

NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS, PROTEÍNAS TOTALES, ALBÚMINA Y PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN JÓVENES VARONES PICADOS POR *APIS MELLIFERA*

César Augusto Peña Llontop¹, Luis Alberto Valverde Fernández¹, Jacinto Joaquín Vertiz-Osores², Rogelio Acosta Vidaurre³, Jorge Luis Chicchon Peralta⁴, Pedro Jorge Chimoy Effio¹

Autor correspondiente: cpenal@unprg.edu.pe

1. Lic. César Augusto Peña Llontop: N° ORCID 0000-0002-1599-1455
Correo electrónico: cpenal@unprg.edu.pe N° tfno: +51 950 051 728
2. Bach. Luis Alberto Valverde Fernández: N° ORCID 0000-0002-3338-9302
Correo electrónico: lvalverdef@unprg.edu.pe N° tfno: +51 977 176 368
3. Dr. Jacinto Joaquín Vertiz-Osores: N° ORCID 0000-0003-2774-1207
Correo electrónico: jvertiz@untels.edu.pe N° tfno: +51 990 591 163
4. Ing. Rogelio Acosta Vidaurre
Correo electrónico: racosta@unprg.edu.pe N° tfno: +51 979 413 128
5. Lic. Jorge Luis Chicchon Peralta
Correo electrónico: jchicchon@gmail.com N° tfno: +51 943 517 883
6. PhD. Pedro Jorge Chimoy Effio: N° ORCID 0000-0003-1782-077X
Correo electrónico: pchimoy@unprg.edu.pe N° tfno: +51 978 825 302

1. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Biología. Lambayeque, Perú
2. Universidad Nacional Tecnológica de Lima. Sur Facultad de Ingeniería y Gestión. Departamento Ingeniería Ambiental. Lima, Perú
3. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ingeniería Zootecnia. Departamento Académico de producción animal. Lambayeque, Perú
4. Clínica MediSalud Medical Center. Director médico. Chiclayo, Perú

Recibido: 01/11/2022

Aceptado: 19/12/2022

RESUMEN

Objetivo: Cuantificar niveles de Inmunoglobulinas (IgE, IgG, IgM e IgA), albúmina, proteínas totales y parámetros hematológicos (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, HCM, VCM, CHCM) antes y después a la exposición al veneno de abeja. **Métodos:** Estudio analítico, experimental. Se evaluaron 25 jóvenes varones voluntarios estudiantes de la Facultad de Ciencias Biológicas de una universidad. La significancia entre las variables fue determinada mediante la prueba t-Student y v-Wilcoxon. **Resultados:** El efecto del veneno de abeja no mostró diferencia significativa sobre IgG, proteínas totales y albúmina, aunque hubo significancia en los niveles de IgM, IgE e IgA. En los parámetros hematológicos no hubo diferencia significativa ($p>0.05$) para eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hematocrito, VCM y CHCM, pero hubo diferencia significativa ($p<0.05$) para Hb y HCM. **Conclusión:** Estos resultados muestran que el veneno de abeja alerta al sistema inmunológico humoral en jóvenes varones sanos.

Palabras clave: *Apis mellifera*, veneno de abeja, inmunoglobulinas, proteínas totales, albúmina, apiterapia

LEVELS OF IMMUNOGLOBULINS, TOTAL PROTEINS, ALBUMIN, AND HEMATOLOGY PARAMETERS IN YOUNG MEN STUNTED BY *APIS MELLIFERA*

ABSTRACT

Objective: It quantified levels of Immunoglobulins (IgE, IgG, IgM, and IgA), albumin, total proteins, and hematological parameters (erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin, hematocrit, HCM, VCM, CHCM) before and after exposure to bee venom.

Methods: It was an analytical and experimental study. It evaluated Twenty-five young male volunteer students from a Biological Sciences Faculty of a university. The significance between the variables was determined using the t-Student and v-Wilcoxon tests.

Results: The effect of bee venom showed no significant difference in IgG, total proteins, and albumin, although there was significance in the levels of IgM, IgE, and IgA. In the hematological parameters: There was no significant difference ($p > 0.05$) for erythrocytes, leukocytes, platelets, hematocrit, MCV, and CHCM, but there was a significant difference ($p < 0.05$) for HB and HCM. **Conclusion:** These results show that bee venom alerts the humoral immune system in young, healthy males.

