



Journal of the Selva Andina Research Society

ISSN: 2072-9294

ISSN: 2072-9308

Órgano oficial de la: SELVA ANDINA RESEARCH SOCIETY

Rivera-Coronado, Nileth Daysy; Pérez-Delgado, Orlando  
Actividad antifúngica *in vitro* del extracto crudo diluido del veneno de escorpión *Hadruroides charcasus* (Karsch 1879) frente a *Candida albicans*  
Journal of the Selva Andina Research Society, vol. 10, núm. 2, 2019, pp. 96-104  
Órgano oficial de la: SELVA ANDINA RESEARCH SOCIETY

DOI: <https://doi.org/10.36610/j.jsars.2019.100200096>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361362221004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org



## Actividad antifúngica *in vitro* del extracto crudo diluido del veneno de escorpión

***Hadruruoides charcasus* (Karsch 1879) frente a *Candida albicans***

**In vitro antifungal activity of the diluted crude extract of the scorpion venom**

***Hadruruoides charcasus* (Karsch 1879) against *Candida albicans***

**Rivera-Coronado Nileth Daysy<sup>1</sup>, Pérez-Delgado Orlando<sup>2\*</sup>**

### Datos del Artículo

<sup>1</sup>Universidad Señor de Sipán.  
 Facultad de Ciencias de la Salud.  
 Escuela de Estomatología.  
 Km 5 Carretera a Pimentel.  
 Chiclayo-Perú.  
 Dirección postal: 14001  
 Cel. +51934982007  
[rcoronadodaysy@crece.uss.edu.pe](mailto:rcoronadodaysy@crece.uss.edu.pe)

<sup>2</sup>Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo.  
 Facultad de Medicina.  
 Laboratorio de Microbiología.  
 Av. San Josemaría Escrivá de Balaguer 855.  
 Chiclayo-Perú.  
 Dirección postal: 14001.  
 Cel. +51985718100

**Dirección de contacto:**  
 Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo.  
 Facultad de Medicina.  
 Laboratorio de Microbiología.  
 Av. San Josemaría Escrivá de Balaguer 855.  
 Chiclayo-Perú.  
 Dirección postal: 14001.  
 Cel. +51985718100

**Orlando Pérez-Delgado**  
 E-mail address: [operezd@gmail.com](mailto:operezd@gmail.com)

### Palabras clave:

*Hadruruoides charcasus*,  
*Candida albicans*,  
 antifúngico,  
 veneno de escorpión.

***J. Selva Andina Res. Soc.***  
**2019; 10(2):96-104.**

### Historial del artículo.

Recibido febrero 2019.  
 Devuelto mayo 2019.  
 Aceptado junio 2019.  
 Disponible en línea, agosto 2019.

**Editado por:**  
***Selva Andina***  
***Research Society***

### Key words:

*Hadruruoides charcasus*,  
*Candida albicans*,  
 antifungal,  
 scorpion venom.

### Resumen

El objetivo fue evaluar la actividad antifúngica *in vitro* del extracto crudo diluido del veneno de escorpión *Hadruruoides charcasus* (Karsch 1879) frente a *Candida albicans*. Fue un estudio experimental, se emplearon 54 unidades experimentales (9 concentraciones de veneno, 2 cepas y tres repeticiones). Por estimulación eléctrica se obtuvo el veneno del escorpión. El método de dilución doble seriada se determinaron las diferentes concentraciones de 100%, 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.125%, 1.56%, 0.78%, 0.39%. Para evaluar la actividad antifúngica se empleó el método de microdilución para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Los resultados demostraron que mediante el método de microdilución que para la cepa n°1 presentó una concentración mínima inhibitoria (CMI) al 25 % del veneno crudo diluido, muy distinto fue para la cepa n° 2 no presentó CMI. Se llegó a la conclusión que los hallazgos del estudio actual demuestran que el extracto crudo diluido del veneno del escorpión *H. charcasus* posee actividad antifúngica sobre cepas de *C. albicans*, siendo posible utilizar como plantilla para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos.

