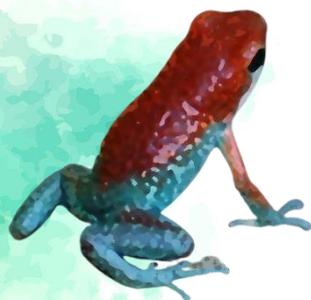


EL VENENO SE VISTE DE COLOR

DAVID URREÑA BARBA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

“EL VENENO SE VISTE DE COLOR”

Departamento de Nutrición y Bromatología,

Toxicología y Medicina Legal

Tutor: Daniel Gutiérrez Praena

Revisión bibliográfica

DAVID UREÑA BARBA

SEVILLA, JULIO 2022

RESUMEN

El envenenamiento de humanos con sustancias presentes en animales es considerado un problema de salud pública a nivel mundial debido a los numerosos casos que se reportan anualmente. Por ello, es relevante el análisis de factores que puedan prevenir estos episodios. Destaca el estudio de las señales de advertencia como indicador de la presencia de capacidad defensiva con sustancias químicas, lo que se denomina mediante el término aposematismo. La posesión de veneno dentro del reino animal es bastante extensa, siendo *Amphibia* y *Reptilia*, las clases más relevantes en cuanto al número de individuos venenosos que presentan frente al resto. El estudio de las moléculas presentes ha permitido ampliar conocimientos en cuanto a mecanismos de inoculación y acción, efectos sobre el organismo e incluso establecer parentescos entre especies en principio poco relacionadas entre sí, así mismo, ha abierto la puerta al hallazgo de sustancias innovadoras que puedan ser utilizadas en la terapéutica de patologías ampliamente estudiadas como la diabetes o enfermedades cardiovasculares, frente a alternativas convencionales, o como nuevos tratamientos en aquellas que actualmente se encuentran en vía de investigación. Por otra parte, la presencia de color en el entorno natural es sumamente común, siendo utilizada, entre otros, por los animales venenosos como parte de su estrategia defensiva. La incorporación de este, en forma de patrones o en combinación con otras tonalidades, les permite mimetizarse con el medio que les rodea intentando pasar desapercibidos o, por el contrario, destacar considerablemente a través de una apariencia llamativa y fácilmente visible para potenciales depredadores. La correlación positiva entre apariencias vistosas y presencia de moléculas venenosas ha sido demostrada en determinadas especies hasta el momento, pero debe estudiarse con mayor profundidad.

Palabras clave: veneno, aposematismo, animal, color, toxicidad

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1) Evolución	1
1.2) Efectos	2
1.3) Vías de exposición a los venenos	3
1.3.1) Picadura	3
1.3.2) Mordedura	4
1.3.3) A través de la piel	4
1.3.4) Sin contacto directo	4
1.4) Coloración y aspecto corporal	4
1.4.1) Camuflaje	5
1.4.2) Aposematismo	7
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	9
3. METODOLOGÍA	9
4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1) Aves	10
4.2) Reptiles	12
4.3) Anfibios	15
<i>Dendrobatidae</i>	16
<i>Salamandridae</i>	24
4.4) Animales acuáticos	27
<i>Haplochlaena</i>	27
4.5) Presente y futuro del uso clínico del veneno	31
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFIA	33

1. INTRODUCCIÓN

Numerosas especies del reino animal poseen capacidad tóxica defensiva, a través de su veneno. Se considera éste, como una combinación de sustancias activas como péptidos, proteínas o sales, denominados toxinas, que, de manera individual, en algunos casos, o sinérgicamente, en otros, se unen de manera selectiva a dianas del organismo, tales como receptores, enzimas, tejidos, etc. (Schendel et al, 2019).

Estas sustancias generan trastornos leves de manera habitual, como prurito, quemazón o náuseas, aunque en determinados casos pueden desencadenar episodios de mayor gravedad, con alteración de procesos vitales a nivel digestivo o neuronal entre otros, ocasionando incluso el coma o la muerte (Schendel et al, 2019).

A partir de estos venenos, ha sido posible llevar a cabo una gran cantidad de estudios, ampliando el conocimiento de aspectos relacionados con la fauna, desde las tácticas usadas para envenenar a sus presas de manera efectiva, la descripción detallada de las moléculas que conforman los venenos, incluyendo mecanismos de acción, sintomatología asociada o potenciales propiedades clínicas, además de su papel relevante en la evolución, estableciendo parentescos entre especies, en un principio no relacionadas, según otras características (Schendel et al, 2019).

1.1) Evolución

El estudio del veneno animal y el papel que ha desempeñado en la evolución del reino, ha mostrado tanto los rasgos que les han permitido adaptarse a los cambios, como las sustancias que forman parte de su composición, permitiendo comparar y observar como a partir de antepasados comunes se han ido desarrollando, de manera divergente, distintos grupos que podemos clasificar según la función primaria de estas moléculas: especies con capacidad depredadora, únicamente con capacidad defensiva, o destinadas a la lucha con individuos interespecies. Así, elementos que inicialmente no eran venenosos, han sufrido múltiples modificaciones que han dado lugar a los diferentes venenos (Fig. 1).

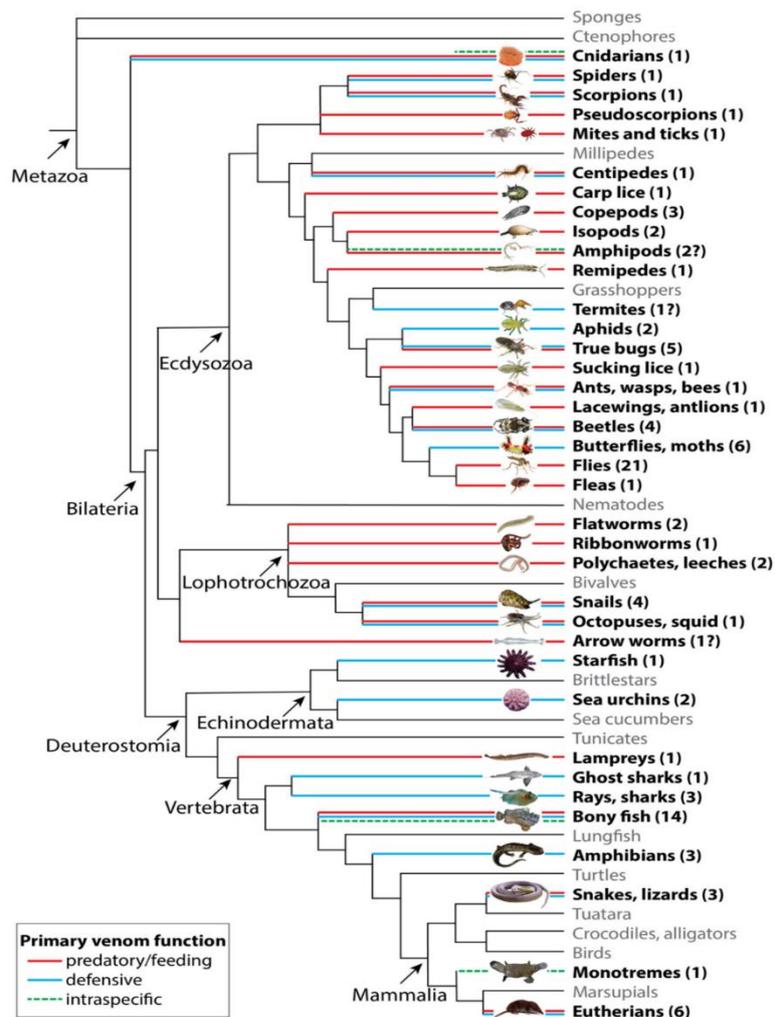


Figura 1: Refleja el desarrollo de los compuestos venenosos a partir de antepasados comunes y la función que estos poseen, representando las líneas azules, aquellas especies que las usan con una función defensiva, líneas rojas para aquellas que presentan capacidad depredadora y línea discontinua para las que únicamente emplean la toxicidad en la disputa con otros individuos de la misma especie (Schendel et al., 2019).

No obstante, estas investigaciones sobre la evolución en el reino animal a través de sus venenos están en un segundo plano, ya que la mayoría de los estudios se centran en cómo pueden afectar al ser humano y la manera en que, desde este punto, se pueden realizar modificaciones para posibles aplicaciones terapéuticas que podrían tener (Schendel et al, 2019).

1.2) Efectos

Las consecuencias de la acción de los venenos sobre el organismo son muy variadas y se relacionan de manera directa con la composición de estos. Pueden afectar de manera exclusiva a un órgano determinado o un sistema, pero lo más habitual, es que tengan impacto sobre varias dianas de manera simultánea. Por lo común, se pueden clasificar en las siguientes categorías:

- **Neurotóxicos:** actúan sobre el sistema nervioso, tanto a nivel central como periférico. Inhiben alteran gravemente las funciones, generando síntomas como náuseas, mareos,

vértigos, irritabilidad, euforia, descoordinación de movimientos, alteraciones de la memoria y/o del comportamiento, etc. Entre estas moléculas se encuentran la tetrodotoxina, batracotoxinas, bungarotoxinas, conotoxinas, etc (ISTAS: Neurotóxicos - Risctox, n.d.).

- Hemotóxicos: son producidos principalmente por los venenos de serpiente, con componentes que afectan a células sanguíneas, como los hematíes entre otros, así como a los factores de coagulación, generando alteraciones muy relevantes en la homeostasia del organismo (Diccionario Médico, n.d.).
- Citotóxicos: son aquellos que actúan a nivel de tejidos, ocasionando destrucción de las estructuras celulares (Enclave de ciencia, n.d.). Originan manifestaciones en el lugar donde se produce la mordedura y sus zonas circundantes, siendo más severas, la gangrena o la necrosis. Este efecto es usual en aquellas especies que usan la mordedura como método de inoculación de sus venenos, entre ellas múltiples especies de serpientes o lagartos (Lozano y Zúñiga, 2019).

1.3) Vías de exposición a los venenos

Los animales venenosos se pueden clasificar también en función de los mecanismos a partir de los cuáles liberan sus venenos. Difieren notablemente entre sí, y a veces son únicos de determinadas especies, aunque pueden agruparse de manera general según la vía.

1.3.1) Picadura: Se explica cómo el proceso de introducción en la piel del apéndice de un animal, generalmente localizado en la parte distal del abdomen, con un fin fundamentalmente defensivo (Pastrana et al., 2003). Entre los apéndices podemos distinguir, a su vez, entre aguijón y otros apéndices variados como, por ejemplo, los espolones queratinizados presentes en las extremidades traseras de ornitorrinco (Ligabue-Braun, 2017), o espinas punzantes localizadas en los erizos marinos entre otros (Arnold y Barish, 2020).

