

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 1 de 9

16.

FECHA	21/04/2022
--------------	------------

Señores
UNIVERSIDAD DE CUNDINAMARCA
 BIBLIOTECA
 Ciudad

UNIDAD REGIONAL	Ubaté
------------------------	-------

TIPO DE DOCUMENTO	Artículo de revisión
--------------------------	----------------------

FACULTAD	Facultad de Ciencias Agropecuarias
-----------------	------------------------------------

NIVEL ACADÉMICO DE FORMACIÓN O PROCESO	Estudiantes de Décimo semestre
---	--------------------------------

PROGRAMA ACADÉMICO	Zootecnia
---------------------------	-----------

El Autor(Es):

APELLIDOS COMPLETOS	NOMBRES COMPLETOS	No. DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN
Gómez Alarcón	Henry Santiago	1.076.662.899

Director(Es) y/o Asesor(Es) del documento:

APELLIDOS COMPLETOS	NOMBRES COMPLETOS
Rincón Soledad	Edicson Mauricio

Diagonal 18 No. 20-29 Fusagasugá – Cundinamarca
 Teléfono: (091) 8281483 Línea Gratuita: 018000180414
www.ucundinamarca.edu.co E-mail: info@ucundinamarca.edu.co
 NIT: 890.680.062-2

*Documento controlado por el Sistema de Gestión de la Calidad
 Asegúrese que corresponde a la última versión consultando el Portal Institucional*

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 2 de 9

TÍTULO DEL DOCUMENTO
Uso de la apitoxina como tratamiento natural de enfermedades.

SUBTÍTULO (Aplica solo para Tesis, Artículos Científicos, Disertaciones, Objetos Virtuales de Aprendizaje)

EXCLUSIVO PARA PUBLICACIÓN DESDE LA DIRECCIÓN INVESTIGACIÓN	
INDICADORES	NÚMERO
ISBN	
ISSN	
ISMN	

AÑO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO	NÚMERO DE PÁGINAS
2021	58

DESCRIPTORES O PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS (Usar 6 descriptores o palabras claves)	
ESPAÑOL	INGLÉS
1.Toxina	Toxic
2.Terapéutico	Therapeutic
3.Veneno	Venom
4.Abeja	Bee
5.	
6.	

FUENTES (Todas las fuentes de su trabajo, en orden alfabético)
Base de datos de revistas de universidades Books de google Dialnet Google Academic Ministerio de agricultura Ministerio de economía de El Salvador Scielo Science Direct

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 3 de 9

RESUMEN DEL CONTENIDO EN ESPAÑOL E INGLÉS
(Máximo 250 palabras – 1530 caracteres, aplica para resumen en español):

Resumen

Se estableció como objetivo de este artículo dar a conocer todos los beneficios que tiene la apitoxina cuando se realiza el debido tratamiento desde la parte terapéutica y medicinal, siendo un producto que ha demostrado resultados positivos a los pacientes que han sido tratados con esta toxina, los productos naturales representan fuentes importantes para el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos. El veneno de abeja y sus componentes aislados se han estudiado intensamente con respecto a su potencial para contrarrestar o mejorar diversas enfermedades humanas, es ampliamente utilizado como tratamiento natural de enfermedades. En el presente artículo se habla de aquellas a las cuales ayuda a disminuir sus efectos y/o curarlas, también sobre las principales formas de obtención, componentes, porcentaje de veneno seco, usos, beneficios, contraindicaciones y aplicación de la toxina. La apitoxina no está indicada para todo el mundo, por ejemplo, las mujeres embarazadas deben esperar a dar a luz antes de someterse a este tipo de tratamiento, para evitar complicaciones en el feto. Así mismo, las personas que sufren enfermedades infecciosas o de transmisión

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 4 de 9

sexual, cardiopatías, cáncer u otras enfermedades crónicas, no pueden someterse al pinchazo de veneno de abeja. Se concluye que el uso de la apitoxina como alternativa terapéutica muestra muy buenos resultados, retarda los males degenerativos, regula el sistema inmunológico, mejora la secreción de hormonas y sustancias del organismo, ayuda a eliminar el exceso de líquido en el cuerpo u de ácido úrico, incrementa la resistencia a las enfermedades infecciosas y alergias, mejora el rendimiento físico y mental. Se realizó una investigación literaria utilizando información de varias bases de datos, con el fin de dar al lector la información completa acerca de la apitoxina y su uso medicinal.

Abstract

The objective of this article is to make known all the benefits that apitoxin has when the proper treatment is carried out from the therapeutic and medicinal part, being a product that has shown positive results to patients who have been treated with this toxin, the Natural products represent important sources for the discovery and design of new drugs. Bee venom and its isolated components have been intensively studied with respect to their potential to counteract or improve various human diseases, it is widely used as a natural treatment of diseases, in this article we talk about those

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 5 de 9

that help reduce their effects and/or cure them, also on the main forms of obtaining, components, percentage of dry poison, uses, benefits, contraindications and application of the toxin. Apitoxin is not indicated for everyone, for example, pregnant women should wait to give birth before undergoing this type of treatment, to avoid complications in the fetus. Likewise, people suffering from infectious or sexually transmitted diseases, heart disease, cancer or other chronic diseases cannot undergo bee venom puncture. It is concluded that the use of apitoxin as an alternative shows very good results, delays degenerative males, regulates the immune system, improves the secretion of hormones and substances from the body, helps eliminate excess fluid in the body or uric acid, increases resistance to infectious diseases and allergies, improves physical and mental performance. A literary research was carried out using information from several databases, in order to give the reader complete information about apitoxin and its medicinal use.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Por medio del presente escrito autorizo (autorizamos) a la Universidad de Cundinamarca para que, en desarrollo de la presente licencia de uso parcial, pueda ejercer sobre mí (nuestra) obra las atribuciones que se indican a continuación,

Diagonal 18 No. 20-29 Fusagasugá – Cundinamarca
 Teléfono: (091) 8281483 Línea Gratuita: 018000180414
www.ucundinamarca.edu.co E-mail: info@ucundinamarca.edu.co
 NIT: 890.680.062-2

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 6 de 9

teniendo en cuenta que, en cualquier caso, la finalidad perseguida será facilitar, difundir y promover el aprendizaje, la enseñanza y la investigación.

En consecuencia, las atribuciones de usos temporales y parciales que por virtud de la presente licencia se autoriza a la Universidad de Cundinamarca, a los usuarios de la Biblioteca de la Universidad; así como a los usuarios de las redes, bases de datos y demás sitios web con los que la Universidad tenga perfeccionado una alianza, son:

Marque con una "X":

AUTORIZO (AUTORIZAMOS)	S I	N O
1. La reproducción por cualquier formato conocido o por conocer.	x	
2. La comunicación pública, masiva por cualquier procedimiento o medio físico, electrónico y digital.	x	
3. La inclusión en bases de datos y en sitios web sean éstos onerosos o gratuitos, existiendo con ellos previa alianza perfeccionada con la Universidad de Cundinamarca para efectos de satisfacer los fines previstos. En este evento, tales sitios y sus usuarios tendrán las mismas facultades que las aquí concedidas con las mismas limitaciones y condiciones.	x	
4. La inclusión en el Repositorio Institucional.	x	

De acuerdo con la naturaleza del uso concedido, la presente licencia parcial se otorga a título gratuito por el máximo tiempo legal colombiano, con el propósito de que en dicho lapso mi (nuestra) obra sea explotada en las condiciones aquí estipuladas y para los fines indicados, respetando siempre la titularidad de los derechos patrimoniales y morales correspondientes, de acuerdo con los usos honrados, de manera proporcional y justificada a la finalidad perseguida, sin ánimo de lucro ni de comercialización.

Para el caso de las Tesis, Trabajo de Grado o Pasantía, de manera complementaria, garantizo(garantizamos) en mi(nuestra) calidad de estudiante(s) y por ende autor(es) exclusivo(s), que la Tesis, Trabajo de Grado o Pasantía en cuestión, es producto de mi(nuestra) plena autoría, de mi(nuestro) esfuerzo personal intelectual, como consecuencia de mi(nuestra) creación original particular y, por tanto, soy(somos) el(los) único(s) titular(es) de la misma. Además, aseguro (aseguramos) que no contiene citas, ni transcripciones de otras obras protegidas, por fuera de los límites autorizados por la ley, según los usos honrados, y en proporción a los fines previstos; ni tampoco contempla declaraciones difamatorias contra terceros; respetando el derecho a la imagen, intimidad, buen nombre y demás derechos constitucionales. Adicionalmente, manifiesto (manifestamos) que

	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 7 de 9

no se incluyeron expresiones contrarias al orden público ni a las buenas costumbres. En consecuencia, la responsabilidad directa en la elaboración, presentación, investigación y, en general, contenidos de la Tesis o Trabajo de Grado es de mí (nuestra) competencia exclusiva, eximiendo de toda responsabilidad a la Universidad de Cundinamarca por tales aspectos.

Sin perjuicio de los usos y atribuciones otorgadas en virtud de este documento, continuaré (continuaremos) conservando los correspondientes derechos patrimoniales sin modificación o restricción alguna, puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación de los derechos patrimoniales derivados del régimen del Derecho de Autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “*Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores*”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables. En consecuencia, la Universidad de Cundinamarca está en la obligación de RESPETARLOS Y HACERLOS RESPETAR, para lo cual tomará las medidas correspondientes para garantizar su observancia.

NOTA: (Para Tesis, Trabajo de Grado o Pasantía):

Información Confidencial:

Esta Tesis, Trabajo de Grado o Pasantía, contiene información privilegiada, estratégica, secreta, confidencial y demás similar, o hace parte de la investigación que se adelanta y cuyos resultados finales no se han publicado. **SI ___ NO _X_.**

En caso afirmativo expresamente indicaré (indicaremos) en carta adjunta, expedida por la entidad respectiva, la cual informa sobre tal situación, lo anterior con el fin de que se mantenga la restricción de acceso.

LICENCIA DE PUBLICACIÓN

Como titular(es) del derecho de autor, confiero(erimos) a la Universidad de Cundinamarca una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, por un plazo de 5 años, que serán prorrogables indefinidamente por el tiempo que dure el derecho patrimonial del autor. El autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito. (Para el caso de los Recursos Educativos Digitales, la Licencia de Publicación será permanente).

Diagonal 18 No. 20-29 Fusagasugá – Cundinamarca

Teléfono: (091) 8281483 Línea Gratuita: 018000180414

www.ucundinamarca.edu.co E-mail: info@ucundinamarca.edu.co

NIT: 890.680.062-2

 UDECA UNIVERSIDAD DE CUNDINAMARCA	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 8 de 9

b) Autoriza a la Universidad de Cundinamarca a publicar la obra en formato y/o soporte digital, conociendo que, dado que se publica en Internet, por este hecho circula con un alcance mundial.

c) Los titulares aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) El(Los) Autor(es), garantizo(amos) que el documento en cuestión es producto de mi(nuestra) plena autoría, de mi(nuestro) esfuerzo personal intelectual, como consecuencia de mi (nuestra) creación original particular y, por tanto, soy(somos) el(los) único(s) titular(es) de la misma. Además, aseguro(aseguramos) que no contiene citas, ni transcripciones de otras obras protegidas, por fuera de los límites autorizados por la ley, según los usos honrados, y en proporción a los fines previstos; ni tampoco contempla declaraciones difamatorias contra terceros; respetando el derecho a la imagen, intimidad, buen nombre y demás derechos constitucionales. Adicionalmente, manifiesto (manifestamos) que no se incluyeron expresiones contrarias al orden público ni a las buenas costumbres. En consecuencia, la responsabilidad directa en la elaboración, presentación, investigación y, en general, contenidos es de mí (nuestro) competencia exclusiva, eximiendo de toda responsabilidad a la Universidad de Cundinamarca por tales aspectos.

e) En todo caso la Universidad de Cundinamarca se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

f) Los titulares autorizan a la Universidad para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

g) Los titulares aceptan que la Universidad de Cundinamarca pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

h) Los titulares autorizan que la obra sea puesta a disposición del público en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en el "Manual del Repositorio Institucional AAAM003"

i) Para el caso de los Recursos Educativos Digitales producidos por la Oficina de Educación Virtual, sus contenidos de publicación se rigen bajo la Licencia Creative Commons: Atribución- No comercial- Compartir Igual.



j) Para el caso de los Artículos Científicos y Revistas, sus contenidos se rigen bajo

Diagonal 18 No. 20-29 Fusagasugá – Cundinamarca

Teléfono: (091) 8281483 Línea Gratuita: 018000180414

www.ucundinamarca.edu.co E-mail: info@ucundinamarca.edu.co

NIT: 890.680.062-2

 UDECA UNIVERSIDAD DE CUNDINAMARCA	MACROPROCESO DE APOYO	CÓDIGO: AAAR113
	PROCESO GESTIÓN APOYO ACADÉMICO	VERSIÓN: 6
	DESCRIPCIÓN, AUTORIZACIÓN Y LICENCIA DEL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	VIGENCIA: 2021-09-14
		PAGINA: 9 de 9

la Licencia Creative Commons Atribución- No comercial- Sin derivar.