© 2019. *Journal of the Selva Andina Research Society. Bolivia. Todos los derechos reservados.*

### Abstract

The objective was to evaluate the in vitro antifungal activity of the diluted crude extract of the scorpion venom *Hadruruoides charcasus* (Karsch 1879) against *Candida albicans*. It was an experimental study, 54 experimental units were used (9 poison concentrations, 2 strains and three repetitions). The venom of the scorpion was obtained by electrical stimulation. The double serial dilution method was determined at different concentrations of 100%, 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.125%, 1.56%, 0.78%, 0.39%. To evaluate the antifungal activity, the microdilution method was used to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC). The results showed that by means of the microdilution method that for the strain n ° 1 presented a minimum inhibitory concentration (MIC) to 25% of the diluted raw venom, very different was for the strain n ° 2 did not present CMI. It was concluded that the findings of the current study show that the diluted crude extract of the scorpion venom *H. charcasus* possesses antifungal activity on strains of *C. albicans*, being possible to use it as a template for the design and development of new antifungal drugs.

© 2019. *Journal of the Selva Andina Research Society. Bolivia. All rights reserved.*

## Introducción

En los últimos años hay mayor reconocimiento del importante rol que desempeñan las interacciones entre los reinos, particularmente, entre hongos y bacterias, en la cavidad oral, particularmente *Candida albicans*, se encuentran entre los hongos más importantes que colonizan la cavidad oral de los seres humanos, habiéndose reportado su participación en estos complejos biofilms orales microbianos.<sup>1</sup>

Según reportes, existe una capacidad de colonización oral por *C. albicans* (COCA) en pacientes con prótesis, que en los que no lo usan, también se ha señalado un mayor riesgo de COCA personas de edades mayores y uso de prótesis completas.<sup>2</sup> Por lo tanto, los usuarios de prótesis requieren cuidado permanente en términos de higiene, adaptación, sustitución, estas actitudes promueven la salud oral y la calidad de vida de los usuarios, reduciendo la incidencia de infecciones por *Candida*.<sup>3</sup>

Además se ha determinado una asociación estadísticamente significativa entre aislamientos de levaduras de *C. albicans* y el uso de prótesis dental ( $p <0.05$ ,  $OR=4.3$ ), teniendo como manifestaciones clínicas la candidiasis oral<sup>4</sup>, inclusive asociado a la mala higiene de las dentaduras postizas, teniendo como consecuencia una estomatitis protésica<sup>5</sup>, consecuencia debida a la levadura, que tiene capacidad de adherirse a la mucosa oral, base de la prótesis, así como la formación de biofilms, su virulencia es apoyada especialmente por el estado de resistencia de este micoorganismo.<sup>6</sup> De ahí, *C. albicans* sigue siendo una de las causas principales de candidiasis invasiva en la mayoría de los entornos clínicos, sobre todo el impacto de resistencia a medicamentos antifúngicos, esencialmente el tratamiento eficaz de pacientes infectados con *Candida*.<sup>7</sup>

Por otro lado, diversos experimentos han demostrado que el veneno del escorpión posee una amplia actividad antimicrobiana *in vitro* frente a diferentes cepas de importancia clínica, como lo reportado del escorpión africano dorado *Scorpio maurus palmatus*, posee actividad frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas, incluso *C. albicans*<sup>8</sup>, asimismo, se han aislado péptidos tales como AamP1 y AamP2 del escorpión *Androctonus amoreuxi*<sup>9</sup> y los péptidos TsAP-1 y TsAP-2 del veneno *Tityus serrulatus*<sup>10</sup> con actividad antifúngica frente a *C. albicans* al igual el veneno del escorpión brasileño *Tityus stigmurus*<sup>11</sup> y de los escorpiones mexicanos *Vaejovis punctatus* y *Vaejovis mexicanus smithi*<sup>12,13</sup> presentan una amplia actividad antimicrobiana a bajas concentraciones, inclusive péptidos como la Parabutoporina del escorpión *Parabuthus schlechteri* y el péptido Opistoporina 1 de *Opistophthalmus carinatus* con capacidad de inhibir el crecimiento de *Neurospora crassa*, *Botrytis cinerea* y *Fusarium culmorum*, y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.<sup>14</sup>

