

APITERAPIA

🐝 ENTRE LA VIDA Y LA MUERTE 🐝

Sergio Alvarez Barajas



*Abejas: Pequeñas grandes productoras de la salud.
Desde lo empírico a lo científico*

Abejas; Pequeñas grandes productoras de la salud
“Entre la vida y la muerte”

AUTOR

SERGIO ÁLVAREZ BARAJAS

Abejas; Pequeñas grandes productoras de la salud.

“Entre la vida y la muerte”

AUTOR/EDITOR: Sergio Álvarez Barajas.

EDITORES: Edgardo Flores Torales

Sergio Álvarez Barajas

D.R. © 2022

Diseño de Portada: Carlos Alberto Alvarez Estrada.

Cualquier reproducción de alguna parte de este libro
debe llevar el respectivo crédito y cita del autor y coautores del artículo.

ISBN: 03-2021-100111513800-01

Impreso y Hecho en México

Printed and Made in México

PRÓLOGO

Impulsado por un interés en la salud, el autor logra unir dos grandes temas que se han convertido en su pasión, “la preocupación por la salud y el cuidado de las abejas”. Desde hace varios años, el autor ha podido unir a través del conocimiento de las abejas y sus productos los beneficios que estos tienen para la salud. Se ha dedicado en su día a día a trabajar y cuidar de manera muy comprometida poblaciones de abejas productoras de miel en el apiario del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, preocupado por la amenaza que viven hoy en día las abejas y la importancia que tienen estas en nuestro ecosistema se ha dedicado a conocer este gran mundo de estas pequeñas grandes productoras de la salud, como las nombra el autor y que tanto aportan a nuestro mundo, esta experiencia y conocimiento lo llevó a descubrir las propiedades y beneficios que pueden traer para la salud los productos generados por las abejas.

El M. en C. Sergio Álvarez Barajas, adscrito al Departamento de Biología Celular y Molecular del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara preocupado por llevar salud a las personas, inicia con proyectos donde vincula el uso de los productos de las abejas y su aplicación en diversas enfermedades y es en esta obra donde presenta resultados de sus trabajos realizados

hasta la fecha. El Maestro Sergio a través de un lenguaje sencillo contribuye y plasma sus experiencias; en una primera parte sobre el mundo de las abejas y posteriormente muestra los diversos proyectos en los que ha trabajado utilizando y aplicando diversos productos de las abejas a pacientes en una diversidad de enfermedades, muestra el uso y las diversas formas de aplicación de una gran variedad de productos de las abejas y los resultados obtenidos al aplicarlos en diversas enfermedades.

La recopilación de los diversos resultados del uso terapéutico de los productos de las abejas, y el conocimiento del mundo biológico de las abejas, hacen de esta obra, un trabajo muy interesante para todo público, el lenguaje apropiado y sencillo hacen que la lectura sea cómoda, muy fácil de digerir y provoca en el lector una conciencia genuina del tema.

Edagardo Flores Torales

Profesor Investigador Titular del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA) de la Universidad de Guadalajara.
Perfil Deseable PRODEP.
Investigador del Sistema Nacional de Investigadores (SNI)

INTRODUCCIÓN

Abejas; Pequeñas grandes productoras de la salud.

“Entre la vida y la muerte”

La APITERAPIA es la Medicina Complementaria y Alternativa que promueve el uso de los productos apícolas tales como: la miel, polen, pan de abejas, jalea real, propóleos, apitoxina o veneno de abejas, cera de panales, larvas de zánganos y abejas enteras, para la nutrición, mejoramiento de la salud y calidad de vida, prevención y tratamiento de enfermedades, y cosmética. La Apiterapia incluye entre sus muchos procedimientos la Apitoxiterapia que es el consumo vía sublingual de veneno de abejas, y la Apipuntura, que es la acupuntura usando picaduras de abejas o apitoxina inyectable.

El presente libro se centró en los posibles beneficios para la salud de los productos de las abejas, estos son altamente ricos en componentes activos como flavonoides, ácido fenólico, compuestos fenólicos, terpenos y enzimas, que tienen funciones biológicas para prevenir algunas enfermedades y promover una buena salud, tienen distintas eficacias con importantes propiedades nutricionales y valores funcionales. Por lo tanto, estos productos de las abejas se pueden desarrollar en potentes agentes apiterapéuticos.

Sin embargo, se deben tomar algunas precauciones en caso de alérgenos asociados con productos de abejas y en encontrar la dosis de ingesta correcta, por lo tanto nuestro propósito principal es dar información: ***“Salud para la humanidad”***.

AUTOR

Sergio Álvarez Barajas

Profesor Investigador Docente Asociado del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA) de la Universidad de Guadalajara.
Perfil Deseable PRODEP

ÍNDICE

PRÓLOGO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7

1ra. SECCIÓN

Abejas; pequeñas grandes productoras de la salud.

CAPÍTULO 1.

Importancia, Características físicas, Habitación, Comportamiento, Comunicación, Alimentación, Reproducción y Amenazas.

<i>Apis</i> ,.....	16
Habitad,.....	17
Comportamiento,.....	17
Comunicación,.....	18
Alimentación,.....	19
Reproducción,.....	19
Amenazas,.....	20

CAPITULO 2.

Propiedades glandulares y enzimáticas de los productos de la colmena contra microorganismos patógenos.

Resumen,.....	21
Introducción,.....	22
Propiedades de la Miel,.....	23
Propiedades del Polen,.....	24
Propiedades de la Cera,.....	24
Propiedades de la Jalea Real,.....	27
Propiedades del Propóleos,.....	28
Propiedades de la Apitoxina,.....	31

Objetivos,	32
Justificación Teórica,	32
Justificación Práctica,	33
Metodología,	33
Resultados,	34
Discusión,	36
Conclusión,	36
Bibliografía,	37

CAPÍTULO 3.

Los 10 beneficios a la salud de los 8 productos más importantes de la colmena: Jalea Real, Miel, Propóleos, Polen, Pan de polen, Cera y Apitoxina.

Resumen,	41
Introducción,	42
Jalea Real,	44
Miel,	42
Polen y pan de Polen,	45
Propóleos,	47
Cera,	51
Apitoxina,	53
Conclusión,	57
Bibliografía,	57

2da. SECCIÓN

Apitoxina: Entre la vida y la muerte.

CAPÍTULO 4

Obtención de un producto liofilizado, purificado, y envasado con apitoxina (veneno de *Apis mellífera*).

Resumen,	67
Introducción,	67
Liofilizado,	69
Apitoxina,	70
Composición del veneno de abeja,	73
Acción fisiológica de las fracciones,	74
Apanina,	74
Melitina,	75
Hialuronidaza,	76
Histamina,	76
Fosfolipasa A2 y Fosfolipasa B,	77
MCD (Mast cell degranulating),	77
Minimina,	77
Acciones del veneno de abeja entero,	77
Acción antiinflamatoria,	78
Acción analgésica,	78
Acción vasomotora,	78
Acción inmunoactivante,	78
La apitoxina y sus usos,	79
Pruebas de sensibilidad,	80
Indicaciones,	80
Dosis,	81

Vías y zonas de aplicación,	81
Concentraciones,	82
Contraindicaciones,	83
Objetivos,	83
Justificación,	83
Metodología,	84
Resultados,	86
Conclusión,	86
Bibliografía,	87

CAPÍTULO 5

El uso de Apitoxina (vía oral) en personas con VIH y SIDA, en tratamiento antirrtroviral, para evaluar el incremento de las células CD4.

Resumen,	91
Introducción,	92
Objetivos,	101
Justificaciones,	101
Marco Teórico,	103
Antecedentes,	103
Apitoxina,	103
Metodología,	106
Resultados,	108
Interpretación de Análisis de cd4+ y cd8+,	110
Conclusiones,	116
Bibliografía,	117

CAPÍTULO 6

Efecto del tratamiento de apitoxina (veneno de *Apis mellifera*) en la sobrevida de ratones BALB/c con Linfoma murino L-5178-Y.

Resumen,	119
Introducción,	121
Objetivos,	123
Metodología,	123
Diseño Metodológico,	124
Resultados,	125
Discusión y Conclusiones,	125
Bibliografía,	126

CAPÍTULO 7

El veneno de *Apis mellifera* (Apitoxina) como antiséptico en infecciones cutáneas.

Resumen,	128
Introducción,	129
Propiedades,	130
Infecciones cutaneas,	133
Objetivos,	134
Justificación,	134
Antecedentes,	135
Metodología,	137

Resultados,	140
Discusión,	141
Conclusiones,	142
Bibliografía,	143
Anexos,	144

CAPÍTULO 8

Aplicación de microdosis de apitoxina de *Apis mellifera* para la restitución celular ocasionada por acné en los alumnos del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA).

Resumen,	145
Introducción,	146
Objetivos,	150
Metodología,	150
Resultados,	151
Discusión,	153
Conclusion,	153
Bibliografía,	154
Anexos,	155

CAPÍTULO 9

APLICACIÓN DE MICRODOSIS E INYECCIONES DE APITOXINA DE *Apis mellifera* PARA LA DISMINUSIÓN EN LA INFLAMACIÓN DE LAS VÁRICES.

Introducción,	158
Objetivos,	164
Hipótesis,	162
Justificación,	162
Plantreamiento del Problema,	162

Metodología,	163
Discusión,	164
Resultados,	164
Conclusión,	166
Bibliografía,	166

CAPÍTULO 10

Estudio de caso: Tratamiento con picaduras de abejas (*Apis mellifera*) en tumor fibroso benigno de cabeza.

Resumen,	167
Introducción,	168
Objetivos,	171
Hipótesis,	172
Justificación,	172
Metodología,	173
Resultados,	174
Conclusiones,	174
Bibliografía,	175

CAPÍTULO 1

APIS

Importancia, Características físicas, Habitación, Comportamiento, Comunicación, Alimentación, Reproducción y Amenazas.

Álvarez Barajas Sergio¹, Arredondo Chávez Haniza Jennifer²,
Sanz Castillo Ana Laura²., Cristóbal Gabriel Saul³.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia², Licenciatura en Biología³, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México. sergio.alvarez@academicos.udg.mx

Apis

La abeja es un insecto volador conocido por producir la miel consumida alrededor del mundo y es la miel la más copiada artificialmente. Pertenece al orden *Hymenoptera* y a la superfamilia *Apoidea*, no es una sola especie, sino que el género contiene cerca de 20,000 especies de abejas agrupadas en 9 familias, por lo que no todas las abejas producen la miel.

Descripción de la Apis

El color de las abejas varía de acuerdo con su especie, pero las más conocidas son negras y tienen franjas doradas que se sitúan de forma diferente en cada especie. Por ejemplo, la abeja melífera o europea (*Apis mellifera*) posee tonalidades doradas con líneas negras horizontales en la parte superior del cuerpo.



Por su parte, la especie *Anthidium florentinum* tiene las franjas sólo en los costados de su cuerpo.

En general, las abejas tienen una estructura larga llamada probóscide, con la que pueden ingerir el néctar de las flores.

En los machos, las antenas están compuestas por 13 segmentos y en las hembras

están compuestas por 12. Todas las abejas cuentan con 2 pares de alas; el par posterior es el más pequeño. En algunas especies las alas son tan pequeñas que imposibilitan a la abeja el vuelo, pero eso no significa que estén desprovistas.

El aguijón se llama ovopositor y forma parte en la reproducción de la abeja. Unida al aguijón se encuentra un par de bolsas (glándulas) que contiene veneno pero sólo las hembras pueden picar.

El tamaño es también variable. Para tener una idea, la especie de abeja más grande es la *Megachile Pluto*, pues la hembra llega a medir 3.9 centímetros.



La abeja más pequeña es *Trigona minima*, cuya longitud no supera los 0.21 centímetros.

Y también existen las abejas que no tienen aguijón como la *Apis melipona yucatánica*.



Habitad

La abeja está distribuida en todos los continentes con excepción de la Antártida. Suele vivir en zonas con vegetación ricas en flores y habita los agujeros de los árboles o los panales construidos en las edificaciones de las ciudades.

Comportamiento

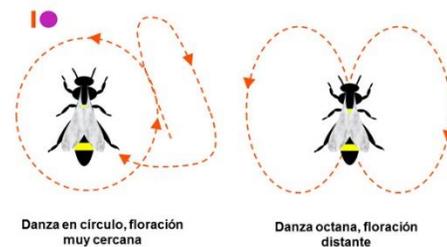
La abeja es famosa por su comportamiento altamente organizado y orientado en el trabajo. Forma colonias constituidas por miles de individuos y cada uno de éstos tiene una función por realizar.



Cada colonia ocupa una colmena o panal y en cada una cohabitan 3 tipos de abeja: la reina, las obreras y los zánganos. La abeja reina es la única que puede poner huevos y su función es solamente reproductiva. Las obreras son hembras estériles y se encargan de limpiar el panal, recoger el polen y cuidar a las crías. Por su parte, los zánganos, todos machos, se encargan de aparearse con la reina.

Algunas especies de abejas son agresivas y el ser humano ha aprendido a temerles. Suele suceder que la abeja muere después de picar, pues el aguijón se queda en la piel del afectado junto con parte del abdomen.

Un hecho interesante en el comportamiento se da en las abejas melíferas, que sostienen una forma de comunicación descubierta en la década de los años 70 por el investigador Karl von Frisch. De acuerdo con este descubrimiento, la abeja realiza una especie de danza con el objetivo de compartir información sobre la ubicación de las flores.



Las obreras regresan al panal y comienzan a danzar arriba y abajo por la pared vertical. La distancia hacia las flores depende de la duración del meneo y del número de las agitaciones: mientras más lejos se encuentran las flores más larga es la línea del meneo y más lento es el ritmo de las agitaciones.

Comunicación

El sistema de comunicación entre las abejas es asombroso, tal como lo notó Aristóteles en *Historia animalum* (330 ac) y luego Karl R. Von Frisch en las investigaciones que le hicieron ganador del Premio Nobel de Medicina en 1973: (a) para comunicar la distancia de una fuente de néctar y polen que está a menos de 50 m, la obrera exploradora realiza una danza en la colmena; (b) para comunicar la distancia de una fuente a 50 - 150 m, la abeja se mueve trazando una hoz; (c) y para comunicar a sus hermanas la dirección y la distancia de una fuente de alimento

que está a más de 150 metros, la abeja realiza la danza del meneo o coleo. Es decir, para esta última danza, la abeja se coloca a cierto ángulo y posición respecto al sol y la colmena, corre en semicírculos trazando un 8 circular sobre el panal y menea su abdomen con mayor frecuencia en proporción con la distancia a la fuente de alimento. Por ejemplo, si la abeja se menea durante 2,0 segundos por cada semicírculo recorrido, eso significa que el alimento está a 2000 m; si se menea 4,6 segundos por semicírculo entonces la fuente de néctar y polen está a 5200 metros. Si usted quiere usar un tutorial con la simulación de esta danza de meneo de una abeja usando diferentes variables cómo latitud, longitud, dirección, distancia a la fuente floral, época del año y hora.

Alimentación

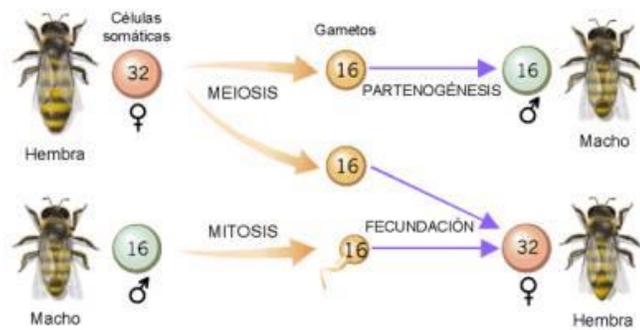
La dieta de la abeja consiste básicamente en polen y néctar de las flores. Las obreras colectan agua también para diluir la miel almacenada y preparar el alimento de las larvas. En las abejas productoras de miel, la jalea real es consumida por la que será reina. Las abejas necesitan visitar más de 7,200 flores para recolectar polen y néctar y producir 5 gramos de miel que es depositada en celdas que ellas fabrican a base de cera.



Por su parte, las abejas del género *Trigona* son las únicas que se alimentan de carroña.

Reproducción

La abeja es un animal ovíparo y sólo la reina puede aparearse y poner huevos. Una vez que un zángano logra copular con la hembra, ésta deposita los huevos con su ovipositor. 4 días después se produce la eclosión y



pequeñas larvas comienzan a vivir, cuidadas por las obreras. La larva pasa por varias transformaciones antes de convertirse en abeja pero esto depende también de la especie.

Amenazas

Desde el siglo pasado se ha visto una dramática reducción de las poblaciones de abejas silvestres, en todo el mundo. La producción apícola también se ha visto afectada y en general, el descenso se ha producido por la pérdida del hábitat natural a causa de la tala y la urbanización, así como por el uso de plaguicidas. En 2010 varios científicos descubrieron que las abejas morían por un virus en su ADN; El **virus** de la cría ensacada (SBV), el **virus** de la celda negra de la reina (BQCV) y el **virus** de la parálisis crónica de la **abeja** (CBPV) causan síntomas característicos, respectivamente: larvas sacciformes, celdas de la reina ennegrecidas y pequeñas **abejas** negras: y por un hongo presente en todas las colonias llamado *Nosema apis* y/o *ceranae*.

Afortunadamente algunas organizaciones se han preocupado por la vida de estos insectos y de hecho, recientemente la Unión Europea anunció que tiene planes para restringir el uso de pesticidas que acaban con las abejas.

Sabías que...

Se calcula que las abejas pueden volar a una velocidad de hasta 35 kilómetros por hora y el combustible que utilizan, es decir la miel, es tan eficiente que una abeja teóricamente podría volar alrededor del mundo con tan solo una cucharada de miel.

Sabías que...

Cada vez que una:

Abeja sale de la colmena, en ese viaje visita hasta 1000 flores, para un promedio de 40 flores visitadas por minuto, lo cual varía según la fuente de néctar

CAPÍTULO 2

Propiedades glandulares y enzimáticas de los productos de la colmena contra microorganismos patógenos.

Sergio Álvarez Barajas¹, Edgardo Flores Torales¹, Ana Laura Castillo Sanz², Fátima Esmeralda Benítez³, Edgar Enríquez Hernández³, Griselda Cortés López³, Mónica Georgina Moreno Galván³, Alondra Elizabeth Morán Santiago³.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura de Veterinaria y Zootecnia²; Licenciatura en Biología³; Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
sergio-alvarez61@hotmail.com

RESUMEN

El presente estudio se realizó en el Apiario dependiente del Departamento de Producción Animal de la Licenciatura de Veterinaria y Zootecnia y en el Laboratorio de Biología Celular dependiente del Departamento de Biología Celular y Molecular de la Licenciatura en Biología, las dos Unidades pertenecientes al CUCBA-UDG. Con el propósito de evaluar la acción microbicida de los productos de la colmena; miel, cera, propóleos, polen, jalea real y veneno de abeja (apitoxina) contra 10 bacterias y 2 hongos. El protocolo se dividió en dos procesos: el primero en Actividad Enzimática, que son los productos de la colmena; miel, cera y polen y el segundo con Actividad Glandular; propóleos, jalea real y apitoxina; los 6 productos se recolectaron de 25 colmenas. Se utilizó la metodología de Macfarlán (el método de difusión con caldo nutritivo y el Agar Mueller Hinton) y se realizaron 3 repeticiones con 7 diluciones para cada producto utilizado. Se obtuvieron resultados de 4 de 6 productos de la colmena, siendo el propóleos el metabolito con mayores cualidades microbicida (35-50 mm de halo de inhibición); La miel como segundo mejor metabolito microbicida (20-22); la jalea real (10-17) y la apitoxina (10-12).

Palabras claves: Apis, productos de la colmena, agentes patógenos.

SUMMARY

The present study was carried out in the Apiary dependent on the Department of Animal Production of the Veterinary and Zootechnics Degree and in the Cellular Biology Laboratory dependent on the Department of Cellular and Molecular Biology of the Degree in Biology, the two Units belonging to the CUCBA-UDG . With the purpose of evaluating the microbicidal action of the hive products; honey, wax, propolis, pollen, royal jelly and bee venom (apitoxin) against 10 bacteria and 2 fungi. The protocol was divided into two processes: the first in Enzyme Activity, which are the products of the hive; honey, wax and pollen and the second with Glandular

Activity; propolis, royal jelly and bee venom; the 6 products were collected from 25 hives. The Macfarlán methodology was used (the method of diffusion with nutritive broth and Mueller Hinton Agar) and 3 repetitions were carried out with 7 dilutions for each product used. Results were obtained from 4 out of 6 beehive products, propolis being the metabolite with the highest microbicidal qualities (35-50 mm inhibition halo); Honey as the second best microbicidal metabolite (20-22); royal jelly (10-17) and apitoxin (10-12).

Keywords: Apis, hive products, pathogens.

INTRODUCCIÓN

Desde siglos, la medicina tradicional ha utilizado los productos de la colmena de *Apis mellífera*. Los productos que elabora la abeja con actividad glandular son la Jalea real, Propóleo y Apitoxina (veneno de abeja) y con actividad enzimática son la miel, polen y la cera; se han usado para innumerables padecimientos: desde infecciones cutáneas, oculares, mucosas y hasta infecciones intestinales, cirrosis, varices varicosas, hepatitis, hipertensión entre muchas más, así mismo en la conservación de alimentos y bebidas.

“Las abejas nos ofrecen la posibilidad de curar todas nuestras enfermedades, esta pequeña amiga del hombre es la mejor que existe en el mundo”; D. Mohr, (1707).

La evolución como parte de los procesos de cambio y como resultado la actual biodiversidad, hizo posible la presencia de diversas especies de *Apis*, por lo tanto la naturaleza no se pudo haber equivocado en crear a tan maravillosos seres vivos; las abejas, productoras de los metabolitos más usados, consumidos y copiados artificialmente en toda la historia de la humanidad; Miel, Jalea Real, Propóleo, Polen, Cera y Veneno (Álvarez. S., 2014)

Desde tiempos antiguos las abejas han estado presentes; El hombre primitivo (edad de piedra) se encuentra representado en una cueva cerca de Valencia, España, las pinturas rupestres, son la evidencia más admirable de la existencia de las abejas, en donde se observa a un hombre rodeado de abejas en el momento de extraer la miel del nido de abejas; En la antigüedad Asiria llevaba el nombre de “País de miel

y del olivo”. En el palacio de Asrnasirpal, en Nimrud, los arqueólogos descubrieron un bajo relieve donde está representado Assov, Dios de las cosechas y la polinización en la Antigua Asiria; En la mano izquierda lleva una canasta llena de polen de la datilera.

La presencia de estos productos naturales hace posible que se lleven a cabo intercambios socioculturales y económicos desde tiempos bíblicos; *“En esto, los (hermanos de José) vieron venir una caravana de ismaelitas que venían a Galaad y que traían en sus camellos, perfumes, propóleo y mirra para llevarlos a Egipto”*; (Genésis:37:25); *“Llévenles lo mejor que el país produce: un poco de propóleo, y un poco de miel, perfumes, mirra, nueces y almendras”* (Genésis:43:11). Los egipcios antiguos eran apicultores pastoriles o nómadas, al llevarse consigo panales del Egipto Bajo al Egipto Alto para aprovechar la floración melífera y de esta manera obtener mayor cantidad de miel, propóleo y cera; En un templo griego construido en el siglo VI ac, descubrieron en unas excavaciones cerca de Nápoles, varias ánforas que contenían miel de abeja en perfecto estado de conservación, después de 2,600 años, (Philipp, 2005); En la época de Plinio (siglo I), los chinos, hindúes, árabes, celtas teutones y galos curaban la hidrofobia o rabia con té de abejas: la infusión de 12 a 15 abejas tomada 2 o 3 veces al día». (Olmedo, 2008); Los romanos consumían grandes cantidades de miel y conservaban las frutas y pescados cubriéndolas con la miel, las cenizas de las abejas se utilizaban para curar las enfermedades de los ojos; En las expediciones de Colón al nuevo mundo en 1492 y de Magallanes a San Lucas Berrarrameda en 1519, incluían grandes almacenes de miel en las carabelas». (Louis, 2001).

Sin duda alguna la historia de la antigua humanidad nos ha enseñado las bondades de los metabolitos de las abejas así como de los grandes beneficios a la salud humana, animal y de las plantas respaldadas por recientes descubrimientos científicos, usando equipo moderno para su interpretación, uso y aplicación.

Propiedades de la Miel.

Las abejas recogen el néctar de las flores y de ahí elaboran la miel, podemos decir que las propiedades curativas de la miel de abejas son muchas y debemos

aprovecharlas. Por las propiedades que posee es utilizada como un remedio curativo desde tiempos remotos, ya que desde hace mucho tiempo se la reconoce como antiséptica, dietética, edulcorante, tonificante, calmante, laxante y diurética. Esta contiene al menos 60% de azúcares y no más de 21% de humedad, de acuerdo a Ajlouni y Sujirapinyokul (2010), esta composición es ampliamente influenciada por la región y las condiciones climáticas. Weston (2000), plantea que la miel como producto natural contiene enzimas diferentes, algunas producidas por las abejas y otras proporcionadas por sustancias de su procedencia (néctar, polen fluidos de plantas), entre las más importantes podemos encontrar enzimas como las amilasas, invertasas, glucosidasas, fosfatasas y catalasas, siendo esta última la sustancia identificada en la miel con mayor propiedad antibacterial y es el peróxido de hidrogeno, el cual es producido por la enzima glucosa oxidasa, cuando la miel esta diluida. La catalasa descompone el peróxido de hidrogeno, en agua y oxígeno, esta enzima también se encuentra en la miel, pero es originada por el polen de las flores mayormente, aunque existen pequeños rastros de catalasa en néctar.

Figura 1. Compuestos bioactivos de la miel.

Tipo de producto de la colmena	Compuesto bioactivo	Actividad biológica	Referencias
Miel	Flavonoide: luteolina	Antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral	Lin, Y. et al. (2008), Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Flavonoide: pinobanksin	Antioxidante	Ajao et al. (2013)
Miel	Flavonoide: hesperetina	Antioxidante, antiinflamatorio	Kassim, M., et al. (2010), Mijanur, R., et al., (2014).
Miel	Flavonoide: naringenina	Neuroprotector, antioxidante	Badruzzaman, K. et al, (2013), Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Flavonoide: genistein	Anticancer	Tahir, AA., et al. (2015). Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Ácido fenólico: ácido p-cumárico	Antigenotóxico, neuroprotector	Vauzour, D., et al. (2010), Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Ácido fenólico: ácido gálico	Antianxiolítico	Mansouri, MT., et al. (2013), Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Ácido fenólico: ácido elágico	Antioxidante, quimiopreventivo, antiproliferativo	Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Ácido fenólico: ácido ferúlico	Antioxidante, antiinflamatorio, neuroprotector	Mijanur, R., et al. (2014).
Miel	Ácido fenólico: ácido siríngico	Antioxidante, anticancerígeno	Mijanur, R., et al. (2014), Tahir, AA., et al. (2015).

Propiedades del Polen.

Las abejas además de que portan a sus colmenas agua y néctar con el que fabrican la miel, también llevan el polen que se espolvorea del néctar de la flor. Con este polen, esencialmente, alimentan las larvas de zánganos y abejas obreras. El polen es uno de los productos de la apiterapia, junto con la miel, la jalea real y el própolis o propóleos, creados por las abejas. Es conocido como “el pan de las abejas” y desde hace siglos la medicina empírica le ha atribuido multitud de propiedades, a pesar que su interés beneficioso es relativamente moderno. (Saéñz de Rivas, 1978).

Peris, 1984, citado por Baldi Coronel, 1999; menciona que para las abejas, constituye el alimento básico y la única fuente de proteínas, grasas, minerales y vitaminas de que dispone una colonia para alimentar las larvas y abejas jóvenes. En la colmena, el polen es virtualmente la única fuente de proteínas, sustancias, grasas, minerales y vitaminas que son necesarios durante la producción del alimento larval y para el desarrollo de abejas que han emergido recientemente. Una colonia en buen estado sanitario colecta alrededor de 35 kilogramos de polen durante un año (Salamanca Grosso y col., 2002). Para el hombre, el polen es un alimento natural, rico en proteínas, posee 22 aminoácidos esenciales incluidos los que no sintetizamos y que deben ser aportados por la dieta pero es gracias a las enzimas bucales de la abeja que desdoblan los componentes básicos del polen y éste carece de alguna actividad antimicrobiana.

Propiedades de la Cera.

El Doctor D.K. Yarwiss, en su libro editado en Nueva York, recomienda mascar un preparado de cera y de miel para limpiar la nasofaringe, y como remedio insustituible en caso de sinusitis, asma y fiebre del heno. Las personas con estas afecciones deben mascar, durante 15 minutos por hora, 1/2 cucharadita de opérculos de cera (es la tapa con la que sellan las celdillas llenas de miel madura).

Las propiedades terapéuticas de la cera de abejas eran conocidas ya en la antigüedad. Avicena en su famoso "Canon de la medicina" cita cierto número de fórmulas de medicamentos, en cuya composición figura la cera de abejas. "La cera

pura forma las paredes de las celdas, en las cuales las abejas ponen sus huevos, crían sus ninfas y almacenan la miel...es la materia básica para todos los emplastos refrigerantes y calentadores....la cera reblandece los tumores duros....Se dice que la cera succiona los venenos. Por eso se aplica en forma de pomada sobre las heridas ocasionadas por el extremo envenenado de las flechas y así el veneno no aporta ningún daño".

La cera de abeja es un líquido secretado por las abejas obreras hembras mientras construyen las paredes de la colmena. De acuerdo a Botanical.com, "La cera es secretada de las glándulas en la parte baja del abdomen y moldeada en celdas de seis lados que son llenadas con miel, luego se les coloca una tapa con más cera. Cuando se cosecha la miel, la tapa superior de cera que cubre la celda, u otras aberturas, debe ser removida de cada celda en forma de hexágono". Para producir una libra de cera (450 gramos), una abeja consume un estimado de seis (2 kilos 72 gramos) u ocho libras (3 kilos 63 gramos) de miel.

Las propiedades de la cera de abeja trabajan en conjunto con los cosméticos. De acuerdo con la Organización de Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas (FAO por sus siglas en inglés), la cera de abejas se incorpora fácilmente con agua en aceite o emulsiones de aceite en agua. Es un excelente emoliente y apoyo para las cremas hidratantes, la cera de abeja proporciona una acción protectora para la piel de tipo no oclusiva, brinda coherencia a las emulsiones o geles aceitosos y refuerza la acción de los detergentes. No es alergénica y contiene protección solar con sus propiedades repelentes al agua, se lleva bien con múltiples ingredientes, contiene elasticidad y proporciona una gran permanencia en la superficie de la piel y labios. La cera de abeja es rica en humectantes, fomenta la reproducción de células y protege la piel de los factores dañinos del medio ambiente. Honeygirlorganic.com reporta que la cera de abeja "suaviza tu piel y crea una capa protectora de larga duración contra los elementos. También es una nutritiva crema humectante natural, además de ser anti-inflamatoria, antibacterial, anti-alérgica y un germinicidad antioxidante". De acuerdo con Botanical.com, "incluso después del proceso, la cera de abeja permanece como un producto biológicamente activo,

reteniendo algunas de sus propiedades anti-bacteriales y también contiene vitamina A, la cual es necesaria para el desarrollo normal de las células".La Clínica Mayo recomienda bálsamos labiales a base de cera de abeja para labios agrietados y su prevención.

Propiedades de la Jalea Real.

La Jalea Real, un alimento para todos, es energético, reconstituyente y optimiza las funciones del organismo, es el alimento más concentrado de la naturaleza, por su equilibrado conjunto de vitaminas, minerales, lípidos y antibióticos.

La jalea real, una sustancia blanca y viscosa gelatinosa, es una forma de secreción hipofaríngea y de la glándula mandibular de las abejas obreras. También se conoce como un "superalimento" que es consumido únicamente por la abeja reina. La jalea real también se alimenta a las larvas de abejas al nacer y ayuda a nutrir a la cría (Buttstedt A., Moritz RF, Erler S. 2013). De acuerdo a Kamakura (2011), es el alimento exclusivo ofrecido a las larvas jóvenes inmaduras en sus primeros 2-3 días de maduración además de ser utilizado como alimento específicamente para la abeja reina durante todo su ciclo de vida. La royalactina es el compuesto principal en la jalea real que permite el cambio morfológico de una larva en la abeja reina. Este súper alimento es la razón principal de la longevidad de la abeja reina en comparación con las otras abejas. La jalea real es ampliamente utilizada como un complejo nutricional dietético para ayudar a combatir diversas afecciones crónicas de salud. Además, es uno de los remedios rentables para los seres humanos en la medicina tradicional y moderna. Muchas actividades farmacológicas, como los efectos antibacterianos, antitumorales, antialérgicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, también se le han atribuido.

La jalea real consiste en agua (50% -60%), proteínas (18%), carbohidratos (15%), lípidos (3% -6%), sales minerales (1.5%) y vitaminas (Nagai T., Inoue R. 2004). Con base en el análisis espectrométrico moderno, se han detectado aproximadamente 185 compuestos orgánicos en la jalea real. La royalactina es la proteína más importante presente en la jalea real. Además, la jalea real se compone de un número significativo de compuestos bioactivos, incluido el ácido 10-hidroxi-2-decenoico (HAD), que tiene algunas propiedades inmunomoduladoras (Sugiyama T., Takahashi K., Mori H. 2012), antitumorales y microbicida (Izuta et al. 2009). El ácido graso, proteínas, monofosfato de adenosina (AMP), óxido de N1, adenosina, acetilcolina, polifenoles y hormonas como testosterona, progesterona, prolactina y estradiol son otros componentes bioactivos útiles que se sabe están presentes en la jalea real.

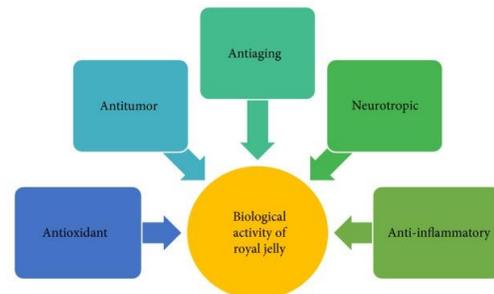


Figura 2. Diferentes tipos de actividades biológicas de la jalea real.

Propiedades del Propóleos.

El propóleos es generalmente conocido como el “pegamento de abeja”, que es un nombre genérico que se refiere a la sustancia resinosa acumulada por las abejas de diferentes tipos de plantas. La palabra “propóleos” se deriva del griego para significar defensa para “pro” y ciudad o comunidad para “polis”, o colmena, en otras palabras (Castaldo S., 2002). El propóleos funciona en el sellado de agujeros y grietas y para la reconstrucción de la colmena. También se utiliza para alisar la superficie interna de la colmena, conservando la temperatura interna de la colmena (35 ° C), evitando la intemperie y la invasión de los depredadores. También posee un olor agradable. El propóleos y sus extractos tienen numerosas aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades debido a sus propiedades antisépticas, antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas, antimicóticas, antimicóticas, antiulcerosas, anticancerígenas e inmunomoduladoras (Shehu A., et al., 2016).

Las infecciones causadas por bacterias inmunes a los medicamentos antimicrobianos son cada vez más frecuentes, a este fenómeno se le conoce como

resistencia bacteriana. Para algunos, la resistencia puede significar mayor número de visitas al médico, una enfermedad más larga o el consumo de drogas más caras y tóxicas, pero para otros significa la muerte. Esto ha impulsado la búsqueda de nuevas sustancias antibacterianas en fuentes naturales como son los propóleos.

En los últimos 30 años, los propóleos han sido sometidos a intensos estudios químicos y farmacológicos. Los métodos modernos de análisis permitieron conocer la composición química de propóleos de diversas regiones geográficas, y establecieron su potente actividad antioxidante y antiinflamatoria, así como su capacidad para matar bacterias, hongos, parásitos, virus e incluso células cancerosas. Estas propiedades los hace un blanco para ser explotados por la industria farmacéutica en el desarrollo de productos que prevengan y curen diversas enfermedades (Farré R, et al., 2004). Los propóleos son productos reconocidos como seguros y debido a sus propiedades son empleados como un ingrediente en la fabricación de cosméticos, en ungüentos y tinturas y son consumidos como complemento dietético para mejorar la salud y prevenir enfermedades (Bankova V., 2005) El propóleos es el tercer componente más importante de los productos de las abejas. Está compuesto principalmente de resina (50%), cera (30%), aceites esenciales (10%), polen (5%) y otros compuestos orgánicos (5%) (Gómez-Caravaca A., et al., 2006). Compuestos fenólicos, ésteres, flavonoides, terpenos, beta-esteroides, aldehídos aromáticos y alcoholes son los compuestos orgánicos importantes presentes en el propóleo (Huang S., 2014). Doce flavonoides diferentes, a saber, pinocembrina, acacetina, crisina, rutina, luteolina, kaempferol, apigenina, miricetina, catequina, naringenina, galangina y quercetina; dos ácidos fenólicos, ácido cafeico y ácido cinámico; y un derivado de estilbeno llamado resveratrol se ha detectado en extractos de propóleos por electroforesis de zona capilar (Volpi, N., 2004.).

Figura 3. Compuestos bioactivos del propóleo.

Tipo de producto de la colmena	Compuesto bioactivo	Actividad biológica	Referencias
Propóleos	Compuesto fenólico: 2,2-dimetil-8-prenilcromeno	Antimicrobiano	Viuda-Martos et al. (2008)
Propóleos	Compuesto fenólico: ácido 4-hidroxi-3,5-diprenil cinámico (artepillin C)	Antimicrobiano, antiinflamatorio, anticancerígeno	Viuda-Martos et al. (2008)
Propóleos	Compuesto fenólico: 3-prenyl cinnamic acid allyl ester	Antimicrobiano	Viuda-Martos et al. (2008)
Propóleos	Compuesto fenólico: kaempferide	Antitumoral, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Propóleos	Compuesto fenólico: propolis benzofuran	Antimicótico	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Propóleos	Terpenoide: ácido isocuprésico, un diterpenoide labdano	Antimicótico	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Propóleos	Terpenoide: 13C-symphoreticolic acid, clerodane diterpenoid	Antitumoral	Viuda-Martos et al.(2008), Esquivel B., (2001).
Propóleos	Terpenoide: ésteres de ácidos grasos de cadena larga, ácido 3-hidroxiesteárico (n = 11) procrim a, ácido 3-hidroxiesteárico (n = 13), procrim y un triterpenoide pentacíclico (lupeol)	Antioxidante, antimicrobiano, antitumoral	(Salatino et al. (2005), Viuda-Martos et al., (2008), (Huang et al, 2014).
Propóleos	Terpenoide: farnesol, un sesquiterpenoide	Antimicótico	Viuda-Martos et al. (2008), (Cotoras et al. (2013).
Propóleos. Jalea Real	Flavonoide: apigenina	Antibacteriano, antiinflamatorio	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: acacetin	Antialérgico, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: quercetina	Anticanceroso, antialérgico, antibacteriano, antiinflamatorio	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: galangin	Anticanceroso, antioxidante	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: pinocembrina	Antimicrobiano, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: crisina	Antibacteriano, antiinflamatorio, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Miel, propóleos	Flavonoide: fisetina	Antibacteriano, antialérgico, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Abubakar y otros (2012).
Miel, propóleos	Flavonoide: éster fenético del ácido cafeico	Antitumoral, anticancerígeno	Viuda-Martos et al.(2008), (Khalil M., 2010)
Propóleos, jalea real	Ácido 10-hidroxi-2-decenoico	Antibiótico, antitumoral	Izuta, H., et al. (2009).

Propiedades de la Apitoxina.