Nota:

Si el documento se basa en un trabajo que ha sido patrocinado o apoyado por una entidad, con excepción de Universidad de Cundinamarca, los autores garantizan que se ha cumplido con los derechos y obligaciones requeridos por el respectivo contrato o acuerdo.

La obra que se integrará en el Repositorio Institucional está en el(los) siguiente(s) archivo(s).

Nombre completo del Archivo Incluida su Extensión (Ej. Nombre completo del proyecto.pdf)	Tipo de documento (ej. Texto, imagen, video, etc.)
1. Uso de la apitoxina como tratamiento natural de enfermedades. .docx y pdf	TEXTO
2.	
3.	
4.	

En constancia de lo anterior, Firmo (amos) el presente documento:

APELLIDOS Y NOMBRES COMPLETOS	FIRMA (autógrafa)
Gómez Alarcón Henry Santiago	
Edicson Mauricio Rincón Soledad	

21.1-51-20.

Uso de la apitoxina como tratamiento natural de enfermedades

Use of apitoxin as a natural treatment of diseases

Henry Santiago Gómez Alarcón¹

Edicson Mauricio Rincón Soledad²

1 Universidad de Cundinamarca, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Zootecnia, Seccional Ubaté.

2 Universidad de Cundinamarca, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Zootecnia, Seccional Ubaté. Autor de correspondencia:
emrincon@ucundinamarca.edu.co

Resumen

Se estableció como objetivo de este artículo dar a conocer todos los beneficios que tiene la apitoxina cuando se realiza el debido tratamiento desde la parte terapéutica y medicinal, siendo un producto que ha demostrado resultados positivos a los pacientes que han sido tratados con esta toxina, los productos naturales representan fuentes importantes para el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos. El veneno de abeja y sus componentes aislados se han estudiado intensamente con respecto a su potencial para contrarrestar o mejorar diversas enfermedades humanas de manera natural. En el presente artículo se habla de aquellas patologías a las cuales la apitoxina ayuda a disminuir sus efectos y/o curarlas, también sobre las principales formas de obtención, componentes, porcentaje de veneno seco, usos, beneficios, contraindicaciones y aplicación de la toxina. La apitoxina no está indicada para todo el mundo, por ejemplo, las mujeres embarazadas deben esperar a dar a luz antes de someterse a este tipo de tratamiento, para evitar complicaciones en el feto. Así mismo, las personas que sufren enfermedades infecciosas o de transmisión sexual, cardiopatías, cáncer u otras enfermedades crónicas, no pueden someterse al pinchazo de veneno de abeja. Se concluye que el uso de la apitoxina como alternativa terapéutica muestra muy buenos resultados, retarda los males degenerativos, regula el sistema inmunológico, mejora la secreción de hormonas y sustancias del organismo, ayuda a eliminar el exceso de líquido en el cuerpo u de ácido úrico, incrementa la resistencia a las enfermedades infecciosas y alergias, mejora el rendimiento físico y mental. Se realizó una investigación literaria utilizando

información de varias bases de datos, con el fin de dar al lector la información completa acerca de la apitoxina y su uso medicinal.

Palabras clave: toxina, terapéutico, veneno, abeja.

Abstract

The objective of this article is to make known all the benefits that apitoxin has when the proper treatment is carried out from the therapeutic and medicinal part, being a product that has shown positive results to patients who have been treated with this toxin, the Natural products represent important sources for the discovery and design of new drugs. Bee venom and its isolated components have been intensively studied with respect to their potential to counteract or improve various human diseases, it is widely used as a natural treatment of diseases, in this article we talk about those that help reduce their effects and/or cure them, also on the main forms of obtaining, components, percentage of dry poison, uses, benefits, contraindications and application of the toxin. Apitoxin is not indicated for everyone, for example, pregnant women should wait to give birth before undergoing this type of treatment, to avoid complications in the fetus. Likewise, people suffering from infectious or sexually transmitted diseases, heart disease, cancer or other chronic diseases cannot undergo bee venom puncture. It is concluded that the use of apitoxin as an alternative shows very good results, delays degenerative males, regulates the immune system, improves the secretion of hormones and substances from the body, helps eliminate excess fluid in the body or uric acid, increases resistance to infectious diseases and allergies, improves physical and mental performance. A literary

research was carried out using information from several databases, in order to give the reader complete information about apitoxin and its medicinal use.

Keywords: toxin, therapeutic, venom, bee, bee venom

Introducción

Los productos naturales representan fuentes importantes y son ampliamente utilizadas para el descubrimiento de nuevas terapias. Los compuestos aislados de plantas, animales y microorganismos se aplican con éxito en la medicina moderna, y una amplia gama de estas sustancias naturales exhiben propiedades antimicrobianas y anticancerígenas, así como características neuroprotectoras (1). Aunque parezca contradictorio a primera vista, varios venenos animales, incluida la apitoxina (veneno de abeja melífera), tienen efectos beneficiosos contra algunas enfermedades. El veneno de abeja se produce en una glándula en la cavidad abdominal de las abejas melíferas y es una mezcla compleja de péptidos biológicamente activos, que incluyen melitina, apamina, adolapina, histamina, noradrenalina, enzimas que incluyen fosfolipasa A2 y B; hialuronidasa; carbohidratos diversos; y lípidos (2). Con frecuencia se observan alergias a los venenos de insectos, incluidas reacciones anafilácticas con posibles desenlaces fatales (3).

Los principales alérgenos del veneno de abeja incluyen la fosfolipasa A2, la melitina y la hialurodinasa (3,4), que pueden provocar algunos síntomas leves (reacciones cutáneas, enrojecimiento, urticaria y angioedema), moderados (mareos, disnea o

nauseas) e incluso graves (5,6). Actualmente la apitoxina es algo desconocida desde su origen, extracción, recolección y finalmente las bondades que tiene sobre enfermedades y/o el tratamiento hacia ellas, en este orden de ideas se hace indispensable brindar información que documente acerca de los beneficios de la apitoxina. La investigación permitirá ampliar conceptos y aspectos importantes sobre la apitoxina de *apis mellifera*, permitiendo auscultar al lector acerca de todos los beneficios de la misma, métodos de extracción, componentes y porcentajes del veneno, composición química, efectos terapéuticos, propiedades medicinales, compuestos bioactivos del veneno de abeja, estudios realizados, implicaciones en la salud humana, actividades farmacológicas, contraindicaciones, argumentando las principales formas de obtención y aplicación de ella. Inicialmente se hablará de los ejemplares los cuales secretan el veneno, cantidad y tiempo en que dicho veneno es liberado, desarrollo de prácticas de extracción, se continuará con su composición, efectos y contraindicaciones, por último, encontraremos la reacción alérgica al veneno de abejas, una discusión de algunos autores exponiendo las contraindicaciones de este producto y otros quienes resaltan sus beneficios, finalizando con las conclusiones.

Metodología

La información fue consultada en fuentes del idioma español e inglés, así mismo se tomaron revistas, artículos, libros, trabajos de grados entre los años 1990 a 2021, de sitios como *scielo.org*, *dialnet*, *ministerio de economía de El Salvador*, *books de*

google, nature.com, semanthic scolar, world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences y la patria.com. La selección se realizó bajo criterios como títulos y abstracts que llevaran al fin de la investigación como el uso de toxinas en farmacología, se buscaron fuentes confiables que brindaran información sensata acerca del tema tratado, a su vez, artículos que incluían los temas claves de interés, se utilizaron variables cuantitativas como: número de colmenas, tiempo de producción, gramos del veneno y cualitativas como: efectos de la apitoxina, solución en medicina, acción contra enfermedades. El tema primordial de la revisión literaria es exponer los beneficios de la apitoxina en cuanto a uso medicinal, esto conlleva a exponer los métodos de extracción, componentes del veneno, composición química, efectos, propiedades, contraindicaciones, e impacto.

Revisión

La apitoxina es secretada por los ejemplares hembra de varias especies de abeja, no sólo las obreras disponen de este veneno sino también la reina, aunque ellas raramente utilizan su aguijón. A las dos semanas de vida, una abeja obrera ha producido suficiente apitoxina para llenar su saco con 0,30mg de veneno (7). Cuando la abeja pica y activa sus glándulas para expulsar el veneno este es liberado en su totalidad de los sacos en un minuto, pero en los primeros 20 segundos se libera al menos el 90% del contenido (8).

Importancia de la Apitoxina

El desarrollo de prácticas con el fin de extraer apitoxinas son cada vez más diversas ya que se cuentan con mecanismos que permiten obtener toxinas que pueden ayudar al ser humano (9), el término apitoxina proviene del latín *apis*= abeja, y del griego *toxikon*= veneno, es el producto segregado por un par de glándulas, una de naturaleza ácida y otra alcalina, incluidas en el interior del abdomen de la abeja y que es introducido en la piel en proporción de 0.3 mg por cada aguijoneada (10). Una de las causas de inocularse o aguijonearse apitoxina es la alergia que puede ser contrarrestada con corticoides y en algunos casos con adrenalina para prevenir una reacción anafiláctica (11) por otro lado, la apitoxina es un antibiótico muy activo con propiedades bactericidas, hemolíticas y anticoagulantes (9). La cantidad de veneno de *apis mellífera* es de aproximadamente 94 microgramos (9), y entre los 15 a 20 día después de nacida su saco venenífero contiene 0.3 mg de veneno, lo que corresponde a 0.1 mg de veneno seco (7).

Veneno de animales

El envenenamiento producido por la picadura de animales ponzoñosos y venenosos se relaciona generalmente con serpientes, arañas y escorpiones, como expresión de un temor atávico arraigado en muchas culturas. Paradójicamente, las abejas y avispa no tienen una imagen negativa o "temible" en la sociedad (11). Los métodos que se utilizan para la extracción de la apitoxina se encuentran el hacer picar a la abeja en una membrana para que el aguijón se desprenda y el veneno se vierta en un recipiente para luego recolectarlo (9). Otra forma es matando las abejas para extraer la apitoxina de sus cuerpos (7).

También se ha utilizado un equipo automatizado que funciona con impulsos eléctricos y permite obtener veneno libre de impurezas, sin sacrificar abejas por el electroshock aplicado. (9). Este método ha sido el más utilizado ya que es una forma de colecta de veneno que no disminuye la productividad de las colonias, ni la densidad poblacional de la misma.

Uso contra enfermedades

La apitoxina de la especie *Apis mellifera* en sus diferentes razas ha sido ampliamente utilizada con fines terapéuticos en varios países, especialmente para el tratamiento de enfermedades como la artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, dolor del nervio ciático en la espalda baja, etc.; además, se ha incluido en una práctica conocida como apiterapia, ya que a sus componentes se les han encontrado efectos analgésicos, antiinflamatorios, antiartríticos, respuestas de inmunidad, antitumorales y efectos citotóxicos contra células cancerosas, entre otros (12). Aunque las reinas tienen aguijón, son las abejas obreras las que lo utilizan en su función de defender la colonia, y son dos glándulas las responsables de sintetizar el veneno, el cual es inyectado en la víctima desde el momento de la picadura y hasta de 30 a 60 segundos después del desprendimiento del aguijón (13,14).