El aguijón se define como un órgano o parte del cuerpo puntiaguda con capacidad para clavarse, enlazado en algunos casos con glándulas de acumulación y producción de veneno, empleándose como medio de inyección. Se ubica en la parte trasera del animal, y en caso de que exista una cola, en una zona cercana a ella. Está presente en artrópodos como las avispas, abejas o alacranes. Existen casos también en el mundo marino, como es el caso de las rayas, donde solo dos familias lo presentan (Marine Species Identification Portal, nd). Entre las especies con otros tipos de apéndice destaca una especie de la clase *Mammalia*,

como *Ornithorhynchus anatinus*, cuyo apéndice, son los espolones queratinizados presentes en sus patas traseras, comunicados a su vez con sus glándulas crurales, encargadas de la producción del veneno, formando en conjunto el denominado sistema crural (Ramos-Doval, 2020).

1.3.2) Mordedura: Aparece cuando la lesión cutánea es originada por apéndices localizados en la zona cefálica, normalmente son utilizados con fines agresivos (Pastrana et al., 2003).

Es el método utilizado por todos los arácnidos, donde es posible destacar *Latrodectus tredecimguttatus*, también conocida como viuda negra europea, o a las tarántulas. El mecanismo consiste en el uso de sus colmillos para inyectar el veneno, generando una lesión punzante, pudiendo observar generalmente marcas en la zona afectada. En general, presentan un alto riesgo para el ser humano por la elevada capacidad tóxica que poseen (Pastrana et al, 2003). Otro de los grupos más numerosos que usa este método para inoculación del veneno, son las serpientes que suponen un problema de salud pública en países tropicales y subtropicales, principalmente por desatención, ya que existen antídotos bastante eficaces (Organización Mundial de la Salud, n.d.). Son incluidos en esta categoría dos géneros de lagartos, *Heloderma* y *Varanus*, con una dentadura capaz de hacer fluir el veneno desde las glándulas mandibulares al aferrarse fuertemente, generando una herida cutánea a través de la cuál penetra el tóxico (Arnold y Barish, 2020).

1.3.3) Piel: la piel de los anfibios constituye una capa de un bajo grosor, con una elevada humedad. Está equipada con una serie de glándulas dividida en mucosas que ayudan a mantener la piel húmeda y las venenosas, con capacidad de segregar veneno. Este suele ser irritante para los depredadores e incluso letal tras la ingestión para otros animales (Field-Cortazares, 2011).

1.3.4) Sin contacto directo: es poco común, estando presente en algunas especies pertenecientes al género *Naja*, conocidas como cobras escupidoras, que tienen capacidad de expulsar su veneno sin contacto físico con su presa. Muchos factores intervienen en el lanzamiento del veneno, como la presión de expulsión, o las diferencias en la morfología de sus colmillos respecto a las que no poseen esta capacidad (Young et al, 2004).

1.4) Coloración y aspecto corporal

Dentro de la interacción presa-depredador, otro elemento importante en la defensa es la capacidad de detección que tenga el depredador de su presa. En este aspecto, influyen muchos componentes de manera sinérgica, desde la capacidad de movimiento y la velocidad a la que se

ejecuta, características de la visión del depredador, hasta la coloración del animal y como ésta es percibida por el depredador o la presa (Stevens, 2007).

Más concretamente, sobre la coloración y su disposición, en todo el reino animal se puede observar una amplia variedad de ambos elementos y distintas estrategias en su combinación, con el fin de adaptarse a las necesidades de cada animal. De una manera amplia, se pueden considerar dos estrategias principales relacionadas y, en principio, opuestas entre sí: el camuflaje y el aposematismo.

1.4.1) Camuflaje

El camuflaje óptico se basa en evitar ser detectado por el depredador, aumentando así las probabilidades de supervivencia. Tradicionalmente, se ha considerado como la habilidad de mimetizarse con el entorno circundante mediante varios métodos como la coloración disruptiva, consistente en ocultar el contorno corporal utilizando patrones de coloración similares a los del ambiente que les rodea, siendo más efectivos mientras más semejantes sean los patrones al entorno (Stevens, 2007).

Igualmente, es común el uso de las denominadas “*dazzle markings*”, donde se conjugan coloraciones y patrones muy llamativos, que hipotéticamente se consideran efectivas al dificultar las estimaciones de velocidad y la predicción de hacia dónde debe dirigir el ataque el depredador. No obstante, hoy en día, son necesarios más estudios sobre este aspecto (Fig. 2) (Stevens, 2007).

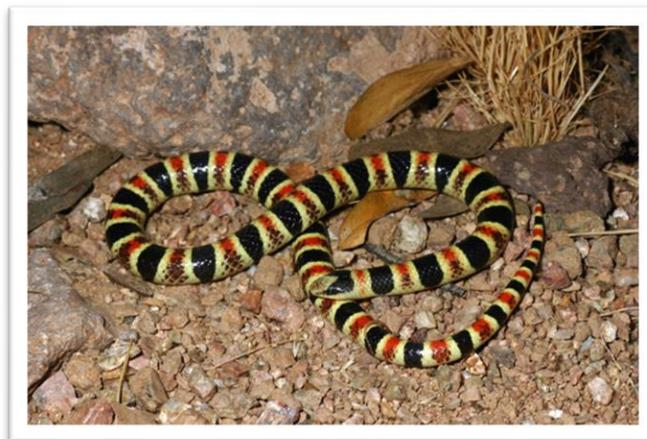


Figura 2: Dazzle markings, que dificultan el ataque de depredadores. Fuente: NY Times

Existen varias clasificaciones sobre el camuflaje, uno de ellos, los divide en dos grupos,

a) Según la estrategia usada:

- Mimesis críptica: aquello que se imita es un elemento muy abundante en el entorno que rodea al imitador como pueden ser hojas, rocas, palos, etc (Fig. 3) (Toledo and Haddad, 2009).
- Mimesis fanérica: el modelo a imitar es un elemento escaso en el entorno, como materia fecal de otros animales (Fig. 4) (Toledo and Haddad, 2009).



Figura 3. *Megophrys nasuta*, también denominada rana hoja por su aspecto y coloración muy similar al de este elemento, muy presente en su medio de vida.
Fuente: AcercaCiencia



Figura 4: *Cyclosa ginnaga*, es una especie perteneciente a los arácnidos que adopta un aspecto similar al del excremento de un ave, para su camuflaje (Liu et al. 2014)

b) Imitación de individuos:

- Mimetismo batesiano: los imitadores adoptan aspectos similares a especies venenosas y desagradables para los depredadores, aumentando así su probabilidad de supervivencia (Fig. 5) (Toledo and Haddad, 2009). Otro ejemplo interesante, ocurre en anfibios, donde ejemplares de *Allobates*, sin capacidad tóxica imitan la apariencia de especies de *Epipedobates*, siendo estas portadoras de moléculas tóxicas en su veneno (Darst et al, 2006).
- Mimetismo broweriano o automimetismo: dentro de una misma especie con individuos de distinta palatabilidad para los depredadores, los que son más apetecibles, imitan las características de los menos apetecibles o las partes más vulnerables son imitadas simulando otras más fuertes, para aumentar la probabilidad de supervivencia (Fig. 6) (Toledo and Haddad, 2009).



Figura 5. A la izquierda una especie venenosa como la serpiente coral, a la derecha, la denominada falsa serpiente coral, sin toxicidad, imitando su aspecto (Menéndez, 2014)



Figura 6. *Strymon melinus* presenta una falsa cabeza en la zona inferior de las alas, que le permite desviar los ataques. Fuente: NaturalistaCO

c) “Countershading”: es una táctica donde se adquiere distinta coloración entre la zona superior, de tono más oscuro, y la parte inferior de tonalidad más clara, lo que se combina a menudo con la coloración disruptiva, variando la apariencia corporal del animal o la ocultación mediante el aprovechamiento de luces y sombras (Fig. 7) (Donohue et al, 2020).



Figura 7: La distinta coloración entre la parte dorsal y ventral, facilita el camuflaje en el medio. Fuente: CienciaToday

1.4.2) Aposematismo

Es una táctica de objetivo opuesto al camuflaje, ya que pretende, mediante señales llamativas o adaptaciones, generar alerta en los depredadores al reflejar la presencia de

mecanismos de toxicidad o sabores desagradables. Estas señales poseen un componente acromático y otro cromático, que en general se considera más relevante, ya que facilita el aprendizaje de los depredadores, y aporta un mayor contraste en entornos heterogéneos. Estas señales pueden distribuirse por todo el cuerpo y estar siempre visibles, o pueden situarse en determinadas partes y ser mostradas únicamente cuando sea necesario (Toledo and Haddad, 2009).

Es conveniente resaltar, que la presencia de patrones, coloración y otros tipos de señales de advertencia no están orientadas únicamente a la función defensiva, sino que dependen de muchos factores como la reproducción del animal, donde estas señales les permiten destacar frente a sus posibles competidores, por ejemplo (Toledo and Haddad, 2009).

Otros rasgos importantes son la distancia o la movilidad del animal, y como estos pueden alterar las propiedades de los patrones presentes en los animales. En algunos casos, se observa que el mismo individuo combina el camuflaje con el aposematismo, como estrategias conjuntas, siendo en la cercanía o cuando están inmóviles cuando son percibidos fácilmente mediante sus señales de advertencia para los depredadores, y en largas distancias o en movimiento cuando se genera un efecto de camuflaje totalmente contrario que les hace pasar desapercibidos (Stevens, 2007).

Todos estos aspectos dependen también de las propiedades visuales propias de los depredadores, como son la capacidad de ver luz UV en el caso de las aves o la visión nocturna, que se deben tener en cuenta, ocasionando la aparición de los denominados “imitadores no perfectos” que, a nuestros ojos, no son muy similares a los modelos que intentan simular, bien por la combinación de varios modelos a los que imitar o porque poseen una toxicidad muy alta que les aporta una gran capacidad defensiva frente a los ataques (Stevens, 2007).

El uso del color en el reino animal supone, por tanto, uno de los componentes más importantes en el amplio abanico de posibilidades que presentan las especies para su protección frente a sus depredadores. Por ello, el análisis en mayor profundidad de como estos pueden ser utilizados y las combinaciones con otras estrategias, como la posesión de moléculas capaces de producir efectos tóxicos sobre el organismo con el fin de obtener un beneficio, además de cómo se distribuyen ambos factores entre las clases, nos otorga conocimientos, que pueden ser de gran utilidad, entre otros, en la prevención de envenenamientos, un problema de salud pública a nivel mundial cada año.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar la relación existente entre la coloración animal y la capacidad tóxica que presentan, mediante la revisión de los estudios realizados en múltiples especies. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Conocer cómo se distribuye el veneno y como se relaciona con la coloración en las clases del reino animal.
- Conocer usos clínicos actuales y potenciales de los venenos presentes en especies animales

3. METODOLOGÍA

En esta revisión bibliográfica se han tomado como fuente principalmente artículos, páginas web, revistas científicas, así como algunos libros. El intervalo de años que se establece para la selección de artículos transcurre desde 2012 hasta la actualidad, sin embargo, con el fin de obtener información completa sobre algunos aspectos, se incluyen documentos de mayor antigüedad.

