

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Trabajo final escrito del III seminario de titulación en el área de
Apicultura

TITULO: Uso potencial del veneno de abeja (*Apis mellifera*) en la terapéutica
médica.

Presentado ante la División de Estudios Profesionales de la Facultad de
Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Para la obtención del título de Médico Veterinario Zootecnista
por

HECTOR EDUARDO LOPEZ VALDES

Asesores: Dr Miguel Angel Carmona Medero
MVZ Alfonso Baños Crespo

México, D. F., a 24 de abril de 1992.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Resumen	i
Introducción	1
Anatomía del aparato vulnerante	3
Métodos de obtención	13
Características del veneno	16
Usos y aplicaciones	24
Discusión	26
Literatura citada	27

RESUMEN

López Valdés Héctor Eduardo. Uso potencial del veneno de abeja (*Apis mellifera*) en la terapéutica médica: III Seminario de titulación en el área de apicultura (bajo la supervisión de: Dr. Miguel Angel Carmona Medero y MVZ Alfonso Baños Crespo).

El veneno de la abeja es producido en las glándulas ácida y alcalina del aparato vulnerante que se localiza entre el quinto y noveno segmento abdominal. El veneno está compuesto principalmente de proteínas, aminoácidos libres, carbohidratos, lípidos y algunos ácidos. El método más recomendado para recolectar el veneno de muchas abejas es la estimulación eléctrica. En la actualidad se ha corroborado científicamente que el uso del veneno completo y sus componentes aislados son benéficos en el tratamiento de algunos padecimientos de humanos y animales. En México la utilización del veneno es casi nula, por lo que es importante que los investigadores y clínicos consideren los beneficios que se pueden obtener de su uso. En todas las actividades de la apicultura se debe impulsar la investigación a modo de que permita la explotación racional del recurso y que redunde en beneficios para el apicultor y la industria farmacéutica.

INTRODUCCION

Al igual que otros productos de las abejas, el veneno ha sido utilizado en la medicina tradicional de Europa, Asia y Africa desde épocas remotas. Sin embargo, no es sino hasta finales del siglo XIX y principios del XX cuando comenzaron a difundirse más ampliamente las observaciones clínicas realizadas con pacientes artríticos y reumáticos tratados con veneno de abeja. Este tipo de tratamiento, llamado apiterapia, tuvo resultados favorables según los reportes clínicos de aquella época, no obstante, el uso del veneno en la terapéutica no se circunscribía a problemas artríticos y reumáticos, sino que se utilizaba también en padecimientos como neuralgias, enfermedades cutáneas (lupus), iritis, iridociclitis, neuritis y bocio exoftálmico (1,7,19). En las últimas décadas, naciones como la URSS (actual CEI), Alemania, Rumania, Inglaterra y Japón se han preocupado por el veneno de abeja y sus componentes, y realizan una amplia investigación en campos como la inmunología, la bioquímica y la farmacología; producto de esta investigación es que el uso del veneno se ha diversificado enormemente, y en la actualidad se dispone, en Europa y Estados Unidos, de muchos productos farmacéuticos que contienen el veneno o algunos de sus componentes. Por esta razón el apicultor ha tenido un beneficio sustancial, ya que la venta del veneno representa un ingreso extra para él.

En México, tanto el uso como la investigación del veneno de abeja o apitoxina es casi nulo. Por ello, y dados sus potenciales terapéuticos y económicos, resulta importante difundir entre los investigadores y clínicos los

posibles beneficios de la apiterapia, lo cual redundará en un óptimo aprovechamiento de la colmena.

ANATOMIA DEL APARATO VULNERANTE

La abeja doméstica (*Apis mellifera*) es un insecto que pertenece al orden Himenoptera, y se caracteriza por presentar el cuerpo segmentado en 3 partes (cabeza, tórax y abdomen), con 2 pares de alas y 3 de patas. Durante su desarrollo pasan por 4 estadios: huevo, larva, pupa y adulto.

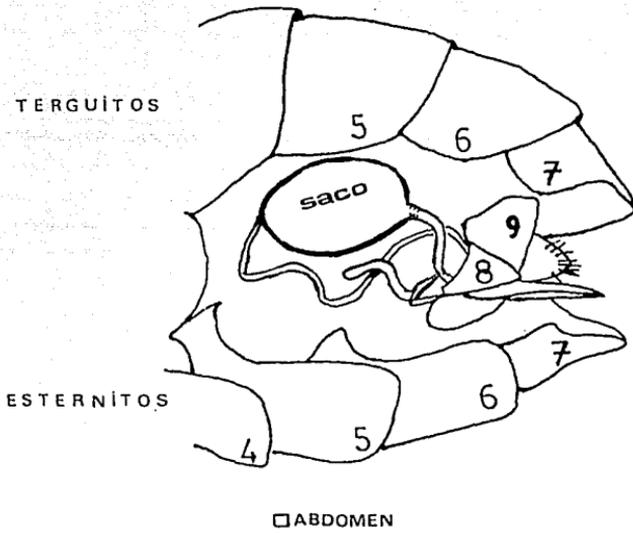
Son insectos sociales que viven en grandes colonias. La colonia está constiuida por una sola reina (hembra sexualmente madura), varios miles de obreras (hembras inmaduras sexualmente) y algunos centenares de machos o zánganos. Existen diferencias morfológicas importantes entre cada tipo de abeja de la colonia. El zángano es voluminoso, sus alas sobrepasan el abdomen, carece de aguijón, es torpe y de mayor tamaño que la obrera. La reina es el miembro más grande de la colonia, su abdomen está muy desarrollado, sus alas son más cortas con relación al tamaño del cuerpo y posee un aguijón que sólo utiliza en contra de otra reina. La obrera es pequeña, sus alas no sobrepasan el abdomen, posee cestillos para el transporte del polen, aparato bucal adaptado para libar néctar y tiene un aguijón que utiliza para la defensa de la colonia (7,19,30).