Key words: *Apis mellifera*, Bee venom, immunoglobulins, total proteins, albumin, apitherapy

INTRODUCCIÓN

Generalmente, el ser humano acude a los especialistas para recuperar su salud ante una enfermedad. No obstante, frente a enfermedades crónicas, esta recuperación implica muchas veces años de tratamiento, situación que provoca la mirada hacia la medicina alternativa (1).

La apiterapia ha sido empleada desde tiempos inmemorables documentándose en grandes imperios de la antigüedad (2), la explicación podría vincularse a la coevolución humana frente a los estímulos de toxinas animales (3). Consiste en el uso de los productos de las abejas (4), entre ellos la apitoxina o veneno de abeja (VA), el cual se inocula a través del aguijón de estos himenópteros con el objetivo de tratar diversos padecimientos (5).

La vida de las personas que padecen enfermedades crónicas o alergias al veneno de abeja se ve condicionada al cambio en su rutina diaria y al estrés añadido, por esa razón la inmunoterapia con veneno de abeja puede ser una alternativa para la salud, ya que mejora la calidad de vida de estas personas (5-10); sin embargo, se debe considerar la respuesta del organismo pues hay reportes de casos de muerte por anafilaxia y complicaciones después de una picadura de abeja, incluso en pacientes tolerantes (11).

La respuesta inmune a la apitoxina está ampliamente explicada pues se conoce que los principales alérgenos del veneno son principalmente proteínas como la melitina, la hialuronidasa y la fosfolipasa, que constituyen el 50-75% del total (12-15).

Estudiar la respuesta inmunológica de jóvenes sanos a los componentes del veneno de abeja permitiría examinar los mecanismos biológicos que se desencadenan como producto de la exposición a estos alérgenos en la misma línea de algunos reportes previos (16).

Así, en esta investigación se cuantificaron los niveles séricos de inmunoglobulinas, proteínas totales, albúmina y algunos parámetros hematológicos (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito, hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio, concentración hemoglobina corpuscular media) antes y después a la exposición de apitoxina en estudiantes universitarios

varones sanos con el propósito de conocer el efecto de ese veneno sobre los componentes cuantificados y reforzar la práctica de la inmunoterapia con el VA.

MÉTODOS

Población y muestra

El universo fue de 13.000 estudiantes de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. La población objetivo fue de 500 jóvenes de la Facultad de Ciencias Biológicas (FC-CBB) donde se publicó una invitación para participar en esta investigación. A la misma acudieron 25 estudiantes varones voluntarios. Ellos fueron evaluados por un médico e informados acerca de la investigación. Finalmente firmaron su consentimiento informado (Unidad de Investigación FCCBB-UNPRG).

Técnicas de estudio

Obtención de las muestras sanguíneas

Antes de someterlos a los efectos de la apitoxina, se les extrajo sangre (6 mL) por punción venosa empleando el sistema *Vacutainer* en un tubo con gel separador sin anticoagulante. A partir de esta muestra se obtuvo suero que se guardó a -20°C para cuantificar inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), proteínas totales y albúmina. Después de 24 horas de haber recibido la última picadura (fin del tratamiento), se les extrajo nuevamente la misma cantidad de sangre, en las mismas condiciones y se cuantificaron las mismas variables. En el proceso, se seleccionó aleatoriamente a 16 participantes, a quienes se les extrajo 3 mL de sangre en un tubo con EDTA y se les realizó un hemograma completo, antes y después del tratamiento.

Prueba de susceptibilidad al veneno de abeja o apitoxina

Antes del tratamiento, cada participante fue picado por una abeja en la parte interna media del codo izquierdo. En la investigación fueron incluidos aquellos estudiantes que no presentaron inflamación (edema > 10 cm) después de 72 horas de la picadura (17).

Tratamiento

El tratamiento consistió en doce (12) picaduras interdiarias por una abeja en los músculos trapecios, una región bien irrigada que facilitó la difusión de la apitoxina (19).

Determinación de los niveles de inmunoglobulinas, proteínas totales, albúmina y hemograma completo.

