



Principales componentes bioactivos y propiedades terapéuticas del veneno de abeja (*Apis mellifera* L.). Revisión



Karla Itzél Alcalá-Escamilla ^a

Yolanda Beatriz Moguel-Ordóñez ^{b*}

^a Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal. Km. 1, Carretera a Colón, 76280, Colón, Querétaro. México.

^b Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro de Investigación Regional Sureste. Campo Experimental Mocochoá, Yucatán. México.

* Autor de correspondencia: moguel.yolanda@inifap.gob.mx

Resumen:

El veneno de abeja melífera (VAM) es una secreción producida por las hembras de *Apis mellifera* L y es su mecanismo de defensa especializado para protección de la colonia. Entre los componentes químicos, se encuentran algunos compuestos bioactivos a los que se les atribuyen diversas propiedades biológicas. Ha sido utilizado con fines terapéuticos de manera complementaria o alternativa a los métodos tradicionales para diversas afecciones de la salud; sin embargo, la aplicación del VAM siempre implica un riesgo para el individuo debido a que existe la posibilidad de presentar efectos desfavorables. Actualmente los trabajos de investigación relacionado con VAM son incipientes; debido a esto, el presente trabajo presenta una revisión de los trabajos relacionados con la composición química, compuestos bioactivos y sus propiedades biológicas.

Palabras clave: Abejas melíferas, Compuestos bioactivos, Veneno.

Recibido: 03/10/2023

Aceptado: 23/11/2023

Introducción

La apicultura es la actividad pecuaria orientada a la crianza de las abejas *Apis mellifera* L. En México la actividad posee un impacto social, económico y ecológico, debido a que existen en el país más de 43 mil productores, muchos de estos localizados en zonas rurales, quienes, a través de la producción y comercialización de la miel, obtienen su sustento. En el 2021 en el país se produjeron 64,320 t de miel, que ubicaron a México como el noveno productor a nivel mundial; sin embargo, la miel no es el único producto que se puede conseguir de la colmena^(1,2). Se ha reportado que se pueden obtener hasta 15 productos diferentes de las abejas entre los cuales se encuentra el veneno de abeja melífera (VAM)⁽³⁾. El VAM, también conocido como apitoxina, es una sustancia natural producida por las hembras de *A. mellifera*, que debido a su composición se ha usado para atender y combatir problemas de salud; no obstante, su uso y aplicación no se encuentra debidamente regulado y siempre está latente el riesgo de que se presente una respuesta alérgica exacerbada por parte del individuo que recibe el VAM⁽⁴⁾. En esta revisión se describen los principales componentes bioactivos y propiedades terapéuticas identificados en el VAM como son el efecto antiinflamatorio, antibacteriano, cicatrizante de heridas, y su aplicación contra el cáncer; así como también, los principales efectos adversos que puede presentar un organismo al entrar en contacto con el VAM.

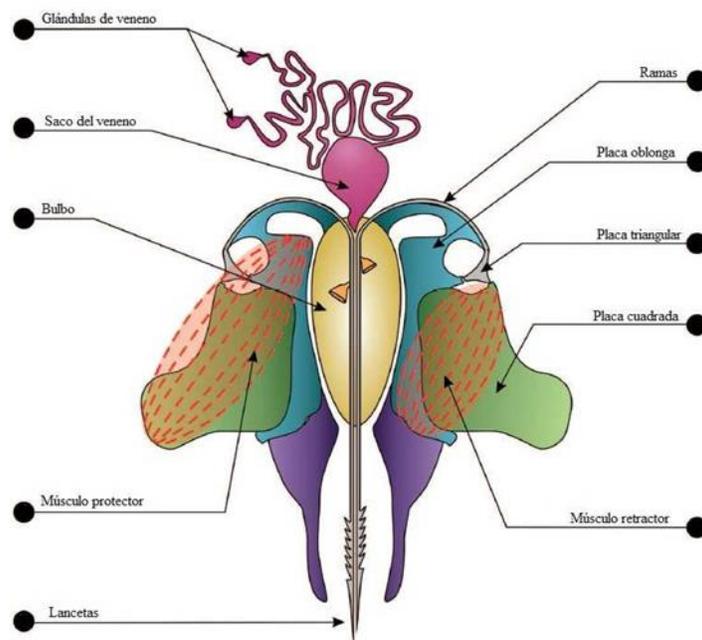
Veneno de abeja melífera

El VAM es producido a través de dos glándulas ubicadas en su abdomen; la glándula del veneno y la glándula “dufor” también llamadas glándulas ácidas y alcalinas respectivamente⁽⁵⁾. Solo las hembras de *A. mellifera* (obreras y reina) tienen la capacidad de producir veneno y poseen un aguijón, el cual se localiza en el último segmento abdominal y está asociado a las glándulas ácidas y alcalinas.

En las obreras, el aguijón proviene de una modificación de los órganos oviposidores⁽⁶⁾ y está formado por un estilete dorsal y dos lancetas laterales con la capacidad de deslizarse hacia atrás y adelante. Las lancetas presentan en su extremo inferior, una serie de espículas conocidas como barbas, a modo de puntas de arpón que son las responsables de que el aguijón no se desprenda de su agresor cuando es introducido en la piel del enemigo o agresor, lo que ocasiona un desgarre en la zona del abdomen de la abeja provocando la pérdida de esta estructura junto con el saco del veneno, los músculos y el centro nervioso, permitiendo que el veneno fluya fácilmente (Figura 1). Esta pérdida de órganos y tejidos significa que al aguijonear la obrera muere, por lo que el uso del aguijón es considerado como un mecanismo especializado y de adaptación para la protección y defensa de la colonia contra sus depredadores naturales u otros insectos^(7,8). La síntesis del veneno en las obreras inicia a partir

del momento en que éstas emergen de su celdilla y después de dos semanas promedio, las glándulas se encuentran completamente llenas^(9,10).

