

APITOXINA UN MEDICAMENTO NATURAL DE SINGULARES CARACTERISTICAS

Prof. Néstor Urtubey¹

La Apitoxina es un medicamento natural. Es veneno de abejas. Las palabras Apitoxina y veneno de abejas son sinónimos. El veneno de abejas en estado líquido, recién extraído, es un líquido claro casi incoloro, aromático, de reacción ácida. Desecado es de color blanco, grisáceo o levemente amarillento.

La definición de Apitoxina incluye al veneno líquido, entero, puro, que la abeja inyecta al paciente al ser inducida a picar. También llamamos Apitoxina al veneno de abejas diluido en un solvente y filtrado.

Sin embargo, nosotros hemos originado el término “Apitoxina para uso médico” para designar a un medicamento líquido, inyectable, estéril, que se elabora a partir de veneno de abejas seco de alta calidad, en laboratorios adecuados, con equipos y tecnología necesarios. Debido a que durante el proceso se eliminan algunas fracciones del veneno y en otras se disminuye su porcentaje de participación, también se puede decir que este producto es un veneno de abejas purificado.

La Apitoxina es un medicamento homeopático. Se encuentra incluido en todas las Farmacopeas Homeopáticas del mundo. Figuran allí algunas variantes de Apitoxina. Uno de los productos más conocidos es Apis mellifica. Se lo elabora en base a abejas vivas que se colocan en un frasco. Se las mata con el agregado de alcohol, se las desmenuza, se agregan 8 partes de etanol al 62% y se deja reposar 14 días y luego se filtra y se diluye a pedido. Generalmente es de uso oral(*) (German Homeopathic Pharmacopoeia, 4th Suppl., 1985).

Otro producto es Apisinum. Se elabora en base a veneno de abejas. Se disuelven tres partes de éste en 7 partes de agua y se agregan 99 partes de glicerol al 85% y se sacude. Se efectúan las diluciones con glicerina al 85% de la 3ª a la 6ª dilución, y con etanol 43º para las siguientes. Pueden indicarse como gotas orales o como

(*) Apis mellifica y Apisinum por vía oral se indican para tratar picaduras de insectos, heridas por objetos punzantes, traumatismos en dedos, edema angioneurótico, etc.; edemas de piel y mucosas, piel muy sensible, temblores, entumecimientos (Larousse de Homeopatía, 2001). Apis virus, por vía oral, para tratar los mismos trastornos, pero como inyectable en las diluciones adecuadas, para las mismas patologías que Apis venenum purum (ver mas adelante).

triturasiones. Con este proceso y con el agregado de lactosa o azúcar de leche, se logra un polvo blanco, que se indica para dilución y generalmente es de uso oral(*). (German Homeopathic Pharmacopoeia, 5th. Suppl 1991, 1993).

Otro producto es Apis (Apium) virus, que generalmente aparece como sinónimo de Apissinum, elaborado a partir de aparatos venenosos macerados y filtrados(*). Finalmente, en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos se incluye a Apis venenum purum, una Apitoxina inyectable. En su preparación se diluye 1 gramo de veneno seco en 1 litro de solvente, generalmente solución fisiológica de cloruro de sodio, y se filtra (The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, Revision Service, 1992).

Las Apitoxinas inyectables, estériles, que elaboramos en Farmacia del Lago, las elaboramos en base a esta última Farmacopea (Apis venenum purum o Apis v.p.), pero con equipos adecuados y tecnologías propias.

De lo visto hasta aquí, es evidente que la Apitoxina es un producto netamente homeopático.

Conviene repasar brevemente algunos principios adoptados por la Homeopatía. Ellos son: experimentación en el hombre sano; ley de los semejantes; dosis infinitesimales; sacudidas o sucusiones para homogeneizar al máximo y, según algunos, generar y cargar de energía al producto (“dinamización” para Hahnemann); y las trituraciones de sustancias sólidas, a fin de hacerlas ‘solubles’ y, también, energizarlas.