Las inmunoglobulinas fueron cuantificadas antes y después de las picaduras, empleando kits comerciales de ABCAM® basados en el Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) indicado por Mathew *et al.* (18). Las proteínas totales y albúmina, fueron cuantificadas siguiendo las instrucciones del fabricante, antes y después, con los kits comerciales de QCA® usando los reactivos de Biuret y verde de Bromocresol, respectivamente.

Los parámetros hematológicos del hemograma completo (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, hematocrito (HTO), hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) fueron determinados por medio de un equipo automatizado de tres (3) estirpes de la marca GENRUI® modelo KT-6400.

Análisis estadísticos

El diseño experimental fue un antes y un después. Cada estudiante se registró en una hoja de cálculo con un código que garantizó su privacidad (H1, H2,..., H25), se registró su edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC), así como los valores de las variables analizadas, antes y después del tratamiento. La normalidad de estos datos fue determinada con el test de Shapiro-Wilk. Se estableció la significancia estadística, entre los valores de las variables antes y después, con los estadísticos t-student y v-wilcoxon, para los datos paramétricos y no paramétricos, respectivamente.

RESULTADOS

Todos los participantes completaron el tratamiento y ninguno mostró sensibilidad o alergia a la apitoxina.

Los participantes tuvieron una edad promedio de 21 +/- 2.20 años, un peso de 66.0 +/- 8.12 Kg, una estatura de 1.70 +/- 0.0478 m, e IMC de 22.7 +/- 2.87.

Antes de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio: de IgG de 1280 +/- 174 mg/dL, IgA de 260 +/- 82.0 mg/dL, IgM de 82.9 +/- 35.7 mg/dL, IgE de 406 +/- 443 IU/mL, y proteínas totales de 7.67 +/- 0.7 gr/dL y albúmina de 4.13 +/- 0.9 gr/dL.

Los rangos de referencia (RR) para las inmunoglobulinas fueron IgG (700-1600 mg/dL), IgA (70-400 mg/dL), IgM (40-230 mg/dL), IgE (<100 IU/mL), proteínas totales (6.0-8.0 gr/dL) y albúmina (3.5-5.5 g/dL).

Antes del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: el 4% de estudiantes para IgG, 8% para IgA, 76% para IgE y 20% para proteínas totales; y por debajo: el 8% estudiantes para IgM y 36% para albúmina.

Después de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio de: IgG de 1290 +/- 196 mg/dL, IgA de 262 +/- 90.9 mg/dL, IgM de 93.0 +/- 34.5 mg/dL, IgE de 493 +/- 551 IU/mL, proteínas totales de 7.33 +/- 0.873 gr/dL y albúmina de 4.05 +/- 1.15 gr/dL.

Después del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: 4% estudiantes para IgG, 8% para IgA, 72% para IgE y 12% para proteínas totales. Por debajo: ningún estudiante para IgM y 36% para albúmina. (Tabla I)

El análisis estadístico mostró que no hubo diferencia significativa antes y después del tratamiento para la IgG (p=0.74), proteínas totales (p=0.55) y albúmina (p=0.21); sin embargo, sí hubo diferencia significativa para la IgM (p=0.00), IgE (p=0.04), e IgA (p=0.04).

Antes de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio de: hematíes 5.09 +/- 0.3 x 10⁹/mm³, leucocitos 6.94 +/- 1.5 x 10³/mm³, PLT 251 +/- 40.6 x 10³/mm³, HTO 46.1 +/- 2.70 %, HB 14.9 +/- 0.9 g/dL. (Tabla II).

Las constantes corpusculares presentaron los siguientes valores promedio: VCM 90.5 +/- 2.3 fL, HCM 29.5 +/- 1.0 pg, CHCM 32.5 +/- 1.1 g/dL (Tabla III).

Los rangos de referencia fueron los siguientes: hematíes 3.5-5.5 10⁹/mm³, leucocitos 4.0-11.0 10³/mm³, PLT 150-450 10³/mm³, HTO 35-47 %, HB 11.7-15.3 g/dL, VCM 80-95 fL, HCM 26-32 pg, CHCM 31-34 g/dL.

Antes del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: 12.5% estudiantes para hematíes, 6.25% estudiantes para leucocitos, 25% estudiantes para HTO, 25% estudiantes para HB, 6.25% estudiantes para VCM y 6.25% estudiantes para CHCM; y por debajo, 6.25% estudiantes para PLT.