Las glándulas venenosas de los escorpiones contienen una amplia gama de moléculas biológicas activas como enzimas, lípidos, nucleótidos, aminas biogénicas, como otras moléculas desconocidas, además contienen una gran variedad de diversos péptidos con actividades biológicas, clasificándose en dos grupos principales: los péptidos de puente disulfuro (DBP) que bloquean los canales iónicos, como los canales de  $K^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{+2}$  y  $Na^+$  y los péptidos unidos por puente sobre el disulfuro (NDBP), un grupo menos abundante que los primeros, han ganado interés reciente, representan una amplia gama de actividades biológicas como el anticancerígeno potenciador de bradiquinina, actividades anti-

inflamatorias, inmunomoduladoras y antimicrobianas.<sup>15</sup>

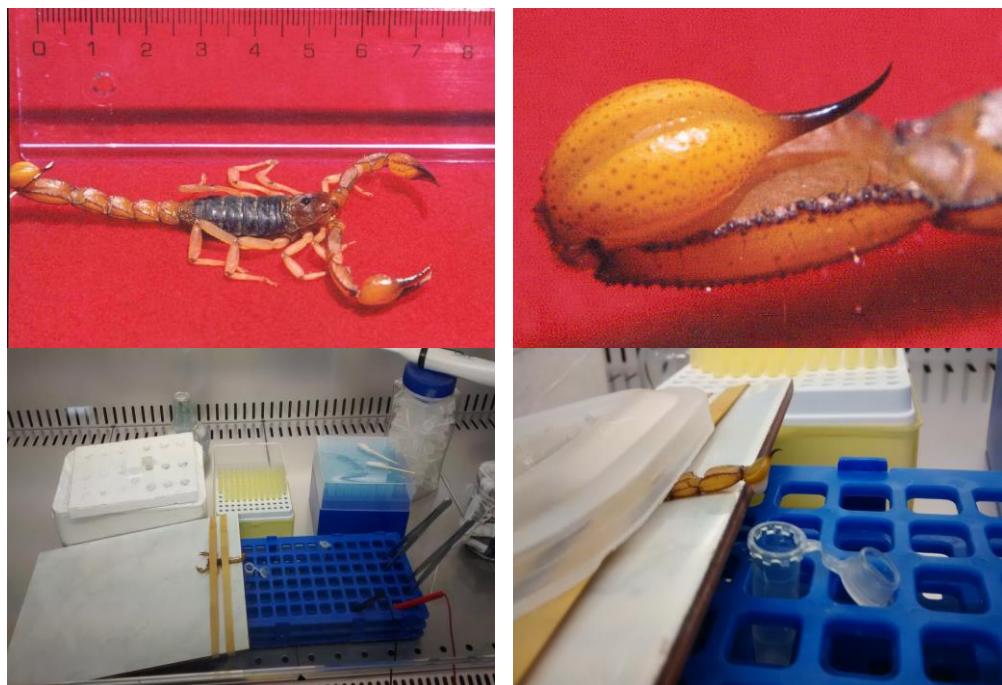
Por tal motivo el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad antifúngica *in vitro* del extracto crudo diluido del veneno de escorpión *Hadrurooides charcasus* (Karsch 1879) frente a *C. albicans*.