Nos referiremos brevemente a las dosis infinitesimales, una de las principales características de la Homeopatía. Hahnemann, su fundador, experimentaba en personas sanas con sustancias que produjeran síntomas semejantes a los que presentaba el paciente. También encontró que a menor dosis, estas sustancias producían resultados más favorables. Así llegó a dosis infinitesimales, pero “dinamizadas”, a fin de que estas sustancias no perdieran su efectividad.

Sobre las diluciones para llegar a dosis infinitesimales, dice el Larousse de la Homeopatía: “A partir de la dilución 6 CH (o a la sexta centesimal hahnemanniana), o a la 7CH, una dilución ya no tiene actividad farmacológica, y mas allá de la 11 CH, no contiene ninguna molécula de la sustancia base”. Lo que sí mantiene, según los defensores de la Homeopatía, la “memoria”, “la información” de las características

físico-químicas y farmacológicas; la “esencia”, o “marca” energética y las propiedades de la sustancia base.

Hoy, la Homeopatía es una ciencia médica respetada y nadie puede negar sus bondades para tratar con éxito un sinnúmero de patologías.

En lo que respecta a la Apitoxina, enmarcada como dijimos en las Farmacopeas Homeopáticas del mundo, podemos decir que los preparados de Apis mencionados, diluídos hasta la 7 CH o hasta la 11CH, cumplen con los requisitos homeopáticos. Incluso se puede agregar a este grupo a la Apis v.p. 6x, una dilución de 1:1000000 a partir de la relación 1:1 de veneno de abejas y solvente. No obstante, cuando nos referimos a Apis v.p. 5x, pero especialmente a Apis v.p. 4x o Apis v.p. 3x, la situación cambia drásticamente.

Sirva como ejemplo: 1 ml de Apis v.p. 4x contiene el equivalente del total del veneno que puede inyectar una abeja (unos 100 ug), y 1 ml de Apis v.p. 3x contiene el equivalente del veneno que pueden inyectar 10 abejas! Un medicamento muy potente, por cierto.

Algo singular ocurre también con las acciones farmacológicas de la Apitoxina v.p. En muchas ocasiones su acción terapéutica es el resultado de la suma de todas las fracciones que la componen, de la interacción y el equilibrio bio-molecular que rige entre ellas. No obstante, en otras ocasiones, la acción terapéutica surge de la acción de una, dos o tres fracciones específicas con sus acciones terapéuticas individuales, o actuando en conjunto.

Veamos un ejemplo de esto. De acuerdo al siguiente gráfico, la Apitoxina o veneno de abejas se compone de 5 enzimas, 11 polipéptidos, 3 componentes no-péptidos de bajo peso molecular y otros componentes en número de 3 a 10, o mas, según el autor.

| Compuesto | Fracciones | % de peso seco |
|---|-------------------------|----------------|
| Enzimas | Fosfolipasa A2 | 10-12 |
| | Fosfolipasa B o | |
| | Lisofosfolipasa | 1,0 |
| | Hialuronidasa | 1,0-2,0 |
| | Fosfomonoesterasa ácida | 1,0 |
| | a -D-Glucosidasa | 0,6 |
| Polipéptidos | Melitina | 40-50 |
| | Melitina F | 0,01 |
| | Apamina | 2,0-3,0 |
| | Péptido 401 (MCDP) | 2,0-3,0 |
| | Adolapin | 1,0 |
| | Secapin | 0,5 |
| | Tertiapin | 0,1 |
| | Cardiopep | 0,7 |
| | Minimina | 2,0 |
| | Inhibidor de proteasa | 0,01-0,8 |
| | Procaminas A,B | 1,4 |
| Componentes no péptidos de bajo peso molecular | Histamina | 0,7-1,5 |
| | Dopamina | 0,13-1,0 |
| | Noradrenalina | 0,1-0,7 |
| Otros componentes | 5-Hidroxitriptamina | 0,0005 |
| | Acido vanilmandélico | 0,0005 |
| | Isoamylacetato | |

Tabla 1. Composición del veneno de abejas *Apis mellifera* L.

