuya descripción también se muestra en el esquema de la Figura 4 (de Roodt *et al.*, 2010; Marques-Neto *et al.*, 2018; Alves-Furtado *et al.*, 2020; Borges, Rojas de Arias, de Almeida Lima, Lomonte, Díaz & Chávez-Olórtegui, 2020; Mendoza-Tobar *et al.*, 2021; Mendoza-Tobar, Clement, Sepulveda-Arias, Guerrero Vargas & Corzo, 2024).

A la fecha, los venenos más estudiados son los de las especies que pertenecen a la familia Buthidae, debido a que el 95 % de los casos de escorpionismo reportados corresponden a especies de esta familia y su veneno es considerado más peligroso para los humanos que el de otras familias (Marchi *et al.*, 2022; Xia *et al.*, 2023). Dentro de la familia Buthidae destaca, por su importancia médica y sus efectos a nivel cardiovascular, el envenenamiento producido por los géneros *Tityus* y *Centruroides* en Sudamérica, *Buthus* en Europa y Asia, y *Leiurus* en Oriente Medio (Abroug *et al.*, 2020). A continuación, se menciona información epidemiológica, clínica, toxinológica y farmacológica de las especies de estos géneros de arácnidos, agrupados por regiones.

Toxinas de escorpiones del género *Tityus*

Toxinas de *Tityus serrulatus*

En Brasil, los escorpiones del género *Tityus* son los principales responsables de los casos de envenenamiento reportados. En particular, *T. serrulatus* es la especie de mayor relevancia médica debido a su alta capacidad proliferativa, gran adaptación a los ambientes urbanos y elevada toxicidad (Louza, Garcez do Carmo & Conceição, 2020). A esta especie se le atribuyen alrededor de 90,000 casos de escorpionismo al año con una letalidad del 0.1 % (Gonzaga-Pimenta *et al.*, 2019).

En todos los casos reportados, la picadura de esta especie produce dolor local de intensidad variable que, en algunas ocasiones, va acompañado de náuseas, sudoración, taquicardia y fiebre. El envenenamiento moderado se caracteriza por una sudoración excesiva, dolor epigástrico, obstrucción pulmonar, calambres, vómito, hipotensión, diarrea, bradicardia y disnea. El envenenamiento severo provoca un paro cardiorespiratorio que, para niños y adultos mayores, puede ser mortal (Pucca *et al.*, 2015).

Esta amplia diversidad de signos y síntomas se atribuye a la complejidad de la composición del veneno que incluye: neurotoxinas, proteasas, hipotensinas, hialuronidasas, sales, carbohidratos y mucopolisacáridos. Las neurotoxinas que actúan sobre los canales de sodio y potasio son las principales responsables de los síntomas desarrollados a causa de la picadura de esta especie (Gonzaga-Pimenta *et al.*, 2019; Louza *et al.*, 2020).

En su veneno también han sido identificados péptidos que actúan sobre el sistema cardiovascular, como el péptido T, que está constituido por 13 aminoácidos, con un peso molecular de 1.7 kDa y cuyo efecto hipotensor se relaciona con la potenciación de la bradicinina resultado de la inhibición de la ECA (Ferreira, Alves & Henriques, 1993).

Otros péptidos identificados son los TsHpt (*T. serrulatus* hipotensinas; I-IV). De entre ellos destaca el péptido TsHpt-I, constituido por 25 aminoácidos (con dos residuos de prolina -motivo PPA- en la región C-terminal) y un peso molecular de 2.7 kDa, que potencia el efecto hipotensivo de la bradicinina con un mecanismo independiente de la inhibición de la ECA (Verano-Braga *et al.*, 2008), ya que actúa como agonista al receptor a bradicinina, B₂, e induce la liberación de NO (Verano-Braga *et al.*, 2010).

Toxinas de *Tityus bahiensis*

Otra especie representativa del género *Tityus* es *T. bahiensis*, de amplia distribución en Brasil, con excepción de la región norte (de Oliveira *et al.*, 2015). En 2019, hubo en este país alrededor de 155,000 casos de escorpionismo, la mayoría de ellos asociados a las especies *T. bahiensis* y *T. serrulatus* (Ferraz *et al.*, 2021).

Las manifestaciones clínicas inducidas por la picadura de *T. bahiensis* incluyen: dolor local, vómito, taquicardia o bradicardia, temblores, agitación psicomotora, salivación excesiva, lacrimación, aumento de la motilidad gastrointestinal, parestesia, afectaciones cardiovasculares (cambios en la presión arterial) y falla respiratoria. Los casos de envenenamiento por esta especie resultan mortales en los niños pequeños (de Oliveira *et al.*, 2015; Ferraz *et al.*, 2021).

En estudios recientes se menciona que el veneno de esta especie contiene una gran diversidad de toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio, así como enzimas del tipo metalopeptidasas, hialuronidasas y fosfolipasas. También se ha identificado la presencia de serpinas (inhibidores de serin proteasas), proteínas ricas en residuos de cisteína y péptidos antimicrobianos (Beraldo-Neto, Vigerelli, Coelho, da Silva, Abrahao Nencioni & Pimenta, 2023).

Al investigar la influencia que tiene el veneno de este arácnido en la actividad del sistema cardiovascular, se observó que contiene seis transcritos que codifican para péptidos similares a hipotensinas y dos transcritos que codifican para péptidos similares a BPPs. Se asume que el mecanismo por el que estos péptidos ejercen su efecto hipotensor es mediante la potenciación de la bradicinina, ya sea al actuar como agonistas de receptores a bradicinina o por medio de la inhibición de la ECA, respectivamente (de Oliveira *et al.*, 2015); sin embargo, su mecanismo de acción específico aún no ha sido descrito.

Toxinas de *Tityus stigmurus*

En el año 2018, este escorpión se reportó como el mayor causante de picaduras en el noreste de Brasil, con hasta 120 casos por cada 100,000 habitantes (Silva *et al.*, 2016; Alves-Furtado *et al.*, 2020). El veneno de *T. stigmurus* se distribuye rápidamente en diversos órganos después de la picadura y puede provocar patofisiología renal (Silva *et al.*, 2016). Los síntomas frecuentes son eritema, edema y parestesia, así como efectos sistémicos entre los que destacan el dolor de cabeza y vómito (Alves-Furtado *et al.*, 2020).