## Materiales y métodos

**Obtención del veneno.** Escorpiones de la especie *H. charcasus* (Fig. 1 A,B) de ambos sexos (23 hem-

bras, 17 machos), fueron colectados en cerros alejados del distrito de Chongoyape, provincia de Chilca, Departamento de Lambayeque, las especies fueron mantenidos en el laboratorio en frascos de plástico y alimentados con *Acheta domesticus* (griegos). Para su identificación se empleó la clave para géneros de escorpiones peruanos<sup>16</sup>, con orientación para la identificación de la especie y el sexo fue realizado por el Dr. José Ochoa Cámara, taxónomo y docente de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

**Figura 1 (A) Espécimen adulto de la especie *Hadrurooides charcasus*, (B) último segmento del postabdomen del espécimen denominada Telson, (C) Proceso de obtención del veneno de escorpión. (D) Aspecto lechoso del veneno de escorpión *H. charcasus***



El veneno se obtuvo por estimulación eléctrica de cada uno de los escorpiones (10 a 15  $\mu$ L por espécimen), sobre la parte dorsal y en la glándula productora de veneno<sup>17</sup>, utilizando un impulso de 23 voltios (Fig. 1 C,D). Se obtuvo un pool de veneno

(400  $\mu$ L) y posteriormente diluida con agua desionizada estéril en proporción 1:1, se centrifugó a 6000 rpm durante 5 min, el pellet fue resolubilizado con agua desionizada, las fracciones solubles fueron almacenadas en un pool a -20 °C.

*Preparación del agente antifúngico a partir del veneno crudo.* La preparación del agente antifúngico, el pool de veneno crudo soluble fue filtrado a través de una membrana Millipore de 0.22 µm, luego se realizaron ocho diluciones doble seriadas<sup>18</sup> totalizando nueve concentraciones diferentes de 100%, 50%, 25%, 12.5%, 6.25%, 3.125%, 1.56%, 0.78%, 0.39%.

*Preparación del inóculo de *Candida albicans*.* Se emplearon dos cepas proporcionadas del Laboratorio de Micología de un Hospital la región Lambayeque, Chiclayo, Perú, se preparó una suspensión de *C. albicans*, se tomaron 5 Unidades Formadoras de Colonia (UFC)  $\geq$  1 mm de diámetro procedente de cultivo agar dextrosa Sabouraud (ADS), de 24 h, CLSI<sup>18</sup>. Se suspendieron en 5 mL de caldo Sabouraud y con ayuda del espectrofotómetro (Spectrophotometer UNICO™ UV/VIS  $\lambda$  625 nm) se ajustó a una densidad óptica de 0.12 equivalente a la turbidez del tubo N° 0.5 de la escala de Mc Farland equivalente a una concentración aproximadamente de  $1-5 \times 10^6$  UFC/mL, Posteriormente se realizó una dilución 1:1000 con caldo Sabouraud glucosado, obteniéndose una concentración de  $1-5 \times 10^3$ . Esta última, es la que se empleó para sembrar en las microplacas de 96 pocillos.<sup>19</sup>

*Actividad antifúngica del veneno frente a *Candida albicans*.* Para la determinación de la actividad antifúngica se empleó el método de microdilución para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI)<sup>18</sup>, se realizaron ensayos por triplicado sembrando 50 µL del inóculo en cada pocillo, luego se repartieron 50 µL de cada dilución del veneno en cada pocillo de la microplaca, después se incubaron las microplacas a 35 °C durante 24 h. De acuerdo a orientaciones del CLSI<sup>18</sup>, los controles positivos se hicieron con el caldo más inóculo, y los controles negativos con sólo caldo. El crecimiento del control

positivo se determinó por un botón de crecimiento de  $\geq$  2 mm o una turbidez definida.

Para la visualización de los botones de crecimiento se empleó del microscopio LEICA DM500 y luego se realizó la medición a través del software LAS EZ LEICA 3.0.0.

Para determinar la relación de la actividad antifúngica del veneno de escorpión *H. charcasus* en el crecimiento de fúngico de *C. albicans*, se realizó un análisis de varianza<sup>20</sup> (ANOVA) con un nivel de significación de  $P < 0.05$ .

## Resultados

De las 9 concentraciones evaluadas se observa que la de 100 %, 50 % y 25 % no presentaron botones de crecimiento para la cepa n°1 y para la cepa n° 2, la actividad fue diferente, las concentraciones evaluadas no presentaron inhibición total del crecimiento de *C. albicans*.