Todas las hembras de abejas (obreras), excepto en las especies sin aguijón, tienen una modificación en el aparato ovopositor, el cual cumple la función defensiva. Cuando las abejas sexualmente maduras (reinas) ponen huevos, el aparato vulnerante que se localiza entre el quinto y noveno segmento abdominal (fig. 1), se levanta en el momento de la ovoposición para exponer los genitales que se abren a nivel de la base del aguijón (1). Dicho

aparato consta de 2 glándulas productoras de veneno, una de las cuales produce una secreción ácida que es vertida a un conducto llamado canal del veneno, que lo lleva hasta el reservorio o saco del veneno; la otra glándula genera una secreción alcalina que es depositada directamente en la base del saco del veneno. Este saco se continúa con el aguijón a nivel del bulbo (figura 2). El aguijón se compone de tres partes: una corteza o estructura externa y dos lancetas dentadas (figura 3), que pueden deslizarse de modo parcial en su interior; cuando el aguijón penetra lo suficiente en la piel u otras superficies, uno de los dientes de una lanceta logra un apoyo que permite el comienzo de la acción muscular; de tal forma que cada una de las lancetas avanza y retrocede alternativamente con respecto a la otra, logrando introducirse cada vez más. El movimiento de las dos lancetas responde al impulso logrado por los pequeños músculos a los que están unidas. Estos músculos siguen trabajando durante algún tiempo después de que la abeja pierde el aguijón. El aguijón posee un conducto central por el que circula el veneno proveniente del saco; este conducto en la parte media de los dientes se abre permitiendo la expulsión del veneno (figuras 4 y 5). En un corte transversal de la parte media del aguijón se observan cuatro cavidades, una en cada lanceta que vuelve más ligero el aguijón, un conducto central y un orificio para una nervadura (figura 6) que permite mantener la posición relativa de las lancetas y los movimientos deslizantes hacia arriba y abajo. Unidas por una estructura principal llamada vaina, las lancetas en su parte distal están curvadas hacia afuera, hasta el punto donde se unen a las placas que las hacen avanzar y retroceder; este movimiento lleva automáticamente el veneno del saco que se localiza encima

de la vaina hasta los dientes o púas. El aguijón se encuentra encerrado por un par de palpos que sirven para probar la dureza de la superficie atacada y para determinar su vulnerabilidad. El aparato vulnerante se completa con un par de placas oblongas, un par de placas triangulares y un par de placas cuadradas; todas estas estructuras participan en la mecánica del aguijón (figura 7). La expulsión del veneno se debe a la estimulación nerviosa y al bombeo de las lancetas (7,19,30,42).