Para la recopilación de la información más general se han usado numerosas bases de datos como Google Académico, ScienceDirect, Royal Society o PubMed, mediante el uso de palabras clave como “veneno”, “aposematismo” o “coloración”.

Posteriormente se hace una búsqueda más exhaustiva en estas mismas bases de datos, en función de las especies animales que se incluyen en la revisión, a través de palabras clave solas y combinados como “*Dendrobatidae*”, “*Pitohui*”, “*Hapalochlaena*”, “*salamandra*”, “*Epipedobates*”, etc. Se selecciona la información que es más adecuada para la revisión desde el punto de vista del color, como aquella que incluye la comparación de aspectos de especies del mismo género, junto a estudios de toxicidad con el fin de intentar demostrar la relación de ambos factores.

En cuanto a la información específica de las toxinas se usan palabras clave como “*batracotoxina*”, “*pumiliotoxina*”, “*tetrodotoxina*”, “*mecanismo de acción*”, “*usos clínicos*” solas y en combinación.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Son múltiples las especies con capacidad venenosa acompañada de aspectos coloreados de manera simultánea para indicar esta condición. Sin embargo, las especies venenosas no se reparten de manera equitativa entre las clases de animales existentes. De entre todas las clases y especies de animales existentes, se han seleccionado las más significativas en base a los objetivos del presente trabajo.

4.1) Aves

Solo son conocidos tres géneros de especies que poseen veneno: *Pitohui*, *Ifrita*, y *Colluricincla*, con especies endémicas de la zona africana, principalmente Nueva Guinea y también de Australia. De entre ellas, destaca *Pitohui*.

4.1.1) Coloración, morfología y distribución

Pitohui es un género atrayente por su aspecto llamativo y como este puede sufrir variaciones entre especies del género, pudiendo percibir así la posesión de compuestos defensivos. Se compone de seis especies: *P. dichrous*, *P. cristatus*, *P. ferrugineus*, *P. incertus*, *P. kirhocephalus* y *P. nigrescens* (Dumbacher et al, 2008).

Entre todas las especies destaca *P. dichrous*, conocida como “Pitohui encapuchado” (Fig. 8), debido a la presencia de una tonalidad azabache brillante en la zona de la cabeza a modo de capucha, además de la parte exterior de las alas y la cola, que combina a su vez con una coloración anaranjada en prácticamente la totalidad del tronco que adopta un tono más amarillento en la parte inferior. Su aspecto bicolor lo hace fácilmente identificable por potenciales depredadores.



Figura 8 : *Pitohui dichrous* o pitohui encapuchado.
Fuente: Macaulay Library, Frédéric PELSY

Del resto de especies, destaca *P. kirhocephalus*, con algunas sus subespecies capaces de adoptar aspectos similares al Pitohui encapuchado, a modo de mimetismo mulleriano, siendo imitada la especie con mayores niveles de veneno por la que posee una menor capacidad defensiva.

4.1.2) Veneno

1) Origen, localización y clasificación

La procedencia de las moléculas venenosas sugiere en principio varias líneas de estudio. Sin embargo, los resultados obtenidos demuestran, casi con toda seguridad, que estas son secuestradas a través de unos artrópodos poseedores de batracotoxina (BTX) que forman parte de la dieta de estas aves (Dumbacher et al, 2009).

Respecto a su composición, el análisis de algunos ejemplares reveló la presencia de un alcaloide principal, la homobatrachotoxina, presente en mayor cantidad frente a otras variantes como la BTX o la batrachotoxina A (Fig. 9) (Ligabue-Braun y Carlini, 2015).

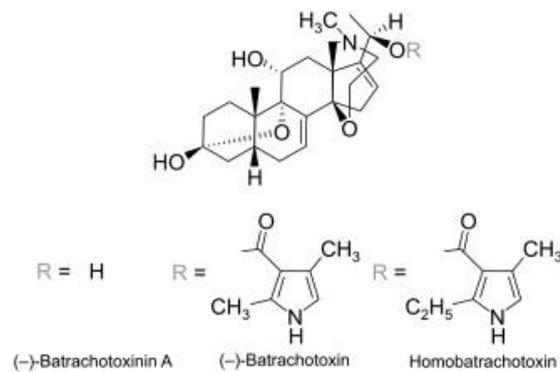


Figura 9 : Alcaloides detectados en el veneno del género Pitohui (Ligabue y Carlini, 2015)

Los mayores niveles se sitúan a nivel de la piel y plumas, es decir, zonas donde es más accesible para depredadores como culebras o pitones, además de algunos ectoparásitos. En otros tejidos como el hígado, el corazón o el músculo esquelético, se encuentra BTX, aunque en menor cantidad que en las zonas externas. Así, se demuestra que estos ejemplares son insensibles al efecto de la molécula, ya que todos estos tejidos contienen potenciales dianas en las cuáles ejercer su efecto (Dumbacher et al, 2009).

2) Mecanismo de acción y efecto

BTX actúa de manera selectiva sobre los canales de sodio dependientes de voltaje de células musculares y nerviosas, con un efecto cardiotoxico y neurotóxico. Sin embargo, los niveles

presentes en estos individuos dan lugar únicamente a síntomas locales como hormigueo, ardor, estornudos o náuseas (Ligabue-Braun y Carlini, 2015).

4.2) Reptiles

Es uno de los más numerosos, agrupándose todos los individuos venenosos en un clado denominado *Toxicofera*, determinado por la presencia de glándulas de producción y almacenamiento de veneno. Este a su vez, se divide en tres subórdenes: *Serpentes* con individuos que no presentan patas como cobras o víboras, *Anguimorpha* donde se incluyen especies de lagartos o el monstruo de Gila e *Iguania* (camaleones, iguanas o dragones). Esta característica se relaciona estrechamente con la importancia clínica: a nivel negativo debido al elevado número de episodios graves en humanos que generan anualmente, pero al mismo tiempo, de manera positiva, ya que son la fuente principal de algunos medicamentos ampliamente utilizados (Reeder et al, 2015).

En el suborden de las serpientes, se estima que existen unas 3000 especies distintas, de las cuáles se considera aproximadamente que un 20% poseen sustancias tóxicas (Zavala et al, n.d.). Sin embargo, la capacidad de producir efectos graves es un aspecto multifactorial, incluyendo el tamaño, la capacidad de producción de veneno o el mecanismo de acción de este.

Es común la coloración verdosa o parda, generada mediante dos mecanismos, la reflexión y la dispersión de la luz a nivel celular y tisular, y la absorción de la luz por parte de los pigmentos presentes en las células dérmicas (Olsson et al, 2013). Se consideran una serie de características que permiten suponer la presencia de veneno, como la forma triangular de la cabeza, la presencia de colmillos, las pupilas verticales (Mordeduras de serpiente - Manual MSD, 2021) o la combinación distintas tonalidades fácilmente visibles como formas geométricas o patrones (Stevens, 2007).

4.2.1) Coloración, morfología y distribución

Naja es un género de serpientes venenosas que abarca unas 20 especies distribuidas a nivel mundial incluidas en la familia *Elapidae*. Destacan entre todas ellas, aquellas que habitan en el continente africano y asiático, ya que cada año generan un elevado número de episodios graves en humanos por la elevada potencia de su veneno (Panagides et al, 2017).

Uno de los elementos que caracterizan a *Naja*, es la capacidad que han desarrollado alguna de sus especies para propulsar su veneno, siendo englobadas en las denominadas como “cobras escupidoras”. Junto a esto, la alta toxicidad de sus moléculas y la aparición de una capucha en la que muchos ejemplares presentan combinaciones de colores vistosas a modo

de aposematismo, completan sus armas defensivas frente a depredadores. En primer lugar, se descubre que las serpientes de este género provienen de un antepasado común que era de coloración homogénea y sin capucha, y que tenía una capacidad tóxica calificada como moderada (Panagides et al., 2017).

En la confrontación entre especies de africanas, se obtiene que las que poseen venenos con mayor potencia tóxica suelen presentar capuchas con marcas y coloración visibles fácilmente (Panagides et al, 2017).

- *N. katiensis* (Fig. 10) presenta en prácticamente la totalidad de su cuerpo un tono rojizo oscuro y poco vivo, que combina con el anaranjado de una parte pequeña de su capucha, por lo que se cataloga como moderadamente conspicua. *N. pallida escarlata* (Fig. 11), sin embargo, presenta una coloración inversa, un tono más cobrizo muy brillante que contrasta con una zona más oscura situada en la zona de la capucha, lo que la hace más fácilmente perceptible a simple vista. Entre ambas especies, será *N. pallida escarlata*, la que posee mayor capacidad tóxica, corroborando así la correlación positiva de ambos factores (Panagides et al, 2017).



Figura 10 : *Naja katiensis*, moderadamente conspicua.
Fuente: The Reptile Database



Figura 11 : *Naja pallida escarlata*. Fuente: The Reptile Database

En contraposición, los estudios de especies de asiáticas escupidoras muestran que no hay una diferencia significativa en la toxicidad de aquellas que están marcadas aposemáticamente, respecto a las de apariencia homogénea y poco destacada. La única excepción surge en dos especies: *N. philippinensis* (Fig. 12) con un color oscuro y uniforme con menor potencia tóxica a nivel celular que *N. siamensis* (Fig. 13) que conjuga el color

blanco de su zona ventral con el negro de la zona dorsal, siendo la que dispone de moléculas más citotóxicas en su veneno (Panagides et al, 2017).



Figura 12: *Naja philippinensis*. Fuente: Flickr



Figura 13: *Naja siamensis*. Fuente: The Reptile Database

4.2.2) Veneno

1) Localización y clasificación

Generalmente, los venenos de serpientes están formados por un elevado número de moléculas complejas, siendo mayoritariamente péptidos y proteínas. Entre estos, dos de los componentes más relevantes en el veneno del género *Elapidae*, serán las denominadas como toxinas de tres dedos y fosfolipasas A2 (PLA2) (O'Brien et al, 2018), presentes en muchos otros géneros relacionados, con funciones diversas.

2) Mecanismo de acción y efectos

PLA2 es una enzima presente en altas cantidades en el veneno de las serpientes, participando en la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, degradando sus bicapas (Hiu and Yap, 2020). Las variaciones en su estructura y por ello, en su lugar de acción y los receptores con los que interacciona genera variantes con acciones tóxicas distintas:

- Neurotoxicidad central, tanto a nivel presináptico como postsináptico, donde son captadas rápidamente por las células motoneuronales interaccionando entre otras con la calmodulina, encargada de regulación del calcio, como punto de partida de la activación de cascadas de señalización. De esta manera, se inhibe la neurotransmisión muscular presináptica desembocando en parálisis muscular generalizadas (Pražnikar et al, 2009).
- Miotoxicidad a nivel local o sistémico, que se combina con la inhibición de la agregación plaquetaria, la hemólisis, la actividad anticoagulante o la inducción de edemas que algunas variantes pueden ocasionar, desembocan en fenómenos hemorrágicos graves, que originan la muerte en algunos casos (Hiu and Yap, 2020).