Después de la exposición a la apitoxina, los participantes tenían los niveles promedio: hematíes de 5.17 +/- 0.236 x 10⁹/mm³, leucocitos 6.24 +/- 1.04 x 10³/mm³, PLT 230 +/- 48.0 x 10³/mm³, HTO 46.8 +/- 1.90 %, HB 15.4 +/- 0.563 g/dL. (Tabla II). Las constantes corpusculares presentaron los siguientes valores promedio: VCM 90.6 +/- 1.71 fL, HCM 30.0 +/- 1.06 pg, CHCM 32.8 +/- 0.474 g/dL (Tabla III).

Después del tratamiento se encontraron estudiantes con valores por encima del RR: 12.5% estudiantes para hematíes, 43.75% estudiantes para HTO y 56.25% para HB. El análisis estadístico mostró que no hubo diferencia significativa entre los valores antes y después del tratamiento para hematíes (p=0.33), leucocitos (p=0.14), PLT (p=0.08), HTO (p=0.33), VCM (p=0.91), CHCM (p=0.21); por otra parte, sí hubo diferencia significativa para HB (p=0.03) y HCM (p=1.19x10⁻⁰⁴).

Tabla I. Niveles de Inmunoglobulinas, proteínas totales y albúmina; antes (Pre) y después (Post) del tratamiento

	IgG		IgA		IgM		IgE		Proteínas Totales		Albúmina	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
EDA (N=25)												
Media(SD)	1280 (174)	1290 (196)	260 (82.0)	262 (90.9)	82.9 (35.7)	93.0 (34.5)	406 (443)	493 (551)	7.67 (0.7)	7.33 (0.9)	4.13 (0.9)	4.05 (1.2)
Mediana [Min, Max]	1290 [890, 1620]	1240 [993, 1710]	230 [161, 486]	233 [111, 513]	79.0 [32.0, 152]	87.0 [43.0, 148]	151 [9.28, 1620]	249 [12.9, 1830]	7.52 [6.56, 9.64]	7.51 [4.44, 8.29]	4.66 [2.72, 5.01]	4.72 [2.45, 5.21]
IQR.75%	179	213	110	105	56	56	510	736	0.48	0.65	1.95	2.36

Tabla II. Hemograma antes (Pre) y después (Post) del tratamiento.

EDA (N=16)	Eritrocitos		Leucocitos		Plaquetas		Hematocrito		Hemoglobina	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Media (SD)	5.09 (0.3)	5.17 (0.2)	6.94 (1.5)	6.24 (1.0)	251 (40.6)	230 (48.0)	46.1 (2.70)	46.8 (1.9)	14.9 (0.9)	15.4 (0.6)
Mediana [Min, Max]	5.07 [4.60, 5.71]	5.21 [4.52, 5.49]	6.58 [5.15, 11.3]	6.04 [4.90, 8.40]	250 [146, 299]	216 [162, 331]	46.0 [42.0, 52.0]	47.0 [42.0, 49.4]	14.8 [13.5, 16.7]	15.5 [14.2, 16.2]
IQR.75%	0.343	0.19	1.02	1.75	52	62.5	1.75	2.13	0.7	0.7

Tabla III. Constantes corpusculares antes (Pre) y después (Post) del tratamiento.

EDA (N=16)	VCM		HCM		CHCM	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Media (SD)	90.5 (2.3)	90.6 (1.7)	29.5 (1.0)	30.0 (1.1)	32.5 (1.1)	32.8 (0.5)
Mediana [Min, Max]	90.3 [87.1, 95.9]	90.2 [88.2, 95.0]	29.2 [27.7, 31.6]	30.1 [28.5, 32.0]	32.3 [31.0, 35.0]	32.8 [31.9, 33.6]
IQR.75%	2.98	1.7	1.05	0.95	1.2	0.625

DISCUSIÓN

El ser humano está expuesto a agresiones biológicas y no biológicas del ambiente por lo que ha desarrollado un sistema de defensa, denominado sistema inmunológico. Este posee dos mecanismos: inmune innato o natural y adaptativo o específico. Ambos mecanismos actúan sinérgicamente para neutralizar el veneno de la abeja (20). Está documentado que, de la compleja mezcla de bioactivos (péptidos, enzimas y compuestos de bajo peso molecular) de la apitoxina, los principales alérgenos como fosfolipasa A2 (Api m1), hialuronidasa (Api m2) y melitina (Api m4) (21-23) son los que desencadenan la respuesta inmune tanto innata (o natural) como la adaptativa (o específica) actuando concomitantemente en el proceso de neutralización del veneno de la abeja (16,20,24). En ese proceso hay reacciones locales o sistémicas. Generalmente se forman eritemas en la zona afectada asociados al péptido degranulador de mastocitos (MCDP) que des-

encadena la liberación de histamina desde esas células (12).