Se han efectuado un gran número de estudios para dilucidar la composición química de la apitoxina (15). Se trata de un líquido transparente con un pH ácido (4,5 a 5,5), que al hacer contacto con el aire se seca rápidamente, formando cristales de color blanco grisáceo (16). Los componentes de la apitoxina son principalmente una mezcla de proteínas y péptidos, la melitina es el más importante, pues alcanza

hasta el 52 % de su peso seco, otros compuestos involucrados son: la fosfolipasa A, hialuronidasa, apamina, histamina, dopamina y adolapina (17). Shimpi et al, (2016) analizaron el veneno y detectaron las enzimas: fosfolipasa A2, fosfolipasa B, hialuronidasa, fosfatasa y α glucosidasa; las proteínas y péptidos: melitina, apamina, scapina, pamina, minimina, adolapina, procamina A y B, un inhibidor de la proteasa y la terciapina; las aminas: histamina, dopamina y norepinefrina; los carbohidratos: glucosa y fructosa; los aminoácidos: ácido amino butírico y alfa aminoácidos; los minerales: fósforo, calcio y magnesio; así como algunos fosfolípidos e ingredientes volátiles (18).

Extracción de veneno

La base primordial para empezar la explotación de veneno es un apiario como mínimo de diez colonias fuertes y vigorosas como pie de cría, para que la capacidad de abejas secretoras de veneno sea apta y suficiente en el proceso. (19).

Los sistemas de extracción de apitoxina constan de:

El emisor de pulsos: es el aparato que emite impulsos eléctricos con el objetivo de irritar a las abejas y que éstas detecten esto como una agresión, desencadenando así el instinto de defensa de la colmena y de esta forma, todas las abejas “defensoras” tendrán la pulsión de agujonear este “agresor” (20).

El cableado: es un conjunto de dispositivos (cables, conectores, extensiones), que conducen el impulso eléctrico desde el emisor a la colmena. (20).

La parrilla es el dispositivo que se coloca en la colmena para que las abejas piquen. (20).

Los vidrios: son de diferente tamaño según el tipo de parrilla que se use, en general de no más de 1.5mm de espesor y es donde la abeja deja depositado el veneno al no poder penetrar este material (20).

En el método más usado en la actualidad algunos productores colocan las parrillas dentro de la colmena (método interno de la extracción). Otros las colocan en la piquera (método externo) (20).

Método interno (más cantidad): La ventaja del método interno es que se obtiene mayor cantidad de veneno. La desventaja es que tenemos que abrir la colmena y, además, dentro de ésta, hay mayor proporción de abejas con un veneno inmaduro y, por lo tanto, tendremos la precepción que sacamos una gran cantidad de una sustancia que luego, al tratar los pacientes, vemos que no es tan efectiva (20).

Método externo (más calidad): Las ventajas del método externo es que es fácil de usar, no necesitamos abrir la colmena, vemos fácilmente lo que está sucediendo y, no menos importante, el veneno obtenido es fundamentalmente de abejas maduras, por lo tanto, es un veneno maduro, o sea, biológicamente activo (20).

Las abejas deben estar en un periodo de producción de veneno para que se explote al máximo la producción, deben estar bien alimentadas, con vitaminas y calcio para que resistan el trabajo duro y se puedan pasar por la trampa cada seis horas por tres días aproximadamente (20).

El aprovechamiento de la nodriza en su etapa secundaria en donde se vuelve guardiana y que está en mayor producción de veneno, es ahí donde la utilidad y la

capacidad de la abeja es explotada para que el incremento de producción pase las estadísticas que hasta ahora existen (20).

Otras formas de obtención

Existen otras formas de obtener el veneno de la abeja, la primera consiste en hacer picar a la abeja una membrana para que el aguijón se desprenda y el veneno se vierta en un recipiente para luego recolectarlo, la siguiente es matando las abejas para extraer la apitoxina de la masa de sus cuerpos (7). Sin embargo se ha utilizado un equipo automatizado que funciona con impulsos eléctricos y permite obtener veneno libre de impurezas, sin sacrificar abejas por el electroshock aplicado (9).

Componentes del veneno de abeja

El veneno de abeja es una mezcla líquida que contiene 88% de agua y solo 0.1 g de peso seco de una mezcla compleja de péptidos, enzimas y componentes no peptídicos en una sola gota (21). La composición del veneno de abeja seco y fresco difiere en el contenido de componentes volátiles, pero las propiedades biológicas son similares.

La composición del veneno de abeja varía según la especie. Las especies de abeja principalmente responsables del envenenamiento humano son *Apis mellifera mellifera* y *Apis mellifera lingüística* en Europa o *Apis mellifera scutella* en África, los híbridos de abejas africanizadas habitan ambas Américas y son una mezcla genética de la abeja melífera de África que se extendió por las Américas. Los datos relacionados con el envenenamiento tóxico por especie distintas de *Apis mellifera* son escasos (22). Además, la composición de la apitoxona depende de la edad en la abeja, la

ubicación geográfica, los cambios estacionales y la condición social. Especialmente el nivel de melitina, apamina, hialurodinasa o PLA2 es muy susceptible a la variabilidad. Adicionalmente, los métodos de recogida del veneno de abeja influyen en el contenido de componentes volátiles. Durante la recolección del veneno de abeja por estimulación eléctrica, la histamina puede desaparecer (22, 23, 24, 25, 26). El veneno de abeja contiene varias moléculas biológicamente activas que tienen un potencial ventajoso para curar las heridas. El veneno de abeja contiene diferentes péptidos que incluyen melitina, apamina, adolapina, secapina y sus isómeros (es decir secapina 1 y 2), proamina, tertiapina y péptido desgranulador de mastocitos (péptidos MCD), (tabla 1). a concentración de pequeñas proteínas y péptidos es de aproximadamente 48 a 50% en el veneno seco (27,28), los péptidos poseen propiedades farmacéuticas de actividad biológica (tabla 2).

Secreción del veneno

Es un producto segregado por dos pares de glándulas de las obreras, una de naturaleza ácida y otra alcalina, el aguijón de la abeja consta de un largo estilete, de 2 mm de largo, puntiagudo y 0.1 ml de diámetro, en el estilete existen varios dientes de 0.03 ml de longitud. (29). El veneno en estado líquido, recién extraído, es un líquido claro, casi incoloro, aromático de reacción ácida. Posee un aroma específico y fuerte, el sabor es amargo, tiene un peso específico de 1.1313 y un pH ácido de 5.5. (29).

Tabla 1. Componentes importantes del veneno de abeja

Clase de molécula	Componente de	% en veneno seco
--------------------------	----------------------	-------------------------

apitoxina		
Pequeñas proteínas y péptido	Melitina (30)	40-60
	Apamina (30)	1-3
	Adolapina (30)	0.1-1
	Tertiapina (30)	0.1
	Secapina (30)	0.5-2
	Pamina (30)	1-3
	Protamina A y B (30)	1-2
Enzimas	Fosfolipasa A2 (30)	10-12
	Hialurodinasa (30)	1-3
	Fosfolipasa B (30)	1
	Lisofosfolipasa (30)	1
	a- Glucosidasa (30)	0.6
Aminas	Histamina (30)	0.5-2
	Dopamina (30)	0.13-1
	Noradrenalina (30)	0.1-0.7
Azúcares	Glucosa-fructuosa (30)	2-4
Minerales	Fosfato, calcio, magnesio (30)	3-4

Nota: la tabla muestra los péptidos presentes en el veneno de Apis Melífera resaltando el porcentaje de veneno seco que compone a cada molécula. Adaptado de Montoya, Argueda, Aldana y Castellano (2019). Disponible en <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358714/diciembre2019-ano-9-vol-4-paginas-49-61.pdf>

Tabla 2. Principales componentes del veneno de abeja relacionados con su abundancia, actividad biológica y tipo de estudio realizado.

Componente	Grupo molecular	% en venen o seco	Actividad biológica	Tipo de estudio	Referencia
Melitina	Péptido	50-60	Antibacteriana	In vitro	35
			Anticancerígeno	In vitro	30, 36, 37
			Antiinflamatorio	in vitro	38, 39
			Anti aterosclerótico	In vivo	40, 41, 42
			Anti artritis	In vitro	43
			Anti fúngica	In vitro	44
			Analgésico	In vivo	45, 46, 47, 48
Apamina	Péptido	1-3	Anti fúngica	In vitro	51
			Anti fibrótico	In vivo	52
			Antiinflamatorio	In vivo	53
			Anti aterosclerótico	In vivo	54
Adolapina	Péptido	0.1-0.8	Antiinflamatorio	In vitro	57
Secapina	Péptido		Antifúngica	In vitro	58
			Antibacteriana	In vitro	58
			Antimicrobial	In vitro	58
			Anti fibrótico	In vitro	58
			Antiestático	In vitro	58
Tertiapina	Péptido	<0.1	Antiinflamatorio	In vitro	59
Fosfolipasa A2	Enzima	10-12	Antibacteriana	In vitro	62
			Antiinflamatorio	In vivo	64
			Neuro protector	In vivo	64
			Antiviral	In vitro	65
			Alergenicidad	In vivo	66

Nota: la tabla 2 muestra la composición de cada péptido o enzima presente en el veneno y permite mostrar su actividad biológica que resulta beneficioso para el tratamiento de enfermedades. Adaptado de Montoya, Argueda, Aldana y Castellano (2019). Disponible en

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358714/diciembre2019-ano-9-vol-4-paginas-49-61.pdf>

Compuestos bioactivos de la apitoxina y sus implicaciones en la salud humana

Melitina (péptido): Es un péptido de 26 residuos, es el componente principal de la apitoxina y representa el 40-60% de su composición (31). La melitina induce la muerte celular al alterar las membranas biológicas a través de la formación de poros y tiene efectos hemolíticos (32). Además, la melitina es la molécula con más diferencias biológicas reportadas, actividades con efectos clínicos y terapéuticos significativos; sin embargo, es el compuesto más tóxico de la apitoxina (33). Posee una propiedad anfipática debido a la región carboxilo-terminal del péptido, que es hidrófila y la región amino-terminal que es hidrófoba. La propiedad anfipática de la melitina le permite insertarse en las membranas al romper las bicapas de fosfolípidos. La melitina induce la permeabilización de la membrana y la lisis de las células. Dependiendo de la dosis, la melitina induce poros transitorios o estables. En el caso del poro transitorio, las membranas son permeables a los iones. En el caso del poro estable, las membranas son permeables a moléculas grandes como la glucosa, la melitina también induce la formación de poros responsables de su acción hemolítica, antimicrobiana y antifúngica. En dosis bajas, exhibe efectos

antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, antivirales y aumenta la permeabilidad capilar (34).

- Antibacteriana (35).
- Anticancerígeno (30), (36), (37).
- Antiinflamatorio (38), (39).
- Anti aterosclerótico (40), (41), (42).
- Anti artritis (43).
- Antifúngica (44).
- Analgésico (45), (46), (47), (48).

Antibacteriana: Las actividades antibacterianas de la apitoxina y la melitina se probaron contra estados planctónicos y de biopelícula de staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA), incluidos aislamientos clínicos y productores de enterotoxinas. También se evaluó la sinergia de apitoxina y melitina en combinación con oxacilina. Los valores de concentración inhibidora mínima (MIC) fueron de 7.2 ug/ml y 6.7 ug/ml para la apitoxina y la melitina, respectivamente. Los valores de concentración mínima bacteriana (MBC) fueron 28.7 ug/ml y 26 ug/ml para apitoxina y melitina, respectivamente. El tipo de estudio fue in vitro, generó como resultado que la apitoxina y melitina no interfirieron con la producción o liberación de enterotoxina estafilocócica. Por lo tanto, la apitoxina y melitina son agentes potenciales contra MRSA que pueden servir como posibles modelos para nuevos fármacos antibacterianos (35).

Anticancerígeno: Lim et al (2019) investigaron el efecto inhibitorio y el mecanismo de acción de la apitoxina y melitina contra varias células de melanoma, incluidas B16F10, A375SM y SK-MEL-28. El estudio se realizó in vitro y según los resultados la apitoxina y melitina suprimieron de forma potente el crecimiento, supervivencia clonogénica, migración e invasión de células de melanoma. También redujeron la formación de melanina en las células de melanoma estimuladas por la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Los autores también encontraron que la combinación de melitina con el agente quimioterapéutico temozolomida (TMZ) aumenta significativamente la inhibición del crecimiento y la invasión de células de melanoma en comparación con la melitina o TMZ solos. Estos resultados sugieren que la melitina podría aplicarse potencialmente para la prevención y el tratamiento de melanoma maligno (36).