- Citotoxicidad o muerte celular, debido a la alteración de la fluidez de las membranas celulares, aumentando de manera considerable su permeabilidad (Hiu and Yap, 2020).

Las toxinas de tres dedos (3FTX) aisladas, son igualmente capaces de interactuar en distintas localizaciones. Algunas isoformas, actúan al igual que PLA2 sobre las membranas celulares, siendo capaces de incrustarse en su estructura produciendo desorganización, con un marcado efecto citotóxico. Las de mayor afinidad por células específicas del sistema muscular o del sistema nervioso causan neurotoxicidad y cardiotoxicidad (O'Brien et al, 2018).

El envenenamiento por la mordedura de las cobras del género *Naja*, debido a la heterogeneidad de la composición molecular del veneno, ocasiona síntomas de elevada relevancia clínica. A nivel local, es común la aparición de necrosis en las zonas circundantes al lugar de la mordedura, que suele evolucionar hacia lesiones edematosas. Si el cuadro continúa agravándose, aparecen progresivamente efectos sistémicos que se reflejan en parálisis muscular afectando a músculos faciales alterando el habla, acompañado de trastornos respiratorios (Lozano y Zúñiga, 2019).

Los episodios de envenenamientos más graves, clasificados como grado III, provocan trastornos neurológicos, de la coagulación, destrucción de eritrocitos, descomposición del tejido muscular, insuficiencia respiratoria, etc. (Lozano y Zúñiga, 2019).

4.2.3) Potenciales usos clínicos

Pese a que muchos mecanismos de acción son aún desconocidos, y necesitan un análisis en mayor profundidad, potencialmente, la acción citotóxica de PLA2, puede utilizarse en la terapia contra el cáncer. Detiene el ciclo celular y facilita la apoptosis, disminuyendo la probabilidad de supervivencia de las células cancerosas evitando así su proliferación y extensión. Sin embargo, en la actualidad, aún no se ha podido utilizar, ya que no se ha podido determinar el nivel de selectividad con receptores de células sanas y tumorales, y los efectos adversos que pudieran generarse. Asimismo, el efecto anticoagulante que han mostrado algunas isoformas, se antojan prometedoras frente a una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cáncer como es el tromboembolismo venoso (Hiu y Yap, 2020).

4.3) Anfibios

Está compuesta por tres órdenes, de los cuáles, vamos a hacer referencia a dos únicamente: *Anura* y *Caudata*. El primero de ellos, se caracteriza por la ausencia de cola en el

estado adulto e incluye a lo que comúnmente se conoce como ranas, mientras que Caudata engloba individuos caracterizados por la posesión de cola en el estado adulto, siendo sus principales representantes las salamandras.

En su mayoría portan glándulas productoras de veneno en la piel, no obstante, son pocas las que tienen capacidad de producir efectos graves. Son la clase de mayor variación en cuanto a gama de colores y patrones en su piel, presentando colores que van desde rojo o amarillo, hasta azul y otros tonos altamente llamativos. Es habitual incluso, la combinación de colores formando distintos patrones que generan un mayor impacto visual de los diseños. Es posible igualmente, encontrar especies con una coloración que pasa más desapercibida al ojo humano como es el caso de *Incilius alvarius*, conocido también como sapo bufo por su uso en rituales, con tonos aceitunados.

Dendrobatidae

Es una familia de anfibios anuros, conocida popularmente como ranas dardo venenosas, debido al uso de su veneno por parte de las tribus indias para impregnar la punta de las flechas que lanzaban mediante cerbatanas. En esta familia se incluyen unas 200 especies que son características principalmente de la parte sur y centro del continente americano.

4.3.1) Coloración, morfología y distribución

Sobre los colores que presentan, podemos señalar como rasgo característico que permite su distinción frente a otras especies, una coloración uniforme por todo el cuerpo con ausencia de patrones o combinación de estas coloraciones, además de que no se ve afectados por cambios en las condiciones ambientales como la temperatura o la luz. La gama de colores y tonalidades es amplia y varía significativamente entre los individuos, pudiendo encontrar coloraciones verdes, amarillas, naranjas, rojas, azules, etc. Su distribución es muy limitada y solo se encuentran en pequeñas áreas de la costa del Pacífico en Colombia y en las proximidades de algunos ríos del país.

1) Género *Epipedobates*

Se han realizado estudios sobre el aposematismo, relacionando los niveles de toxicidad que presentan y su coloración, teniendo en cuenta tres especies: *E. parvulus*, *E. bilinguis* y *E. hahneli*.

La especie *E. parvulus* presenta una coloración base negra, con pequeñas, pero cuantiosas manchas rojas en el dorso además de la parte ventral y extremidades donde se aprecian rayas de color azul, en contraste con la coloración oscura de base. Está clasificada como moderadamente conspicua y como la que posee mayores niveles de toxicidad (Fig. 14). Por su parte, *E. bilinguis* (Fig. 15) se clasifica como la especie más fácilmente detectable, presentando características de coloración similar a la especie anterior, pero con una distribución más amplia de manchas rojas en el dorso y variando principalmente en pequeñas manchas de color amarillo situadas al inicio de las extremidades anteriores y posteriores. Sin embargo, por los niveles de moléculas tóxicas que posee se clasifica como especie de toxicidad moderada (Darst et al, 2006).



Figura 14: *Epipedobates parvulus*. Fuente: Amphibia Web



Figura 15: *Epipedobates bilinguis*. Fuente: Anfibios del Ecuador

La última especie incluida en el estudio, *E. hahneli* (Fig. 16), se clasifica en función de su apariencia como moderadamente conspicua puesto que solo muestra tonos amarillos en forma de dos largas líneas que recorren su cuerpo, contrastando con el color negro. De la misma manera, en cuanto a su toxicidad es clasificada como moderadamente tóxica (Darst et al, 2006).



Figura 16: *Epipedobates hahneli*. Fuente: La ciencia y sus demonios

Una vez realizada la clasificación de las tres especies, según los factores de los que pretendemos demostrar la relación, se investiga como de eficaz es el uso de las señales de advertencia frente a los probables depredadores, en este caso, las aves. Los resultados muestran que la velocidad de aprendizaje está principalmente vinculada a los niveles de toxicidad, ya que cuando estos son elevados, hacen al individuo poco apetecible. La conspicuidad será irrelevante en este aspecto. De igual modo, la capacidad de evitar a los depredadores, considerándose este como el elemento primordial en la defensa, muestra estar fuertemente conectada a la presencia de coloración y patrones llamativos, siendo asociados por parte de los depredadores a presas poco agradables en sabor (Darst et al, 2006).

Se puede concluir, que la combinación de toxicidad elevada con aposematismo moderado o viceversa, son estrategias igualmente efectivas para evitar el ataque de los depredadores.

2) Género *Dendrobates*

Es el segundo de los géneros en el que se ha examinado la correlación entre ambos factores mencionados anteriormente, pero en este caso teniendo en cuenta dos especies: *D. plumilio* y *D. granuliferus*. Por una parte, se analizan individuos de la especie *D. plumilio*, caracterizada por su polimorfismo ya que tiene la habilidad de presentar un catálogo de colores muy amplio (Fig. 17) (Maan y Cummings, 2012).

Las más usuales son denominadas cotidianamente como “blue jeans”, por su coloración anaranjada dispuesta en la parte dorsal mezclada con tonalidad azul en las extremidades, tanto traseras como delanteras con trazas negras. Asimismo, adopta numerosos aspectos con colores que varían desde verdes, azules hasta rojizos, presentando incluso manchas oscuras en combinación en algunos casos.

Pese a que antiguos estudios, afirmaban que la variación de ambos factores eran independientes, estando determinada la toxicidad por la localización geográfica y la coloración por la genética, se demuestra que los niveles de veneno medidos según la toxicidad en ratones, se correlacionan positivamente con las coloraciones presentes en las poblaciones de esta especie, de manera más concreta, en función del nivel de brillo, independientemente de las diferencias de los sistemas visuales de los depredadores (Maan y Cummings, 2012).

Tomando a las aves como depredadores más relevantes y teniendo en cuenta sus características visuales específicas se corrobora que realizan una selección bastante exacta de sus presas, en función de sus señales de advertencia (Maan y Cummings, 2012).



Figura 17: Individuos de *Dendrobates Plumilio*, con amplia gama de colores en su piel. Fuente: Bgreenproject

Sin embargo, indagando sobre la relación entre ambos factores, en otra especie perteneciente a la misma familia, como es *D. granuliferus*, se demuestran resultados contrarios. Ahora, el aspecto más habitual es una coloración anaranjada y granular en la parte superior, contrastando con una coloración turquesa en su parte inferior (Fig. 18), generando una mezcla que es fácilmente perceptible al ojo de los depredadores. Otros casos menos habituales son la combinación de tonalidades rojizas, verdes o amarillentas (Fig. 19)

Aunque se podría predecir en primera instancia que existiera una correlación positiva como ocurre en otros casos similares, los ensayos de toxicidad indican que individuos con una coloración verde o amarilla, considerando estos, tonos menos vistosos, presentan una toxicidad superior que individuos de coloración rojiza, siendo esta una tonalidad más fácilmente detectable en el entorno (Wang, 2011).



Figura 18: Ejemplar de *D. granuliferus* con tonos rojizos en su parte dorsal, los considerados más fácilmente visibles. Fuente: Wiki Reino Animalia



Figura 19: Variedad en coloraciones y tonos en ejemplares de *Dendrobates granuliferus*.
Fuente: CRARC

3) Género *Phyllobates*

Una de las especies más importantes de la familia, es *Phyllobates terribilis* (Fig. 20), denominada también “rana dardo dorada” y considerada probablemente el ser vivo de mayor toxicidad a nivel mundial.



Figura 20: Ejemplar de *Phyllobates Terribilis*. Fuente: WikiFaunia

Sus individuos presentan un tamaño de aproximadamente 40 mm, pudiendo distinguirse ambos sexos, ya que la hembra madura alcanza dimensiones algo mayores que el macho. La piel presenta un aspecto fino en la mayoría del cuerpo y va adoptando un aspecto más rugoso en las zonas cercanas a las extremidades, siendo notable sobre todo en las extremidades traseras (Alvarez y Wiley, 2011).