FIGURA 1



7

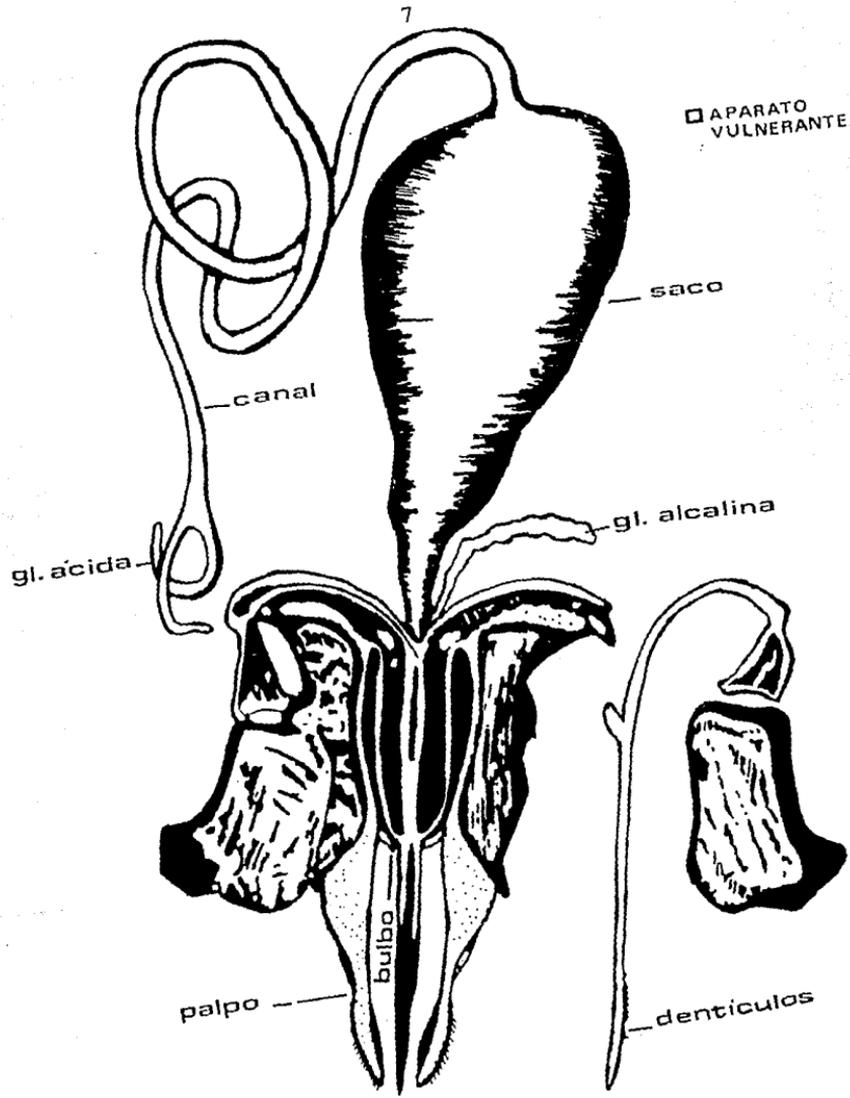


FIGURA 2

FIGURA 3

□ AGUIJÓN ÍNTEGRO

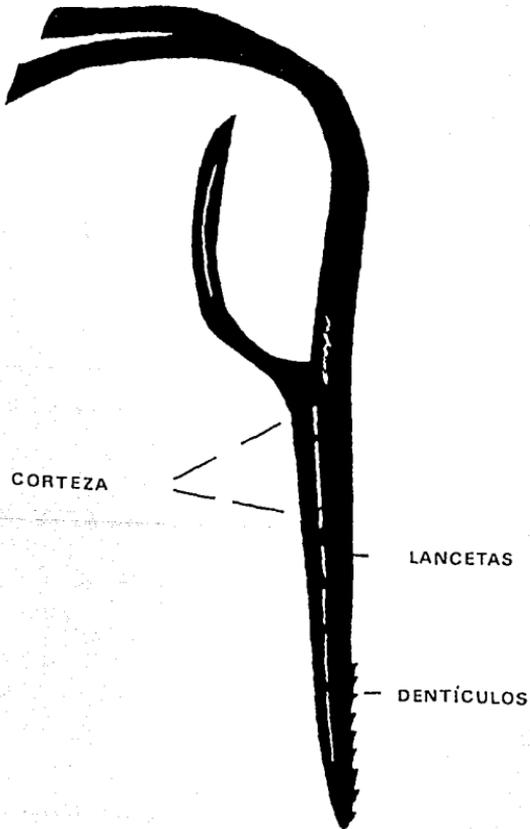
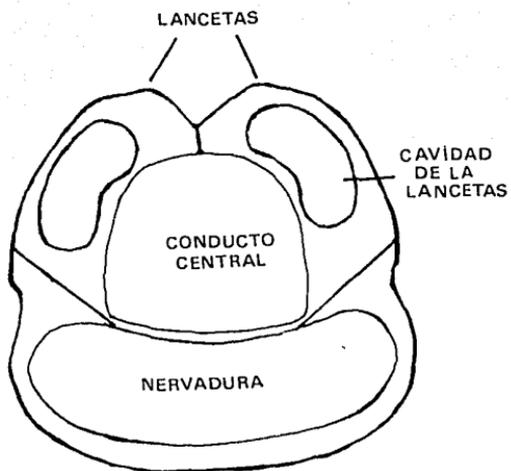