Figura 1: Estructuras morfológicas que conforman el aguijón de una obrera⁽¹¹⁾



En la reina, el aguijón es liso, por lo que puede aguijonear varias veces sin que eso ocasione la pérdida de la estructura o le cause la muerte; además, al momento de emerger ya posee las glándulas de veneno completamente llenas, esto se debe a que la reina solamente utiliza su aguijón contra otra reina, situación que puede ocurrir cuando emergen al mismo tiempo dos reinas o cuando al emerger la nueva reina, ésta debe destruir otras celdas reales que se encuentran en la colonia^(7,8,9).

Características y composición del veneno de abeja melífera

El VAM es un líquido transparente, sin olor, con sabor amargo, pH de 4.5 a 5.5, soluble en agua e insoluble en alcohol, y se seca fácilmente incluso a temperatura ambiente, y al contacto con el aire forma cristales de color blanco-grisáceo^(10,11). Está compuesto principalmente por agua (80 %) y una mezcla de péptidos, enzimas, aminos biológicamente activas, aminoácidos, carbohidratos, compuestos volátiles, fosfolípidos, feromonas y minerales como el Ca, Mg y P (Cuadro 1)^(12,13,14). La concentración de los componentes puede ser influenciada por factores como el método de colección, medio ambiente, época del año, especie y edad de las abejas^(8,12,15,17).

Cuadro 1: Porcentaje de los principales componentes que conforman el veneno de abeja⁽¹⁴⁾

Componente	Grupo	% en materia seca VAM
Melitina	Péptido	50-60
Fosfolipasa A2	Enzima	10-12
Éteres complejos	Compuestos volátiles	4-8
P, Ca, Mg	Minerales	3-4
Glucosa, fructosa	Carbohidratos	2-4
Apamina	Péptido	1-3
Péptido degranulador de mastocitos	Péptido	1-3
Hialuronidasa	Enzima	1.5-2
Secapina	Péptido	1-2
Histamina	Amina biológica	0.5-2
Dopamina	Amina biológica	0.1-1
Adolapina	Péptido	0.1-0.8
Noradrenalina	Amina biológica	0.1-0.5

Melitina

Es el compuesto con más actividades biológicas reportadas, además de ser el compuesto de mayor concentración en la materia seca del VAM. Se trata de un péptido pequeño y lineal, formado por 26 aminoácidos (Figura 2), es soluble en agua, anfipático, con un peso de 2,840 Da. La melitina sólo induce reacciones alérgicas leves, pero es el componente causante de la mayor parte del dolor asociado al aguijoneo, debido a su acción directa e indirecta a las células nociceptoras primarias^(14,17). Se clasifica como un péptido lítico, debido a su naturaleza anfipática que le permite unirse a la superficie de las membranas celulares, perturbando la integridad de las bicapas de fosfolípidos, creando poros que pueden ocasionar la lisis o necrosis de las células. La formación de poros es lo que permite que esta molécula presente actividad de tipo hemolítica, antimicrobiana, antiviral y antifúngica; sin embargo, su actividad lítica celular inespecífica plantea riesgos significativos para las células sanas^(18,19).

Figura 2: Composición de aminoácidos de la melitina⁽²⁰⁾

*Gli – Ile – Gli – Ala – Val – Leu – Lis – Val – Leu – Tre – Tre – Gli – Leu – Pro – Ala
– Leu – Ile – Ser – Trp – Ile – Lis – Arg – Lis – Arg – Gln – Gln – NH2*

En estudios realizados con cultivos celulares y modelos animales se ha demostrado que este componente posee actividad anticancerígena, parte de esta actividad se debe a que inhibe el

proceso de angiogénesis, lo que retardada el crecimiento tumoral; además de alterar la membrana celular ocasionando necrosis en la célula⁽¹⁴⁾. También ha demostrado actividad antibacteriana *in vitro* contra *Borrelia burgdorferi*, bacteria causante de la enfermedad de Lyme⁽²¹⁾, y contra diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* incluyendo la resistente a meticilina⁽²²⁾. En un trabajo realizado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se demostró que nanopartículas preparadas con una solución de melitina, forman pequeños complejos de ataque similares a poros que pueden lesionar o romper la envoltura protectora del VIH-1, atacando una parte vital de su estructura⁽²³⁾.

En un trabajo realizado con ratones se observó el efecto de este péptido en lesiones generadas en el músculo del bíceps femoral de los animales, los ratones que recibieron el tratamiento con melitina tuvieron menor producción de citosinas proinflamatorias, un incremento en la expresión de biomarcadores de regeneración muscular, y una mejor actividad locomotora en comparación con el control positivo que recibió diclofenaco, por lo que los autores sugieren que la melitina podría servir como parte de un tratamiento en lesiones musculares⁽²⁴⁾.

Fosfolipasa A2

Es el principal componente inmunogénico y alergénico presente en el VAM, se trata de una enzima con peso molecular de 19 kDa, formada por 134 aminoácidos. Es el segundo componente de mayor concentración en materia seca del VAM, y el segundo componente en actividades biológicas reportadas; además es uno de los principales componentes alergénicos que posee el VAM, ocasionando alta sensibilidad alérgica⁽²⁵⁾. Las fosfolipasas son enzimas que hidrolizan los fosfolípidos libres y asociados a membranas, convirtiéndolos en ácidos grasos y otras sustancias lipofílicas, lo que provoca lesiones tisulares y muerte celular por lisis; también disminuye la presión sanguínea e inhibe la coagulación de la sangre^(8,10).

Esta enzima induce la síntesis de prostaglandinas, lo que favorece la inflamación⁽²⁶⁾. La inyección de fosfolipasa A2 de manera intraperitoneal y subcutánea en ratones, ha demostrado que contribuye a prevenir enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, debido a que presenta un efecto neuroprotector y contribuye a regular de las manifestaciones patológicas^(27,28). Se ha reportado que esta enzima puede ocasionar lisis y evitar la proliferación de diferentes líneas celulares cancerígenas, como la de carcinoma en riñón humano (A498), carcinoma de mama humano (T-47D), carcinoma de próstata humano (DU145) y la línea celular de epitelio bronquial humano (BEAS-2B), además de estimular a las células dendríticas derivadas de los monocitos, células con un papel fundamental en la respuesta inmune⁽²⁹⁾. Dependiendo de su concentración y tiempo de exposición, la fosfolipasa ha demostrado actividad bactericida (a las 2 h) y bacteriostática (a las 12 h) contra *Trypanosoma brucei*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, y *Citrobacter freundii*⁽³⁰⁾.