La melitina induce la muerte celular al romper las membranas biológicas a través de la formación de poros y tiene efectos hemolíticos, lo que sugiere una citotoxicidad bastante inespecífica de este péptido. Se utilizaron varios enfoques, incluida la espectroscopia de RMN, la cristalografía de rayos X y la microscopía electrónica, para caracterizar el mecanismo de lisis de la membrana a través de la melitina (37).

La melitina puede translocarse a través de las membranas biológicas a través de fluctuaciones transitorias de los poros, lo que da como resultado una formación estable de poros si se proporciona una proporción distinta de péptidos/lípidos. Algunos estudios han sugerido que esta sustancia se dirige específicamente a las células cancerosas. Un modo de acción descrito a este respecto involucra a Rac1, una Rho GTPasa que funciona en una amplia gama de procesos fisiológicos,

incluida la regulación del citoesqueleto de actina, el crecimiento axonal, la adhesión, la diferenciación y la migración de tipo mesenquimatoso. La hiperactivación de Rac1 es una característica común en varios tipos de células tumorales y se asocia con una mayor capacidad metastásica.

El análisis del volumen del tumor trasplantado ortotópicamente en ratones reveló que la melitina retrasó el crecimiento del tumor mientras aumentaba el peso corporal. Dado que los ratones se sacrificaron después de 35 días de tratamiento con melitina, no se pueden evaluar los posibles efectos a largo plazo de esta sustancia.

Aunque las líneas celulares con niveles altos de Rac1 se sensibilizaron claramente a la melitina, las altas concentraciones de este compuesto también provocaron la muerte de las células con niveles bajos de Rac1 y, por lo tanto, un potencial metastásico bajo tras una incubación prolongada. Por lo tanto, al igual que con otros fármacos antitumorales, la especificidad de la melitina hacia las células cancerosas parece depender de la dosis y el tiempo y no se puede descartar una citotoxicidad general de este componente de apitoxina.

En un estudio reciente, la melitina quedó atrapada dentro de nanopartículas y se probaron sus efectos sobre las células endoteliales sinusoidales del hígado (LSECS), las células responsables de la tolerancia inmunológica del hígado y, por lo tanto, un sitio común para las metástasis viscerales. Aunque la melitina se describió que estaba específicamente dirigido a LSECS, la aplicación de este compuesto solo se vio nuevamente obstruida por la hemólisis como su principal efecto secundario. Por lo tanto, los autores desarrollaron una nanopartícula de péptido-lípido de cubierta central de 20 nm, donde su capa lipídica protegía la

toxicidad de la melitina, lo que la hacía utilizable para inyección, al tiempo que retenía la toxicidad inducida por la melitina en las células tumorales. La administración intravenosa de estas nanopartículas condujo a una fuerte inmunomodulación de LSECS y bloqueó aún más la formación de metástasis. Además, este tratamiento prolongó significativamente las tasas de supervivencia en un modelo metastásico hepático espontáneo de cáncer de mama, lo que convirtió a estos híbridos de lípido-péptido diseñados en una de las terapias más prometedoras descritas hasta ahora (31).

Antiinflamatorio: Raymond et al (2004) tras varios estudios realizados en animales encontraron que la melitina, el principal péptido de la apitoxina, bloquea la expresión de los genes inflamatorios que pueden causar una dolorosa hinchazón en los tejidos de los pacientes de artritis (38). Mohamed et al en el 2019 realizaron un estudio con el objetivo de examinar, por primera vez, las propiedades curativas del veneno de abeja incluida la melitina en la úlcera gástrica aguda inducida por el ácido acetilsalicílico (ASS), es importante mencionar que la ASS es una complicación importante. El estudio realizado fue in vitro, se utilizaron 40 ratas Sprague-Dawley macho adultas divididas en cuatro grupos y recibieron solo agua destilada, uno de los cuatro grupos recibió apitoxina (2mg/kg) durante siete días. Se realizaron análisis hematológicos, evaluación hemostática y estimación de marcadores inflamatorios, se recogieron estómagos de rata para puntuación de úlceras, análisis de expresión génica, ensayos de estrés oxidativo, exámenes histopatológicos e inmunohistoquímicos y puntuación de eosinófilos tisulares. Los resultados revelaron que la apitoxina disminuyó notablemente el índice de úlceras, los niveles de

citosinas proinflamatorias, niveles de eosinófilos en los tejidos. La apitoxina atenúa las alteraciones hematológicas, hemostáticas e histopatológicas inducidas por AAS (39).

Anti aterosclerótico: La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en la que se acumula placa dentro de las arterias. La placa está formada por colesterol, triglicéridos, restos de células muertas y células inmunitarias (40). Estudios in vitro muestran un efecto de la melitina sobre la proliferación y apoptosis de las células del músculo liso vascular (VSMC), se realizaron estudios en ratas observándose que la melitina no solo suprime la fosforilación de B-tirosina del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), sino también la transducción de señales intracelulares, bloquea la fosforilación de AKT inducida por la señal de PDGR (41). Los experimentos in vivo demuestran que el tratamiento con melitina suprime la aterosclerosis a través de funciones ateroprotectoras en ratones tratados con alto contenido de grasa (42).

Anti-artritis: Park et al en el 2004 investigaron los mecanismos moleculares de los efectos antiartríticos de la apitoxina y melitina en una línea celular de macrófagos, obtenidos de pacientes con artritis reumatoide, la cantidad usada fue de (0.8 y 1.6 ug/kg) obteniendo como resultados que la melitina redujo la artritis, previno la actividad transcripcional y de unión al ADN (43).

Antifúngica: la mayoría de enfermedades fúngicas son mal abordadas por las autoridades de salud pública, a pesar de que representan una amenaza sustancial

para los humanos, los animales y las plantas. La melitina, el componente principal del veneno de *apis mellifera*, ha traído una atención considerable entre los investigadores debido a sus aplicaciones terapéuticas, la melitina inhibe un amplio espectro de géneros fúngicos, incluidos *Aspergillus*, *Botrytis*, *Candida*, *Colletotrichum*, *Fusarium*, *Malassezia*, *Neurospora*, *Penicillium*, *Saccharomyces*, *Trichoderma*, *Trichophyton*, y *Trichosporon*. La melitina impide el crecimiento fúngico por varios mecanismos, como la permeabilización de la membrana o la inducción de apoptosis. La melitina abrirá nuevas vías para diversas aplicaciones biomédicas, desde la medicina hasta la agricultura (44).

Analgésico: Se ha demostrado que el veneno de abeja es efectivo en una variedad de modelos de dolor, como el dolor por cáncer (45), el dolor inflamatorio (46) y el dolor neuropático (47). Choi et al en el 2019 investigaron si la melitina tenía efecto analgésico sobre la adolinia inducida por oxaliplatino (48). El estudio fue realizado en ratas a las cuales se les administro una inyección intraperitoneal única de oxiplatino a una dosis de 6mg/kg para inducir adolinia mecánica y por frío en ratas, después de unos días y para verificar el efecto analgésico de la melitina sobre la neuropatía periférica inducida por oxilaplatino, se inyectaron subcutáneamente 0.5 mg/kg de melitina en el punto de acupuntura ST36. Se realizaron evaluaciones de comportamiento antes y después de la inyección de melitina, tanto la adolinia mecánica como la fría se atenuaron significativamente 30 minutos después de la inyección de la metilina. Los resultados indicaron que la inyección subcutánea de melitina en el punto de acupuntura puede aliviar el dolor neuropático periférico inducido por oxaliplatino (48).

Apamina (péptido): Es un péptido de 18 aminoácidos que contiene dos puentes disulfuro. Es la neurotoxina más pequeña de la apitoxina (49). La apamina representa cerca del 2% del veneno total; se comporta como neurotoxina de acción motora; además de desencadenar un efecto cardioestimulante. Provoca efectos neurotóxicos en la médula espinal de los mamíferos, lo que provoca hiperactividad y convulsiones, como se ha demostrado en ratas. La apamina presenta gran potencial en estrategias de tratamiento de aterosclerosis. Este polipéptido es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y por tanto afecta al funcionamiento del sistema nervioso central a través de diferentes modos de acción. Al bloquear los canales de K⁺ activados por calcio, la apamina también puede afectar la permeabilidad de la membrana celular hacia los iones de potasio (K⁺). En el músculo liso vascular, la toxina es capaz de inhibir la proliferación y migración de células del músculo liso vascular a través de las vías de señalización Akt y Erk. Este hallazgo destaca el potencial de la apamina en las estrategias de tratamiento de la aterosclerosis. Otro estudio evaluó las consecuencias de la sensibilidad de los canales de K⁺ a la apamina y mostró que la neurotoxina puede inhibir la relajación inducida por NO de la actividad contráctil espontánea del miometrio en mujeres no embarazadas (50). Implica en la salud humana como:

- Antifúngico (51).
- Antifibrótico (52).

- Antiinflamatorio (53).
- Anti aterosclerótico (54).

Antifúngico: en 2017 Seun et al realizaron un estudio in vitro con el objetivo de evaluar el efecto de la melitina y la apamina en el mediador químico inducido por hongos en el aire y la producción de matriz extracelular (ECM) en fibroblastos nasales. Los fibroblastos nasales se trataron con *Alternaria* y *Aspergillus*. Los efectos de la melitina y apamina sobre la producción de interleucina IL-6 e IL-8 se determinaron con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Las expresiones de proteína y ARNm de EMC se determinaron con el uso de RT-PCR cuantitativa y transferencia Western. La apamina inhibió significativamente la producción de IL-6 e IL-8 inducida por *Alternaria*. La melitina y la apamina pueden inhibir la producción inducida por hongos de mediadores químicos y EMC de los fibroblastos nasales. Estos resultados sugieren el posible papel de la melitina y apamina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias inducidas por hongos (51).

Antifibrótico: La enfermedad hepática colestásica se caracteriza por la destrucción progresiva de las células epiteliales biliares (BEC) seguida de fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática. Las células estrelladas hepáticas activadas (HSC) y los fibroblastos portales son los principales efectores celulares del aumento del depósito de colágeno en la fibrosis biliar. Se sabe que la apamina bloquea los canales de K^+ activados por Ca^{2+} y previene la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono. En el presente estudio el objetivo fue determinar si la apamina inhibe la fibrosis biliar y la proliferación de HSC. La fibrosis hepática se estableció en modelos

de ratón alimentados con 3.5-dietoxicarbonil-1.4-dihidrocolidina (DDC). Los ensayos celulares se realizaron en células HSC-T6 (HSC inmortalizadas de rata). La alimentación con DDC condujo a un aumento del daño hepático y de los niveles de citosina proinflamatorias. En particular, el tratamiento con apamina resultó en una disminución de la lesión hepática y los niveles de citoquinas proinflamatorias. Además, la apamina suprimió el depósito de colágeno, la proliferación de BEC y la expresión de genes fibrogénicos en los ratones alimentados con DDC. En las HSC, la apamina suprimió la activación de las HSC. Estos datos sugieren que la apamina puede ser un objetivo terapéutico potencial en la enfermedad hepática colestática (52).

Antiinflamatorio: El veneno de abejas se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, y para el alivio del dolor en la medicina tradicional oriental. El objetivo del estudio fue determinar el efecto antiinflamatorio de la apitoxina en la artritis gotosa inducida por urato monosódico (MSU) en un modelo de ratón. Se inyectaron 4mg 50uL⁻¹ de suspensión de cristales de MSU por vía intradérmica en la pata derecha. Después de la inyección de cristales de MSU se evaluó la producción de citosinas inflamatorias en ratones de los grupos tratados con apamina (0.5 y 1 mg kg⁻¹ de peso corporal). El tratamiento con apamina suprimió el edema inflamatorio de la pata en ratones administrados con MSU. También ejerció efectos antiinflamatorios en ratones con artritis gotosa al inhibir la producción de citosinas proinflamatorias y la formación de inflamomas. (53).

Anti aterosclerótico: Los mecanismos moleculares por los cuales la apamina previene la aterosclerosis no se comprenden completamente, por ello en este estudio se examinaron el efecto de apamina en ratones ateroscleróticos. Los ratones ateroscleróticos recibieron inyecciones intraperitoneales (IP) de lipopolisacárido (LPS, 2mg/kg) para inducir el cambio aterosclerótico y fueron alimentados con una dieta aterogénica durante 12 semanas. Se administró apamina (0.05 mg/kg) mediante inyección ip. La apamina disminuyó la formación de lesiones ateroscleróticas evaluadas por hematoxilina y tinción elástica. Estos resultados indican que la apamina juega un papel importante en el procesamiento inflamatorio de monocitos/ macrófagos y puede ser de valor potencial para prevenir la aterosclerosis (54).