FIGURA 4



□ CORTE TRANSVERSAL
DEL AGUJÓN

FIGURA 5

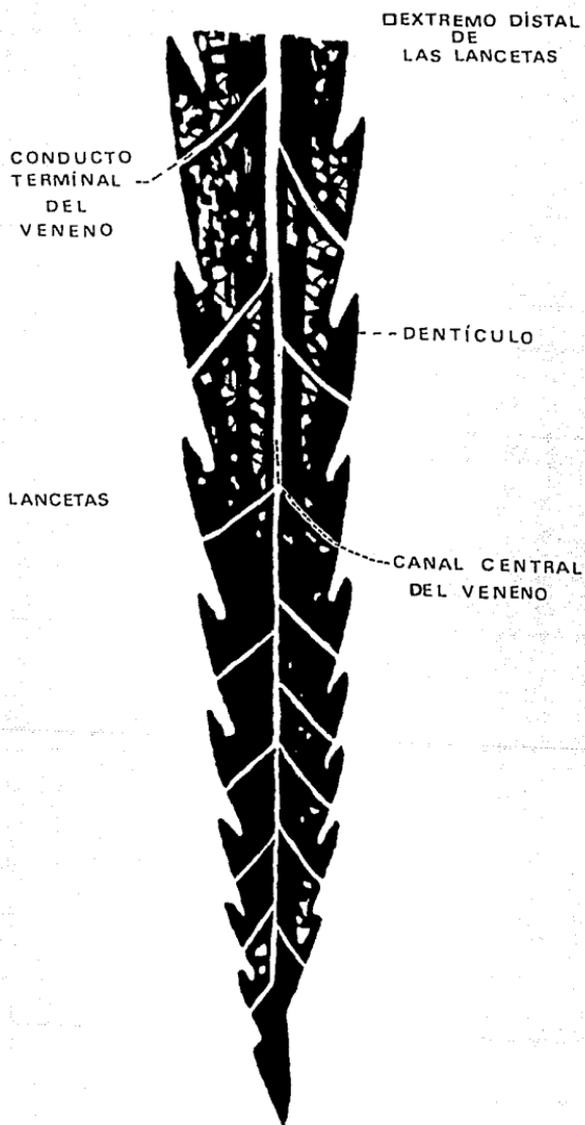


FIGURA 6

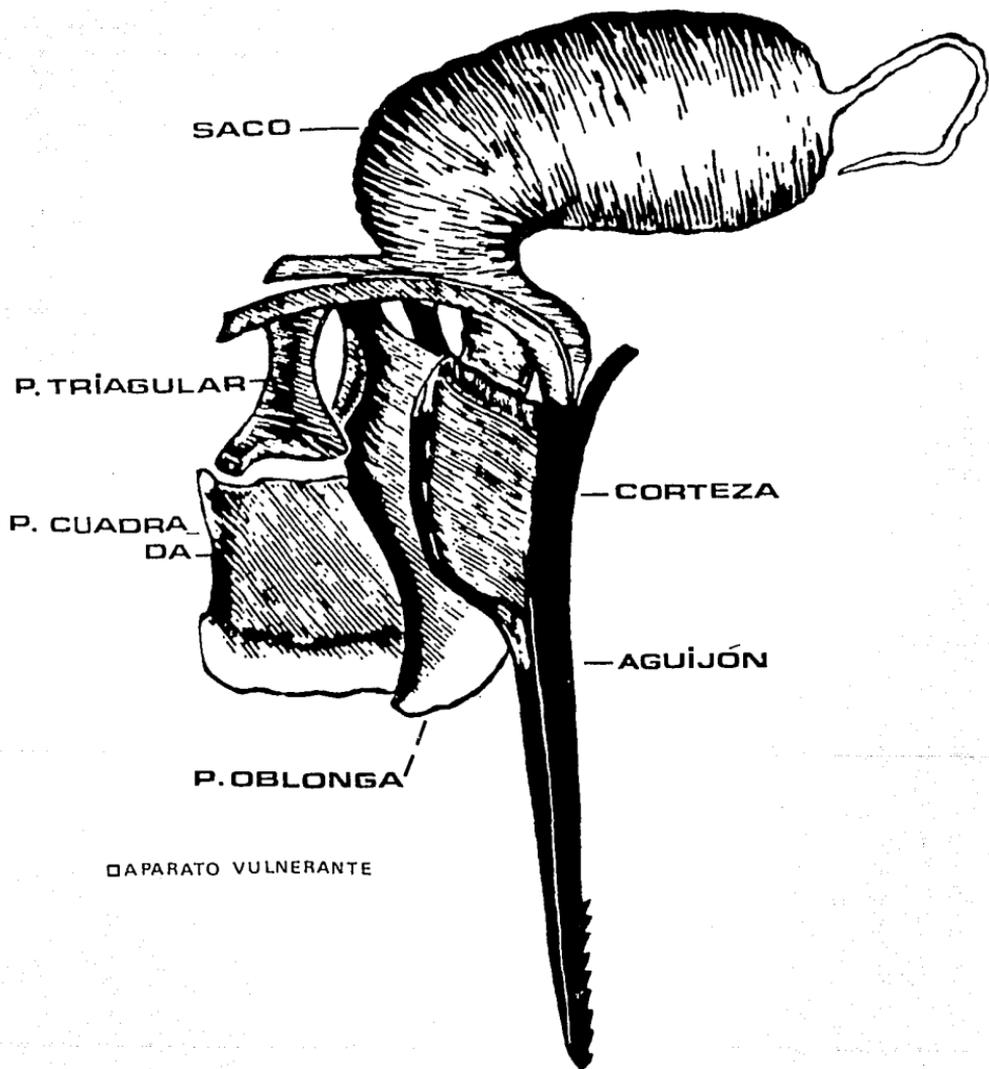


FIGURA 7



METODOS DE OBTENCION

Entre las abejas hembras que emergen de sus celdas, sólo la reina tiene plenamente desarrollada su producción de veneno; en contraste, las obreras carecen de él. En los primeros días de su vida adulta la tasa de biosíntesis de los componentes del veneno varía de modo considerable, y no es hasta la segunda semana de vida adulta cuando las glándulas están por completo activas; paulatinamente, dichas glándulas empiezan a degenerar volviéndose esto evidente en la última parte de su vida. Estas consideraciones, aunadas al hecho de las posibles fluctuaciones estacionales en algunos componentes, tienen importancia para la colecta del veneno. Sin embargo, el factor más importante en la composición del mismo es sin duda, el método utilizado para la recolección (1,7,19). Por otra parte, la producción de veneno ha sido calculada por Shumacher en 147 microgramos para la abeja europea y 94 microgramos para la abeja africanizada; este investigador reporta que no se encontraron diferencias significativas en los efectos tóxicos entre el veneno de ambas abejas (44).

Los métodos de obtención de veneno son muy variados. Ph. Floury propuso uno sencillo que consiste en introducir un número considerable de abejas vivas en un tarro de vidrio con cuello ancho, que se tapa con papel filtro mojado con éter; como los vapores del éter irritan a las abejas, éstas sueltan su veneno sobre las paredes y el fondo del tarro. Cuando las abejas han caído en sueño profundo, se retiran y se secan para regresarlas a la colmena; el frasco se enjuaga con agua y ésta se somete a filtrado y vaporización. El residuo

obtenido es veneno puro. El método de Flourey tiene varios inconvenientes, a saber, que no es completa la expulsión de todo el veneno bajo el estímulo irritante del éter y, por otra parte, que el purificado es difícil de obtener (7,19).

Otro método, propuesto por Root, consiste en una caja del espesor de una abeja y construida sobre un marco de madera que sostiene, de un lado, una tela de fibra sintética y, del otro, una lámina de vidrio. Esta se coloca en el orificio de la entretapa, la luz atrae a las abejas que salen de la colmena y se posan sobre el tejido; una vez que el recipiente está suficientemente lleno se vuelve a colocar la lámina de vidrio, impidiendo la salida de las abejas. Acto seguido, se apoya el recipiente con el tejido hacia abajo, sobre una instalación construida con una delgada película de caucho siliconizado, sobre la que se disponen conductores eléctricos apropiados. Cuando se aplica la corriente eléctrica las abejas intentan picar por acción refleja, y los aguijones penetran a través de la película siliconizada. En la cara inferior de la película quedan retenidas las gotas de veneno, y las abejas salen de la experiencia sin daño alguno, ya que la delgada película de goma no retiene el aguijón. Se recoge el producto de la hoja siliconizada y se conserva a bajas temperaturas hasta el momento de utilizarlo (42).

Malaiu y col. proponen el uso de un dispositivo que consiste en una rejilla, un sistema de estimulación eléctrica apropiado para aquella (colocado horizontalmente a la entrada de la colmena) y una caja colectora. El estimulador está programado para generar una secuencia de pulsos: un pulso electropositivo con intensidad de 45 v, frecuencia de 58 hz y duración de 1.5 microsegundos, seguido por un pulso electronegativo con intensidad de 60 v,

frecuencia de 58 hz y duración de 7 microsegundos. Las series alternativas de estimulaciones se aplican durante un lapso de $1 + 0.35$ s, seguida por una pausa de 3-6 s. Los mejores resultados se obtienen usando rejillas de 620 cm^2 y una caja colectora con una superficie de fácil penetrabilidad, como es el plútex vulcanizado. Los periodos de 30 minutos de estimulación eléctrica se realizan 4 veces al día, cada 7 días, durante 6 meses. Usando este método se colectan 3.7 a 4.4 g por colmena (31). Otro investigador, Miao, propone voltajes de 20 a 40 v (33).

Otro método consiste en disecar el aparato vulnerante de la abeja y obtener el veneno directamente del saco. Bek propuso llenar un tarro de vidrio y boca ancha con agua destilada, y usar como tapa una membrana de animal seca (por ejemplo, de vejiga de buey) o, como lo sugiere el doctor chino Fan Chu provocar que piquen sobre una membrana de buche de pollo (7). Otra forma de extraer el veneno es tomar a la abeja con unas pinzas especiales y oprimir ligeramente el abdomen contra una placa de vidrio. La abeja expulsa su veneno sin sufrir ruptura del aguijón cuando intenta picar el vidrio, el cual puede sustituirse por placas de celuloide, polietileno o material plástico. Una vez que la toxina cristalice se retira de la placa raspándola o removiéndola con agua destilada (19).