Apamina

Es la neurotoxina más pequeña del VAM, es un péptido formado por 18 aminoácidos (Figura 3), presente únicamente en el VAM^(13,14,18). Posee acción neurotóxica a nivel central y periférica, con efectos citotóxicos y nociceptivos nerviosos debido a que posee la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y bloquea canales Ca^{2+} dependientes de potasio. Además, inhibe la transmisión neuromuscular a través de la activación de los receptores inhibidores muscarínicos M2 en las terminales motoras nerviosas, efecto que podría mejorar el control de la excitabilidad muscular en pacientes con enfermedades miotónicas como la enfermedad de Parkinson^(17,31).

En estudios realizados en modelos animales este péptido ha demostrado que puede proteger a las neuronas dopaminérgicas⁽³²⁾. En otro trabajo se demostró su actividad antiinflamatoria en artritis gotosa⁽³³⁾; además se ha demostrado su actividad antioxidante, antiapoptótica y antiinflamatoria en lesiones renales agudas⁽³⁴⁾. Los resultados posicionan la apamina como un componente de interés para investigaciones enfocadas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, artritis gotosa y problemas ocasionados en lesiones renales agudas.

Figura 3: Composición de aminoácidos de la apamina⁽³⁵⁾

*Cis – Asn – Cis – Lis – Ala – Pro – Glu – Tre – Ala – Leu – Cis – Ala – Arg – Arg – Cis
– Gln – Gln – His – NH₂*

Péptido degranulador de mastocitos

Denominado también péptido 401, es un péptido conformado por 22 aminoácidos (Figura 4). Posee dos actividades inmunológicas antagónicas. En cantidades elevadas inhibe la degranulación de mastocitos, inhibiendo la liberación de histamina, actuando como un potente agente antiinflamatorio; sin embargo, a bajas concentraciones posee un poderoso efecto de degranulación en los mastocitos, lo que ocasiona liberación de histamina que desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio alérgico; también hay liberación de autacoides como derivados del ácido araquidónico, y serotonina. Es el mayor responsable del eritema que aparece en el lugar del agujoneo. En el sistema nervioso central actúa como una neurotoxina con la capacidad de bloquear canales de potasio, y en el sistema cardiovascular actúa como un agente hipotensor^(17,36,37).

Figura 4: Composición de aminoácidos del péptido degranulador de mastocitos⁽³⁸⁾

*Ile – Lis – Cis – Asn – Cis – Lis – Arg – His – Val – Ile – Lis – Pro – His – Ile – Cis
– Arg – Lis – Ile – Cis – Gli – Lis – Asn – NH₂*

Secapina

Péptido compuesto por 25 aminoácidos (Figura 5), que presenta actividad biológica de tipo antibacteriana, antifúngica antifibrinolítica y antielastolíticas^(39,40). Su administración, en ratones ocasiona una respuesta hiperalgésica y edematosa, produciendo inflamación y dolor⁽⁴¹⁾.

Figura 5: Composición de aminoácidos de la secapina⁽⁴²⁾

*Tir – Ile – Ile – Asp – Val – Pro – Pro – Arg – Cis – Pro – Pro – Gli – Ser – Lis – Fen
– Ile – Lis – Asn – Arg – Cis – Arg – Val – Ile – Val – Pro*

Adolapina

Péptido formado por 103 aminoácidos, es el único componente que ha demostrado poseer efectos antinociceptivos, además de una fuerte actividad antiinflamatoria, antipirética, e inhibidor de la actividad de la fosfolipasa A2. Sus propiedades se deben a que inhibe la síntesis de prostaglandinas a través de inhibir la ciclooxigenasa^(10,17).

Hialuronidasa

Las hialuronidasas son enzimas ampliamente distribuidas en la naturaleza, de manera normal intervienen en actividades patológicas como la difusión de toxinas, inflamación, alergias, etc., y fisiológicas como la fecundación, la cicatrización de heridas, embriogénesis y angiogénesis. La enzima hialuronidasa que se encuentra en el veneno de la abeja, pertenece al grupo EC 3.2.1.35. Es el mayor alérgeno presente en el veneno de abejas melíferas, avispas, avispones y escorpiones, debido a que estimula la respuesta anafiláctica sistémica mediada por IgE.

Es una enzima con peso molecular que oscila entre los 33 a 100 kDa, formada por 349 aminoácidos, y se encuentra activa a pH de 4 a 6. Es considerada como un factor de propagación, debido a que hidroliza el ácido hialurónico del intersticio, causa dilatación y un incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, aumentando la circulación sanguínea, lo que facilita la difusión de los otros componentes del VAM, provocando la propagación de la inflamación y el ingreso de patógenos que se encuentren en el sitio de la lesión^(8,26,43,44).

Aminas biológicas

Son los principales neurotransmisores presentes en el VAM, incluyen la histamina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, adrenalina y noradrenalina. Estos componentes tienen

propiedades inflamatorias, vasoactivas, además de asociarse al dolor. La histamina presente en el VAM, tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad capilar, favoreciendo la respuesta inflamatoria, promueve la contracción del músculo liso y esquelético, además de ser el primer mediador de la cascada inflamatoria en el shock anafiláctico^(45,46). Las catecolaminas (noradrenalina y dopamina) incrementan el gasto cardiaco, lo que ayuda a una mejor distribución del VAM⁽¹⁷⁾.