La Apitoxina, alternativa natural para modular el dolor y la inflamación. Cada vez son más las personas que buscan en la naturaleza una respuesta a sus problemas y enfermedades. Es por eso que disciplinas naturales como la apiterapia se han convertido en alternativas medicinales que gozan de una demanda creciente debido a sus buenos resultados aliviando los síntomas de: artritis, artrosis, discopatías, enfermedades autoinmunes, esclerosis, hombro congelado, lesiones, ciática, osteoartritis, picadura, psoriasis, síndrome de túnel carpiano, tendinitis, entre otros. Así mismo la apitoxina en diversos ensayos confirman que el veneno contiene entre 80 a 88% de agua y representa una compleja mezcla de enzimas, polipeptidos y varias moléculas más pequeñas que pueden ser aminas no alergénicas las cuales incluyen acetilcolina, histaminas y catecolaminas, cuyos componentes tienen propiedades inflamatorias y propiedades vasoactivas que contribuyen a la reacción local normal del envenenamiento y acelera ó precipita la absorción de los alérgenos del veneno (Golden, 1981). Las enzimas, en general corresponden el 13% al 15% de la totalidad del veneno seco (O' Connor y Peck, 1978). Dentro de estas las fosfolipasas que representan el 40% está la fosfolipasa A2, la cual es una proteína de 45 kDa de peso molecular. La apitoxina se evidencian bajos niveles de fosfolipasa A2, en el momento de la eclosión de la abeja, la actividad se incrementa equilibradamente 10 días después. Los máximos niveles de fosfolipasa A2 (40 µg/saco de veneno) son mantenidos en el resto de la vida de la abeja trabajadora ú obrera (Owen et al., 1990). En cuanto a componentes glucídicos, existe una ausencia de carbohidratos (manosa, fucosa, n-acetilglucosamina). Solo la galactosa y la n-acetilgalactosamina, unidas glicosidicamente están presentes en las glicoproteínas del veneno de abeja (Marz et al., 1983). El mecanismo terapéutico de la Apitoxina es difícil de explicar dada su compleja composición enzimática y su seguimiento en vivo. Se trata de buscar una estimulación de la Inmunoglobulina (IgG) para bloquear la reacción de la IgE. El empleo de la Apitoxina induce al aumento del cortisol, lo que deriva en un efecto antiinflamatorio y por su composición de Hialuronidasa agrega un efecto analgésico en forma natural, evitando así los usos prolongados de corticoides. La apitoxina tiene una

marcada propiedad antimicrobiana, antibacteriana y antibacilar que la convierte en un agente natural para combatir microorganismos, (Callinan, P., 2009).

Figura 4. Componentes bioactivos de la apitoxina.

COMPONENTE	% en veneno seco	% en veneno natural
Agua	-	88
Aminoácidos	1	0.1
Bases libres/histamina	2	0.2
Azúcares (glucosa, fructosa)	2	0.2
Lípidos	5	0.5
Histapéptidos	1	0.1
Pequeños péptidos	12	1.2
MCD (Mast Cell Degranulating)	2	0.2
Minimina	1	0.1
Apamina	2	0.2
Melitina	40-50	4.5
Hialuronidasa	5	0.5
Fosfolipasa A 2	10-12	1-1.2
Fosfolipasa B	3	0.3
Otros	10	1

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la sensibilidad del crecimiento de 12 agentes patógenos utilizando los 6 metabolitos primarios de la columna de Apis melífera.

Objetivo Especifico

Identificar los halos de inhibición mínimo y máximo del crecimiento microbiano usando: Jalea Real, Miel, Polen, Propóleo, Cera y Apitoxina.

JUSTIFICACIÓN TEÓRICA

Las infecciones causadas por microbios inmunes a los medicamentos antimicrobianos son cada vez más frecuentes, a este fenómeno se le conoce como resistencia microbiana. Para algunos, la resistencia puede significar mayor número de visitas al médico, una enfermedad más larga o el consumo de drogas más caras y tóxicas, pero para otros conlleva problemas mayores de discapacidad inclusive para algunos significa la muerte. Esto ha impulsado la búsqueda de nuevas

sustancias antimicrobianas en fuentes naturales como son los productos de la colmena de la *Apis mellífera*, estos son productos naturales y las utilizan para proteger a la colmena de diferentes agresores. Así mismo con evidencia científica serían una alternativa terapéutica siempre y cuando reúnan las condiciones y concentraciones óptimas para uso humano.

JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA

Con el uso de los metabolitos de la colmena se podría iniciar tratamientos a los pacientes que adquirieron algún de los patógenos aquí mencionados, estos tipos de infecciones e ir rescatando los beneficios del uso de recursos apícolas de origen animal que no atentan contra la salud, que sean cien por ciento naturales y que presenten menos efectos adversos en comparación con la medicina convencional. Así mismo, respetando las normas de conservación y preservación de la especie hapoidea. Esta investigación permitirá que el costo sea accesible en personas de bajos recursos económicos, en comparación con los productos farmacéuticos. La nueva formulación farmacéutica estaría concatenado con grandes ventajas terapéuticas y complementarias, estarán diseñadas para disminuir la incidencia de infecciones microbianas desde la atención primaria en salud.

Es por ello que se hace necesario más estudios de este tipo para conocer los beneficios a la salud humana, animal y vegetal.

METODOLOGÍA (MATERIAL Y METODO)

Método: Descriptivo; Cuantitativo, Cualitativo y Observacional

Este protocolo se llevó a cabo en el apiario del Departamento de Producción Animal y en el Laboratorio de Docencia de Biología Celular, del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara. El protocolo se dividió en dos procesos: el primero en Actividad Enzimática, que son los productos La miel, cera y polen que se recolectaron de 25 colmenas diferentes de 60 que tiene el Apiario; Se mezclaron y se obtuvieron concentrados; Se hicieron 7 diluciones de cada uno de los 3 productos enzimáticos; 100/90/75/60/45/30/15; Se

utilizó la metodología de Macfarlán (el método de difusión con caldo nutritivo y el Agar Mueller Hinton) y se realizaron 3 repeticiones

Así mismo se recolectaron los productos de actividad glandular como el segundo proceso; La Jalea Real, Propóleo y Apitoxina se recolectaron de la misma manera que en los productos de actividad glandular; Se mezclaron y se obtuvieron concentrados; Se hicieron 7 diluciones de cada uno de los 3 productos; 100/90/75/60/45/30/15; Se utilizó la metodología de Macfarlán (el método de difusión con caldo nutritivo y el Agar Mueller Hinton). Se realizaron 3 repeticiones: Los resultados obtenidos con respecto a la Jalea Real en las concentraciones de 100, 90 y 75% con respecto a los halos de inhibición del crecimiento microbiano promedió entre los 17 a 10 mm en todas las especies microbianas. En relación a la actividad antimicrobiana de la apitoxina, solo la concentración del 100% alcanzo los halos de inhibición de entre los 12 y 10 mm en todas las especies utilizadas. Respecto al uso del Propóleo, la actividad microbiana se observó inhibida con halos de entre 50 a 35 mm en todas las cepas usadas. Cabe hacer mención que el testigo positivo peróxido de hidrogeno tuvo los halos de inhibición más amplios (entre los 60 a 70 mm) en relación a los 3 productos producidos glandularmente por la abeja. Sin embargo es el propóleo el metabolito con mayor número de antibióticos presentes y que producen mayores rangos de halos de inhibición

RESULTADOS

Los resultados obtenidos con respecto a la actividad enzimática; la Miel al 100% presenta los promedios ente los 22 y 20 mm de halo de inhibición microbiana para todas las especies utilizadas y el resto de las diluciones no presentaron halos significativos de inhibición. La Cera, el Polen y el testigo negativo carecen de propiedades antimicrobianas al no presentar halos de inhibición. Los mayores halos de inhibición del crecimiento microbiano observados fueron con el testigo positivo (peróxido de hidrogeno) de hasta 50 mm, dos veces más que los obtenidos con la miel.

Los resultados obtenidos con respecto a la Jalea Real en las concentraciones de 100, 90 y 75% con respecto a los halos de inhibición del crecimiento microbiano promedió entre los 17 a 10 mm en todas las especies microbianas. En relación a la actividad antimicrobiana de la apitoxina, solo la concentración del 100% alcanzo los halos de inhibición de entre los 12 y 10 mm en todas las especies utilizadas. Respecto al uso del Propóleo, la actividad microbiana se observó inhibida con halos de entre 50 a 35 mm en todas las cepas usadas. Cabe hacer mención que el testigo positivo peróxido de hidrogeno tuvo los halos de inhibición más amplios (entre los 60 a 70 mm) en relación a los 3 productos producidos glandularmente por la abeja. Sin embargo es el propóleo el metabolito con mayor número de antibióticos presentes y que producen mayores rangos de halos de inhibición.

Tabla No. 1 Halos de Inhibición del crecimiento microbiano/Actividad Enzimática y Glandular							
HALOS DE INHIBICIÓN / PROMEDIOS (3 repeticiones) (mm)							
CONCENTRACIÓN SIGNIFICATIVA (100%)							
No.	MICROORGANISMO	MIEL	POLEN	CERA	JALEA REAL	PROPÓLEOS	APITOXINA
1	Escherichia coli	22	0	0	17	47	11
2	Salmonela ssp	21	0	0	15	48	12
3	Klebsiella pneumoniae	20	0	0	16	50	11
4	Enterobacter aerogenes	22	0	0	17	50	10
5	Citrobacter freundii	21	0	0	17	49	12
6	Staphylococcus aureus	20	0	0	12	45	10
7	Staphylococcus epidermidis	22	0	0	17	50	12
8	Enetrococo faecalis	21	0	0	16	50	12
9	Enterococo cloacae	22	0	0	17	50	12
10	Pseudomona aeroginosa	20	0	0	10	35	10
11	Candida albicans	20	0	0	12	46	12
12	Candida glabatra	20	0	0	14	48	12

DISCUSIÓN

Asis, M. (2007) menciona que la acción de la miel sobre microorganismos es sumamente eficaz, al eliminarlas por completo entre la primera y segunda aplicación en heridas y escoriaciones. Rodríguez-Acosta et al (2003) hace mención que el propóleo y la apitoxina tienen un efecto inhibitorio en una gran mayoría de los microorganismos patógenos presentes en los hospitales, sanatorios y clínicas. Vidal, E. (2012), hace mención que el polen es un producto de la colmena que contiene las características esenciales para una buena nutrición y que carece de propiedades antimicrobianas, así como la cera.

CONCLUSIÓN

Es importante mencionar como conclusión que la actividad enzimática de la *Apis mellifera* para producir miel y que esta tenga más y mejores propiedades antimicrobianas dependerá de la diversidad y cantidad de flores que visite para obtener el néctar y polen y producir la miel con dichas propiedades. El paso a seguir es un estudio más profundo de cuáles son los factores antimicrobianos predominantes en estas mieles, así como su capacidad de inhibir el crecimiento de patógenos aislados de heridas, quemaduras y úlceras infectadas así como de infecciones intestinales.

El propóleo es el producto de las abejas que presenta mayor actividad antimicrobiana, de manera significativa los halos de inhibición expresan una contundente eliminación de los patógenos exhibidos.

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario más protocolos de investigación para identificar un mayor número de cepas microbiológicas y determinar sus perfiles de sensibilidad a los productos de la colmena de *Apis mellifera*.

BIBLIOGRAFÍA

Abubakar, MB., Abdullah, W.Z., Sulaiman, S.A., Suen, A.B. (2012). Una revisión de los mecanismos moleculares de los efectos antileucémicos de los compuestos fenólicos en la miel. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*; 13 (11): 15054-15073.

Ajao, A., Idowu, A., Obembe, A. (2013). Análisis proximal y químico comparativo de muestras de miel de abeja criadas de forma silvestre y artificial en dos zonas ecológicas de Nigeria. *Revista de Investigación de Conservación Ambiental*; 1 (3): 53-55. doi: 10.12966 / jecr.11.01.2013. (Referencia cruzada).

Ajlouni, S., Sujirapinyokul, P. (2010). Hydroxymethylfurfuraldehyde and amylase contents in Australian honey. Department of Food Science and Agribusiness, Melbourne School of Land Environment, The University of Melbourne, Australia-Food Chemistry, 119; 1000-1005.

Asís M., 2007. Apiterapia 101 para todos. American Apitherapy Society. Año 2, vol 10, 112-117.

Badruzzaman, Khan, M., Moshahid, Khan, M., Khan, A., et al. (2012). La naringenina mejora la neurodegeneración de tipo Alzheimer (AD) con deterioro cognitivo (AD-TNDCI) causada por la estreptozotocina intracerebroventricular en el modelo de rata. *Neurochemistry International*.; 61 (7): 1081-1093.

Baldi C. B. 1999. "Influencia del proceso de secado del polen para uso alimenticio". *Ciencia Docencia y Tecnología*, N°18, Año X, pp:241-274.

Bankova V. Recent trends and important developments in propolis research. *eCAM* 2005; 2: 29-32.

Buttstedt A., Moritz RF, Eler S. 2013. Más que los genes reales de la proteína real de la jalea real en los abusos sexuales y los trabajadores de la abeja *Apis mellifera*. *Fronteras en Zoología*; 10 (1): p. 1. PubMed.

Castaldo S., Capasso F. 2002. Propóleos, un antiguo remedio utilizado en la medicina moderna. *Fitoterapia*; 73 (Suplemento 1): S1-S6.

Cotoras M., Castro P., Vivanco H., Melo R., (2013). Mendoza L. Farnesol induce fenotipo de apoptosis en el hongo fitopatógeno *Botrytis cinerea*. *Mycologia*; 105 (1): 28-33.

Esquivel, B., Flores, E.A. (2001). Un nuevo Diterpenoide *neo-clerodanode Salvia gesneraeflora* (Labiatae) *Heterociclos*; 55 (3): p. 505. doi: 10.3987 / COM-00-9108. (Referencia cruzada).

Farré R, Frasquet I, Sánchez A. El própolis y la salud. *Ars Pharmaceutica* 2004; 45:21-43.

Golden DB, Langois J, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Treatment failures with whole-body extract therapy of insect sting allergy. *JAMA*.1981.Nov.27;246(21):2460-3.

Gómez-Caravaca A., Gómez-Romero M., Arráez-Román D., Segura-Carretero A., Fernández-Gutiérrez A. 2006. Avances en el análisis de compuestos fenólicos en productos derivados de abejas. *Revista de Análisis Farmacéutico y Biomédico*; 41 (4): 1220-1234.

Guzmán N. Ernesto., 2011. "Colonización, impacto y control de las abejas melíferas africanizadas en México". Universidad Autónoma de México.

Huang S., Zhang C.-P., Wang K., Li GQ, Hu F.-L. 2004. Avances recientes en la composición química del própolis. *Moléculas*. 2014; 19 (12): 19610 – 19632.

Izuta H., Chikaraishi Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. 2009. El ácido 10-hidroxi-2-decenoico, un ácido graso principal de la jalea real, inhibe la angiogénesis inducida por VEGF en las células endoteliales de la vena umbilical humana. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia*; 6(4): 489-494.

Izuta H., Chikaraishi Y., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. (2009). El ácido 10-hidroxi-2-decenoico, un ácido graso principal de la jalea real, inhibe la angiogénesis inducida por VEGF en las células endoteliales de la vena umbilical humana. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia*. 2009; 6(4): 489-494; (PubMed) (Referencia cruzada).

Kamakura M. 2011. La royalactina induce la diferenciación de la reina en las abejas melíferas. *Naturaleza*; 473 (7348): 478-483. doi: 10.1038 / nature10093. PubMed.

Kassim, M., Achoui, M., Mansor, M., Yusoff, K.M. (2010). Los efectos inhibidores de la miel de Gelam y sus extractos en óxido nítrico y prostaglandina E 2 en tejidos inflamatorios. *Fitoterapia*; 81 (8): 1196-1201.

Khalil M., Sulaiman S. (2010). El papel potencial de la miel y sus polifenoles en la prevención de la enfermedad cardíaca: una revisión. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*; 7 (4): 315-321; (PubMed) (Referencia cruzada).

King TP, Valentine MD., 1987. Allergens of hymenopteran venoms. *Clin Rev Allergy*. 5(2):137-48.

Lin Y., Shi R., Wang X., Shen, M. (2008). Luteolina, un flavonoide con potencial para la prevención y la terapia del cáncer. *Objetivos actuales de medicamentos contra el cáncer*; 8 (7): 634-646.

Machado-Allison, A y Rodriguez-Acosta, A., 2005. Animales Venenosos y Ponzosñosos de Venezuela. 2º Edición revisada, Ediciones del CDCH de la UCV.

Mansouri, M.T., Farbood, Y., Sameri, M.J., Sarkaki, A., Naghizadeh, B., Rafeirad, M. (2013). Efectos neuroprotectores del ácido gálico oral contra el estrés oxidativo inducido por 6-hidroxi-dopamina en ratas. *Química de los alimentos*.; 138 (2): 1028-1033.

Marz L, Kuhne C, Michl H. The glycoprotein nature of phospholipase A2, hyaluronidase and acid phosphatase from honey-bee. venom. *Toxicon*. 1983;21(6):893-6.

Maschwitz, UW; Kloft, W., 1971. In venomous animals and their venoms. Vol, III, chapter 44. (W Bucherl and EE. Buckley, Eds) New York: pp. 74 – 81. Academic Press.

Mijanur, R., Gan S.H., Khalil, M.I. (2014). Efectos neurológicos de la miel: perspectivas actuales y futuras. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia*: 13.

Nabil. Z.I.; Hussein AA ; Zalat, S.M. and Rakha MKH., 1998. Mechanism of action of honey bee (*Apis Mellifera*) venoms of different types of muscles. *Human Experimental Toxicology*. Volumen 17 N° 3. p.p. 185 - 190.

Nagai T., Inoue R. 2004. Preparación y las propiedades funcionales del extracto de agua y el extracto alcalino de jalea real. *Química de los alimentos*; 84 (2): 181-186. doi: 10.1016 / S0308-8146 (03) 00198-5. (Referencia cruzada).

O' Connor R; Peck M. L. In arthropod venoms. Ed. S.Bettini. pp. 628 – 635 Springer, Berlin Heidelberg. 1978).

Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Resistencia a los Antibióticos. [Online] [Monografías en Internet]. 2018 [citado el 07 de setiembre del 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>.

Owen, MD; Plaff, LA ; Reisman, RE ; Wypych, Y. Phospholipase A2 in venoms extract from honey bees (*Apis Malifera* L.) of different ages . *Toxicon*. Vol. 28. N° 7. pp : 813 – 820. 1990.

Paul Callinan. "La homeopatía: ¿Cómo funciona?". Archivado de el original en el 2008-01-18. 15 de agosto de 2009.

Rodriguez-Acosta, A., Vega, J., Finol, H.J., Pulido-Mendez, M., 2003. Ultrastructural Iterations in cortex of adrenal gland caused by the toxic effect of bee (*Apis mellifera*) venom. *J.Sub.Cytol.Pathol.* 35(3):309-314.

Rodriguez-Acosta, A., Peña, L., Pulido-Mendez, M and Finol, H.J. *Cellular.*, 2004. ""And subcellular changes in muscle, neuromuscular junctions and nerves caused by bee (*Apis mellifera*)venom". *J.Sub.Cytol.Pathol.* 36(1):91-96.

Saenz de Rivas, 1978. C. Polen y esporas. H. Blume Ediciones, Madrid.

Salamanca, G. G., Hernández, V. E., Fernando, V. E. 2002 "El polen en el sistema de puntos críticos cosecha propiedades y condiciones de manejo". Facultad de Ciencias -Departamento de Química. Universidad del Tolima. A.A 546. Ibagué, Tolima.

Salatino, A., Teixeira, É. W., Negri, G. (2005). Origen y variación química del propóleo brasileño. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia.* 2005; 2 (1): 33-38.

Schmidt, 1992, *The Hive and the Honey Bee.* Hamilton IL. Dadant and Sons; 21 – 36; 66- 124.

Shehu A., Ismail S., Rohin MAK, Harun A., Aziz AA, Haque M. 2016. Propiedades antifúngicas de la miel de Tualang de Malasia y propóleos de abeja sin aguijón contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* . *Revista de Ciencias Farmacéuticas Aplicadas*; 6 (2): 044-050.

Sugiyama T., Takahashi K., Mori H. 2012. Royal ácido de la jalea, 10-hidroxi-trans-2-decenoic ácido, como un modulador de la respuesta inmune innata. *Trastornos endocrinos, metabólicos e inmune-Objetivos de drogas*; 12 (4): 368-376.

Tahir, A.A., Sani, N., Murad, N., Makpol, S., Ngah, W., Yusof, Y. (2015). Extracto combinado de jengibre y miel Gelam modulan los genes Ras / ERK y PI3K / AKT en células de cáncer de colon HT29. *Diario de Nutrición.*; 14 (1): p: 1.

Valentine, M. 1984, Insect venom allergy, diagnosis and treatment. *The journal of allergy and clinical immunology.* 73 (3): 229:234.

Vauzour, D., Corona, G., Spencer, J.P. (2010). Ácido cafeico, tirosol y ácido p-cumárico son potentes inhibidores de la neurotoxicidad inducida por 5-S-cisteinil-dopamina. *Archivos de Bioquímica y Biofísica.*; 501(1): 106-111.

Vidal, Eiava., 2012. "Historia de la apicultura en México". *Expresiones Veterinarias*, año 12 vol 12. 233-246. México.

Viuda-Martos M., Ruiz-Navajas Y., Fernández-López J., Pérez-Álvarez JA. (2008). Propiedades funcionales de la miel, el propóleo y la jalea real. *Revista de Ciencia de los Alimentos*; 73 (9): R117-R124.

Volpi, N., 2004. Separación de flavonoides y ácidos fenólicos del propóleo por electroforesis de zona capilar. *Electroforesis*; 25 (12): 1872-1878. doi: 10.1002 / elps.200405949. (PubMed) (Referencia cruzada).

Weston, R.J. (2000). The contribution of catalase and other natural products to the antibacterial activity oh honey; a review. *Industrial Reserch Ltd. Lower Hutt, New Zealand. Food Chemistry*; 71; 235-239.

Weston, R.J. (2000). The contribution of catalase and other natural products to the antibacterial activity of honey: A review industrial Research Ltd. Lower Hutt, New Zealand. Food Chemistry: 7, 235-239.

Yarwiss, D.K., (2012). "Miel para la salud. Madrid, España; pp: 45-89.

Sabías que...

Cuando las antiguas egipcias hacían sus expediciones, conservaban la carne en barriles llenos de miel.

Sabías que...

Cuando Alejandro Magno murió en Babilonia (323 ac), fue trasladado en un sarcófago de arcilla o vidrio lleno de miel y el cadáver se conservó intacto. Cuando llevaban el sarcófago por Damasco en camino a Macedonia, uno de sus generales lo desvió a Menfis y luego a Alejandría, Egipto.

Sabías que...

Solón (638 - 558 ac), el famoso legislador ateniense, hizo leyes para proteger la apicultura y a las abejas. Por ejemplo, las abejas de una persona debían estar a no menos de 100 metros de las abejas de otra.

CAPÍTULO 3

Los 10 beneficios a la salud de los 8 productos más importantes de la colmena: Jalea Real, Miel, Propóleos, Polen, Pan de polen, Cera y Apitoxina.

Sergio Álvarez Barajas¹, Edgardo Flores Torales¹,
Haniza Jennifer Arredondo Chávez², Ana Laura Castillo Sanz².

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura en Medicina y Zootecnia²; Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Existen innumerables publicaciones internacionales, nacionales y locales referente a la apicultura, que van desde lo empírico a lo científico; Está es una ciencia dedicada a la crianza y conservación de las colmenas de la *Apis mellífera*, con el propósito de obtener y consumir sus productos que son capaces de elaborar y recolectar. Los usos y costumbres de sociedades antiguas han aportado los conocimientos básicos para el beneficio a la salud del de los humanos, animales y plantas; Así mismo publicaciones científicas de la actualidad han comprobado dichos beneficios a la salud; El beneficio indirecto producto de la actividad del pecoreo que realizan las abejas corresponde a la polinización, beneficio único para el reino plantae (Diversidad); El reino animalia se ha venido favoreciendo en los últimos años de estos productos debido a los beneficios a la salud del hombre; Actualmente, muchos estudios están dirigidos a investigar los beneficios de salud dirigidos y las propiedades farmacológicas de los productos de las abejas debido a su eficacia, lo que lleva al desarrollo creciente de nutracéuticos y alimentos funcionales de estos productos. El concepto de comida funcional se refiere a los alimentos que tienen la capacidad de promover una mejor salud fisiológica o psicológica en comparación con los alimentos remediados y nutricionales tradicionales. El presente estudio pretende dar a conocer los 10 beneficios a la salud del humano para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Apis, salud, productos apícolas.

ABSTRACT

There are innumerable international, national and local publications regarding beekeeping, ranging from the empirical to the scientific; This is a science dedicated to the breeding and conservation of the honey bee hives, with the purpose of obtaining and consuming their products that they are capable of producing and collecting. The uses and customs of ancient societies have provided the basic knowledge for the benefit of the health of humans, animals and plants; Likewise, current scientific publications have proven these health benefits; The indirect benefit resulting from the foraging activity carried out by bees corresponds to pollination, a unique benefit for the kingdom plantae (Diversity); The animal kingdom has been favored in recent years by these products due to the benefits to human health; Currently, many studies are aimed at investigating the targeted health benefits and pharmacological properties of bee products due to their efficacy, leading to the increasing development of nutraceuticals and functional foods from these products. The concept of functional food refers to foods that have the ability to promote better physiological or psychological health compared to traditional remedial and nutritional foods. This study aims to present the 10 benefits to human health to improve their quality of life.

Keywords: Apis, health, bee products

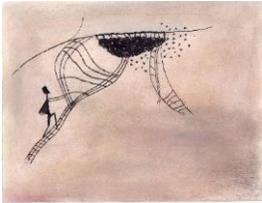
INTRODUCCIÓN

“Las abejas nos ofrecen la posibilidad de curar todas nuestras enfermedades, esta pequeña amiga del hombre es la mejor que existe en el mundo”; D. Mohr, (1707).

La evolución como parte de los procesos de cambio y como resultado la actual biodiversidad, hizo posible la presencia de diversas especies de Apis, por lo tanto la naturaleza no se pudo haber equivocado en crear a tan maravillosos seres vivos; las abejas, productoras de los metabolitos más usados, consumidos y copiados artificialmente en toda la historia de la humanidad; Miel, Jalea Real, Propóleos, Polen, Cera y Veneno (Álvarez. S., 2014)



Desde tiempos antiguos las abejas han estado presentes; El hombre primitivo (edad de piedra) se encuentra representado en una cueva cerca de Valencia, España, las pinturas rupestres, son la evidencia más admirable de la existencia de las abejas, en donde se observa a un hombre rodeado de abejas en el momento de extraer la miel del nido de abejas; En la antigüedad Asiria llevaba el nombre de “País de miel y del olivo”. En el palacio de Asrnasirpal, en Nimrud, los arqueólogos descubrieron



un bajo relieve donde está representado Assov, Dios de las cosechas y la polinización en la Antigua Asiria; En la mano izquierda lleva una canasta llena de polen de la datilera.

La presencia de estos productos naturales hace posible que se lleven a cabo intercambios socioculturales y económicos desde tiempos bíblicos; “En esto,



los (hermanos de José) vieron venir una caravana de ismaelitas que venían a Galaad y que traían en sus camellos, perfumes, propóleos y mirra para llevarlos a Egipto”; (Genésis:37:25); “*Llévenles lo mejor que el país produce: un poco de propóleos, y un poco de miel, perfumes, mirra, nueces y almendras*” (Genésis:43:11). Los egipcios antiguos eran apicultores pastoriles o nómadas, al llevarse consigo panales del Egipto Bajo al Egipto Alto para aprovechar la floración melífera y de esta manera obtener mayor cantidad de miel, propóleos y cera; En un templo griego construido en el siglo VI ac, descubrieron en unas excavaciones cerca de Nápoles, varias ánforas que contenían miel de abeja en perfecto estado de conservación, después de 2,600 años, (Philipp, 2005); En la época de Plinio (siglo I), los chinos, hindúes, árabes , celtas teutones y galos curaban la hidrofobia o rabia con té de abejas: la infusión de 12 a 15 abejas tomada 2 o 3 veces al día». (Olmedo, 2008); Los romanos consumían grandes cantidades de miel y conservaban las frutas y pescados cubriéndolas con la miel, las cenizas de las abejas se utilizaban para curar las enfermedades de los ojos; En las expediciones de Colón al nuevo mundo en 1492 y de Magallanes a San Lucas Berrarrameda en 1519, incluían grandes almacenes de miel en las carabelas». (Louis, 2001).

Sin duda alguna la historia de la antigua humanidad nos ha enseñado las bondades de los productos de las abejas así como de los grandes beneficios a la salud humana, animal y de las plantas respaldadas por recientes descubrimientos científicos, usando equipo moderno para su interpretación, uso y aplicación.

Por todo lo anteriormente expuesto te damos a conocer los grandes beneficios de cada uno de los metabolitos que las abejas producen:

LA JALEA REAL

La Jalea Real, un alimento para todos, es energético, reconstituyente y optimiza las funciones del organismo, es el alimento más concentrado de la naturaleza, por su equilibrado conjunto de vitaminas, minerales, lípidos y antibióticos; un frasco con 10 grs. de Jalea Real debe tener un costo de entre \$95.00 a \$110.00 y la dosis recomendada cada 48 horas es de 100 mg que equivalen aproximadamente a la masa de un frijol.

La jalea real consiste en agua (50% -60%), proteínas (18%), carbohidratos (15%), lípidos (3% -6%), sales minerales (1.5%) y vitaminas (Nagai T. 2004). Con base en el análisis espectrométrico moderno, se han detectado aproximadamente 185 compuestos orgánicos en la jalea real. La royalactina es la proteína más importante presente en la jalea real. Además, se compone de un número significativo de compuestos bioactivos, incluido el ácido 10-hidroxi-2-decenoico (HAD), que tiene algunas propiedades inmunomoduladoras (Sugiyama T, 2012). El ácido graso, proteínas, monofosfato de adenosina (AMP), óxido de N1, adenosina, acetilcolina, polifenoles y hormonas como testosterona, progesterona, prolactina y estradiol son otros componentes bioactivos útiles que se sabe están presentes en la jalea real (Asis, M., 1988).

BENEFICIOS DE LA JALEA REAL

1. Su alto valor nutritivo y sus preciadas aplicaciones médicas justifican su elevado precio. Según la FAO (www.fao.org/docrep/w0076e/w0076e17.htm). Desde los 90's a la fecha el precio de la Jalea Real ha tenido un ligero aumento que va de los \$1,800.00 por kilo a los \$2,000.00 respectivamente.
2. Ejerce acción tonificante sobre algunos centros del hipotálamo, como resultado del aumento de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica en la hipófisis y tiene efectos señalados sobre las glándulas suprarrenales (López, Marco A., 2014).
3. Contiene hormonas sexuales: estradiol, testosterona y progesterona, que intervienen como promotoras a la fertilidad tanto de la mujer como del hombre. (416,7 ng/100 g), testosterona (140 ng/100 g) y progesterona (108,2 ng/g de jalea

real. Además contiene vitamina E, que estimula la actividad sexual. (Pasupuleti, V., et al., 2018).

4. Tiene una acción antiséptica y desinfectante: Acción antiviral, antimicrobiana y antitóxica. (Asis, M., 1988)

5. Normaliza los procesos metabólicos, mejora el metabolismo basal. El bazo, hígado, próstata y páncreas presentan un mejor funcionamiento durante esta etapa metabólica al consumir la jalea real. (El metabolismo basal es el valor mínimo de energía necesaria para que la célula subsista). (Gómez, A., 2014).

6. Retarda el proceso de envejecimiento de la piel y mejora su hidratación y elasticidad. Conforme avanza la edad, el ácido hialurónico se produce en menor cantidad y aparecen las imperfecciones de la piel (arrugas), la jalea real proporciona la enzima hialuronidasa suficiente para reestablecer el cutis facial. (Gómez, D. y cols., 2017).

7. Es un extraordinario revitalizante para el organismo, muy apreciado en geriatría. El 12% son proteínas (contiene los 20 a.a. esenciales) y el 5.6% de vitaminas B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₇, B₉. Otorgan fortaleza, vitalidad y calidad de vida, resistiendo al frío y a la fatiga. (Stangacium, S. 2004).

8. Posee acción hipertensiva por las sustancias acetilcolinérgicas: su alto contenido de acetilcolina disminuye la presión arterial y el ritmo de las contracciones cardíacas y aumenta la tensión de los grandes hipotensos, sin efectos notables en el caso de los hipertensos (Pasupuleti, V., et al., 2018).

9. Inhibe el bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano), estrógeno ambiental que estimula la proliferación de las células MCF-7 del cáncer mamario humano. (Asis, M., 1988); (Khismatullina, N., 2005), (Münstedt, K., Männle, H., 2020).

10. Tiene acción antitumoral. El ácido 10-hidroxi-2-decenoico (HAD), que tiene algunas propiedades inmunomoduladoras, esta presente en la Jalea real en cantidades suficientes para provocar este tipo de protección (Sugiyama T, 2012).

LA MIEL

Las abejas recogen el néctar de las flores y de ahí elaboran la miel, podemos decir que las propiedades curativas de la miel de abejas son muchas y debemos aprovecharlas. Por las propiedades que posee es utilizada como un remedio curativo desde tiempos remotos, ya que desde hace mucho tiempo se la reconoce como antiséptica, dietética, edulcorante, tonificante, calmante, laxante y diurética. Un litro de miel (1.300 kg) debe costar entre los \$35.00 a \$300.00 y su consumo diario mínimo es de 2 cucharadas soperas (40 ml y/o 30 grs).

La miel puede usarse terapéuticamente en diversas formas: en cucharadas, gotas, caramelos o cápsulas; disuelta en agua u otros líquidos; como aplicación tópica y en apósitos y vendajes; en inyecciones intravenosas (al 5 %), inyecciones de miel pura dentro de heridas profundas (FAO/OMS; Declaración de Helsinki de la AMM; Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos), inhalaciones y entubaciones; sola o mezclada con otros productos apícolas o sustancias; y como linimento o aceite para masajes. La mejor miel para uso terapéutico es la miel virgen o cruda, que no ha sido calentada ni sometida a ningún proceso físicoquímico que le altere sus cualidades ni sus aproximadamente 300 sustancias constituyentes, principalmente si se va a utilizar por vía oral (Asis, M., 1988).

BENEFICIOS DE LA MIEL

1. Eficaz en la lucha de enfermedades cardíacas y es depurativa del organismo. Se considera adecuada para problemas de hipertensión e hipotensión, problemas cardiacos, artritis, reumas, estreñimiento, dispepsia, acidez e insomnio, (Fratellone PM, Tsimis F., Fratellone G., 2016).

2. Expectorante y curativa como remedio contra el resfriado, las dolencias de garganta o la congestión nasal, asma, gripes y para aumentar las defensas del organismo es muy bueno consumir una mezcla de miel con limón, también es muy beneficiosa para favorecer la digestión, el tránsito intestinal y puede llegar a curar úlceras gastrointestinales, (Gómez-Caravaca A., 2006)

3. Durante la menopausia de la mujer la miel estimula las hormonas. Previene el dolor menstrual si es ingerida unos días antes que esta aparezca, (Fratellone PM, Tsimis F., Fratellone G., 2016).

4. También tiene un gran poder antibiótico y es emoliente, por lo que puede ser empleada la miel en el tratamiento de heridas, úlceras, quemaduras, etc. y cabe resaltar que la miel de mil flores que se encuentra en todo Jalisco es la sustancia que posee mayores poderes antimicrobianos. En caso de tener una herida en la piel puede aplicarse apósitos embebidos en miel que es el mejor remedio natural para la herida, la miel es hidrofílica por lo que absorbe el agua dejando la herida limpia sin eliminar el nuevo tejido que el organismo genera. La viscosidad de la miel de abeja proporciona una barrera protectora que dificulta las infecciones en las heridas. Además, la miel actúa como desinfectante, acabando con muchas de las bacterias que pueden infectar las heridas, debido al bajo contenido de agua y flavonoides (Martínez, R., 2014).

5. La miel se utiliza en aplicaciones cosméticas para mantener una piel brillante y libre de grasas. Estimula y nutre la piel a la par que realiza una labor antiséptica por lo que forma parte de multitud de jabones, cremas faciales, leches o mascarillas, (Asis, M., 1988).

6. La miel es un alimento alcalino que no suele causar problemas de asimilación en personas con problemas digestivos y resulta de gran ayuda en la cicatrización de úlceras de estómago y duodeno. Además, su riqueza en sodio y potasio la convierte en bactericida por lo que se ha utilizado tradicionalmente como conservante de alimentos y platos cocinados, (Alvarez-Suárez JM., Tulipani S., Romandini S., Bertoli E., Battino M., 2010).

7. La ***Apis melipona fulvipes***, produce la miel melipona o miel de la tierra; Sus propiedades curativas se remontan desde hace 800 años en las tierras Mayas: Los habitantes al recolectar la miel, sabían que las abejas no contaban con aguijón, su habilidad en esta actividad se vio favorecida, sin embargo las abejas se posaban en el rostro de los mayas y escupían la miel cruda sobre los ojos; esta propiedad apícola pronto se manifestaría con la mejoría significativa en los padecimientos de

la vista: miopía, astigmatismo, vista cansada, glaucoma, cataratas, macula, etc. (Rao PV, Krishnan KT, Salleh N., Gan SH., 2016).

8. La presencia de glucosa y fructosa, que son fácilmente asimilables por el hígado, la hacen un producto insustituible en las hepatopatías (hepatitis infecciosa, cirrosis hepática, colecistopatías, etc.), (Moniruzzaman M., Khalil M., Sulaiman S., Gan S., 2012).

9. En el hombre sano, la miel permite un mejor rendimiento físico, especialmente en los deportistas, en cuyo caso, debido a su doble efecto dinamógeno y estimulante para el corazón, incrementa la resistencia, favorece la recuperación, facilita los esfuerzos reiterados y prolongados y previene las recaídas, (Ajobola, A., 2015).

10. La miel tiene efectos de desbridamiento al aumentar la epitelización y estimula el desarrollo del tejido de granulación a través de su efecto angiogénico en la vasculatura. La miel estimula selectivamente la angiogénesis en tejidos no cancerosos a través de la producción de peróxido de hidrógeno mientras que inhibe la angiogénesis en tejidos cancerosos. La miel tiene efectos antiangiogénicos que previenen la respuesta de curación de la herida, reduce la viabilidad de las células cancerosas y reduce la incidencia de metástasis al inhibir las actividades de la gelatinasa y la proteasa. La miel previene el desarrollo de cáncer al bloquear las tres etapas principales de formación de cáncer conocidas como iniciación, proliferación y progresión, (Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, 2014).

EL POLEN y PAN DE POLEN.

Las abejas además de que portan a sus colmenas agua y néctar con el que fabrican la miel, también llevan el polen que se espolvorea del néctar de la flor. Con este polen, esencialmente, alimentan las larvas de zánganos y abejas obreras. El polen es uno de los productos de la apiterapia, junto con la miel, la jalea real y el própolis o propóleos, creados por las abejas. Es conocido como “el pan de las abejas” y desde hace siglos la medicina empírica le ha atribuido multitud de propiedades, a pesar que su interés beneficioso es relativamente moderno.

Hay en la naturaleza 22 aminoácidos esenciales (proteínas). Existe un sólo alimento conocido que contiene los 22 aminoácidos esenciales: el polen. La cantidad promedio de proteínas por peso en el polen es 24,1 % (7,5-35 %). Tiene un índice de Oser (indicador del valor nutritivo o biológico) de 86, superior al de la carne de ternera y al de la torta de soya. En el polen se encuentran casi todas las vitaminas. Un kilogramo de pan de abejas ocupa 7000 celdillas. El polen es el alimento más completo que existe en la naturaleza y el pan de polen tiene triple valor nutritivo y antibiótico que el polen, además tiene casi todas las vitaminas.

BENEFICIOS DEL POLEN Y PAN DE POLEN.

1. Entre sus virtudes destacan las nutritivas, las energéticas y las metabólicas. También posee una acción reguladora de las funciones intestinales, un aumento de la hemoglobina en la sangre (anemia), asimismo es estimulante del apetito, del humor y de la vitalidad en general, (Asís, M., 2007).

2. Es un metabolito natural de las abejas estupendo como complemento alimenticio para una acción preventiva y protectora gastrointestinal, debido a que tiene un gran número de vitaminas; las vitaminas del grupo B y también las vitaminas A, D, E y C. Así como sales minerales y oligoelementos como calcio, cloro, cobre, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, potasio, silicio, azufre y algunas sustancias antibióticas, (Lychkova A., Kasyanenko V., Puzikov A., 2014).

3. Consumiendo polen de vez en cuando nos va a proporcionar efectos tonificantes y estimulantes en el marco de una acción psicológica, a la vez que desintoxicante del organismo en general. Está indicado para trastornos metabólicos y como potenciador ante estados de fatiga y depresión. Para contrarrestar la fatiga mental, se recomienda tomar durante algo más de un mes entre 30 y 50 gramos al día de polen, repartidos en 2 tomas de una cucharada sopera antes de desayunar y otra antes de comer. (Diéguez, A. 2017).

4. En caso de estreñimiento es aconsejable tomar una cucharada sopera antes de cada una de las tres principales comidas hasta que se haya restablecido una defecación normal, (Asís, M., 2007).

5. Investigaciones recientes no dudan en afirmar que los problemas y complicaciones urinarias que ocasiona la hipertrofia de la próstata, mejoran con el consumo de polen. Recomendable para estas situaciones son unos 30 gramos de polen diarios, (Asís, M., 2007).

6. Cuando existan diarreas, lo adecuado es comenzar por una cucharadita cafetera de polen al día e ir aumentado hasta 3 cucharadas soperas antes de las principales comidas, (Lychkova A., Kasyanenko V., Puzikov A., 2014).