CARACTERISTICAS DEL VENENO

El veneno de abeja melífera (*Apis mellifera*) es producido en las glándulas del aparato vulnerante; recién extraído es un líquido transparente, con olor acentuado a miel, de sabor agrio y densidad aproximada de 1.1313 (7,19,45). Es soluble en agua y en soluciones ácidas, y casi insoluble en alcohol. Contiene del 12 al 30% de materia seca (19,45). Es de consistencia gomosa y de color amarillento, aunque a veces está oscuro debido a la fotooxidación de las aminas biogénicas, (histidina, triptofano fosfolipasa A2). Los oxidantes (como el permanganato y sulfato de potasio) y los halógenos (bromo, cloro, etc.) destruyen con rapidez el veneno (7). El aislamiento de los componentes individuales resulta complejo y por ello se utilizan métodos químicos como la diálisis, cromatografía, electroquímica, etc. (45) Para su estudio los componentes más importantes se han agrupado de acuerdo con sus características químicas.

ENZIMAS:

Bousquet encontró que en el veneno están presentes 55 enzimas en el saco (6). A continuación se describen las más importantes.

Alfa Glucosidasa (invertasa). Su peso molecular es de 170 000 da, aproximadamente, y pH de 5+ 1; representa el 0.6% del peso del veneno seco (pvs). Su actividad óptima se realiza en pH de 4.8 a 46 C; tiene como sustrato el nitrofenil fosfato. Contiene el 2.6% de azúcares y es buen antígeno y no es

tóxico. Su presencia en el veneno puede ser atribuida a la estimulación eléctrica utilizada para extraer el veneno (45).

Fosfomonoesterasa ácida. Representa el 1% del pvs, pH de 5. Su peso es de 55 000 da, aproximadamente; tiene su actividad óptima a pH de 4.7, 35 C y en sustrato de nitrofenil fosfato. Contiene 2.8% de azúcares, no es tóxico y es un buen alergeno. Se desconoce su participación en el envenamiento. Su presencia en el veneno es quizás el resultado de la lisis de las glándulas secretoras (45).

Fosfatasa alcalina. Sólo se han encontrado trazas, y su peso molecular es de 49 000 da (4,32,45).

Hialuronidasa. Su peso es de 35 000 a 40 000 da; representa del 1.5 al 2% del pvs y contiene 7.5% de carbohidratos. Alcanza su máxima concentración en el saco del veneno a los pocos días de haber emergido (5-7 días), y puede permanecer así durante toda su vida (22,28,45).

Lisofosfolipasa. Representa el 1% del pvs; su peso es de 22 000 da. Su actividad óptima es en un pH de 9. Contiene 2.6% de azúcares. Es posible que su papel en el envenamiento sea el de mantener los niveles de Lisolectina abajo de 0.2 ng por microlitro; tiene efecto inhibitorio en la actividad de fosfolipasa A2 (45).

Fosfolipasa A2. Pertenece al grupo de enzimas que hidrolizan lípidos. Representa aproximadamente el 12% del pvs y su peso es de 15 800 da; contiene azúcares como fructosa, galactosa, manosa y glucosamina. Estable a temperatura ambiente. Es un poderoso alergeno (8,9,45).

Alergeno C. Es un polipéptido simple, su peso molecular es de 102 000 da y representa menos del 1% del pvs (45).

PEPTIDOS:

Los que a continuación se describen son los más importantes.

Adolapín. Polipéptido que consiste en 103 aminoácidos (excepto treonina, metionina e histidina); representa el 0.8% del pvs. Su actividad muestra un amplio espectro en la inhibición de las enzimas proteolíticas de diferentes fuentes; no tiene efecto sobre pepsina. La actividad sobre la tripsina y quimotripsina es del 50%. Recientemente se han aislado 2 compuestos, el H1 y H2 cuya composición de aminoácidos es muy semejante a la del inhibidor de proteasa. Es posible que el efecto del inhibidor de proteasa sea secundario a su "actividad biológica real", la cual aún no se ha descubierto. No es tóxico en mamíferos (45).

Minimina. Se encuentra en menos de 1% en el veneno seco y tiene un peso molecular de 6 000 da (45).

Melitina. Es el compuesto más abundante del veneno, y representa del 40-50% del pvs. Su peso molecular es de 2 840 da. Este péptido se encuentra en otras 3 especies de abejas, (*A. cercana*, *A. dorsata* y *A. florea*). Es la sustancia más investigada. Expuesta al contacto con lípidos forma canales selectivos aniónicos. Hay 2 formas naturales de melitina que difieren únicamente en el grupo de aminoácidos en el N terminal. El más pequeño es el llamado "melitina f", cuyo porcentaje en el veneno seco es de 0.01% ; no se conoce su

actividad biológica. La melitina no es muy tóxica, aunque actualmente se sigue investigando su papel en el envenenamiento (8,45).

Promelitina. Se encuentra en menos del 1 % en el veneno; no se conoce su actividad (45).

Secapina. Representa alrededor del 0.5% del pvs. Este péptido es prácticamente atóxico, y se sugiere que su actividad puede estar asociada a una acción en la fisiología del insecto (45).

Péptido 401 (MCD). Consiste en 22 residuos de aminoácidos. Representa el 2% del pvs. La toxicidad del péptido varía considerablemente y depende de la ruta de inoculación, entre otros factores. En la actualidad se dispone de mucha información química de este componente del veneno (45).

Tertiopina. Representa cerca del 0.1% del pvs. Posee de 13 a 21 residuos de aminoácidos idénticos a los del péptido 401. No se dispone de mucha información sobre su actividad biológica (45).

Apamina. Representa el 3% del pvs y está formado por 18 residuos de aminoácidos; de este componente se cuenta con numerosos estudios químicos. En la actualidad se dispone de compuestos sintéticos llamados isoapaminas. Su actividad biológica en el veneno es la de una neurotoxina (45).

Péptido 3.6.4. Representa menos del 1% del pvs y está compuesto de 20 residuos de aminoácidos (45).

Procamina. Es un grupo formado por dos compuestos de péptidos homólogos con un rasgo común, en el que la histamina está agregada al carbono terminal. Representan el 1.4% del pvs. Se dividen en procamina A y

B. La actividad de estos péptidos está asociada con la radioprotectivdad del veneno (protege al veneno de la exposición a la radiación) (45).

AMINAS BIOGENICAS:

Los miembros de este grupo son componentes de venenos naturales de insectos y serpientes, pero no hay un conocimiento suficiente del papel que juegan en la fisiología del insecto. A continuación se describe la más importante en las abejas obreras (45).