Adolapina (péptido): La adolapina es un polipéptido básico con 103 residuos de aminoácidos, corresponde al 1% del peso seco de apitoxina. Los investigadores han demostrado que la adolapina posee efectos antiinflamatorios, antinociceptivos y antipiréticos al bloquear la síntesis de prostaglandinas e inhibir la actividad de la ciclooxigenasa (55). Además, la adolapina puede inhibir la lipoxigenasa de las plaquetas humanas y también puede ejercer un efecto analgésico según Jung et al (56).

- Antiinflamatorio (57).

Antiinflamatorio: Shkenderov y Koburova en el 2015 realizaron un estudio in vitro sobre ratones para verificar las capacidades de la adolapina como inflamatorio, aislaron la adolapina mediante un procedimiento de dos pasos: filtración en gel y cromatografía en celulosa CM. La adolapina exhibió un potente efecto analgésico demostrado por la prueba de retorcimiento (ED50-0.016 mg/kg) y por la prueba de Randall-Sellito (ED50-0.013 mg/kg). La actividad antiinflamatoria de la adolapina fue más marcada con respecto a la carragenina, prostaglandina y los edemas de las patas traseras de las ratas. Se presume que los efectos de la adolapina se debe a su capacidad para inhibir el sistema de prostaglandina sintetasa. Es probable que los mecanismos centrales también estén involucrados en la acción analgésica de la adolapina (57).

Secapina (peptido): la secapina es otro polipeptido compuesto por 25 aminoácidos que contiene una gran proporción de prolina y un puente disulfuro. Es un polipéptido no tóxico que comprende solo el 0.5% del veneno de abeja seco. Lee et al mostró que la secapina (AcSecapin-1) del veneno de la abeja asiática exhibe actividades antifibrinolíticas, antielastolíticas y antimicrobianas (58).

- Antifúngico (58).
- Antibacterial (58)
- Antimicrobial (58).
- Antifibrótico (58).
- Antielostática (58).

Las actividades biológicas de la secapina, un péptido del veneno de abeja, siguen siendo en gran parte desconocidas, por ello, Lee et al en el 2016 realizaron un estudio in vitro para comprobar de qué manera ayudaba la secapina, consistió en expresar el péptido (AcSecapin-1) maduro recombinante en células de insecto infectadas con baculovirus. AcSecapin-1 funciona como un péptido similar a un inhibidor de la serina proteasa que tiene efectos inhibidores contra la plasmina, las elastasas, las serina proteasas microbianas, la tripsina y la quimotripsina. De acuerdo con estas funciones AcSecapin-1 inhibió la degradación mediada por plasmina de fibrina a productos de degradación de fibrina, lo que indica el papel de AcSecapin-1 como agente antifibrinolítico. AcSecapin-1 también inhibió las elastasas pancreáticas porcinas y de neutrófilos humanos, AcSecapin-1 se unió a superficies bacterianas y fúngicas y exhibió actividad microbiana contra hongos y bacterias grampositivas y gramnegativas. En conjunto, el estudio demostró que la secapina tiene funciones multifuncionales como agente antifibrinolítico durante la fibrinólisis y como agente antimicrobiano en la respuesta inmunitaria innata (58).

Tertiapina (péptido): Es un péptido de veneno de abeja de 21 aminoácidos. Contiene dos puentes disulfuro y un residuo C-terminal en forma amidada. Pertenece a los péptidos de neurotoxinas como la apamina. La tertiapina consiste en un componente muy pequeño del veneno de abeja que comprende <0.1% del peso seco de apitoxina. La tertiapina bloquea los canales de potasio en el cuerpo humano. Se utiliza como modulador de los canales de potasio (59, 60).

- Antiinflamatorio bloquea canales de potasio (59).

Fosfolipasa A2 (enzima): Es la enzima más letal de la apitoxina, conformada por una cadena polipeptídica única de 128 aminoácidos que contiene cuatro puentes disulfuro. La fosfolipasa A2 del veneno de abeja (bvPLA2) pertenece al grupo III de enzimas sPLA2 y puede actuar ligando receptores específicos. Representa cerca del 12 a 15% del peso seco de apitoxina y es extremadamente alcalino (61). Su actividad puede mejorar con la melitina, se ha demostrado que la melitina ayuda a exponer los fosfolípidos de la membrana al sitio catalítico de las enzimas mediante la apertura de canales inducidos por la melitina (62,63).

- Antibacterial (62).
- Inflamatoria (64).
- Neuroprotector (64).
- Antiviral (65).
- Alergenicidad (66).

Antibacterial: Leandro et al utilizaron apitoxina comercial la cual fue suministrada por la Cooperativa Nacional de Apicultores (Conap), ubicada en la ciudad de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil lote de fabricación AP/900. El estudio se realizó in vitro, utilizaron la técnica de Concentración Mínima Inhibidora (MIC) para evaluar el potencial antibacteriano de la apitoxina producida por las abejas *apis mellifera* contra los agentes causantes de la caries dental. También se evaluaron las acciones antibacterianas de los principales componentes de la apitoxina, la fosfolipasa A2 y la melitina, solos y en combinación. Se analizaron las siguientes

bacterias: *Streptococcus salivarius*, *S. sobrinus*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus casei* y *Enterococcus faecalis*. Los resultados de MIC obtenidos para la apitoxina comercialmente estuvieron entre 20 y 40 ug/ml lo que indicó una buena actividad bacteriana. La fosfolipasa A2 presentó valores de MIC superiores a 400 ug/ml. La asociación de melitina con fosfolipasa A2 arrojó valores de MIC que oscilaron entre 6 y 80 ug/ml. Teniendo en cuenta que la caries dental afecta la salud de las personas, la apitoxina y su componente melitina tienen un gran potencial de aplicación contra los patógenos orales (62).

Inflamatoria: Kim et al en el 2019 realizaron un estudio in vivo para observar el efecto neuroprotector dependiente de la dosis de la fosfolipasa A2 contra la Enfermedad de Parkinson (EP) inducida por MPTP en ratones. La (EP) es un trastorno del movimiento neurodegenerativo progresivo crónico caracterizado por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia negra SN. Se ha demostrado previamente que la administración subcutánea de veneno de abeja y la fosfolipasa A2 suprime la muerte de células neuronales dopaminérgicas en un modelo de ratón. Para el estudio se utilizaron ratones de 7 a 8 semanas de edad inducidos por MPTP. Todos los ratones se mantuvieron en condiciones libres de patógenos en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y condiciones de temperatura controlada, con comida y agua ad libitum. Se establecieron métodos estandarizados para producir fosfolipasa A2 aislado del veneno de abeja. La eficacia terapéutica de la fosfolipasa se examinó en ratones inducidos por MPTP, la administración de la dosis revirtió los déficits motores en ratones con (EP) e inhibió la pérdida de neuronas dopaminérgicas dentro del SN de los ratones con EP. Estos resultados

sugieren que la fosfolipasa A2 de apitoxina muestra un efecto neuroprotector contra la EP y, por lo tanto, tiene un objetivo potencial para el tratamiento de la EP (64).

Antiviral: Fernand et al en 1999 han demostrado que las fosfolipasas A2 secretadas (sPLA2) de los venenos de abejas y serpientes tienen una potente actividad contra el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Los sPLA2 bloquean la entrada del VIH-1 en las células huésped a través de un mecanismo relacionado con la unión de sPLA2 a las células (65).

Alergenicidad: La inmunoterapia con veneno es eficaz para desensibilizar a las personas que padecen alergias a las picaduras de insectos. Sin embargo, las numerosas inyecciones requeridas durante varios años y los riesgos importantes de reacciones secundarias graves complican el uso generalizado de la inmunoterapia. En la búsqueda de nuevos enfoques para atenuar respuestas proalérgicas Corthésy et al en 2016 mediante un estudio in vivo evaluaron la eficacia terapéutica de un tratamiento basado en una forma desnaturalizada del alérgeno principal, la fosfolipasa A2, asociada con microburbujas (PLA2denat-MB) en un modelo de ratón de alergia al veneno de abeja. Los anticuerpos medidos por ELISA, las respuestas de las células T evaluadas por ensayos de proliferación basados en CFSE y ELISA, la desgranulación de basófilos se examinaron después del tratamiento terapéutico basado en PLA2denat-MB de ratones sensibilizados. Los ratones fueron desafiados con una dosis letal de PLA2 para evaluar la protección contra anafilaxia. La administración subcutánea terapéutica de PLA2denat-MB redujo los síntomas alérgicos y protegió a todos los ratones de la muerte mediada anafilaxia después

del desafío con alérgenos. En conclusión el uso de PLA2denat-MB protege a todos los ratones expuestos posteriormente (66).

Hialuronidasa (enzima): Representa del 1.5 al 2% de peso seco (PS) de apitoxina y se sabe que descompone el ácido hialurónico en los tejidos, como en la bursa sinovial en la artritis reumatoide (67). La hialuronidasa permite que los componentes activos de la apitoxina se difundan de manera efectiva en el tejido de la víctima al afectar su integridad estructural y aumentar el flujo sanguíneo en el área. Estas dos acciones se combinan para intensificar la acción del veneno (68).

Actividades farmacológicas y aplicaciones médicas

- Antibacterial (35), 58), (62).
- Anticancerígeno (30), (36), (37).
- Antiinflamatorio (38), (39), (53), (57), (59), (64)
- Anti aterosclerótico (40), (41), (42), (54).
- Esclerosis lateral amiotrófica (40).
- Enfermedad de parkinson (40), (64).
- Antiartrítico (43).
- Antiviral (65).
- Antifúngico (44), (51), (58).
- Analgésico (45), (46), (47), (48).

- Antifibrótico (52), (58).
- Antimicrobial (50).
- Alergenicidad (66).
- Anti envejecimiento (69).
- Anti caspa (70).
- Antidiabético (70), (71).
- Disfunción sexual (72).
- Cicatrización de heridas (2, 73, 74, 75, 76, 81).

Anti envejecimiento: Choi et al en 2015 quisieron comprobar si la apitoxina afecta las manifestaciones del envejecimiento como las arrugas, la flacidez, el tono de la piel y la uniformidad. Para evaluar la eficacia en los fenómenos de envejecimiento de la piel, se realizaron ensayos de eficacia clínica con Antera 3D, el analizador de piel CS50 y un espectrofotómetro evaluaron la mejora del tono de la piel. Una cámara pc Kong fue utilizada para medir células queratinizadas. Las medidas se tomaron tres veces, antes del tratamiento, después del tratamiento y la final una semana después del tratamiento. A través de ensayos de eficacia celular (HDF), los investigadores verificaron que el veneno de abeja tiene efectos protectores sobre la expresión génica inducida por UVB de MMP1 y COL1A1, que se conocen como genes regulados por la matriz extracelular (ECM). En conclusión, el veneno de abeja mejora el daño celular inducido por UVB, incluida la expresión génica regulada por ECM y las manifestaciones de la piel envejecida. Estos resultados sugieren que el veneno de abeja es un ingrediente cosmético anti envejecimiento nuevo y eficaz (69).

Anticaspa: En el presente estudio se eligieron dos poblaciones, el grupo control y el grupo prueba, para la actividad antidiabética y la población de prueba se clasificó como antes de la picadura y después de la picadura de las abejas *Apis cerana*. Los resultados se compararon con los valores estándar de azúcar en sangre, colesterol y triglicéridos. Las poblaciones de prueba mostraron niveles muy bajos de azúcar en sangre, colesterol y triglicéridos en comparación con la población de control. *Malassezia furfur*, levadura lipófila que causa la caspa, fue probada para determinar su susceptibilidad al veneno de abeja. Se utilizó ketoconazol como estándar de referencia. De las cinco concentraciones de veneno utilizadas la concentración 5mg/ml de *Apis cerana* mostró una inhibición de 86.9mm. Por tanto, los productos naturales de valor agregado del veneno de abeja pueden tener un gran impacto en el futuro cercano para controlar la diabetes mellitus, la caspa y otras afecciones. (70).