7. En los deportistas, cuya alimentación normal es de 3500 calorías diarias, se puede suministrar un suplemento de 765 - 785 calorías, mediante una mezcla que contenga 175 - 200 g de miel y 50 - 58 g de polen polifloral diarios por individuo, (Asís, M., 2007).

8. Los efectos específicos sobre hombres y mujeres se deben a la presencia de hormonas. Es conocido que las hormonas vegetales no tienen efectos colaterales, no producen ningún inconveniente y tienen la sorprendente facultad de regular las secreciones de las glándulas endocrinas. Por eso es el único nutriente conocido para la próstata. Su uso regular rejuvenece este órgano glandular masculino si se toman diariamente 24 g (una cucharada colmada). De igual forma, su uso aumenta la potencia sexual y se ha demostrado que es muy efectivo para los casos de impotencia, (Asís, M., 2007), (Harold, S., 2016).

9. En estados depresivos, ansiedad, alcoholismo y drogadicción, se recomienda de 0,8 a 4,0 g diarios de polen, y el restablecimiento de la calidad de vida se sentirá en cuestión de días. (Asís, M., 2007),

10. El momento más favorable para tomar el polen parece ser por la mañana, en ayunas, antes del desayuno. Es mejor dejarlo por lo menos media hora antes mezclado con agua u otros alimentos líquidos para que se ablande la exina que recubre los granos de polen. Está particularmente indicado en casos de: Obstrucción intestinal. Diarreas. Enterocolitis. Constipaciones. Colibacilosis. Colitis. Anemias. Raquitismo. Perturbaciones nerviosas. Celulitis. Hipertensión arterial. Púrpura. Hemorragias diversas. Retención urinaria. Regeneración glandular.

Senilidad. Pérdida de la vitalidad. Disfunciones sexuales. Estados depresivos, ansiedad, alcoholismo y otros trastornos psiquiátricos, (Asís, M., 2007), (Asís, M., 1988).

EL PROPÓLEOS

Un grupo de investigadores del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York publicaron, en 1997, un trabajo donde mostraron la capacidad del propóleo de suprimir la replicación del VIH tipo 1 (VIH-1) y su efecto inmunoestimulante, (Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaiah M, Mizrachi Y., 1997).

El propóleo es generalmente conocido como el “pegamento de abeja”, que es un nombre genérico que se refiere a la sustancia resinosa acumulada por las abejas de diferentes tipos de plantas. La palabra “propóleo” se deriva del griego para significar defensa para “pro” y ciudad o comunidad para “polis”, o colmena, en otras palabras, (Castaldo S., Capasso F., 2002). El propóleo funciona en el sellado de agujeros y grietas y para la reconstrucción de la colmena. También se utiliza para alisar la superficie interna de la colmena, conservando la temperatura interna de la colmena (35 ° C), evitando la intemperie y la invasión de los depredadores. Además, el propóleo endurece la pared celular y contribuye a un ambiente interno aséptico. El propóleo generalmente se vuelve suave y pegajoso al calentarse, (Shehu A., et al., 2016). También posee un olor agradable. Esta sustancia resinosa, de color verde o casi negro, que obtienen las abejas de las yemas y cortezas de algunos árboles como el abedul, sauce, castaño, roble, pino, cerezo y algunas plantas herbáceas, conteniendo una gran cantidad de bioflavonoides. El propóleo y sus extractos tienen numerosas aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades debido a sus propiedades antisépticas, antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas, antimicóticas, antimicóticas, anti ulcerosas, anticancerígenas e inmunomoduladoras, (Asís, M., 2007).

El secreto de porqué las frutas y vegetales, al igual que los productos de la colmena; Miel, propóleos, jalea real y polen son tan importantes para la prevención y curación del cáncer, enfermedades cardíacas, degeneración neurológica y otros trastornos está en la presencia de más de 4000 tipos diferentes

de flavonoides en los granos, frutas, vegetales, nueces, especias, café, té, vino rojo, chocolate, plantas medicinales, y especialmente en la miel, polen, propóleo y otros productos apiterapéuticos. Los flavonoides son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, antihepatotóxicas, antialérgicas, antivirales, antitumorales, antimicrobianas, antioxidantes e inhibidores de las enzimas, que modifican la reacción de nuestro cuerpo a alérgenos, virus y carcinógenos. Están involucrados en la función inmunológica, la expresión genética, el flujo sanguíneo capilar y cerebral, el agregado de plaquetas, el funcionamiento del hígado, la actividad de las enzimas y el metabolismo del colágeno, los fosfolípidos, el colesterol y las histaminas. Hay seis categorías de flavonoides: flavonoles, flavonas, flavononas, isoflavonas, catequinas y antocianinas (taninos). Los flavonoides actúan en forma sinérgica con otros productos y: Tienen actividad antioxidante más potente y efectiva que las vitaminas C y E, el β -caroteno, el selenio y el zinc; 20 veces más efectivos como barredores de los radicales libres que la vitamina C y 50 veces más efectivos que la vitamina E. Los radicales libres juegan un papel importante en el envejecimiento, las enfermedades autoinmunes, la demencia de tipo Alzheimer y otros trastornos. Reducen la peroxidación de la lipoproteína de baja densidad, responsable por las placas ateroscleróticas en las arterias en los casos de hipertensión, aterosclerosis, enfermedad coronaria y embolismo. Tienen impacto sobre el comportamiento adictivo al modificar el daño producido por la adicción y reducir los síntomas de abstinencia. Inhiben la carcinogénesis, la proliferación celular, la formación de linfocitos citotóxicos, el transporte de timidina en los linfocitos y la hialuronidasa, y tienen otras acciones. Estabilizan el colágeno, fortalecen la membrana que rodea a los capilares e inhiben la degradación del colágeno, lo cual puede inhibir la invasión de tumores y la metástasis. Son antiinflamatorios, reducen la fragilidad y permeabilidad capilar, la retención de líquidos, inhiben diversos virus incluyendo el virus de la leucemia murina y el VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

BENEFICIOS DEL PROPÓLEOS.

1. La infección con parásitos usualmente ocurre al contacto con una superficie infectada. Los síntomas de la infección parasitaria del tracto gastrointestinal incluyen dolor abdominal, diarrea, hinchazón y náuseas. Se ha informado que el propóleo tiene varias eficacias biológicas que incluyen actividades anticancerígenas, antioxidantes y antiinflamatorias. Una dosis pequeña de extracto de propóleos diariamente en ayunas, eliminara microorganismos, parásitos y hongos. (Freitas S., Shinohara L., Sforcin J., Guimarães S. (2006), (Paulino N., et al., 2015).

2. Por lo general, se usa para tratar afecciones de las vías respiratorias, como catarros, gripe, sinusitis, otitis, laringitis, bronquitis, asma, neumonía, influenza;; bastara mezclar 10 gotas de extracto de propóleos en agua (150 ml), una cucharada sopera de miel (30 ml/40 g) y 30 ml de vodka y los síntomas respiratorios se verán significativamente disminuidos y/o ausentes, , (Asís, M., 2007).

3. En cuanto a padecimientos de la piel, como abscesos, forúnculos, verrugas, grietas, eczemas, herpes zóster, herpes simplex, bastará elaborar un ungüento a base de propóleos, miel y cera de abeja, para untar en la superficie infectada y/o dañada para que se reduzca considerablemente la infección o afección. , (Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaiah M, Mizrachi Y., 1997), (Asís, M., 1979).

4. Las causas generalizadas de vaginitis indicativa son la vaginosis bacteriana (BV) y la candidiasis vulvovaginal (VVC). El agotamiento de *Lactobacillus* spp. en la vagina es una característica distinguida de las infecciones vaginales. La infección se acompaña de un crecimiento excesivo de patógenos vaginales tales como hongos similares a levaduras y un pH vaginal elevado. Los pacientes con diabetes son más propensos a tener infecciones vaginales causadas por *Candida albicans* . Un estudio realizado sobre la aplicación de solución de propóleo acuosa al 5% dio como resultado una mejora en el bienestar vaginal, (Imhof M., et al., 2005).

5. El uso del propóleos para beneficiar la funcionalidad del aparato circulatorio, es porque actúa como un vasodilatador e hipotensor, disminuye la fragilidad capilar,

inhibe la oxidación del colesterol y ayuda a normalizar la presión arterial, (Asís, M., 1989).

6. El propóleo posee propiedades odontológicas: Ayuda a mantener la salud de la boca, estimula la generación de esmalte dental, impide la formación de caries y placa bacteriana, y favorece la curación de las aftas bucales, combate la periodontitis, heridas quirúrgicas dentales, gingivitis, así como la actividad desinfectante del cepillo de dientes.(Pereira EMR, et al., 2011), (Jain S., et al., 2014), (Bertolini PFR., et al., 2012), Skaba D., y col. 2013).

7. En estudios oncológicos recientes como el cáncer de mama humano, debido a su actividad antitumoral al inducir apoptosis en células cancerígenas; en el melanoma se ha demostrado que la galangina, un flavonoide común indujo una notable apoptosis e inhibió las células del melanoma; en el cáncer de pulmón, el propóleo ejerce una acción citotóxica selectiva al inducir un stress del retículo endoplasmico, la apoptosis y la actividad de la caspasa y al reducir el potencial de membrana mitocondrial, es por ello que, el consumo de propóleo hace posible que estas enfermedades se vean reducidas y/o eliminadas por completo, (Benguedouar L., y col., 2015), (Demir S., et al., 2016).

8. Un estudio clínico en pacientes con acné utilizando propóleo con extracto etanólico mostró su alta eficacia en el tratamiento del acné vulgar. El propóleo también muestra un metabolismo de colágeno positivo en la herida durante el proceso de curación al aumentar el contenido de colágeno de los tejidos epiteliales, (Ali BMM., 2015), (Olczyk P., Komosinska-Vassev K., et al., 2014).

9. El propóleo se comercializa como extracto líquido, cápsulas, jarabes, cremas y cosméticos, lociones y productos farmacéuticos. Lo puedes adquirir fácilmente en herbolarios o parafarmacias. Para su conservación, almacénalo en un lugar seco y fresco, alejado de la luz, y mantén el recipiente bien cerrado, para que no pierda sus propiedades. (Alvarez, S., 2014), (Asís, M., 1979).

10. No se han demostrado contraindicaciones, reacciones alérgicas ni tóxicas por sobredosis, y es compatible con la toma de otras medicinas, pero antes de

comenzar a utilizar propóleos es recomendable que consultes con tu apiterapeuta si es beneficioso para usted y si tiene alguna interacción con la medicación antirretroviral, antimicrobiana y antifúngica, (Asís, M., 2007).

LA CERA

El Doctor D.K. Yarwiss, en su libro editado en Nueva York, recomienda mascar un preparado de cera y de miel para limpiar la nasofaringe, y como remedio insustituible en caso de Sinusitis, Asma, y Fiebre del Heno. Las personas con estas afecciones deben mascar, durante 15 minutos por hora, 1/2 cucharadita de opérculos de cera (es la tapa con la que sellan las celdillas llenas de miel madura). Las propiedades terapéuticas de la cera de abejas eran conocidas ya en la antigüedad. Avicena en su famoso "Canon de la medicina" cita cierto número de fórmulas de medicamentos, en cuya composición figura la cera de abejas. "La cera pura forma las paredes de las celdas, en las cuales las abejas ponen sus huevos, crían sus ninfas y almacenan la miel...es la materia básica para todos los emplastos refrigerantes y calentadores....la cera reblandece los tumores duros....Se dice que la cera succiona los venenos. Por eso se aplica en forma de pomada sobre las heridas ocasionadas por el extremo envenenado de las flechas y así el veneno no aporta ningún daño".

BENEFICIOS DE LA CERA.

1. Disfrutar un trozo del panal de miel, es la mejor manera de aprovechar las bondades terapéuticas de la cera y la miel. La salud bucal se verá beneficiada al eliminar considerablemente las bacterias patógenas, (Alvarez, S., 2014).

2. Mascar los caramelos de miel y de cera, sin duda, es cosa muy eficaz pues excita, por un lado, una fuerte secreción de saliva, favoreciendo la actividad secretoria y motriz del estómago y, por otro lado, eleva el metabolismo, ejerciendo una influencia benéfica sobre la circulación sanguínea y la capacidad de trabajo muscular. Además fortifica las encías, (Asís, M., 2007).

3. Las propiedades de la cera de abejas se encuentran directamente vinculadas con sus cualidades físicas y su composición química. Uno de sus primeros usos fue la fabricación de velas, veladoras, cirios, para el alumbrado y con fines religiosos. La industria apícola es gran consumidora para fabricar láminas de cera estampada para utilizarlas en los cajones de crías. (Márquez, R., 2015).

4. De acuerdo con la FAO, "Incluso en pequeñas cantidades se tienen efectos de mejoría...En cosmetología se emplea para cuidar la piel delicada, especialmente cuando está seca. Limpia la epidermis, suaviza y alimenta la dermis, previniendo de esta manera el envejecimiento cutáneo. Los productos que contienen cera de abejas suavizan la piel. La cera blanca entra normalmente en la composición de cremas nutritivas, de limpieza, y en mascarillas para el cutis, de tal forma que se usa ampliamente en la preparación de cremas corporales, pomadas, emplastos, bálsamos labiales, cremas limpiadoras y astringentes, crema de belleza, Botanical.com afirma, "la cera de abeja tiene un potencial de irritación de cero, y es comedogénica (no obstruye los poros) en un rango de 0-2, lo cual significa que al ser formulada y usada correctamente en preparaciones cosméticas, la cera de abeja no causa ningún problema. (FAO/OMS; Declaración de Helsinki de la AMM; Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos).

5. En la preparación de moldes para prótesis dentales, en la confección de pulimentos, así como en otros múltiples usos farmacéuticos, cosméticos, médicos e industriales. Otros usos están en la fabricación de pomadas para calzados; en materiales para impermeabilización; industria de armamento; lustres para pisos; muebles, cueros y lentes para telescopios, en la fabricación de grasas, barnices, ungüentos; en la fabricación de cintas adhesivas, gomas de mascar, tintas; en injertos, supositorios y capsulas, (Márquez, R., 2015).

5. Es rica en vitamina A: 100 grs, contienen 4096 U.I. (Unidad Internacional. 1 mg. de vitamina A corresponde a 3300 U.I.)....mientras que la carne de res contiene tan sólo 60 U.I. de esta vitamina, (Asís, M., 2007).

6. Al chicle (cera de los panales) se le atribuye ciertas propiedades útiles, entre otras, la de activar la secreción de saliva y de jugo gástrico, así como la de eliminar los cálculos dentarios (sarro) y las concentraciones de nicotina en los fumadores, (Asís, M., 2007).

7. La composición química de la cera de abeja le permite tener cualidades y propiedades cicatrizantes únicas ante heridas, quemaduras, raspones, escoriaciones, intervenciones quirúrgicas mayores, varices varicosas estalladas, etc. (Mallqui Soto, C. I. (2017). Tanto en modelos de cicatrización de heridas in vivo como in vitro, bajo el efecto de la jalea real, los fibroblastos humanos pudieron migrar y aumentar los niveles de esfingolípidos al disminuir la secreción y la formación de colágeno. Por lo tanto, la jalea real acortó el período de curación de las lesiones cutáneas descamadas, (Kim J., et al., (2010), (Da Silva, L., et al., 2015).

8. Los recubrimientos de diferentes materias primas pero especialmente de algodón son utilizados como repositorios con cera de abeja, utilizados en heridas y quemaduras, así como envolturas comestibles; La conservación de los alimentos en este tipo de envoltura le proporciona protección contra la descomposición por la acción de microorganismos aerobios y anaerobios, (Arredondo, T., 2018).

9. La cera de abeja junto con otros compuestos orgánicos mezclados y emulsionados se utilizan para producir envases bioplásticos orgánicos y naturales para bebidas, y así evitar el consumo de plásticos que de alguna manera provocan un sinnúmero de padecimientos, pero sobre todo para mejorar la calidad del medio ambiente, (Muñoz, S. B., 2020).

10. Sus componentes la hacen ser la mezcla más compleja de los 6 metabolitos producidos por las abejas, es cotizada, envidiada y difícil de conseguir, (Doerner, M., 1980).

LA APITOXINA.

El uso de la Apitoxina, es alternativa médica natural para modular el dolor y la inflamación. Cada vez son más las personas que buscan en la naturaleza una respuesta a sus problemas y enfermedades. Es por eso que disciplinas naturales como la apiterapia se han convertido en alternativas medicinales que gozan de una demanda creciente debido a sus buenos resultados aliviando los síntomas de: artritis, artrosis, descoparías, enfermedades autoinmunes, esclerosis, hombro congelado, lesiones, ciática, osteoartritis, picadura, psoriasis, síndrome de túnel carpiano, tendinitis, entre otros.

Al uso del veneno de abeja; Cuando es aplicada una o más picaduras de abejas en la zona afectada o usando el apoyo de guías de la acupuntura y/o de las ramificaciones de los 12 doce pares craneales, se le denomina a esta metodología: Apipuntura: aplicación, muscular, de abejas y/o inyecciones de apitoxina parental (intravenosa, intramuscular, subcutánea) y Apitoxiterapia; oral, ocular, sublingual, tópica, oftalmológica, inhalatoria, rectal, dérmica y transdérmica; Y para aplicar la apitoxina se necesita ser un científico (ciencia), un artista que vea la belleza de la naturaleza de estos maravillosos insectos (arte) y por sobre todo tener el espíritu de **COMPARTIR** lo aprendido para el bien de la humanidad.

Prevenir una enfermedad significa que se puede destruir a los “enemigos” potenciales antes de que intenten siquiera entrar en el cuerpo; Estimular los propios poderes del cuerpo para que él mismo destruya estos enemigos una vez que estén adentro antes de que aparezca cualquier síntoma clínico, tal como fiebre, inflamación, dolores, etc. Recuperar a una persona después de cierta enfermedad significa traer a esa persona de vuelta a su estado normal de salud. Sanar significa eliminar completamente una cierta enfermedad o un síntoma. Tratar significa intentar sanar a alguien y la humanidad merece tener esta gran oportunidad de tener calidad de vida por medio de la apitoxina, si se tiene éxito o no, el resultado depende

primordialmente de numerosos factores, pero sobre todo de creer en esta alternativa médica natural ancestral y tradicional.

1. El veneno de abeja (Apitoxina), incluye compuestos orgánicos de bajo y alto peso molecular. Se encuentran en él péptidos simples como la apamina, polipéptidos como la melitina y enzimas como la fosfolipasa A2 y la hialuronidasa; recientemente se demostró que algunos citratos son también componentes mayores del veneno. La melitina y la fosfolipasa A2 son los componentes principales y más abundantes, cerca del 75%, en una relación 3:1. La melitina se adhiere a las membranas de los glóbulos rojos, produciendo hemólisis; la fosfolipasa A2, el mayor de los alérgenos del veneno, actúa como agente bloqueador que puede provocar parálisis respiratoria, (Valderrama, R., 2003).

BENEFICIOS DE LA APITOXINA

1. El poder anti-inflamatorio del veneno de abeja se debe a la actuación de tres enzimas: La apamina eficaz supresora del dolor, el péptido 401, antiinflamatorio, uno de los más poderosos conocidos, y la melitina, que ayuda al sistema inmunológico a reconocer y no atacar a las articulaciones, como sucede en el caso de las inflamaciones de origen traumático, reumatismo, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia lumbar, esclerosis múltiple, radiculitis, arterioesclerosis de las extremidades, lupus y afecciones del sistema nervioso periférico, tratamiento de la presión arterial, úlceras tróficas, deficiencias inmunológicas, edemas, asma, síndrome migraños, trastornos cardiovasculares caracterizados por baja eficiencia del miocardio, así como trastornos vasculares cerebrales y las enfermedades de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital, (O'Connor R., Peck ML., 1978) ((Heinz, F. E., y cols., 2019).

2. Aumenta el metabolismo: estimula diversos procesos metabólicos, en los huesos (acelera la soldadura de fracturas), aumenta el suministro de oxígeno y proporciona calor adicional, Fratellone PM, Tsimis F., Fratellone G. (2016), (Asís, M., 2007).

3. Estimula el sistema inmunológico, lo que se manifiesta en la formación de las células multi nucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, las inmunoglobulinas y el cortisol: Lo que significa que se acelera la respuesta anti-inflamatoria del tejido afectado y el ataque a microorganismos, parásitos y virus, (Amin, K., 2012). (S. Reuter., 2010).

4. Influye positivamente en el sistema nervioso, bloqueando la transmisión de estímulos en las sinapsis periféricas y centrales. Mejora la conducción de los impulsos de la fibra nerviosa y disminuye la desmielinización y es la acetilcolina la responsable de que se lleven los mensajes de la neurona a los demás tipos celulares, (Rodríguez-Acosta et al., 2004).

5. La frecuencia y constancia en la aplicación de apitoxina con abejas y/o inyecciones, tiene la ventaja de, lo que durante el tratamiento de enfermedades, no se forman anticuerpos contra el veneno de abejas y por ello, el organismo humano no se acostumbrará al tratamiento con las picaduras repetidas, (O'Connor R., Peck ML., 1978), (Asís, M., 2007).

6. Acción analgésica de la apitoxina es una acción muy marcada. Artemov, N.M. (1941) y (1951), sostiene que la acción analgésica de la apitoxina se debe a la acción gangliolítica y de normalización de la función adaptativa del sistema hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Otros autores sugieren que su acción analgésica se debe además, a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. La acción analgésica es, a la vez, indirecta, directa y central, (Artemov, N. M.; Shujgelter, T.A., 1951).

7. Investigadores de la Escuela de Medicina de St. Louis University de Washington, han desarrollado un gel vaginal que puede prevenir la propagación del VIH, el virus que causa el SIDA. "Nuestra esperanza es detener la replicación, en los lugares donde el VIH se está ejecutando, la gente podría utilizar este gel como medida preventiva para detener la infección inicial", dice Joshua L. Hood, MD, PhD, un instructor de la investigación en medicina. El veneno de abeja contiene una potente

toxina llamada melitina que puede hacer agujeros en la envoltura protectora que rodea al VIH y otros virus, (Hood JL., 2013).

8. Apitoxina vs el VIH; El nuevo estudio muestra que la melitina no daña a las células normales. Cuando las nanopartículas entran en contacto con las células normales, que son mucho más grandes en tamaño, las partículas simplemente rebotan. El VIH, por otro lado, es incluso más pequeño que la nanopartícula, por lo que el VIH se ajusta entre los parachoques y hace contacto con la superficie de la nanopartícula, en donde la toxina de la abeja espera. "La melitina (nanopartícula) se fusiona con la cubierta del virus", "La melitina forma pequeños poros y rompe la capsula del virus." Según Hood, una ventaja de este enfoque es que la nanopartícula melitina ataca una parte esencial de la estructura del virus. En contraste, la mayoría de los medicamentos contra el VIH inhiben la capacidad del virus para replicarse, pero esta estrategia contra la replicación no hace nada para detener la infección inicial, y algunas cepas del virus han encontrado formas de evitar estos medicamentos y reproducirse de todos modos, (Hood JL., 2013).

9. La conjugación del péptido celular lítico melitina (componente mayoritario de la apitoxina) con receptores hormonales y la terapia génica cargando melitina pueden ser útiles como una novedosa terapia dirigida para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, tales como el cáncer de mama, de próstata y linfoma murino, este último en un estudio reciente, fue evaluar la capacidad anti-cancerígena de la apitoxina, a través de un modelo de tumor *in vivo*, y la Apitoxiterapia como principal forma de aplicación contra estas enfermedades crónicas-degenerativas, (Flores, E., Alvarez, S. Haramati, J., 2018).(García, J.C., Daneri, A., 1988).

10. **Contraindicaciones:** Se debe ejercer cuidado en la aplicación de la apitoxina o en la conveniencia de aplicarla, en cardiopatas descompensados, diabéticos crónicos, hemofílicos, pacientes con insuficiencias renales y embarazadas.

CONCLUSIÓN:

El presente estudio se centró en los posibles beneficios para la salud de los productos de las abejas, estos son altamente ricos en componentes activos como flavonoides, ácido fenólico, compuestos fenólicos, terpenos y enzimas, que tienen funciones biológicas para prevenir algunas enfermedades y promover una buena salud, tienen distintas eficacias con importantes propiedades nutricionales y valores funcionales. Por lo tanto, estos productos de las abejas se pueden desarrollar en potentes agentes apiterapéuticos. Sin embargo, se deben tomar algunas precauciones en caso de alérgenos asociados con productos de abejas y en encontrar la dosis de ingesta correcta: “Salud para la humanidad”.

BIBLIOGRAFÍA

Ali BMM, Ghoname NF, Hodeib AA, Elbadawy MA. (2015). Importancia del propóleo tópico en el tratamiento del acné vulgar facial. *Revista egipcia de Dermatología y Venerología.*; 35 (1): p. 29.

Álvarez, S., y cols. (2014). El veneno de *Apis mellifera* (Apitoxina) como antiséptico en infecciones cutáneas. Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. México.

Alvarez-Suárez JM., Tulipani S., Romandini S., Bertoli E., Battino M., (2010). Contribución de la miel en la nutrición y la salud humana: una revisión. *Revista Mediterránea de Nutrición y Metabolismo*; 3 (1): 15-23.

Amin, K., (2012). “The role of mast cells in allergic inflammation,” *Respiratory Medicine*, vol. 106, no. 1, p. 9–14.

Arredondo, T. (2018). Diseño y caracterización de una nanoemulsión antimicrobiana a base de almidón y cera de abeja para su uso como recubrimiento comestible. Repositorio Institucional. Facultad de Química. Universidad Autónoma de Querétaro. México.

Artemov, N. M. (1941). El veneno de abeja y la apitoxina. The biological bases of the therapeutic use of bee venom. U.S.S.R. Ministry of Agriculture 1, 52. 1194.

Artemov, N. M.; Shujgelter, T.A. (1951). Efecto del veneno de abejas en la coagulación de la sangre. *Nauch. Zap. gork. gos in-te. V. 19 pp. 89-100.*

Asís, M., (1979). El propóleo, un valioso producto apícola. La Habana: Centro de Información y Documentación Agropecuario. Cuba.

Asis, M. (1988). Los productos de la colmena: composición y uso de la miel, la cera, el polen, la jalea real, el propóleo y el veneno de abeja. La Habana: Centro de Información y Documentación Agropecuario. La Habana. Cuba.

Asís, M. (1989). Investigaciones cubanas sobre el propóleo; Memorias del I Simposio sobre los efectos del propóleo en la salud humana y animal. Varadero, 1988. Matanzas: Consejo Científico del Instituto de Medicina Veterinaria.

Asis, M., (2007). Apiterapia 101 para todos. "Como usar los 7 productos de la colmena para curar a una comunidad. 3ra. Edición. Miami, Florida.

Benguedouar L., Lahouel M., Gangloff S., y col., (2015). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Francia: Elsevier; El extracto etanólico argelino de propóleos y galangina disminuyó la progresión del tumor de melanoma en ratones C57BL6; pp S294.

Bertolini PFR, Biondi Filho O., Pomilio A., Pinheiro SL, Carvalho MSD., (2012). Capacidad antimicrobiana del *aloe veray* dentífrico del propóleo contra cepas de *Streptococcus mutans* en cepillos de dientes: un estudio in vitro. *Revista de Ciencias Orales Aplicadas*. ; 20 (1): 32-37.

Castaldo S., Capasso F., (2002). Propóleos, un antiguo remedio utilizado en la medicina moderna. *Fitoterapia*. pp; 73.

Da Silva, L., et al., (2015). Hospitalization profile for acute treatment of burned children and adolescents, 2005-2010. *Revista Argentina de Quemaduras*. Vol: 25, No1. . Argentina.

Demir S., Aliyazicioglu Y., Turan I., et al., (2016). Actividad antiproliferativa y proapoptótica del propóleo turco en la línea celular de cáncer de pulmón humano. *Nutrición y Cáncer*; 68 (1): 165-172.

Diéguez, A. (2017). Origen y biodiversidad del polen. Universidad Complutense. Facultad de Farmacia. Madrid. España.

Doerner, M., (1980). Los materiales de pintura y su empleo en el arte. España, Editorial Reverte.

Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, (2014). Efectos de la miel y sus mecanismos de acción sobre el desarrollo y la progresión del cáncer. *Moléculas*; 19 (2): 2497-2522.

Flores, E., Alvarez, S. Haramati, J., Ordaz, R. (2018). Efecto del tratamiento de apitoxina (veneno de ***Apis mellifera***) en la sobrevida de ratones BALB/c con Linfoma murino L-5178-Y. Departamento de Biología Celular y Molecular. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. México.

Fratellone PM, Tsimis F., Fratellone G., (2016). Productos de apiterapia para uso medicinal. *Revista de medicina alternativa y complementaria*; 22 (2): 1020 – 1088.

Freitas S., Shinohara L., Sforcin J., Guimarães S. (2006). Efectos in vitro del propóleos sobre los trofozoítos de *Giardia duodenalis*. *Fitomedicina*; 13 (3): 170-175.

García, J.C., Daneri, A. (1988). Tesis: Cinética y caracterización i-c. inmunológica del Linfoma Murino L5178-Y en ratones BALB-C. Facultad de Ciencias. Universidad de Guadalajara. México.

Gómez, A. (2014). Producción y análisis financiero de la obtención de jalea real de abejas *Apis mellifera* por el método doolittle. Ciencia Unisalle. Universidad de La Salle. Bogotá. Colombia.

Gómez-Caravaca A., Gómez-Romero M., Arráez-Román D., Segura-Carretero A., Fernández-Gutiérrez A., (2006). Avances en el análisis de compuestos fenólicos en productos derivados de abejas. *Revista de Análisis Farmacéutico y Biomédico*; 41 (4): 1220-1234.

Gómez, D. y cols., (2017). Cremas cosméticas a partir de productos apícolas. *Apiciencia*: Vol. 1, pp: 30-48. La Habana, Cuba.

Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaiah M, Mizrachi Y., (1997). Supresion of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Exp Clin Res*; 23 (2): 89-96.

Harold, S. (2016). Remedios naturales para aumentar la testosterona. “Como mejorar la salud sexual y la energía masculina”. Reino Unido.

Heinz, FE., y cols., (2019). Efecto antiinflamatorio de la Apitoxina de *Apis mellifera* MEXICANA y ARGENTINA en células mononucleadas in vitro. División de Ciencias de la Salud, Biológicas y ambientales. Universidad Abierta y a Distancia de México.

Hood, J.L. et al., (2013). Antiviral Teherapy “Cytolutic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivit: 18; 95-105. Departament of medicie. Division of encology and infectious diseases. Whasinton University School of Medice. USA.

Imhof M., Lipovac M., Kurz C., Barta J., Verhoeven HC, Huber JC., (2005). Propóleo solución para el tratamiento de la vaginitis crónica. *Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia*; 89 (2): 127-132.

Jain S., Rai R., Sharma V., Batra M., (2014). Propóleo en la salud oral: un remedio natural. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2 (1): 90-94.

Khismatullina, N., (2005). Apitherapia: Guidelines for more effective use. Perm: Mobile. 2005.

Kim J., Kim Y., Yun H., et al., (2010). La jalea real potencia la migración de fibroblastos dérmicos humanos y altera los niveles de colesterol y esfinganina en un modelo de cicatrización de heridas in vitro. *Investigación y práctica de nutrición*; 4 (5): 362-368.

López, M. A., (2014). Tesis: Proyecto de industrialización de jalea real para abastecer el consumo interno del Ecuador. Repositorio Institucional de la Universidad de Guayaquil. Facultad de Ingeniería Industrial. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/reduig/4654>

Lychkova A., Kasyanenko V., Puzikov A., (2014). Gastroprotective efecto de la miel y el polen de abeja. *Gastroenterología Experimental y Clínica*. Rusia.

Márquez, R. (2015). Aprovechamiento tecnológico de la cera de abeja para la obtención de productos sintéticos orgánicos, no tóxicos para el ser humano. Universidad de los Andes. Facultad de Ingeniería. Departamento de Química Industrial. Venezuela.

Martínez, R., (2014). La miel en el tratamiento de heridas. Universidad de Cantabria. Escuela Universitaria de enfermería. España.

Mallqui Soto, C. I. (2017). *Evaluación de diferentes proporciones de pomada de látex de cetico (Cecropia sp.) y cera de abeja en la cicatrización de heridas cutáneas en cobayos (Cavia porcellus) en el IIFO de la UNHEVAL - Huánuco - 2016.*

Muñoz, S. B., y cols., (2020). Residuos de cascara de yuca y cera de abeja como potenciales materiales de partida para la producción de bioplásticos: Avances en Química. Universidad de los Andes. Venezuela.

Moniruzzaman M., Khalil M., Sulaiman S., Gan S., (2012). Avances en los métodos analíticos para determinar las propiedades antioxidantes de la miel: una revisión. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*; 9 (1): 36-89.

Münstedt, K., Männle, H. (2020). Apiterapia para problemas de la menopausia. *Arch Gynecol Obstet* **302**, 1495–1502.

Nagai, T., Inoue R. (2004). Preparación y las propiedades funcionales del extracto de agua y el extracto alcalino de jalea real. *Química de los alimentos*. pp; 84 (2): 181-186.

O'Connor R., Peck ML (1978) Venenos de Apidae. En: Bettini S. (eds) Arthropod Venoms. Manual de farmacología experimental / Handbuch der experimentantellen Pharmakologie, vol. 48. Springer, Berlín, Heidelberg.

Olczyk P., Komosinska-Vassev K., Wisowski G., Mencner L., Stojko J., Kozma EM. (2014). El propóleo modula la expresión de la fibronectina en la matriz de la lesión térmica. *BioMed Research International*.: p: 10.

Pasupuleti, V., et al. (2018). Miel, propóleos y jalea real: Una revisión exhaustiva de sus acciones biológicas y beneficios a la salud. *Revista Apiterapia: Revista de Investigación Científica de Apiterapia Clínica*. España.

Paulino N., Coutinho LA, Coutinho JR, Vilela GC, da Silva Leandro VP, Paulino AS, (2015). Efecto antiulcerogénico de la formulación del propóleo brasileño en ratones. *Farmacología y Farmacia*; 6(12): p. 580.

Pereira EMR, da Silva JLDC, Silva FF, De Luca MP, Lorentz TCM, Santos VR., (2011). Evidencia clínica de la eficacia de un enjuague bucal que contiene propóleos para el control de la placa y la gingivitis: un estudio de fase II. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia*. pp: 7-20.

Rao PV, Krishnan KT, Salleh N., Gan SH, (2016). Efectos biológicos y terapéuticos de la miel producida por las abejas melíferas y las abejas sin aguijón: una revisión comparativa. *Revista Brasileira de Farmacognosia*; 26 (5): 657 – 664. Brasil.

Reuter, S., M., Stassen, M., Taube, C. (2010). "Mast cells in allergic asthma and beyond," *Yonsei Med. J.*, vol. 51, no. 6, p. 797–807.

Shehu A., Ismail S., Rohin MAK, Harun A., Aziz AA, Haque M., (2016). Propiedades antifúngicas de la miel de Tualang de Malasia y propóleos de abeja sin aguijón contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* . *Revista de Ciencias Farmacéuticas Aplicadas*; 6 (2): 44-50.

Skaba D., Morawiec T., Tanasiewicz M., y col. (2013). Influencia de la pasta de dientes con propóleos de extracto de etanol brasileño en la salud de la cavidad oral. *Medicina Complementaria y Alternativa Basada en la Evidencia*. p : 12.

Stangacium, S., (2004). Sanft heilen mit vienen produkten. Herausgeber: "Curación suave con muchos productos apícolas". Editorial: Haug verlag. Rumania.

Sugiyama, T., Takahashi K., Mori H. (2012). Royal ácido de la jalea, 10-hidroxi-trans-2-decenoic ácido, como un modulador de la respuesta inmune innata. *Trastornos endocrinos, metabólicos e inmune-Objetivos de drogas*; 12 (4): 368-376.

Valderrama, R., (2003). Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas Apis mellifera. *Iatreia*;16(3).

Sabías que...

Los pueblos primitivos rara vez tenían dientes cariados, pues la miel no es cariogena, a diferencia de los azúcares refinados.

Sabías que...

El propóleo forma anticuerpos para el combate del cáncer y tiene gran potencial de enzimas que destruyen las células cancerosas e inducen la apoptosis.

Sabías que...

La jalea real contiene gammaglobulina y posee la propiedad de restablecer el colágeno, lo que tiene gran interés en geriatría.

CAPÍTULO 4

Obtención de un producto liofilizado, purificado, y envasado con apitoxina (veneno de *Apis mellifera*).

Álvarez Barajas Sergio¹, Flores Torales Edgardo¹, Pérez Robles Armando², Arredondo Chávez Haniza Jennifer³, Sanz Castillo Ana Laura³.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura en Biología²; Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

El veneno de abeja (apitoxina) ha sido empleado de manera empírica para tratar diversas enfermedades tales como: inflamaciones de origen traumático, reumatismo, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia lumbar, esclerosis múltiple, radiculitis, arterioesclerosis de las extremidades, lupus y afecciones del sistema nerviosos periférico, tratamiento de la presión arterial, úlceras tróficas, deficiencias inmunológicas, edemas, asma, síndrome migrañoso, trastornos cardiovasculares caracterizados por baja eficiencia del miocardio, así como trastornos vasculares cerebrales y las enfermedades de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital. 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. Uno de los objetivos de este trabajo, fue la obtención de un deshidratado de apitoxina, siendo este un proceso que consiste en obtener de forma sólida y libre de agua el veneno, utilizando un horno de secado para adquirir el deshidratado, esto mejora su estabilidad, conservación y permite controlar la concentración, siendo fácilmente re-disuelto en agua, permitiendo su aplicación subcutánea por medio de jeringas Luer-Lok, tipo insulina de 100 unidades, cada unidad corresponde a 10 μl ; = 10^{-6} L = 1 mm^3 . La primera etapa del trabajo consistió en la obtención del veneno líquido, colectada mediante la técnica de estimulación eléctrica (caja de toques de 10 voltios) con un voltaje de 4 voltios, colocando un vidrio de cristal de 15x20 cm envuelto en un guante de látex (colector). El estímulo eléctrico se activó en intervalos de 7 segundos durante 30 minutos. El colector se depositó en una estufa de secado a 30°C durante 48 horas. El guante de látex se desprende del vidrio, y con una espátula se raspó la Apitoxina seca, obteniendo así el veneno deshidratado. Así mismo el purificado se realizó mediante la esterilización a 121°C por 15 minutos en autoclave y su envasado en ampollitas de vidrio color ámbar de 10 ml, con tapón de plástico y casquillo de aluminio.

PALABRAS CLAVES: Apitoxina, deshidratado, aplicación intradérmica y/o subcutánea.

INTRODUCCIÓN

Liofilizado: La liofilización o deshidrocongelación es un proceso en el que se congela el producto y posteriormente se introduce en una cámara de vacío para realizar la separación del agua por sublimación. De esta manera se elimina el agua desde el estado sólido al gaseoso del ambiente sin pasar por el estado líquido. Para acelerar el proceso se utilizan ciclos de congelación-sublimación con los que se consigue eliminar prácticamente la totalidad del agua libre contenida en el producto original, pero preservando la estructura molecular de la sustancia liofilizada.

Es utilizado principalmente en la industria alimentaria para conservación de los alimentos y en la farmacéutica para conservar medicamentos, aunque también se puede utilizar para fabricar materiales como el aerogel o para hacer más conveniente el transporte de ciertos productos por reducción del peso. Es una técnica bastante costosa y lenta si se la compara con los métodos tradicionales de secado, pero resulta en productos de una mayor calidad, ya que al no emplear calor, evita en gran medida las pérdidas nutricionales y organolépticas.

Como proceso industrial se desarrolló en los años 50, pero sus principios eran ya conocidos y empleados por los incas. El procedimiento ancestral consistía en dejar por la noche que los alimentos se congelasen por la acción del frío de los Andes y gracias a los primeros rayos de sol de la mañana y la baja presión (bajísima, la sublimación del hielo ocurre por debajo de 0,006 atm) atmosférica de las elevadas tierras andinas se producía la sublimación del agua que se había congelado. Este proceso es conocido como **liofilización natural** convirtiendo por ejemplo la papa en chuño y la oca en khaya. Uno de los problemas que siempre ha preocupado a los investigadores y científicos, es el de la habilidad que presentan gran número de productos biológicos, químicos y alimenticios, que al ser fácilmente desnaturalizables, no permiten su conservación sin que sus cualidades originales sean alteradas, (Amoignon, J.; Reffach, L.; (1971)).

Los científicos franceses BORDAS y D'Arsonval en 1906 y el americano Shackell en 1909, descubren la aplicación del principio físico de la sublimación, construyendo un sencillo aparato de liofilización de laboratorio.