Otros componentes

Se ha reportado la presencia de carbohidratos, proteínas, compuestos volátiles, aminas y hormonas entre otras. Algunos autores consideran la presencia de carbohidratos en el VAM como una contaminación ocasionada por el polen y néctar al momento de la colecta⁽¹⁵⁾. Se ha detectado la presencia de las proteínas mayores de la jalea real PMJR8 y PMJR9, las cuales, además de poseer una función alimentaria, su glicosilación tiene potencial de causar sensibilización a la IgE en pacientes hipersensibles al VAM. Se ha identificado la presencia de más de 20 compuestos volátiles, en donde se encuentran el acetato de isopentilo y el (Z)-11-eicosen-1-ol, feromonas que le sirven a las abejas para advertir el peligro a los demás integrantes de la colonia y estimular el aguijoneo^(16,17).

Efecto terapéutico

En la medicina tradicional y la alternativa, el VAM se ha utilizado desde hace varios años para diversos fines terapéuticos de manera complementaria o alternativa a los métodos médicos convencionales. Sobresale su aplicación para reducir el dolor y la hinchazón en problemas inflamatorios persistentes como la artritis reumatoide o esclerosis múltiple, también su uso para problemas de bursitis, tendinitis, herpes zóster, gota, entre otros^(47,48). Su uso se debe a su composición química, conformada de una gran variedad de moléculas farmacológicamente activas. Las técnicas usadas para su aplicación varían desde cremas, linimento, ungüentos, pomadas, inyecciones subcutáneas en puntos de acupuntura (VAM diluido), o por medio del aguijoneo directo de la abeja viva^(6,27).

Efecto antiinflamatorio

El uso más conocido del VAM es para el control del dolor, edema e inflamación en la artritis, en donde actúa con un efecto antinociceptivo. Estudios realizados con animales en donde se trabaja con un modelo de artritis inducida, han demostrado que el uso del VAM disminuye la presencia de mediadores inflamatorios, los signos clínicos de artritis (hinchazón localizada) y no ocasiona daño hepático⁽⁴⁹⁾. En otro trabajo se reportó que el uso de VAM produce un efecto antiinflamatorio, además de presentar una respuesta eficaz en la reparación y regeneración de tejidos en articulaciones⁽⁵⁰⁾. Kwon *et al*⁽⁵¹⁾ concluyen en su trabajo que la

aplicación del VAM en puntos de acupuntura específicos produce un efecto analgésico significativamente mayor sobre el dolor ocasionado por la artritis en comparación con la aplicación en puntos distantes. En un experimento realizado directamente con pacientes en donde se aplicó el VAM en puntos de acupuntura durante un periodo de 8 semanas, los pacientes reportaron una disminución en la sensibilidad e inflamación articular y en la rigidez matutina⁽⁵²⁾.

El efecto antiinflamatorio del VAM también se ha analizado en lesiones en la médula espinal en modelos animales. En un trabajo realizado con ratas Wistar sometidas a una lesión en la médula espinal, los investigadores reportaron un mejor rendimiento locomotor y una disminución en el tamaño de la lesión cuando el VAM se aplicaba en puntos específicos de acupuntura⁽⁵³⁾.

En la dermatitis atópica o eccema, el uso de un emoliente hidratante es uno de los principales tratamientos; en un estudio realizado con 136 pacientes a los que se les ofreció un emoliente que contenía VAM entre sus ingredientes, se reportó una disminución en el área donde se presenta el eccema y una disminución del dolor de acuerdo con la escala análoga visual; las mejorías en los pacientes fueron atribuidas principalmente a la actividad antiinflamatoria del VAM⁽⁵⁴⁾.

Aplicación contra cáncer

Dentro de las estrategias que se siguen para controlar o curar el cáncer se encuentra la investigación de nuevas drogas provenientes de fuentes naturales como plantas o toxinas provenientes de animales⁽⁵⁵⁾. El VAM ha demostrado tener un potencial efecto contra diferentes tipos de cáncer debido a que inhibe la proliferación de células cancerosas a través de varios mecanismos citotóxicos como la inducción de la apoptosis, necrosis, efectos sobre la inhibición del crecimiento y proliferación de las células malignas; así como alteraciones en el ciclo celular. También se ha observado que puede disminuir el número de células metastásicas, muy probablemente debido al estímulo de la respuesta celular inmune en los linfonodos⁽¹⁹⁾.

El cáncer pancreático, es uno de los tipos de cáncer más agresivos y mortales en las personas. En un estudio realizado con líneas celulares de cáncer pancreático, el VAM suprimió la proliferación celular a través de la detención del ciclo celular, promoviendo la apoptosis e inhibiendo la migración de las células de cancerígenas; los resultados sugieren un efecto antitumoral del VAM contra el cáncer pancreático⁽⁵⁶⁾.

El glioblastoma es uno de los tumores cerebrales malignos más común, tiene un pronóstico pobre, con posibilidad de resistencia a la terapia y una amplia posibilidad de metástasis. En un trabajo realizado con líneas celulares se evaluó el efecto del VAM en la expresión y

actividad de la matriz de metaloproteínas-2, debido a que un aumento en su expresión y actividad se ha reportado en muchos tipos de cáncer. Los resultados obtenidos demostraron que el VAM inhibe la viabilidad de las células de glioblastoma a través de la inducción de apoptosis, además reduce la expresión de las metaloproteínas, sugiriendo se puede ocasionar una inhibición en la metástasis del tumor⁽⁵⁷⁾.

El cáncer de seno, también conocido como cáncer mamario o de mama, es el cáncer maligno más común en las mujeres alrededor del mundo. Para su tratamiento y control se han realizado estudios *in vitro* con líneas celulares de cáncer de seno, en donde los componentes presentes en el VAM, han demostrado un efecto citotóxico en las líneas celulares, además de efectos apoptóticos, controlando la metástasis y disminuyendo la viabilidad de las células cancerígenas⁽⁵⁸⁾.