En un estudio transcriptómico de su veneno se encontraron transcritos que codifican para toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio, péptidos antimicrobianos, lectinas, péptidos aniónicos, metaloproteasas y péptidos ricos en cisteína (Almeida *et al.*, 2012). Asimismo, se describió un clúster de transcritos (TSTI0006C) que codifica para una familia de péptidos tipo hipotensinas y a partir de éste se caracterizó una hipotensina (TistH) de 2.7 kDa, con 25 aminoácidos, que carece de cisteínas y presenta dos residuos de prolina en la región C-terminal. Esta hipotensina fue capaz de potenciar, mediante un mecanismo independiente de la inhibición de la ECA, la acción hipotensora de la bradicinina y de inducir un efecto vasodilatador por medio de la liberación de NO (Machado *et al.*, 2015).

Toxinas de *Tityus obscurus*

No se cuenta con datos epidemiológicos oficiales sobre la incidencia de las picaduras de *T. obscurus*, aunque su presencia, al igual que la de otras especies del género *Tityus*, se concentra en Brasil, de manera específica, en los bosques tropicales que abarcan el territorio de los estados amazónicos orientales de Amapá y Pará (Martins *et al.*, 2023). Los principales síntomas que se presentan como consecuencia de su picadura son ataxia cerebelosa (pérdida de la coordinación muscular), disdiadococinesia (pérdida de la capacidad de realizar movimientos rápidos y alternos), dismetría, disartria (trastorno de la ejecución motora del habla), cardiomiopatía, náusea y vómito (Dias, de Souza, Cocchi, Chalkidis, Coronado Dorce & Palma, 2018).

Análisis transcriptómicos y proteómicos han revelado que el veneno de esta especie está compuesto mayoritariamente por enzimas del tipo metaloproteasas y por toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio (de Oliveira *et al.*, 2018). Estudios proteopeptidómicos demostraron que alrededor del 5 % del veneno está compuesto por péptidos cortos, lineales y sin enlaces disulfuro (NDBPs), (Dias *et al.*, 2018). En otro análisis transcriptómico se encontró la presencia de un péptido similar a hipotensina (ToAcP), constituido por 24 aminoácidos y con un peso molecular de 2.7 kDa, del que se hipotetiza, por su similitud en secuencia de aminoácidos con otras hipotensinas, que podría presentar un efecto hipotensor, pero no hay estudios que evalúen el mecanismo de acción de este efecto (Wiesel *et al.*, 2024).

Toxinas de *Tityus discrepans*

T. discrepans es el responsable de la mayor parte de los casos de escorpionismo en Venezuela, presentándose con mayor frecuencia en la zona norte de este país (D'Suze *et al.*, 2009; Batista *et al.*, 2006). Su picadura produce hipertensión o hipotensión, taquicardia, taquipnea, hipotermia, leucocitosis, sialorrea, miocarditis, pancreatitis, dificultad respiratoria y desórdenes en la coagulación, tanto en humanos como en otros mamíferos (Batista *et al.*, 2006).

El veneno de esta especie contiene enzimas del tipo metaloproteasas y serín proteasas (Brazón, Guerrero, D'Suze, Sevcik & Arocha-Piñango, 2014); también posee genes que codifican para toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio, péptidos antimicrobianos y un precursor de BPP (TdBPP), cuyo péptido maduro consta de 55 residuos y un peso molecular teórico de 6.3 kDa. Por la similitud de su secuencia de aminoácidos con BPPs de otras especies de escorpiones se asume que potencia el efecto hipotensor de la bradicinina, pero el mecanismo específico por el que actúa no se ha estudiado (D'Suze *et al.*, 2009).

Toxinas de *Tityus pachyurus*

Este escorpión habita la zona norcentral de Colombia, en los bosques secos del sector medio del Valle del Río Magdalena entre los departamentos de Tolima, Cundinamarca, Boyacá, Antioquia y Huila (Mendoza-Tobar *et al.*, 2021). Se describe como una especie con la capacidad de desarrollar casos de envenenamiento potencialmente mortales especialmente en niños. Sin embargo, existe poca información sobre la fisiopatología y las manifestaciones clínicas desarrolladas por el envenenamiento de este escorpión (Izquierdo & Rodríguez-Buitrago, 2012).

En Tolima, uno de los departamentos de Colombia, se reporta una tasa de 12.4 casos de escorpionismo por cada 100,000 habitantes y, dentro de estos, *T. pachyurus* se posiciona como una de las principales especies responsables (Barona *et al.*, 2006). Uno de los casos más representativos de intoxicación por este veneno se reportó en un niño de 12 años que desarrolló fuertes signos locales que progresaron rápidamente a síntomas sistémicos graves como la disfunción miocárdica, colapso cardiovascular y paro cardíaco. Este suceso pone en evidencia que efectivamente el veneno tiene influencia sobre el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, paro cardiorespiratorio, leucocitosis e hipotensión), (Izquierdo & Rodríguez-Buitrago, 2012).

El veneno de esta especie contiene toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio y enzimas de tipo fosfolipasas, hialuronidasas y proteasas (Mendoza-Tobar *et al.*, 2024). Además, se ha identificado la presencia de un péptido tipo hipotensina, denominado Tpa3, constituido por 25 aminoácidos, ausencia de cisteínas y un peso molecular de 2.7 kDa. Sin

embargo, a la fecha no se han realizado estudios que confirmen su posible acción hipotensora (Barona *et al.*, 2006).

Toxinas de *Centruroides margaritatus*

Esta especie abunda en la región suroeste de Colombia, específicamente en el Valle del Cauca. A pesar de la alta frecuencia de accidentes y la peligrosidad de su picadura, no existen estudios epidemiológicos que concentren los reportes de estos casos (Mendoza-Tobar *et al.*, 2021). La picadura de *C. margaritatus* genera dolor local, excitabilidad, piloerección, sudoración, mareo, náusea, vómito y, con menor frecuencia, salivación excesiva, taquicardia y pulso débil (Romero-Imbachi *et al.*, 2021).

A nivel enzimático, el veneno presenta actividad hialuronidasa, aunque no fosfolipasa ni proteasa (Mendoza-Tobar *et al.*, 2024). Por otra parte, se ha demostrado que este veneno genera contractilidad vascular y prolongación de la duración de los potenciales de acción; estos efectos se le atribuyen a la presencia de las margatoxinas, que inhiben los canales de potasio, lo que suscita la apertura de canales de calcio y, por consiguiente, la vasoconstricción y el retraso de la repolarización; estas características hacen de las margatoxinas potenciales agentes antiarrítmicos (Romero-Imbachi *et al.*, 2021).