Antidiabético: Dado que la diabetes mellitus (DM) es uno de los trastornos endocrinos más comunes y graves, es importante dilucidar nuevos agentes terapéuticos antidiabéticos de diversa fuentes incluidos los productos naturales. Estudios recientes que utilizan animales han comprobado que la melitina tiene importantes actividades reductoras de glucosa y lípidos al actuar en varias vías mecánicas. La principal actividad antidiabética de la melitina es aumentar la secreción de insulina a través de la despolarización de B pancreáticas. Otros posibles mecanismos pueden implicar la estimulación de la fosfolipasa A2, el aumento de la captación de glucosa, la mejora del perfil de lípidos y/o la reducción de la inflamación (71).

Disfunción sexual: La disfunción sexual (SD) es un problema de salud que ocurre durante cualquier fase del ciclo de respuesta sexual que impide que el individuo o la pareja experimente satisfacción con la actividad sexual. SD cumple una amplia variedad de síntomas en hombres como, disfunción eréctil y eyaculación precoz o retardada, en mujeres, espasmos de la vagina y dolor con las relaciones sexuales. Este estudio reporta un caso de (SD) tratado con solo farmacopuntura de veneno de abeja sobre un varón de 51 años, se realizó farmacopuntura y se le administró apitoxina en dosis de 0.1cc y 0.2cc en días alternos durante 10 días. El paciente mostró una mejoría en la mayoría de los ítems del Índice Internacional para la Disfunción Eréctil (IIEF) para la función eréctil presento un puntaje de 28 a 29 de 30, una puntuación perfecta (10) para la función orgásmica, 6 a 8 de una puntuación perfecta de 10 para el deseo sexual, de 10 a 13 de una puntuación perfecta de 15 para la satisfacción con las relaciones sexuales, y de 6 a 8 de una puntuación perfecta de 10 para la satisfacción general; subjetivamente, sus palabras, el tono de su voz y la mirada de confianza en sus ojos indicaban una mejoría (72).

Cicatrización de heridas: La cicatrización de heridas es un proceso complejo que consta de cuatro fases superpuestas: la hemostasia y la formación de un coágulo, la inflamación, la proliferación, que implica la biosíntesis de la matriz extracelular (MEC), la epitelización y la angiogénesis y la última etapa, la remodelación tisular. (73). El veneno de abeja contiene varias moléculas biológicamente activas, como péptidos, aminos bioactivas y enzimas, que tienen un potencial ventajoso para curar las heridas. El veneno de abeja contiene diferentes péptidos que incluyen melitina,

apamina, adolapina, secapina y sus isómeros (es decir, secapina-1 y -2), proamina, tertiapina y péptido desgranulador de mastocitos (péptidos MCD) (2, 74).

La melitina también induce la formación de poros responsables de su acción hemolítica, antimicrobiana y antifúngica. En dosis bajas, exhibe efectos antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos, antivirales y aumenta la permeabilidad capilar al aumentar la circulación sanguínea. Sin embargo, a altas dosis, la melitina inicia dolor local, picazón e inflamación (75).

Además, el veneno de abeja Moléculas 2021, 26, 148 5 de 13 Se descubrió que disminuye los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la sangre y las heridas de los animales, lo que acelera la cicatrización de heridas, ya que las especies reactivas de oxígeno conducen a un daño celular generalizado y a una neovascularización alterada (76). Además de la actividad antioxidante, el veneno de abeja posee un efecto antimicrobiano debido al contenido de melitina y secapina. La melitina exhibe el efecto antibacteriano contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, debido a la formación de canales de membrana celular (77). Secapina se une directamente a las paredes celulares de las bacterias, lo que resulta en una acción antimicrobiana (78).

Muchos estudios indican que el veneno de abeja se puede utilizar en pacientes diabéticos porque restaura significativamente los niveles de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y reduce el nivel de radicales libres y acelera el cierre de heridas (76, 79, 80). Además, Badr et al confirmó que la terapia con veneno de abeja afecta todas las fases del proceso de cicatrización de heridas (76).

Otro estudio indica que el veneno de abeja es un agente terapéutico prometedor en el vendaje de heridas. Amin y Abdel-Raheem (2014) revelaron que el vendaje para heridas cargado con veneno de abeja compuesto de alcohol polivinílico (PVA), quitosano y veneno de abeja mejora la cicatrización de heridas en ratas diabéticas. En el caso del vendaje para heridas con una concentración de veneno de abeja del 3 y 4 %, los investigadores obtuvieron un cierre de heridas del 84 y 91 %, respectivamente, después de 14 días de tratamiento. Además, la cicatriz estaba limpia, lisa y no estaba contaminada (81).

Reacción alérgica al veneno de abeja

El veneno de abeja puede inducir reacciones alérgicas después de la picadura. Pueden ocurrir reacciones alérgicas en la piel, las vías respiratorias, el sistema cardiovascular y el sistema gastrointestinal. Además, una reacción anafiláctica puede provocar isquemia cerebral o miocárdica (82, 83). El veneno de abeja contiene 12 alérgenos principales, que son múltiples alérgenos proteicos una actividad enzimática y son responsables de una respuesta alérgica. Entre los principales alérgenos se encuentran: fosfolipasa A2 (PLA2) llamada Api m1, hialurodinasa llamada Api m2, fosfatasa ácida llamada Api m3, melitina llamada Api m4, dipeptidilpeptidasa IV Api m5, Api m6 que era un nuevo alérgeno del veneno de abeja, proteasa llamada Api m7, carboxil-esterasa llamada Api m8, carboxil-peptidasa llamada Api m9, incartapina llamada Api m10, principal proteína de jalea real llamada Api m11 y vitelogenina llamada Api m12 (84, 85, 86, 87). La fosfolipasa

A2 es la proteína más alergénica e inmunogénica. La hialurodinasa se conoce como factor de propagación porque participa en la distribución de la apitoxina en el cuerpo. La fosfatasa ácida es capaz de liberar histamina de los basófilos humanos sensibilizados. La melitina es responsable de inducir reacciones alérgicas menores (35, 68).

La reacción a la picadura de abeja puede ocurrir como una reacción normal. La reacción normal tras la picadura de abeja se manifiesta con la aparición de dolor, enrojecimiento y edema. El dolor persiste durante 24 h. en una gran reacción local de la picadura de abeja, el dolor puede persistir durante varios días y el área de enrojecimiento e hinchazón puede cubrir un diámetro superior a 10 cm. Esta reacción es causada por la fase tardía de una reacción alérgica. En estos casos, los corticoides tópicos y los bloqueadores H-1 y H-2 se aplican por vía oral. Sin embargo, en pacientes con reacciones alérgicas al veneno de abeja, no solo pueden presentarse grandes reacciones locales, sino también síntomas sistémicos, incluidos el shock anafiláctico. Los pacientes con asma y rinitis alérgica y alergia a las picaduras de abejas en la familia pueden experimentar una reacción sistémica (88). Los pacientes pueden sufrir síntomas de los sistemas respiratorio, digestivo, circulatorio y nervioso. Entre los pacientes alérgicos, algunos pueden presentar urticaria sistémica, prurito, angioedema, vómitos o diarrea (89, 90).

Los productos naturales son una fuente importante y valiosa para la identificación y el desarrollo de nuevos fármacos. Entre las fuentes naturales, diversos componentes de toxinas del veneno de animales se manejan como herramientas terapéuticas prometedoras para tratar enfermedades. La apitoxina es una fuente indiscutible de

múltiples beneficios para la salud, sin embargo, presenta algunas contraindicaciones, Urtubey en el (2001) señala que el veneno de abejas ocasiona hipotensión y dilata los vasos cerebrales (91), Diaz (2001) quien indica que la contraindicación absoluta es la persona alérgica a ella y, como contraindicaciones relativas se encuentran los cardiopatas descompensados, diabéticos descompensados, hemofílicos, pacientes con insuficiencia renal y embarazadas (92), Saiz (2015) concuerda con la contraindicación de las mujeres embarazadas, aconsejando que den a luz y luego si se sometan a tratamientos con apitoxina, seguido a esto indica que personas con enfermedades infecciosas o de transmisión sexual, cardiopatías, cáncer u otras enfermedades crónicas no deben someterse al veneno de abeja. (93). Existen resultados controvertidos tanto a nivel preclínico como a nivel clínico, lo que complica la evaluación precisa de los posibles efectos beneficiosos (94).

De acuerdo con la investigación y a las fuentes consultadas la apitoxina es utilizada en una gran variedad de enfermedades y tratamientos, sus contraindicaciones son muy pocas, tal vez, un declive alto es su poco conocimiento en el público, generalmente las personas saben que la picadura de abeja tiene por resultado una inflamación en la zona afectada pero no tienen conocimiento de la práctica denominada como apitoxina, desconocen las formas de extracción de la misma, recolección, componentes del veneno, enfermedades que pueden ser tratadas, estudios e investigaciones que se han realizado. Por medio del presente artículo y en base a la información consultada se espera responder a algunas inquietudes generadas para este tipo de producto, al no ser tan común y desconociendo sus beneficios las personas no la usan como medicina natural, se pretende dar al lector

el conocimiento oportuno y, por qué no, que las personas se interesen en usarla como tratamiento natural de enfermedades.

Finalmente, la aplicación clínica de la terapia con apitoxina todavía está muy lejos, pero los investigadores creen que el trabajo en curso sobre este tema eventualmente permitirá que la apitoxina y sus compuestos se consideren candidatos definitivos en varias terapias en los próximos años.

Beneficios y contradicciones del uso de la apitoxina

Beneficios	Contradicciones
<ul style="list-style-type: none">• Los componentes del veneno de abeja tienen efectos antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, analgésicos, euforizantes y hasta antitumorales.• Es un producto natural y, por lo tanto, se evitan las sustancias químicas presentes en otros tratamientos y sus posibles efectos colaterales.• La apiterapia también puede ayudar a personas con	<p>La apitoxina no está indicada para todo el mundo:</p> <ul style="list-style-type: none">• En mujeres embarazadas deben esperar a dar a luz antes de someterse a este tipo de tratamiento, para evitar complicaciones en el feto.• Las personas que sufren enfermedades infecciosas o de transmisión sexual, cardiopatías, cáncer, u otras enfermedades crónicas, no pueden someterse al pinchazo de veneno de abeja.

problemas de hipertensión, y contribuye a mejorar el metabolismo y a eliminar toxinas y edemas.

- Favorece el sistema cardiovascular, ya que la apitoxina es anticoagulante y disminuye el ritmo cardíaco.
- Combate el dolor principalmente en músculos y articulaciones.

Ciclo de extracción de apitoxina

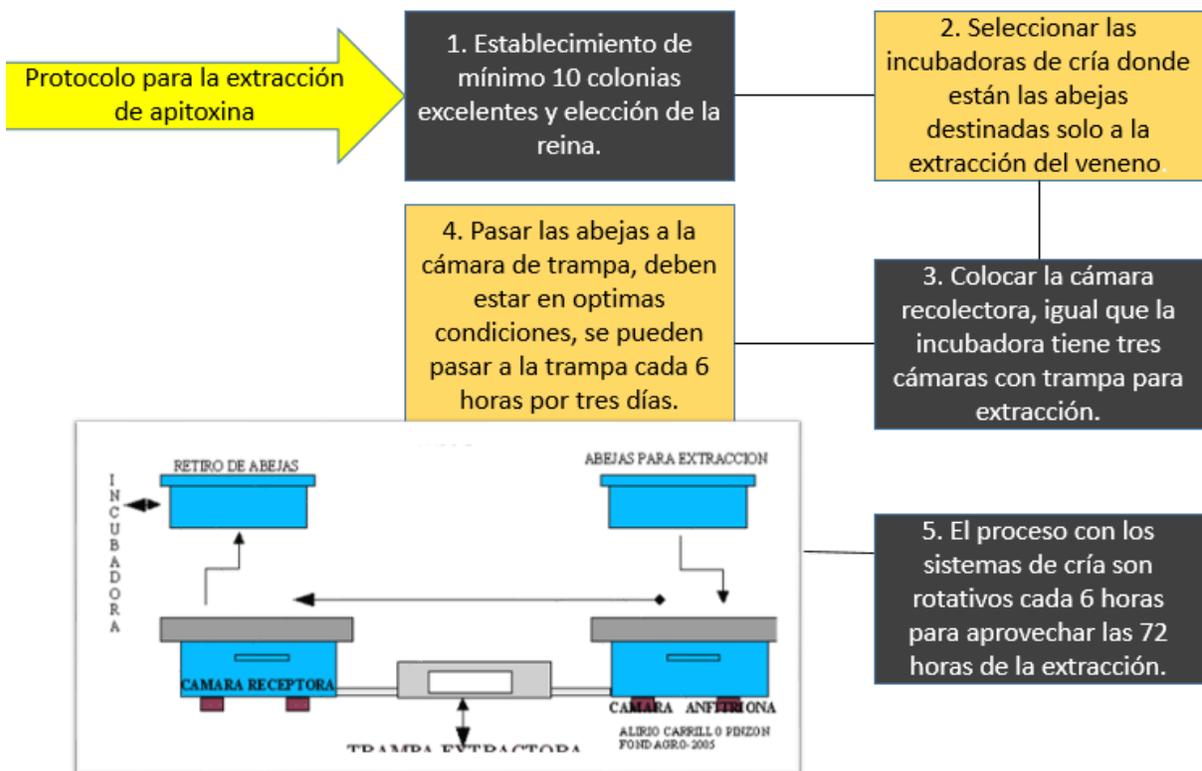


Figura1. Se muestra el proceso selección y establecimiento de la colmena para posterior extracción del veneno. Elaboración propia (2022).