Efecto antibacteriano

La resistencia a los antibióticos presentada por las bacterias causantes de enfermedades infecciosas ha ocasionado que se busquen nuevas alternativas para su control. En diferentes trabajos, el VAM ha demostrado poseer un efecto antibacteriano, posicionándolo como una opción en la investigación para el desarrollo de nuevos medicamentos contra bacterias de tipo patógeno. En estudios *in vitro* el VAM demostró ser eficaz contra el agente causal de la enfermedad de Lyme, la bacteria *Borrelia burgdorferi*⁽²¹⁾. Una respuesta similar se obtuvo al analizar el efecto del VAM contra la bacteria *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina, en donde también se observó un efecto sinérgico en combinación con oxacilina, antibiótico usado para controlar de *S. aureus*⁽²²⁾. Su efecto contra distintas cepas de las bacterias *Salmonella enterica* y *Listeria monocytogenes*, vuelven al VAM una alternativa potencial para el control patógenos transmitidos por alimentos⁽⁵⁹⁾.

En otro trabajo se demostró un efecto significativo en la deformación de la pared celular en las bacterias *Escherichia coli*, *Pseudomona putida* y *Pseudomona fluorescens*, concluyendo los investigadores que el mecanismo de acción del VAM contra las bacterias es la destrucción de la pared celular, cambio de permeabilidad en la membrana, fuga del contenido celular, inactivación de la actividad metabólica y muerte celular⁽⁶⁰⁾.

Efectos en la cicatrización de heridas

La cicatrización de una herida comprende un proceso de reparación tisular en el que intervienen diferentes factores de tipo molecular y celular, iniciando con una respuesta inflamatoria, reepitelización y terminando con una cicatriz permanente. Las propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, analgésicas, y antioxidantes presentes en el VAM le confieren un gran potencial para ayudar en los procesos de cicatrización. En un trabajo realizado con ratas Wistar, los autores probaron el efecto de 0.1 g de VAM diluido en 10 ml

de solución salina en heridas realizadas en la mucosa oral de los roedores. Los investigadores concluyeron que el VAM estimuló la proliferación de células epiteliales incrementando la reepitelización, mejorando el cierre de heridas y disminuyendo la inflamación en la zona lesionada⁽⁶¹⁾. En otro estudio realizado también con ratas Wistar, se utilizaron películas de quitosano con VAM, en donde la cicatrización de heridas inducidas en los roedores fue satisfactoria y rápida en comparación con las ratas que no recibieron tratamiento⁽⁶²⁾.

A pesar de las respuestas positivas, la mayoría de los autores recomiendan seguir con investigaciones sobre el uso del VAM para evaluar su eficacia *in vivo*, y una administración segura y eficaz, antes de recomendar su uso directo.

Efectos adversos del VAM

Se ha demostrado de manera científica que los componentes presentes en el VAM pueden ofrecer beneficios a la salud de los organismos; sin embargo, también existen reportes de como su uso puede ocasionar efectos desfavorables en los individuos. La alergia al VAM es peligrosa y puede ser mortal; dependiendo del número de aguijonazos que reciba el individuo, las manifestaciones clínicas pueden ir de leves a graves. Variables como la edad, peso, enfermedades presentes en el individuo y que tan rápido se consigue la atención médica, también influyen en la respuesta.

Los principales efectos que se observan de manera local en el sitio donde el aguijón lesionó la piel, son: dolor, hinchazón, prurito, eritema y urticaria⁽⁶³⁾. Las reacciones pueden llegar a disminuir y desaparecer, después de un tiempo prolongado de contacto con el VAM, situación que se presenta principalmente en la gente que trabaja de manera directa con los insectos, como los apicultores; sin embargo, en individuos que reaccionan de una manera exagerada al aguijoneo de una abeja y que, además no tienen contacto de manera continua con el insecto, una opción para prevenir reacciones sistémicas de moderadas a graves es la inmunoterapia con veneno. Este tratamiento se utiliza con la finalidad de mejorar la calidad de vida, en comparación a tener el temor a una reacción grave o a una muerte prematura ocasionado por un ataque de abeja. La inmunoterapia siempre debe ser realizada por un profesional de la salud con experiencia en el área^(64,65).

En algunas ocasiones el VAM puede ocasionar serias complicaciones médicas, inmunológicas, neurológicas, e incluso la muerte. Una complicación común es la anafilaxis⁽⁶⁶⁾. La anafilaxia se presenta cuando el organismo es hipersensible al VAM y no es dependiente de la cantidad de veneno. Es el resultado de la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, y ocurren después de una nueva exposición al antígeno, como las proteínas presentes en el VAM, que actúan como antígenos específicos y desencadenan manifestaciones precoces o tardías de hipersensibilidad. El shock anafiláctico

se puede dividir en cuatro categorías: reacciones mucocutáneas, respiratorias, cardiovasculares y gastrointestinales. Los signos y síntomas que se pueden presentar con mayor frecuencia en la anafilaxis ocasionada por VAM pueden incluir problemas en la piel como eritema, prurito, urticaria o angioedema; el sistema respiratorio como edema de laringe y broncoespasmo; el sistema cardiovascular como depresión del miocardio, hipotensión; y el sistema gastrointestinal con náuseas, vómito e incontinencia^(45,67).

Otro tipo de complicaciones reportadas, no tan comunes, son: trombocitopenia inmunitaria⁽⁶⁸⁾, linfedema⁽⁶⁹⁾, síndrome de Guillain –Barré⁽⁷⁰⁾, neuropatía óptica⁽⁷¹⁾, infarto pontino y talámico⁽⁷²⁾, lesiones renales agudas⁽⁷³⁾, síndrome de Wolff-Parkinson-White⁽⁷⁴⁾, síndrome de Kounis⁽⁷⁵⁾, pénfigo foliáceo⁽⁷⁶⁾, por mencionar algunas. Estas complicaciones se deben principalmente a la acción inmunoestimuladora, y a la presencia de múltiples alérgenos proteicos con actividad enzimática e inductores de la IgE presentes en el VAM⁽¹⁸⁾.