Cada una de estas fracciones ha sido exhaustivamente estudiada. Se conocen su peso molecular, su pH, su composición química y estructura molecular, su acción farmacológica, etc. Podemos aclarar más este punto observando la Tabla denominada "Acción de algunas fracciones", que se muestra a continuación.

| Fracción / Acción | Analgésica | Antiagregante plaquetario | Antiarrítmica | Anti-biótica | Antiinflamatoria | Antitumoral | Antiviral | Cardiotónica | Eritropoyética | Fibrinolítica | Hipotensora | Inmunoactivante | Radio-protect. | Vasomotora |
|----------------------|------------|---------------------------|---------------|--------------|------------------|-------------|-----------|--------------|----------------|---------------|-------------|-----------------|----------------|------------|
| PLA2 | — | — | — | •• | — | •• | •• | — | — | • | • | — | • | • |
| PLB | — | — | — | — | — | •• | •• | — | — | — | — | — | — | — |
| Melitina | — | • | — | •• | • | •• | •• | — | — | •• | • | — | • | • |
| Apamina | — | — | — | — | • | — | — | — | — | — | • | — | — | — |
| Péptido 401 | — | — | — | — | ••• | — | — | — | — | — | • | — | — | • |
| Adolapin | ••• | — | — | — | ••• | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Cardiopep | — | — | •• | — | — | — | — | •• | — | — | — | — | — | — |
| Procaminas | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | • | — |
| Histamina | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | • | — | — | • |
| Veneno entero | ••• | • | • | •• | •• | •• | •• | •• | • | •• | • | • | • | •• |
| Apitoxina uso médico | ••• | • | •• | •• | ••• | •• | •• | •• | • | • | • | • | • | •• |

Tabla 2. Acción de algunas fracciones individuales, del veneno entero y de la Apitoxina de uso médico — Ninguna o aún no comprobada / • Leve / •• Moderada / ••• Elevada. Urtubey, N. Apitoxina, Del veneno de abejas a la Apitoxina para uso médico, 2003.

Mediante el uso de esta Tabla, podemos conocer rápidamente qué acciones farmacológicas posee cada una de las fracciones, pero también podemos saber qué fracciones participan unitariamente o en conjunto para lograr ciertas acciones farmacológicas.

Por ejemplo, la fracción Adolapín, según la Tabla, posee acción analgésica y antiinflamatoria; Por otra parte, ¿qué fracciones participan en lograr una acción antiinflamatoria? Según la Tabla, participan la Melitina, la Apamina, el Péptido 401 y el Adolapín, pero también la Apitoxina para uso médico como un todo.

Este mosaico de actividades farmacológicas de las fracciones de Apitoxina, explica el porqué este producto natural posee tantas acciones terapéuticas y porqué está indicada para tratar unas decenas de patologías.

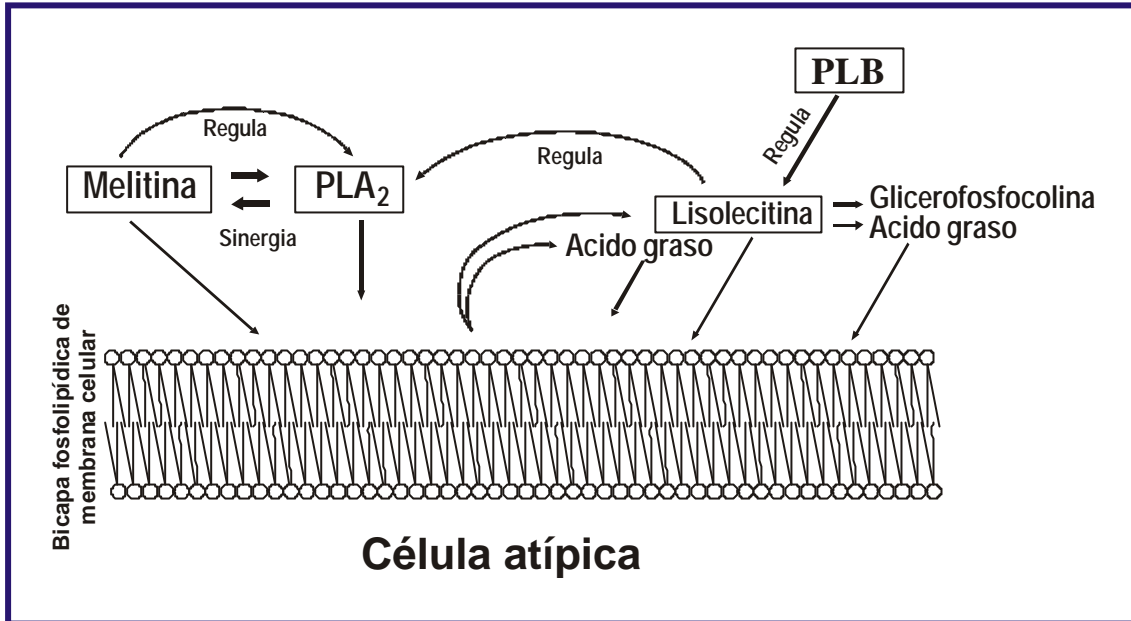
En mi libro menciono sólo 14 acciones terapéuticas de la Apitoxina para uso médico.