4.3.2) Veneno

1) Origen

La capacidad tóxica deriva de la presencia de alcaloides en su piel relacionada con la alimentación, ya que, evolutivamente, las especies de *Dendrobatidae* se han especializado en el consumo de artrópodos de pequeño tamaño, como hormigas, escarabajos o ácaros, portadores de alcaloides. De manera simultánea a este hecho, han surgido modificaciones

morfológicas en sus órganos como cambios en la lengua o reducción de la dentadura, que facilitan el consumo de altas cantidades de este tipo de presas (Santos et al, 2016).

Este hecho se ha constatado mediante la detección de alcaloides semejantes en los artrópodos incluidos en su dieta y el estudio de individuos criados en cautividad, que presentan menores niveles de estos compuestos. Aun así, aparecen algunas excepciones que abren la posibilidad de un origen distinto de algunas sustancias químicas también presentes, como plantas o microorganismos. Los alcaloides provenientes de la dieta son absorbidos pasivamente en diversos tejidos, entre ellos, el intestino, y tras superar los distintos mecanismos defensivos que pueden presentar, ya sean membranas como primera línea o proteínas, se unifican y son movilizados por el torrente sanguíneo hasta glándulas dérmicas, mediante transportadores. En general, estas moléculas son almacenadas sin sufrir modificaciones. Sin embargo, determinadas especies de la familia, si poseen capacidad de realizar algunos cambios, como hidroxilaciones, a través de diversos complejos enzimáticos (Santos et al, 2016).

Se relaciona la capacidad tóxica también con el sexo, ya que las hembras suelen presentar mayor cantidad de alcaloides y aunque el motivo debe estudiarse más a fondo, se sugiere que puede ser debido a diferencias farmacocinéticas, preferencias distintas en cuanto a dieta o la propia fisiología. Por otra parte, es relevante el fenómeno de auto resistencia que se produce y que es poco común en el reino animal. La principal teoría, indica que es debido a cambios en aminoácidos relevantes en las proteínas diana de canales iónicos de sodio (Santos et al, 2016).

2) Localización y clasificación

Son muchos los alcaloides que impregnan la piel de estos anfibios, algunos de ellos de manera residual y sobre otros tantos es necesario ampliar el nivel de conocimiento que se posee actualmente. Estos alcaloides se clasifican en las siguientes clases: batracotoxinas, histrionicotoxinas, indolizidinas, clase pumiliotoxina-A y sus subclases alopumiliotoxina y homopumiliotoxina, decahidroquinolinas, gefirotaxinas, piperidinas 2,6-disustituidas, pirrolidinas 2,5-disustituidas, piridil-piperidinas, alcaloides de indol, azatriciclododecenos y alcaloides de amidina (Daly et al, 1987).

Tabla 1: Distribución de BTX y PTX en la familia Dendrobatidae (Daly et al, 1987).

DENDROBATIDAE	Batracotoxina (BTX)	Pumiliotoxina (PTX)
Género <i>Epipedobates</i>	-	+
Género <i>Dendrobates</i>	-	+
Género <i>Phylllobates</i>	+	+

3) Mecanismo de acción y efectos

BTX

Es la molécula con mayor toxicidad entre todas las presentes en los venenos de estos anfibios. Se acumula en las glándulas dérmicas de ejemplares únicamente del género *Phylllobates*, con niveles variables, siendo *P. terribillis* la que presenta una mayor concentración del compuesto, motivo por el cual se considera uno de los animales más peligrosos a nivel mundial, como se menciona anteriormente.

BTX posee caras hidrofílicas e hidrofóbicas: la de mayor afinidad por los residuos hidrofóbicos interacciona con aquellos aminoácidos que se localizan en el poro interno a modo de recubrimiento, mientras que la cara hidrofílica contribuye al cambio de permeabilidad frente a los iones, interactuando con algunos aminoácidos hidrofílicos que componen la subunidad alfa de los canales de Na^+ dependientes de voltaje (Du et al, 2011). Más específicamente, se une al sitio 2 del receptor, en el que se unen también otras toxinas liposolubles. Estos canales iónicos juegan un papel primordial en la generación y propagación de los potenciales de acción en células excitables a nivel muscular, nervioso, etc. La acción de BTX supone una regulación positiva, por su acción agonista (Catterall et al, 2005), originando una mayor activación del canal, mediante la sinergia de los siguientes mecanismos (Fig. 21).

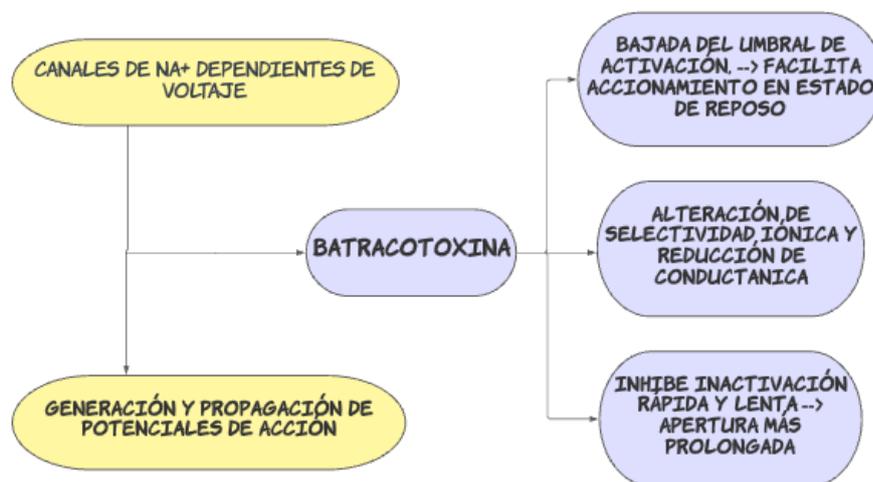


Figura 21: Diagrama del mecanismo de acción de BTX. Fuente: Elaboración propia a partir de (Wang y Wang, 2017)

La apertura sostenida del canal, al desplazar los potenciales de membrana hacia valores más negativos, es decir, en dirección hiperpolarizante, además de inducir corrientes que impiden la inactivación, produce en última instancia una activación sostenida a causa del

bloqueo irreversible, que imposibilita la creación y transmisión del impulso nervioso a las células excitables presentes en los tejidos (Wang y Wang, 2017).

Cuando se produce la intoxicación, se producen alteraciones en múltiples sistemas del organismo, desde el nervioso o cardíaco hasta el muscular, desembocando en síntomas relacionados, que comienzan con convulsiones para finalmente producir parálisis generalizada y la muerte, habitualmente por parada cardiorrespiratoria (Wang et al, 2007).

Actualmente no existen antídotos. Sin embargo, los estudios sobre posibles tratamientos se encaminan al uso de sustancias que contrarresten los efectos neurotóxicos y cardiotoxicos (Andrés y Martí, 2006).

Pumiliotoxina o PTX

Se encuentra presente en alta proporción en las especies de *Dendrobatidae*, con una mayor distribución entre los géneros que la componen, que la toxina anterior. Existen dos análogos con pequeñas diferencias a nivel estructural en la cadena lateral, generando variación en su actividad: pumiliotoxina A (PTX-A) (Fig. 22), que carece de grupo 7-hidroxilo, y pumiliotoxina B (PTX-B) (Fig. 23), que presenta dos grupos hidroxilo, siendo la primera menos activa (Daly et al, 1988).

Ambos compuestos comparten diana con BTX, ya que actúan de manera selectiva sobre los canales de Na⁺ voltajes dependientes mediante mecanismos distintos, originando potentes efectos cardiotónicos al aumentar fuerza y tasas de contracción, acompañado de mionía dificultando la relajación muscular (Daly et al, 1985).

PTX-B es capaz de inhibir de manera no competitiva la ATPasa dependiente de calcio del retículo sarcoplásmico (Tamburini et al, 1982), y actúa sobre los iones calcio, aumentando la liberación de los que se encuentran almacenados, aumentando así la potencia en la contracción muscular e impidiendo el regreso de aquellos ya liberados, incrementando su duración (Smith y Jones, 2004).

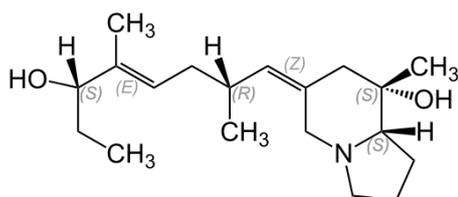


Figura 22: Pumiliotoxina A. Fuente: Wikipedia

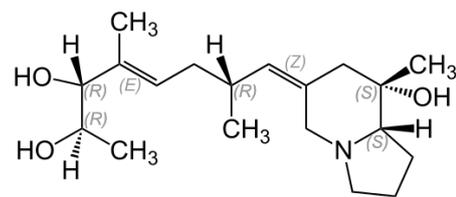


Figura 23: Pumiliotoxina B. Fuente: Wikipedia

Estudios con cobayas para demostrar las diferencias de sus efectos en relación con los cambios estructurales que presentan, reflejan que PTX-B tiene un efecto positivo sobre la contractibilidad y la frecuencia de contracción auricular, mientras que PTX-A actúa

principalmente sobre la fuerza de contracción y de manera residual sobre la frecuencia (Vandendriessche et al, 2008).

Una de las excepciones entre los distintos análogos de esta toxina, es Pumiliotoxina 215-D (PTX-215D) (Fig. 24), que, a diferencia de las dos principales, presenta un radical distinto en la cadena lateral, evitando así la actividad moduladora positiva de los canales de sodio. Por ello, la molécula presenta una actividad antagonista a las anteriores actuando como cardiodepresora. (Vandendriessche et al, 2008).

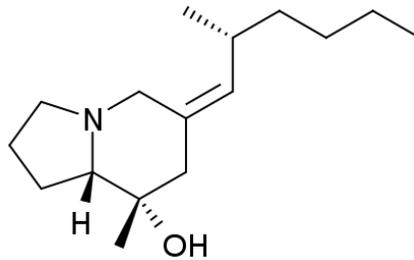


Figura 24: Pumiliotoxina 215-D. Fuente: Wikipedia

4.3.3) Potenciales usos clínicos

Como se detalla anteriormente, la molécula produce una apertura sostenida del canal y evita su inactivación durante un período más prolongado que en la situación fisiológica. Es por ello, que se ha utilizado en el estudio del efecto en algunos síndromes cardíacos, de antiarrítmicos de la clase Ic, como la flecainida o la propafenona (Wang et al, 2013). Esta clase, presenta una mayor afinidad por el estado activo y debido a la rápida inactivación que sufre el canal, las posibilidades de análisis eran muy limitada.

Salamandridae

4.3.1) Coloración, morfología y distribución

La familia está formada por múltiples especies de anfibios caudados, siendo muchas de ellas venenosas. Centramos la revisión en cuatro especies pertenecientes al género *Salamandra*, con coloración relevante y conocidas como “salamandras de fuego”: salamandra común (*S. salamandra*), la salamandra de fuego del Cercano Oriente (*S. infraimmaculata*), la salamandra de fuego de Córcega (*S. corsica*), y salamandra de fuego del norte de África (*S. algira*) (Lüddecke et al, 2018).

