



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**“Efecto gastroprotector de los productos de la colmena  
para su aplicación en medicina veterinaria”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

**REGINA ÁLVAREZ ESPEJEL**

**ASESOR:**

**Dra. Betsabé Rodríguez Pérez**

**COASESOR:**

**Dr. Tonatihu Alejandro Cruz Sánchez**



**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO. 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

Este trabajo de tesis será apoyado por el Laboratorio de Servicios de Análisis de Propóleos (LASAP) y el Programa de Becas PAPIIT, con folio 227321.

Tesis apoyada por los proyectos PAPIIT IN223719: “Evaluación de la potencialidad antimicrobiana de propóleos de abeja sin aguijón de México” y PIAPI 2011: Investigación del propóleo de abejas nativas (abejas sin aguijón) para su aplicación en Medicina Veterinaria y Humana.



### *Agradecimientos*

*Al Programa de Becas PAPIIT y al Laboratorio de Servicios de Análisis de Propóleos (LASAP) por apoyar este proyecto de investigación.*

*A mi madre, Margarita, quien ha sido madre, padre y mi entera familia y me ha apoyado en mis cimas y en mis puntos más bajos.*

*A Pucca, por quien empecé este viaje.*

*A Arya, por quien lo sigo.*

## RESUMEN

En los últimos años se ha observado un rápido incremento en el índice de enfermedades gástricas, siendo las úlceras pépticas, infecciones por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico los padecimientos más comunes. A su vez, se ha presentado un aumento en la resistencia ante tratamientos antimicrobianos e ineficacia de protectores de la mucosa gástrica. Esta situación ha causado un creciente interés dentro de la medicina veterinaria por la búsqueda de alternativas de tratamiento y prevención. La miel, propóleo, jalea real y polen han sido utilizados en diversas culturas gracias a su capacidad antioxidante, antiinflamatoria, antibacteriana, citoprotectora, entre muchas otras. En esta revisión documental se identificaron trabajos de investigación que utilizaron antiinflamatorios no esteroideos, alcoholes, ácidos, entre otros, como agentes nocivos con fin de demostrar el efecto gastroprotector de los productos apícolas sobre la mucosa gástrica. Los autores coinciden en la existencia de mecanismos responsables como la reducción de citoquinas proinflamatorias, aumento de la producción de la glicoproteína glutatión, aumento de las enzimas GPX (glutatión peroxidasa) y SOD (superóxido dismutasa), disminución de la enzima MDA (lipoperoxidación lipídica) y estimulación de las prostaglandinas E2. Estos mecanismos están relacionados a la presencia de compuestos fenólicos y el ácido araquidónico, presentes en la composición química de estos productos. Desafortunadamente, los trabajos de investigación de esta índole son muy escasos en la medicina veterinaria, por lo que el ampliar de campo de investigación es de gran importancia.

**Palabras clave:** miel, propóleo, jalea real, polen, gastroprotector, mecanismos responsables, compuestos fenólicos, ácido araquidónico.

## **ABSTRACT**

In recent years there has been a rapid increase in the rate of gastric diseases, with peptide ulcers, *Helicobacter pylori* infections and gastric cancer being the most common conditions. At the same time, there has been an increase in resistance to antimicrobial treatments and ineffectiveness of gastric mucosal protectors. This situation has caused a growing interest in veterinary medicine in the search for treatment and prevention alternatives. Honey, propolis, royal jelly and pollen have been used in several cultures thanks to their antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, cytoprotective and other properties. In this documentary review, research works were identified that used non-steroidal anti-inflammatory drugs, alcohols, acids, among others, as harmful agents in order to demonstrate the gastroprotective effect of bee products on the gastric mucosa. The authors agree on the existence of responsible mechanisms such as the reduction of proinflammatory cytokines, increase in the production of glutathione glycoprotein, increase in GPX (glutathione peroxidase) and SOD (superoxide dismutase) enzymes, decrease in MDA (lipid lipoperoxidation) enzyme and stimulation of prostaglandins E2. These mechanisms are related to the presence of phenolic compounds and arachidonic acid, present in the chemical composition of these products. Unfortunately, research works of this nature are very scarce in veterinary medicine, so the extension of the research field is of great importance.