El gran impulso se la aplicación industrial de la liofilización, se debe a los trabajos de E.W Flosdonf y S.Murdd, que trabajando en la escuela de Medicina de la Universidad de Pennsylvania, liofilizan los primeros productos para uso clínico en gran escala, principalmente sueros y plasma humano. Durante la segunda guerra mundial, los bancos de sangre americanos, empiezan a producir industrialmente plasma humano liofilizado para el ejército, (Bilbao,O., (1989).

En esta época, Fleming, Flarcy y Cain, descubren y sintetizan la penicilina. El gran éxito de la desecación del plasma y su buena conservación por liofilización fue rápidamente aplicado a la penicilina y a continuación a muy diversos antibióticos, enzimas, sueros y vacunas a fines de prolongar su actividad terapéutica. Gran número de resúmenes de eventos científicos y trabajos técnicos, han sido publicados en las dos últimas décadas, tanto perfeccionando la técnica del proceso y los equipos e instalaciones , como apareciendo nuevas aplicaciones de la liofilización a nivel de investigaciones o de la industria. (Bilbao O., (1986).

1.- Definición:

La liofilización es un proceso que consiste en desecar un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del hielo bajo vacío. Es por lo tanto el paso directo del hielo (sólido) a gas (vapor), sin que en ningún momento aparezca el agua en su estado líquido. Se obtiene una masa seca, esponjosa de más o menos el mismo tamaño que la masa congelada original, mejorando su estabilidad y siendo fácilmente redisuelta en agua.

2.-Etapas de la liofilización.

Se realiza a temperaturas inferiores a la de solidificación total, o sea, el producto debe estar congelado a temperaturas entre 10 y 15 °C por debajo de su temperatura eutéctica para evitar la formación de cuavulos de H₂O.

2.1-Congelación inicial: es una operación previa y obligatoria. El tiempo de duración depende de varios factores como la cantidad, concentración y naturaleza propia del producto. En líneas generales podemos decir que una congelación adecuada es la base de que el producto liofilizado presente óptimas condiciones de aspectos, conservación de sus propiedades originales y rápida rehidratación.

2.2-Sublimación o desecación primaria: es la etapa en la que la mayor parte del agua libre pasa a vapor. Los parámetros temperatura, presión y tiempo pueden ser modificados independientemente pero están íntimamente relacionados, no es posible modificar, sin que se afecten los otros, por lo que en todo momento deben ser considerados conjuntamente y analizados sus efectos.

2.3-Desorción o desecación secundaria: Su misión es eliminar las últimas trazas de vapor de agua, evaporando el agua no congelada ligada al producto. Se lleva a cabo a una temperatura inferior a la de desnaturalización del producto y se logra una humedad final hasta valores inferiores al 1 %.

3.-Ventajas de la técnica de liofilización.

3.1-La temperatura a que es sometida el producto, está por debajo de aquella a la que muchas sustancias inestables sufren cambios químicos.

3.2-Debido a la baja temperatura que se opera, la pérdida de los constituyentes volátiles, es mínima, se reduce el peligro de contaminación microbiana y los preparados enzimáticos no sufren alteraciones.

3.3-Se eliminan los fenómenos de oxidación, dado que se opera y envasa a alto vacío.

3.4-La gran porosidad del producto facilita con rapidez la reconstitución por la adición de agua o del solvente adecuado.

3.5-Al ser despreciable la humedad remanente, el producto puede ser almacenado por tiempo ilimitado, constituyendo productos de larga estabilidad.

Todas estas particularidades pueden resumirse en: una estabilidad óptima, una solubilidad fácil, rápida y completa; una conservación ilimitada; una buena protección contra las influencias externas nocivas y una rápida disponibilidad de uso.

4.-Desventajas de la liofilización:

4.1-Es un proceso costoso.

4.2-Necesidad de personal calificado en la operación y mantenimiento de los equipos.

4.3-Elevado costo de inversión de las instalaciones y equipos.

En la Empresa Farmacéutica "8 de Marzo"; el Departamento de tecnología Farmacéutica se dedica a la recuperación de materias primas, que perdieron sus propiedades de esterilidad; mediante la filtración esterilizante y su posterior liofilización. Amoignon, J., (1990); Rey Lovis., (1960); Liofilización, ciclo de conferencia. (1963).

APITOXÍNA

Las abejas son los insectos venenosos más importantes, conocidos por el hombre. El orden himenóptero que comprende las abejas, avispas, hormigas, mariposas, escarabajos, tiene una organización social formada por individuos interdependientes, aunque morfológicamente separados. En el caso de las abejas siempre han estado bajo la influencia de la selección natural, dando origen a razas geográficas similares en morfología, fisiología y comportamiento. Se clasifican

dentro del Reino Animalia, Phylum Arthropoda, Clase Insecta, Orden Hymenoptera, Familia Apiidae, Género *Apis*, Especie *Apis mellifera* (Valentine, 1981).

Las abejas son manipuladas para obtener muchos productos destinados al uso humano; miel, cera, propóleo, polen, jalea real y veneno (en adelante Apitoxína). Son insectos inteligentes que han sido descritas como poseedoras de unos complejos sistemas de comunicación superados sólo por los de los seres humanos. El veneno de las abejas es reconocido como sustancia tóxica para el hombre desde los tiempos prehistóricos, sin embargo, el conocimiento de su composición y mecanismo de acción data de los últimos 30 años (Haberman, 1972). La cantidad de veneno producido por las obreras varía con la edad, va en incremento con esta variable, aunque en estudios se ha evidenciado que las abejas viejas tienen disminuida la capacidad para generar veneno. La calidad del veneno en obreras parece ser mayor, en países con estaciones, durante el verano. (O' Connor et al., 1978).

Debido a que se ve volar libremente a las abejas, también se les suele considerar libres de las crueldades habituales de la industria ganadera animal. Sin embargo, las abejas son tratadas exactamente igual que cualquier otro animal de granja. Son sometidas a exámenes rutinarios y manipulación, regímenes alimenticios artificiales, tratamiento con medicamentos y pesticidas, manipulación genética, inseminación artificial, transporte (por aire, tren y carretera) y sacrificio.

Empíricamente, la apitoxína ha sido aplicado en el tratamiento de diversas enfermedades tales como: inflamaciones de origen traumático, reumatismo, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia lumbar, esclerosis múltiple, radiculitis, arterioesclerosis de las extremidades, lupus y afecciones del sistema nerviosos periférico, tratamiento de la presión arterial, úlceras tróficas, deficiencias inmunológicas, edemas, asma, síndrome migraños, trastornos cardiovasculares caracterizados por baja eficiencia del miocardio, así como trastornos vasculares cerebrales y las enfermedades de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital (Albino, M. J., 2013).

Un grupo de investigadores del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York publicaron, en 1997, un trabajo donde mostraron la capacidad del propóleo de suprimir la replicación del VIH tipo 1 (VIH-1) y su efecto inmunoestimulante, según publica el doctor Walter Fierro Morales, médico internista y apiterapeuta, en su trabajo Evidencias científicas del propóleo desde el punto de vista médico, así mismo la apitoxina puede ser un inmunoactivante en la supresión de este síndrome.

En estudios realizados en animales de experimentación se halló que la Apitoxina específicamente las fracciones de melitina y fosfolipasa A2 de forma sinérgica actúan sobre las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo periférico, provocando aumento en la liberación de acetilcolina, conjuntamente una inhibición en la recaptación de este neurotransmisor al nivel de las vesículas, observándose una disminución en frecuencia o inicio del potencial de placa motora. Otros hallazgos encontrados fueron: un efecto directo sobre la estabilización de la membrana, provocado por el veneno de abeja (Rodríguez-Acosta et al., 2004).

Investigadores de la Escuela de Medicina de St. Louis University de Washington, han desarrollado un gel vaginal que puede prevenir la propagación del VIH, el virus que causa el SIDA. "Nuestra esperanza es detener la replicación, que en los lugares donde el VIH se está ejecutando, la gente podría utilizar este gel como medida preventiva para detener la infección inicial", dice Joshua L. Hood, MD, PhD, un instructor de la investigación en medicina. El veneno de abeja contiene una potente toxina llamada melitina que puede hacer agujeros en la envoltura protectora que rodea al VIH y otros virus. Grandes cantidades de melitina libre pueden causar mucho daño. De hecho, además de la terapia anti-viral, menciono los autores principales del artículo, Samuel A. Wickline, MD, el J. Russell Hornsby Profesor de Ciencias Biomédicas, han demostrado que las nanopartículas (Melitina) son eficaces en matar las células tumorales.

El nuevo estudio muestra que la melitina no daña a las células normales. Cuando las nanopartículas entran en contacto con las células normales, que son mucho más

grandes en tamaño, las partículas simplemente rebotan. VIH, por otro lado, es incluso más pequeño que la nanopartícula, por lo que el VIH se ajusta entre los parachoques y hace contacto con la superficie de la nanopartícula, en donde la toxina de la abeja espera.

"Melitina en las nanopartículas se fusiona con la cubierta del virus", dice Hood. "La melitina forma pequeños poros y rompe la capsula del virus."

Según Hood, una ventaja de este enfoque es que la nanopartícula Melitina ataca una parte esencial de la estructura del virus. En contraste, la mayoría de los medicamentos contra el VIH inhiben la capacidad del virus para replicarse. Pero esta estrategia contra la replicación no hace nada para detener la infección inicial, y algunas cepas del virus han encontrado formas de evitar estos medicamentos y reproducirse todos modos.

"Estamos atacando una propiedad física inherente del VIH", dice Hood. "En teoría, no hay ninguna manera que el virus pueda adaptarse a eso. El virus tiene que tener una capa protectora, una membrana de doble capa que cubre el virus". Más allá de la prevención en la forma de un gel vaginal, Hood también ve potencial para el uso de nanopartículas con melitina como terapia para infecciones de VIH existentes, especialmente aquellos que son resistentes a los medicamentos. Las nanopartículas pueden ser inyectados por vía intravenosa y, en teoría, ser capaz de limpiar el VIH del torrente sanguíneo.

"La partícula básica de que estamos utilizando en estos experimentos fue desarrollado hace muchos años como un producto de la sangre artificial", dice Hood. "No funcionó muy bien para la entrega de oxígeno, pero circula con seguridad en el cuerpo y nos da una buena plataforma que nos podemos adaptar a combatir diferentes tipos de infecciones."

Desde los ataques indiscriminados de la melitina a membranas de doble capa, se ha observado que este concepto no se limita al VIH, muchos virus, incluyendo la hepatitis B y C, se basan en el mismo tipo de envoltura protectora y son vulnerables a las nanopartículas de melitina.

Si bien este documento particular, no se ocupa de la anticoncepción, Hood dice que el gel podría ser fácilmente adaptado para dirigir el esperma así como el VIH. Pero en algunos casos, las personas sólo pueden desear la protección contra el VIH, este trabajo se realizó en las células en un entorno de laboratorio, Hood y sus colegas dicen que las nanopartículas son fáciles de fabricar en grandes cantidades suficientes para abastecerse para futuros ensayos clínicos. (Hood JL., 2013).

Cuando es aplicada una o más picaduras de abejas en la zona afectada o usando el apoyo de guías de la acupuntura y/o de las ramificaciones de los 12 doce pares craneales, se le denomina a esta metodología: Apipuntura.

En tiempos más recientes es la metodología de la Apitoxiterapia (administración vía oral de la apitoxína) la aplicable en las enfermedades anteriormente mencionadas con resultados muy parecidos a la Apipuntura.

Es por todo ello que recientes investigaciones han confirmado fuera de toda duda las bondades de este veneno para tratar las mencionada dolencias y un número creciente de otras enfermedades, pero a pesar de la falta de pruebas científicas asentadas, el 16 de noviembre de 2010, la UNESCO declaró a la ACUPUNTURA CHINA, MOXIBUSTIÓN Y LA APITERAPIA, como Patrimonios Culturales Inmateriales de la Humanidad.

COMPOCICION DEL VENENO DE ABEJA

La Apitoxína es una compleja mezcla de carbohidratos, lípidos, aminoácidos, péptidos, proteínas y enzimas. (O'Conner et al 1963; Haberman, E., 1972).

Los estudios analíticos de estos venenos se han efectuado mediante diversas técnicas y equipos, entre los que podemos mencionar la cromatografía líquida de alta presión o HPLC, la cromatografía líquida de media presión o MPLC, la

electroforesis en gel de poliacrilamida, la espectrofotometría, etc. Ello ha permitido determinar su composición, que se indica a continuación:

Figura 1. Componentes bioactivos de la apitoxina.

COMPONENTE	% en veneno seco	% en veneno natural
Agua	-	88
Aminoácidos	1	0.1
Bases libres/histamina	2	0.2
Azúcares (glucosa, fructosa)	2	0.2
Lípidos	5	0.5
Histapéptidos	1	0.1
Pequeños péptidos	12	1.2
MCD (Mast Cell Degranulating)	2	0.2
Minimina	1	0.1
Apamina	2	0.2
Melitina	40-50	4.5
Hialuronidasa	5	0.5
Fosfolipasa A 2	10-12	1-1.2
Fosfolipasa B	3	0.3
Otros	10	1

ACCION FISIOLÓGICA DE LAS FRACCIONES

La apitoxina entera posee cuatro acciones principales: antiinflamatoria, analgésica, vasomotor e inmunoactivante.

Su acción terapéutica está relacionada con las fracciones que lo componen y a las cantidades o proporciones equilibradas en que se encuentran representadas.

Apamina

La apamina es un péptido que actúa como neurotoxina, está compuesto por 18 aminoácidos, con peso molecular de 2.038 daltons, se encuentra en baja

concentración en la Apitoxina, aproximadamente el 2%, pero tiene un efecto profundo o intenso sobre la función de la médula espinal, causando hiperactividad y espasmo muscular, aumentando los reflejos polisinápticos y esto causa excitación de las vías polisinápticas (O' Connor y Peck, 1978). Su actividad farmacológica es más notable en el SNC, no influye sobre la presión sanguínea. La dosis sub-letal produce hipermotilidad que puede durar por varios días, La dosis letal 50 es 4 mg/kg endovenoso en ratones (Maschwitz y Kloft, 1971). Actúa sinérgicamente con la fosfolipasa y aumenta los niveles de cortisol plasmático y actúa como baso motor, incrementando discretamente la permeabilidad de los vasos sanguíneos (Vick y Shipman, 1972). Además, actúa como inhibidor específico de los canales de calcio, dependientes de la conductancia de potasio (Romey et al., 1984).

Melitina

Polipéptido básico de PM 2.840.

La Melitina es un péptido citolítico básico de PM 2.840 y de 26 aminoácidos que se distingue por la existencia de un tetrámero alfa helical, y un monómero alfa helical que dan vuelta en espiral al azar, dependen de las condiciones del solvente (Owen, 1995). La concentración de melitina depende de la edad de la abeja, una concentración de aproximadamente 500 µg. Está presente 4 semanas después de la eclosión. A las 5 a 6 semanas los niveles de melitina decrecen a niveles de 250 µg (Owen et al., 1990). La concentración de melitina varía con la época del año y tiene una relativa alta concentración en el veneno de abeja Europea comparado con la baja concentración en el veneno de abeja Africanizada. (Schumacher, 1.992). Puede adherirse a la pepsina, tripsina y quimotripsina, es extremadamente básica, el punto isoeléctrico es a un pH de 10. Esta basicidad ha permitido también explicar su actividad hemolítica directa. (Maschwitz, 1971; Kloft, 1971). Por ello, la melitina es una de las fracciones más tóxicas del veneno de las abejas, tiene una importante función como surfactante disminuyendo la tensión superficial en la interfase aire y soluciones salinas, lo cual hace creer que incrementa la permeabilidad no solo de los eritrocitos sino de otras células que intervienen en el mantenimiento de la tensión

superficial celular. De acción hemolítica. En el veneno entero, ejerce acción vasomotora, moderada acción antibacteriana y antifúngica. (Haberman, 1972).

Su mecanismo se explica debido a que las plaquetas liberan serotonina, el músculo estriado libera potasio y fosfatos orgánicos e inorgánicos, dependiendo de la dosis; dilata o contrae el músculo liso, esto despolariza y acorta el músculo esquelético y cardíaco, además produce dolor, incrementa la permeabilidad vascular en el área aplicada y enlentece la contracción del músculo liso (Haberman, 1972). La dosis letal 50 es 3.5 mg/kg endovenosa en ratones. Otro de sus efectos fisiológicos incluye el ataque a la mitocondria, interfiere además en el SNC, ocasionando trastornos de conducta y respuesta emocional. Entre otras acciones se tiene: es un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa (Nabil et al., 1998) y eleva los niveles del cortisol plasmático. La actividad hemolítica en realidad no es importante, como para ser letal. Los mastocitos, los cuales contienen histamina y serotonina son dañados, al igual que los eritrocitos (Maschwitz, 1971).

Hialuronidaza

La Hialuronidasa, de PM 38.000, otro componente de la Apitoxina, Enzima que participa en la hidrólisis del ácido hialurónico de los tejidos. Actúa como un factor de difusión, es decir a través de un mecanismo que permite el esparcimiento del veneno a través de los tejidos por degradación de los polímeros del ácidoaraquidónico del cemento intercelular. Esta enzima exhibe una actividad óptima a un pH de 4-5. (O'Connor y Peck, 1978; Habermann, 1972). Confiere permeabilidad a los vasos, "abriendo camino a los demás componentes del veneno" (Haderman, E., 1972).

Histamina

Participa como dilatador de los vasos sanguíneos.

Fosfolipasa A2 y Fosfolipasa B

Enzima de PM 19.000; de acción citolítica en cantidades apropiadas, por ataque a los fosfolípidos de las membranas celulares, con producción de lisofosfolípidos. Posee actividad antibacteriana y antivirósica.

MCD (Mast Cell Degranulating)

El Péptido Degranulador de Mastocito de PM= 2.593, presenta una concentración muy baja en la Apitoxina para explicar los efectos fisiológicos del veneno intacto. La melitina y fosfolipasa A son capaces de disparar, histamina por destrucción de los mastocitos, pero el péptido degranulador del mastocito es mucho más potente. Lisa de mastocitos, selectivamente. Incrementa la actividad capilar. La dosis letal 50 es 40 mg/kg endovenoso en ratones (Maschwitz y Kloft, 1971). Se la ha asociado también una propiedad antiinflamatoria, por producir una liberación endógena de heparina, que pudiese proteger contra los efectos del veneno de abejas. La heparina disminuye la toxicidad sistémica y la potencialidad hemolítica de la Apitoxina (O' Connor y Peck, 1978; Haberman, 1972).

Minimina

Péptido básico de PM= 6.000. Acción parecida a la de la Fosfolipasa.

ACCIONES DEL VENENO DE ABEJA ENTERO

Acción antiinflamatoria

La apitoxina estimula las glándulas hipófisis y suprarrenales para mejorar la producción de cortico esteroides y derivados.

Esta acción antiinflamatoria natural, evita los problemas secundarios ocasionados por la introducción de corticoides en el organismo, que suelen producir efectos directos y secundarios indeseables, tales como disfunción glandular, úlceras, hepatitis y otros problemas. S. Shkenderov, (1975) hace una amplia referencia a la

eficaz acción antiinflamatoria del veneno de abejas y algunas de sus fracciones en ratones y conejos, en los que se indujeron inflamaciones por diversas sustancias.

Estudios adicionales efectuados sobre monos, ratones y conejos demostraron un importante incremento de cortisol en sangre al aplicar pequeñas cantidades de veneno de abejas y algunas de sus fracciones (Vick, J. et al. 1972, Couch, T.L., Benton, A. 1972). Vick sugiere que los estudios pueden explicar los efectos benéficos del uso de venenos de abejas para tratar una gran variedad de enfermedades.

Acción analgésica

Esta acción es muy marcada. N.M. Artemov (1941) sostiene que la acción analgésica del veneno de las abejas se debe a la acción gangliolítica y de normalización de la función adaptativa del sistema hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Otros autores sugieren que su acción analgésica se debe además, a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas.

La acción analgésica es, a la vez, indirecta, directa y central.

Acción vasomotora

La Hialuronidasa logra una mejor permeabilidad de los vasos. A ello se agrega la acción dilatadora de la apamina e histamina. Esta múltiple participación logra una acción vasomotora intensa y benéfica, mejorando la circulación local y general.

Acción inmunoactivante

Numerosos se refieren a la acción activante del sistema inmunológico por parte de la apitoxina, lo que capacita al organismo para una mejor defensa contra las enfermedades.

B. N. Orlov (1978) resume la intensa acción biológica de la apitoxina, como sigue:

- 1) El veneno de abeja, en dosis terapéuticas, aumenta la actividad funcional del sistema hipofiso-suprarrenal y moviliza las fuerzas protectoras del organismo.
- 2) La melitina y demás péptidos ejercen una fuerte acción antiarrítmica y presentan cualidades cardioestimulantes.
- 3) Ocasiona hipotensión y dilata los vasos cerebrales.
- 4) La apitoxina entrafia el desarrollo de los varios reflejos protectores.
- 5) Inhibe la formación de edemas y alivia el dolor.
- 6) En dosis terapéuticas, el veneno de abejas mejora el proceso de microcirculación.
- 7) Incrementa la actividad fibrinolítica de la sangre.
- 8) Y la apitoxina se muestra como un activo agente inmunológico.

Es esta múltiple y simultánea acción del veneno de abejas lo que produce la acción terapéutica efectiva y natural contra los reumatismos, artritis, artrosis, neuralgias y varias otras enfermedades.

La Apitoxina y sus usos

El veneno de abeja, también conocido como apitoxina (del latín apis, abeja, y del griego toxikón, veneno) es producido por una glándula de secreción ácida y otra de secreción alcalina incluidas en el interior del abdomen de la abeja obrera. El veneno de abeja es un líquido transparente, con olor a miel acentuado y de sabor amargo, acre. Puede ser considerado como un veneno endotelial violento, además de un marcado estimulante de los músculos lisos. Se puede designar como un veneno protoplasmático general.

La apitoxina es, dicho sencillamente, veneno fresco de abejas, purificada.

Mediante procesos específicos, se eliminan componentes no benéficos del veneno, tales como aceites volátiles, lípidos, proteínas.

La apitoxina inyectable sustituye con muchas ventajas la picadura directa de abejas. Con la apitoxina disminuyen sensiblemente el dolor y las inflamaciones propias de

las picaduras, y se elimina el riesgo de una infección sobre agregada o incluso la contaminación por alguna bacteria oportunista.

Se prepara la apitoxina según técnicas Alemanas. Se envasa en frascos color caramelo conteniendo normalmente 15 dosis de 0,5 ml. cada una. Cada dosis en este caso, contiene 150-200 gammas o microgramos de veneno de abejas.

Prueba de sensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda en todos los casos efectuar una prueba de sensibilidad específica al veneno de abejas (biotest). Esto se hace inyectando una gotita de apitoxina en la cara interna del antebrazo, intradérmica o subcutánea, con jeringa y aguja para tuberculina y/o una picadura de abeja controla durante un segundo.

Cuando la prueba es negativa, se produce una pequeña manchita roja tipo eritema, puede haber un pequeño edema local, leve ardor y algo de escozor. Es una reacción normal. En estos casos a los 15 minutos se puede iniciar el tratamiento.

En caso de que se produzca una reacción alérgica, se recomienda efectuar un tratamiento de sensibilización, que consiste en diluir la apitoxina en solución salina inyectable en proporción 1:100 y comenzar inyectando 0,10 ml. de esta solución e ir aumentando paulatinamente esta cantidad, diariamente, hasta que se pueda inyectar 0,10 ml. de apitoxina no diluida; se incrementa entonces esta, paulatinamente, hasta llegar a la dosis deseada.

Indicaciones

Dolores e inflamaciones de origen traumático, reumatismo de tejidos blandos, artritis, artrosis. Neuralgias del ciático, facial, hipertensión. asma bronquial,

displacías, neoplasias, trombosis arterial, cerebral y coronaria, depresión del sistema inmunológico y en muchos casos más.

Dosis

Las dosis varían según la patología y según la receptividad y evolución del paciente. Para casos comunes de artritis, artrosis y fibrosis, la dosis recomendada es de 0,5 ml cada 48 horas. En casos crónicos o rebeldes se pueden aumentar las dosis y/o acortar los períodos. Así, pueden aplicarse hasta 1 ml diario, sin consecuencias desfavorables.

En displasias mamarias la dosis puede llegar a 1,5 ml diarios, y en neoplasias, hasta 2,5 - 3 ml (dosis de ataque), para decrecer paulatinamente hasta 1,5 - 2 ml diarios. En todos los casos se recomienda iniciar el tratamiento con 0,2 ó 0,3 ml y aumentar hasta llegar a la dosis elegida.

Vías y zonas de aplicación

Normalmente se ubica a la abeja en la zona de aplicación siguiendo la guía de la acupuntura o de los 12 pares craneales, así mismo la apitoxina se coloca intradérmica o subcutánea, con aguja y jeringa para tuberculina y recientemente por vía oral.

En algunos casos los traumatólogos han aplicado inyecciones interarticulares con excelentes resultados.

En casos aún más especiales, se ha aplicado vía endovenosa, en dosis controladas y por goteo con resultados óptimos.

La aplicación de la apitoxina se hace directamente en la zona afectada, ya sea en las distintas articulaciones, zona cervical, lumbar y subcutánea.

En casos de displasias, en plexos y hombros correspondiente a la mama afectada. En algunos casos puede aplicarse en vientre y/o espalda.

La acción de la apitoxina es tanto local (en principio), como general.

Duración del tratamiento; La duración del tratamiento con apitoxina variará lógicamente de acuerdo a la patología y evolución del paciente.

La evolución podrá seguirse mediante los métodos subjetivos tales como la información del paciente (mejor estado de ánimo, mayor movimiento de las articulaciones, disminución o cese del dolor, etc.), pero principalmente mediante pruebas de laboratorio, radiografías, ecografías u otros sistemas, según la patología de que se trate.

La remisión de los síntomas y de la enfermedad es rápida y evidente en casos de fibrosis y artritis. Las mejorías son substanciales en artrosis y en otras enfermedades. En todos los casos, la sintomatología mejora rápidamente y se podrá variar de dosis y período de aplicación según la evolución.

Sin embargo es bueno aclarar que la apitoxina se puede aplicar durante largos períodos sin consecuencias desfavorables.

El tiempo de liberación del contenido total de los sacos de veneno es de un minuto; no obstante, por lo menos el 90% de dicho contenido se libera en los primeros 20 segundos. Los datos sugieren que los agujones deben ser removidos en los primeros segundos después de la picadura para prevenir la anafilaxis en las personas alérgicas.

Concentraciones

Regularmente se aplica el veneno entero cuando se usa directamente la abeja en la zona afectada o en forma general.

Por vía oral las concentraciones aplicables son como a continuación se menciona:

- 1.- 0.000001 mcg.
- 2.- 0.00001 mcg,
- 3.- 0.0001 mcg.
- 4.- 0.001 mcg.
- 5.- 0.01 mcg.
- 6.- 0.1 mcg,

Contraindicaciones

Se debe ejercer cuidado en la aplicación de la apitoxina o en la conveniencia de aplicarla, en cardiopatías descompensados, diabéticos crónicos, hemofílicos, pacientes con insuficiencias renales crónicas y embarazadas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Obtener un producto liofilizado, purificado, y envasado con apitoxina (veneno de *Apis mellifera*).

Objetivo particular

Elaborar un producto inyectable (vía de administración subcutánea) con diferentes concentraciones de apitoxina para su aplicación.

JUSTIFICACIÓN:

Las abejas son manipuladas para obtener muchos productos destinados al uso humano; miel, cera, propóleos, polen, jalea real y veneno (apitoxina). Son insectos inteligentes que han sido descritas como poseedoras de unos complejos sistemas de comunicación superados sólo por los de los seres humanos. Antibiótico,

antibacteriano, antiinflamatorio, efecto citostático, mejora la condición general del cuerpo (Potchinkova,. 1987) mejora la longevidad a través de la hipertermia (Yan, Ruiyu, Z., 2003) mejora la potencia física (Partheniu, L. (1980), efecto rejuvenecedor sobre la piel, regula el ritmo cardiaco, elimina la arritmia, aumenta la producción de jugo gástrico, baja la alta presión sanguínea, dilata las arterias del cerebro, aumenta el flujo sanguíneo, disminuye el nivel de colesterol, activa el sistema inmunológico, anticoagulante, causa despolarización de las membranas estimulantes de las fibras nerviosas, estimula e intensifica la actividad del sistema adrenal pituitario, etc.. (Asís. Moisés 2007).

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario más estudios al respecto, para contribuir al mejoramiento de la calidad de vida para aquellas personas que presentan algún padecimiento y requieren de la aplicación vía subcutánea del liofilizado de apitoxína sea de origen infeccioso y/o infeccioso.

METODOLOGÍA

La presente investigación se realizó en el Laboratorio de Docencia Biología Celular y Molecular (LDBCyM), y en el Apiario, perteneciente al Departamento de Producción Animal del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA).

Dispositivo extractor de apitoxína

Actualmente el desarrollo de la tecnología brinda la oportunidad de encontrar diferentes soluciones a diversos inconvenientes en la búsqueda de la industrialización. Uno de los más importantes son los microcontroladores, que al ser programables se pueden ajustar a cualquier campo de la automatización, mejorando en calidad y los tiempos de producción. También estos desarrollos han contribuido a encontrar nuevos campos de aplicación, en donde aun no ha llegado la automatización. Teniendo en cuenta lo anterior este proyecto representa un gran aporte a la apicultura ya que no sólo busca mejorar la producción y el bienestar de los animales, sino también se presenta como una posibilidad de obtener un ingreso

extra a los apicultores y una mejor calidad y cantidad de materia prima para las empresas farmacéuticas que lo requieran para sus medicamentos

La Apitoxina fue colectada mediante la técnica de estimulación eléctrica (caja de toques de 10 voltios) con un voltaje de 4 voltios colocando un vidrio de cristal de 15x20 cm envuelto en un guante de látex (colector), este se colocó frente a la puerta de entrada y salida de la colmena, y la caja de toques a 50 cm del mismo. Se prepara con anticipación el ahumador de la siguiente manera: se colocan pedazos de cartón encendidos en el fondo del dispositivo, posteriormente se agrega hojarasca seca y ramas de eucalipto, este dispositivo cuenta con sistema de ventilación en forma de acordeón manteniendo el fuego vivo; el ahumador emite el humo para la dispersión de las abejas, con el propósito de enmascarar las feromonas de alarma que emiten las abejas durante una agresión exterior, de esta manera evitamos el ataque de las mismas, así con la primera abeja que pica el colector provoca la excitación de la colmena. Se utilizó la estimulación del colector apagando y encendiendo cada 7 segundos durante 30 minutos.

El colector se depositó en una estufa de secado a 30°C durante 48 horas. Posteriormente se depositó dentro de una caja de aislamiento de 30x30x50 cm con paredes de acrílico transparentes, con dos entradas a los extremos cubiertas de tela protectora para evitar la entrada y salida de aire, con este procedimiento se evitó el contacto de la Apitoxina con las mucosas nasales, bucales y oculares. El guante de látex se desprende del vidrio, y con una espátula se raspa la Apitoxina seca, y coloca en un tubo ependorff de 1500 µl, y posteriormente se deposita en un recipiente ámbar, evitando que la UV modifique la estructura molecular.

Los procedimientos del humeador, colección de apitoxina en la colmena y su obtención de manera sólida se repitió tres veces en la misma colmena, utilizando 3 colmenas distintas, cada procedimiento se repitió cada 20 días.

A cada una de las muestras se le agrego la misma cantidad de solución salina al 0.9 M de NaCl estéril, considerando una concentración del 100%, se sometió a esterilización por autoclave a 121°C por 15 minutos.

RESULTADOS:

Se utilizaron 3 colmenas marcadas con número consecutivo del 1 al 3, en las cuales se les aplicó el dispositivo electrónico en 3 ocasiones, con intervalos de 20 días entre cada una de ellas, obteniendo los siguientes resultados:

En el cuadro No. 1, se observa que la colmena No. 1, en la tercera obtención se recolectó la mayor cantidad de apitoxina (410µg) y la colmena No. 3 en la segunda repetición se obtuvo la menor cantidad (189µg).

La colmena No. 2, fue la que obtuvo mayor cantidad de apitoxina: **1.077µg**.

Cuadro No. 1. Obtención de apitoxina mediante el dispositivo electrónico.

No. DE COLMENA	REPETICIONES			PROMEDIO
	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	
1	275µg	337µg	410µg	1.022µg
2	361µg	405µg	311µg	1.077µg
3	299µg	189µg	349µg	837µg

CONCLUSIONES:

1. El utilizar un dispositivo electrónico para la obtención de veneno de abeja es imperativo, ya que se reduce la mortandad de las abejas a un 0.5 %.
2. La Liofilización es uno de los mejores procedimientos de inocuidad para la obtención de la apitoxina.
3. La metodología de autoclave por calor húmedo es la mejor opción para la esterilización de la apitoxina.
4. La utilización de una campana de flujo laminar es indispensable para el envasado de ampollitas y/o envases de vidrio ámbar con gotero.

BIBLIOGRAFIA

Albino, M. J., y cols., (2013). Nanoreservorios de óxido de titanio dopado con veneno de abeja liofilizado por SOL-GEL. Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria Colonia San Manuel, Puebla, Puebla. México.

Amoignon,J.; Reflach,L. (1963) "La liofilización". Conferencia. Liofilización, ciclo de conferencia. Publicaciones de la sociedad Española de Farmacotecnia. Barcelona.

Amoignon,J.; LE FLOC´H,L.; (1990). Principios generales de la Liofilización de Productos biológicos y Farmacéuticos USIFROID.

Artemov, N. M. (1994). The biological bases of the theraputic use bee venom. U.S.S.R. Ministry of agricultrre 1, 52.

Artemov, N. M. (1951). Shujgelter, T.A. . Efecto del veneno de abejas en la coagulacuión de la sangre. Nauch. Zap. gork. gos in-te, v. 19 pag. 89.

Artenov, N. M. (1965). Veneno de abejas. In: Congreso Internacional de Apicultura, 20. Actas.

Asís M., (2007). Apiterapia 101 para todos. American Apitherapy Society. Año 2, vol. 10, 112-117. San Diego. Usa.

Baltushkiavichus, A.; Kavalinskas, T. (1976). Empleo del preparto con veneno de abejas "Apitrit" en el tratamiento de algunas afecciones del aparato locomotor. In.; Simposio internacional de Apiterapia, 2. Actas, pag. 176-178. Bucarest,

Baltushkiavichus, A. et al. (1978). Tratamiento de algunas afecciones de las articulaciones por medio de la ultraforesis con venenno de abejas. In: Simposio Internacional de Apiterapia, 3. Actas, pag. 229-233. Portorez (Yugoeslavia).

Barker, S.A. et al. (1963). Characterization of the products of the action of bee venom hialuronidase. Nature 199:693.

Benton, A., Patton, H. (1965). Qualitative analisys of the proteins in the venomo of honey bees. J. Insect Physiol. 11:13 59.

Bilbao,O.y col. (1989). Conferencia de Tecnología Farmacéutica I;84-87.

Bilbao O.y col. (1986). "Folleto de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica I: 45-46.

- Breihaupt, J.; Habermann, E. (1963). Mastzelidegranulierendes Peptid (MCD Peptid) aus Bienengift: Isolierung, biochemische igenchaften. Naunyn - Schmienebergs Arch. Pharm. Exp. Path. 261:252-270.
- Couch, T.L.; Benton , A. W. (1972). The effect of the venom of the honey bee *Apis mellifera* on the adrenocortical response of the adult male rat. *Toxicon* 10 : 55-62.
- Doery, H.M.; Pearson, J.E. (1964). Phospholipase B in snake venom and bee venom, *Bioch. J.* 92 : 599.
- Dovrboda, I. (1978). The bee venom in progresive polyarthritis. In: Symposium Internacional D`Apitherapie, 3. Portoroz. Actas, pag. 219-222.
- Drayton, N.; Inactivation of Rous virus by phospholipase A. *Nature* 192 : 896. 1961.
- Forster, K.A. (1976). ; datos recientes sobre el empleo del veneno de abejas en la República Federal de Alemania. In: Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucarest, Actas, Pag. 105 - 106.
- Habermann, E.; Reiz, K.G. (1964). Apanim ein basisches zantral errendes polipeptid aus Bienengift. *Naturwissenschft* 51 : 61.
- Habermann, E. (1972). Bee and wasp venoms; the biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science* 177 : 4046. 1972.
- Habermann, E. (1967). Sequence analysis of meltin from the tryotic peptic frgments. *Z. Physiol. Chem.* 348 : 37. 1967.
- Habermann, E. (1967). Zur pharmakologie des mallitin. *Arch. Exp. Pathol. Pharmak.* 322; 1-2, 173.
- Jenisch, V.; Vergleich Von Bienengift - und Schweire (1972). Phospholipase A. *Naturwissenschaftliche Runschau* 25 (2).
- Korneva, N.; Cherepnova, O.; Melwichenko, O. (1976). Acción vasoactiva y hemolítica del veneno de abejas y sus fracciones. In: Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucarest, Actas, Pag. 108-113.
- Lowy, P. Sarmiento, L.; Mitchell, H. Polipeptides minimine and mellitin from bee venom: effect on *Drosophila*. *Arch. Bioch. Biophys.* 145 : 338. 1971.
- Marcovic, O. (1963). Rexova, L. The components of various types of honey bee verom. *Chem. Zvesti.* 17 : 676.
- Mraz, Ch. (1976). ; Apiterapia en los Estados Unidos. In: Simposio Internacional de Apiterapia 2. Bucarest. Actas, Pag. 186-188.

Munjal, D.; Elliot, W. (1972). Further studies on the properties of Phospholipase from honey bee venom. *Toxicon* 10 : 367.

Neumann, W.; Habermann, E. (1954). Beitrage zur characterisierung der wirkschaefte des Bienengifts. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 222 : 367.

O'Connor, R. et al. (1965). The quantitative investigation of wasp, hornet and bee venoms. *Abs. Papers of 150 Meeting of Am. Chem. Soc.*

O'Connor, R. et al. (1963). ; The venom of the honey bee (*Apis mellifera*). I, General Character. *Science* 139.

Omarov, Ch. (1978). Acerca de algunos resultados del estudio experimental del efecto de la apitoxina y sus componentes biológicamente activos en la actividad funcional de los trombocitos. In: *Simposio Internacional de Apiterapia, 3. Portorez. Actas, Pag. 205-209*

Omarov, S.M. (1972). ; Efecto del veneno de abejas en la coagulación de la sangre. In: *Simposio Internacional sobre el empleo de productos Apícolas en medicina y veterinaria. Bucarest. Pag. 68.*

Omarov, S.M. (1969). Propiedades anticoagulantes del veneno de abejas y de cobra. *Nauchn. dok visshoi shkoly Biol. Nauki. Pg. 41.*

Omarov, S.M. (1976). Veneno de abejas y hemocoagulación. In: *Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucarest. Actas, Pag. 114-118.*

Orlov, B.N. (1965). Acerca de la acción del veneno de abejas en el sistema nervioso central. In: *Congreso Jubilar de Apicultura, 20. Bucarest. Actas.*

Orlov, B.N. (1978). Bases teóricas del empleo del veneno de abejas en la medicina. In: *Simposio Internacional de Apiterapia, 3. Portoros. Actas, Pag. 191-199.*

Orlov, B.N. (1976). Guelashvili, D. Propiedades neurotropas del veneno de abejas y de las fracciones del mismo. In: *Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucarest. Actas, Pag. 116-121.*

Partheniu, L. (1980). *Composizione, proprietá ed utilizzazione del veleno d'ap. L'apicoltore. Zooculture. Facoltà di Medicina Veterinaria – Università di Napoli. Napoli. Italia.*

Pochinkova, P. (1974). Administración terapéutica del veneno de abejas a través de la introducción con ultrasonidos (fonoforesis). In: *Boletín Científico de Apimondia. Pag. 217-219.*

Potchinkova, PA., (1987). *Apitherapy by acupuncture for back problemas (reprinted from apiacta).*

Rekova, L.; Marcovic, O. (1963). Chemical Characterization of some molecular components of honey bee poison. Chem. Zvesti 17 : 884.

Serban, E. (1976). Apiterapie acupuntural. In: Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucarest. Actas, Pag. 106-107.

Serban, E. (1976). Consideraciones acerca del empleo de ultrafonofonesis con veneno de abejas en el tratamiento de la gonatrosis álgica. In: Simposio Internacional de Apiterapia, 2. Bucaret. Actas, Pag. 103-104.

Seessa, G.; Freer, J. G.; Collaccico, G. (1969). ; Interaction of a little polypeptid mellitin with lipid membrane system. J. Biol. Chem. 244, 3575.