El aspecto de estas cuatro especies es bastante similar, ya que principalmente se diferencian en la distribución de sus individuos a nivel mundial. Presentan una coloración mayoritariamente negra en toda su figura, con estructuras a modo de manchas

prácticamente ovaladas con una coloración amarilla, generando un contraste que las hace bastante notables en el medio circundante (Fig. 25).



Figura 25: Combinación de colores presentes en un ejemplar. Fuente: Ynet Español

De manera hipotética, se han considerado como un ejemplo de aposematismo en el reino, debido a la correlación entre apariencia llamativa y presencia de compuestos tóxicos (Lüddecke et al, 2018).

Sin embargo, las otras dos especies que componen la familia, conocidas como salamandras alpinas, presentan una coloración totalmente negra y nada vistosa, de manera totalmente antónima a las anteriores, pese a que también disponen de alcaloides con toxicidad en sus glándulas de secreción capacidad defensiva química. Otra hipótesis sugiere que el contraste de colores de las salamandras de fuego intenta imitar a otros anfibios altamente peligrosos, por la elevada concentración de compuestos tóxicos que presentan en el organismo, a modo de mimetismo batesiano, como estrategia de defensa frente a potenciales depredadores (Lüddecke et al, 2018).

En cuanto a la distribución de estas especies, se localizan individuos en prácticamente todo el mundo, siendo la salamandra común (*S. salamandra*) la que habita en bosques caducifolios de alta húmeda de la Península Ibérica, así como el resto del continente europeo (Libro Rojo de anfibios y reptiles, n.d.). Se encuentran ejemplares de otras especies en Asia o en el continente africano.

4.3.2) Veneno

1) Localización y clasificación

La piel de la salamandra contiene tres tipos de glándulas distribuidas por toda su superficie, siendo las glándulas granulares o venenosas las encargadas del almacenamiento y secreción del veneno. Se localizan principalmente en la zona dorsal y se acumulan en la glándula paratiroidea localizada entre el ojo y el hombro del animal, donde existe una

mayor concentración. Conjuntamente también se localiza veneno a nivel de hígado y los testículos de adultos (Lüddecke et al, 2018).

Los mecanismos de protección se basan primeramente en la adopción de posturas que les permiten resaltar la presencia de glándulas venenosas, inclinando la cabeza hacia abajo. Posteriormente, si no se ha conseguido disuadir al depredador se activan los mecanismos de secreción, mediados por la contracción de la musculatura de la espalda, generando una capa que recubre toda su superficie. De manera excepcional, en situaciones que supongan un alto estrés, los compuestos tóxicos pueden ser propulsados a distancia (Lüddecke et al, 2018).

En cuanto a su composición, la gran mayoría de moléculas presentes pertenecen a los alcaloides esteroides, y de manera exclusiva son denominados como samandarinas (SAM) (Fig. 26).

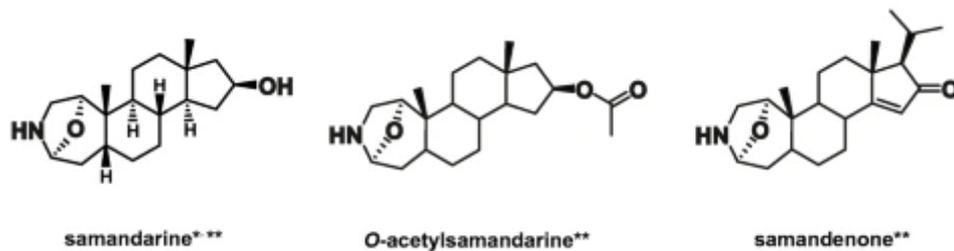


Figura 26: Principales moléculas integrantes del veneno (Lüddecke et al, 2018)

En las salamandras amarillas-negras se encuentran mayores niveles de O-acetilsamandarina, aunque las concentraciones de todos los componentes del veneno sufren variaciones entre especies, estaciones o etapas vitales como el estado larvario (Lüddecke et al, 2018).

Otros componentes importantes de la defensa química son el colesterol y alguno de sus ésteres, implicados en la biosíntesis de los SAMs como precursores, así como algunas indolalquilaminas (Lüddecke et al, 2018).

2) Mecanismo de acción y efectos

Los estudios realizados con otros ejemplares de anfibios, reptiles o vertebrados como ratones y conejos mediante la inyección por vía parenteral de cantidades variables de SAM, constata un potente efecto neurotóxico. Los animales de menor tamaño sufren fuertes convulsiones que derivan en una parálisis respiratoria prolongada que, habitualmente, genera la muerte. Especies de mayor tamaño toleran dosis más elevadas, aunque también sufren efectos, como convulsiones con torsión del cuerpo en algunas serpientes o paradas respiratoria letales en mamíferos como conejos o ratones. Sin embargo, pese a ser

moléculas de muy alta toxicidad, las concentraciones presentes en la piel de las salamandras no generan efectos graves por contacto externo (Lüddecke et al, 2018).

Destacable es también, que los adultos son inmunes a los efectos del veneno, mientras que si afecta a los individuos en estado larvario.

4.3.3) Potenciales usos clínicos

Debido a los sucesos presenciados en otros animales, se indagó en su potencial farmacológico, descubriendo un efecto hipertensor que, sin embargo, iba acompañado de numerosos efectos secundarios que hacían inviable su uso terapéutico. Asimismo, se analizó la potente capacidad analgésica de los SAMs, pero se descartó de la misma manera este potencial uso, debido al estrecho margen terapéutico (von Byern et al, 2017).

4.4) Animales acuáticos

El mundo marino es actualmente uno de los territorios menos explorados a nivel mundial debido a las extremas condiciones que presenta. Múltiples especies con coloración llamativa presentan venenos potentes y potencialmente peligrosos para el ser humano, entre ellas, podemos mencionar el género *Hapalochlaena*, denominados comúnmente como “pulpos de anillos azules” haciendo alusión a su aspecto, las babosas marinas o algunos crustáceos, cuya apariencia peculiar nos advierte de su riesgo.

No todas las especies venenosas, presentarán como estrategia defensiva complementaria el uso de señales de advertencia, a modo de aposematismo. Por ello, se exponen únicamente ejemplos que demuestren una correlación positiva entre la capacidad tóxica o la cantidad presente de veneno y la coloración conspicua que se puede observar.

Hapalochlaena

4.4.1) Coloración, morfología y distribución

Es un género con hábitat principalmente en el océano Pacífico, conocido popularmente como “pulpos de anillos azules”. Mayoritariamente, muestran un aspecto difícilmente perceptible por su habilidad de camuflaje con el entorno, sin embargo, en situaciones de potencial peligro, posee la capacidad de mostrar unos 60 anillos con un tono azul brillante, que es perceptible para los potenciales depredadores a nivel acuático, advirtiendo de la presencia de moléculas tóxicas con función defensiva.

Este aspecto se genera mediante la liberación de cromatóforos pigmentados a través de la acción de músculos conectados a los compartimentos donde se almacenan, generando una coloración marrón en prácticamente la totalidad de la superficie, que difiere considerablemente del azul resplandeciente que forma parte de los anillos (Fig. 27) (Mäthger et al, 2012).



Figura 27: A la izquierda, la capacidad de camuflaje dificulta la visión del ejemplar. A la derecha, se muestra la coloración aposemática, fácilmente perceptible. Fuente: Artes de Pesca

4.4.2) Veneno

1) Origen

En cuanto al origen de la presencia de TTX en los tejidos de *Hapalochlaena* a diferencia de otras especies de octópodos, no existen evidencias claras. Se ha descartado la producción endógena, y tampoco ha sido analizado profundamente un origen dietético o un origen bacteriano por cepas productoras de la toxina que pudieran estar presentes en el organismo (Whitelaw et al, 2019).

2) Localización y clasificación

Se ha constatado la habilidad para el secuestro de elevados niveles de tetrodotoxina (TTX) (Fig. 28) en tejidos no relacionados con la producción de sustancias venenosas, variando su cuantía entre especies, pero siendo reservorio común en todas, la glándula salival posterior, encargada de impregnar la saliva con esta sustancia para poder ser inyectada mediante la mordedura en situaciones de peligro. Son los únicos octópodos conocidos hoy en día, con capacidad de producir la muerte de grandes vertebrados, incluido el ser humano (Whitelaw et al, 2019).

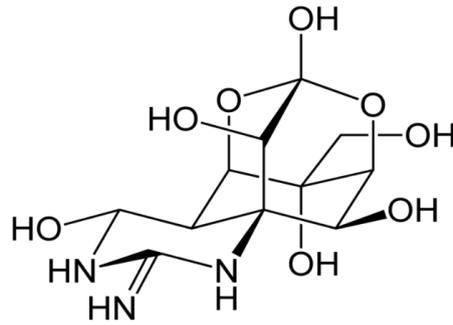


Figura 28 : Tetrodotoxina, molécula presente en el veneno de los pulpos del género *Hapalochlaena*. Fuente: Wikipedia

3) Mecanismo de acción y efectos

Los canales de sodio voltaje dependiente son la diana de la TTX una vez es inyectada en el organismo, al igual que ocurre con las moléculas presentes en otros venenos, como la BTX mencionada anteriormente. A diferencia de la anterior, su lugar de unión es el sitio 1 del receptor, donde se unen además otras toxinas capaces de bloquear de manera reversible el poro (Nieto et al, 2012), impidiendo cuando el canal continúa abierto, la entrada de más iones Na^+ (Fig. 29) (Onetti, 2005).

Son necesarias distintas concentraciones de TTX para bloquear a los distintos subtipos, existiendo los que se califican como resistentes a la acción de TTX ($\text{Na}_v 1.5$, $\text{Na}_v 1.8$ y $\text{Na}_v 1.9$) ($\text{EC}_{50} = 40\text{-}60 \text{ mM}$, según el subtipo), que requieren concentraciones mayores, y cuya afectación genera patologías cardíacas asociadas al ritmo cardíaco como síndrome QT largo o fibrilación auricular, pudiendo también estar implicados en fenómenos relacionados con la nocicepción, ya que son los principales canales iónicos encargados de transmitir la información del dolor hasta niveles centrales (Catterall et al, 2005).