En la figura 2 y 3, mediante el método de microdilución se observa que para la cepa n°1 presentó una CMI al 25 % del veneno crudo diluido, muy distinto fue para la cepa n° 2 no presentó CMI, pero tomando como referencia el botón de crecimiento del control positivo, se observa que disminuye su actividad antifúngico conforme disminuye las concentraciones del veneno.

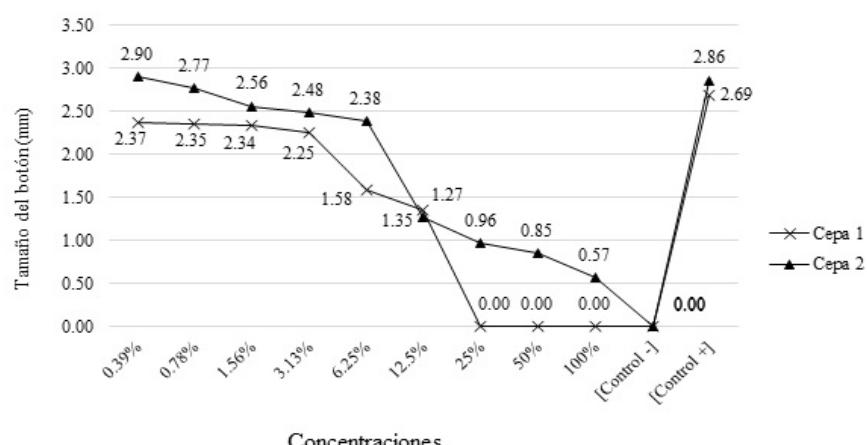
## Discusión

*C. albicans*, un organismo fúngico oportunista detectado con frecuencia en cavidad oral de niños con caries severas en primera infancia, puede presentar evolución aguda o crónica dependiendo de factores predisponentes, como estomatitis protética, queilitis angular, glositis romboidal y lengua vellosa.<sup>21,22</sup> Aunque las opciones de tratamiento son un proble-

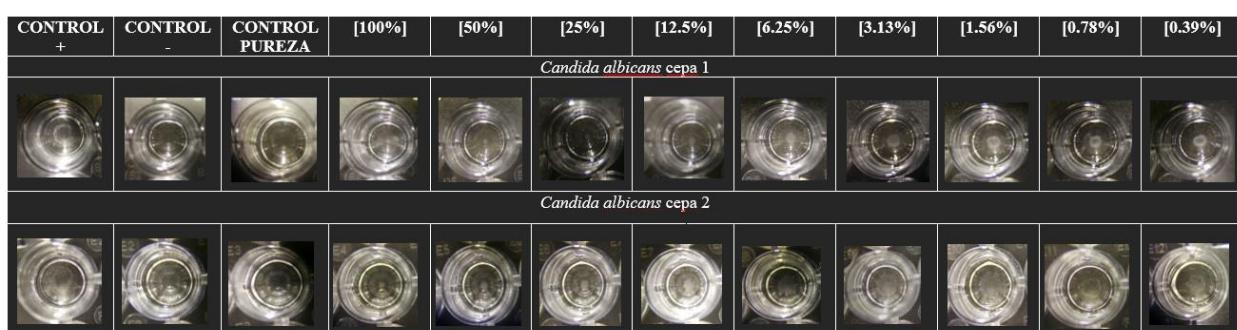
ma importante sobre todo por la toxicidad de los antifúngicos al hospedero y la resistencia que pueden ofrecer los microorganismos, frente a ello ha surgido el interés por la búsqueda de principios bioactivos a partir del veneno de arácnidos que ofrezcan mayor capacidad antimicrobiana, en la actualidad se tiene resultados que el veneno de es-

corpión contiene péptidos que exhiben propiedades antimicrobianas y que además puede retardar la propagación de células cancerosas.<sup>23,24</sup> El veneno de escorpión *H. charcasus* perteneciente a la familia Caraboctonidae<sup>16</sup>, una de las especies de escorpiones que habitan en el norte del Perú.