De acuerdo a Ali⁽⁶⁾, la DL₅₀% del VAM es de 2.8 mg por kilo de peso. Si se considera que una abeja puede inyectar 0.3 mg de veneno, serían necesarias 560 abejas para llegar a DL₅₀% en una persona adulta con peso promedio de 60 kg; sin embargo, la sensibilidad a los componentes en cada organismo puede variar. La incidencia de muerte por picadura de abeja es de aproximadamente 0.03-0.48/1'000,000 individuos al año, y se encuentra asociados diversos factores de riesgo como son el sexo (hombres tienen tres veces mayor riesgo que las mujeres), edad (personas mayores de 40 años poseen más riesgo probablemente debido a la mayor presencia de enfermedades cardiovasculares) y el lugar corporal donde ocurre el aguijoneo (el cuello y la cabeza son las zonas de mayor problema)⁽⁶⁴⁾. Las abejas melíferas son insectos sociales, por lo tanto, la posibilidad de que ocurran ataques masivos cuando son agredidas es alta. Lo más recomendable para evitar problemas es la prevención, enfocándose principalmente a minimizar la exposición a los ataques evitando lugares en donde es conocida la presencia de estos insectos⁽⁸⁾.

Actualmente se realizan estudios en personas para evaluar la dosis y efectividad de medicamentos que contrarrestan los diferentes efectos originados por el aguijoneo de las abejas. Aunque los grupos de estudio han sido pequeños y todavía se siguen realizando pruebas y análisis, las respuestas a los medicamentos son prometedoras^(17,77).

Conclusiones

El VAM es un mecanismo de defensa que ayuda a las abejas a cuidar y proteger su colonia; los componentes que lo conforman son una fuente de recursos que pueden ayudar contra algunas patologías; sin embargo, es necesario siempre considerar que cada organismo puede responder de manera diferente al uso de VAM y que las reacciones pueden ser de moderadas hasta letales, por lo que es necesario realizar más estudios sobre el uso del VAM y sus

compuestos para poder aprovecharlos mejor, y sobre todo para evitar los posibles efectos adversos de su uso en los organismos. El uso de del VAM ya sea de manera directa o indirecta siempre debe de hacerse con precaución y bajo la recomendación y apoyo de un profesional de la salud con experiencia en el área.

Literatura citada:

1. Atlas Nacional de las abejas y derivados apícolas (s.f.). La apicultura como actividad económica. Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. 2023. <https://atlas-abejas.agricultura.gob.mx/cap2.html> .
2. SIAP. Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera. Información. Datos Abiertos. Estadística de producción ganadera. 2023. <http://infosiap.siap.gob.mx/gobmx/datosAbiertos.php>.
3. Asis M. Propóleo de origen *Apis* para primeros auxilios en veterinaria [Trabajo en extenso]. 27° Congreso Internacional de Actualización Apícola. Ciudad de México, México 2021.
4. COFEPRIS. 22 de marzo 2023. Aviso de Riesgo sobre el uso y consumo de apitoxina. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/810962/Aviso_de_Riesgo_Apitoxina_22032023.pdf.
5. Zlotkin E. The role of *Hymenopterous venoms* in nature. In: Mizrahi A, Lensky Y. editors. Bee products. Springer, Boston, MA. 1997:185-201.
6. Ali M. Studies on bee venom and its medical uses. *Int J Adv Res Technol* 2012;1(2):1-15.
7. Faux CM. Honey bee anatomy. In: Kane TR, Faux CM editors. Honey bee medicine for the veterinary practitioner. Wiley Blackwell. 2021:33-40.
8. Roodt AR, Salomón OD, Orduna TA, Robles OLE, Paniagua SJF, Alargón CA. Envenenamiento por picaduras de abeja. *Gac Med Mex* 2005;141(3):215-222.
9. Bachmayer H, Kreil G, Suchanek G. Synthesis of promelittin and melittin in the venom gland of queen and worker bees: Patterns observed during maturation. *J Insect Physiol* 1972;18:1515-1521.
10. Okwesili FCN, Ogugua VN. Therapeutic effect of honey bee venom. *J Phram Chem Biol Sci* 2016;4(1):48-53.
11. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemi L, Sorensen CV, *et al.* Bee update: Current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy. *Front Immunol* 2019;10:2090.

12. Abdela N, Jilo K. Bee venom and its therapeutic values: A review. *Adv Life Sci Technol* 2016;44:18-22.
13. Kim W. Bee venom and its sub-components: Characterization, pharmacology, and therapeutics. *Toxins* 2021;13(3):191.
14. Carpena M, Nuñez-Estevez B, Soria-Lopez A, Simal-Gandara J. Bee venom: an updating review of its bioactive molecules and its health applications. *Nutrients* 2020;12(11):3360.
15. Nainu F, Masyita A, Bahar MA, Raihan M, Prova SR, Mitra S, *et al.* Pharmaceutical prospects of bee products: special focus on anticancer, antibacterial, antiviral and antiparasitic properties. *Antibiotics* 2021;10(7):82.
16. Schmidt JO, Morgan ED, Oldham NJ, Do Nascimento RR. (Z)-11-Eicosen-1-ol, A major component of *Apis cerana* Venom. *J Chem Ecol* 1997;23(8):1929-1939.
17. Abd El-Wahed AA, Khalifa SAM, Sheikh BY, Farag MA, Saeed A, Larik FA, *et al.* Chapter 13. Bee Venom Composition: From chemistry to biological activity. In: Attaur-Rahman editor. *Studies in natural products chemistry*. Elsevier. 2019;60:459-484.
18. Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier J, Fajloun Z. Bee venom: overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules* 2019;24:2997.
19. Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett* 2017;402:16-31.
20. Merck. (s.f.). Melittin from honey bee venom. Merck-Sigma Aldrich. <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sigma/m2272>. Accessed Oct 2, 2023
21. Socarras KM, Theophilus PA, Torres JP, Gupta K, Sapi E. Antimicrobial activity of bee venom and melittin against *Borrelia burgdorferi*. *Antibiotics* 2017;6(4):31.
22. Marques PAF, Albano M, Bérigamo AFC, Murbach TABF, Furlanetto A, Mores RVL, *et al.* Influence of apitoxin and melittin from *Apis mellifera* bee on *Staphylococcus aureus* strains. *Microb Pathog* 2020;141:104011.
23. Hood JL, Jallouk AP, Campbell N, Ratner L, Wickline SA. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. *Antivir Ther* 2013;18:95-103.
24. Lee JE, Shah VK, Lee EJ, Oh MS, Choi JJ. Melittin – A bee venom component – Enhances muscle regeneration factors expression in a mouse model of skeletal muscle contusion. *J Pharmacol Sci* 2019;140:26-32.