Shipolini, R. A. (1971). Callewaert, G. L. Phospholipase A₂ from the bee venom. Europ. J. Bioch. 20, 459.

Shkenderov, S. (1974). New pharmakochemical data on the anti-inflatory effect of bee venom. International Simposium on Animal, Plant and Microvial Toxins, 4. Actas.

Rey Lovis y col. (1960). Fraité de lyophilisation, Ed. Nermann. Paris.

Valentine, K. (1981). Abundance of Ichneumoninae in a Pyrenean Mediterranean system and first catalogue of the subfamily for Andorra (Hymenoptera, Ichneumonidae). Entomofauna, 27(29): 361-372.

Vick, J. A.; Mehlmann, B.; Brooks, R. (1972). Effect of bee venom and mellitin on plasma cortisol in the unanesthetized monkey. Toxicon 10 (6) : 581-586.

Vick, J. A. (1972). Effect of whole bee venom and its fractions (apenin and mellitin) on plasma cortisol lavelns in the dog. Toxicon 10 : 377-380.

Yan, Ruiyu, Z. (2003). (Shengli Apis Administration) ;Apis Drilling & Production Technology. Nebraska, USA.

Sabía que. .

En el libro más antiguo de medicina de la India, el Yadyur Veda, así como en el Código de Manú, se dice que es posible prolongar la vida humana hasta 500 años con una dieta regimentada de panal lleno de polen y miel.

CAPÍTULO 5

El uso de Apitoxina (vía oral) en personas con VIH y SIDA, en tratamiento antirretroviral, para evaluar el incremento de las células CD4.

Álvarez Barajas Sergio¹, Flores Torales Edgardo¹, Haramati Jesse¹.

Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Departamento de Biología Celular y Molecular. Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.

sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el efecto de la aplicación vía oral del veneno de abeja (apitoxina) en pacientes portadores de VIH y enfermos de SIDA, se llevó a cabo un protocolo clínico en el apiario del Departamento de Producción Animal del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias de la Universidad de Guadalajara. Los pacientes se integraron al protocolo de manera voluntaria y sin dejar su tratamiento convencional. En un gran número de portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con SIDA, se ha comprobado que la cuantificación de los linfocitos T CD4 (células diana del VIH) tiene valor tanto pronóstico como terapéutico; también se ha comprobado un riesgo aumentado de progresión a SIDA entre los portadores de VIH con valores relativos de linfocitos T CD4 < 14 % y valores absolutos < 200 células/mL. Esta pérdida o disminución en la cantidad y porcentaje de células T CD4, está regulada de manera directa por el incremento en la cantidad de virus presentes en el paciente. En la actualidad, todo trabajo relacionado con el control evolutivo de los infectados, ensayos clínicos de nuevas drogas y otros, conlleva obligatoriamente a la cuantificación de esta subpoblación linfocitaria, fundamentalmente para mantener la homeostasis de los mecanismos que rigen la inmunidad mediada por células. En este trabajo se describe la aplicación (vía oral) de la Apitoxina; como un tratamiento alternativo natural y económico. Basados en investigaciones sobre la apitoxina, donde reportan tener efecto positivo en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo algunas de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital, incluido un trabajo donde se ha desarrollado un gel vaginal que puede prevenir la propagación del VIH, encontrando que la apitoxina, contiene una potente toxina llamada melitina que puede hacer agujeros en la envoltura protectora que rodea al VIH y otros virus. Los pacientes fueron tratados con la apitoxina vía oral a una concentración de 50µg/mL al día, durante 3 meses. El análisis por citometría de flujo de la cantidad de células T CD4⁺, resultó en un aumento de estas células después del periodo de tratamiento (40% más), con respecto a las personas que no recibieron tratamiento, la carga viral fue menor en un 40% en los pacientes con tratamiento con respecto a los que no

tomaron apitoxina. Por lo anterior, se puede concluir que la apitoxina tiene un efecto positivo en el tratamiento de personas con VIH+ y SIDA.

Palabras clave: Apitoxina, VIH, SIDA.

INTRODUCCION

En un gran número de portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con SIDA, se ha comprobado que la cuantificación de los linfocitos CD4 (células diana del VIH) tiene valor tanto pronóstico como terapéutico; también se ha comprobado un riesgo aumentado de progresión a SIDA entre los portadores de VIH con valores relativos de linfocitos CD4 < 14 % y valores absolutos < 200 células/m L. Esto motivó que en 1992 el Centro para el Control de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) estableciera una nueva clasificación de esta entidad, vigente a partir de 1993, en la que, a diferencia de la establecida en 1986, no sólo se contemplan los aspectos clínicos, sino que combina dichos aspectos con la cuantificación de los linfocitos CD4+, tanto en valores relativos como absolutos. Se añaden 3 condiciones clínicas: la tuberculosis pulmonar, la neumonía recurrente y el cáncer cervical invasivo, y además, mantiene las 23 condiciones clínicas para la definición de caso SIDA en el sistema de vigilancia del CDC-1987 (Figura No.1).

Figura No. 1. Sistema de clasificación revisado para la infección por VIH. Definición ampliada de caso SIDA para adolescentes y adultos, 1993.

CATEGORIAS CLÍNICAS			
CATEGORIAS	(A)	(B)	(C)
Categorías de células T CD4+	Asintomático, infección aguda (primario) VIH o LPG	Sintomático, no clasificable como (A) o (C)	Condiciones indicativas de SIDA
(1) ³ 500 m L	A1	B1	C1**
(2) 200-99/ mL	A2	B2	C2**
(3) < 200/m L*	A3**	B3**	C3**

LPG: linfadenopatía persistente generalizada.

* Conteo de célula T indicador de SIDA.

** Definición ampliada de caso SIDA para vigilancia: las personas con condiciones clínicas indicativas de SIDA (categoría C) así como aquellas con conteos de linfocitos T CD4 < 200/ mL (categoría A3 B3).

En la actualidad, todo trabajo relacionado con el control evolutivo de los infectados, ensayos clínicos de nuevas drogas y otros, en esta entidad, conlleva obligatoriamente la cuantificación de esta subpoblación linfocitaria fundamentalmente para mantener la homeostasis de los mecanismos que rigen la inmunidad mediada por células.

En este trabajo se describe la aplicación (vía oral) de la Apitoxina; micrométodo inmunocitoquímico como un procedimiento altamente inmunosensible y económico.

Los **linfocitos T** o **células-T** pertenecen al grupo de leucocitos que son conocidos como linfocitos. Estas células tienen núcleos de forma ovoide que ocupan la mayoría del espacio intracelular.

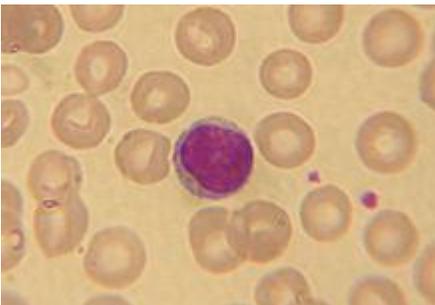
Los linfocitos T son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular constituyendo el 70% del total de los linfocitos que segregan proteínas o citocinas. También se ocupan de realizar la cooperación para desarrollar todas las formas de respuestas inmunes, como la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

Se diferencian de los linfocitos B y de las células NK (o célula Natural Killer, en español "asesina natural") por poseer un receptor especial en la superficie de la membrana, el **receptor de linfocitos T** (también llamado TCR, por su denominación en inglés T cell receptor). Sin embargo, en un frotis microscópico de sangre no es posible distinguir uno de otro a simple vista.

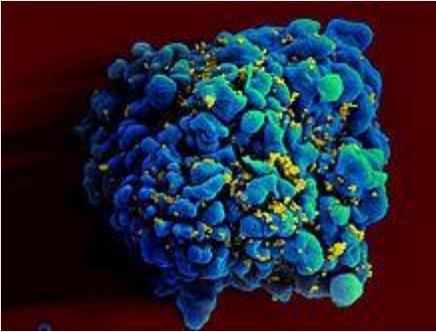
La denominación de estos linfocitos como "T" se debe a que su maduración tiene lugar en el timo (órgano linfoide que constituye uno de los controles centrales del sistema inmunitario del organismo). El número de leucocitos en sangre periférica en un humano promedio es de 4 a 11 x 10⁹ por litro, del cual, normalmente, un 20% son linfocitos.

Los linfocitos T de un individuo concreto presentan una propiedad denominada **restricción CMH**: sólo pueden detectar un antígeno si éste viene presentado por una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del mismo individuo. Esto se debe a que cada linfocito T tiene una especificidad dual: el receptor del linfocito T (TCR) reconoce algunos residuos del péptido y simultáneamente algunos residuos de la molécula CMH que lo presenta. Esta propiedad es muy importante en el trasplante de órganos, e implica que, durante su desarrollo, los linfocitos T deben "aprender" a reconocer las moléculas CMH propias del individuo, un proceso complejo que tiene lugar en el timo. Puesto que las moléculas CMH sólo pueden presentar péptidos, esto implica que los linfocitos T, dado que sólo pueden reconocer un antígeno si viene asociado a una molécula CMH, sólo pueden reaccionar ante antígenos de origen proteico (procedentes de microorganismos) y no a otro tipo de compuestos químicos (ni lípidos, ni ácidos nucleicos, ni azúcares). Las moléculas CMH adquieren el péptido que presentan en el exterior de la membrana celular durante su propia biosíntesis, en el interior celular. Por tanto, los péptidos que presentan las moléculas CMH provienen de microorganismos que están en el interior celular, y ésta es la razón por la cual los linfocitos T sólo detectan microorganismos asociados a células y desencadenan una respuesta inmune contra microorganismos intracelulares.

Tipos



Un linfocito rodeado de glóbulos rojos en un frotis de sangre.



Linfocito T siendo atacado por el virus del VIH.

Se han descrito varios subtipos de células T, cada uno de ellos con una función distintiva.

- Los linfocitos TCR1 se descubrieron recientemente. Suponen sólo el 15% de los T totales, pero no son circulantes, sino que se localizan en ciertos epitelios (por ejemplo, los linfocitos intraepiteliales del intestino). Parece que están especializados en reconocer ciertos patógenos (por ejemplo, micobacterias), que tienden a entrar por las mucosas.²
- TCR2:
 - **Linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés) o linfocitos CD8+** encargados de las funciones efectoras de la inmunidad celular, mediante la interacción con un complejo "péptido-CMH-I"; los CTL reconocen las células infectadas por el patógeno para células tumorales, y las destruyen segregando una serie de moléculas (perforina, granzimas, FasL) que activan la apoptosis de la célula diana.
 - **Linfocitos T cooperadores, Linfocitos T ayudantes o linfocitos CD4+ o helper T cells:** se encargan de iniciar la cascada de la respuesta inmune coordinada mediante la interacción con un complejo "péptido-CMH-II". Cuando se activan, los linfocitos CD4+ se especializan, diferenciándose a su vez en linfocitos efectores, que se distinguen por el tipo de citoquinas que producen:

- Th1, que migran a los tejidos infectados y colaboran en la activación de los macrófagos, ya que los Th1 segregan fundamentalmente interferón γ ; los Th1 son importantes en la defensa frente a los microorganismos intracelulares y la inflamación;
- Th2, que permanecen sobre todo en los tejidos linfoides y colaboran en la activación de los linfocitos B; segregan principalmente IL-4 (que estimula la secreción de Ig-E, que a su vez activa los mastocitos) e IL-5 (que activa los eosinófilos); los Th2 son importantes en las reacciones alérgicas y en la defensa frente a parásitos;
- Th17, denominados así porque segregan IL-17, además de IL-22; son los principales mediadores en algunas reacciones alérgicas, y parecen estar implicados en el desarrollo de enfermedades como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

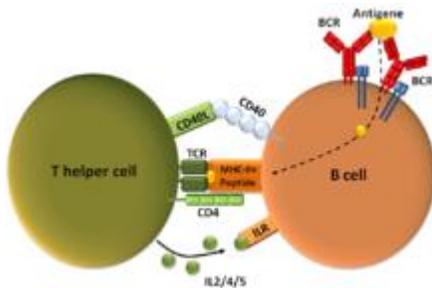
La diferenciación en Th1, Th2 o Th17 no es al azar, sino que depende de los estímulos que reciba el linfocito T4 virgen cuando contacte un antígeno extraño.

- **Linfocitos T de memoria:** son células que se generan después de la activación de los linfocitos T, por exposición a un antígeno extraño (un patógeno). Tienen vida larga, son funcionalmente inactivos, y pueden circular durante meses o años, preparados para responder a nuevas exposiciones al mismo microorganismo. El objetivo de las vacunas es precisamente generar linfocitos de memoria (T y B) mediante la exposición a un patógeno atenuado, de manera que el organismo responda de manera rápida y eficaz frente al patógeno activo.
- **Linfocitos T reguladores:** (células T_{reg}), anteriormente conocidos como células T supresoras. Su función principal es eliminar la inmunidad mediada

por células al final de la reacción inmune y eliminar células T auto-reactivas que escaparon al proceso de selección negativa en el timo.

- **Células T gamma/delta:** Son un pequeño grupo de células T que poseen un TCR específico en su superficie. La mayor parte de los linfocitos tienen un TCR compuesto por dos cadenas glucoproteicas denominadas α y β . Sin embargo, en las células $\gamma\delta$, el TCR está formado por una cadena γ y una cadena δ . Este grupo de linfocitos es muy poco frecuente (5% del total), pero son abundantes en la mucosa del intestino, formando parte de una población de linfocitos denominada linfocitos intraepiteliales. Los antígenos que activan estos linfocitos eran desconocidos, se ha descubierto una presentación de glucoproteínas como antígenos, en vez de péptidos. Sin embargo, los linfocitos $\gamma\delta$ no presentan restricción CMH, y parece que reconocen proteínas completas en lugar de péptidos, aunque algunos reconocen moléculas CMH-IB.

Maduración y selección de las células T



Activación de b-células dependiente de t-células, mostrando T-células (izquierda) B-células (derecha) y varias moléculas de interacción

Como pasa con todas las células linfocíticas, las células T provienen de una célula progenitora hematopoyética. Las células progenitoras de los linfocitos T migran desde la médula ósea hacia el timo, donde tiene lugar todo el proceso de maduración, generando células que expresan TCR y CD4 o CD8. Varias etapas definen esa diferenciación:¹

Reorganización de los genes TCR

- **Pro-T.** La célula pro-T es el primer precursor de la línea de linfocitos T. Estas células proliferan por efecto de la interleuquina IL-7 producida por las células

del timo. En el núcleo de algunas de estas células, se reordenan los genes que codifican la cadena β del TCR, por recombinación mediada por la V(D)J recombinasa. El TCR no se expresa aún en la superficie del pro-T. Tampoco se expresan en la membrana celular las moléculas accesorias CD4 ni CD8. Por esa razón las células pro-T se denominan CD4⁻/CD8⁻ o dobles negativas.

- El reordenamiento de la cadena β ocurre al activarse uno de los dos alelos que codifican la cadena β . El otro alelo es inhibido durante el reordenamiento del alelo activado (esto se denomina "exclusión alélica"). Si no se produce una cadena β completa en una célula pro-T, esa célula muere.

- **Pre-T.** Si la recombinación VDJ tiene lugar con éxito y se sintetiza una cadena β , ésta se expresa en la superficie celular, unida a una proteína invariante denominada pre-T α , para formar el complejo pre-TCR. Por tanto, la célula pre-T es la misma célula pro-T a partir del momento en que la cadena β del TCR se expresa en la superficie celular. La expresión de la cadena β marca el estadio pre-T y al mismo tiempo comienza el reordenamiento de la cadena α . En las pre-T, aún siguen sin expresarse en la membrana celular las moléculas accesorias CD4 ni CD8, así que las células pre-T son CD4⁻/CD8⁻ o dobles negativas.

- La expresión en microdominios de la membrana celular de la cadena β unida a la proteína pre-T α se conoce como pre-TCR y estimula el reordenamiento de uno de los alelos que codifican la cadena α . Si una célula no es capaz de sintetizar una cadena α y el TCR completo, esa célula muere.

- **Timocito doble-positivo.** Estas son las células supervivientes, que expresan tanto la cadena α como β , es decir un TCR completo, CD3 y tanto CD4 como CD8. Por ello se denominan dobles positivas. Ello da paso a los mecanismos de selección positiva y negativa.

Selección positiva de los timocitos

En esta fase tiene lugar la puesta en marcha del mecanismo de **restricción CMH**: los linfocitos T de un individuo concreto sólo pueden detectar un antígeno si éste viene presentado por una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del mismo individuo. Los diferentes clones de timocitos dobles positivos expresan diferentes tipos de TCR $\alpha\beta$. Si el TCR de una célula T reconoce una molécula CMH en el timo (que por definición es una molécula CMH presentando un péptido propio del individuo), esa célula T es seleccionada para sobrevivir: por eso se habla de selección positiva. Para asegurarse de que el linfocito T durante su maduración será expuesto a todo tipo de péptido propio, las células epiteliales medulares del timo expresan numerosos genes, que codifican la mayor parte de las proteínas presentes en los tejidos periféricos.

Las células que no son capaces de reconocer un complejo "péptido propio-CMH" en el timo mueren por apoptosis. Estas células no serían útiles al individuo, porque serían incapaces de ver los péptidos presentados por las moléculas de CMH en los tejidos periféricos.

Elección entre las líneas T CD4+ y CD8+

Durante el proceso de selección positiva, las células T que reconocen complejos péptido-CMH clase-I preservan la expresión de CD8, el coreceptor que se une a la molécula CMH-I, y pierden la expresión de las moléculas de CD4. A la inversa, las células que reconocen complejos péptido-CMH clase-II preservan la expresión de CD4 y pierden la de CD8.

Así, lo que se obtiene al final del proceso de selección positiva son **timocitos simples positivos**, que son o bien CD8+, restringidos para ver CMH-I, o bien CD4+, restringidos para CMH-II.

Además, durante este proceso, las células T también devienen segregadas funcionalmente: las células T CD8+ pueden convertirse en linfocitos T citotóxicos

cuando se activan, mientras que las células T CD4+ serán linfocitos T cooperadores. Se desconoce cómo la selección de co-receptores está asociada a la segregación funcional.

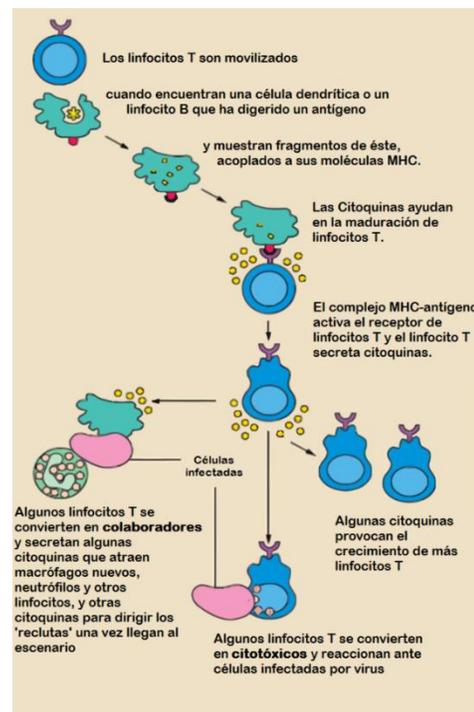
Selección negativa de los linfocitos

Los linfocitos dobles positivos inmaduros cuyos receptores reconocen fuertemente los complejos "péptido:CMH" en el timo también sufren apoptosis. Este es el proceso de selección negativa, que sirve para eliminar linfocitos que podrían reaccionar de forma dañina contra proteínas propias que se expresan en el timo. Por ello, se dice que este mecanismo permite el establecimiento de la **tolerancia central**, al asegurar que las proteínas propias no serán atacadas por los linfocitos T.

Las células T que han pasado los procesos de selección positiva y negativa son **linfocitos maduros**, que presentan las siguientes características:

- son simples positivos CD4+ o CD8+;
- están restringidos para las moléculas CMH propias (CD4+:CMH-II, CD8+:CMH-I);
- son tolerantes para las proteínas propias;
- son vírgenes (naïves): no han encontrado nunca un antígeno extraño.

Los linfocitos maduros salen del timo y se distribuyen por la periferia a través del sistema circulatorio, donde pueden encontrar una célula que presente un complejo "péptido extraño:CMH", capaz de activar el linfocito y desencadenar una respuesta inmune.



Es interesante destacar que la capacidad de reconocer los antígenos extraños por parte de los linfocitos T no está sometida a selección, sino que es el producto del azar: las células T que reconocen los complejos "péptido propio:CMH propio" de forma débil puede que reconozcan fuertemente antígenos extraños, procedentes de microorganismos, en la periferia del organismo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Fortalecer el sistema inmunológico de personas con VIH con un bajo conteo linfocitario de células CD4, que están recibiendo tratamiento antirretroviral, con el uso de apitoxína oral que va de 10^{-6} a la 10^{-3} , en un lapso de 4 a 6 meses.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Evaluar mediante la cuantificación de células CD4 y CD8 el estado inmunológico de los pacientes con VIH/sida, tratados con apitoxína y los del grupo control de acuerdo a la normatividad internacional vigente.
2. Valorar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo del micrométodo (apitoxína oral) en el incremento de los linfocitos CD4/CD8.

JUSTIFICACIÓN

El VIH/SIDA, en el mundo y en México

Como es de amplio conocimiento, el SIDA es una enfermedad infecciosa producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que se puede transmitir por vía sexual, por transfusión sanguínea y de la madre al hijo,* ya sea durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. A partir del momento en que el virus entra al cuerpo de la persona infectada pueden pasar de dos semanas a tres meses antes

de que aparezcan anticuerpos en su sangre. En promedio, la enfermedad tiene un periodo de incubación de 10 años, lo que implica que una persona puede transmitir el virus sin saber que está infectada.

Hasta la fecha se registran más de 24 millones de muertos por SIDA en el mundo. Según datos de diciembre de 2001, a escala global existen 40 millones de personas viviendo con el VIH, de los cuales 37.1 millones son adultos, y de éstos, 18.5, es decir, cerca de la mitad, son mujeres. Durante el año 2001 se infectaron 4.2 millones de adultos, de los cuales casi la mitad fueron mujeres. Estos datos demuestran que, en el ámbito mundial, la brecha inicial que existía entre hombres y mujeres infectados se está reduciendo de manera acelerada y en algunas partes del mundo, incluso, las mujeres infectadas han superado a los hombres.¹ Las distintas regiones del mundo contribuyen en diferente proporción a estos totales.

En África sub-sahariana, por ejemplo, 55% de las personas que viven con el VIH son mujeres, comparadas con 25% en América Latina, 35% en El Caribe y 20% en Europa y Estados Unidos de América (EUA). Las estadísticas comienzan a registrar un nuevo dato preocupante: los niños huérfanos por el SIDA, a la fecha ascienden a 14 millones en todo el mundo.

De todas las personas que viven con el VIH/SIDA en el mundo, 95% están en países en desarrollo, lo que permitió clasificar al VIH/SIDA como una "enfermedad de la pobreza". Actualmente la epidemia se concentra en las áreas marginales de las grandes ciudades de los países en desarrollo y, de manera creciente, en zonas rurales.

Por lo anteriormente escrito se hace necesario realizar este trabajo de trabajos, en donde se describe la aplicación (vía oral) de la Apitoxina; micrométodo inmunocitoquímico como un procedimiento altamente sensible y económico con estos fines, para combatir la desigualdad cultural, social y económica.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

APITOXÍNA

Las abejas son los insectos venenosos más importantes, conocidos por el hombre. El orden himenóptero que comprende las abejas, avispa, hormigas, mariposas, escarabajos, tiene una organización social formada por individuos interdependientes, aunque morfológicamente separados. En el caso de las abejas siempre han estado bajo la influencia de la selección natural, dando origen a razas geográficas similares en morfología, fisiología y comportamiento. Se clasifican dentro del Reino Animalia, Phylum Arthropoda, Clase Insecta, Orden Hymenoptera, Familia Apiidae, Género Apis, Especie Apis mellifera (Valentine, 1981).

Las abejas son manipuladas para obtener muchos productos destinados al uso humano; miel, cera, propóleo, polen, jalea real y veneno (en adelante Apitoxína). Son insectos inteligentes que han sido descritas como poseedoras de unos complejos sistemas de comunicación superados sólo por los de los seres humanos. El veneno de las abejas es reconocido como sustancia tóxica para el hombre desde los tiempos prehistóricos, sin embargo, el conocimiento de su composición y mecanismo de acción data de los últimos 30 años (Haberman, 1972). La cantidad de veneno producido por las obreras varía con la edad, va en incremento con esta variable, aunque en estudios se ha evidenciado que las abejas viejas tienen disminuida la capacidad para generar veneno. La calidad del veneno en obreras parece ser mayor, en países con estaciones, durante el verano. (O' Connor et al., 1978).

Debido a que se ve volar libremente a las abejas, también se les suele considerar libres de las crueldades habituales de la industria ganadera animal. Sin embargo, las abejas son tratadas exactamente igual que cualquier otro animal de granja. Son sometidas a exámenes rutinarios y manipulación, regímenes alimenticios

artificiales, tratamiento con medicamentos y pesticidas, manipulación genética, inseminación artificial, transporte (por aire, tren y carretera) y sacrificio.

Empíricamente, la apitoxina ha sido aplicado en el tratamiento de diversas enfermedades tales como: inflamaciones de origen traumático, reumatismo, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia lumbar, esclerosis múltiple, radiculitis, arterioesclerosis de las extremidades, lupus y afecciones del sistema nerviosos periférico, tratamiento de la presión arterial, úlceras tróficas, deficiencias inmunológicas, edemas, asma, síndrome migraños, trastornos cardiovasculares caracterizados por baja eficiencia del miocardio, así como trastornos vasculares cerebrales y las enfermedades de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital (Albino, M. J., 2013).

Un grupo de investigadores del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York publicaron, en 1997, un trabajo donde mostraron la capacidad del propóleo de suprimir la replicación del VIH tipo 1 (VIH-1) y su efecto inmunoestimulante, según publica el doctor Walter Fierro Morales, médico internista y api terapeuta, en su trabajo Evidencias científicas del propóleo desde el punto de vista médico, así mismo la apitoxina puede ser un inmunoactivante en la supresión de este síndrome.

En estudios realizados en animales de experimentación se halló que la Apitoxina específicamente las fracciones de melitina y fosfolipasa A2 de forma sinérgica actúan sobre las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo periférico, provocando aumento en la liberación de acetilcolina, conjuntamente una inhibición en la recaptación de este neurotransmisor al nivel de las vesículas, observándose una disminución en frecuencia o inicio del potencial de placa motora. Otros hallazgos encontrados fueron: un efecto directo sobre la estabilización de la membrana, provocado por el veneno de abeja (Rodríguez-Acosta et al., 2004).

Investigadores de la Escuela de Medicina de St. Louis University de Washington, han desarrollado un gel vaginal que puede prevenir la propagación del VIH, el virus

que causa el SIDA. "Nuestra esperanza es detener la replicación, que en los lugares donde el VIH se está ejecutando, la gente podría utilizar este gel como medida preventiva para detener la infección inicial", dice Joshua L. Hood, MD, PhD, un instructor de la investigación en medicina. El veneno de abeja contiene una potente toxina llamada melitina que puede hacer agujeros en la envoltura protectora que rodea al VIH y otros virus. Grandes cantidades de melitina libre pueden causar mucho daño. De hecho, además de la terapia anti-viral, menciono los autores principales del artículo, Samuel A. Wickline, MD, el J. Russell Hornsby Profesor de Ciencias Biomédicas, han demostrado que las nanopartículas (Melitina) son eficaces en matar las células tumorales.

El nuevo estudio muestra que la melitina no daña a las células normales. Cuando las nanopartículas entran en contacto con las células normales, que son mucho más grandes en tamaño, las partículas simplemente rebotan. VIH, por otro lado, es incluso más pequeño que la nanopartícula, por lo que el VIH se ajusta entre los parachoques y hace contacto con la superficie de la nanopartícula, en donde la toxina de la abeja espera.

"Melitina en las nanopartículas se fusiona con la cubierta del virus", dice Hood. "La melitina forma pequeños poros y rompe la capsula del virus."

Según Hood, una ventaja de este enfoque es que la nanopartícula Melitina ataca una parte esencial de la estructura del virus. En contraste, la mayoría de los medicamentos contra el VIH inhiben la capacidad del virus para replicarse. Pero esta estrategia contra la replicación no hace nada para detener la infección inicial, y algunas cepas del virus han encontrado formas de evitar estos medicamentos y reproducirse todos modos.

"Estamos atacando una propiedad física inherente del VIH", dice Hood. "En teoría, no hay ninguna manera que el virus pueda adaptarse a eso. El virus tiene que tener una capa protectora, una membrana de doble capa que cubre el virus". Más allá de la prevención en la forma de un gel vaginal, Hood también ve potencial para el uso

de nanopartículas con melitina como terapia para infecciones de VIH existentes, especialmente aquellos que son resistentes a los medicamentos. Las nanopartículas pueden ser inyectados por vía intravenosa y, en teoría, ser capaz de limpiar el VIH del torrente sanguíneo.

"La partícula básica de que estamos utilizando en estos experimentos fue desarrollado hace muchos años como un producto de la sangre artificial", dice Hood. "No funcionó muy bien para la entrega de oxígeno, pero circula con seguridad en el cuerpo y nos da una buena plataforma que nos podemos adaptar a combatir diferentes tipos de infecciones."

Desde los ataques indiscriminados de la melitina a membranas de doble capa, se ha observado que este concepto no se limita al VIH, muchos virus, incluyendo la hepatitis B y C, se basan en el mismo tipo de envoltura protectora y son vulnerables a las nanopartículas de melitina.

Si bien este documento particular, no se ocupa de la anticoncepción, Hood dice que el gel podría ser fácilmente adaptado para dirigir el esperma así como el VIH. Pero en algunos casos, las personas sólo pueden desear la protección contra el VIH, este trabajo se realizó en las células en un entorno de laboratorio, Hood y sus colegas dicen que las nanopartículas son fáciles de fabricar en grandes cantidades suficientes para abastecerse para futuros ensayos clínicos. (Hood JL., 2013).

Cuando es aplicada una o más picaduras de abejas en la zona afectada o usando el apoyo de guías de la acupuntura y/o de las ramificaciones de los 12 doce pares craneales, se le denomina a esta metodología: Apipuntura.

En tiempos más recientes es la metodología de la Apitoxiterapia (administración vía oral de la apitoxina) la aplicable en las enfermedades anteriormente mencionadas con resultados muy parecidos a la Apipuntura.

Es por todo ello que recientes investigaciones han confirmado fuera de toda duda las bondades de este veneno para tratar las mencionada dolencias y un número creciente de otras enfermedades, pero a pesar de la falta de pruebas científicas asentadas, el 16 de noviembre de 2010, la UNESCO declaró a la ACUPUNTURA CHINA, MOXIBUSTIÓN Y LA APITERAPIA, como Patrimonios Culturales Inmateriales de la Humanidad.

METODOLOGÍA: MATERIAL Y METODO

Grupo doble ciego

Es una herramienta del método científico que se usa para prevenir que los resultados de una investigación puedan estar influidos por el efecto placebo o por el sesgo del observador. La investigación a ciegas es una importante herramienta en muchos campos de investigación, desde la medicina a la psicología, y de las Ciencias Sociales a la ciencia forense. En un experimento a doble ciego, ni los individuos participantes ni los investigadores saben quién pertenece al grupo de control (y recibe placebos) y quién al grupo experimental. Solamente después de haberse analizado todos los datos, y concluido el experimento, los investigadores conocen qué individuos pertenecen a cada grupo.

Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico de VIH confirmado.
2. Cuantificación de células CD4 basales para iniciar el uso de apitoxina.
3. Evaluación de la tolerancia a la apitoxina, vía cutánea y oral
4. No presentar coinfecciones al ingreso.
5. No consumo de medicamentos psicotrópicos ni tabaco.
6. No presentar padecimientos crónicos, ni alteraciones en la salud mental al ingreso.
7. Apego al tratamiento antiretroviral
8. Firma del consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Método

Se cuantificaran los linfocitos CD4+ en valores relativos (%) y absolutos (cel/m L) en 14 de 27 portadores de VIH de diferentes lugares de la zona Metropolitana de Guadalajara, 7 del sexo masculino y 7 del sexo femenino. Los 14 portadores de VIH se subdividieron inicialmente según la clasificación propuesta por el CDC/OMS 1986. **Método para carga viral rt-PCR en tiempo real. Reacción en cadena de la polimerasa con retro-transcripción.**

Para la cuantificación de los linfocitos CD4+ se empleó un método inmunocitoquímico modificado por nosotros que utiliza Apitoxina (veneno de abeja) y solución salina estéril al 0.9 % molar de cloruro de sodio.

RESULTADOS:

Tabla 1. Primera toma de muestra.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	270,000	12/02/2004
2	H	27	890,000	18/08/2005
3	H	30	780,000	22/10/2005
4	M	27	890,000	22/08/2008
5	H	30	880,000	19/02/2009
6	M	25	345,000	15/04/2009
7	M	29	1,780,000	28/07/2009
8	H	23	1,450,000	02/08/2009
9	M	19	543,000	01/03/2010
10	M	35	280,000	19/03/2010
11	M	29	950,000	04/10/2012
12	H	29	1,100,000	29/11/2012
13	H	24	180,000	28/09/2013
14	H	31	1,650,000	02/04/2011

Tabla 2. Segunda toma de muestra.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	1,895,000	30/08/2004
2	H	27	990,000	01/03/2006
3	H	30	1,445,000	09/05/2006
4	M	27	1,660,000	05/05/2009
5	H	30	700,000	01/02/2014
6	M	25	600,000	10/12/2009
7	M	29	1,800,000	25/05/2010
8	H	23	1,560,000	25/06/2010
9	M	19	1,110,000	19/01/2011
10	M	35	850,000	01/02/2012
11	M	29	790,000	30/08/2014
12	H	29	995,000	08/08/2014
13	H	24	1,100,000	15/07/2014
14	H	31	1,650,000	02/04/2013

Tabla 3. Tercera toma de muestra.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	MAS 20,000,000	10/09/2005
2	H	27	MAS 20,000,000	01/12/2006
3	H	30	MAS 20,000,000	01/02/2008
4	M	27	14,800,000	25/02/2010
5	H	30	9,400,000	10/12/2019
6	M	25	MAS 20,000,000	10/07/2010
7	M	29	MAS 20,000,000	01/012/2010
8	H	23	12,600,000	10/12/2010
9	M	19	MAS 20,000,000	10/08/2011
10	M	35	MAS 20,000,000	05/11/2012
11	M	29	MAS 20,000,000	01/05/2013
12	H	29	MAS 20,000,000	29/05/2013
13	H	24	2,800,000	01/04/2014
14	H	31	MAS 20,000,000	10/12/2013

Tabla 4. Cuarta toma de muestra.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	9,800,000	07/03/2008
2	H	27	MAS 20,000,000	21/05/2008
3	H	30	MAS 20,000,000	09/10/2010
4	M	27	MAS 20,000,000	10/03/2011
5	H	30	MAS 20,000,000	22/07/2012
6	M	25	10,200,000	01/03/2012
7	M	29	MAS 20,000,000	39/05/2013
8	H	23	9,800,000	01/03/2013
9	M	19	MAS 20,000,000	20/05/2012
10	M	35	14,000,000	01/07/2013
11	M	29	MAS 20,000,000	02/12/2012
12	H	29	MAS 20,000,000	15/06/2014
13	H	24	MAS 20,000,000	21/11/2014
14	H	31	MAS 20,000,000	21/02/2014

Tabla 5. Quinta toma de muestra.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	12.400,000	15/05/2009
2	H	27	MAS 20,000,000	05/08/2009
3	H	30	MAS 20,000,000	01/12/2011
4	M	27	4,800,000	20/10/2013
5	H	30	3,200,000	01/11/2013
6	M	25	7,400,00	20/06/2013
7	M	29	5,600,000	10/03/2014
8	H	23	2,299,999	25/11/2013
9	M	19	MAS 20,000,000	10/02/2013
10	M	35	6,400,000	01/02/2014
11	M	29	MAS 20,000,000	05/09/2013
12	H	29	7,900,00	02/02/2015
13	H	24	8,100,000	03/10/2015
14	H	31	MAS 20,000,000	10/12/2014

Tabla 6. Sexta y Séptima toma de muestra y Aceptación de los pacientes.

PACIENTE	SEXO	EDAD	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra	CARGA VIRAL	Fecha de toma de muestra
1	M	31	3,200,000	13/03/2012	4,899,999	18/02/2014	ACPTADO	ACPTADO
2	H	27	7,000,000	20/06/2011	10,800,000	15/11/2013	ACPTADO	ACPTADO
3	H	30	9,200,000	30/07/2013	5,600,000	20/05/2014	ACPTADO	ACPTADO
4	M	27	3,200,000	04/09/2014	ACPTADO	ACPTADO		
5	H	30	12,800,000	10/08/2014	ACPTADO	ACPTADO		
6	M	25	7,400,000	20/06/2013	10,200,000	01/12/2014	ACPTADO	ACPTADO
7	M	29	s/dato	s/dato	7,800,000	10/11/2014	ACPTADO	ACPTADO
8	H	23	6,000,000	22/06/2014	ACPTADO	ACPTADO		
9	M	19	MAS 20,000,000	28/08/2013	8,400,000	10/02/2014	ACPTADO	ACPTADO
10	M	35	ACPTADO	ACPTADO				
11	M	29	MAS 20,000,000	10/11/2014	ACPTADO	ACPTADO		
12	H	29	ACPTADO	ACPTADO				
13	H	24	ACPTADO	ACPTADO				
14	H	31	ACPTADO	ACPTADO				

Tabla 7. Inicio de antirretrovirales.

PACIENTE	SEXO	EDAD	INICIO DEL ANTI RRetroviral
1	M	31	01/10/2004
2	H	27	15/03/2006
3	H	30	20/05/2006
4	M	27	02/06/2009
5	H	30	01/20/2010
6	M	25	14/12/2009
7	M	29	09/06/2010
8	H	23	30/05/2010
9	M	19	05/05/2011
10	M	35	10/03/2012
11	M	29	01/10/2013
12	H	29	01/07/2013
13	H	24	25/09/2014
14	H	31	02/04/2011

Tabla 8. Inicio de consumo de apitoxina.

PACIENTE	SEXO	EDAD	INICIO DE APITOXINA
1	M	31	21/01/2015
2	H	27	21/01/2015
3	H	30	21/01/2015
4	M	27	21/01/2015
5	H	30	21/01/2015
6	M	25	21/01/2015
7	M	29	21/01/2015
8	H	23	21/01/2015
9	M	19	21/01/2015
10	M	35	21/01/2015
11	M	29	21/01/2015
12	H	29	21/01/2015
13	H	24	21/01/2015
14	H	31	05/04/2015

Tabla 9. Primera toma de carga viral después de consumir Apitoxina.

PACIENTE	SEXO	EDAD	Fecha de toma de muestra	CARGA VIRAL DESPUES DE LA APITOXINA	CD4	CD8
1	M	31	20/12/2015	1,220,000	584	212
2	H	27	01/02/2016	790,000	602	384
3	H	30	10/11/2015	1,200,000	481	290
4	M	27	23/11/2015	1,280,000	544	266
5	H	30	03/12/2015	820,000	600	181
6	M	25	21/01/2016	875,000	412	150
7	M	29	ilegible/2016	1,250,000	500	381
8	H	23	20/02/2016	1,200,000	678	240
9	M	19	11/11/2015	1,280,000	602	188
10	M	35	28/01/2016	710,000	804	360
11	M	29	20/03/2016	1,220,000	430	122
12	H	29	17/02/2016	710,000	325	220
13	H	24	15/01/2016	920,000	520	188
14	H	31	01/04/2016	1,650,000	400	110

Tabla 10. Método para carga viral rt-PCR en tiempo real. Reacción en cadena de la polimerasa con retro-transcripción

PACIENTE	SEXO	EDAD	LINFOCITOS T (CD3+) 690-2540	LINFOCITOS T (CD3+) 54.8 - 79.0 %	LINFOCITOS T (CD3+/CD4+) 404-1612	LINFOCITOS T (CD3+/CD4+) 33.0 - 68.0 %	LINFOCITOS T (CD3+/CD8+) 220-1129	LINFOCITOS T (CD3+/CD8+) 13.0 - 39.0 %	COCIENTE (CD4+/CD8+) 0.90-6.0
1	M	31	650	77	584	28	450	50	1.30
2	H	27	705	59	420	31	702	37	0.60
3	H	30	2220	62	1455	59	920	44	1.58
4	M	27	2330	71	387	20	910	42	0.43
5	H	30	575	61	63	5	510	52	0.12
6	M	25	440	59	78	6	620	72	0.13
7	M	29	420	65	290	22	990	55	0.29
8	H	23	1210	63	305	16	1100	64	0.28
9	M	19	520	61	180	15	1340	48	13
10	M	35	610	65	63	12	465	54	0.14
11	M	29	710	61	65	7	1232	68	0.05
12	H	29	1900	69	380	21	810	400	0.47
13	H	24	1390	61	66	10	550	78	0.12
14	H	31	1724	93	62	3	1552	89	0.04

INTERPRETACIÓN DE ANALISIS DE CD4+ Y CD8+

Comprende el análisis de las células CD4

¿Qué son las células CD4?