**Figura 2 Promedio del tamaño de los botones de crecimiento de *C. albicans* en milímetros (mm) frente a la actividad del veneno de *H. charcasus* y controles positivo y negativo**



**Figura 3 Tamaño de los botones de crecimiento de *C. albicans* frente a la actividad del veneno crudo diluido de *H. charcasus* y controles positivo y negativo.**



Nuestros resultados revelan que el veneno de escorpión de la especie *H. charcasus* presentó actividad antifúngica *in vitro* independientemente de las dos cepas evaluadas, (cepas clínicas proporcionadas de un Hospital de la región Lambayeque) que en con-

cordancia con otras especies de escorpiones árabes como *A. amoreuxi*<sup>9</sup>, *Leiurus quinquestriatus*<sup>25</sup> e incluso con actividad frente a *C. tropicalis* para el caso del escorpión *Pandinus imperator*.<sup>26</sup>

Estudios sobre la composición química del veneno de *H. charcasus* han señalado una mezcla de proteínas de diferente peso molecular, entre ellas péptidos en un rango de peso de 7-9.1 kDa.<sup>26-28</sup>

Existen escasos estudios que manifiesten sobre la actividad antifúngica de los péptidos contra las especies de *Candida*, pero se cree que el mecanismo de acción es similar a los péptidos antibacterianos, de poseer aminoácidos básicos y tener carga positiva favorecerían la interacción péptido membrana, es esencial en la actividad antifúngica de estos péptidos.<sup>29</sup>

Por tal motivo buscando corroborar la actividad antifúngica del veneno crudo diluido del escorpión *H. charcasus*, en el presente estudio mediante el método de microdilución, mostró una CMI del veneno crudo diluido y para la otra cepa no presentó una inhibición total del crecimiento, la posible razón detrás de esto, podría deberse a la inestabilidad de los péptidos presentes el veneno crudo diluido después de su obtención, tal como sucede con el péptido antimicrobiano Vejovina del veneno de *Vaejovis mexicanus* después del ordeño origina un péptido más corto y así disminuyendo su actividad antimicrobiana<sup>30</sup> o por otro lado el caso del péptido Estigmurina del veneno del escorpión *Tityus stigmurus*, considerando que la hidrofobicidad del péptido, junto con una carga neta positiva en una disposición anfipática, se considera un requisito importante para su actividad antimicrobiana<sup>31</sup>, con esto se pone de evidencia su capacidad inhibitoria, que es coincidente con venenos de escorpión de otras especies y que sin embargo trabajaron con los componentes purificados, que también reportan tener actividad antifúngica como el caso de veneno del escorpión *Chaerilus tricostatus* con el péptido Ctriporina con actividad frente a *C. albicans*.<sup>32</sup>

El veneno de los escorpiones posee componentes bioactivos frente a diferentes microorganismos (protozoarios, bacterias, hongos), además en estudios

recientes han reportado su composición química como péptidos, la mayoría no presentan puentes disulfuro, son catiónicos y exhiben una gran actividad antimicrobiana de amplio espectro contra diferentes bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, además están compuestos por aminoácidos hidrofóbicos y adicionalmente, presentan residuos catiónicos que incrementan la permeabilidad de la membranas de microorganismos gram-positivos<sup>33</sup>, así como también se manifiesta su acción frente a los hongos, algunos de estos péptidos muestran un gran alternativa para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos (antibióticos o antifúngicos) contra las infecciones de superbacterias u hongos resistentes a antimicrobianos convencionales.<sup>12,26,34,35</sup>

## Conflictos de intereses

Los autores declaramos no presentar conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Señor de Sipán, Facultad de Ciencias de la Salud, por el apoyo técnico, científico y logístico realizado a la presente investigación.

## Aspectos éticos

La aprobación de la investigación por el Comité de Ética, Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Señor de Sipán, (Chiclayo, Perú) y siguió las pautas establecidas para este comité.