Toxinas de los escorpiones del género *Buthus*

Toxinas de *Buthus occitanus*

Es una especie identificada por generar problemas de salud en el sur de Europa, se encuentra con mayor frecuencia en la región sur de Francia y noreste de España (Ward *et al.*, 2018; Emerich, De Lima, Martin-Eauclaire & Bougis, 2018). A pesar de su relevancia médica, hay poca información con respecto a los casos de escorpionismo ocasionados por *B. occitanus*; de igual manera, las propiedades bioquímicas, farmacológicas e inmunológicas de esta especie han sido poco estudiadas (Martin-Eauclaire, Bosmans, Céard, Diochot & Bougis, 2014). Los síntomas de envenenamiento que se manifiestan por su picadura van desde locales, como el eritema y hormigueo, hasta sistémicos, que incluyen fiebre, vómito, taquicardia, deterioro neurológico y cardiorespiratorio (Aboumaâd, Lahssaini, Tiger & Benhassain, 2014).

El veneno de esta especie contiene toxinas que actúan sobre canales de potasio y de sodio, siendo las toxinas que actúan sobre estos últimos el grupo más diverso y abundante (Martin-Eauclaire *et al.*, 2014). En específico, hay una presencia mayoritaria de toxinas tipo α , que presentan doble especificidad (mamíferos e insectos); sin embargo, en comparación con las clásicas α -toxinas, su letalidad es menor en los mamíferos (Emerich *et al.*, 2018).

Del veneno de *B. occitanus* se aisló un BPP, denominado péptido K₁₂, constituido por 21 aminoácidos (incluyendo tres residuos de prolina y un motivo PPA en la región C-terminal)

y un peso molecular de 2.1 kDa. El mecanismo hipotensor de este péptido es mediante la inhibición de la ECA (Meki, Nassar & Rochat, 1995). Cabe señalar que el péptido K₁₂ tiene una característica estructural en común con la hipotensina aislada del veneno de *T. serrulatus* (TsHpt-I): la presencia del motivo PPA en la región C-terminal, es un elemento clave para ejercer su efecto farmacológico (Rates, Ferraz, Borges, Richardson, De Lima & Pimenta, 2008).

Toxinas de *Buthus martensii*

La especie está ampliamente distribuida en China, Mongolia y Corea (Goudet *et al.*, 2002). Su veneno ha sido utilizado por más de 2,000 años en la Medicina Tradicional China para tratar accidentes cerebrovasculares y enfermedades como el tétanos y el reumatismo (Zeng, Wang, Zhu, Zhu & Li, 2004).

En cuanto a la composición bioquímica del veneno de *B. martensii*, los estudios se han enfocado principalmente en la identificación y caracterización de toxinas que actúan sobre canales de sodio y potasio (Goudet *et al.*, 2002). Sin embargo, a partir de este veneno también se ha purificado un BPP, al que se le asignó el nombre de BmKbpp. Este péptido está constituido por 50 aminoácidos y comparte un 57% de similitud con la secuencia del BPP K₁₂ aislado a partir del veneno de *B. occitanus*, razón por la que es posible que el péptido BmKbpp ejerza un efecto hipotensor a través de un mecanismo similar al del péptido K₁₂, aunque no hay estudios que confirmen la hipótesis (Zeng, Li, Peng & Zhu, 2000).

Toxinas de *Leiurus quinquestriatus*

Su hábitat principal son las regiones del norte de África y Oriente Medio, y se describe como uno de los escorpiones más peligrosos a nivel mundial. Su letalidad es tal, que un humano adulto promedio cuenta con solo el 50 % de probabilidades de sobrevivir a su picadura (Schmidt, 2019; Omran, Abdel-Rahman & Nabil, 1992a). Entre los principales síntomas de intoxicación destacan los efectos a nivel cardiovascular, como la hipertensión, taquicardia, arritmia y daño al miocardio (Omran *et al.*, 1992b).

El veneno de *L. quinquestriatus* está compuesto por neurotoxinas, inhibidores enzimáticos, mucopolisacáridos, serotonina, histamina, hialuronidasas y fosfolipasas (Mahmoud, Salama, Mariah & Eid, 2021). En este veneno también se ha identificado un BPP, que ejerce su efecto potenciador de bradicinina mediante la inhibición de la ECA (Nassar, Abu-Sinna & Abu-Amra, 1989).

TOXINAS DE ORGANISMOS VENENOSOS COMO COMPUESTOS PROTOTIPO DE FÁRMACOS PARA TRATAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En la literatura científica relacionada con los estudios sobre toxinas de animales venenosos con efectos en el sistema cardiovascular se encontró un gran número de trabajos realizados en especies de serpientes de importancia médica y, en segundo

lugar, destacan investigaciones relacionadas con escorpiones, en las que se identificaron algunas toxinas que presentan efectos sobre el sistema cardiovascular (Tabla I); aunque, la mayoría de estos estudios no profundizan en el mecanismo de acción de las toxinas. Es importante mencionar que gran parte de las investigaciones anteriormente citadas se enfocan en el diseño de antivenenos y en la búsqueda de terapias para tratar los síntomas del envenenamiento. En el caso de investigaciones toxinológicas llevadas a cabo en arañas, éstas son muy escasas.

Todos los seres vivos están expuestos a agentes químicos exógenos que, al ingresar al organismo, son metabolizados (transformados químicamente) para crear compuestos hidrosolubles que son eliminados del cuerpo fácilmente. En la mayoría de los casos, esta biotransformación resulta en metabolitos inactivos, pero en algunas ocasiones se forman intermediarios con efectos tóxicos (Shanu-Wilson, Evans, Wrigley, Steele, Atherton & Boer, 2020). En este sentido, una de las principales aportaciones de los estudios toxinológicos realizados en las especies venenosas, es mejorar el grado de conocimiento que se tiene de las toxinas (a nivel químico, biológico y farmacológico) para su posterior utilización como prototipos estructurales que sirvan como base para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Los fármacos son sustancias que, al ser administradas en el cuerpo, poseen un efecto fisiológico y están diseñadas con el propósito de diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir una enfermedad, aunque son tóxicas cuando se administran en cantidades superiores a las requeridas para generar un efecto terapéutico (FDA, 2024). Por el contrario, las toxinas de animales venenosos son sustancias que causan un daño fisiopatológico dependiente de la dosis y reducen la viabilidad de los organismos vivos (Herzig, Cristofori-Armstrong, Israel, Nixon, Vetter & King, 2020). Sin embargo, gran parte de los blancos moleculares de las toxinas están relacionados con funciones biológicas que juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades (Bordon *et al.*, 2020). Por lo tanto, gracias a su papel como moduladores biológicos, las toxinas pueden ser utilizadas para el desarrollo de nuevos medicamentos.