Una célula CD4 es una clase de linfocito. Bien... pero ¿qué es un linfocito? Los linfocitos son un tipo de glóbulo blanco. Aproximadamente del 15 al 40% de los glóbulos blancos son linfocitos. Y son unas de las células más importantes del

sistema inmunológico debido a que te protegen de las infecciones virales, ayudan a otras células a combatir las infecciones provocadas por hongos y bacterias, producen anticuerpos, combaten el cáncer y coordinan las actividades de otras células de dicho sistema.

Los dos tipos principales de linfocitos son las células B y las células T. Las células B nacen y maduran en la médula ósea, mientras que las células T también nacen en la médula ósea pero maduran en una glándula llamada timo (T representa a timo). Las células B producen anticuerpos. Los anticuerpos ayudan a destruir las células anormales y los microorganismos infecciosos, tales como los hongos, los virus y las bacterias.

Las células T se dividen en tres grupos:

Células T colaboradoras (también llamadas células CD4 ó CD4+): ayudan a otras células a destruir los microorganismos infecciosos.

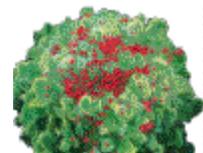
Células T supresoras (también llamadas células T8 ó CD8+): bloquean la actividad de otros linfocitos, impidiéndoles que destruyan el tejido sano.

Células T asesinas (también llamadas linfocitos T citotóxicos o CTL, son otra clase de células T8 ó CD8+): reconocen y eliminan las células anormales o infectadas.

La "c" y la "d" en CD4 quiere decir "grupo diferencial" (en inglés "cluster of differentiation") y se refiere al grupo de proteínas que conforman el receptor de la pared celular. Existen docenas diferentes de grupos, pero los CD4 y CD8 son de los que hablamos con más frecuencia.

¿Qué es un recuento de células CD4?

Células CD4. Células CD4+. Células T colaboradoras. No importa como las llames, si eres VIH positivo es importante que las conozcas. *(Nota: cuando en otras páginas de este sitio de Internet mencionamos a las "células T" en forma genérica, nos estamos refiriendo específicamente a las células CD4).* Saber cuántas células CD4 tienes (por medio de los análisis



de sangre que te indica el doctor y se refiere al número de células en una pequeña muestra de sangre analizada) puede decirte si tu sistema inmunológico está sano y cómo se comporta en la lucha contra el VIH. El recuento de células CD4 también te ayudará a calcular cuándo debes empezar el tratamiento antirretroviral (TAR) , y si es necesario que comiences a tomar medicamentos para prevenir las infecciones relacionadas con el SIDA.

Las células CD4 son las responsables de indicarles a otras células del sistema inmunológico que deben combatir una infección en el cuerpo. Son, además, el principal objetivo de ataque del VIH, que con el tiempo podría provocar una reducción en el número de estas células. El sistema inmunológico dejará de funcionar como corresponde si la cantidad de células CD4 es demasiado. Dibujo del VIH infectando una célula CD4

El recuento normal de células CD4 es alrededor de 500 a 1500 células por mililitro cúbico de sangre (aproximadamente una gota). En ausencia de un tratamiento anti VIH, el recuento de células CD4 disminuye aproximadamente, un promedio de 50 a 100 células por año. Si el recuento de células CD4 disminuye por debajo de 200 células, pueden presentarse enfermedades relacionadas con el SIDA (infecciones oportunistas) como la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Y si el recuento disminuye a menos de 100 ó 50 células, pueden aparecer muchas otras infecciones. Por este motivo, el tratamiento con medicamentos para prevenir estas infecciones (tratamiento profiláctico) comienza en cuanto el recuento de células CD4 disminuye por debajo de determinados niveles (como por ejemplo, por debajo de 200 en el caso de la PCP).

El recuento de células CD4, en conjunto con el análisis de la carga viral, también te ayudará a calcular cuándo deberías iniciar el tratamiento antirretroviral. La mayoría de los expertos coinciden en que el tratamiento antirretroviral debe iniciarse cuando el recuento de células CD4 es de 350 ó menor. Existe un gran debate acerca de si se debería iniciar el tratamiento antes de que eso suceda. Para obtener una

respuesta más amplia a este interrogante de cuándo se debe iniciar el tratamiento.
¿Cuándo debería comenzar el tratamiento y qué debería tomar primero?

¿Qué es el porcentaje de células CD4?

Si observas el informe del análisis de laboratorio, verás que también existe algo llamado "porcentaje de CD4+ (%)". Conocer este porcentaje es importante tanto para ti como para tu doctor. En los adultos sanos, el número de células CD4 representa entre el 32% y el 68% de la cantidad total de linfocitos, que es un grupo grande de glóbulos blancos que incluye a las células CD4, las células CD8 y las células B. En realidad, el laboratorio usa el porcentaje de células CD4 para calcular el número de esas células en una muestra de sangre.

A veces, el porcentaje de células CD4 representa una medición más confiable que el recuento, porque tiene menos tendencia a cambiar. Por ejemplo, a lo largo de varios meses, el recuento de células CD4 de una persona puede variar entre 200 a 300 células, en tanto que el porcentaje de dichas células se mantendrá constante en, digamos, un 21%. Siempre que el porcentaje de células CD4 se mantenga en un 21% o más alto, el sistema inmunológico parece continuar funcionando en forma adecuada, sin importar cuál es el recuento de las células CD4. Al mismo tiempo, un porcentaje de células CD4 del 13% o inferior, sin importar cuál es el recuento real de dichas células, generalmente significa que el sistema inmunológico está dañado y que es hora de comenzar el tratamiento profiláctico (medicamentos para prevenir enfermedades) para las infecciones oportunistas como la PCP.

¿Qué es un recuento de células CD8 y qué es la razón de las células T?

Los informes de laboratorio también pueden mostrar cuál es la razón de las células T (CD4+/CD8+), es decir, el número de células CD4 dividido por el número de células CD8. Dado que, en general, las personas que viven con el VIH tienen un recuento de células CD4 inferior al normal, y un recuento de células CD8 mayor, normalmente esta relación es baja. En general, una relación normal está entre 0,9 y 6,0. Al igual que ocurre con el recuento de células CD8, Algunos expertos creen

Las células T8, también llamadas CD8+ o células supresoras, juegan un papel fundamental en la lucha contra las infecciones como la del VIH. Normalmente, un adulto sano tiene entre 150 y 1.000 células CD8 por milímetro cúbico de sangre. A diferencia de lo que ocurre con las células CD4, las personas con VIH tienen una tendencia a mostrar un recuento de células CD8 mayor que el promedio. Lamentablemente, nadie sabe a ciencia cierta cuáles son los motivos de ello. Por lo tanto, casi nunca se usa este resultado de los análisis de laboratorio para tomar decisiones con relación al tratamiento.

que la reversión de la razón en las personas con VIH es una especie de golpe-contragolpe del VIH. Por un lado, contribuye a la muerte y reemplazo de las células T, eventualmente disminuyendo el recuento de CD4. Por otro lado, debido a que el virus mantiene al sistema inmunológico en un estado de continua inflamación, esto puede causar que el número de células CD8 esté crónicamente aumentado. Sin embargo, la mayoría de los expertos coinciden en que una vez iniciado el tratamiento anti VIH, el aumento en la relación de células T (es decir, un recuento ascendente en las células CD4 y un recuento descendente en las células CD8) es un signo evidente de que el tratamiento está funcionando.

¿Qué aspecto tiene un informe de un análisis de células T?

Generalmente encontrarás los recuentos y los porcentajes de las células T en una lista debajo del "Subgrupo linfático" o "Panel de células T" dentro del informe del análisis de sangre, enumerando los distintos linfocitos (células CD3+, CD4+ y CD8+). Este informe generalmente se llama recuento completo de sangre o informe CBC. A continuación te mostramos un ejemplo típico de un informe del análisis de células T.

Definiciones relacionadas con el análisis de células T:
CD3+ Absolute Count: El recuento de CD3+ representa el número total de linfocitos T (un tipo de glóbulo blanco que madura en una glándula llamada timo, y que se divide en células T4 y T8).

CD3 Percentage

Es el recuento total de linfocitos T (que se dividen en células T4 y T8) expresado como un porcentaje de los linfocitos totales (glóbulos blancos que maduran y viven en los órganos linfoides del cuerpo).

T4 Cell Count

Es el número de células T4 por milímetro cúbico de sangre (aproximadamente una gota). Estas células son glóbulos blancos que ponen en marcha al sistema inmunológico para que combata enfermedades y son, además, el principal objetivo de ataque del VIH. A medida que la enfermedad del VIH avanza, las células T4 disminuyen de una cantidad normal de 500 a 1500, a una cantidad que puede llegar a cero. Cuando el recuento de células T desciende por debajo de 200, hay un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas, y cuando esa cifra cae por debajo de 50, el riesgo aumenta considerablemente.

T4 Percentage

Es el recuento de células T4 expresado como un porcentaje de los linfocitos totales (glóbulos blancos que maduran y viven en los órganos linfoides del cuerpo). A veces, el porcentaje de células T4 es una medición más confiable que el recuento de T4 debido a que generalmente las variaciones entre mediciones son menores.

T8 Cell Count

Es el número de células T8 por milímetro cúbico de sangre (más o menos una gota). Si bien en la mayoría de los resultados de las pruebas, las denominan células supresoras, en realidad el recuento incluye a ambas células T, supresoras y asesinas (ver las definiciones más arriba). El recuento de células T8 en general es elevado en las personas infectadas con el VIH, como no se conoce el por qué de esto, los resultados de las pruebas raramente se utilizan para tomar decisiones de tratamiento.

T8 Percentage

Es el recuento de células T8 expresado como un porcentaje de los linfocitos totales (glóbulos blancos que maduran y viven en los órganos linfoides del cuerpo). A veces, el porcentaje de T8 es una medición más confiable debido a que generalmente las variaciones entre mediciones son menores.

The T-Cell Ratio

Es el recuento de células T4 dividido por el recuento de células T8. En general, las personas que viven con el VIH tienen un recuento de células T4 inferior al normal, y un recuento de células T8 mayor, por lo que normalmente esta razón es baja. En general, una razón normal está entre 0,9 y 6,0. Al igual que ocurre con el recuento de células T8, no se sabe en realidad qué significa este número bajo. Sin embargo, la mayoría de los expertos coinciden en que una vez iniciado el tratamiento anti VIH, el aumento en la razón de células T (es decir, un recuento ascendente en las células T4 y un recuento descendente en las células T8) es un signo evidente de que el tratamiento está funcionando.

CONCLUSIÓN

1. Los pacientes se integraron al protocolo de manera voluntaria y consumiendo su tratamiento antirretroviral convencional.
2. Los pacientes fueron tratados con la apitoxina vía oral a una concentración de 50µg/mL al día, durante 9 meses.
3. El análisis por citometría de flujo de la cantidad de células T CD4⁺, resultó en un aumento de estas células después del periodo de tratamiento (40% más), con respecto a las personas que no recibieron tratamiento, la carga viral fue menor en un 40% en los pacientes con tratamiento con respecto a los que no tomaron apitoxina. Por lo anterior, se puede concluir que la apitoxina tiene un efecto significativo en la disminución de la carga viral y en el aumento de los CD4 y disminución de CD8, en el tratamiento de personas con VIH⁺ y SIDA.

4. Los antecedentes históricos de la carga viral de los pacientes indican que muy poco incidieron los antirretrovirales en la disminución de la carga viral.

5. El consumo de los antirretrovirales NO inciden en un aumento significativo de los CD4 y en la disminución de los CD8.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1-11.
2. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:1-155.
3. Lifson AR, Hessel NA, Buchbinder SP, Holmberg SD. The association of clinical condition and serologic test with CD4+ lymphocyte counts in HIV-Infected subject without AIDS. *AIDS* 1991;5:1209-15.
4. Reddy MM, Grieco MH. Quantitative changes in T helper induced (CD4+CD45 RA) subsets in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Lab Anal* 1991;5:96-100.
5. Gougeon ML, Montagnier L. New concepts in the mechanism of CD4+ lymphocyte depletion in AIDS and the influence of opportunistic infections. *Res Microbiol* 1992;143:362-8.
6. Fournier AM, Sosenko JM. The relationship of total lymphocyte count to CD4 lymphocyte counts in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med Sci* 1992;304:79-82.
7. Reddy MM, Guetz RR, Gorman JM, Grieco MH, Chess L, Lederman S. Human immunodeficiency virus type-1 infection of homosexual men is accompanied by a decrease in circulating B cells. *J Acq Imm Defic Syndr* 1991;4:428-34.
8. Peiperl L. *Manual of HIV/AIDS Therapy*. Fountain Valley, Current Clinical Strategies, Publishing International, 1993.
9. Centers for Disease Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1986;35:334-9.
10. Kranz BR, Thierfelder S. Improved detection of terminal transferase (TdT): use of detergents on glutaraldehyde-fixed non-dehydrated cells prevents denaturation and diffusion artifacts. *Leuk Res* 1986;10:1041-9.
11. Kranz BR, Thierfelder S. Immunocytochemical identification of meningeal leukemia and lymphoma: poly-L-lisine-coated slides permit multimarker analysis even with minute cerebrospinal fluid cell specimens. *Blood* 1989;73:1942-50.
12. Rivero R, Bello M, Suárez L, Cruz C, Martínez M, Palma L. Introducción de un ultramicrométodo inmunocitoquímico para la cuantificación de subpoblaciones linfocitarias identificadas con anticuerpos monoclonales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1995;11(1):46-56.
13. Cruz C, Rivero R, Suárez L. Detección mejorada del antígeno CD2 por un ultramicrométodo inmunocitoquímico en células T no-deshidratadas unidas a láminas recubiertas con poli-L-lisina y fijadas con vapores de formaldehído. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1995;11(1):71-2.

14. Suárez L, Cruz C, Rivero R. Ultramicrométodo inmunocitoquímico: titulación de anticuerpos primarios y antisueros conjugados. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1995;11(1):57-62.
15. Landay A, Larry G, Abo T, Cooper MD. Enumeration of human lymphocyte subpopulations by immunofluorescence metry and fluorecence microscopy. J Immunol Methods 1983;58:337-47
16. Valentine, K. (1981). Abundance of Ichneumoninae in a Pyrenean Mediterranean system and first catalogue of the subfamily for Andorra (Hymenoptera, Ichneumonidae). Entomofauna, 27(29): 361-372.

Sabías que...

En Grecia, Hipócrates (aprox. 460-370 ac), "Padre de la Medicina", describe la apitoxina (arcanum) y otros productos apícolas como medicamentos.

La incidencia de cáncer entre los apicultores (0,3 por cada 100,000) es diez veces menor que en el resto de las profesiones y personas. Por ejemplo, los médicos y panaderos tienen una tasa de 2 y 3 por 100 000, respectivamente.

Los pueblos primitivos rara vez tenían dientes cariados, pues la miel no es cariogena, a diferencia de los azúcares refinados.

El propóleo forma anticuerpos para el combate del cáncer y tiene gran potencial de enzimas que destruyen las células cancerosas e inducen la apoptosis.

La jalea real contiene gammaglobulina y posee la propiedad de restablecer el colágeno, lo que tiene gran interés en geriatría.

CAPÍTULO 6

Efecto del tratamiento de apitoxina (veneno de *Apis mellifera*) en la sobrevida de ratones BALB/c con Linfoma murino L-5178-Y.

Edgardo Flores Torales¹, Sergio Álvarez Barajas¹, Jesse Haramati¹, Juan Manuel Viveros Paredes², Rocío Ivette López Roa², Fátima Esmeralda Benítez³, Edgar Enríquez Hernández³, Griselda Cortez López³.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Departamento de Farmacobiología, CUCEI². Licenciatura en Biología³. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
fte17707@cucba.udg.mx

RESUMEN

La apitoxina, o veneno de abeja, es un líquido amargo e incoloro. Posee un aroma específico y fuerte, tiene un peso específico de 1.1313 y un pH ácido de 5.5. La porción activa de este veneno es una mezcla compleja de proteínas. El principal componente es la melitina, abarcando el 52% de los péptidos del veneno. La melitina es un poderoso agente anti-inflamatorio, así como también induce la producción de cortisol en el cuerpo. La fosfolipasa A2 suma del 10 al 12% de los péptidos y es el componente más destructivo de la apitoxina. Es una enzima que degrada los fosfolípidos de los cuales las membranas celulares están hechas. También disminuye la presión sanguínea e inhibe la coagulación. La fosfolipasa A2 activa al ácido araquidónico el cual se metaboliza en la ruta de la ciclooxigenasa para la síntesis de prostaglandinas. La apitoxina ha sido empleada en la medicina tradicional para tratar diversas enfermedades tales como: inflamaciones de origen traumático, reumatismo, osteoartritis, artritis reumatoide, neuralgia lumbar, esclerosis múltiple, radiculitis, arterioesclerosis de las extremidades, lupus y afecciones del sistema nervioso periférico, tratamiento de la presión arterial, úlceras tróficas, deficiencias inmunológicas, edemas, asma, síndrome migrañoso, trastornos cardiovasculares caracterizados por baja eficiencia del miocardio, así como trastornos vasculares cerebrales y las enfermedades de tipo viral como herpes Zoster y herpes genital, esto debido a sus propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y antivirales. También ha mostrado poseer propiedades anticancerígenas, varios tipos de células cancerosas, incluyendo las renales, de pulmón, de hígado, de próstata, de vejiga, y células cancerosas mamarias así como también células de leucemia, pueden ser blanco de los péptidos del veneno de abeja, como las ya mencionadas melitina y fosfolipasa A2. Se ha sugerido que los efectos citotóxicos celulares a través de la activación de la fosfolipasa A2 por melitina es un mecanismo crítico para la actividad anti-cancerígena del veneno de abeja. La inducción de muerte celular programada a través de varios mecanismos

de muerte celular cancerígena, incluida la activación de la caspasa y las metaloproteinasas de matriz, es importante para los efectos anti-cancerígenos inducidos por la melitina. La conjugación del péptido celular lítico (melitina) con receptores hormonales y la terapia génica cargando melitina pueden ser útiles como una novedosa terapia dirigida para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, tales como el cáncer de mama y de próstata, de vejiga, y células cancerosas mamarias así como también células de leucemia, pueden ser blanco de los péptidos del veneno de abeja, como las ya mencionadas melitina y fosfolipasa A2. Se ha sugerido que los efectos citotóxicos celulares a través de la activación de la fosfolipasa A2 por melitina es un mecanismo crítico para la actividad anti-cancerígena del veneno de abeja. La inducción de muerte celular programada a través de varios mecanismos de muerte celular cancerígena, incluida la activación de la caspasa y las metaloproteinasas de matriz, es importante para los efectos anti-cancerígenos inducidos por la melitina. La conjugación del péptido celular lítico (melitina) con receptores hormonales y la terapia génica cargando melitina pueden ser útiles como una novedosa terapia dirigida para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, tales como el cáncer de mama y de próstata. Objetivo: El objetivo de este trabajo, fue evaluar la capacidad anticancerígena de la apitoxina, a través de un modelo de tumor in vivo. Método: Se utilizaron ratones de la cepa BALB/c con el Linfoma murino L-5178-Y, evaluamos diferentes vías y tiempos de administración, intraperitoneal, intramuscular y oral, administrando 200µg. de apitoxina por dosis diaria a cada ratón hasta el día de su muerte, los grupos fueron por duplicado para cada una de las vía de administración, para así tener grupos donde se administró la apitoxina 15 días antes de inocular el tumor, y otros grupos que iniciaron su tratamiento al siguiente día de inoculado el tumor. Resultados: De los diferentes grupos trabajados, encontramos que los grupos donde se administró la apitoxina previamente a la inoculación del tumor, específicamente en los grupos con vía de administración oral e intramuscular, mostraron diferencia significativa con respecto al grupo control, es decir, la vida de los ratones tratados 15 días con apitoxina antes de inocular el tumor, prolongó más la vida que en los ratones que solo tenían tumor y no se les administró apitoxina en ningún momento. Conclusiones: La apitoxina prolonga la vida de los ratones con tu-mor cuando la administración se realiza vía oral e intramuscular y de manera previa a la inoculación del tumor.

Palabras claves: Apitoxina, linfoma, veneno.

ABSTRACT

Apitoxin, or bee venom, is a bitter and colorless liquid. It has a specific and strong aroma, has a specific weight of 1.1313 and an acidic pH of 5.5. The active portion of this poison is a complex mixture of proteins. The main component is melittin, comprising 52% of the peptides of the poison. Melitin is a powerful anti-inflammatory agent, as well as induces the production of cortisol in the body. Phospholipase A2 adds 10 to 12% of the peptides and is the most destructive component of apitoxin. It is an enzyme that degrades the phospholipids of which the cell membranes are

made. It also lowers blood pressure and inhibits coagulation. Phospholipase A2 activates arachidonic acid, which is metabolized in the cyclooxygenase pathway for the synthesis of prostaglandins. Apitoxin has been used in traditional medicine to treat various diseases such as inflammation of traumatic origin, rheumatism, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, lumbar neuralgia, multiple sclerosis, radiculitis, arteriosclerosis of the extremities, lupus and peripheral nervous system disorders, treatment of blood pressure, trophic ulcers, immunological deficiencies, edema, asthma, migrainous syndrome, cardiovascular disorders characterized by low myocardial efficiency, as well as cerebral vascular disorders and viral diseases such as herpes Zoster and genital herpes, this due to its properties anticoagulants, anti-inflammatory and antiviral. It has also been shown to possess anticarcinogenic properties, various types of cancer cells, including kidney, lung, liver, prostate, bladder, and breast cancer cells as well as leukemia cells, can be targeted by peptide of bee, like the aforementioned melittin and phospholipase A2. It has been suggested that the cellular cytotoxic effects through the activation of phospholipase A2 by melittin is a critical mechanism for the anti-carcinogenic activity of bee venom. The induction of programmed cell death through several mechanisms of cancer cell death, including the activation of caspase and matrix metalloproteinases, is important for the anti-carcinogenic effects induced by melittin. The conjugation of lytic cell peptide (melittin) with hormone receptors and gene therapy loading melittin may be useful as a novel targeted therapy for the treatment of some types of cancer, such as breast and prostate cancer. Objective: The objective of this work was to evaluate the anti-carcinogenic capacity of apitoxin, through a tumor model in vivo. Method: We used mice of the BALB / c strain with the murine lymphoma L-5178-Y, evaluated different routes and times of administration, intraperitoneal, intramuscular and oral, administering 200µg. of apitoxin per daily dose to each mouse until the day of death, the groups were in duplicate for each of the administration routes, in order to have groups where the apitoxin was administered prior to the tumor inoculation, specifically in the groups with oral and intramuscular route of administration, showed significant difference with respect to the control group, that is, life of mice treated for 15 days with apitoxin before inoculating the tumor, prolonged life longer than in mice that only had tumors and were not administered apitoxin at any time. Conclusions: Apitoxin prolongs the life of mice with tumors when administered orally and intramuscularly and prior to inoculation of the tumor.

Keywords: Apitoxin, lymphoma, venom

INTRODUCCION

El crecimiento y la proliferación celular, son eventos normales en el desarrollo de los órganos durante la embriogénesis, crecimiento y reparación tisular. La regulación anormal de estos procesos produce como resultado pérdida de control

sobre el crecimiento. ¹ El cáncer representa de modo colectivo un espectro de enfermedades que se caracterizan por crecimiento anormal de la célula. ² Algunas son las teorías que intentan explicar los mecanismos por los cuáles se desarrollan. Una teoría menciona que los cambios genéticos en el cáncer pueden producirse al azar, debido a la inestabilidad genética inherente de las células malignas. Sin embargo, ciertas alteraciones parecen producir o contribuir al fenotipo maligno. Estas se producen en general con una ganancia de función que se conocen como oncogenes, mientras los genes en los cuales las deleciones o las mutaciones producen pérdida de la función de control se define como genes supresores de tumores. ² Un gran número de factores son atribuidos como de riesgo para el desarrollo de los tumores, aunque en la actualidad se conoce que su etiología es multifactorial. ³ En México ocupa uno de los primeros lugares de mortalidad. Una de las enfermedades cancerígenas que ocupan un lugar importante en nuestro país, son los linfomas, los cuales son más frecuentes en hombres, en edades de entre 15 y 34 años. ⁴ Estos tumores, que también son llamados neoplasias del sistema inmunitario, son definidos como un grupo heterogéneo de tumores, cuyas células de origen pueden ser linfocitos. Se piensa que cada neoplasia es una expansión monoclonal de células malignas, aunque sólo se ha demostrado de manera concluyente en tumores linfocíticos. ⁵ Es característico el hecho de que a menudo las neoplasias conservan muchas propiedades morfológicas, funcionales y migratorias comunes a sus correspondientes células normales. ⁶ El veneno de la abeja *Apis mellifera* conocido como apitoxina, es un líquido amargo e incoloro. La porción activa de este veneno es una mezcla compleja de proteínas. Este veneno es producido en el abdomen de las abejas obreras desde una mezcla de secreciones ácidas y alcalinas. El veneno de abeja ha sido utilizado en la medicina como anti-inflamatorio y antiviral. ⁷ La apitoxina, también ha mostrado poseer propiedades anti-cancerígenas, varios tipos de células cancerosas, incluyendo las renales, de pulmón, de hígado, de próstata, de vejiga, y células cancerosas mamarias así como también células de leucemia, pueden ser blanco de los péptidos del veneno de abeja, como la melitina y la fosfolipasa A2. ⁸ Se ha sugerido que los efectos citotóxicos celulares a través de la activación de la fosfolipasa A2 por

melitina es un mecanismo crítico para la actividad anticancerígena del veneno de abeja. La inducción de muerte celular programada a través de varios mecanismos de muerte celular cancerígena, incluida la activación de la caspasa y las metaloproteinasas de matriz, es importante para los efectos anticancerígenos inducidos por la melitina.⁹ Una vez que inicia el tratamiento de las células con la melitina, la cascada inicial puede ser la activación de canales de calcio y la fosfolipasa A2, llevando a la elevación de calcio intracelular y la activación de CaMKII calcio-sensitiva. La TAK1 es uno de los blancos de la CaMKII y se ha demostrado anteriormente que está ampliamente involucrada en la activación de IKK α/β por IL-1R, receptores tipo Toll, y receptores TNF (Factor de Necrosis Tumoral). La activación de la TAK1 puede llevar a la subsecuente activación de las vías de MKK-JNK/p38 y IKK α/β IkB α -NF κ B. La melitina puede activar a la TAK1 vía activación de CaMKII calciodependiente, lo cual provee un enlace entre el influjo de calcio y la activación de MAPK/NFB. La inhibición de la apoptosis inducida por melitina por cinasas inhibitoras como la KN62, SP600125, SB203580, y la dominante TAK1 negativa demuestran que la apoptosis inducida por melitina es dependiente de la activación de la vía CaMKII-TAK1-MKK-JNK/p38.¹⁰

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la capacidad anti-cancerígena de la apitoxina, a través de un modelo de tumor in vivo.

METODOLOGÍA

Se utilizaron ratones de la cepa BALB/c con el Linfoma murino L-5178-Y, evaluamos diferentes vías y tiempos de administración, intraperitoneal, intramuscular y oral, administrando 200 μ g. de apitoxina por dosis diaria a cada ratón hasta el día de su muerte, los grupos fueron por duplicado para cada una de las vía de administración, para así tener grupos donde se administró la apitoxina 15 días antes de inocular el tumor, y otros grupos que iniciaron su tratamiento al siguiente día de inoculado el tumor. Resultados: De los diferentes grupos trabajados, encontramos que los grupos donde se administró la apitoxina previamente a la inoculación del tumor, específicamente en los grupos con vía de administración oral e intramuscular,

mostraron diferencia significativa con respecto al grupo control, es decir, la vida de los ratones tratados 15 días con apitoxina antes de inocular el tumor, prolongó más la vida que en los ratones que solo tenían tumor y no se les administró apitoxina en ningún momento. Conclusiones: La apitoxina prolonga la vida de los ratones con tumor cuando la administración se realiza vía oral e intramuscular y de manera previa a la inoculación del tumor.

DISEÑO METODOLOGICO

Estudio de carácter experimental, con grupos independientes de comparación.

ANIMALES

Ratones BALB/c machos de 8-12 semanas de edad. Los animales se mantendrán con ciclos de luz oscuridad de 12 horas y el agua y alimento les será proporcionado ad libitum.

CÉLULAS TUMORALES

El linfoma murino L-5178-Y de origen espontáneo y estirpe tímica, se mantiene en fase ascítica por trasplante intraperitoneal a ratones BALB/c.

EVALUACIÓN DE LA SOBREVIDA

Se utilizaron ratones de la cepa BALB/c de 8 a 12 semanas de edad y de 20 a 25g. de peso con el Linfoma murino L-5178-Y, evaluamos diferentes vías y tiempos de administración, intraperitoneal, intramuscular y oral, administrando 200µg. de apitoxina por dosis diaria a cada ratón hasta el día de su muerte, los grupos fueron por duplicado para cada una de las vía de administración, para así tener grupos donde se administró la apitoxina 15 días antes de inocular el tumor, y otros grupos que iniciaron su tratamiento al siguiente día de inoculado el tumor. Se establecerán dos tipos de tratamiento, el primero considerado como “pretratados” en el cual se tratarán tres grupos de 10 ratones con dosis de apitoxina de 200µg vía intraperitoneal, intramuscular y oral 15 días antes de la implantación del tumor el cual se inoculará en la región peritoneal (1x10⁶ células tumorales) y se continuará la administración de la apitoxina vía oral, hasta la muerte. La segunda forma de

tratamiento será “postratados” en el cual en este grupo de 10 ratones, se iniciará el tratamiento vía oral con la apitoxina al día siguiente al que se le implante el tumor, inoculado en la región peritoneal (1×10^6 células tumorales), el tratamiento se prolongará hasta la muerte de los ratones. A otros 2 grupos de 10 ratones cada uno, se les dará el mismo tratamiento (apitoxina) que a los dos grupos anteriores, solo que no se les implantará el tumor. Y por último, 2 grupos más de 10 ratones cada uno, serán dosificados de igual manera que los anteriores, pero únicamente con el vehículo (agua destilada) y se les implantará el tumor en la región peritoneal (1×10^6 células tumorales), de igual manera se continuará la administración del vehículo (agua destilada), hasta la muerte de los ratones.

RESULTADOS

De los diferentes grupos de ratones trabajados, encontramos que los grupos donde se administró la apitoxina previamente a la inoculación del tumor, específicamente en los grupos con vía de administración oral e intramuscular, mostraron diferencia significativa con respecto a su respectivo grupo control, es decir, la vida de los ratones tratados 15 días con apitoxina antes de inocular el tumor, prolongó más la vida que en los ratones que solo tenían tumor y no se les administró apitoxina en ningún momento, también se observó diferencia significativa en todos los grupos pretratados comparados con los grupos postratados. El promedio de vida de los ratones controles pretratados y postratados con el vehículo sin apitoxina, fue de 28 días. El promedio de vida de los grupos de ratones postratados con la apitoxina, fue de 30 días. El promedio de vida de los ratones de grupo pretratado con apitoxina vía intraperitoneal, fue de 32 días y el promedio de los grupos de ratones postratados con apitoxina vía oral e intramuscular, mostró un periodo de vida promedio de 38 días, siendo estos grupos los de mayor sobrevida, mostrando diferencias significativas con respecto a los demás grupos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se ha reportado la actividad de la apitoxina a través de diversas moléculas que la componen en diversas células tumorales, sin embargo, no se conoce el efecto que la apitoxina pueda tener en el modelo de ratón con linfoma murino L-5178-Y, en este

trabajo, se pudo establecer que la apitoxina tiene un efecto significativo en la sobrevivencia de los ratones tratados con apitoxina vía oral e intramuscular pretratándolos 15 días antes de la inoculación del tumor. Se ha sugerido que los efectos citotóxicos celulares a través de la activación de la fosfolipasa A2 por melitina es un mecanismo crítico para la actividad anticancerígena del veneno de abeja. La inducción de muerte celular programada a través de varios mecanismos de muerte celular cancerígena, incluida la activación de la caspasa y las metaloproteinasas de matriz, es importante para los efectos anticancerígenos inducidos por la melitina. La apitoxina prolonga la vida de los ratones con tumor cuando la administración se realiza vía oral e intramuscular y de manera previa a la inoculación del tumor. Estos resultados sugieren, que la apitoxina podría tener efectos positivos en aplicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Kathryn M. Kash, Mary Kay Dabney. Psychological Aspects of Cancer Screening Inhigh-Risk Populations. *Medical and Pediatric Oncology*. 2001. 36:519-524.
2. Pia k. Verkasalo, Jaakko Kaprio, Markku Koskenvuo, Eero Pukkala. Genetic Predisposition, Enviroment and Cancer Incidence. *International Journal of Cancer*. 1999. 83:743-749.
3. Peter Ekman, Henrik Gronberg, Hideyasu Matsuyama, Merja Kivineva, Ulf S. R. Bergerheim, Chunde Li. Links Between Genetic and Enviromental Factors and Cancer Risk. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 1999. 39:262-268.
4. Estadísticas Vitales. Principales Causas de Mortalidad General Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud (SSA). Fuente; INEGI. 1999.
5. Williams SF, Golomb HM. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncology*. 2000. 17:1.
6. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S. Comparison of a Standard Regimen with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N. England Journal Medicine*. 1998. 328:1002.
7. Pak SC. An Introduction to the Toxins Special Issue on "Bee and Wasp Venoms: Biological Characteristics and Therapeutic Application". *Toxins (Basel)*. 2016. 28;8(11):1-6.
8. Kong GM, Tao WH, Diao YL, Fang PH, Wang JJ, Bo P, Qian F. Melittin induces human gastric cancer cell apoptosis via activation of mitochondrial pathway. *World J Gastroenterol*. 2016. 21;22(11):3186-95.
9. Wu X, Zhao B, Cheng Y, Yang Y, Huang C, Meng X, Wu B, Zhang L, Lv X, Li J. Melittin induces PTCH1 expression by down-regulating MeCP2 in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015. 1;288(1):74-83.
10. Zheng J, Lee HL, Ham YW, Song HS, Song MJ, Hong JT. Anti-cancer effect of bee venom on colon cancer cell growth by activation of death receptors and inhibition of nuclear factor kappa B. *Oncotarget*. 2015. 29;6(42):44437-51.

Sabías que...

6000 ac y antes: Pinturas rupestres en cuevas muestran a hombres cazando panales de abejas.

4000 ac: Los habitantes de la India usaban miel como alimento y propóleos para curar heridas.

3100 ac: Las abejas son representadas en los jeroglíficos egipcios.

3000 ac: Una tablilla sumeria contiene una prescripción con miel para tratar una infección cutánea o úlcera.

2500 ac: En la India, las mieles de diferente origen y calidad (makSika, pauttika, kseudre, bhramara) y el hidromiel (madhava) son bien conocidos en Ayurveda.

2400 ac: Las colmenas son representadas en los jeroglíficos egipcios. En el antiguo Egipto, 500 de los 900 remedios usados en medicina contenían miel de abejas, en los papiros de Smith (1600 ac), Ebers (1550 ac) y Brugsch (1300 ac) se menciona la miel y el propóleos ("cera negra") para el tratamiento de heridas, suturas y úlceras, y el propóleos es usado para embalsamar cadáveres. Los productos apícolas eran usados con fines medicinales en la mayoría de las civilizaciones antiguas.

CAPÍTULO 7

El veneno de *Apis mellífera* (Apitoxina) como antiséptico en infecciones cutáneas.

Álvarez, B. Sergio¹, Ordaz, P. Rafael², Bravo N. Daniela³, Gutiérrez, M. Armando³, Hernández, F. Karen O³, Muñoz, C. Hugo. J³, Sandoval, R. Mario A³, Gómez, C. Enrique⁴.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹, Producción Animal², Licenciatura en Biología³, CUALTOS⁴, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, División de Ciencias Biológicas y Ambientales, Departamento de Biología Celular y Molecular. Municipio de Zapopan, Nextipac. Jalisco. México.
sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

La Apitoxina es una sustancia propia de la *Apis Melífera* (abeja común). En estado líquido es de tonalidad clara, casi incoloro, aromático de reacción acida y con un pH de 5.5 es segregada por las especies obreras en dos pares de glándulas, sinuosas, una de ellas de naturaleza acida y la otra alcalina. Es expulsado mediante un aguijón de 2mm de largo, 0.1 de diámetro y posee un estilete con múltiples barbillas o púas en la parte posterior del cuerpo que se adhieren a la piel. La Apitoxina es recolectada (cajas eléctricas) y se aprovecha tan solo 0.001 mg, el resto se evapora en el proceso de solidificación. Como bactericida combate las típicas del humano como: *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, así como *Salmonella ssp*, *Escherichia coli* entre otras enterobacterias. Los halos de inhibición obtenidos tras 5 repeticiones en las cepas referidas nos indican que la Apitoxina tiene una eficaz acción bactericida. El rango de dilución (en agua destilada) para que el veneno tenga efecto bactericida va del 55% al 75%. El péptido Mellitina presente en la Apitoxina, en dosis pequeñas, es la encargada de ejercer acción antibacteriana y antifúngica.

Palabras Claves: abeja, Apitoxina, antimicrobiano.

SUMMARY

The Apitoxin it's an own substance of the *Apis Melífera* (honeybee). In liquid state is almost colorless, has an aromatic acid reaction and pH of 5.5. Is secreted by worker honey bees in a pairs of glands, the glands winding, one of acid nature and the other alkaline. Is expelled by a thorn of 2mm long, 0.1 of diameter and has a stylus with several teeth that adhere to the skin. When venom is collected in susceptibility (collection boxes that work by electric shocks of 10 volts) just 0.1 mg is used, the rest evaporates in the solidification process. The Apitoxin, like bactericide, combat typical human bacteria such as *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. The range of dilution (in distilled water) for the poison, to be bactericidal, going from 55% to 75% The inhibition zones diameter obtained after 5 samples, in

S. aureus going from 11/14.5mm and in *S. epidermidis* 25.75/31.75mm of diameter, which indicates the effective bactericidal action of the Apitoxin. The Mellitina peptide present in the Apitoxin, in small doses, is responsible of the antibacterial and antifungal action.

Key Words: bee, Apitoxin, antimicrobial.

INTRODUCCIÓN

El veneno de abeja, es llamada también Apitoxina, la cera, la miel y el propóleos, jalea real, polen, son solo algunos de los productos que elaborara la Apis y son utilizados con fines terapéuticos, estos fueron usados en el antiguo Egipto tal y como aparece en el manuscrito Papiro de Ebers (1500 A.C.). En la antigua Grecia Hipócrates (460a.c.-377a.c.) se utilizaba el veneno de abeja para curar a las personas con artritis (botánica-online, 2014).

Existen relatos como la cura de gota de Carlomagno (748-814) o el dolor articular de Iván el Terrible (1530-1548) con picaduras de abeja (Asís M., 2007).

Un estudio sobre las aplicaciones de la Apitoxina (Apiterapia), se inició mediante los esfuerzos del físico australiano Philip Terc, (1888): “Informe sobre una conexión peculiar entre los piquetes de abeja y el reumatismo”. En el siglo XX cabe destacar a Philip Terc, como el padre de la apiterapia, y al doctor Bodog F. Beck, usó la palabra apiterapia para referirse a este tratamiento natural.

En el siglo XX numerosos estudios se han llevado acabo, y podemos destacar el realizado por Klinghardt, D k, MD (1990), “Apiterapia para el dolor crónico”. Son insectos inteligentes que han sido descritas como poseedoras de unos complejos sistemas de comunicación superados sólo por los de los seres humanos. Debido a que se ve volar libremente a las abejas, también se les suele considerar libres de las crueldades habituales de la industria ganadera animal. Sin embargo, las abejas son tratadas exactamente igual que cualquier otro animal de granja. Son sometidas a exámenes rutinarios y manipulación, regímenes alimenticios artificiales, tratamiento con medicamentos y pesticidas, manipulación genética, inseminación

artificial, transporte (por aire, tren y carretera) y sacrificio. (Asís M., 2007), (Rodríguez-Acosta et al., 2003).

PROPIEDADES

Las propiedades terapéuticas de la Apitoxina son el resultado de la suma de beneficios que la componen y de la interacción de todas y cada una de ellas y del equilibrio biomolecular que existe entre sus componentes (Scielo, 2005).