**Literatura citada**

1. Montelongo Jauregui D, Lopez Ribot JL. *Candida* interactions with the oral bacterial microbiota. *J Fungi* 2018;4(4):1-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jof4040122>
2. Al Dossary OAE, Al Shamahy HA. Oral *Candida albicans* colonization in dental prosthesis patients and individuals with natural teeth, Sana'a City, Yemen. *Biomed J Sci Tech Res* 2018;11(2):8388-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.11.002072>
3. Silva NP, Borges Paluch LR, Cequeira TPS, Vila Nova MX, Costa TBA, Jacobi CCB. Prevalence of *Candida* in oral cavity of patients wearing dental prosthesis. *Mundo Saúde* 2015;39(3):325-32. DOI: [http://dx.doi.org/10.15343/0104-7809.2015\\_3903325332](http://dx.doi.org/10.15343/0104-7809.2015_3903325332)
4. Bianchi CM, Bianchi HA, Tadano T, Paula CR, Hoffmann Santos HD, Leite PD, et al. Factors related to oral candidiasis in elderly users and non-users of removable dental prostheses. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2016;58(17):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658017>
5. Nagaral S, Desai RG, Kamble V, Patil AK. Isolation of *Candida* species from the oral cavity and fingertips of complete denture wearers. *J Contemp Dent Pract* 2014;15(6):712-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1604>
6. Jovanović M, Obradović R, Pejić A, Stanišić D, Stosić N, Popović Ž. The role of *Candida albicans* on the development of stomatitis in patients wearing dentures. *Sanamed* 2018;13(2):175-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.24125/sanamed.v13i2.236>
7. Sanguinetti M, Posteraro B, Lass Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses* 2015;58(Suppl.2):2-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.1111/myc.12330>
8. Harrison PL, Abdel Rahman MA, Strong PN, Tawfik MM, Miller K. Characterization of three alpha-helical antimicrobial peptides from the venom of *Scorpio maurus palmatus*. *Toxicon* 2016;117:30-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2016.03.014>
9. Almaaytah A, Zhou M, Wang L, Chen T, Walker B, Shaw C. Antimicrobial/cytolytic peptides from the venom of the North African scorpion, *Androctonus amoreuxi*: Biochemical and functional characterization of natural peptides and a single site-substituted analog. *Peptides* 2012;35(2):291-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.03.016>
10. Guo X, Ma C, Du Q, Wei R, Wang L, Zhou M, et al. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, *Tityus serrulatus*: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. *Biochimie* 2013;95(9):1784-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.003>
11. Parente AMS, Daniele Silva A, Furtado AA, Melo MA, Lacerda AF, Queiroz M, et al. Analogs of the scorpion venom peptide stigmurin: structural assessment, toxicity, and increased antimicrobial activity. *Toxins* 2018;10(4):E161. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/toxins10040161>
12. Ramírez Carreto S, Jiménez Vargas JM, Rivas Santiago B, Corzo G, Possani LD, Becerril B, et al. Peptides from the scorpion *Vaejovis punctatus* with broad antimicrobial activity. *Peptides* 2015;73:51-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2015.08.014>
13. Pedron CN, Torres MT, Lima JADS, Silva PI, Silva FD, Oliveira VX. Novel designed VmCT1 analogs with increased antimicrobial activity. *Eur*