Conclusiones

- La apitoxina es el veneno secretado por las abejas de varias especies empleado como medio de defensa contra los predadores y para el combate entre ellas.
- En el área medicinal se engloba en la apiterapia, como tratamiento complementario o alternativo, para el alivio sintomático del reumatismo y otras afecciones articulares por las propiedades antiinflamatorias del péptido 401, analgésicas de la apamina, y de la melinita, que actúa sobre el sistema inmunológico corrigiendo ataques de anticuerpos hacia las articulaciones.
- Se evidenciaron los métodos de extracción de apitoxina, el más favorable es el de impulsos eléctricos ya que no genera bajas en la colonia y se mantiene la densidad poblacional de la misma.
- Es importante realizar pruebas para descartar posibles alergias ya que esto podría ser peligroso.
- No todos los organismos reaccionan igual al contacto con la apitoxina, por eso es de vital importancia que el tratamiento tenga un seguimiento médico de acuerdo al paciente.
- Para finalizar, se conocieron los componentes del veneno, así mismo como sus beneficios y contraindicaciones.

Referencias

1. Harvey AL, Edrada ER, Quinn RJ. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era [internet]. Springer link. Enero. 2015; vol 14. n111–129. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/nrd4510>

2. Oršolić N. Bee venom in cancer therapy [internet]. Springer link. Nov. 2012; vol 31. N 173-194. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-011-9339-3>

3. Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: Role of molecular diagnostics [internet]. Springer link. Jul. 2015. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-015-0527-z>

4. Ali M. Studies on Bee Venom and Its Medical Uses (sitio en internet). 2014. Disponible en:

<https://apitherapywellnesscenter.com/wp-content/uploads/2020/09/Studies-on-Bee-Venom-and-its-Medical-Uses.pdf>

5. Sturm GJ, Gradwohl AL, Varga EM. Medical Algorithms: Diagnosis and treatment of Hymenoptera venom allergy [internet]. NEWS & VIEWS: ALGORITHMS IN ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. Jun. 2019. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13817>

6. Ali Komi ED, Shafaghat F, Zwiener RD. Immunology of bee venom [internet]. Springer link. Ene 2018; vol54. n 386-396. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-017-8597-4>

7.Potschinkova P. Apiterapia: la fuerza curativa de la miel. Traficas Cofás, S.A. Madrid [internet]. Red de bibliotecas REBIUN. 2004; vol 84-89897. N 63-8 .

Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=251713>

8.Valderrama R. Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas *apis mellifer* (sitio en internet). Sep 2003; vol 16. N 3. Disponible en:

<http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v16n3/v16n3a3.pdf>

9.Araneda X, Cifuentes Y, Morales D. Evaluación de dos frecuencias de colecta de apitoxina extraída de colmenas de *Apis mellífera* L. durante la época estival en la Región de La Araucanía (sitio en internet). 2011; Volumen 29, N° 2. Páginas 145-150 IDESIA (Chile). Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-34292011000200019

10.Cea RD. Inventa Apitoxina: una alternativa natural en medicamentos (sitio en internet). Sf. Disponible en:

<http://dica.minec.gob.sv/inventa/attachments/article/8977/Apitoxina%20una%20alternativa%20natural%20en%20medicamentos.pdf>

11.Adolfo R, Salomón OD, Orduña TA, Ortiz LE, Paniagua JF, Alagón A.

Envenenamiento por picaduras de abeja. Gaceta médica de México (sitio en internet). 2005; vol 141. n(3), 215-222. Disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000300008&lng=es&tlng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000300008&lng=es&tlng=es)

12.Fratellone, P, Tsimis F, Fratellone G. Apitherapy Products for Medicinal Use (sitio en internet). Dec 2016; vol 22. N. 12. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1089/acm.2015.0346>

13. Goodman L. Form and function in the honey bee (sitio en internet). Abril 2011.

Disponible en:

https://books.google.com.co/books/about/Form_and_Function_in_the_Honey_Bee.html?id=OUogAQAAMAAJ&redir_esc=y

14. Michael J, Schumacher JO, Schmidt NB, Egen. (1989). Lethality of 'killer' bee stings (sitio en internet). Feb 1989; vol 331. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/337413a0>

15. Eze OB, Nwobo O, Victor N, Ogugua. Therapeutic Effect of Honey Bee Venom (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Therapeutic-Effect-of-Honey-Bee-Venom-Eze-Nwodo/4be85dc94738742f9102b2694273835d57a8ceb2>

16. Mahmoud A. Studies on bee venom and its medical uses (Sitio en internet). Jul 2012. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/258650193_Studies_on_Bee_Venom_and_Its_Medical_Uses

17. Sobral FA, Sampaio S, Falcao MJ, Queiroz RC, Calhelha M, Vilas-Boas, Ferreira IC. Chemical characterization, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties of bee venom collected in Northeast Portugal (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691516301880?via%3Dihub>

18. Shimpi P, Chaudhari R, Deshmukh S, Devare Y, Bagad MB. A review:

pharmacotherapeutics of bee venom (sitio en internet). Ago 2016; vol 94. Disponible

en: https://www.wjpps.com/Wjpps_controller/abstract_id/5437

19. Carrillo A. Proceso de extracción de veneno *apis mellifera* (sitio en internet). Sf.

Disponible en:

<https://www.apiservices.biz/es/articulos/ordenar-por-popularidad/1165-proceso-extraccion-veneno-apis-mellifera>

20. Capdebila P. Apitoxina: qué es y como extraer veneno de abeja (sitio en internet).

Sf. Disponible en: <https://www.latiendadelapicultor.com/blog/apitoxina-que-es-y-como-extraer-veneno-de-abeja/>

21. Bellik Y. Bee venom: Its potential use in alternative medicine (sitio en internet).

Abr 2015; vol 13. N 1. Disponible en:

<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/aia/2015/00000013/00000001/art00003>

22. Schmidt JO. Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera (sitio en internet).

Ago 2018; vol 150.p 96-104. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010118302022>

23. Ferreira RS, Sciani JM, Marques PR, Lourenço JA, Orsi RO, Barraviera B,

Pimenta DC. (2010). Africanized honey bee (*Apis mellifera*) venom profiling:

Seasonal variation of melittin and phospholipase A2 levels. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004101011000142X>

24. Owen MD, Pfaff LA. Melittin synthesis in the venom system of the honey bee

(*Apis mellifera* L.) (sitio en internet). Sep 1995; vol 33. N. 9. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/004101019500054P>

25. Owen MD, Braidwood JL, Bridges AR. Age dependent changes in histamine

content of venom of queen and worker honey bees (sitio en internet). 1997; vol 23.

N8. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0022191077901317>

26. El-Wahed AA, Khalifa SA, Sheikh BY, Farag MA, Saeed A, Larik FA, Koca-Caliskan U, AlAjmi MF, Hassan M, Wahabi HA, et al. Bee venom composition: From chemistry to biological activity (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444641816000139>

27. Frangieh J, Salma Y, Haddad K, Mattei C, Legros C, Fajloun, Z, El Obeid D. Firs. Characterization of the venom from *Apis mellifera syriaca*, a honeybee from the middle east region (sitio en internet). 2019. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/11/4/191>

28. El-Seedi H, El-Wahed AA, Yosri N, Musharraf SG, Chen L, Moustafa M, Zou X, Al-Mousawi, S.; Guo, Z.; Khatib, A.; et al. (2020). Antimicrobial properties of *Apis mellifera*'s bee venom. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/12/7/451>

29. Oliveira PF, Alves, JL, Damasceno RA, Oliveira HJ, Días, et al. Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. *Revista Brasileira de Farmacognosia* (sitio en internet). 2015; vol 25, 183-188. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/rbfar/a/4p5NxKByjcMmkXrtbCXcvVq/?lang=en>

30. Aufschneider A, Kohler V, Khalifa S, Abd El-Wahed A, El-Seedi H, Büttner, S. Apitoxin and Its Components against Cancer, Neurodegeneration and Rheumatoid Arthritis: Limitations and Possibilities (sitio en internet). *Ene* 2020; vol 12. N 2.

Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/12/2/66#cite>

31. Hen J, Guan SM, Sun W, Fu H. (2016). Melittin, the Major Pain-Producing Substance of Bee Venom. *Neurosci Bull* (sitio en internet). Mar 2016; vol 32.

Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-016-0024-y>

32. Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383517303324>

33. Carpena M, Nuñez B, Soria A, Simal G. Bee venom: An updating review of its bioactive molecules and its health applications (sitio en internet). 2020. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3360/htm>

34. Lee MT, Sun TL, Hung WC, Huang HW. Process of inducing pores in membranes by melittin (sitio en internet). 2013. Disponible en:

<https://www.pnas.org/content/110/35/14243.short>

35. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sorensen CV, Ahmadi S, Barbosa JE, Lautsen AH. Bee Updated: Current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy (sitio en internet). 2019. Disponible en:

<https://orbit.dtu.dk/en/publications/bee-updated-current-knowledge-on-bee-venom-and-bee-envenoming-the>

36. Lim HN, Baek SB, Jung HJ. Bee venom and its peptide component melittin suppress growth and migration of melanoma cells via inhibition of PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways (sitio en internet). 2019. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/331621377_Bee_Venom_and_Its_Peptide_Component_Melittin_Suppress_Growth_and_Migration_of_Melanoma_Cells_via_Inhibition_of_PI3K/AKT/mTOR_and_MAPK_Pathways

37. Hung A, Kuyucak S, Schroeder CI, Kaas Q. Modelling the interactions between animal venom peptides and membrane proteins (sitio en internet). 2017. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390817303672>

38. Raymond Dingleline, Ph.D. Department of Pharmacology, Emory School of Medicine, Atlanta; (sitio en internet). November 2004. Arthritis & Rheumatism.

Disponible en:

<https://consumer.healthday.com/alternative-medicine-information-3/mis-alternative-medicine-news-19/el-veneno-de-abeja-puede-calmar-la-artritis-reumatoide-522211.html>

39. Mohamed WA, Abd-Elhakim YM, Ismail S.A. Involvement of the anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-secretory activity of bee venom in its therapeutic effects on acetylsalicylic acid-induced gastric ulceration in rats (sitio en internet). 2019.

Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/331798736_Involvement_of_the_anti-inflammatory_antiapoptotic_and_antisecretory_activity_of_bee_venom_in_its_therapeutic_effects_on_acetylsalicylic_acid-induced_gastric_ulceration_in_rats

40. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease (sitio en internet). 1999.