En particular, existe un gran interés en el estudio de las toxinas de serpientes para el desarrollo de fármacos útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, como lo evidencia Frangieh *et al.* (2021) en la revisión titulada “Snake Venom Components: Tools and Cures to Target Cardiovascular Diseases”. De hecho, existen algunas toxinas emblemáticas que son compuestos prototipo para el desarrollo de fármacos novedosos. Ejemplos representativos son: el captopril y el

Tabla I. Toxinas de arácnidos con efecto sobre el sistema cardiovascular. Tabla de elaboración propia.

Especie	Toxina	Efecto sobre el sistema cardiovascular	Referencias
<i>Latrodectus tredecimguttatus</i>	Péptido tipo BPP	Hipotensor	Sosnina <i>et al.</i> , 1989.
<i>Tityus serrulatus</i>	Péptido T, tipo BPP (inhibición de la ECA)	Hipotensor	Ferreira <i>et al.</i> , 1993.
	Péptido TsHpt-I, tipo hipotensina (agonista B ₂ R)	Hipotensor	Verano-Braga <i>et al.</i> , 2008. Verano- Braga <i>et al.</i> , 2010.
<i>Tityus bahiensis</i>	Transcritos que codifican para péptidos tipo BPPs (inhibición de la ECA) e hipotensinas (agonista BR)	Potencial efecto hipotensor	de Oliveira <i>et al.</i> , 2015.
<i>Tityus stigmurus</i>	Péptido TistH, tipo hipotensina (agonista BR)	Hipotensor	Machado <i>et al.</i> , 2015.
<i>Tityus obscurus</i>	Péptido ToAcP, tipo hipotensina	Potencial efecto hipotensor	Wiesel <i>et al.</i> , 2024.
<i>Tityus discrepans</i>	Péptido TdBPP, precursor de BPP	Potencial efecto hipotensor	D’Suze <i>et al.</i> , 2009.
<i>Tityus pachyurus</i>	Péptido Tpa3, tipo hipotensina	Potencial efecto hipotensor	Barona <i>et al.</i> , 2006.
<i>Centruroides margaritatus</i>	Margatoxinas (inhibición de los canales de potasio)	Potencial efecto antiarrítmico	Romero-Imbachi <i>et al.</i> , 2021.
<i>Buthus occitanus</i>	Péptido K ₁₂ , tipo BPP (inhibición de la ECA)	Hipotensor	Meki <i>et al.</i> , 1995.
<i>Buthus martensii</i>	Péptido BmKbpps, tipo BPP	Potencial efecto hipotensor	Zeng <i>et al.</i> , 2000.
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	Péptido tipo BPP (inhibición de la ECA)	Potencial efecto hipotensor	Nassar <i>et al.</i> , 1989.

enalapril, fármacos antihipertensivos sintéticos cuya base es la estructura del nonapéptido inhibidor de la ECA que se purificó a partir del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* (Hernandez-Fernandez *et al.*, 2004).

En secciones anteriores se vio que las investigaciones de venenos de arácnidos también representan un área de oportunidad para el descubrimiento de nuevas moléculas como potenciales fármacos de efectividad comprobada, como sucede con las toxinas BPPs, cuyo mecanismo de acción puede ser dependiente o independiente de la inhibición de la ECA. En particular, los BPPs que producen un efecto antihipertensivo independiente de la inhibición de la ECA y que actúan mediante la activación de receptores a bradicinina, representan una alternativa atractiva para el desarrollo de nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares (Ilanzer *et al.*, 2007).

El sistema cinina-caliceína (SCC) desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. Este sistema consta de caliceínas, cininógenos, cininas, cininasas y receptores a cininas. Las cininas, como la bradicinina, tienen un efecto vasodilatador al interactuar con los receptores a cininas localizados en la membrana de las células endoteliales, donde desencadenan una serie de reacciones químicas que incrementan las concentraciones de calcio intracelular, promoviendo la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial y, en consecuencia, la producción de óxido nítrico, que al difundirse hacia las células del músculo liso, conduce a la vasodilatación. En particular, se ha demostrado que la activación del receptor a bradicinina B₂R produce un significativo efecto antihipertensivo y cardioprotector (Shen & Zhang, 2022).

Recién, se ha reportado un potente agonista de B₂R denominado maximakinina (MK), que es un péptido de 19 aminoácidos aislado del veneno de la piel del sapo chino (*Bombina maxima*). MK ha demostrado ejercer un efecto antihipertensivo en un modelo de ratas espontáneamente hipertensas y su mecanismo de acción involucra una actividad vasodilatadora mediada por el aumento en la síntesis de óxido nítrico, inducida por la activación de B₂R (Yu, Xu, Wu, Su, Zhou & Xu, 2021; Higashikuni, Liu & Sata, 2023).

A pesar de que B₂R es un blanco biológico prometedor para la identificación y desarrollo de fármacos antihipertensivos, la estimulación de este receptor también está relacionada con la inducción del proceso inflamatorio, al promover la liberación de factores pro-inflamatorios (Jean, Gera, Charest-Morín, Marceau & Bachelard, 2016). Sin embargo, aunque en las últimas décadas se han descubierto potentes y selectivos agonistas de B₂R, solo uno de ellos ha sido seleccionado para ser evaluado en ensayos clínicos, pero no para el tratamiento de afecciones cardiovasculares (Shen & Zhang, 2022).

Una de las posibles causas del escaso progreso en la aprobación de estos agonistas como fármacos, es la falta de estudios que validen la existencia de una amplia ventana terapéutica entre el efecto cardioprotector y el efecto proinflamatorio producido por el agonismo de B₂R, es decir que, estos agonistas deben demostrar ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares sin presentar los efectos secundarios proinflamatorios asociados, principalmente, con su administración crónica. Además, debido a sus inadecuadas propiedades farmacocinéticas (alta degradación enzimática), al ser administrados vía oral, su eficacia se ve limitada (Heitsch, 2003; Sharma & Narayanan, 2015). Por lo tanto, el agonismo del receptor a bradicinina representa un blanco farmacológico prometedor y a la vez desafiante (Sharma & Narayanan, 2015).