25. Lee G, Bae H. Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. *Toxins* 2016;8(2):48.
26. Hossen MS, Shapla UM, Gan SH, Khalil MI. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune response. *Molecules* 2016;22(1):25.
27. Baek H, Jang HI, Jeon HN, Bae H. Comparison of administration routes on the protective effects of bee venom phospholipase A2 in a mouse model of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018;10:179.
28. Chung ES, Lee G, Lee C, Ye M, Chung HS, Kim H, *et al.* Bee venom phospholipase A2, a novel Foxp3+ regulatory T cell inducer, protects dopaminergic neurons by modulating neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease. *J Immunol* 2015;195(10):4853-4860.
29. Prutz T, Ramoner P, Gander H, Rahm A, Bartsch G, Thurnher M. Antitumor action and immune activation through cooperation of bee venom secretory phospholipase A2 and phosphatidylinositol-(3,4)-bisphosphate. *Cancer Immunol Immunother* 2006;55:1374-1383.
30. Boutrin MCF, Foster HA, Pentreath VW. The effects of bee (*Apis mellifera*) venom phospholipase A2 on *Trypanosoma brucei brucei* and enterobacteria. *Exp Parasitol* 2008;119:246-251.
31. Silva LFCM, Ramos ERP, Ambiel CR, Correia-de-Sá P, Alves-Do-Prado W. Apamin reduces neuromuscular transmission by activating inhibitory muscarinic M2 receptors on motor nerve terminals. *Eur J Pharmacol* 2010;629:239-243.
32. Alvarez-Fischer D, Noelker C, Vulinović F, Grünwald A, Chevarin C, Klein C, *et al.* Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PLoS One* 2013;8(4):e61700.
33. Lee YM, Cho SN, Son E, Song CH, Kim DS. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis. *J Ethnopharmacol* 2020;257:112860.
34. Kim JY, Leem J, Park KK. Antioxidative, antiapoptotic, and anti-inflammatory effects of apamin in murine model of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *Molecules* 2020;25(23):5717.
35. Merck. (s.f.). *Apamin*. Merck-Sigma Aldrich.. <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sigma/a1289>. Accessed Oct 2, 2023
36. Banks BEC, Dempsey CE, Vernon CA, Warner JA, Yamey J. Anti-inflammatory activity of bee venom peptide 401 (mast cell degranulating peptide) and compound 48/80 results from mast cell degranulation *in vivo*. *Br J Pharmacol* 1990;99(2):350-354.

37. Reza ZM, Russek S, Hsuei-Chin W, Beer B, Blume AJ. Mast cell degranulating peptide: A multi-functional neurotoxin. *J Pharm Pharmacol* 1990;42(7):457-461.
38. Gauldie J, Hanson JM, Shipolimi A, Vernon CA. The structures of some peptides from bee venom. *Eur J Biochem* 1978;83(2):405-410.
39. Lee KS, Kim BY, Yoon HJ, Choi YS, Jin BR. Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities. *Dev Comp Immunol* 2016;63:27-35.
40. Hou C, Guo L, Lin J, You L, Wu W. Production of antibacterial peptide from bee venom via a new strategy for heterologous expression. *Mol Biol Rep* 2014;41(12):8081-8091.
41. Mourelle D, Brigatte P, Bringanti LDB, De-Souza BM, Arcuri HA, Gomes PC, *et al.* Hyperalgesic and edematogenic effects of Secapin-2, a peptide isolated from africanized honeybee (*Apis mellifera*) venom. *Peptides* 2014;59:42-52.
42. Vlasak R, Kreil G. Nucleotide sequence of cloned cDNAs coding for preprosecapin, a major product of queen-bee venom glands. *Eur J Biochem* 1984;145(2):279-282.
43. Bordon KCF, Wiezel GA, Amorim FG, Arantes EC. Arthropod venom hyaluronidases: biochemical properties and potential applications in medicine and biotechnology. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2015;21:43.
44. Abdel-Monsef MM, Zidan HA, Darwish DA, Masoud HM, Helmy MS, Ibrahim MA. Biochemical isolation and characterization of hyaluronidase enzyme from venom of Egyptian honey bee *Apis mellifera Lamarckii*. *J Apic Sci* 2020;64(1):153-164.
45. Contreras ZE, Zuluaga SX, Casas QIC. Envenenamiento por múltiples picaduras de abejas y choque anafiláctico secundario: Descripción de un caso clínico y revisión de literatura. *Acta Toxicol Argent* 2008;16(2):27-32.
46. Zhang W, Wang X, Yang S, Niu Q, Wu L, Li Y, *et al.* Simultaneous quantification of five biogenic amines based on LC-MS/MS and its application in honeybee venom from different subspecies. *Biomed Chromatogr* 2020;34(2):e4740.
47. Chen J, Larivieri WR. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: a double-edged sword. *Prog Neurobiol* 2010;92(2):151-183.
48. Ebrahimi Y, Ramírez-Coronel AA, Al-Dhalimy AMB, Alfilm RHC, Al-Hassan M., Obaid RF, *et al.* Effects of honey and bee venom on human health. *Casp J Environ Sci* 2023;21(1):245-249.
49. Tekeoğlu I, Akdoğan M, Çelik I. Investigation of anti-inflammatory effects of bee venom in experimentally induced adjuvant arthritis. *Reumatologia* 2020;58(5): 265-271.