La IgE, es un anticuerpo implicado en reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, (25) por ejemplo las picaduras de himenópteros (15) y sus niveles plasmáticos suelen estar relacionados al consumo de alcohol, tabaco, infestación por helmintos, asma extrínseco e intrínseco, atopía por aeroalérgenos comunes, obesidad y otros determinados, en gran medida, por factores genéticos (26-29). Considerando el rango referencial de IgE total (IgEt) <100 IU/mL, el 76% de los sujetos en este estudio tuvieron niveles elevados de IgE, con una media de 406 +/- 443 IU/mL antes del tratamiento. Los niveles de IgEt no mostraron una distribución normal en la población, aunque la mayor parte presentó niveles de IgEt inferiores a 100-150 IU/mL; así, es frecuente que una parte significativa de sujetos normales tengan valores de IgEt superiores a este límite (20). Sharma *et al.* encontraron una amplia superposición entre los niveles de IgE en pacientes alérgi-

cos y sujetos sanos (30), esto también fue demostrado por Fajraoui, *et al.* cuyos grupos controles mostraron niveles de IgEt por encima de los rangos referenciales (30), por lo tanto, IgEt es un marcador no específico para el descarte de trastornos alérgicos (30-32), sugiriendo que los niveles altos de IgEt en los sujetos de estudio podrían ser una predisposición de padecer enfermedades atópicas (28-29). La activación del sistema inmune se vio posterior a la exposición de la apitoxina en dos puntos: en el aumento del promedio de IgEt 493 +/- 551 IU/mL, debido a que los componentes de la apitoxina promueven la producción de IgE (15), aumentando en un inicio, los niveles de IgEt seguido de un paulatino descenso (28) y, en la diferencia significativa en los niveles de IgEt ($p=0.04$), coincidiendo con Chimoy, *et al.* quienes observaron un incremento en el nivel de todas las inmunoglobulinas (16) pero difiriendo con Matysiak, *et al.* que reportaron variaciones no significativas (33) al igual que El-Abd, *et al.* quienes, por el contrario, demostraron una disminución significativa (34). A pesar de que la literatura señala a IgG como el principal anticuerpo diana para la investigación inmunológica y el diagnóstico clínico (35), los niveles de IgG total (IgGt) reportados en este trabajo no mostraron significancia, a diferencia de lo encontrado por Chimoy, *et al.* y El-Abd, *et al.* quienes reportan un incremento significativo (16,34). Esto podría sugerir que la principal subclase de IgG producida en contra del VA es IgG₁ específica a sus antígenos, pues esta subclase está relacionada a las reacciones alérgicas, la cual representa del 2 al 6% de la concentración total de IgG (35). Es necesario realizar estudios para evaluar los niveles de IgG específica para VA total o a sus alérgenos. Sang-Mi, *et al.* reportaron que el VA no afecta a las proteínas totales y albúmina (36) coincidiendo con lo hallado en esta investigación ($p=0.55$), ($p=0.21$) respectivamente), pero no acorde con la diferencia significativa reportada por El-Hanoun, *et al.* (39). Esto permite asumir que exista diversidad en la composición de VA, pudiendo depender del impacto en el contenido del VA producido por los cambios estacionales, ya que afectan a las flores, frutos y, por ende, su alimentación (37-38).

La literatura es esquiva respecto a los detalles de la interacción de la IgA e IgM con el VA, no obstante, en esta investigación se encontró diferencia significativa para IgM ($p=0.00$) e IgA ($p=0.04$), al igual que lo reportado por El-Hanoun, *et al.* y El-Komy, *et al.* quienes encontraron diferencias significativas entre los grupos tratamiento y control en conejos (39,40).