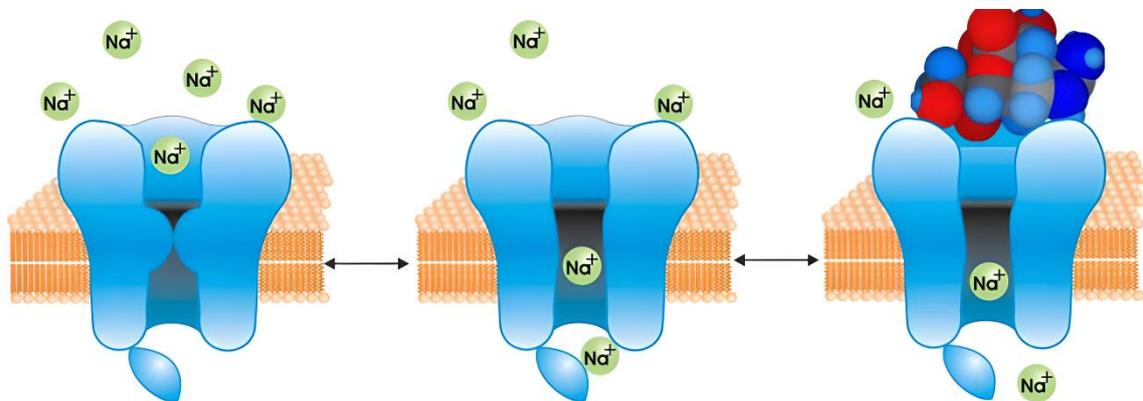


Figura 29: TTX posee selectividad por el estado abierto del canal, y se une a él impidiendo el paso de iones Na^+ (Onetti, 2005)

Por otro lado, las catalogadas como subunidades sensibles a la acción de TTX, cuyo bloqueo se produce con concentraciones nanomolares, es decir, significativamente más bajas (EC= 1-25 nM). Estas subunidades se relacionan igualmente con el inicio y propagación de los potenciales de acción en tejidos de todo el organismo, desde el sistema nervioso central, hasta células excitables del músculo cardíaco o los cardiomiocitos encargados de la contractilidad del músculo cardíaco (Catterall et al, 2005).

Los efectos que produce el envenenamiento por TTX, van a ser, por tanto, muy amplios, ya que dependerá mayoritariamente de las isoformas de canales de Na⁺ voltajes dependientes, expresadas en cada tejido (Nieto et al., 2012). La gravedad del cuadro clínico que se origina se puede clasificar de manera resumida en cuatro grados (Fig. 30) (Libro electrónico de Toxicología clínica, n.d.) :

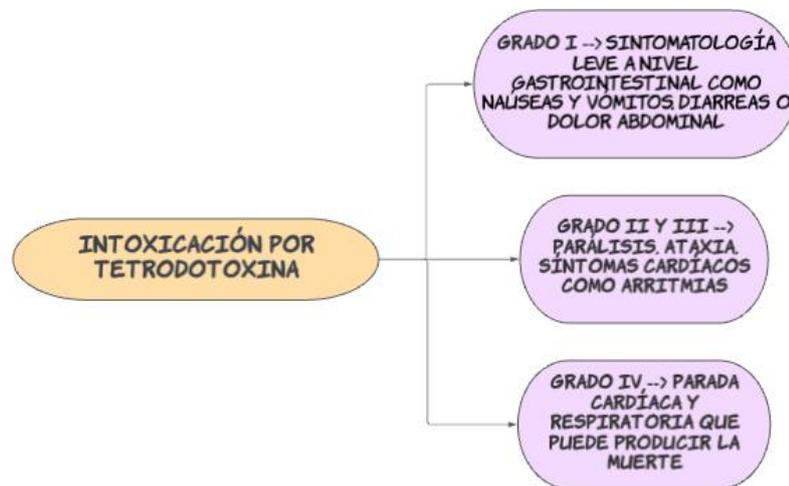


Figura 30 : Grados de gravedad del cuadro clínico de la intoxicación por TTX. Elaboración propia a partir de Libro electrónico de Toxicología clínica

4.4.3) Potenciales usos clínicos

La desregulación y la sobreexpresión de determinados subtipos de canales de sodio voltaje dependientes, está directamente implicada en los procesos nociceptivos causantes del dolor patológico, por lo tanto, la búsqueda y estudio de moléculas y derivados con capacidad inhibitoria selectiva de estos, entre ellas TTX, abre una puerta al uso en la terapéutica. Actualmente se han realizado ensayos preclínicos en animales sobre los efectos de la molécula en el dolor agudo, inflamatorio o neuropático y tres ensayos clínicos en humanos sobre la eficacia de TTX en el alivio del dolor grave oncológico con éxito en el 50% de los pacientes incluidos en el estudio (Nieto et al, 2012).

4.5) Presente y futuro del uso clínico del veneno

La indagación sobre las propiedades de sus moléculas ha permitido el abordaje de posibles usos en la terapéutica de algunas enfermedades con gran número de afectados entre la población, por ejemplo:

-Patologías del sistema cardiovascular: es uno de los ejemplos más conocidos, ya que mediante el uso del teprótido, compuesto químico presente en el veneno de una serpiente, se dio lugar a una familia de antihipertensivos ampliamente utilizados en la actualidad como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno o IECAs. Otros compuestos usados actualmente son Tirofiban, antiagregante plaquetario proveniente del veneno de *Echis carinatus* o Eptifibatida, derivado de una molécula presente en el veneno de la serpiente *Sistrurus miliarius barbouri* (Lazarovici et al, 2019).

-Diabetes: tras el descubrimiento de los tratamientos tradicionales, se recurre al mundo animal para la búsqueda de nuevas terapias, entre ellas el uso de péptidos implicados en la regulación de los niveles de glucemia como el GLP-1 o péptido similar a glucagón. Este compuesto fue hallado en el veneno de *Ornithorhynchus anatinus* y en *Heloderma suspectum*. Del mismo modo se hallan, insulinas con mejores propiedades que las usadas hasta el momento en el veneno de *Conus geographus* y bloqueadores de los canales de K⁺ como hanatoxinas, alternativas a las sulfonilureas, en *Grammostola rosea* (Robinson y Safavi-Hemami, 2017).

-Terapéutica del dolor: presente en el veneno del pez globo y en de algunos octópodos, la tetrodotoxina es utilizada para el estudio de la transmisión del impulso nervioso e incluida en la fórmula de algunos medicamentos analgésicos y antiinflamatorios. Por otra parte, destaca Ziconicotide, desarrollado a partir de una molécula presente en el veneno de *Conus magus*, usado a nivel hospitalario para tratar el dolor grave crónico (Vademecum, 2015).

Sin embargo, actualmente existen una inmensa cantidad de compuestos bioactivos en vía de estudio como mastoparan-L, principio activo presente en el veneno de la avispa *Vespula lewisii*, con resultados prometedores en su actividad antimicrobiana en líneas animales (Silva et al, 2020) o Hadrurina, un péptido del escorpión *Hadrurus aztecus* con capacidad potencial en el tratamiento de infecciones clínicamente relevantes como las producidas por *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae* (Nasr et al, 2013).

5. CONCLUSIONES

- El veneno se distribuye ampliamente en numerosas especies del reino animal, sin embargo, se pueden clasificar las clases *Reptilia* y *Amphibia*, como aquellas que poseen un mayor número de individuos con capacidad química para su defensa, siendo por ello, las que han sido más estudiadas en la actualidad. Aparecen especies de manera más limitada en el resto de las clases, así como, en el medio acuático.

- La presencia de coloración es abundante y altamente variable entre especies, apareciendo en forma de combinaciones de tonalidades o como patrones. Forma parte de las estrategias defensivas utilizadas frente a potenciales depredadores, bien en forma de mimetismo intentando pasar desapercibidos, o de manera aposemática, advirtiendo de la presencia de defensa química con señales de advertencia fácilmente perceptibles.

- La relación entre señales de advertencia y presencia de compuestos venenosos defensivos, ha sido demostrada en la mayoría de las especies analizadas, sin embargo, existen otras, donde no ha sido posible demostrar hoy en día la correlación positiva de ambos factores. Por lo tanto, no se puede confirmar de manera inequívoca la teoría del aposematismo.

- El estudio de las moléculas presentes en los venenos animales, ha permitido el abordaje de muchos ámbitos, siendo uno de los más relevantes, el descubrimiento de nuevos tratamientos de patologías tanto ampliamente estudiadas como poco exploradas hasta el momento, como el dolor

6. BIBLIOGRAFÍA

AcercaCiencia [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en:

<https://www.acercaciencia.com/>

Alvarez M, Wiley M, 2011. "Phyllobates terribilis". Animal Diversity Web [en línea] [Consultado en junio 2022]. Disponible en: https://animaldiversity.org/accounts/Phyllobates_terribilis/

Amphibia web [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en:

https://amphibiaweb.org/cgi/amphib_query?where-genus=Ameerega&where-species=parvula&account=ecuador

Anadón M, Capó MA, Uroz MV, Nogal M, López AM. Toxinología clínica, alimentaria y ambiental. 1ª ed. Madrid: Editorial Complutense, Madrid; 2006

Anfibios del Ecuador [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en:

<https://bioweb.bio/faunaweb/amphibiaweb/FichaEspecie/Ameerega%20bilinguis>

Artes de Pesca [en línea] [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://tintorero-wwwartesdepesca.blogspot.com/2016/02/articulo-de-interes.html>

Bgreenproject [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en:

<https://bgreenproject.wordpress.com/>

Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International Union of Pharmacology. XLVII.

Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Sodium Channels.

Pharmacological Reviews 2005; 57(4): 397–409.

CienciaToday [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://cienciatoday.com>

Costa Rica Amphibian Research Center [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en:

<https://cramphibian.com/>

Daly JW, Mcneal E, Gusovsky F, Ito F, Overman LE. Pumiliotoxin alkaloids: relationship of cardiotoxic activity to sodium channel activity and phosphatidylinositol turnover. J Med Chem 1988; 31(2): 477-480.

Daly JW, Mcneal ET, Overman LE, Ellison DH. A new class of cardiotoxic agents: structure-activity correlations for natural and synthetic analogues of the alkaloid A new class of A new class of cardiotoxic agents: structure-activity correlations for natural and synthetic analogues of the alkaloid pumiliotoxin B (8-hydroxy-8-methyl-6-alkylidene-1-azabicyclo[4.3.0]nonanes). J Med Chem 1985; 28(4): 482-486.

Daly JW, Myers CW, Whittaker N. Further classification of skin alkaloids from neotropical poison frogs (*Dendrobatidae*), with a general survey of toxic/noxious substances in the amphibia. *Toxicon* 1987; 25 (10): 1023–1095.

Darst CR, Cummings ME, Cannatella DC. A mechanism for diversity in warning signals: Conspicuousness versus toxicity in poison frogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(15): 5852–5857.

Diccionario Médico. n.d. [en línea]. [Consultado en junio 2022]. Disponible en: https://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php?title=Hemotoxina

Donohue CG, Hemmi JM, Kelley JL. Countershading enhances camouflage by reducing prey contrast. *Proc. R. Soc.* 2020; 287.

Du Y, Garden DP, Wang L, Zhorov BS, Dong K. Identification of New Batrachotoxin-sensing Residues in Segment IIIS6 of the Sodium Channel. *J Biol Chem*. 2011; 286(15): 13151–13160.