CONCLUSIONES

En el desarrollo del presente artículo se llevó a cabo una revisión actualizada de los estudios toxicológicos realizados en arácnidos de los órdenes Araneae y Scorpionida, y se encontró que la mayor parte del veneno de estos organismos contienen toxinas que actúan en el sistema cardiovascular. Entre estas toxinas destacan los BPPs, con efecto antihipertensivo a través de mecanismos dependientes e independientes de la inhibición de la ECA. Los BPPs, cuyo mecanismo no involucra esta inhibición, actúan mediante la activación de los receptores a bradicinina, por lo que son un blanco farmacológico muy prometedor. Por consiguiente, el veneno de los arácnidos constituye una fuente muy valiosa de compuestos bioactivos que amerita ser investigada, con el fin de caracterizar la estructura química y el mecanismo de acción de las toxinas que contienen, situación que los convertiría en prototipos estructurales novedosos para el desarrollo de nuevos fármacos de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial y otras afecciones cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Mónica Citlali García García, Diana Laura Pescador Tovar e Ivonne Acosta Buitrón agradecen a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por la beca otorgada para la realización de sus estudios de maestría.

REFERENCIAS

- Aboumaâd, B., Lahssaini, M., Tiger, A. & Benhassain, S. M. (2014). Clinical comparison of scorpion envenomation by *Androctonus mauritanicus* and *Buthus occitanus* in children. *Toxicon*, **90**, 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.09.001>
- Abroug, F., Ouanes-Besbes, L., Tilouche, N. & Elatrous, S. (2020). Scorpion envenomation: state of the art. *Intensive Care Medicine*, **46**, 401-410. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05924-8>
- Ahmadi, S., Knerr, J. M., Argemi, L., Bordon, K., Pucca, M. B., Cerni, F. A., Arantes, E. C., Çalıřkan, F. & Laustsen, A. H. (2020). Scorpion Venom: Detriments and Benefits.

- Biomedicines*, **8**(5), 118. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8050118>
- Almeida, D. D., Scortecchi, K. C., Kobashi, L. S., Agnez-Lima, L. F., Medeiros, S., Silva-Junior, A. A., Junqueira-de-Azevedo, I. & Fernandes-Pedrosa, M. (2012). Profiling the resting venom gland of the scorpion *Tityus stigmurus* through a transcriptomic survey. *BMC Genomics*, **13**, 362. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-362>
- Alves-Furtado, A., Daniele-Silva, A., da Silva-Júnior, A. A. & de Freitas Fernandes-Pedrosa, M. (2020). Biology, venom composition, and scorpionism induced by brazilian scorpion *Tityus stigmurus* (Thorell, 1876) (Scorpiones: Buthidae): A mini-review. *Toxicon*, **185**, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.06.01>
- Barona, J., Batista, C., Zamudio, F., Gomez-Lagunas, F., Wanke, E., Otero, R. & Possani, L. (2006). Proteomic analysis of the venom and characterization of toxins specific for Na⁺- and K⁺-channels from the Colombian scorpion *Tityus pachyurus*. *Biochimica et Biophysica. Acta*, **1764**, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2005.08.010>
- Batista, C., D'Suze, G., Gómez-Lagunas, F., Zamudio, F., Encarnación, S., Sevcik, C. & Possani, L. (2006). Proteomic analysis of *Tityus discrepans* scorpion venom and amino acid sequence of novel toxins. *Proteomics*, **6**(12), 3718-3727. <https://doi.org/10.1002/pmic.200500525>
- Beraldo-Neto, E., Vigerelli, H., Coelho, G. R., da Silva, D. L., Abrahao Nencioni, A. L. & Pimenta, D. C. (2023). Unraveling and profiling *Tityus bahiensis* venom: Biochemical analyses of the major toxins. *Journal of Proteomics*, **274**, 104824. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2023.104824>
- Bonnet, M. S. (2004). The toxicology of *Latrodectus tredecimguttatus*: the Mediterranean Black Widow Spider. *Homeopathy*, **93**(1), 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2003.10.001>
- Bordon, K. C. F., Cologna, C. T., Fornari-Baldo, E. C., Pinheiro-Júnior, E. L., Cerni, F. A., Amorim, F. G., Anjolette, F. A. P., Cordeiro, F. A., Wiesel, G. A., Cardoso, I. A., Ferreira, I. G., de Oliveira, I. S., Boldrini-França, J., Pucca, M. B., Baldo, M. A. & Arantes, E. C. (2020). From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. *Frontiers in Pharmacology*, **11**. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01132>
- Borges, A., Rojas de Arias, A., de Almeida Lima, S., Lomonte, B., Díaz, C., Chávez-Olortegui, C., Graham, M. R., Kalapothakis, E., Coronel, C. & de Roodt, A. R. (2020). Genetic and toxinological divergence among populations of *Tityus trivittatus* Kraepelin, 1898 (Scorpiones: Buthidae) inhabiting Paraguay and Argentina. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **14**(12), e0008899. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008899>
- Bosmans, F. & Tytgat, J. (2007). Voltage-gated sodium channel modulation by scorpion α -toxins. *Toxicon*, **49**(2), 142-158. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.09.023>
- Brazón, J., Guerrero, B., D'Suze, G., Sevcik, C. & Arocha-Piñango, C. L. (2014). Fibrin(ogen)olytic enzymes in scorpion (*Tityus discrepans*) venom. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*, **168**, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2013.11.007>
- Brewer, M. S. & Cole, T. J. (2023). Killer Knots: Molecular Evolution of Inhibitor Cystine Knot Toxins in Wandering Spiders (Araneae: Ctenidae). *Toxins*, **15**(2), 112. <https://doi.org/10.3390/toxins15020112>
- Carcamo-Noriega, E. N., Olamendi-Portugal, T., Restano-Cassulini, R., Rowe, A., Uribe-Romero, S. J., Becerril, B. & Possani, L. (2018). Intraspecific variation of *Centruroides sculpturatus* scorpion venom from two regions of Arizona. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **638**, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.12.012>
- Cesaretli, Y. & Ozkan, O. (2011). A clinical and epidemiological study on spider bites in Turkey. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **4**(2), 159-162. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60060-6](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60060-6)
- Chaves-Moreira, D., Senff-Ribeiro, A., Wille, A. C. M., Gremski, L. H., Chaim, O. M. & Veiga, S. S. (2017) Highlights in the knowledge of brown spider toxins. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, **23**(6). <https://doi.org/10.1186/s40409-017-0097-8>
- Corsi, S. O., Del Río, O. E., Peña, R. A. & Acuña, R. D. (2017). Latrodectismo. Caso clínico y revisión de la literatura. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, **42**(3), 26-30. <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v42i3.1003>
- D'Suze, G., Schwartz, E. F., García-Gómez, B. I., Sevcik, C. & Possani, L. D. (2009). Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of genes from a cDNA library of the scorpion *Tityus discrepans*. *Biochimie*, **91**, 1010-1019. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2009.05.005>
- de Oliveira, U. C., Candido, D. M., Coronado Dorce, V. A. & Junqueira-de-Azevedo, I. M. (2015). The transcriptome recipe for the venom cocktail of *Tityus bahiensis* scorpion. *Toxicon*, **95**, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.12.013>
- de Oliveira, U. C., Nishiyama, M. Y., dos Santos, M. V., Santos-da-Silva, A. P., Chalkidis, H. M., Souza-Imberg, A., Candido, D. M., Yamanouye, N., Coronado-Dorce, V. A. & Junqueira-de-Azevedo, I. M. (2018). Proteomic endorsed transcriptomic profiles of venom glands from *Tityus obscurus* and *T. serrulatus* scorpions. *PLoS ONE*, **13**(3), e0193739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193739>
- de Roodt, A. R., Coronas, F. I., Lago, N., González M. E., Laskowicz, R. D., Beltramino, J. C., Saavedra, S., López, R. A., Reati, G. J., Vucharchuk, M. G., Bazán, E., Varni, L., Salomón, O. D. & Possani, L. D. (2010). General biochemical and immunological characterization of the venom from the scorpion *Tityus trivittatus* of Argentina. *Toxicon*, **55**(2-3), 307-319. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.08.014>
- Dias, N. B., de Souza, B. M., Cocchi, F. K., Chalkidis, H. M.,