- Antiinflamatoria
- Analgésica
- Antiarrítmica
- Cardiotónica
- Vasomotora
- Hipotensora
- Fibrinolítica
- Antiagregante plaquetario
- Eritropoyética
- Inmunoactivante
- Radioprotectora
- Antibiótica
- Antiviral
- Antitumoral

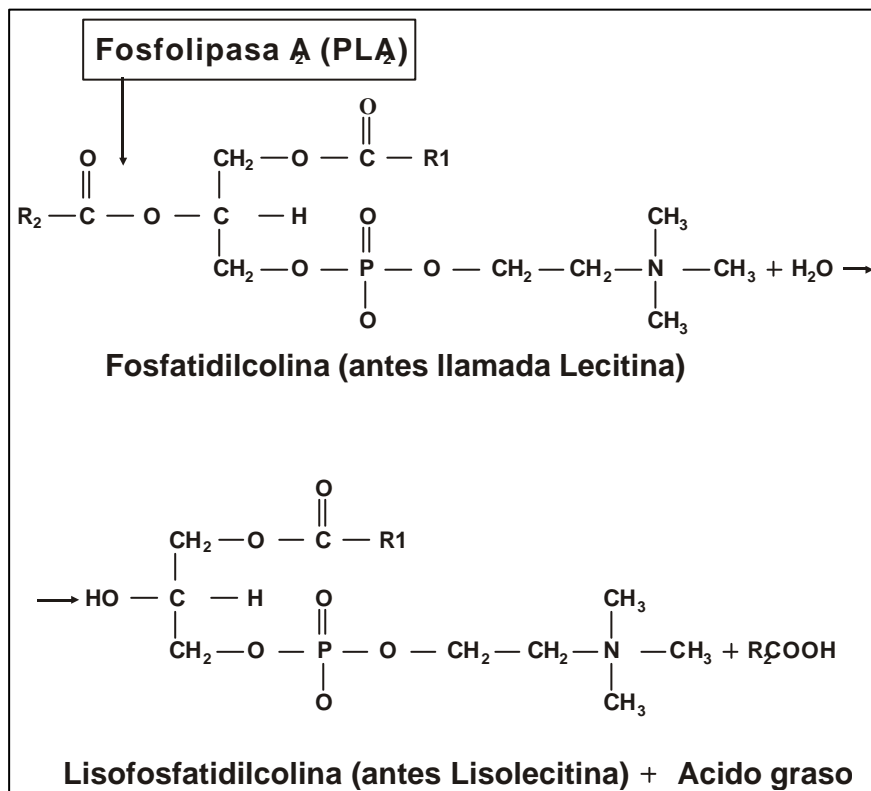
De ellas, elijamos una para analizar su forma de acción. Escogemos la Acción Antitumoral.