50. Da-Silva MFM, Rondon WP, Costa BFR, Da-Silva MMJM. Ultrasound wave transports apitoxin in arthritic joint. – Experimental study. Res Soc Dev 2022;11(7):e53311730386.
51. Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang SK, *et al.* Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. Pain 2001;90(3):271-280.
52. Lee SH, Hong SJ, Kim SY, Yang HI, Lee JD, Choi DY, Lee DI, Lee YH. Randomized controlled double blind study of bee venom therapy on rheumatoid arthritis. J Kor Acu Mox Soc 2003;20(6):80-88.
53. Nascimento de Souza R, Silva FK, Alves de Medeiros M. Bee Venom acupuncture reduces interleukin-6, increases interleukin 10 and induced locomotor recovery in a model spinal cord compression. J Acupunct Meridian Stud 2017;10(3):204-210.
54. You CE, Moon SH, Lee KH, Kim KH, Park CW, Seo AJ, *et al.* Effects of emollient containing bee venom on atopic dermatitis: A double-blinded, randomized, base-controlled, multicenter study of 136 patients. Ann Dermatol 2016;28(5):593-599.
55. Moga MA, Dimienescu OG, Arvătescu CA. Anticancer activity of toxins from bee and snake venom-an overview on ovarian cancer. Molecules 2018;23(3):692.
56. Zhao J, Hu W, Zhang Z, Zhou Z, Duan J, Dong Z, *et al.* Bee venom protects against pancreatic cancer via inducing cell cycle arrest and apoptosis with suppression of cell migration. J Gastrointest Oncol 2022;13(2):847-858.
57. Sisakht M, Mashkani B, Bazi A, Ostadi H, Zare M, Avval FZ, *et al.* Bee venom induces apoptosis and suppresses matrix metaloprotease-2 expression in human glioblastoma cells. Rev Bras Pharmacog 2017;27(3):324-328.
58. Kwon NY, Sung SH, Sung HK, Park JK. Anticancer activity of bee venom components against breast cancer. Toxins 2022;14(7):460.
59. Lamas A, Arteaga V, Regal P, Vázquez B, Miranda JM, Cepeda A, *et al.* Antimicrobial activity of five apitoxins from *Apis mellifera* on two common foodborne pathogens. Antibiotics (Basel) 2020;9(7):367.
60. Haktanir I, Masoura M, Mantzouridou FT, Gkatzionis K. Mechanism of antimicrobial activity of honeybee (*Apis mellifera*) venom on Gram-negative bacteria: *Escherichia coli* and *Pseudomonas* spp. AMB Express 2021;11(1):54.
61. Shalaby LS, Salama AH, Shawkat SM, Fares AE, Hegazi AG. Comparison of the healing potential of propolis and bee venom on surgically induced wound in rat´s buccal mucosa. Int J Adv Res 2018;6(3):1268-1275.

62. Amin MA, Abdel-Raheem IT, Madkor HR. Wound healing and anti-inflammatory activities of bee venom-chitosan blend films. *J Drug SCI Tech* 2008;18(6):424-430.
63. Rosman Y, Nashef F, Cohen-Engler A, Meir-Shafir K, Lachover-Roth I, Confino-Cohen R. Exclusive bee venom allergy: risk factors and outcome of immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180(2):128-134.
64. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(4):341-346.
65. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Biló MB, Akdis CA, *et al.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73(4):744-764.
66. Hizli DZ, Yücel E, Sipahi CS, Süleyman A, Özdemir C, Kara A, *et al.* Venom allergy and knowledge about anaphylaxis among beekeepers and their families. *Allergol Immunopathol* 2020;48(6):640-645.
67. Valderrama HR. Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas *Apis mellifera*. *Iatreia* 2003;16(3):217-227.
68. Abdulsalam MA, Ebrahim BE, Abdulsalam AJ. Immune thrombocytopenia after bee venom therapy: a case report. *BMC Complement Altern Med* 2016;16:107.
69. Seo YJ, Jeong YS, Park HS, Park SW, Choi JY, Jung KJ, *et al.* Late-Onset post-radiation lymphedema provoked by bee venom therapy: A case report. *Ann Rehabil Med* 2018;42(4): 626-629.
70. Lee HJ, Park IS, Lee JI, Kim JS. Guillain-Barré syndrome following bee venom acupuncture. *Intern Med* 2015;54(8):975-978.
71. Maltzman JS, Lee AG, Miller NR. Optic neuropathy occurring after bee and wasp sting. *Ophthalmology* 2000;107(1):193-195.
72. Huh SY, Yoo BG, Kim MJ, Kim JK, Kim KS. Cerebral infarction after honey bee venom acupuncture. *J Korean Geriatr Soc* 2008;12(1):50-52.
73. Silva GBD, Vasconcelos AG, Rocha AMT, Vasconcelos VR, Barros JN, Fujishima JS, *et al.* Acute kidney injury complicating bee stings - a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2017;59:e25.
74. Santhosh MSR, Viswanathan S, Kumar S. The bee sting related Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Clin Diagn Res* 2012;6(9):1541-1543.

75. Gopinath B, Kumar G, Nayaka R, Ekka M. Kounis syndrome and atrial fibrillation after bee sting: a case report. *J Family Med Prim Care* 2022;11(11):7460-7462.
76. Yoo SA, Park HE, Kim M. A case of newly developed pemphigus foliaceus and possible association with alternative bee-venom therapy. *Ann Dermatol* 2021;33(5):467-469.
77. Barbosa AN, Ferreira RS, de Carvalho FCT, Schuelter-Trevisol F, Mendes MB, Mendonça BC, *et al.* Single-arm, multicenter phase I/II clinical trial for the treatment of envenomings by massive africanized honey bee stings using the unique apilic antivenom. *Front Immunol* 2021;12:653151.