- Coronado Dorce, V. A. & Palma, M. S. (2018). Profiling the short, linear, non-disulfide bond-containing peptidome from the venom of the scorpion *Tityus obscurus*. *Journal of Proteomics*, **170**, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.09.006>
- Durán-Barrón, C. G., Montiel, G., Valdez-Mondragón, A., Villegas, G., Paredes-León, R. & Pérez, T. M. (2017). Arácnidos. En *La biodiversidad en la Ciudad de México* (págs. 229-238). México: CONABIO/SEDEMA
- Emerich, B. L., De Lima, M. E., Martin-Eauclaire, M. F. & Bougis, P. E. (2018). Comparative analyses and implications for antivenom serotherapy of four Moroccan scorpion *Buthus occitanus* venoms: Subspecies *tunetanus*, *paris*, *malhommei*, and *mardochei*. *Toxicon*, **149**, 26-36. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.07.010>
- FDA. (2024). Federal Food Drug and Cosmetic Act. Definitions. <https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section321&num=0&edition=prelim>
- Fernández-Taboada, G., Riaño-Umbarila, L., Olvera-Rodríguez, A., Gómez-Ramírez, I. V., Losoya-Uribe, L. F. & Becerril, B. (2021). The venom of the scorpion *Centruroides limpidus*, which causes the highest number of stings in Mexico, is neutralized by two recombinant antibody fragments. *Molecular Immunology*, **137**, 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.07.010>
- Ferraz, C. R., Manchope, M. F., Andrade, K. C., Saraiva-Santos, T., Franciosi, A., Zaninelli, T. H., Bagatim-Souza, J., Borghi, S. M. Cândido, D. M., Knysak, I., Casagrande, R., Kwasniewski, F. H. & Verri, W. A. (2021). Peripheral mechanisms involved in *Tityus bahiensis* venom-induced pain. *Toxicon*, **200**, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.06.013>
- Ferreira, L. A., Alves, E. W. & Henriques, O. B. (1993). Peptide T, a novel bradykinin potentiator isolated from *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon*, **31(8)**, 941-947. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(93\)90253-F](https://doi.org/10.1016/0041-0101(93)90253-F)
- Ferreira, S.H., Bartelt, D.C. & Greene L.J. (1970). Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry*, **9**, 2583-2593. <https://doi.org/10.1021/bi00815a005>
- Frangieh, J., Rima, M., Fajloun, Z., Henrion, D., Sabatier, J. M., Legros, C. & Mattei, C. (2021) Snake Venom Components: Tools and Cures to Target Cardiovascular Diseases. *Molecules*, **26(8)**, 2223. <https://doi.org/10.3390/molecules26082223>
- Gonzaga-Pimenta, R. J., Pinto Brandão-Dias, P. F., Gomes Leal, H., Oliveira do Carmo, A., Ribeiro de Oliveira-Mendes, B. B., Chávez-Olortegui, C. & Kalapothakis, E. (2019). Selected to survive and kill: *Tityus serrulatus*, the Brazilian yellow scorpion. *PLoS ONE*, **14(4)**, e0214075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214075>
- Goudet, C., Chi, C. W. & Tytgat, J. (2002). An overview of toxins and genes from the venom of the Asian scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Toxicon*, **40(9)**, 1239-1258. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(02\)00142-3](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(02)00142-3)
- Gueron, M., Ilia, R. & Margulia, G. (2000). Arthropod poisons and the cardiovascular system. *The American Journal of Emergency Medicine*, **18(6)**, 708-714. <https://doi.org/10.1053/ajem.2000.9265>
- Hauke, T. J. & Herzig, V. (2017). Dangerous arachnids—Fake news or reality? *Toxicon*, **138**, 173-183. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.08.02>
- Heitsch, H. (2003). The therapeutic potential of bradykinin B2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **12(5)**, 759-770. <https://doi.org/10.1517/13543784.12.5.759>
- Hernandez-Fernandez, J., Neshich, G. & Camargo, A. C. (2004). Using bradykinin-potentiating peptide structures to develop new antihypertensive drugs. *Genetics and Molecular Research*, **3(4)**, 554-563. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15688321/>
- Herzig, V., Cristofori-Armstrong, B., Israel, M. R., Nixon, S. A., Vetter, I. & King, G. F. (2020). Animal toxins — Nature’s evolutionary-refined toolkit for basic research and drug discovery. *Biochemical Pharmacology*, **181**. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114096>
- Higashikuni, Y., Liu, W. & Sata, M. (2023). Not a small frog in a big pond: targeting bradykinin receptor B2 signaling in vascular smooth muscle cells for treatment of hypertension. *Hypertension Research*, **46**, 2415-2418. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01385-w>
- Ianzer, D., Souza Santos, R. A., Etelvino, G. M., Xavier, C. H., de Almeida Santos, J., Pereira Mendes, E., Tapias Machado, L., Prezoto, B. C., Dive, V. & Martins de Camargo, A. C. (2007). Do the Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I Involve ACE-Independent Mechanisms? New Insights from Proline-Rich Peptides of *Bothrops jararaca*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **322(2)**, 795-805. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.120873>
- Isbister, G. K. & White, J. (2004). Clinical consequences of spider bites: recent advances in our understanding. *Toxicon*, **43(5)**, 477-492. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.02.002>
- Izquierdo, L. M. & Rodríguez-Buitrago, J. R. (2012). Cardiovascular dysfunction and pulmonary edema secondary to severe envenoming by *Tityus pachyurus* sting. Case report. *Toxicon*, **60(4)**, 603-606. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.05.021>
- Jean, M., Gera, L., Charest-Morin, X., Marceau, F. & Bachelard, H. (2016). *In Vivo* Effects of Bradykinin B2 Receptor Agonists with Varying Susceptibility to Peptidases. *Frontiers in Pharmacology*, **6(306)**, 306. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00306>
- Lange, C., Paris, C. & Clerier, M. L. (1992). The components of the venom of a spider *Scodra griseipes*. I. Analysis of low molecular weight products using gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **6(4)**, 289-92. <https://doi.org/10.1002/>