Si repasamos la Tabla de acciones mostrada antes, (Tabla 2), veremos que bajo la columna correspondiente a Acción Antitumoral están indicadas tres fracciones, a saber: Fosfolipasa A2, Fosfolipasa B y Melitina. Ello significa que estas tres fracciones están involucradas en la acción antitumoral o antineoplásica.

Para explicar brevemente como se desarrolla esta acción, nos valdremos de la figura esquemática mostrada a continuación.



Esquema de la acción antitumoral de la Apitoxina sobre células atípicas.
 Urtubey, N. Apitoxina. Del veneno de abejas a la Apitoxina para uso médico, 2003.



Se reconoce a la Fosfolipasa A2 como “factor lítico indirecto”. Actúa sobre la bicapa fosfolípida de las membranas celulares catalizando la hidrólisis de la unión éster del ácido graso en posición 2 (R2), con producción de lisofosfolípidos (lisolectina), y ácidos grasos de cadena larga.

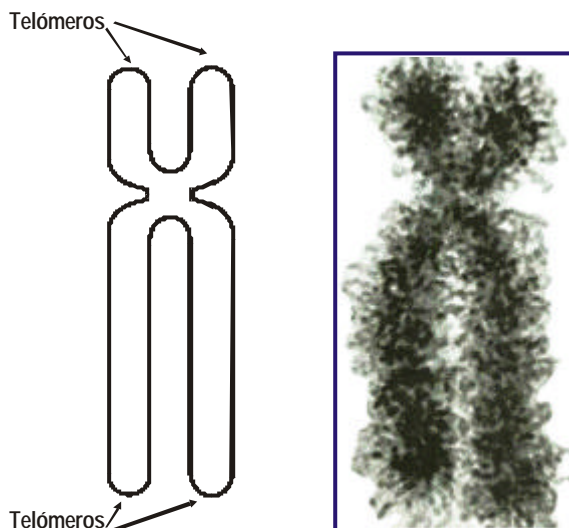
Estos productos de reacción interactúan con la membrana celular desorganizándolas y haciéndolas susceptibles al ataque de la Fosfolipasa A2. También actúa la fracción Melitina, llamada "factor lítico directo". Tiene gran afinidad por las membranas celulares, a las que ataca y destruye. Es interesante notar que la Fosfolipasa A2 y la Melitina actúan sinérgicamente, con lo que aumenta su potencial destructivo sobre las membranas de células atípicas. Se ha encontrado además que la acción de la Fosfolipasa A2 está en relación directa con la cantidad de Melitina presente en el medio (Vogt et al., 1970 Mollay, C. y Kreil, G., 1974, Yunes, R, et al., 1977). De modo que Melitina regula la acción de la Fosfolipasa y, por ende, la de ella misma.

Dijimos que como resultado de la acción de estas fracciones sobre la membrana celular, se generan dos sustancias, la Lisolectina y ácidos grasos de cadena larga. Ambos son productos membranoactivos, especialmente la Lisolectina, que ataca con energía a la membrana celular.

Ahora bien, note que otra fracción que entra en el cuadro es la Fosfolipasa B o Lisofosfolipasa. El sustrato que ella ataca o sobre el que actúa, es la Lisolectina. Pudiera parecer que hay una autodestrucción del proceso, pero no es así. Se ha demostrado que una concentración excesiva de Lisolectina inhibe la acción de la Fosfolipasa A2 (Drainas, D. et al., 1981). Pero como la cantidad de Lisolectina presente en el medio se ve disminuida por la actividad de la Fosfolipasa B, el proceso de destrucción celular continúa. En este sentido la Fosfolipasa B regula la acción de la Lisolectina y, por ende, la de Fosfolipasa A2. (Banks, B.E.C. y Shipolini, R., 1986). Aún queda por mencionar que el ataque de la Lisolectina a la membrana genera Glicerofosfolina y ácidos grasos de cadena larga, los que se suman al ataque de la membrana celular. Ante toda esta serie de acciones, la célula atípica es destruida. Un tenor suficiente de Apitoxina provocaría la destrucción selectiva de gran cantidad de células tumorales (véase sobre destrucción selectiva de células atípicas en: Urtubey, N. Apitoxina. Del veneno de abejas a la Apitoxina para uso médico, 2003).