Histamina. Es la amina biogénica más frecuente en el veneno. Ausente en la abeja recién emergida, se va incrementando con la edad llegando a alcanzar su máxima concentración entre los 35-45 días. Representa del 0.6-1.6% del pvs. Su toxicidad en mamíferos varía un poco, pero generalmente es baja. La toxicidad de la histamina en invertebrados sólo se ha reportado en abejas obreras (30ng). El posible papel de la histamina se ha relacionado con las catecolaminas (45). Catecolaminas. Dos miembros de este grupo están presentes en el veneno de abeja; la dopamina y norepinefrina; ambas aminas existen en el tejido nervioso de diferentes insectos, así como en el de los vertebrados. Los niveles de catecolaminas en el veneno estan relacionados con la edad del insecto (45).

Dopamina. Su concentración en la abeja recién emergida de su celda es muy bajo (20 + 40 ng), y se incrementa con rapidez hasta alcanzar su máxima concentración a los 20-25 días (1500 + 200 ng). Se ha encontrado que en agosto es mayor la concentración (4 307 + 1 138 ng). La dopamina realiza diferentes funciones en el insecto: 1) Es un producto intermedio de las

proteínas que participan en la formación y endurecimiento de la cutícula. 2) Es el precursor inmediato de la norepinefrina. 3) Tiene un papel de transmisor en el sistema nervioso del insecto, en donde despolariza y excita los nervios del cuerpo (45).

Norepinefrina. Es reconocida como un neurotransmisor en el insecto; Su concentración en el veneno está relacionada con la edad. Cuando emergen las abejas, su contenido en el saco es muy bajo; desde los diez días de edad sus niveles comienzan a elevarse hasta alcanzar su pico (1 880 + 170 ng), alrededor de los 40 días (45).

Serotonina. En las abejas recién emergidas no está en el saco del veneno; a los 5 días de edad su contenido es de aproximadamente de 2.4 ng; a los 20 días es de 22.1 ng, pero no es hasta los 40 días que alcanza una concentración elevada de 37.7 ng en el saco. La producción de la serotonina está íntimamente relacionada con la época del año (se encontró que abejas nacidas en julio tienen más contenido [173-176 ng] que las nacidas en agosto [52 ng]) (36).

AMINOACIDOS:

Se han detectado 19 aminoácidos libres, que en total representan menos del 1% del pvs; dicha cantidad es semejante a la encontrada en la hemolinfa. Hasta ahora, los aminoácidos que se consideran más importantes son: ácido beta amino isobutírico, que representa el 0.02% del pvs, y el ácido gamaaminobutírico, que representa el 0.04% del pvs (45).

CARBOHIDRATOS:

Se han encontrado sólo 2 azúcares en el veneno, la glucosa (0.7% del pvs) y la fructosa (0.9% del pvs); ambos están presentes en la hemolinfa (45).

LIPIDOS:

Constituyen un poco más del 5% del pvs; se han encontrado lípidos semejantes en la hemolinfa (45).

Varios autores mencionan también como compuestos importantes el ácido clorhídrico, ácido ortofosfórico, fosfato de magnesio, fosfatasa ácida (de la cual se han reportado sólo trazas) y el ácido fórmico de cuya presencia hay discrepancias (5,7,17,32).

Además de los componentes mencionados deben considerarse también las sustancias volátiles que no son detectadas en el veneno (porque se volatilizan al desecarse éste), entre las que se encuentran las feromonas de alarma, que son expulsadas por el insecto cuando pica; son producidas en el aparato vulnerante y en las glándulas mandibulares de las obreras a partir de los 15 días (7,19,30,42).

Las feromonas del aguijón han sido recientemente investigadas y parece que las secretan 2 masas glandulares ubicadas en la superficie de las placas cuadradas del aparato vulnerante y su composición es: acetato de isopentil, acetato n-butil, acetato n-hexil, acetato n-octil, acetato n-nonil, acetato n-decil, acetato de benzilo, acetato de eicosanol, ácido octanoico, ácido benzoico, ácido 3-3 dimetil acrílico, 1-butanol, 1-pentanol, alcohol isopentílico,

2-heptanol, 1-octanol, 1-nonanol, fenol, cresol, alcohol bencílico, octadecan-1-ol, 9-octadecen-1-ol, eicosan-1-ol (14).

Las feromonas generadas en las glándulas mandibulares están constituidas por 2-heptanona (14,42).

USOS Y APLICACIONES

Los reportes que aquí se mencionan fueron seleccionados tomando en consideración el enfoque farmacológico (excepto las investigaciones inmunológicas), y sólo se incluyen aquellos que son producto de un bioensayo científico o de un trabajo clínico. Sobre el uso del veneno completo se han reportado una gran cantidad de trabajos clínicos, sobre todo en problemas de reumatismo verdadero (enfermedad de Bouilland) y en algunos tipos de artritis. El trabajo clínico ha sido respaldado con experimentos de laboratorio, los cuales validan, en buena medida, su uso (7,12,19,29,47). Iorish reporta muchas de las prácticas terapéuticas que se han llevado a cabo en clínicas de la Unión Soviética, y menciona que se han tenido resultados alentadores en problemas como iritis, iridociclitis, un tipo de lupus, etc. (19); sin embargo en el presente los trabajos sobre estos usos son muy escasos. Algunos experimentos con cucarachas (*Periplaneta americana*) en los que se ha utilizado la apitoxina muestran que tiene efectos letales, aunque también se ha observado una respuesta humoral (23,38,39,40). En estudios de los componentes aislados del veneno de abeja se encuentra lo siguiente: desde el punto de vista inmunológico, se han investigado ampliamente las reacciones básicas que produce la melitina y, en la actualidad, se sigue profundizando sobre el tema (37). Fuera de este campo las investigaciones son escasas; no obstante, Boman y col. utilizaron un híbrido de melitina y demostraron que ésta tenía efectos antibacterianos en gérmenes de la malaria (*Plasmodium falciparum*) y el estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*) (4). Otros

investigadores encontraron que la melitina posee una actividad anticoagulante en sangre de conejos (29), también se reportó que estimula la secreción de insulina (39), hormona luteinizante (23) y prolactina (15), estas dos últimas en bovino. Por otra parte se reportó que tiene efecto reductor en el crecimiento, alimentación y aprovechamiento del mismo en las larvas de *Heliothis zea*, un parásito del maíz (41). Además, aumenta la fagocitosis en ratones y cuyes (26,27) e incrementa los niveles de corticosteroides en plasma sanguíneo de ratas (10,11).