Dumbacher JP, Deiner K, Thompson L, Fleischer RC. Phylogeny of the avian genus *Pitohui* and the evolution of toxicity in birds. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 2008; 49(3): 774–781.

Dumbacher JP, Menon GK, Daly JW. Skin as a Toxin Storage Organ in the Endemic New Guinean Genus *Pitohui*. *Auk*. 2009; 126(3): 520–530.

Field-Cortazares J. Envenenamiento por Contacto Directo con Ranas Venenosas. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2011; 28: 38–42.

Flickr [en línea] [Consultado en junio 2022]. Disponible en: https://www.flickr.com/photos/markus_oulehla/35121592835

Gobierno de España. ISTAS: Neurotóxicos - Risctox. n.d [en línea] [Consultado en mayo 2022] Disponible en: <https://risctox.istas.net/index.asp?idpagina=611>

Gobierno de España. Libro Rojo de anfibios y reptiles. n.d [en línea]. [Consultado en abril 2022] Disponible en: https://www.miteco.gob.es/es/biodiversidad/temas/inventarios-nacionales/inventario-especies-terrestres/inventario-nacional-de-biodiversidad/ieet_anfib_reptl_LR_indice.aspx.

Gobierno de Navarra. Libro electrónico de Toxicología clínica - ALIMENTOS. n.d [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Otras+publicaciones/Libro+electronico+de+Toxicologia/

Hiu JJ, Yap MKK. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: Phospholipase A2 and L-amino acid oxidase. *Biochemical Society Transactions*. 2020; 48(2): 719-731.

La Ciencia y sus Demonios [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en:

<https://lacienciaysusdemonios.com/tag/epipedobates-hahneli/>

Lazarovici P, Marcinkiewicz C, Lelkes PI. From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (5): 303.

Ligabue-Braun R, Carlini CR. Poisonous birds: A timely review. *Toxicon*. 2015; 99: 102–8.

Ligabue-Braun R. Venom Use in Mammals: Evolutionary Aspects. En: Malhotra, A. (eds) *Evolution of Venomous Animals and Their Toxins*. Toxinology. Springer, Dordrecht. 2017: 235–257.

Liu MH, Blamires SJ, Liao CP, Tso IM. Evidence of bird dropping masquerading by a spider to avoid predators. *Sci Rep*. 2014; 4: 5058.

Lozano Z, Zúñiga I. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la mordedura de serpientes en México. 2019.

Lüddecke T, Schulz S, Steinfartz S, Vences M. A salamander's toxic arsenal: review of skin poison diversity and function in true salamanders, genus *Salamandra*. *Sci Nat*. 2018; 105.

Maan ME, Cummings ME. Poison frog colors are honest signals of toxicity, particularly for bird predators. *American Naturalist*. 2012; 179(1).

Macaulay Library [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en:

<https://macaulaylibrary.org/asset/206167861>

Mäthger LM, Bell GRR, Kuzirian AM, Allen JJ, Hanlon RT. How does the blue-ringed octopus (*Hapalochlaena lunulata*) flash its blue rings?. *J Exp Bio*. 2012; 215(51): 3752–3757.

Menéndez, JA. Ser daltónico para ver más. Hipótesis para explicar las ventajas evolutivas de ser daltónico. *Digital Csic*. 2014

Arnold T, Barish R. Manual MSD versión para público general Mordedura de lagarto - Traumatismos y envenenamientos. 2020 [en línea] [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/traumatismos-y-envenenamientos/mordeduras-y-picaduras/mordedura-de-lagarto>.

Merck Sharp & Dohme. Manual MSD versión para público general. Mordeduras de serpiente 2021. [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en: [//www.msdmanuals.com/es-es/hogar/breve-informaci%C3%B3n-lesiones-y-envenenamiento/mordeduras-y-picaduras/mordeduras-de-serpiente](http://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/breve-informaci%C3%B3n-lesiones-y-envenenamiento/mordeduras-y-picaduras/mordeduras-de-serpiente)

Arnold T, Barish R. Manual MSD versión para público general. Picadura de erizo de mar - Traumatismos y envenenamientos. 2020. [en línea] [Consultado en mayo 2022] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/traumatismos-y-envenenamientos/mordeduras-y-picaduras/picadura-de-erizo-de-mar>.

Nasr H, Hammami S, Zeghal K. Scorpion Peptides: Potential Use for New Drug Development. *Journal of Toxicology*. 2013; 2013: 958-797

Naturalis Biodiversity Center. Marine Species Identification Portal: Eagle rays - Family Myliobatidae. n.d. [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: http://species-identification.org/species.php?species_group=fnam&id=31&menuentry=groepen.

Naturalista Colombia [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://colombia.inaturalist.org/taxa/50931-Strymon-melinus>

New York Times [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2008/08/19/science/19obdazz.html>

Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MÁ, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Cendán CM. Tetrodotoxin (TTX) as a Therapeutic Agent for Pain. *Marine Drugs*. 2012; 10(2): 281-305.

O'Brien J, Lee SH, Gutiérrez JM, Shea KJ. Engineered nanoparticles bind elapid snake venom toxins and inhibit venom-induced dermonecrosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12.

Olsson M, Stuart-Fox D, Ballen C. Genetics and evolution of colour patterns in reptiles. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2013; 24 (6,7): 529-541.

Onetti CG, García E. *Fundamentos de Excitabilidad*. 2005.

Organización Mundial de la Salud. n.d [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es>.

Panagides N, Jackson TNW, Ikonopoulou MP, Arbuckle K, Pretzler R, Yang DC, et al. How the Cobra Got Its Flesh-Eating Venom: Cytotoxicity as a Defensive Innovation and Its Co-Evolution with Hooding, Aposematic Marking, and Spitting. *Toxins*. 2017; 9(3): 103.

Pastrana J, Blasco R, Erce R, Pinillos MA, Ángel M, Echeverría P. Picaduras y mordeduras de animales. ANALES Sis San Navarra. 2003; 26: 225–42.

Pražnikar ZJ, Petan T, Pungerčar J. A Neurotoxic Secretory Phospholipase A2 Induces Apoptosis in Motoneuron-like Cells. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1152: 215-224.

Ramos-Doval J. Consideraciones históricas y funcionales sobre la presencia del veneno en Mammalia. 2020

Real Academia Española y la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología. Enclave de ciencia. n.d. [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://enclavedeciencia.rae.es/citot%C3%B3xico>.

Reeder TW, Townsend TM, Mulcahy DG, Noonan BP, Wood PL, Sites JW, et al. Integrated Analyses Resolve Conflicts over Squamate Reptile Phylogeny and Reveal Unexpected Placements for Fossil Taxa. PLoS ONE. 2015; 10(3).

Robinson SD, Safavi-Hemami H. Venom peptides as pharmacological tools and therapeutics for diabetes. Neuropharmacology 2017; 127: 79–86.

Rofes J, Cuenca-Bescós G. Testing population hiatuses in the Late Pleistocene of Central Iberia: a geoarchaeological approach View project Vertebrate fossil assemblages from the Barremian of Maestrazgo Basin (Teruel, Spain) View project. 2007.

Santos JC, Tarvin RD, O'Connell LA. A Review of Chemical Defense in Poison Frogs (Dendrobatidae): Ecology, Pharmacokinetics, and Autoresistance. En: Schulte, B., Goodwin, T., Ferkin, M. (eds) Chemical Signals in Vertebrates 13. Springer, Cham. 2016: 305–337.

Schendel V, Rash LD, Jenner RA, Undheim EAB. The Diversity of Venom: The Importance of Behavior and Venom System Morphology in Understanding Its Ecology and Evolution. Toxins. 2019; 11: 666.

Silva ON, Torres MDT, Cao J, Alves ESF, Rodrigues L v., Resende JM, et al. Repurposing a peptide toxin from wasp venom into anti-infectives with dual antimicrobial and immunomodulatory properties. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117: 26936-26945.

Smith SQ, Jones TH. Tracking the cryptic pumiliotoxins. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 7841-7842.

Stevens M. Predator perception and the interrelation between different forms of protective coloration. Proc. R. Soc. 2007; 274: 1457–1464.

Tamburini R, Albuquerque EX, Daly JW, Kauffman FC. Inhibition of Calcium-Dependent ATPase from Sarcoplasmic Reticulum by a New Class of Indolizidine Alkaloids, Pumiliotoxins A, B, and 251D. *Journal of Neurochemistry*. 1982; 37: 775–780.

The Reptile Database. n.d. [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <http://reptile-database.org/>.

Toledo LF, Haddad CFB. Colors and some morphological traits as defensive mechanisms in anurans. *International Journal of Zoology*. 2009.

Vademecum. 2015 [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>

Vandendriessche T, Abdel-Mottaleb Y, Maertens C, Cuypers E, Sudau A, Nubbemeyer U, et al. Modulation of voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels by pumiliotoxin 251D: A “joint venture” alkaloid from arthropods and amphibians. *Toxicon*. 2008; 51(3): 334–344.

von Byern J, Mebs D, Heiss E, Dicke U, Wetjen O, Bakkegard K, et al. Salamanders on the bench – A biocompatibility study of salamander skin secretions in cell cultures. *Toxicon*. 2017; 135: 24–32.

Wang JJ. inversely related aposematic traits: reduced conspicuousness evolves with increased toxicity in a polymorphic poison-dart frog. *Evolution (New York)*. 2011; 65: 1637–1649.

Wang SY, Tikhonov DB, Mitchell J, Zhorov BS, Wang GK. Irreversible block of cardiac mutant Na⁺ channels by batrachotoxin. *Channels (Austin)*. 2007; 1(3): 179-188.

Wang SY, Wang GK. Single rat muscle Na⁺ channel mutation confers batrachotoxin autoresistance found in poison-dart frog *Phylllobates terribilis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114(39): 10491–10496.

Whitelaw BL, Cooke IR, Finn J, Zenger K, Strugnell JM. The evolution and origin of tetrodotoxin acquisition in the blue-ringed octopus (genus *Hapalochlaena*). *Aquat Toxicol*. 2019; 206: 114-122.

Wiki Reino Animalia [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://reinoanimalia.fandom.com/es/wiki/Rana_de_Punta_de_Flecha_Granulada

WikiFaunia [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: <https://wikifaunia.com/anfibios/dendrobates/phylllobates-terribilis/>

Ynet Español: [en línea]. [Consultado en mayo 2022]. Disponible en:

<https://www.ynetespanol.com/lifestyle/article/SJ3ilEuKP>

Young BA, Dunlap K, Koenig K, Singer M. The buccal buckle: The functional morphology of venom spitting in cobras. *J Exp Biol.* 2004; 207(20): 3483–3494.

Zavala JT, Gerardo J, Sánchez D, Trinidad J, Vega S, Ruiz Sánchez D, et al. Serpientes y reptiles de importancia médica en México. *Rev Fac Med UNAM.* 2002; 45(5): 212-219.