Como vimos, una de las acciones antitumorales de la Apitoxina depende de por lo menos tres de sus fracciones muy importantes y muy potentes, presentes en la cantidad adecuada. No son en este caso ni sustancias semejantes ni se indican en dosis infinitesimales

La acción antitumoral de la Apitoxina se debe también a otro mecanismo no menos interesante que el anterior. Se sabe que la vida de la células (y por tanto de los tejidos, órganos y de la propia persona), esta gobernada genéticamente. Este proceso de muerte celular programada se denomina "apoptosis". Se desarrolla a nivel de los cromosomas celulares, los que contienen los genes y la información genética. En la siguiente ilustración podemos ver un cromosoma con sus brazos, un centrómero que regula la división del material genético durante la división celular.



Esquema y micrografía electrónica del cromosoma.
De Robertis, E (h); Hub, J.; Ponzio, R.
Biología celular y molecular. 15 ed. 2005.

En las puntas de los brazos se encuentran los telómeros, que permiten una duplicación limpia de los cromosomas. No obstante, en cada división celular se pierde un tramo de ADN, lo que provoca el paulatino acortamiento del telómero. Para solucionar este problema entra en acción la enzima telomerasa, que procede a reconstituir el segmento perdido con un mecanismo similar al que se observa en el esquema siguiente:

Este proceso se logra a medias. La reconstrucción del segmento perdido no es total. De modo que los telómeros se acortan paulatinamente en cada división celular hasta su límite máximo; la reducción del telómero entorpece la síntesis de la enzima telomerasa, lo que produce finalmente la muerte celular. No obstante a veces este proceso se revierte. Se produce un exceso de síntesis de telomerasa que induce a la célula a dividirse vez tras vez de manera descontrolada, lo que conlleva el riesgo de que origine tejido neoplásico (De Robertis, E. et. Al. Biología celular y molecular de De Robertis. Buenos Aires, El Ateneo, 2005. 486 p.).

Según el Dr. Thomas Cech del Howard Hughes Medical Institute de los Estados Unidos, los investigadores buscan una forma de vencer a la telomerasa, enzima cuya actividad excesiva contribuye el crecimiento desenfrenado de tanto como el 90% de los tumores humanos. Una droga que pudiera provocar la apoptosis en los telómeros, terminaría con la vida de esas células anormales.

Pues bien, los investigadores han encontrado que la Apitoxina tiene la capacidad de producir la apoptosis de las células neoplásicas y de las que van en vías de serlo, lo que la indica como un medicamento prometedor para tratar el cáncer.

Observe algunos trabajos científicos de primer nivel que demuestran lo que dijimos.

Cech, T. Proteína esencial para el desarrollo del cáncer. Research News (Howard

Hughes Medical Institute). Febrero, 2006. (Se refiere a la necesidad de encontrar un medicamento que produzca apoptosis en los telómeros de células atípicas).

Chu, S.T. et al. Phospholipase A2-independent Ca²⁺ entry and subsequent apoptosis induced by Melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sci.* 2007. 80(4):346-349.

Jang, M.H. et al. Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCIH1299). *J. Pharmacol. Sci.* 2003. 91(2):95-104.

Hu, H. et al. Effect of polypeptides in bee venom on growth inhibition and apoptosis induction of the human hematoma cell line SMMC-7721 in vitro and Balb/c nude mice in-vivo. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006. 58(1):83-89.

Li, B. et al. Growth arrest and apoptosis in the human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 induced by Melittin. *Onkologie.* 2006. 29(8-9):367-371.

Moon, D. et al. Key regulators in bee venom-induced apoptosis are Bcl-2 and caspase-3 in human leukemic U937 cell through downregulation of ERK and Akt. *Int. Immunopharmacol.* 2006. 6(12):1796-1807.

Orsolic, N. et al. Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in Vitro and tumor growth in vivo by bee venom. *Toxicon* 2003. 41(7):861-870.