Teniendo en cuenta que el VA tiene tres alérgenos bien estudiados (Api m1, Api m2, Api m4) proponemos que el VA activa al sistema inmunológico de manera integral y lo estimula a producir IgM, desencadenando un efecto "shotgun" (22,23). Sin embargo, se requieren más estudios, particularmente para dilucidar el efecto del VA sobre IgM.

Estudios previos demuestran que algunos constituyentes hematológicos como los hematíes, leucocitos y Hb son afectados por el VA (39,40), sin embargo, este estudio demostró que hematíes y leucocitos no presentaron cambios significativos coincidiendo con lo reportado por Sang-Mi, *et al.*, aunque la Hb sí presentó diferencia significativa ($p=0.03$) (36), siendo parcialmente similar a lo encontrado por Muñoz, *et al.* quienes informaron una disminución transitoria en los hematíes y HB (41). Por otra parte, El-Komy, *et al.* determinaron que tanto el HTO, VCM, CHCM y HCM no son afectados (40), coincidiendo con los resultados obtenidos (Tablas II-III), difiriendo solo en HCM ($p=1.19 \times 10^{-04}$) que fue significativo y, con El-Hanoun, *et al.* donde el HTO también fue significativo (39). Aunque Hb y HCM fueron afectadas por el VA y no los hematíes, HTO, VCM y CHCM, se sugiere que existiría un mecanismo de protección inducido por el VA que afectaría la permeabilidad de la membrana celular del hematíe hacia Hb y origina una lisis limitada de hematíes (42). Por ese motivo, al ser HCM la concentración de Hb en un solo hematíe se ve afectado por el VA mas no CHCM que es la concentración promedio de Hb en un volumen determinado de hematíes (HTO), por ende, los niveles de hematíes y el porcentaje de HTO no se vio alterado, puesto que solo se altera la permeabilidad hacia Hb mas no la integridad total del hematíe (VCM).

Finalmente, el VA no alteró las PLT ($p=0.08$), ni en forma ni número, aunque se sabe que Api m1 presenta actividad anticoagulante y de agregación plaquetaria (43) lo que dejaría abierta la opción de seguir investigando este aspecto, pudiendo profundizarse este efecto en personas con enfermedades asociadas a mal funcionamiento plaquetario.

CONCLUSIÓN

El Veneno de Abeja afectó significativamente a IgM, IgE, IgA, Hb y HCM, pero no a IgG, HTO, hematíes, leucocitos, PLT, VCM y CHCM, proteínas totales y albúmina. Esto sugiere que, en hombres jóvenes, el veneno de abeja alerta el sistema inmunológico a nivel humoral, siendo potencialmente una terapia alternativa para mejorar la respuesta inmune sin ocasionar daños colaterales en los principales componentes celulares de la sangre. Si bien la población estudiada fue limitada, es relevante indicar que el tratamiento con ese alérgeno no produjo anafilaxia, a pesar de que los niveles de IgE ya tenían concentraciones altas (>100 IU/mL) en algunos jóvenes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de todos los estudiantes involucrados en este estudio. Esta investigación fue parte de la tesis del microbiólogo César Augusto Peña Llontop.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos del manuscrito.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada en parte por la Universidad y por los autores.