La fosfolipasa A2, conforme algunos investigadores, incrementa la permeabilidad capilar, disminuye la presión sanguínea, causa la contracción de la musculatura lisa y puede causar toxicidad en tejidos (37). Ruitenbeek y col. usaron esta enzima como reactivo en sus investigaciones de la distrofia muscular miotónica congénita (43). Se encontró también que estimula la liberación de prolactina y hormona luteinizante en bovinos (15,23), y estimula la reacción acrosomal en espermatozoides de hamster (48). Al péptido 401, otro de los componentes importantes del veneno, se le ha encontrado una alta actividad desinflamatoria en lesiones edematosa en ratas (3,18,37). El adolapín es otro componente que posee usos farmacológicos como desinflamatorio y antipirético en pruebas con animales de laboratorio (24,25). La apamina es un compuesto que tiene efectos inhibitorios de la estimulación nerviosa del músculo liso (2,16,17,20,35,46). Otros compuestos que se han sometido a estudio son los péptidos cardíacos llamados cardiopep cuya actividad en el corazón aún no está aclarada, y el secapín, que provoca sedación en ratones (37).

DISCUSION

La evidencia científica demuestra que el veneno completo y sus componentes aislados tienen efectos terapéuticos beneficiosos en algunos padecimientos en humanos y animales. Su utilización en México es casi nula, por lo que resulta conveniente que investigadores y clínicos vislumbren el potencial terapéutico de dicha toxina. De este recurso podría disponerse en grandes cantidades, ya que México cuenta con una enorme cantidad de colmenas.

Por otra parte, el país cuenta con la infraestructura necesaria para procesar adecuadamente la toxina, la cual ofrece otras ventajas que facilitan su manejo, tales como su estabilidad química en el medio y su obtención sencilla y económica. Además, la comercialización de la toxina puede redituar beneficios económicos para el apicultor y la industria farmacéutica. También es importante señalar que en nuestro país la investigación en el campo de la apicultura es muy escasa y que deberá impulsarse para poder lograr un desarrollo integral.

LITERATURA CITADA

- ¹ Akre, R.D.: Biology and distribution of hymenoptera social, Insect, poisons, allergens, and other invertebrate venoms. Edited by: Anthony, T. Tu., 3-17, Marcel Dekker Inc. London, 1984.
- ² Banks, B. E. C.: Apamin blocks certain neurotransmitter induced increases in potassium permeability. Nature, 282: 415-417 (1979).
- ³ Banks, B. E. C.: Anti-inflammatory activity of bee venom peptide 401 (mast cell degranulating peptide) and compound 46/80. Brit. jour. of pharm., 99: 350-354 (1990).
- ⁴ Boman, H. G.: Antibacterial and antimalarial properties of peptides that are cecropin-melittin hybrids. Febs-Letter 259: 103-106 (1989).
- ⁵ Borboni, E.: The purification of acid phosphatase from honey bee venom. Toxicon, 25: 1097-1103 (1987).
- ⁶ Bousquet, J., Marty, J. P., Claus, C. and Michel, F. B.: Enzyme of bee venom, sac and whole body. Annals of Allergy 43: 110-114 (1979).
- ⁷ Broadman, J.: Bee venom. G. P. Putnam's Sons, New York, 1962.
- ⁸ Chettibi, S. and Lawrence, A.: High resolution of honey bee (*Apis mellifera*) venom peptides by propionic acid/urea polyacrylamide gel electrophoresis after ethanol precipitation. Toxicon, 27: 781-787 (1989).
- ⁹ Cottrell, R. C.: Phospholipase A2 from bee venom. methods in enzymology. Brit. Ind. Biol. Res. Assoc., 71: 698-702 (1981).
- ¹⁰ Dunn, J. D. and Killion, J. J.: Effect of melittin on pituitary-adrenal responsiveness to stress. Acta Endocrin. 119: 339-344 (1988).

- 11 Dunn, J. D. and Killion, J. J.: Melittin-evoked increase in plasma corticosterone levels. Life Sci., 43: 335-343 (1988).
- 12 Einarsson, F.: Components in insect venoms and analytical methods. Allergologie, 9: 24-29 (1986).
- 13 Eiseman, J. L., Bredow, J. V. and Alvarez, A.P.: Effect of honeybee (*Apis mellifera*) venom on the course of adjuvant-induced arthritis and depression of drug metabolism in the rat. Bioch. Pharmac., 32: 1139-1146 (1982).
- 14 Free, J.: Pheromonas of social bees. Chapman and Hall, London, 1987.
- 15 Grandison, L.: Stimulation of anterior pituitary prolactin release by melittin, and activator of phospholipase A2. Endocrinology, 114: 1-7 (1984).
- 16 Habermann, E. and Fischer, K.: Bee venom neurotoxin (apamin): iodine labeling and characterization of binding sites. Eur. jour. of Bioch., 94: 355-364 (1979).
- 17 Habermann, E. and Horváth, E.: Localization and effects of apamin after application to the central nervous system. Toxicon, 18: 549-560 (1980).
- 18 Hartter, P. and Martin, W.: Anti-inflammatory properties of derivatives and sequence fragments of the mcd-peptide from bee venom, Structure and activity of natural peptides. Edited by: Voelter, W. and Weitzel, G., 497-504. Walter de Gruyter. Berlin, German Federal Republic. 1981.
- 19 Ioirish, I.: Las abejas, farmacéuticas aladas. Mir. Moscú, 1985.
- 20 Jodal, M., Lundgren, O. and Sjoqvist, A.: The effect of apamin on non-adrenergic, non-cholinergic vasodilatator mechanisms in the intestines of the cat. Jour. of Physiol., 338: 207-219 (1983).