Hasta aquí hicimos el análisis de dos de los mecanismos que conforman la acción antitumoral de la Apitoxina. Sin embargo, no estamos promocionando a este producto como un antineoplásico de elección ni de sustitución de algún otro fármaco específico. Pero sí estamos informando sobre los últimos descubrimientos sobre la acción antitumoral de la Apitoxina, especialmente de la Apitoxina inyectable para uso médico.

Este mismo análisis se puede hacer con las demás acciones que posee este medicamento natural.

Volviendo a la fracción Fosfolipasa A2 de la Apitoxina y de otros venenos animales, hay abundante bibliografía científica que la consagra como una sustancia antitumoral importante. Analice estos pocos ejemplos:

Costa, L.A. et al. Tumor regression of advanced carcinomas following intra and/or

peri-tumoral inoculation with VRCT-310 in humans: preliminary report of two cases. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1998. 20(1):15-25.

Costa, L.A. et al. Phase I study of VRCTC-310, a purified Phospholipase A2 purified from snake venom in patients with refractory cancer: safety and pharmacokinetic data. Anticancer Drugs 1997. 8(9):829-834.

Donato, N.J. et al. Regulation of epidermal growth factor receptor activity by crotoxin, a snake venom Phospholipase A2 toxin. A novel growth inhibitory mechanism. Biochem. Pharmacol. 1996. 511(11):1535-1543.

Otra fracción que integra la Apitoxina es la Melitina. En los laboratorios de la organización CSIRO Molecular Science de Australia, se aisló la fracción Melitina del veneno de abejas y se la conjugó a una molécula anticuerpo que reconoce y es afín a las células neoplásicas. Al introducir este híbrido, observaron que la molécula anticuerpo buscaba una célula atípica, se fijaba a él, y entonces la Melitina producía el ataque destruyendo la célula. La combinación de una toxina y un anticuerpo recibe el nombre de "immunotoxina" y ésta ya a demostrado su gran valor terapéutico.

Recientemente se ha creado otro híbrido entre la fracción Melitina y el Cecropín-A, que demuestra actividad antitumoral, fungicida, leishmanicida /también potencialmente trypanosomicida/ y antibiótica.

Por otro lado, la fracción Apamina de la Apitoxina está siendo cada vez más utilizada y aplicada en el campo de la neurofisiología.

¿No es admirable este producto natural de singulares características que tenemos entre manos?

Observe la ductilidad de este producto. Se puede aplicar sobre o en la piel al integrar cremas terapéuticas y de belleza, en Mesoterapia, con aplicaciones múltiples intradérmicas, en Iontoforesis, en Ultrasonoforesis, en inyecciones subcutáneas, intraarticulares y hasta endovenoso llegado el caso, con apitoxinas que califiquen para ello. Por vía oral, mediante tabletas, glóbulos, miel con apitoxina y gageas entéricas; en parches, y seguramente otras formas. Se utiliza la Apitoxina en Homeopatía, en Alopátia, en Traumatología, en Oncología, en Gerontología y, como veremos en este Congreso, en Pediatría, en Acupuntura, en Fisioterapia, en Masoterapia, en Cosmética, etc.

La apitoxina inyectable, estéril Apis v.p. o Apis venenum purum está indicada para tratar una gran cantidad de enfermedades, entre las que podemos mencionar

artritis, artrosis, reumatismos, asma, problemas de circulación, sistema inmunológico deprimido, enfermedad de Lyme, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, neuritis, neuralgias, displasias, neoplasias y muchas más.

En conclusión, decimos que realmente estamos en presencia de un medicamento natural de características extraordinarias: la Apitoxina.

Invitamos a todos los profesionales a profundizar en el conocimiento científico que avalan las bondades de la Apitoxina, este producto tan noble y eficiente, y a utilizarla cada vez más, en su lucha por mejorar la salud de las personas. Es nuestro deseo más ferviente.

Prof. Néstor Urtubey
Farmacia del Lago
C.C. 10
4220 Las Termas de Río Hondo
Santiago del Estero, Argentina
farmlago@cybertermas.com.ar