BIBLIOGRAFÍA

- Şenel, E., Demir, E. Bibliometric and Scientometric Analysis of the Articles Published in the Journal of Religion and Health Between 1975 and 2016. *J Relig Health*. 2018; 57: 1473-1482. Obtenido de: <https://doi.org/10.1007/s10943-017-0539-1>
- Seok-hwa, C., & Seong-Soo, K. Therapeutic effect of bee venom in sows with hypogalactia syndrome. *Journal of Veterinary Science*. 2001; 2(2),121-124.
- Zhang, Y. Why do we study animal toxins? *Zoological Research*. 2015; 36(4), 183-222. doi:10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183
- Kavurmaci, M., Tan, M. Determination of knowledge and attitudes of nurses about apitherapy. *Complement Ther Clin Pract*. 2019; 36, 39-42. doi:10.1016/j.ctcp.2019.05.001
- Hauser, R., Daguio, M., Wester, D., Hauser, M., Kirchman, A., & Skinkis, C. Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis- a clinical trial. *Altern Complement Ther*.2004; 7(1): 37-46. doi:10.1089/107628001300000714
- Bocourt-Esmeiro, F., López-González, B., Álvarez-Castelló, M., Castro-Almarales, R., Rodríguez-Canosa, J., Torres-Concepción, J. Caracterización de pacientes alérgicos a picadura de abeja que reciben inmunoterapia. *Vaccinmonitor*. 2020;29(3):129-135
- Schiener, M., Graessel, A., Ollert, M., Schmidt-Weber, C.-B., Blank, S. Allergen-specific immunotherapy of Hymenoptera venom allergy - also a matter of diagnosis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2467-2481. doi: 10.1080/21645515.2017.1334745
- Zhang, W., Wang, X., Yang, S., Niu, Q., Wu, L., Li, Y. Simultaneous quantification of five biogenic amines based on LC-MS/MS and its application in honeybee venom from different subspecies. *Biomed. Chromatogr*. 2019;4(2):e4740. doi:10.1002/bmc.4740
- Kim, H., Park, S.-Y., Lee, G. Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: a literature review. *Toxins*. 2019;11:374-403. doi:10.3390/toxins11070374
- Lee, W.-R., Pak, S., Park, K.-K. The protective effect of bee venom on fibrosis causing inflammatory diseases. *Toxins*. 2015;7:4758-4772. doi:10.3390/toxins7114758
- Vazquez, P., Madrigal, R. Death due to Live Bee Acupuncture Apitherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28: 45-46. doi: 10.18176/jiaci.0202
- De Roodt, A., Salomón, O., Orduna, T. et al. Envenenamiento por picadura de abeja. *Gac Méd Méx*. 2005,141:215-222. Obtenido de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000300008
- Frangieh, J., Salma, Y., Haddad, K. et al. First Characterization of The Venom from *Apis mellifera syriaca*, A Honeybee from The Middle mellifera syriaca, East Region. *Toxins*. 2019;11. doi:10.3390/toxins11040191
- Wehbe, R., Frangieh, J., Rima, M. et al. Bee Venom: overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*. 2019;24. doi:10.3390/molecules24162997
- Elieh-Ali-Komi, D., Shafaghat, F., Zwiener, R. Immunology of Bee Venom. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54: 386-396. doi: 10.1007/s12016-017-8597-4
- Chimoy, P., Acosta, R. Patrón de inmunoglobulinas en personas tratadas con veneno de *Apis mellifera* "abeja". *Cienc. tecnol.humanid*. 2011;1:41-45. doi: 10.13140/RG.2.2.18801.76645
- Light, W., Reisman, R., Shimizu, M. et al. Clinical application of measurements of serums level of bee venom-specific Ig E and Ig G. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1977; 59(3):247-253.
- Mathew, B.-C., Biju, R.-S.,Thapalia, N. An overview of electrochemiluminescent (ECL) technology in laboratory investigations. *KUMJ*. 2005; 3(1): 91-93.
- Tortora, G. J., Derrickson, B. The muscular system. In. *Principles of anatomy and physiology*. 14th ed. USA: John Wiley, J., Sons; 2014.
- Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S. *Inmunología Básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario*. 6th ed. España: ELSEVIER; 2016.
- Moreno, M., Giral, E. Three Valuable Peptides from Bee and Wasp Venoms for Therapeutic and Biotechnological Use: Melittin, Apamin and Mastoparan. *Toxins*. 2015; 7(4). Obtenido de: <https://doi.org/10.3390/toxins7041126>
- Hirata, H., Sato, K., Ogasawara, T. et al. Sensitization to Api m 1, Api m 2, and Api m 4 in Japanese beekeepers who had experienced systemic reactions to honeybee stings. *ALLERGOL INT*. 2019;68(2). Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.08.008>
- Ruiz, B., Serrano, P., Moreno, C. IgE-Api m 4 Is Useful for Identifying a Particular Phenotype of Bee Venom Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6). doi:10.18176/jiaci.0053
- Al Nagggar, Y., Giesy, J., Abdel-Daim, M. Fighting against the second wave of COVID-19: Can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi J. Biol. Sci*. 2021; 28: 1519-1527. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.031>