Su aplicación puede ser intramuscular, subcutánea o en puntos de acupuntura. El volumen a aplicar es muy pequeño, la concentración mínima recomendada para conocer la susceptibilidad a la Apitoxina es de 0.006 mcg. La duración del tratamiento no produce dependencia ni hábito y es breve en comparación con el empleo de corticoides y antiinflamatorios. Esta toxina pura total de *Apis Mellifera* está indicada en Artritis agudas, crónicas y deformantes, Alergias, Bacilosis, Bacteriosis, Ciática, Dermatitis, Eczema, Endocarditis, Enfermedad reumática, Fiebre reumática, Gota, Lepra, Lumbago, Lupus, Miosis, Miositis, Microbiosis, Neuralgias, Neuritis, Parálisis de Volkman, Pericarditis y Psoriasis. El mecanismo terapéutico de la Apitoxina es difícil de explicar dada su compleja composición enzimática y su seguimiento en vivo. Se trata de buscar una estimulación de la Inmunoglobulina G (IgG) para bloquear la reacción de la IgE. El empleo de la Apitoxina induce al aumento del cortisol, lo que deriva en un efecto antiinflamatorio y por su composición de Hialuronidasa agrega un efecto analgésico en forma natural, evitando así los usos prolongados de corticoides. La apitoxina tiene una marcada propiedad antimicrobiana, antibacteriana y antibacilar que la convierte en un agente natural para combatir microorganismos. Sus propiedades hemorrágicas y neurotóxicas; la hemorragia no posee solamente un alto poder sobre la sangre misma sino que actúa también sobre los vasos capilares. El veneno acelera e intensifica la circulación y dilata los vasos capilares, permitiendo a las células sanguíneas invadir los tejidos. Esto resulta en un aumento metabólico con un mayor aporte de oxígeno, con oxidación adecuada, con aumento de temperatura facilitando así la eliminación de los residuos acumulados y destruyendo el campo bacteriano. En otras palabras, el veneno de abeja produce exactamente los efectos

que son requeridos para corregir las condiciones patológicas reinantes y restaurar el estado fisiológico normal que se encontraba alterado. El efecto de la Apitoxina puede compararse a aquel que produce la histamina administrada en forma inyectable. Está comprobado que la exposición al frío y la quietud produce una disminución de la histamina en las células orgánicas, lo cual se traduce en una sensación dolorosa. Cuando se incorpora histamina al sistema inmune vuelve a normalizarse la irrigación sanguínea. El veneno de abeja tiene la propiedad de liberar el 50% de la histamina tisular; de ahí su acción tan similar a este compuesto normal sanguíneo. La neurotoxina es semejante en su acción a la de muchos otros venenos del mismo tipo. Los doctores Arndt y Schulz sostuvieron lo siguiente sobre esta neurotoxina:

- 1) Que los organismos enfermos son más sensibles que los organismos sanos.
- 2) Que pequeñas dosis de veneno tienen acción estimulante; mientras que dosis elevadas tienen una acción paralizante. Además, se observa en general, que hay numerosas toxinas que administradas en dosis cuidadosamente graduadas producen un efecto sedante sobre los centros nerviosos y actúan como un tónico físico-mental.

Muchos venenos tienen efectos benéficos sobre el organismo; acordando que esto depende de las dosis. Lo mismo puede decirse del veneno de abeja. La hemorragia, importante componente del veneno de abeja, dilata los capilares y los hace permeables a la sangre. La acción neurotóxica de otro de sus componentes es similar, puesto que en la parálisis relaja la contracción capilar de los filamentos nerviosos del gran simpático. Produce una anestesia intrarraquídea, paralizando los terminales periféricos de los nervios sensoriales. El veneno de abeja posee además un poderoso efecto tónico. Y es indudable una acción más remota que actúa sobre todo el metabolismo orgánico, ya que se incorpora por medio de él una sustancia cuyo origen encierra un poder energético aún desconocido, no solamente en su acción sobre los azúcares, sino también sobre la producción y el aumento de los glóbulos rojos de la sangre (Fundesbiol, 2004).

Resumiendo, se pueden reconocer las siguientes propiedades farmacológicas:

1. Antiinflamatoria
2. Analgésica
3. Antiarrítmica
4. Cardiotónica
5. Vasomotora
6. Hipotensora
7. Fibrinolítica
8. Antiagregante plaquetario
9. Erítropoyética
10. Inmunoactivante
11. Radioprotectora
12. Antibiótica
13. Antiviral
14. Antitumoral

(Rodríguez-Acosta et al., 2004), (King y Valentine 1987).

Debemos señalar que las dosis varían notablemente de un paciente a otro y de una enfermedad a otra. Importa aquí la susceptibilidad del paciente. Estos tratamientos exigen una prueba dérmica previa para determinar el nivel de sensibilidad individual. La terapéutica consiste en administrar dosis crecientes de apitoxina para estimular la producción de IgG. Podemos definir el tratamiento como estimulante y desensibilizante de acción inmunológica, (Fundesbiol, 2004).

La Apitoxina puede producir bloqueo neuromuscular y conducir a parálisis respiratoria. Tiene acción destructiva sobre las membranas biológicas, por lo que algunas de las actividades biológicas más conspicuas del envenenamiento son la hemólisis y la miotoxicidad. (SciELO, 2005). En estudios realizados en animales de

experimentación se halló que el veneno de abeja (*Apis mellífera*) específicamente las fracciones de melitina y fosfolipasa A2 de forma sinérgica actúan sobre las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo periférico, provocando aumento en la liberación de acetilcolina, conjuntamente una inhibición en la recaptación de este neurotransmisor al nivel de las vesículas, observándose una disminución en frecuencia o inicio del potencial de placa motora. Otros hallazgos encontrados fueron: un efecto directo sobre la estabilización de la membrana, provocado por el veneno de abeja (Rodríguez-Acosta et al., 2004).

En los EE.UU. cada año mueren casi dos veces más personas como consecuencia de las picaduras de insectos himenópteros (como abejas, avispas, avispones, abejorros y hormigas de fuego), que por mordeduras de serpientes venenosas (Machado y Rodríguez-Acosta, 2005). Los venenos de himenópteros contienen muchas aminas no alergénicas y péptidos tales como la histamina y varias kininas que contribuyen a la reacción local a la picadura con sus propiedades inflamatorias y vasoactivas. Las proteínas alergénicas del veneno, que inducen una respuesta de anticuerpo IgE en los individuos picados, comprenden fosfolipasas, hialuronidasas, fosfatasas ácidas y melitina (Schmidt, 1992; King et al., 1987). Los venenos son claramente diferentes en cada uno de los tres géneros de himenópteros capaces de producir reacciones alérgicas a la picadura: Apidae (varias especies de abejas), Vespidae (avispas, avispones y abejorros), y *Solenopsis* (hormiga de fuego) (Rodríguez-Acosta y Reyes-Lugo, 2002).

INFECCIONES CUTANEAS

La piel constituye el 16% del peso del cuerpo. Por su carácter de cobertura/envoltura externa corporal está especialmente expuesta a traumatismos (caídas, heridas, tóxicos) y a diversas infecciones. Las infecciones, en gran mayoría, son de leve a moderada intensidad y en forma excepcional son severas. Generalmente, son causadas por un solo germen; un ejemplo es la erisipela, infección que se produce a nivel de la dermis superficial, cuyo agente principal es el estreptococo grupo A. La

mayoría de las infecciones es manejada en forma ambulatoria y afecta tanto la epidermis como las dermis superficial y profunda. Existen otras infecciones de la piel y anexos de naturaleza necrotizante que son más severas y graves, tales como gangrena sinérgica de Meleney, fascitis necrotizante tipo 1 (anaerobios, Gram negativos, bacilos aeróbicos, enterococos), fascitis necrotizante tipo 2 (estreptococo grupo A), que tienen una mayor morbimortalidad y su manejo es medico quirúrgico y son una emergencia médica. Las bacterias que más frecuentemente producen infecciones cutáneas son los gérmenes aerobios Gram positivos, tales como los estreptococos y los *estafilococos dorados* y *epidermidis*, causan infecciones. Generalmente, el impétigo es causado por el *Streptococcus pyogenes* del grupo A. Otros agentes bacterianos que pueden causar infecciones de la piel son los clostridios, micobacterias atípicas, corinobacterias, bacilos gramnegativos y también infecciones polimicrobianas mixtas. La celulitis puede ser debida al *Staphylococcus aureus* (S. aureus), o a otros gérmenes menos frecuentes, como el *Streptococcus pyogenes* grupo A, *Aeromonas hydrophila*, y enterobacterias (Maschwitz, 1971) (Nabil et al., 1998).

OBJETIVOS

Objetivo General:

1.- Identificar los efectos antimicrobianos del veneno de Apis Melífera.

Objetivos Particulares

1.- Encontrar la concentración de la Apitoxina contra *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*.

2.- Elaborar un producto untible con la concentración adecuada de la Apitoxina.

JUSTIFICACIÓN

Las abejas son manipuladas para obtener muchos productos destinados al uso humano; miel, cera, propóleos, polen, jalea real y veneno. Son insectos inteligentes que han sido descritas como poseedoras de unos complejos sistemas de comunicación superados sólo por los de los seres humanos.

Antibiótico, antibacteriano, antiinflamatorio, efecto citostático, mejora la condición general del cuerpo (potchinkova), mejora la longevidad a través de la hipertermia (Yan Ruiyu), mejora la potencia física (Partheniu), efecto rejuvenecedor sobre la piel, regula el ritmo cardíaco, elimina la arritmia, aumenta la producción de jugo gástrico, baja la alta presión sanguínea, dilata las arterias del cerebro, aumenta el flujo sanguíneo, disminuye el nivel de colesterol, activa el sistema inmunológico, anticoagulante, causa despolarización de las membranas estimulantes de las fibras nerviosas, estimula e intensifica la actividad del sistema adrenal pituitario, etc.. (Asís. Moisés 2007).

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario más estudios al respecto, para contribuir al mejoramiento de la calidad de vida para aquellas personas que presentan infecciones en la piel causadas por bacterias.

ANTECEDENTES

Es imposible saber dónde y cuándo ocurrió el hecho en que el hombre intentara domesticar o cultivar a la abeja, pero ésta estaba disponible quizás en el agujero de un árbol, o en una grieta entre las piedras. En España, “La cueva de la araña”, en una de sus paredes, aparece inscrita una pintura rupestre que representa a un hombre recolectando miel entre abejas a 6,000 o 9,000 años AC. El hombre ya se las había ingeniado para lidiar con las abejas y la miel, era considerada un producto sumamente codiciado por dioses y reyes. Referencias a la miel y sus propiedades podemos encontrar innumerables textos antiguos en casi todas las culturas; existen leyendas como la del Dios Zeus que fue alimentado con miel, de ahí su poder tan grande, en la mitología escandinava los dioses se embriagaban con aguamiel, en el Antiguo Testamento se hace alusión a la tierra prometida por Jehová a los hijos de Israel como tierra de uvas y miel, en los Evangelios Juan el bautista se alimentaba de langostas y miel de abejas, en el sagrado Corán "Tu señor le ha inspirado a la abeja: construye moradas en las montañas en los árboles y también en las estructuras que erige el hombre". Las abejas fueron usadas incluso como armas de guerra en la Edad Media donde eran lanzadas contra el enemigo con excelentes resultados.

México Prehispánico

Las culturas mesoamericanas lograron cultivar diversas variedades de los géneros Trigona y Melipona más pequeñas y sin ponzoña entre las que tuvo particular importancia la especie Melipona becheii bennett que se utiliza todavía en Yucatán. La apicultura de Centroamérica se practicó colocando las colmenas cerca de los hogares, mientras que en América del Sur, para obtener miel, los habitantes tenían que ir al bosque a las cuevas que estaban en las rocas o al lugar en que encontraba el panal, cuidando de no matar a las crías y a las mismas abejas, ya que esperaban cosechar miel el próximo año. (Vidal, Edyava. 2012).

Época novohispana

A la llegada de los españoles, los indígenas pagaban parte del tributo con miel y cera, así se dio la introducción de la abeja común europea, y aunque desde los inicios de la conquista los españoles mostraron interés por traer abejas desde España, sin embargo con lo delicadas que éstas son, resultó prácticamente imposible que soportaran los rigores de un viaje trasatlántico de dos o tres meses en las bodegas de un galeón. La apicultura durante el México Independiente y el Porfiriato, recibió junto con otras actividades, un gran impulso y apoyo económico. En publicaciones de la época se mencionan una serie de recomendaciones para el nuevo apicultor que no distan mucho de lo que se sabe en la actualidad además de señalarse la poca inversión (de esfuerzo, tiempo y dinero) y experiencia que se requiere para instalar un Apiario o colmenar. Durante el movimiento Revolucionario la apicultura al igual que otras actividades sufrieron un abandono. (Guzmán N. Ernesto. 2011).

La apicultura en el México actual

Independientemente de que gran parte de los apicultores del país lo conforman campesinos que llevan a cabo sus actividades de forma rutinaria y que la producción anual promedio de miel de abeja es de 56 mil toneladas (de la que aproximadamente el 44% se exporta principalmente a Europa). Asimismo la

apicultura se ha llevado a cabo a la par de la apiterapia. Cabe hacer mención que la apitoxina ha sido por mucho un factor benéfico que dañino (Vidal, Edyava. 2012).

METODOLOGIA

La presente investigación se realizó en el Laboratorio de Docencia Biología Celular y Molecular (LDBC y M) a cargo del MC Sergio Álvarez Barajas, y en el Apiario del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA).

La Apitoxina fue colectada mediante la técnica de estimulación eléctrica (caja de toques de 10 voltios) con un voltaje de 4 voltios colocando un vidrio de cristal de 15x20 cm envuelto en un guante de látex (colector), este se colocó frente a la puerta de entrada y salida de la colmena, y la caja de toques a 50 cm del mismo. Se prepara con anticipación el ahumador de la siguiente manera: se colocan pedazos de cartón encendidos en el fondo del dispositivo, posteriormente se agrega hojarasca seca y ramas de eucalipto, este dispositivo cuenta con sistema de ventilación en forma de acordeón manteniendo el fuego vivo; el ahumador emite el humo para la dispersión de las abejas, con el propósito de enmascarar las feromonas de alarma que emiten las abejas durante una agresión exterior, de esta manera evitamos el ataque de las mismas, así con la primera abeja que pica el colector provoca la excitación de la colmena. Se utilizó la estimulación del colector apagando y encendiendo cada 7 segundos durante 30 minutos.

El colector se depositó en una estufa de secado a 30°C durante 48 horas. Posteriormente se depositó dentro de una caja de aislamiento de 30x30x50 cm con paredes de acrílico transparentes, contaba con dos entradas a los extremos cubiertas de tela protectora para evitar la entrada y salida de aire, con este procedimiento se evitó el contacto de la Apitoxina con las mucosas nasales, bucales y oculares. El guante de látex se desprende del vidrio, y con una espátula se raspa la Apitoxina seca, y coloca en un tubo ependorff de 1500 µl, y posteriormente se deposita en un recipiente ámbar, evitando que la UV modifique la estructura molecular.

Los procedimientos del ahumador, colección de Apitoxina en la colmena y su obtención de manera sólida se repitió tres veces:

1° muestra 275µg, 2° muestra 337µg, 3° muestra 410µg.

A cada una de las muestras se le agrego la misma cantidad de solución salina al 0.9 M de NaCl estéril, considerando una concentración del 100%.

El LDBC y M nos proporcionó dos cepas puras de *S. aureus* y *epidermidis*. Posteriormente se elaboraron cajas de petri con agar de sal y manitol para comprobar que sean los *Staphylococcus* al fermentar el manitol. Se preparó caldo nutritivo y se inocularon para obtener abundancia de estas dos bacterias. Consecutivamente elaboraron cajas de petri con agar Müller Hinton, se inocularon mediante la técnica de Macfarlán.

TECNICA DE MCFARLAND.

Se usan como referencia en suspensiones bacteriológicas para saber que el número de bacterias por mililitro, o más bien en UFC según una escala que va de 0.5 a 10. Estos estándares son creados al mezclar soluciones de cloruro de bario al 1% con ácido sulfúrico al 1% en volúmenes específicos, para asegurar la densidad correcta se puede controlar usando espectrofotómetros.

Los estándares pueden ser visualmente comparados con suspensiones de bacterias en salina estéril o en caldos. Si la suspensión es demasiado turbia, puede añadirse diluyente, y si no es lo suficiente turbia, se puede agregar más bacterias. La ventaja es que no es necesario incubar ni usar equipo especial para estimar el número de bacterias. La desventaja de este método es que no discrimina a las bacterias vivas de las muertas en la solución, por lo que se puede sobreestimar la población de bacterias.

Casos específicos en los que se usa es en el de antibiogramas o pruebas de sensibilidad, donde es necesario para estandarizar el método y se eviten falsos positivos o negativos.

ANTIBIOGRAMAS.

El antibiograma es la prueba microbiológica que se realiza para determinar la susceptibilidad (sensibilidad o resistencia) de una [bacteria](#) a un grupo de antibióticos. Las técnicas de antibiograma son las utilizadas en el laboratorio de microbiología para estudiar la actividad de los antimicrobianos frente a los microorganismos responsables de las infecciones.

Se considera como antimicrobiana cualquier sustancia con capacidad de matar o al menos de inhibir el crecimiento de los microorganismos y que sea susceptible de utilización como tratamiento en los pacientes. Pueden ser naturales, sintéticos o semisintéticos (modificación química de un compuesto natural).

El antibiograma tiene cuatro utilidades principales:

La utilidad básica del antibiograma es la instauración de un tratamiento antibiótico correcto al paciente. Es necesario conocer si el microorganismo responsable de la infección posee mecanismos que le confieran inmunidad frente a algún antibiótico para no incluirlo como terapia.

En cuanto al tratamiento el antibiograma no sólo es necesario en la instauración, también resulta útil en el seguimiento e incluso en la confirmación de tratamientos empíricos. En ocasiones la enfermedad infecciosa resulta grave y se comienza el tratamiento antes de conocer los datos de sensibilidad de la cepa. El antibiograma tiene que confirmar, o en su caso corregir el tratamiento.

En el antibiograma se utilizó *S. aureus* y *epidermidis* y se colocaron en sensidiscos de 0.5 cm de diámetro y a cada uno se le depositó 10 µl de Apitoxina con las concentraciones del 5 al 75% y de cinco en cinco. Los halos de inhibición del crecimiento bacteriano se midieron con una regla decimal transparente y con el apoyo de una lupa 4x. La incubación se llevó a cabo en estufas bacteriológicas a 37°C por 24hrs. Este procedimiento se repitió 2 veces.

ELABORACION DE LA CREMA CON APITOXINA:

Se utilizó cera de abeja y aceite mineral en una proporción de 2:1. La cera de abeja se somete a baño maría y posteriormente se agrega la unidad de aceite mineral, se mezcla hasta la disolución de la cera. Se deja enfriar a 37°C y se agrega la Apitoxina. Se utilizaron frascos con una capacidad de 50grs color ámbar.

RESULTADOS:

Figura 1.

PARAMETROS VOLUMETRICOS					LECTURAS											
No	Apitoxina en µl	concentración en 150 µl/%	Tubos Ependorff/sol'n salina al 0.9%	K/µl	<i>Staphylococcus aureus</i>											PROMEDIO
					MUESTRA 1				MUESTRA 2							
					PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA		
1	7.5	5	142.5	150	12	11	9	9	8	8	9	9	8	8	9.4	
2	10	10	140	150	18	15	12	11	9	10	9	10	9	9	12.0	
3	12.5	15	137.5	150	20	17	12	13	11	10	10	11	10	10	13.3	
4	15	20	135	150	10	12	8	9	10	10	9	10	8	7	9.3	
5	17.5	25	132.5	150	10	12	12	12	11	10	12	10	8	8	10.5	
6	20	30	130	150	12	14	12	11	10	11	11	10	8	9	10.8	
7	22.5	35	127.5	150	10	12	15	20	12	8	12	19	18	20	14.6	
8	25	40	125	150	12	8	13	20	10	12	8	20	18	18	13.9	
9	27.5	45	122.5	150	9	14	17	18	10	12	8	19	20	19	14.6	
10	30	50	120	150	12	14	11	12	10	11	10	14	10	10	11.6	
11	32.5	55	117.5	150	10	12	13	13	8	9	9	12	12	12	10.9	
12	35	60	115	150	20	17	15	16	9	8	8	11	10	11	12.7	
13	37.5	65	112.5	150	16	12	12	11	11	10	11	12	10	12	11.7	
14	40	70	110	150	15	12	10	11	11	11	11	11	12	13	11.7	
15	42.5	75	107.5	150	16	15	12	12	12	13	12	11	13	12	12.8	

Se realizaron 5 repeticiones con las diferentes concentraciones de Apitoxina.

La Figura 1, describe que las concentraciones utilizadas para *S. áureos* con el 20% de Apitoxina tuvieron el halo de inhibición más bajo que fue de 9.3mm, el 5% de 9.4mm y el 25% de 10.5mm; los halos de inhibición más altas lo exhibió la concentración de 35 y 45% de Apitoxina con 14.6mm, y el 40%; 13.9mm.

Figura 2.

PARAMETROS VOLUMETRICOS					LECTURAS										
No	Apitoxina en µl	concentración en 150 µl/%	Tubos Ependorff/sol'n salina al 0.9%	K/µl	<i>Staphylococcus epidermidis</i>										PROMEDIO
					MUESTRA 1				MUESTRA 2						
					PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	PRIMERA LECTURA	SEGUNDA LECTURA	
1	7.5	5	142.5	150	13	14	9	10	10	11	11	11	11	10	11.0
2	10	10	140	150	15	19	12	14	12	15	13	15	13	12	14.0
3	12.5	15	137.5	150	17	20	13	14	14	14	14	14	14	14	14.8
4	15	20	135	150	16	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12.3
5	17.5	25	132.5	150	7	12	10	11	11	11	11	11	11	11	10.6
6	20	30	130	150	10	10	12	12	12	12	12	12	12	12	11.6
7	22.5	35	127.5	150	10	10	12	10	8	10	12	11	12	17	11.2
8	25	40	125	150	22	10	10	12	6	10	12	12	11	11	11.6
9	27.5	45	122.5	150	8	8	10	12	10	6	8	10	10	13	9.5
10	30	50	120	150	10	12	10	10	10	11	11	14	16	16	12.0
11	32.5	55	117.5	150	12	14	13	13	18	10	12	13	10	10	12.5
12	35	60	115	150	16	15	13	13	15	12	12	13	15	15	13.9
13	37.5	65	112.5	150	11	12	20	21	11	12	10	12	14	12	13.5
14	40	70	110	150	11	12	24	22	11	12	11	11	11	11	13.6
15	42.5	75	107.5	150	11	12	23	21	11	12	10	11	13	10	13.4

En la Figura 2, Para *S. epidermidis* los halos de inhibición más bajos fueron para las concentraciones de Apitoxina más elevadas; 75%: 13.4mm, 65%: 13.5mm, 70%: 13.6mm; y los halos e inhibición más altos fueron para las concentraciones de Apitoxina más bajas; 10%: 14.5mm, 15%: 15.3mm.

En la Figura 1, se observa que las concentraciones de Apitoxina más bajas presentan los halos de inhibición más bajas tanto para *S. aureus* como *S. epidermidis*.

DISCUSION

Las contraindicaciones para el uso de la Apitoxina es para pacientes que presentan: cardiopatías descompensadas, diabéticos crónicos, hemofílicos, con insuficiencia renal y embarazadas (Tubey, N., 1994)

El veneno de abeja tiene la propiedad de liberar el 50% de la histamina tisular; de ahí su acción tan similar a este compuesto normal sanguíneo. La neurotoxina es semejante en su acción a la de muchos otros venenos del mismo tipo. Los doctores Arndt y Schulz sostuvieron lo siguiente sobre una neurotoxina:

- 1) Que los organismos enfermos son más sensibles que los organismos sanos.
- 2) Que pequeñas dosis de veneno tienen acción estimulante; mientras que dosis elevadas tienen una acción paralizante. Además, se observa en general, que hay numerosas toxinas que administradas en dosis cuidadosamente graduadas producen un efecto sedante sobre los centros nerviosos y actúan como un tónico físico-mental. (Fundesbiol, 2004).

La piel constituye el 16% del peso del cuerpo. Por su carácter de cobertura/envoltura externa corporal está especialmente expuesta a traumatismos (caídas, heridas, tóxicos) y a diversas infecciones. Las infecciones, en gran mayoría, son de leve a moderada intensidad y en forma excepcional son severas. Generalmente, son causadas por un solo germen; un ejemplo es la erisipela, infección que se produce a nivel de la dermis superficial, cuyo agente principal es el estreptococo grupo A. La mayoría de las infecciones es manejada en forma ambulatoria y afecta tanto la epidermis como las dermis superficial y profunda. Existen otras infecciones de la piel, producidas por *S. aureus* y *epidermidis* (Estafilococos gram positivos), (Maschwitz, 1971) (Nabil et al., 1998).

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario más estudios al respecto, para contribuir al mejoramiento de la calidad de vida para aquellas personas que presentan infecciones en la piel causadas por bacterias *S. aureus* y *epidermidis* y para evitar el uso de la Apitoxina en aquellas personas que son susceptibles.

CONCLUSIONES:

- 1.- El uso de la Apitoxina demostró su efecto antimicrobiano sin importar la concentración mínima y máxima.

2.- En los halos de inhibición del desarrollo bacteriano más bajos lo obtuvieron las concentraciones de Apitoxina más altas y viceversa.

3.- Se elaboró un producto entablé (tisular) usando las concentraciones de cera de abeja y aceite mineral a una concentración de 2:1 y con el 0.001 mcg de Apitoxina.

4.- El ungüento de cera de abeja con apitoxina, se espera que sea una solución para la eliminación de la carga bacteriana (*Staphylococcus áureos* y *epidermidis*) en heridas, escoriaciones, quemaduras y cirugías abiertas.

5.- Se hacen necesarias más investigaciones al respecto, para fortalecer el conocimiento científico en el tratamiento de infecciones cutáneas.

BIBLIOGRAFIA:

Asís M., 2007. Apiterapia 101 para todos. American Apitherapy Society. Año 2, vol. 10, 112-117.

Guzmán N. Ernesto., 2011. "Colonización, impacto y control de las abejas melíferas africanizadas en México". Universidad Autónoma de México.

Machado-Allison, A y Rodríguez-Acosta, A., 2005. Animales Venenosos y Ponzofiosos de Venezuela. 2º Edición revisada, Ediciones del CDCH de la UCV.

Maschwitz, UW; Kloft, W., 1971. In venomous animals and their venoms. Vol. III, chapter 44. (W Bucherl and EE. Buckley, Eds) New York: pp. 74 – 81. Academic Press.

Nabil. Z.I.; Hussein AA; Zalat, S.M. and Rakha MKH, 1998. Mechanism of action of honey bee (*Apis Melífera*) venoms of different types of muscles. Human Experimental Toxicology. Volumen 17 N° 3. P.p. 185 - 190.

Rodríguez-Acosta, A., Vega, J., Finol, H.J., Pulido-Méndez, M., 2003. Ultra structural Iterations in cortex of adrenal gland caused by the toxic effect of bee (*Apis Melífera*) venom. J.Sub.Cytol.Pathol. 35(3):309-314.

Rodríguez-Acosta, A., Peña, L., Pulido-Méndez, M and Finol, H.J. Cellular., 2004. "And subcellular changes in muscle, neuromuscular junctions and nerves caused by bee (*Apis Melífera*) venom". J.Sub.Cytol.Pathol. 36(1):91-96.

Schmidt, 1992, the Hive and the Honey Bee. Hamilton IL. Dadant and Sons; 21 – 36; 66- 124.

Vidal, Eiava, 2012. "Historia de la apicultura en México". Expresiones Veterinarias, año 12 vol. 12. 233-246. México.

King TP, Valentine MD., 1987. Allergens of hymenopteran venoms. Clin Rev Allergy. 5(2):137-48.

Valentine, M. 1984, Insect venom allergy, diagnosis and treatment. The journal of allergy and clinical immunology. 73 (3): 229:234.

<http://www.botanical-online.com/apiterapia.htm>

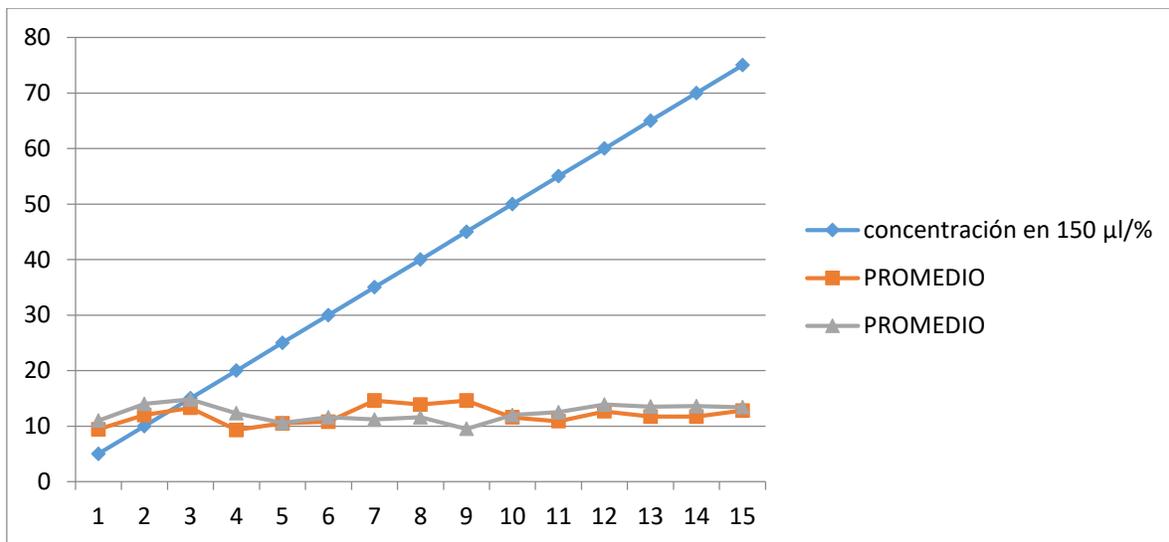
<http://www.apiterapiavalencia.com/apitoxina.htm>

<http://www.fundesbiol.org.ar/artr.htm>

<http://www.apiterapia.com.ec/portal/apiterapia/apitoxina>

ANEXOS:

Grafica No. 1



CAPÍTULO 8

Aplicación de microdosis de apitoxina de *Apis mellifera* para la restitución celular ocasionada por acné en los alumnos del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA).

Álvarez Barajas Sergio¹, Flores Torales Edgardo¹, Viveros Paredes Juan Manuel², Bizarro Martín Isaac Alejandro³, Alberto Picasso Contreras³, Sánchez Estrada José Antonio³, Pérez Robles Ricardo³, Arredondo Chávez Haniza Jennifer⁴, Ochoa Silva Victor Manuel⁵.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Departamento de Farmacobiología CUCEI²; Licenciatura en Biología³, Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnista⁴, Invitado Externo⁵. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Es el veneno de abeja (en adelante llamado Apitoxina), uno de los 7 recursos que procesan las *Apis melíferas*, está formado por una serie de proteínas, vitaminas, sales minerales y sobre todo ácido hialurónico. Esta sustancia se encuentra de manera natural en nuestro organismo, pertenece al colágeno que se encuentra en nuestra piel. Ayuda a mantenerla hidratada, reteniendo el agua en la epidermis. Sin embargo, debido al paso de los años, la presencia de esta sustancia va disminuyendo considerablemente, perdiendo firmeza y volumen. En gran parte gracias a esta característica, es por lo que el ácido hialurónico se ha convertido en uno de los ingredientes estrella para cremas y tratamientos anti-edad. La extracción de la apitoxina se realiza mediante el uso del aguijón de la abeja, punzando el rostro entre 50 a 100 veces, inyectando de esta manera natural microdosis de apitoxina. Además de aportar hidratación a la piel, rellenará las pequeñas arrugas y líneas de expresión que existan. En general, dará un aspecto más terso al rostro. Una de las enfermedades más investigadas relacionadas al rostro es sin duda el acné, (*acne vulgaris*), es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que involucra las unidades pilosebáceas (folículo piloso y glándulas sebáceas), caracterizada por la formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y cicatrices, que aparecen principalmente en la cara y parte superior del tronco. De acuerdo al análisis de varianza nos indica que el tratamiento basado en la aplicación de apitoxina en el rostro aporta la restitución celular manteniendo el rostro con sus cualidades externas deseables.

Palabras claves: apis, apitoxina, acné.

Abstract

It is the bee venom (henceforth called Apitoxina), one of the 7 resources that process the Honey Apis, it is formed by a series of proteins, vitamins, mineral salts and especially hyaluronic acid. This substance is found naturally in our body, belongs to the collagen that is in our skin. Helps keep it hydrated, retaining water in the epidermis. However, due to the passage of time, the presence of this substance decreases considerably, losing firmness and volume. Largely thanks to this feature, It is why hyaluronic acid has become one of the star ingredients for creams and anti-aging treatments. The extraction of the apitoxin is done by using the sting of the bee, puncturing the face between 50 to 100 times, injecting in this way natural microdosis of apitoxin. In addition to providing hydration to the skin, it will fill small wrinkles and fine lines that exist. In general, it will give a smoother appearance to the face. One of the most researched diseases related to the face is undoubtedly acne, (acne vulgaris), is a chronic inflammatory disease of the skin that involves the pilosebaceous units (hair follicle and sebaceous glands), characterized by the formation of comedones, papules, pustules , nodules and scars, which appear mainly on the face and upper part of the trunk. According to the analysis of variance, it indicates that the treatment based on the application of apitoxin on the face provides cellular restitution while maintaining the face with its desirable external qualities.

Keywords: apis, apitoxin, acne.

INTRODUCCIÓN

La apitoxina (del latín Apis: abeja y toxikon: veneno) se produce en el abdomen de las abejas obreras, tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y es un estimulante de la circulación sanguínea. La apitoxina actúa como anestesia local y estimula las glándulas suprarrenales, encargadas de la producción de cortisona, la que tiene propiedades antirreumáticas. El potencial de la apitoxina puede validarse desde distintos tipos de acción, se ha reportado en la literatura el marcado efecto estimulante del sistema inmunológico, que se manifiesta en la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B además de reducir el contenido de proteína en el plasma sanguíneo por la variación de la permeabilidad de los vasos; durante el tratamiento de enfermedades no se forman anticuerpos contra el apitoxina de abejas y por ello el organismo humano no se acostumbra a éste: las picaduras repetidas o las inyecciones de la apitoxina en el organismo son

cada vez más efectivas. Está comprobado que a medida que aumenta la edad, menor es la resistencia. La terapia con apitoxina no produce ningún efecto colateral adverso, no importa cuánto tiempo se haya usado. Es segura, efectiva y cuesta poco. Se pueden aplicar directamente las abejas al paciente para que lo piquen en la parte afectada del cuerpo. El veneno de abejas corresponde a una mezcla compleja de compuestos químicos con actividad citotóxica como las fosfolipasa A, un polipéptido del tipo melitina y el péptido apamina entre otros. La fosfolipasa A es el alérgeno principal, que junto a la melitina representan en su conjunto el 75 % de los componentes. Se ha observado que hay individuos que presentan inmunidad a la apitoxina y que no reaccionan ante las aguijoneadas, es el caso opuesto a los alérgicos, cuya sensibilidad los hace sobre-reacciones a la apitoxina, de los mismos componentes esta es la reacción fisiológica de algunos: APAMINA: Polipéptido básico de PM 2038 de acción neurotóxica. En el veneno entero actúa como vasomotor, incrementando discretamente la permeabilidad de los vasos. MELITINA: Polipéptido BÁSICO DE PM 2840 de acción hemolítica, en el veneno entero solo ejerce acción vasomotora, moderada acción antibacteriana y anti fúngica. HIALUROANIDASA: PM=38000 Enzima que participa en la hidrólisis del ácido hialurónico de los tejidos. Confiere permeabilidad a los vasos HISTAMINA: Participa como vasodilatador de los vasos sanguíneos. FOSFATASA A2: Enzima de PM 19000 de acción citolítica en cantidades apropiadas, por ataque a los fosfolípidos de las membranas celulares, con producción de liso fosfolípidos. Posee actividad bacteriana y antivírica. FOSFOLIPASA B: Acción similar al anterior MCM: Péptido de PM 2593 lisa a los mastocitos, selectivamente incrementa la permeabilidad capilar. MINIMINA: Péptido básico de PM 6000 acción parecida a la de la fosfolipasa(De Felice & Padin, 2012).

Se puede definir al acné como a una enfermedad inflamatoria de etiología multifactorial que afecta la unidad pilo sebácea con la intervención del *Propionibacteriumacnes* y otras bacterias. Su patogenia aún no queda del todo definida, pero el conocimiento de los distintos factores que intervienen en la misma ha permitido desarrollar nuevas medidas terapéuticas específicas. En la patogenia

del acné es importante considerar cuatro factores básicos; 1. Aumento de la secreción sebácea. 2. Hiperqueratosis ductal con obstrucción del folículo pilo sebáceo. 3. Colonización bacteriana por *P. acnes*. 4. Inflamación secundaria. La lesión inicial, el micro comedón, es el resultado de la obstrucción de los folículos sebáceos por un exceso de sebo junto con células epiteliales descamadas procedentes de la pared folicular (hiperqueratosis ductal). Estos dos factores causan lesiones no inflamatorias como los comedones abiertos (puntos negros o barrillos) y los micros quistes o comedones cerrados. Una bacteria anaerobia, el *P. acnes*, prolifera con facilidad en este ambiente y provoca la aparición de mediadores de la inflamación. Existen algunas evidencias que confirman una cierta predisposición genética en la aparición del acné. Existen también factores raciales ya que, por ejemplo, la raza negra tiene más tendencia a padecerlo. Factores fisiológicos como el ciclo menstrual y el embarazo pueden así mismo influir en su aparición. La impresión popular que algunos alimentos pueden provocar lesiones de acné no ha podido ser nunca demostrada científicamente: ni el chocolate, ni los frutos secos, ni los embutidos, así como tampoco el contenido calórico de la dieta, el yodo o el flúor se han demostrado importantes en la patogenia del acné. El clima resulta también un factor controvertido: si bien la mayoría de los pacientes mejoran durante el verano, otros pueden empeorar para padecer el llamado acné Solaris o aestivalis. El estrés juega también un papel importante, y el uso de cosméticos que no sean elaborados como «libres de grasa», pueden hacer persistir el acné en pacientes postadolescentes y hacer fracasar cualquier aproximación terapéutica en la que no se tenga en cuenta este factor. En el acné iatrogénico, los corticoides, algunos antidepresivos tricíclicos, fenilhidantoínas y litio, así como los derivados de la vitamina B, pueden estar implicados (Grimalt, 2007).

Desde la antigüedad se han utilizado los derivados de la colmena (miel, propóleos, apitoxina, cera de abejas), para el tratamiento de ciertos padecimientos. Con el transcurrir del tiempo, se han llevado a cabo muchas investigaciones científicas en las que se han tomado en cuenta las propiedades físicas, químicas y terapéuticas de los derivados de la colmena. Uno de los derivados que ha tenido mucha

investigación en la apiterapia, es la apitoxina (veneno que producen las abejas), debido a sus múltiples propiedades farmacológicas. Los ganglios nerviosos que forman parte de la cadena abdominal, actúan de manera que el veneno sigue penetrando en la piel de la víctima, aunque la abeja muere, esto sucede inmediatamente después de separarse del picado. La apitoxina es un líquido transparente, con olor a miel acentuado y de sabor amargo, el cual posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y estimulantes de la circulación sanguínea, Este veneno se utiliza para aliviar padecimientos como: artritis, ciática, osteoartritis, eccema, y otras. En muchas ocasiones la apiterapia aplica el veneno de las abejas, provocando la picadura directa de cierto número de abejas y/o inyectando la apitoxina obtenida de los aguijones(Cea de Amaya, 2012).

Además del tratamiento de enfermedades con apitoxiterapia, el veneno de la abeja se puede obtener directamente del insecto mediante una picadura controlada, mecanismo conocido como apipuntura. “Picamos al paciente directamente en distintas partes del cuerpo según los 12 pares craneales, estimulando con el veneno de abeja esos puntos como si fuera acupuntura. Si la acupuntura da resultados, da mucho mejores resultados con el veneno de abeja”, comentó. Sin embargo, el tipo de tratamiento a seguir estará determinado según la enfermedad.(Sergio, 2016).