- J Med Chem 2017;(126):456-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.040>
14. Moerman L, Bosteels S, Noppe W, Willems J, Clynen E, Schoofs L, et al. Antibacterial and antifungal properties of alpha-helical, cationic peptides in the venom of scorpions from southern Africa. Eur J Biochem 2002;269(19):4799-810. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03177.x>
15. Tarazi S. Scorpion venom as antimicrobial peptides (AMPs): A review article. Int Arab J Antimicrob Agents 2015;5(3):1-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3823/777>
16. Francke O. Escorpiones y escorpionismo en el Perú VI, Lista de especies y claves para identificar las familias y los géneros, Rev Peru Entomol 1977;20(1): 73-6.
17. Zavaleta A. El veneno de Escorpión: bioquímica y farmacología. Boletín de Lima 1983;5(30):75-88.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard-Third Edition 2008 (28)14: 1-25. M27-A3. Recuperado a partir de: [http://clsi.org/ media/1461/m27a3\\_sample.pdf](http://clsi.org/ media/1461/m27a3_sample.pdf)
19. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal 2016;6:71-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pha.2015.11.005>
20. Álvarez Cáceres R. Estadística aplicada a las ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos. España; 2007. p. 989.
21. Xiao J, Grier A, Faustoferri RC, Alzoubi S, Gill AL, Feng C, et al. Association between oral Candida and bacteriome in children with severe ECC. J Dent Res 2018;97(13):1468-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034518790941>
22. Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Rodríguez Piñón M, Martín Biedma B, Blanco Carrión A. Candidiasis oral en el paciente mayor. Av Odontostomatol 2015;31(3):135-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852015000300004>
23. Ahmed U, Mujaddad ur-Rehman M, Khalid N, Fawad SA, Fatima A. Antibacterial activity of the venom of *Heterometrus xanthopus*. Indian J Pharmacol 2012;44(4):509-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0253-7613.99332>
24. García Gómez BI, Coronas FI, Restano Cassulini R, Rodríguez RR, Possani LD. Biochemical and molecular characterization of the venom from the Cuban scorpion *Rohpalurus juncus*. Toxicol 2011;58(1):18-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.04.011>
25. Al Asmari AK, Alamri MA, Almasoudi AS, Abbasmanthiri R, Mahfoud M. Evaluation of the *in vitro* antimicrobial activity of selected Saudi scorpion venoms tested against multidrug-resistant micro-organisms. J Glob Antimicrob Resist 2017;10:14-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.008>
26. Zeng XC, Zhou L, Shi W, Luo X, Zhang L, Nie Y, et al. Three new antimicrobial peptides from the scorpion *Pandinus imperator*. Peptides 2013;45:28-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.03.026>
27. Pérez Delgado O. Patrón electroforético de proteínas del veneno del escorpión *Hadruroides charcasus*. Tzhoecoen 2013;5(1):17-33.
28. Pérez Delgado O. Efecto antibacteriano *in vitro* del veneno de *Hadruroides charcasus* (escorpión) frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de ambientes del Hospital Regional Lambayeque [Tesis Maestría]. [Lambayeque]: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2018. Recuperado a partir de: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/UNPRG/1430>

- 29.González García M, Valdés ME, Freitas CG, Menéndez AA, López Abarregui C, Galán JSJ, et al. Actividad biológica complementaria *in vitro* del péptido antifúngico Cm-p5 y predicción *in silico* de sus regiones funcionales. Rev Cubana Med Trop 2017;69(1):1-15.
- 30.Hernández Aponte CA, Silva Sanchez J, Quintero Hernández V, Rodríguez Romero A, Balderas C, Possani LD, et al. Vejovine a new antibiotic from the scorpion venom of *Vaejovis mexicanus*. Toxicon 2011;57(1):84-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.10.008>
- 31.Melo ET, Estrela AB, Santos ECG, Machado PRL, Farias KJS, Torres TM, et al. Structural characterization of a novel peptide with antimicrobial activity from the venom gland of the scorpion *Tityus stigmurus*: Stigmurin Peptides 2015;68:3-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2015.03.003>
- 32.Fan Z, Cao L, He Y, Hu J, Di Z, Wu Y, et al. Ctriporin, a new anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peptide from the venom of the scorpion *Chaerilus tricostatus*. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(11):5220-529. DOI: <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.00369-11>
- 33.Pulido XC, Royo M, Albericio F, Rodríguez H. Cell penetrating peptides as potential drug carriers. Review. Bionatura 2016;1(4):208-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2016.01.04.9>
- 34.Nie Y, Zeng XC, Yang Y, Luo F, Luo X, Wu S, et al. A novel class of antimicrobial peptides from the scorpion *Heterometrus spinifer*. Peptides 2012;38(2):389-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.09.012>
- 35.Conde R, Zamudio FZ, Rodríguez MH, Possani LD. Scorpine, an anti-malaria and anti-bacterial agent purified from scorpion venom. FEBS Lett 2000;471(2-3):165-8. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01384-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01384-3)