- rcm.1290060413
- Langenegger, N., Nentwig, W. & Kuhn-Nentwig, L. (2019). Spider Venom: Components, Modes of Action, and Novel Strategies in Transcriptomic and Proteomic Analyses. *Toxins*, **11**(10), 611. <https://doi.org/10.3390/toxins11100611>
- Louza, G., Garcez do Carmo, L. L. & Conceição, I. M. (2020). Effect of *Tityus serrulatus* scorpion venom on isolated jejunum: A very useful tool to study the interaction between neurons in the enteric nervous system. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, **227**, 102676. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102676>
- Machado, R., Junior, L., Monteiro, N., Silva-Júnior, A., Portaro, F., Barbosa, E., Braga, V. A. & Fernandes-Pedrosa, M. (2015). Homology modeling, vasorelaxant and bradykinin-potentiating activities of a novel hypotensin found in the scorpion venom from *Tityus stigmurus*. *Toxicon*, **101**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.04.003>
- Mahmoud, H. A., Salama, W. M., Mariah, R. A. & Eid, A. M. (2021). Ameliorative effect of *Leiurus quinquestriatus* venom on acetic acid-induced colitis in mice. *Scientific African*, **14**, e01009. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2021.e01009>
- Marchi, F. C., Mendes-Silva, E., Rodrigues-Ribeiro, L., Bolais-Ramos, L. G. & Verano-Braga, T. (2022). Toxinology in the proteomics era: a review on arachnid venom proteomics. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, **28**, 20210034. <https://doi.org/10.1590/2F1678-9199-JVATITD-2021-0034>
- Marques-Neto, L. M., Trentini, M. M., Das Neves, R. C., Resende, D. P., Procópio, V. O., Da Costa, A. C., Kipnis, A., Mortari, M.R., Schwartz, E. F. & Junqueira-Kipnis, A. P. (2018). Antimicrobial and Chemotactic Activity of Scorpion-Derived Peptide, ToAP2, against *Mycobacterium massiliensis*. *Toxins*, **10**(6), 219. <https://doi.org/10.3390/toxins10060219>
- Martin-Eauclaire, M. F., Bosmans, F., Céard, B., Diochot, S. & Bougis, P. E. (2014). A first exploration of the venom of the *Buthus occitanus* scorpion found in southern France. *Toxicon*, **79**, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.01.002>
- Martins, J. G., de Castro Figueiredo Bordon, K., Moreno-González, J. A., Ribeiro de Almeida, B. R., Pardal, P., de Araújo Lira, A. F., Cândido, D. M., Arantes, E. C. & de Lima Procópio, R. E. (2023). On the noxious black Amazonian scorpion, *Tityus obscurus* (Scorpiones, Buthidae): Taxonomic notes, biology, medical importance and envenoming treatment. *Toxicon*, **228**, 107125.
- Megaly, A. M. A., Miyashita M., Abdel-Wahab, M., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. (2022). Molecular Diversity of Linear Peptides Revealed by Transcriptomic Analysis of the Venom Gland of the Spider *Lycosa poonaensis*. *Toxins*, **14**(12), 854. <https://doi.org/10.3390/toxins14120854>
- Meki, A. R., Nassar, A. Y. & Rochat, H. (1995). A bradykinin-potentiating peptide (peptide K12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*. *Peptides*, **16**(8), 1359-1365. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(95\)02036-5](https://doi.org/10.1016/0196-9781(95)02036-5)
- Mendoza-Tobar, L. L., Clement, H., Sepúlveda-Arias, J. C., Guerrero Vargas, J. A. & Corzo, G. (2024). An overview of some enzymes from buthid scorpion venoms from Colombia: *Centruroides margaritatus*, *Tityus pachyurus*, and *Tityus n. sp. aff. metuendus*. *The Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, **30**, e20230063. <https://doi.org/10.1590/1678-9199-jvatitd-2023-0063>
- Mendoza-Tobar, L. L., Meza-Cabrera, I. A., Sepúlveda-Arias, J. C. & Guerrero-Vargas, J. A. (2021). Comparison of the Scorpionism Caused by *Centruroides margaritatus*, *Tityus pachyurus* and *Tityus n. sp. aff. metuendus* Scorpion Venoms in Colombia. *Toxins*, **13**(11), 757. <https://doi.org/10.3390/toxins13110757>
- Nassar, A. Y., Abu-Sinna, G. & Abu-Amra, S. (1989). Isolated fractions from toxins of Egyptian scorpions and cobra, activated smooth muscle contraction and glomerular filtration. *Toxicon*, **27**(1), 65.
- Nguyen, N. & Pandey, M. (2019). Loxoscelism: Cutaneous and Hematologic Manifestations. *Advances in Hematology*, **2019**, 4091278. <https://doi.org/10.1155/2019/4091278>
- Omran, M., Abdel-Rahman, M. & Nabil, Z. I. (1992a). Effect of scorpion *Leiurus quinquestriatus* (H&E) venom on rat's heart rate and blood pressure. *Toxicology Letters*, **61**(1), 111-121. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(92\)90069-V](https://doi.org/10.1016/0378-4274(92)90069-V)
- Omran, M., Abdel-Rahman, M. S. & Nabil, Z. I. (1992b). The role of propranolol and atropine in mitigating the toxic effects of scorpion venom on rat electrocardiogram. *Toxicology Letters*, **61**(2-3), 175-184. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(92\)90144-9](https://doi.org/10.1016/0378-4274(92)90144-9)
- Ortuño-Lazarte, P. E. & Ortiz-Samur, N. P. (2009). Latrosectismo. *Revista Científica Ciencia Médica*, **12**(1), 25-28. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332009000100009&lng=es&nrm=iso
- Pucca, M. B., Cerni, F. A., Pinheiro Junior, E. L., Bordon, K. F., Amorim, F. G., Cordeiro, F. A., Longhim, H. T., Cremonez, C. M., Oliveira, G. H. & Arantes, E. C. (2015). *Tityus serrulatus* venom – A lethal cocktail. *Toxicon*, **108**, 272-284. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.10.015>
- Rates, B., Ferraz, K., Borges, M., Richardson, M., De Lima, M. E. & Pimenta, A. (2008). *Tityus serrulatus* venom peptidomics: Assessing venom peptide diversity. *Toxicon*, **52**(5), 611-618. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.07.010>
- Rocha, M., Beraldo, W.T. & Rosenfeld, G. (1949). Bradykinin, a hypotensive and a smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venom and by trypsin. *American Journal of Physiology*, **156**, 261-270. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1949.156.2.261>
- Romero-Imbachi, M. R., Cupitra, N., Ángel, K., González, B., Estrada, O., Calderón, J., Guerrero-Vargas, J., Beltrán, J. & Narvaez-Sanchez, R. (2021). *Centruroides margaritatus* scorpion complete venom exerts cardiovascular effects