Disponible en:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199901143400207>

41. Son DJ, Ha SJ, Song HS, Lim Y, Yun YP, Lee JW, Moon DC, Park YH, Park BS, Song, MJ.; *et al.* Melittin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through induction of apoptosis via suppression of nuclear factor-kappaB and Akt activation

and enhancement of apoptotic protein expression (sitio en internet). 2006. Disponible en:

<https://jpet.aspetjournals.org/content/317/2/627.short>

42. Kim SJ, Park JH, Kim KH, Lee WR, Kim KS, Park KK. Melittin inhibits atherosclerosis in LPS/high-fat treated mice through atheroprotective actions (sitio en internet). 2011. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1420-3049/21/5/616/htm>

43. Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, Kim GJ, Oh GT, Yoon DY, Hong JT. Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit (sitio en internet). 2004. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20626>

44. Memariani H, Memariani M. Anti-fungal properties and mechanisms of melittin (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-10701-0>

45. Ryu HK, Baek YH, Park YC, Seo BK. Current studies of acupuncture in cancer-induced bone pain animal models (sitio en internet). 2014. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2014/191347/>

46. Chen HS, Qu F, He X, Liao D, Kang SM, Lu SJ. The anti-nociceptive effect and the possible mechanism of acupoint stimulation caused by chemical irritants in the bee venom pain model (sitio en internet). 2010. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899310017142>

47. Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Kim HW, Seo HS, Han HJ, Lee HJ, Beitz AJ, Lee JH. Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) potentiates the

analgesic effect of intrathecal clonidine in the rodent formalin test and in a neuropathic pain model (sitio en internet). 2008. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526590008007402>

48.Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, Kim GJ, Oh GT, Yoon DY, Hong JT. Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit (sitio en internet). 2004. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20626>

49.Son, D.J.; Lee, J.W.; Lee, Y.H.; Song, H.S.; Lee, C.K.; Hong, J.T. (2007).

Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725807000782>

50.Modzelewska B, Kostrzevska A, Sipowicz M, Kleszczewski T, Batra S. Apamin inhibits NO-induced relaxation of the spontaneous contractile activity of the myometrium from non-pregnant women (sitio en internet). 2003. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7827-1-8>

51.Shin SH, Ye MK, Choi SY, Park KK. The effects of melittin and apamin on airborne fungi-induced chemical mediator and extracellular matrix production from nasal polyp fibroblasts (sitio en internet). 2017. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/9/11/348/htm>

52.Kim JY, An HJ, Kim WH, Park YY, Park KD, Park KK. Apamin suppresses biliary fibrosis and activation of hepatic stellate cells (sitio en internet). 2017. Disponible en:

<https://www.spandidos-publications.com/ijmm/39/5/1188>

53. Lee YM, Cho SN, Son E, Song CH, Kim DS. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119348585>

54. Kim SJ, Park JH, Kim KH, Lee WR, Pak SC, Han SM, Park KK. The protective effect of apamin on LPS/fat-induced atherosclerotic mice (sitio en internet) 2012.

Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/305454/>

55. Cherniack EP, Govorushko S. To bee or not to bee: The potential efficacy and safety of bee venom acupuncture in humans (sitio en internet). 2018. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010118303933>

56. Jung SY, Lee KW, Choi SM, Yang EJ. Bee Venom Protects against Rotenone-Induced Cell Death in NSC34 Motor Neuron Cells (sitio en internet). 2015. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/7/9/3715>

57. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin—A newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom (sitio en internet). 2015. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S00410101182902343>

58. Lee KS, Kim BY, Yoon HJ, Choi YS, Jin BR. Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145305X16301586>

59. Światły-Błaszkiwicz A, Mrówczyńska L, Matuszewska E, Lubawy J, Urbański A, Kokot ZJ, Rosinski G, Matysiak J. The effect of bee venom peptides melittin,

tertiapin, and apamin on the human erythrocytes ghosts: A preliminary study (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2218-1989/10/5/191>

60.Drici MD, Diochot S, Terrenoire C, Romey G, Lazdunski M. The bee venom peptide tertiapin underlinesthe role of IKACH in acetylcholine-induced atrioventricular blocks (sitio en internet). 2000. Disponible en:

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0703611>

61.Samel M, Vija H, Kurvet I, Künnis-Beres K, Trummal K, Subbi J, Kahru A, Siigur J. Interactions of PLA2-s from *Vipera lebetina*, *Vipera berus berus* and *Naja naja oxiana* Venom with Platelets, Bacterial and Cancer Cells (sitio en internet). 2013. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/5/2/203>

62.Leandro LF, Mendes CA, Casemiro LA, Vinholis AH, Cunha WR, De Almeida R, Martins CH. Antimicrobial activity of apitoxin, melittin and phospholipase A₂ of honey bee (*Apis mellifera*) venom against oral pathogens (sitio en internet).

2015. Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/aabc/a/nhgVKjgtMqmwFmFzJV8RHJ/?format=html&lang=en>

63.Frangieh J, Salma Y, Haddad K, Mattei C, Legros C, Fajloun Z, El Obeid D, First. Characterization of The Venom from *Apis mellifera syriaca*, A Honeybee from The Middle East Region (sitio en internet). 2019. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/11/4/191>

64.Kim KH, Lee SY, Shin J, Hwang JT, Jeon HN, Bae H. Dose-dependent neuroprotective effect of standardized bee venom phospholipase A₂ against MPTP-

induced Parkinson's disease in mice (sitio en internet). 2019. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00080/full>

65.Fenard D, Lambeau G, Valentin E, Lefebvre JC, Lazdunski M, & Doglio A.

Secreted phospholipases A 2, a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells (sitio en internet). 1999. Disponible en:

<https://www.jci.org/articles/view/6915>

66.Corthésy B, Lassus A, Terrettaz J, Tranquart, F, Bioley G. Efficacy of a therapeutic treatment using gas-filled microbubble-associated phospholipase A2 in a mouse model of honeybee venom allergy (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.12859>

67.Topchiyeva T, Mammadova FZ. The seasonal activity of hyaluronidase in venom of a honey bee (*Apis mellifera* L. caucasica) in various regions of Azerbaijan (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://www.entomoljournal.com/archives/2016/vol4issue4/PartO/4-4-57-925.pdf>

68.Hossen MS, Shapla UM, Gan SH, Khalil MI. Impact of Bee Venom Enzymes on Diseases and Immune Responses (sitio en internet). 2017. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1420-3049/22/1/25>

69.Choi CS, Park JK, An CG, Lee EH, Ahn KJ. Multiple benefits of bee venom in aged skin manifestations. *Kor J. Aesthet. Cosmetol* (sitio en internet). 2015; vol13. n(5), 679–688. Disponible en:

<http://e-ajbc.org/journal/view.php?number=884>

70.Prakash S, Bhargava HR. *Apis cerana* bee venom: it's antidiabetic and antidandruff activity against *Malassezia furfur*. *World Appl. Sci. J* (sitio en internet). 2014; vol32. n(3), 343–348. Disponible en:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Apis-cerana-Bee-Venom%3A-It's-Anti-Diabetic-and-Prakash-Bhargava/e29a0e9cdce7f7d24ec4907341976c92feeab5ed>

71.Hossen M, Gan SH, Khalil M. Melittin, a potential natural toxin of crude bee venom: probable future arsenal in the treatment of diabetes mellitus. J. Chem (sitio en internet). 2017. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/jchem/2017/4035626/>

72.Lee P, Yu J. Sweet bee venom pharmacopuncture may be effective for treating sexual dysfunction. J. Pharmacopuncture (sitio en internet). 2014; vol17. n(3), 70.

Disponible en

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4332018/>

73.Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration (sitio en internet). 2012.

Disponible en:

<https://www.karger.com/Article/Abstract/339613>

74.Frangieh J, Salma Y, Haddad K, Mattei C, Legros C, Fajloun Z, El Obeid D. First Characterization of the venom from *apis mellifera syriaca*, a honeybee from the middle east region (sitio en internet). 2019. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2072-6651/11/4/191>

75.El-Seedi H, El-Wahed AA, Yosri N, Musharraf SG, Chen L, Moustafa M, Zou X, Al-Mousawi S, Guo Z, Khatib A, et al. Propiedades antimicrobianas del veneno de abeja de *Apis mellifera* (sitio en internet). 2020. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664544/>

76.Badr G, Hozzein WN, Badr BM, Al Ghamdi A, Saad Eldien HM, Garraud O. Bee venom accelerates wound healing in diabetic mice by suppressing activating transcription factor-3 (ATF-3) and inducible nitric oxide synthase (iNOS)-mediated

oxidative stress and recruiting bone marrow-derived endothelial progenitor cells (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.25328>

77.Oren Z, Shai Y. Selective lysis of bacteria but not mammalian cells by diastereomers of melittin: Structure-fraction study (sitio en internet). 1997. Disponible en:

<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi962507l>

78.Lee KS, Kim BY, Yoon HJ, Choi YS, Jin BR. Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities (sitio en internet). 2016. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145305X16301586>

79.Hozzein WN, Badr G, Badr BM, Allam A, Al-Ghamdi A, Al-Wadaan MA, Al-Waili, NS. Bee venom improves diabetic wound healing by protecting functional macrophages from apoptosis and enhancing nrf2, ang-1 and tie-2 signaling (sitio en internet). 2018. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589018308691>

80.Devenci M, Gilmont RR, Dunham WR, Mudge BP, Smith DJ, Marcelo CL. Glutathion enhances fibroblast collagen contraction and protects keratinocytes from apoptosis in hyperglycaemic culture (sitio en internet). 2005. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.2004.06329.x>

81.Amin MA, Abdel-Raheem IT. Accelerated wound healing and anti-inflammatory effects of physically cross linked polyvinyl alcohol–chitosan hydrogel containing honey bee venom in diabetic rats (sitio en internet). 2014. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-013-0308-y>

82. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: Clinical implications (sitio en internet). 2009. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.2009.03324.x>

83. Golden BK. Insect sting anaphylaxis (sitio en internet). 2007. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889856107000306>

84. Kettner A, Hughes GJ, Frutiger S, Astori M, Roggero M, Spertini F, Corradin, G.

Api m 6: A new bee venom allergen (sitio en internet). 2001. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674901839142>

85. Matysiak J, Kokot Z, Matysiak J. Bee venom allergy in beekeepers (sitio en internet). 2017. Disponible en:

86. Komi EA, Shafaghat F, Zwiene RD. Immunology of bee venom (sitio en internet).

2018. Disponible en:

<https://europepmc.org/article/med/28105558>

87. Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: An update (sitio en internet). 2013. Disponible en:

<https://synapse.koreamed.org/articles/1052319>

88. Edinger D, Terzioglu K, Ozturk RT. Venom allergy, risk factors for systemic reactions and the knowledge levels among Turkish beekeepers (sitio en internet).

2018. Disponible en:

<https://synapse.koreamed.org/articles/1108164>

89. Fan HW, Kalil J. Massive bee envenomation (sitio en internet). 2017. Disponible en:

90. Toledo MD, Moore BC, Caixeta DL, Salú DS, Farias VB, Azevedo AD. Multiple bee stings, multiple organs involved: A case report (sitio en internet). 2018.

Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/vHnvG8kZSvg8Fk9CSLdrWBR/abstract/?lang=en>

91. Urtubey N. Del veneno de abejas a la apitoxina de uso médico (sitio en internet).

2001. Disponible en:

https://www.libinter.com.ar/libro.php?libro_id=9

92. Diaz, J. Apiterapia hoy en Argentina, Cuba, Uruguay y Colombia (sitio en

internet). 2001. Disponible en: [https://apiterapiadoctordiaz.com.ar/wp-](https://apiterapiadoctordiaz.com.ar/wp-content/uploads/2019/11/Apiterapia-Hoy-en-Argentina-y-Cuba.pdf)

[content/uploads/2019/11/Apiterapia-Hoy-en-Argentina-y-Cuba.pdf](https://apiterapiadoctordiaz.com.ar/wp-content/uploads/2019/11/Apiterapia-Hoy-en-Argentina-y-Cuba.pdf)

93. Saiz L. Beneficios de la apiterapia y contraindicaciones (sitio en internet). 2015.

Disponible en:

[https://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/terapias-alternativas/beneficios-](https://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/terapias-alternativas/beneficios-de-la-apiterapia-y-contraindicaciones-13658)

[de-la-apiterapia-y-contraindicaciones-13658](https://www.webconsultas.com/belleza-y-bienestar/terapias-alternativas/beneficios-de-la-apiterapia-y-contraindicaciones-13658)

94. Lee MT, Sun TL, Hung WC, Huang HW. Process of inducing pores in membranes

by melittin (sitio en internet. 2013. Disponible en:

<https://www.pnas.org/content/110/35/14243.short>