25. Vennera, M., Picado, C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *INMUNOLOGIA*. 2012; 31(4): 119-126. Obtenido de: <https://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-patologias-mediadas-por-inmunoglobulina-e-S0213962612000868>
26. Rosas-Malca, D., Patiño-Abad, B., Carrasco-Solano, F. et al. Prevalencia de helmintos intestinales y evaluación de tres técnicas coproparasitológicas para su diagnóstico. *Lambayeque, Perú. REM*. 2018;4(3).
27. Carballo, I., Alonso-Sampedro, M., Gonzales-Conde, E. et al. Factors Influencing Total Serum IgE in Adults: The Role of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021; 182(3). Obtenido de: <https://doi.org/10.1159/000510789>
28. Baillieau, F. Inmunoglobulina E: revisión y actualización de su rol en la salud y enfermedad. *Arch. Alerg. Inmunol. Clin*. 2015;46(2):54-66.
29. Vidal, C., González-Quintela, A., Gude, F. Evaluación de la elevación de IgE. En: Peláez, A., Dávila, I., editores. *Tratado de Alergología*. 1st ed. Madrid: Ergon; 2007: 81-90.
30. Sharma, S., Kathuria, P., Gupta, C. et al. Total serum immunoglobulin E levels in a case-control study in asthmatic/allergic patients, their family members, and healthy subjects from India. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 1019-1027. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02525.x
31. Fajraoui, N., Ridha-Charfi, M., Khouani, H. et al. Contribution of serum total immunoglobulin E measurement in the diagnosis of respiratory allergic diseases. *Tunis Med*. 2008;86(1).
32. Khajuria, A. (2015). Total Immunoglobulin E: Clinical Utility and Measurement. *MOJI*. 2015;2(3). doi:10.15406/moji.2015.02.00049
33. Matysiak, J., Swiatly, A., Hajduk, J. et al. Influence of Honeybee Sting on Peptidome Profile in Human Serum. *Toxins*. 2015;7(5):1808-1820. Obtenido de: <https://doi.org/10.3390/toxins7051808>
34. El-Abd, S., Elfiky, A., Mashhoor, E.-E. A. Study of the immunological effect of bee venom on chronic diseases in human. *BVMJ*. 2013;25(1):183-191.
35. Marco, Y., Pérez-González, J. Niveles de subclases de IgG en la patología alérgica respiratoria infantil. *ALLERGOL IMMUNOPATH*. 2003;31(1):18-30.
36. Sang-Mi, H., Kwang-Gill, L., Joo-Hong, Y. et al. Effects of Honeybee (*Apis Mellifera* L.) Venom Injection on the Growth Performance and Hematological Characteristics in Pigs. *Korean J. Vet. Res.* 2006;29(3):287-295.
37. Pucca, M., Cerni, F., Oliveira, I. et al. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. *Front. Immunol*. 2019;10. Obtenido de: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02090>
38. Argena, N., Tananaki, C., Thrasivoulou, C. et al. Seasonal variation on bee venom collection. The impact on some biological aspects on *Apis mellifera*. *J HELLENIC VET MED SOC*, 2021;72(2):2861-2868. Obtenido de: <https://doi.org/10.12681/jhvms.27524>
39. El-Hanoun, A., El-Komy, A., El-Sabrou, K. et al. Effect of bee venom on reproductive performance and immune response of male rabbits. *Physiol. Behav*. 2020;223(1): 112987. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112987
40. El-Komy, A., El-Hanoun, A., Abdella, M. et al. Improving the reproductive, immunity and health status of rabbit does using honey bee venom. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 2021;00:1-9. doi:10.1111/jpn.13552
41. Muñoz, J., Arnes, V., TecMed, et al. Variaciones hematológicas y de presión sanguínea en perros después de una picadura de abejas. *Rev. MVZ Cordoba*. 2013; 18(1):3399-3404. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682013000100020
42. Zalát, S., Nabil, Z., Hussein, A. et al. Biochemical and haematological studies of some solitary and social bee venoms. *Egypt. J. Biol.* 199;1:57-71. Obtenido de <https://www.ajol.info/index.php/ejb/article/view/29885>
43. Darwish, D., Masoud, H., Abdel-Monsef, M., et al. Phospholipase A2 enzyme from the venom of Egyptian honey bee *Apis mellifera lamarckii* with anti-platelet aggregation and anti-coagulation activities. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*.2021;19(10). Obtenido de: <https://doi.org/10.1186/s43141-020-00112-z>