- through alpha-1 adrenergic receptors. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **240**, 108939. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108939>
- Schmidt, J. O. (2019). Arthropod Toxins and Venoms. En G. R. Mullen, & L. A. Durden (Edits.), *Medical and Veterinary Entomology* (Tercera ed., págs. 23-31). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814043-7.00003-0>
- Sciani, J. M. & Pimenta, D. C. (2017). The modular nature of bradykinin potentiating peptides isolated from snake venoms. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, **23**, 45. <https://doi.org/10.1186/s40409-017-0134-7>
- Selden, P.A. (2017). Arachnids. En *Encyclopedia of Biodiversity* (págs. 202-217). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.02243-3>
- Shanu-Wilson, J., Evans, L., Wrigley, S., Steele, J., Atherton, J. & Boer, J. (2020). Biotransformation: Impact and Application of Metabolism in Drug Discovery. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **11**(11), 2087-2108. <https://dx.doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00202?ref=pdf>
- Sharma, J. N. & Narayanan, P. (2015). Basic Pharmacology of Bradykinin Receptor Agonists. *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*, **3**(2), 1070. <https://austinpublishinggroup.com/pharmacology-therapeutics/fulltext/ajpt-v3-id1070.php>
- Shen, J. K. & Zhang, H. T. (2022). Function and structure of bradykinin receptor 2 for drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 489-498. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00982-8>
- Silva, N. A., Albuquerque, C. M. R., Marinho, A. D., Jorge, R. J. B., Silva Neto, A. G., Monteiro, H. S. A., Silva, T. D., Silva, M. V., Correia, M. T. S., Pereira, T. P., Martins, A. M. C., Menezes, D. B., Ximenes, R. M. & Martins, R. D. (2016). Effects of *Tityus stigmurus* (Thorell 1876) (Scorpiones: Buthidae) venom in isolated perfused rat kidneys. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, **88**, 665-675. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150253>.
- Sosnina, N. A., Golbenko, Z. & Akhunov, A. A. (1989). Bradykinin-potentiating peptide from venom of the spider *Latrodectus tredecimguttatus*. *Chemistry of Natural Compounds*, **25**, 596-599. <https://doi.org/10.1007/BF00598083>
- Verano-Braga, T., De Lima, M. E. & de Castro Pimenta, A. (2009). From bradykinin-potentiating peptides to hypotensins: More than four decades of research. En *Animal toxins: state of the art - perspectives in health and biotechnology* (págs. 235-247). Editora UFMG.
- Verano-Braga, T., Figueiredo-Rezende, F., Melo, M., Lautner, R., Gomes, E., Mata-Machado, L., Murari, A., Rocha-Resende, C., de Lima, M. E., Guatimosim, S., Santos, R. & Pimenta, A. (2010). Structure-function studies of *Tityus serrulatus* Hypotensin-I (TsHpt-I): A new agonist of B2 kinin receptor. *Toxicon*, **56**(7), 1162-1171. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.04.006>
- Verano-Braga, T., Rocha-Resende, C., Silva, D. M., Ianzer, D., Martin-Eacuclaire, M. F., Bougiss, P. E., de Lima, M. E., Santos, R. & Pimenta, A. M. (2008). *Tityus serrulatus* Hypotensins: A new family of peptides from scorpion venom. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **371**(3), 515-520. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.104>
- Vrenozi, B. (2022). Venomous spiders of Albania –does an increase of temperature influence the toxicity of spider venom? *Toxicon: X*, **15**, 100135. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2022.100135>
- Ward, M., Ellsworth, S. & Nystrom, G. (2018). A global accounting of medically significant scorpions: Epidemiology, major toxins, and comparative resources in harmless counterparts. *Toxicon*, **151**, 137-155. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.07.007>
- Wiesel, G. A., Oliveira, I. S., Reis, M. B., Ferreira, I. G., Cordeiro, K. R., Bordon, K. & Arantes, E. C. (2024). The complex repertoire of *Tityus* spp. venoms: Advances on their composition and pharmacological potential of their toxins. *Biochimie*, **220**, 144-166. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2023.12.012>
- World Spider Catalog (2024). World Spider Catalog. Version 25.0. Natural History Museum Bern, online at <http://wsc.nmbe.ch>, accessed on {2024-05-25}. <https://doi.org/10.24436/2>
- Xia, Z., He, D., Wu, Y., Kwok, H. F. & Cao, Z. (2023). Scorpion venom peptides: Molecular diversity, structural characteristics, and therapeutic use from channelopathies to viral infections and cancers. *Pharmacological Research*, **197**, 106978. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106978>
- Yu, Y., Xu, L. S., Wu, Y., Su, F. F., Zhou, X. M. & Xu, C. (2021). The antihypertensive effect of MK on spontaneously hypertensive rats through the AMPK/Akt/eNOS/NO and ERK1/2/Cx43 signaling pathways. *Hypertension Research*, **44**, 781-790. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00638-w>
- Zeng, X. C., Li, W. X., Peng, F. & Zhu, Z. H. (2000). Cloning and Characterization of a Novel cDNA Sequence Encoding the Precursor of a Novel Venom Peptide (BmKbpp) Related to a Bradykinin-Potentiating Peptide from Chinese Scorpion *Buthus martensii* Karsch. *IUBMB Life*, **49**(3), 207-210. <https://doi.org/10.1080/713803610>
- Zeng, X. C., Wang, S. X., Zhu, Y., Zhu, S. Y. & Li, W. X. (2004). Identification and functional characterization of novel scorpion venom peptides with no disulfide bridge from *Buthus martensii* Karsch. *Peptides*, **25**(2), 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2003.12.003>