El producto de la colmena más exótico es el veneno de abeja. El uso terapéutico principalmente de apitoxina se ha utilizado en muchas culturas durante siglos. En particular los países orientales, han utilizado la capacidad curativa de veneno de abeja, de hecho las grandes clínicas dedicadas exclusivamente a la Apiterapia son comunes en Asia, su popularidad se extiende desde Europa hasta América. La apiterapia es un ejemplo clásico de los principios homeopáticos, que establece que una sustancia que produce los síntomas de una enfermedad es una cura para dicha enfermedad, enfermedad reumáticas producen hinchazón, dolor e inflamación; la picadura de abeja produce los mismos síntomas, la picadura estimula el sistema inmune para aliviar la inflamación causada por el veneno de abeja, mientras que alivia los síntomas de la enfermedad reumática al mismo tiempo. La apiterapia

estimula el sistema inmune a través del hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Este efecto terapéutico estimula el sistema inmune en lugar de suprimirlo.(Intitute Of Integrative Chi Kung, 2016)

Encontraron que la apitoxina provocó un cambio en la pared celular, generando una alteración en la estructura de la bacteria, y por lo tanto muerte celular. Teniendo en cuenta los resultados in vivo, se realizó un análisis con personas entre los 12 y 35 años de edad. Los participantes usaron un producto cosmético con apitoxina dos veces al día por dos semanas. Los investigadores observaron que las personas que usaron el cosmético con apitoxina experimentaron una disminución significativa del 57.7% en los niveles de acné, mientras que los participantes que usaron el producto sin la toxina solo presentaron una disminución del 4.7%. Por lo tanto, el veneno de las abejas podría ser implementado en la industria cosmética como tratamiento contra el acné(Bentacur, 2014).

OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar que la apitoxina tiene efecto en la restitución celular ocasionada por el acné en alumnos de CUCBA.

Objetivos Específicos

Dar a conocer un tratamiento alternativo, natural, sin repercusiones para la salud del paciente.

Disminuir el problema de acné en jóvenes del CUCBA.

METODOLOGÍA

Este estudio se llevó acabo, en la oficina-consultorio del Maestro Sergio Álvarez Barajas del Departamento de Biología Celular y Molecular, las abejas se obtuvieron

del Apiario perteneciente al mismo Departamento del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y agropecuarias CUCBA.

La población a evaluar fue de 22 estudiantes con la enfermedad de acné perteneciente al centro universitario. Del 8 de Febrero al 18 de mayo del 2018 se llevaron a cabo las 12 sesiones de apipuntura para cada alumna y alumno participante, siendo un tratamiento cada semana, aplicando de 50 a 100 punciones con el aguijón de la abeja inyectando microdosis de apitoxina en rostro. A cada estudiante participante se le realizó la “prueba de tolerancia a la apitoxina”, usando un aguijón completo de *Apis mellifera*, en el túnel carpiano de la mano izquierda. El sitio de aplicación obedece a la posición del corazón. Para el progreso del tratamiento se usaron los siguientes valores; 0 Para poco efecto, 1 Para medio efecto y 2 para mucho efecto; se utilizó la prueba estadística para valores cualitativos “ANOVA”. Se usó un formato para obtener los datos generales del estudiante participante y vaciar los datos de los avances del tratamiento.

RESULTADOS

Participaron 12 mujeres y 10 hombres.

Grafica No. 1

Genero	Número
Mujeres	12
Hombres	10

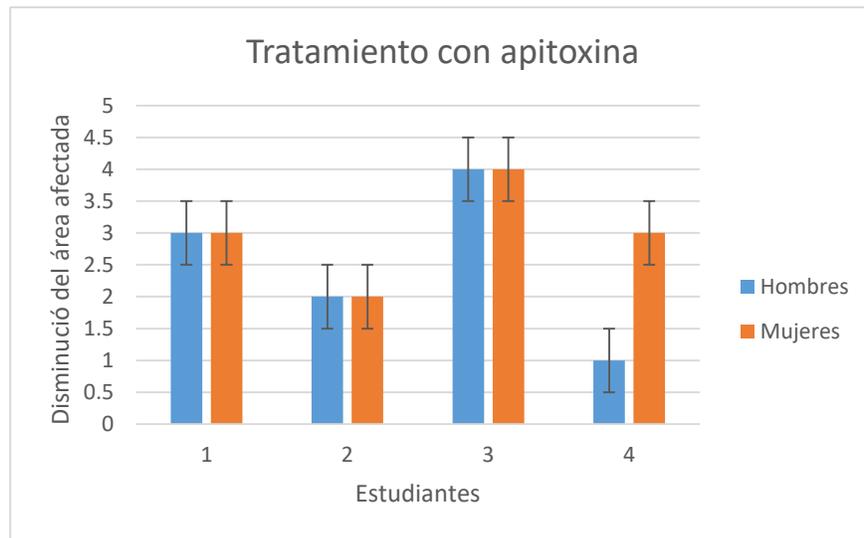
Se realizó la prueba de ANOVA para observar la significancia del género con respecto a los resultados de avances en la disminución del acné:

1 = Menor al 20 % 2 = 30% 3 = 50% 4 = Mayor al 51%

En la Grafica No. 2 se observa que 12 estudiantes participantes mostraron avances significativos en un 50 % o más en la disminución de la manifestación del

acné. Siendo 7 mujeres y 5 hombres; 10 estudiantes obtuvieron menor avance en la disminución del acné, 5 mujeres y 5 hombres.

Grafica No. 2



En la Grafica No. 3 se observa que no hubo significancia entre los avances de mejoría entre mujeres y hombres.

Grafica No. 3

Variable: Porcentaje de acné	
Ho: AB = 0	NO hay interacción
Ho: AB = 0	
Ho: μ Apitoxina = μ Farmacos	
Ho: μ Hombres = μ Mujeres	

En la Grafica 4, se muestra el análisis de varianza, donde nos indica que si existe interacción entre el uso de la apitoxina con el porcentaje de avance del tratamiento con un 8.82 contra la nula interacción con el género.

Grafica No. 4

ANÁLISIS DE VARIANZA						
OV	SC	GL	CM	F calculada	P	F tablas
Muestra	1	1	1	1.411764706	0.25774808	4.74722534
Columnas	6.25	1	6.25	8.823529412	0.01169157	4.74722534
Interacción	0	1	0	0	1	4.74722534
Dentro del grupo	8.5	12	0.708333333			
Total	15.75	15				

INTERACCIÓN
Tratamiento: $8.82 > 4.74$ SI hay interacción
Sexo: $1.41 < 4.74$ NO hay interacción

DISCUSIÓN

No existen datos comparativos a nivel internacional y nacional con respecto al uso del aguijón de la abeja *Apis mellífera*, y la aplicación de microdosis de apitoxina en el rostro de personas. Por lo tanto se hace necesario hacer este tipo de investigaciones.

CONCLUSIÓN

Es un evidente avance significativo en la restitución celular, del colágeno y la hidratación de la piel por la aplicación de las microdosis de apitoxina en el rostro de los estudiantes participantes.

El ácido hialurónico es el componente de la apitoxina que contiene las propiedades naturales contra la pérdida de volumen y las arrugas del rostro.

Se destaca mejora en la tersura y luminosidad de la piel, corrigiendo los primeros signos del envejecimiento cutáneo y manteniendo la piel joven de forma duradera y corrigiendo los efectos de la enfermedad del acné.

En los tratamientos anti-edad y contra el acné cuenta con dos funciones el ácido hialurónico:

1. Externas: es una terapia no invasiva en la que se utiliza apitoxina. Se puede aplicar mediante masajes faciales. El resultado de este tipo de tratamiento es una mejora notable del aspecto y la tersura de la piel.

2. Internas: es una terapia especializada en aplicar este componente desde el interior de nuestro cutis, usando microdosis de apitoxina con el agujijón de la abeja.

BIBLIOGRAFIA

Álvarez. S., 2016. Los usos terapéuticos del veneno de abeja. Entrevista de Radio. (M. Montserrat, Entrevistador) Radio Universidad de Guadalajara. México.

Asís, M., 2005. *Propóleo, el oro púrpura de las abejas*. Madrid: Tolosa (Lizardi, 2, 20400 Tolosa, Guipúzcoa): L.M. Intza Igartua.

Bentacur, A., 2014. El veneno de la abeja como tratamiento. *La Tekhné*, 4. Cea de Amaya, R., 2012. *Apitoxina: una alternativa natural en medicamentos*. El Salvador: DICA inventa.

Consejo De Salubridad General. (2009). *Diagnostico y Tratamiento del Acne*. DF: CENETEC.

De Felice, L., & Padin, J., 2012. *APITOXINA; Su Preparado, Especificaciones y Farmacología*. Desde Santiago del Estero: ARGENTINAS & AMERICANAS.

Grimalt, R. (2007). *Acne*. Madrid: Protocolos de la AEP.

Institute Of Integrative Chi Kung., 2016. *APITERAPIA INTEGRADA*. Costa Rica: WORLDWIDE.

Morales, T., & Ocampo, J., 2009. Acne; Panorama General y Terapéutico Actual. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 4-7.

Peñaloza, J. (2003). El acné. *Fac. Med. UNAM*, 138-142.

Rodriguez, A., & Constante, N. (2 de Junio de 2014). *Evaluación del efecto antibacteriano del veneno de abeja Apis mellifera contra la bacteria del Acne*. Obtenido de <http://proyectoabejasacne.blogspot.mx/>

Santamaria, V., & Valdes, R., 2007. Acne juvenil inflamatorio. Evaluacion de la calidad de vida con la encuesta SF-36. *Cent Dermatol Pascua*, 3-5.

ANEXO

Fotografias tomadas por: Esli Flores Garza Stone
Esudiantes de la Licenciatura en Biología.







CAPÍTULO 9

APLICACIÓN DE MICRODOSIS E INYECCIONES DE APITOXINA DE *Apis mellifera* PARA LA DISMINUCIÓN EN LA INFLAMACIÓN DE LAS VÁRICES.

Álvarez Barajas Sergio¹, Arredondo Chávez Haniza Jennifer², Castillo Sanz Ana Laura², Acosta Toledo Karina I. ³, Acosta Toledo Karina³, Gutiérrez Vázquez Alina³, Palacios González Ahtziri S. ³, Valencia Beltrán Christian³

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura en Medicina Veterinaria²; Licenciatura en Biología³, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.
sergio.alvarez@academicos.udg.mx

INTRODUCCIÓN

La apitoxina es veneno de abejas, que se produce en el abdomen de las abejas por dos pares de glándulas, una de naturaleza ácida y otra alcalina. La apiterapia es un sistema terapéutico que se basa en el uso de los productos de la colmena como la miel, polen, jalea real, propóleos, cera y apitoxina. La apitoxina debe ser utilizada en dosis pequeñas y supervisadas por un especialista (Selfa, J. 2006).

La apitoxina tiene múltiples efectos terapéuticos como lo son antiinflamatoria, analgésica, antiaritmica, cardiotónica, vasomotora, hipotensora, fibrinolítica, antiagregante plaquetario, erítropoyética, inmunoactivante, radioprotectora, antibiótica, antiviral, antitumoral). Estos efectos terapéuticos le son dados gracias a sus compuestos que son las enzimas, polipéptidos, componentes no péptidos de bajo peso molecular y otros compuestos moleculares en muy pequeñas cantidades. Los efectos del veneno en el organismo son múltiples, estos son solo algunos: Dilata los vasos capilares, acelera e intensifica la circulación, posee efecto anestésico local, mejora el funcionamiento del hígado, mejora la actividad del cerebro, disminuye la colesterolina, aumenta la eliminación de toxinas acumuladas, es un activo agente inmunizante, mejora la conducción de los impulsos de la fibra nerviosa y disminuye la desmielinización. Hay dos corrientes en la utilización de la apitoxina,

los que prefieren la picadura clásica de las abejas y los que prefieren los inyectables. Los que prefieren la picadura directa de la abeja, pueden utilizar el método de la apipuntura, que consiste en aplicar con el mismo aguijón hasta 7 micro picaduras en los puntos de acupuntura o en las zonas de dolor, eliminando el miedo o el estrés que produce el dolor de la picadura directa. Así el veneno de la abeja se transforma en un tónico general, que aumenta la energía del sujeto que se somete a picaduras de forma controlada y voluntaria (Albino, M. J., 2013).

Varices

Los vasos sanguíneos encargados de transportar la sangre desde los tejidos hasta el corazón, son comúnmente conocidos como venas. El corazón marca el inicio del recorrido, bombeando sangre hasta los pulmones para atrapar oxígeno y bombearlo al cuerpo a través de las arterias. Luego de pasar por las arterias, la sangre llega a los capilares (vasos sanguíneos diminutos), donde los tejidos reciben el oxígeno. Por último, la sangre regresa al corazón por medio de las venas para recolectar más oxígeno y continuar el ciclo. Dentro de las venas, se encuentran unas válvulas que regulan la circulación de la sangre. Éstas se abren para dejar pasarla y se cierran para que no regrese, generando así un carril de una sola dirección. Cuando las válvulas de las venas se debilitan o lesionan, la sangre, se puede acumular en las venas o devolverse, provocando que se inflamen. A esto se le llama várices.

La OMS, define a las várices como venas superficiales, dilatadas anormalmente, que pueden ser circunscriptas o segmentarias, e incluye a las telangiectasias diminutas, así como las dilataciones amplias de los troncos venosos principales del sistema venoso superficial. Las venas varicosas se pueden ver bajo la piel, presentándose de color rojo o azul. Las piernas son las extremidades en donde aparecen generalmente, sin embargo, pueden estar presentes en otras partes del cuerpo. (Canata E.H., 2001).

Las várices pueden ser acompañadas de sintomatología como el dolor, coágulos de sangre e incluso úlceras de piel.

Entre los muchos factores que pueden aumentar el riesgo de presentar várices están el embarazo, la genética, el sobrepeso, la obesidad, el estar de pie durante largos periodos, la falta de movimiento, etc.

También se puede definir a las várices como la Insuficiencia Venosa Crónica (IVC). Los síntomas que se asocian con esta enfermedad son estéticos, pesadez en las piernas, sensación de hinchazón en las piernas que empeoran con el calor o el frío, dolor local, cansancio, calambres o debilidad.

Tratamiento de las várices

Según el National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) Los objetivos de cualquier tratamiento son el de aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones y mejorar el aspecto físico del paciente. Las várices se pueden tratar de diferentes maneras, ya sea con cambios en el estilo de vida -si el paciente presenta poca sintomatología- o con procedimientos médicos -si los síntomas son más graves, como dolor, coágulos de sangre o úlceras.

Entre los cambios en el estilo de vida están

- Evitar estar de pie o sentado por mucho tiempo, sin descansar.
- Realizar actividades físicas.
- Evitar ropa ajustada.
- Adelgazar en caso de sobrepeso u obesidad.
- El uso de zapatos de tacón deberá ser disminuido.
- Utilizar medias de compresión para que la sangre no se acumule.

Las várices pueden presentar complicaciones que lleven a lesiones aún más preocupantes, como la tromboflebitis, que es producida por una trombosis superficial; las lesiones tróficas pueden ser desde atrofas cutáneas, hiperpigmentación, hasta úlceras; y las varicorragias, que se presentan debido a la

atrofia cutánea que produce disminución del grosor de la piel de la variz y que se aúna a la fragilidad de la pared venosa.

Las várices suelen ser infravaloradas como un problema de salud pública.

Las várices se pueden presentar como las conocidas arañitas o venas superficiales de color más oscuro del habitual, hasta las venas más profundas con un edema que puede desencadenar problemas dermatológicos como las úlceras.

Tipos de várices:

Grado I. En esta etapa las várices se ven en algunos sitios a través de la piel, las venas son finas de color violáceo. Por lo regular, son únicamente un problema estético y en algunas ocasiones puede producir sensación de pesadez y cansancio en las piernas.

Grado II. Las venas se van haciendo más visible y empiezan a notarse los primeros síntomas como: pesadez y cansancio en las piernas, dolor, calambres, hormigueos, sensación de calor o picores y escozores.

Grado III. En esta etapa las venas están más dilatadas, los síntomas van aumentando progresivamente y aparecen la hinchazón, edemas y cambios de coloración en la piel.

Grado IV En la piel aparecen zonas eccematosas y úlceras, estas úlceras son difíciles de tratar y tienen el riesgo de infectarse con facilidad.

OBJETIVOS

Objetivo General

Demostrar que la apitoxina es un coadyuvante en la disminución de las varices.

Objetivo específico

Aplicar microdosis de apitoxina mediante punciones con el aguijón de abeja.

Administrar inyección intramuscular con apitoxina.

HIPÓTESIS

La alternativa natural médica del tratamiento con apitoxina de la *Apis mellifera* en pacientes que presentan várices en las extremidades bajas, es efectiva en la disminución del tamaño de las varices.

JUSTIFICACIÓN

La apitoxina es un método alternativo, natural y eficaz para disminuirlas e incluso eliminarlas las varices. Esto debido a sus compuestos y los múltiples efectos que tiene en el organismo. Por lo mencionado anteriormente las varices son un problema de salud pública, hay múltiples factores para padecerlas y gran parte de las mujeres llega a presentarlas. Por lo tanto se hace necesario este tipo de investigaciones para aportar el conocimiento nuevo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad las personas se preocupan cada vez más por su apariencia y su salud, Uno de los problemas más visibles en la población a nivel mundial son las venas varicosas, mismas que se pueden presentar en ambos sexos y distintas edades. Estas además de causar incomodidad, dolor e hinchazón, representan un problema de salud pública y de inseguridad en las personas que las padecen.

Según la secretaria de salud Mexicana entre el 70% y 80% de la población adulta padece de esta situación. En las mujeres la patología es más común a menor edad, es decir, entre los 30 y 40 años y se asocia principalmente al sobrepeso y al

embarazo; en los hombres se pueden presentar entre los 40 y 50 años, esto se atribuye a las cargas pesadas, el sobrepeso y el sedentarismo, además de esto pueden tener origen génico o debido al envejecimiento del cuerpo humano.

No obstante es posible encontrar varices en niños y adolescentes, mayor mente atribuido al ritmo de vida que llevan. Eber Cataño indica que el riesgo de que un adolescente desarrolle varices supera el 90 % de probabilidad si ambos padres las padecen; un 50% si uno de los padres es quien lo sufre, y entre 5 y 10% si ninguno de los dos presenta esta enfermedad.

Es importante recalcar que el mal tratamiento de esta enfermedad puede ser perjudicial para la salud de los individuos, ya que se pueden llegar a presentar complicaciones como: cambios en la textura y apariencia de la piel, úlceras varicosas, hemorragias, flebitis superficial, infecciones, trombosis de las venas, embolismo pulmonar y en el peor de los casos con la muerte. Cada año mueren cerca de 50 mil personas en México por embolismo pulmonar asegura Carmen Lira Saade directora del jornada.

Frente a este problema cabe destacar que los individuos que padecen pueden presentar también, problemas relacionados con enfermedades cardio-vasculares y/o problemas en el corazón, además de problemas relacionados con la autoestima debido a la apariencia y el color que se genera en las zonas afectadas.

Por lo anterior dicho recalco la importancia de este problema, debido al incremento inminente que ha presentado y a las miles de vidas que ha terminado en los últimos años.

METODOLOGÍA

El presente protocolo lo realizaron estudiantes de la asignatura de Metodología de Investigación en las Ciencias Biológicas perteneciente a la Licenciatura en Biología, en el edificio C, aula 010, del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias (CUCBA) y con el apoyo del Centro Multidisciplinario de Ecotecnias del mismo CUCBA con el aporte de abejas (*Apis mellifera*) y de ampollitas con apitoxina.

Se programó una sesión informativa en donde asistieron 44 personas pertenecientes al CUCBA y 3 familiares relacionadas con trabajadores del Centro Universitario. Terminada la sesión informativa y después de realizar observaciones de los tipos de las diferentes varices de los posibles participantes en este proyecto de investigación, solo 3 personas fueron candidatos al tratamiento.

Se programaron 11 sesiones. Una sesión por semana y en día jueves. La técnica utilizada para la aplicación de apitoxina fue de "Apipuntura"; esto significa que el veneno de abeja se aplicara de manera subcutánea y linfática; se selecciona una abeja adulta con 49 o 50 días de vida, se sujeta con una pinza de punta fina, se posiciona en un área con varices del paciente, se provoca la picadura de la abeja, se encaja el aguijón en la piel (con una profundidad de 2 a 3 mm (milímetros), se retira la abeja, y de manera inmediata se sujeta el aguijón y se inicia la punción de la apitoxina (microdosis), siguiendo las vena y donde se presenta las varices, realizando de 50 a 60 punciones con aguijón, repitiendo esta técnica tantas varices sea necesario, dependiendo de la cantidad de varices presentes en el paciente. Al término de las punciones, se aplicó 3 picaduras de abejas en cada uno de los glúteos izquierdo y derecho. Esta parte del tratamiento es para mejorar la circulación de las extremidades inferiores, posteriormente a esta primera semana y a las siguientes 10 semanas o sesiones se aplicaron con jeringa y con 100 microlitros de apitoxina con la técnica subcutánea.

DISCUSIÓN

No existen artículos científicos relacionados al tema de investigación expuesto en el actual proyecto.

RESULTADOS

Paciente No. 1, Femenina, Edad 40 años; Personal administrativo del CUCBA; Diagnostico: Venas varicosas.



Paciente No. 2, Masculino, Edad 51 años; Persona no perteneciente al CUCBA;
Diagnostico: Venas varicosas reventadas en las 2 piernas.



Paciente No. 3, Femenina, Edad 65 años; Persona no perteneciente al CUCBA;
Diagnostico: Venas varicosas reventadas en las 2 piernas.



CONCLUSIÓN

1. Los 3 pacientes fueron sometidos con aplicaciones con picaduras de abejas e inyecciones de apitoxina, directamente en las venas varicosas y en las lesiones de las venas varicosas reventadas.
2. El paciente No. 1 muestra una significativa mejoría en la desinflamación de las varices; Las varices se producen debido a la insuficiencia venosa, es decir por la incapacidad de las venas de las piernas para ejercer su función de retorno de la sangre hacia el corazón. Esto provoca un cúmulo de sangre dentro de la pierna que hace que las venas se dilaten y que se puedan hacer visibles y/o palpables.
3. Los pacientes No. 2 y 3, presentaron un sangramiento de las várices se produce habitualmente por un traumatismo (golpe) local y en algunos casos porque la piel que esta sobre el paquete varicoso se ha adelgazado dramáticamente hasta el grado en que una mínima erosión (raspadura) la rompe, conteniendo en los dos casos infecciones microbianas: Después de 11 semanas de tratamientos el paciente No. 2 muestra reposición celular completa con la eliminación de la infección microbiana; La paciente No. 3, muestra una clara mejoría en la reposición celular sin llegar a cerrar la herida, debido al tamaño en superficie del área afectada, sin embargo no presenta infección microbiana.
4. Se hace necesario más investigaciones al respecto y la divulgación de tratamientos laternativos para el tratamiento de este tipo de padecimientos.

BIBLIOGRAFIA

Albino, M. J., y cols., (2013). Nanoreservorios de óxido de titanio dopado con veneno de abeja liofilizado por SOL-GEL. Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad Universitaria Colonia San Manuel, Puebla, Puebla. México.

Canata E H. (2001).Várices esenciales de miembros inferiores, Manual Práctico de Patología Quirúrgica. EFACIM; 75: 785-792.

National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH)

SELF, J., E. DILLER, E. BOSCH, J. VILALTA & J. PUJADE-VILLAR 2006. Abundance of Ichneumoninae in a Pyrenean Mediterranean system and first catalogue of the subfamily for Andorra (Hymenoptera, Ichneumonidae). Entomofauna, 27(29): 361-372.

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8c/Apitoxina2012.pdf>

<https://apiterapia.com.ec/portal/apiterapia/apitoxina>

Sabis que...

- *Para obtener 1g de veneno en polvo, se necesitan al menos las picaduras de 10 000 abejas.*

CAPÍTULO 10

Estudio de caso: Tratamiento con picaduras de abejas (*Apis mellífera*) en tumor fibroso benigno de cabeza.

Álvarez Barajas Sergio¹, Arredondo Chávez Haniza Jennifer², Castillo Sanz Ana Laura², Castañeda Estrada Leobardo³.

Departamento de Biología Celular y Molecular¹; Licenciatura en Medicina Veterinaria²; Licenciatura en radiología médica: UASinaloa³, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. Camino Ing. Ramón Padilla Sánchez No. 2100 La Venta del Astillero, Zapopan, 45110, Jalisco, México.

sergio.alvarez@academicos.udg.mx

RESUMEN

Un tumor cerebral es una colección anormal de células que crece en, o alrededor del, cerebro. Presenta un riesgo para el cerebro sano porque invade o destruye el tejido normal del cerebro comprimiéndolo y desplazando al cerebro. Debido a que el cerebro está contenido dentro del cráneo que tiene una cantidad limitada de espacio, un tumor que está creciendo puede causar un daño importante al cerebro. Los tumores cerebrales pueden ser malignos (también llamados cáncer de cerebro) o benignos (no contienen células cancerosas). Pueden ser primarios (comienzan el cerebro) o metastásicos (células cancerosas de otras partes del cuerpo que viajan hacia el cerebro). Algunos de estos tumores se pueden desparramar e involucrar a la médula espinal, una extensión del cerebro. El presente estudio de caso, presenta a una paciente con un tumor fibroso y/o miofibroso benigno en cabeza sin presentar algún daño significativo en el comportamiento, sin embargo presenta síntomas como dolor de cabeza, ansiedad y una ligera dificultad de concentración, mismos síntomas que fueron desapareciendo conforme avanzó el tratamiento con la aplicación de picaduras de abejas directamente en el tumor externo de cabeza, reduciendo su tamaño considerablemente que duró 12 semanas.

Palabras clave: Apitoxina, tumor benigno.

SUMMARY

A brain tumor is an abnormal collection of cells that grows in or around the brain. It poses a risk to the healthy brain because it invades or destroys normal brain tissue, compressing it and displacing the brain. Because the brain is contained within the

skull that has a limited amount of space, a growing tumor can cause significant damage to the brain. Brain tumors can be malignant (also called brain cancer) or benign (they do not contain cancer cells). They can be primary (start in the brain) or metastatic (cancer cells from other parts of the body that travel to the brain). Some of these tumors can spread and involve the spinal cord, an extension of the brain. The present case study presents a patient with a benign tumor without presenting any significant damage in behavior, however, she presents symptoms such as headache, anxiety and a slight difficulty in concentration, the same symptoms that disappeared as treatment with progressed. the application of bee stings directly to the external brain tumor, reducing its size considerably, which lasted 12 weeks.

Key words: Apitoxin, benign tumor.

INTRODUCCIÓN

Los tumores cerebrales pueden ser malignos o benignos. Un tumor maligno, también llamado cáncer cerebral, por lo general, crece rápidamente y, a menudo, invade o crece en zonas sanas del cerebro. Estos tumores también se roban el suministro de sangre de un cerebro normal. Los tumores cerebrales benignos no contienen células cancerosas y, generalmente, crecen en forma lenta. Los tumores cerebrales malignos se dividen en dos categorías diferentes: primarios o metastásicos. Los tumores cerebrales primarios se originan dentro del cerebro. Un tumor metastásico se forma cuando las células cancerosas situadas en cualquier parte del cuerpo se desprenden y viajan hasta el cerebro. Por esta razón, los tumores cerebrales metastásicos son casi siempre malignos, mientras que los tumores cerebrales primarios pueden ser benignos o malignos (Enzinger F, Weiss S., 2001), (Goldman, S, Mohile, N., 2018).

Los tumores cerebrales se clasifican según el lugar donde se encuentra el tumor, el tipo de tejido involucrado, si el tumor es benigno o maligno, y otros factores. Si se determina que un tumor es maligno, las células tumorales son examinadas bajo un microscopio para determinar el grado de malignidad. Los marcadores que reflejan mutaciones genéticas (defectos genéticos) que pueden predecir el comportamiento del tumor y su respuesta a la terapia son evaluados, hoy en día, de forma rutinaria. En base a este análisis los tumores son clasificados, o caracterizados, por su grado de malignidad, de menos maligno a más maligno. Los factores que determinan el

grado del tumor incluyen la rapidez con la que las células están creciendo, la cantidad de sangre que irriga a las células, la presencia de células muertas en el centro del tumor (necrosis), el hecho de que las células estén confinadas a un área específica, y la similitud de las células cancerosas con las células normales. Muchos de estos tumores característicos también se pueden predecir mediante su aspecto en varios estudios por imágenes. No se conoce la causa de los tumores cerebrales primarios. Algunos tumores cerebrales pueden ser causados por factores ambientales y genéticos. La exposición previa a la radioterapia durante la niñez parece ser un factor contribuyente en unos pocos pacientes.

No se conoce la causa de los tumores cerebrales primarios. Algunos tumores cerebrales pueden ser causados por factores ambientales y genéticos. La exposición previa a la radioterapia durante la niñez parece ser un factor contribuyente en unos pocos pacientes.

Los síntomas de tumor cerebral pueden incluir:

- dolores de cabeza
- náuseas
- vómitos
- convulsiones
- cambios en el comportamiento
- pérdida de la memoria
- problemas de visión o audición

(Goldman, S, Mohile, N., 2018). (Weber B et al., 2991)

La fibromatosis/miofibromatosis es una proliferación inusual mesenquimatosa (fibroblástica) a partir de células originadas del tejido músculo-aponeurótico, algunas formas con predilección en la región de la cabeza y el cuello. Su etiología es incierta, se han atribuido en su patogénesis factores traumáticos, hormonales y genéticos como fibromatosis desmoide familiar y síndrome de Gardner. (Siegel N, Bradford C., 2000), (Beck J et al., 1999).

Hay varios reportes de su aparición posterior a resección de otros tumores como lipomas. La epidemiología de los tumores fibrosos/miofibrosos son raros, representan el 12% de todos los tumores de tejidos blandos en niños, de los cuales en un estudio histopatológico el 76% fueron considerados benignos, 13% limítrofes (fibromatosis congénitos infantiles) y 11% malignos (fibrosarcoma tipo adulto). Se presentan más comúnmente como lesiones solitarias. El sitio de presentación más frecuente son las extremidades (44%), seguidas del tronco (29%) y la región de la cabeza y cuello (25%). La relación de presentación hombre:mujer es de 1.8:1. La edad promedio de presentación es de 7 años. El 50% de los casos se diagnostican en el primer año de vida y el 70% en la primera década. El 90% de las miofibromatosis infantiles benignas se presentan antes de 1 año de edad, mientras que el 70% de las fibromatosis agresivas ocurren en la segunda década. (Wiswell T et al 1988), (Beck J et al., 1999).

Tipos histológicos; El 95% de los tumores benignos fibrosos/miofibrosos son fibromatosis de varios subtipos, de los cuales la más común es la miofibromatosis juvenil y, en segundo lugar, la fibromatosis desmoide agresiva (19%), (Wiswell T et al 1988), (Beck J et al., 1999), (Franzese C et al., 2005). Los restantes tipos son la fibromatosis colli, el hamartoma fibroso de la infancia, el angiofibroma juvenil nasofaríngeo, la fibromatosis tipo Dupuytren, la fibromatosis digital infantil, el fibroma juvenil aponeurótico (osificante), el fibroma de vaina de tendón o nervio, tipos recientemente propuestos como lipofibroma en que existen mezclados tejido adiposo y bandas de células fibroblásticas; hay también otras fibromatosis (reactivas) no clasificadas. (Siegel N, Bradford C., 2000), (Franzese C et al., 2005).

Sobre los miofibromas: Presentación clínica: Se pueden presentar como una lesión solitaria o miofibromatosis múltiple afectando varios sitios corporales con o sin compromiso visceral. Aunque la miofibromatosis infantil solitaria es considerada la lesión más frecuente de las fibromatosis, sólo se han reportado alrededor de 200 casos. Su sitio de presentación predilecto es, en orden descendente, la cabeza y el cuello (36%), el tronco y las extremidades. La mayoría de los casos se presentan en niños, con un curso clínico benigno, (Chung E., Enzinger F., 1981), (Franzese C

et al. 2005), como una masa firme de bordes mal definidos, de crecimiento rápidamente progresivo, no doloroso; pueden presentar variaciones en relación a cambios hormonales con elevación de estrógenos, como embarazo en mujeres. Pueden adquirir tamaño considerable y comportarse como pseudo-sarcomas de tejidos blandos, (Hayry, P., et al., 1982), (Duffy, M., Harris, M., Hornblass, A., 1997). Se han reportado en el área cervicofacial en la región submandibular, parotídea, el espacio parafaríngeo, la región orbitaria lateral, parietal, pabellón auricular, malar e intraoral, en mandíbula, lengua, paladar y encía con ulceración submucosa o erosión de estructuras óseas adyacentes; en orofaringe puede causar obstrucción respiratoria con difícil manejo de la vía aérea, (Balakrishnan, R., et al., 1999), (Montgomery, E., Speight, P., Fisher, C., 2000). En hueso se pueden presentar como lesiones líticas con margen esclerótico, similar a otras lesiones. En algunos casos puede resultar en morbi-mortalidad significativa por obstrucción de órganos vitales, especialmente al presentarse perinatalmente. Los casos que se presentan en adolescentes o adultos pueden tener un crecimiento agresivo infiltrando y destruyendo estructuras adyacentes. Se han reportado casos de fallecimiento por transformación sarcomatosa después de varias recurrencias.

Se clasifican en miofibromatosis congénita, infantil, juvenil y del adulto, según la edad de presentación Diagnósticos diferenciales. Fibrosarcoma, otras fibromatosis, neuroblastoma. Protocolo de estudio. En tomografía computada son tumores sólidos, sin captación del medio de contraste, no capsulados, con límites poco precisos, generalmente desplazando pero ocasionalmente infiltrando estructuras adyacentes. La resonancia magnética provee datos útiles de su extensión y relación con otras estructuras, (Stautz, C., 1990). Se ha reportado el uso de estudios de medicina nuclear (Stewart, R et al., 1989).

OBJETIVOS

Objetivo General

Tratar con picaduras de abejas de *Apis mellifera* a paciente con tumor benigno fibroso en cabeza.

Objetivo particular

Observar la disminución del tamaño del tumor benigno fibroso de cabeza mediante la aplicación de picaduras de abejas.

HIPÓTESIS

La alternativa natural médica del tratamiento con picaduras de abejas (*Apis melífera*) en paciente que presenta tumor benigno fibroso en cabeza es efectiva en la disminución del tamaño del tumor.

JUSTIFICACIÓN

En algunos casos (10-33%) de lesiones solitarias de localización superficial y sin compromiso visceral ocurre regresión espontánea en 1-2 años del diagnóstico, por lo que se ha sugerido que lesiones que no afecten estructuras vitales, no resulten en anomalías del crecimiento o no demuestren un crecimiento rápido agresivo, sean manejadas conservadoramente, al menos inicialmente. El tratamiento frecuente es quirúrgico con remoción completa de la lesión para evitar recurrencia, con buen pronóstico. La disección es difícil por ser lesiones no capsuladas e infiltrar tejidos adyacentes, deben identificarse y preservarse las estructuras neurovasculares. La resección de miofibromas postquirúrgico en algunos sitios como orofaringe se ha reportado imposible su escisión completa por extensión a sitios adyacentes. La recurrencia reportada es de 25% (16-31%) y es mayor a 40% cuando hay resección incompleta. Se requiere seguimiento y en caso de recurrencia se puede reintentar la re-escisión; pueden requerirse múltiples procedimientos en algunos casos. La radioterapia y quimioterapia han mostrado resultados variables para el tratamiento de recurrencias de fibromatosis agresivas no resecables. Es por lo anteriormente escrito, que se hace necesario un tratamiento alternativo natural, que permita al paciente tener una opción más, la Apipuntura ofrece una quimioterapia natural, segura, confiable y con resultados significativos para la salud.

METODOLOGÍA

El presente protocolo se llevo a cabo en el Centro Multidisciplinario de Ecotecnias, del Departamento de Biología Celular y Molecular del Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias-UDG en colaboración con la Clínica Sáname, a cargo del Mtro. Sergio Álvarez Barajas. La paciente es una femenina de 60 años, que manifiesta tener un tumor benigno fibroso y/o miofibroso en cabeza, zona superior parietal desde hace 24 años (de 1996 a 2020), que fue creciendo conforme paso el tiempo: de 33 mm de alto y de 41 mm de diámetro; al tacto se muestra con consistencia dura, lisa y fibrosa. En entrevista aplicada, menciona no presentar algún cambio significativo en el comportamiento, sin embargo presenta síntomas como dolor de cabeza, ansiedad y una ligera dificultad de concentración; Así mismo declara no sentir dolor al presionar el tumor; Expone ser tolerante al veneno de abeja, ya que durante su vida, le han picado abejas en varias ocasiones, sin embargo se le realizó la prueba de tolerancia al veneno de abeja, aplicándole una picadura de abeja, en la parte del túnel carpiano exterior de la mano izquierda, la espera a la manifestación de síntomas de intolerancia fue de 15 minutos, los cuales no aparecieron, determinando que es tolerante a la apitoxina. Se llevaron a cabo 12 sesiones, 1 sesión cada semana, aplicando 10 picaduras de abejas, directamente en el tumor. La paciente declara que conforme avanzo el tratamiento, dejo de sentir dolor de cabeza y una significativa reducción de ansiedad.

RESULTADOS



Fotografías tomadas por: Carlos Alberto Álvarez Estrada.

CONCLUSIONES

1. No existen estudios de caso similares ni con el tratamiento alternativo médico de Apipuntura.
2. Los síntomas presentes desde el principio de la aparición del tumor benigno fibroso disminuyeron conforme avanzó el tratamiento con apitoxina.
3. La disminución y eliminación del tamaño y superficie del tumor benigno fibroso fue conforme se avanzó con las aplicaciones de picaduras de abejas.
4. Es evidente que la apiterapia es una alternativa segura y confiable para tratar este tipo de padecimientos.
5. Se hacen necesarios más protocolos de investigación relacionados a este tipo de padecimientos médicos con tratamientos alternativos de apiterapia.

BIBLIOGRAFIA

Balakrishnan, R., et al. (1999). Solitary adult myofibroma of the pinna. *J Laryngol Otol*;113(2):155-7.

Beck J et al. (1999). Pediatric myofibromatosis of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*;125(1):39-44.

Chung, E., Enzinger, F. (1981). Infantile myofibromatosis. *Cancer*;48:1807.

Coffin, C., Dehner, L. (1991). Fibroblastic-myofibroblastic tumors in children and adolescents: a clinic pathologic study of 108 examples in 103 patients. *Pediatr Pathol*;11(4):569-88. 1988;23:314.

Duffy, M., Harris, M., Hornblass, A. (1997). Infantile myofibromatosis of orbital bone. A case report with computed tomography, magnetic resonance imaging, and histologic findings. *Ophthalmology*;104(9):1471-4.

Enzinger, F., Weiss, S. (2001). *Soft Tissue Tumors*, 4th Ed. St Louis: Mosby.

Franzese, C., et al. (2005). Infantile myofibromatosis: unusual diagnosis in an older child. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*;69(6):865-8.

Goldman, S, Mohile, N., (2018). Introduction to brain tumors. *Handbook MSD*. University of Rochester Medical Center; NY. USA; 23: 237-266.

Hayry, P., et al. (1982). The desmoid tumor. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. *Am J Clin Pathol*;77:681-5.

Hatzidaki, et al. (2001). Infantile myofibromatosis with visceral involvement and complete spontaneous regression. *J Dermatol*;28:379-82.

Montgomery, E., Speight, P., Fisher, C. (2000). Myofibromas presenting in the oral cavity: a series of 9 cases. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod*;89(3):343-8.

Stautz, C. (1990). Magnetic resonance evaluation of infantile myofibromatosis. *Mo Med*;87(12):889-91.

Siegel, N., Bradford, C. (2000). Fibromatosis of the Head and Neck: a challenging lesion. *Otolaryngol Head Neck Surg*;123:269-75.

Stewart, R., et al. (1989). Iodine-131 metaiodobenzylguanidine uptake in infantile myofibromatosis. *Clin Nucl Med*;14(5):344-6.

Weber B et al., (1991). Diagnosis and therapy of aggressive fibromatosis (extra-abdominal desmoid) in the head and neck area. *Laryngorhinootologie*;70(7):367-74

Wiswell, T., et a. (1988). Infantile myofibromatosis: The most common fibrous tumor of infancy. *J Pediatr Surg*;23:314.

APITERAPIA

Apiterapia, es un espacio de divulgación científica para conocer los grandes beneficios de la colmena. Las Abejas; Pequeñas grandes productoras de la salud, representa todo aquello que va desde lo empírico a lo científico. La información empírica básica ancestral hasta lo comprobado científicamente, redactado de manera sencilla, comprensible y útil. Entre la vida y la muerte incorpora las evidencias científicas sobre los beneficios a la salud humana con Apitoxina, realidades que se viven en la vida diaria en la población mundial.



“SALUD PARA LA HUMANIDAD”