- ²¹ Karp, R. D.: Preliminary characterization of the inducible humoral factor in the American cockroach (*Periplaneta americana*). Develop. and comp. Immun., 9: 569-575 (1985).
- ²² Kemeny, D. M., Dalton, N., Laurence, A. J., Pearce, F. L. and Vernon, C. A.: The purification and characterization of hialuronidase from the venom of the honey bee, *Apis mellifera*. Eur. Jour. of Bioch., 139: 217-223 (1984).
- ²³ Kiesel, L., Rabe, T., Hauser, G., Przylipiak, A., Jadali, F. and Renebaum, B.: Stimulation of luteinizing hormone release by melittin and phospholipase A2, in rat pituitary cells. Moll. and cell. Endocrin., xx: 1-6 (1987).
- ²⁴ Koburova, K. L., Mikhailova, S. and Sckenderov, S. V. : Antipyretic effect of a polypeptide, adolapin, obtained from honeybee venom. Eksperimentalna Meditsina i Morfologiya, 23: 143-148 (1984).
- ²⁵ Koburova, K. L., Mikhailova, S. and Sckenderov, S. V. : Further investigation on the anti-inflammatory properties of the adolapin, bee venom polypeptide. Acta Physiol. et Pharm. Bulgarica, 11: 50-55 (1985).
- ²⁶ Kondo, E. and Kanai, K.: Bactericidal activity of the membrane fraction isolated from phagocytes of guinea pigs. Jap. Jour. of Med. Sci. and Biol., 39: 9-20 (1986).
- ²⁷ Kondo, E.: Melittin-stimulated antimycobacterial activity of the membrane fraction isolated from phagocytes of guinea pigs. Jap. Jour. of Med. Sci. and Biol., 39: 21-24 (1986).
- ²⁸ Krysteva, M. A., Ivanov, C. P., Krivoshieva, Z. V.: A study on the composition and type of bonding of monosaccharide residues in the

hyaluronidase of bee venom. Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des sciences, 32: 785-788 (1979).

²⁹ Lin, S. C., Huang, T. F. and Ouyang, D.: Characterization of the purified anticoagulant principles from *Apis mellifera* (honey bee) venom. Jour. of the Formosan Med. Assoc., 82: 629-639 (1983).

³⁰ Mace, H.: Manual completo de apicultura. CECSA, México, 1983.

³¹ Malaiu, A., Rafiroiu, R. and Alexandru, V.: Contribution to bee venom extraction technology. Proceedings of the XXVIIIth International Congress of Apiculture. Acapulco, México, 1981, 450-454. Apimondia Publishing House. 1981.

³² Marce, L., Christian, K. and Heribert, M.: The glicoprotein nature of phospholipase A2, hyaluronidase and acid phosphatase from honey-bee venom. Toxicon, 21: 893-896 (1983).

³³ Miao, X. Q.: Investigation on the collection of honey bee venom using an electrical shock apparatus. Jour. of Fujian Agric. Coll., 12: 323-326 (1983).

³⁴ Morgan, N. G. and Montague, W.: Stimulation of insulin secretion from isolated rat islet of langerhans by melittin. Bioscience reports, 4: 665-671 (1984).

³⁵ Muller, M. J. and Baer, H.P.: Apamin a nonspecific antagonist of smooth muscle relaxants. Arch. of Pharmac., 311: 105-107 (1980).

³⁶ Owen, M.: 5-Hydroxytryptamine in the venom of the honey bee (*Apis mellifera*): variation with season and with insect age. Toxicon, 26: 577-581 (1988).

- ³⁷ Piek.: Pharmacology of the himenoptera venoms. Insect poisons, allergens, and other invertebrate venoms. Edited by: Anthony T. Tu. 145-167. Marcel Dekker Inc. New York. 1984.
- ³⁸ Rheins, L. A. and Karp, R. D.: The humoral immune response in the American cockroach, *Periplaneta americana*: reactivity to a defined antigen from honeybee venom, phospholipase A2, Devel. and Compar. Immun., 8: 791-801 (1984).
- ³⁹ Rheins, L. A. and Karp, R. D.: Effect of gender on the inducible humoral immune response to honeybee venom in the American cockroach (*Periplaneta americana*). Devel. and Compar. Immun., 9: 41-49 (1985).
- ⁴⁰ Rheins, L. A. and Karp, R. D.: Ontogeny of the invertebrate humoral immune response: studies on various development and stages of the American cockroach (*Periplaneta americana*). Devel. and Compar. Immun., 9: 395-406 (1985).
- ⁴¹ Roos, D. C., Crim, J. W., Brown, M. R., Herzog, G. A. and Lea, A.O.: Toxic and antifeeding actions of melittin in the corn earworm, *Heliothis zea* (boddie): comparisons to bee venom and the insecticides chlorpyphos and cyromacine. Toxicon, 25: 307-313 (1987).
- ⁴² Root, A. I.: Abc y xyz de la apicultura. 37a ed. *Hemisferio Sur*. Buenos Aires. 1978.
- ⁴³ Ruittenbek, W., Edixhoven, M. J. and Schole, H.R.: Osmotic stability of eritrocytes in human muscular dystrophy before and after phopholipase tréatment. Clinic. Chimica Acta, 94: 259-266 (1979).

- ⁴⁴ Schumacher, M. J., Schmith J. O. and Egen, N. B.: Lethality of 'killer' bee sting. Nature, 337: 433 (1989).
- ⁴⁵ Shipolini, R. A.: Biochemistry of bee venom. Insect poisons, allergens, and other invertebrate venoms. Edited by: Anthony T.Tu. 45-86. Marcel Dekker Inc. 1984.
- ⁴⁶ Sjoqvist, A., Fahrenkrug, J., Jodal, M. and Lundgren, O.: Effect of apamin release of vasoactive intestinal polypeptide (vip) from cat intestine. Acta Physiol. Scandinavica, 119: 69-76 (1983).
- ⁴⁷ Thomsen, P., Bjursten, L. M., Ahlstedt, S., Bagge, U. and Bjorksten, B.: Inhibitory effect of honey bee venom on immune complex mediated leukocyte migration into rabbit knee-joints. Agents and Actions, 14: 662-666 (1984).
- ⁴⁸ Watanabe, S. and Masuda, H.: Stimulating effect of exogenous phospholipase A₂ on the acrosome reaction in hamster spermatozoa. Jap. Jour. of Zoot. sci., 60: 578-582 (1989).