**Key words:** honey, propolis, royal jelly, pollen, gastroprotector, responsible mechanisms, phenolic compounds, arachidonic acid.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	2
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	3
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	3
<b>3.2. Objetivos particulares</b> .....	3
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	3
<b>5. MARCO TEÓRICO</b> .....	5
<b>5.1. Apicultura y el uso de sus productos a través de la historia</b> .....	5
<b>5.2. La abeja nativa sin aguijón y sus productos</b> .....	7
<b>5.3. Productos apícolas.</b> .....	9
<b>5.3.1. Miel</b> .....	9
<b>5.3.2. Propóleo</b> .....	12
<b>5.3.3. Polen</b> .....	14
<b>5.3.4. Jalea real</b> .....	15
<b>5.4. Mecanismos de acción de los productos de la colmena como agentes gastroprotectores</b> .....	17
<b>5.4.1. Compuestos fenólicos y flavonoides</b> .....	17
<b>5.4.2. Capacidad citoprotectora</b> .....	20
<b>5.4.3. Capacidad antioxidante</b> .....	20
<b>5.4.4. Capacidad antiinflamatoria</b> .....	22
<b>5.4.5. Capacidad antibacteriana</b> .....	23
<b>5.4.6. Capacidad anticancerígena</b> .....	24
<b>5.4.7. Capacidad probiótica y prebiótica</b> .....	26
<b>5.5. Mucosa gástrica</b> .....	29
<b>5.5.1. Mecanismos protectores de la mucosa gástrica</b> .....	29
<b>5.6. Padecimientos gástricos</b> .....	32
<b>5.6.1. Gastritis y úlceras pépticas en el ámbito veterinario</b> .....	32
<b>5.6.2. Agentes nocivos para la mucosa gástrica</b> .....	36
<b>6. RESULTADOS</b> .....	58
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	65

<b>7.1. AINES</b> .....	65
<b>7.2. Alcoholes</b> .....	69
<b>7.3. Bacterias</b> .....	71
<b>7.4. Mecanismos de acción responsables de las actividades gastroprotectoras de los productos de la colmena</b> .....	73
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	78
<b>9. REFERENCIAS</b> .....	79

## I. LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características físicas y químicas de la miel de acuerdo con la NOM-004-SAG/GAN-2018, Producción de miel y especificaciones (Secretaría de Gobernación, 2018).....	10
<b>Tabla 2.</b> Composición química media de la miel, modificado de San José-Rodríguez y San José de León (2015). .....	11
<b>Tabla 3.</b> Especificaciones químicas del propóleo de acuerdo con la NOM-003-SAG/GAN-2017, Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación, 2017). .....	13
<b>Tabla 4.</b> Especificaciones fisicoquímicas de la Jalea Real –fresca-, según la NMX-FF-104-SCFI-2004, Productos alimenticios no industrializados para consumo humano, jalea real, especificaciones y métodos de prueba (Secretaría de Economía, 2004). .....	16
<b>Tabla 5.</b> Especies de <i>Lactobacillus</i> encontrados en la miel, polen y pan de abeja de diversas abejas alrededor del mundo, según la revisión literaria de Olofsson et al. (2014) y Tajabadi et al. (2013). .....	28
<b>Tabla 6.</b> Tipos de células que conforman las glándulas gástricas. Modificado de Domínguez-Verano (2020).....	29
<b>Tabla 7.</b> Clasificación de la gastritis de tipo aguda de acuerdo con sus características macroscópicas y etiología. Modificado de Domínguez-Verano (2020). .....	33
<b>Tabla 8.</b> Clasificación de la gastritis de tipo crónica de acuerdo con sus características macroscópicas y etiología. Modificado de Domínguez-Verano (2020). .....	33
<b>Tabla 9.</b> Factores etiológicos responsables de la aparición de úlceras pépticas (De Lira Mota et al., 2009; Domínguez-Verano, 2020; Martín de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004; Patel et al., 2018; Primon de Barros et al., 2008; Serafim et al., 2020). .....	34

<b>Tabla 10.</b> Tratamiento actual de las lesiones producidas sobre la superficie de la mucosa del órgano por la aparición de úlceras gástricas en medicina veterinaria (De Lira Mota et al., 2009; Patel et al., 2018; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).	35
<b>Tabla 11.</b> Clasificación de los Analgésicos no esteroideos (AINES), modificado de Valsecia y Malgor (2019).	37
<b>Tabla 12.</b> Antiinflamatorios no esteroideos y dosis aprobados para su uso en medicina veterinaria (Cortadellas, 2013; Food and Drug Administration, 2020).	39
<b>Tabla 13.</b> Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: PIROXICAM.	40
<b>Tabla 14.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: PIROXICAM.	40
<b>Tabla 15.</b> Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.	41
<b>Tabla 16.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: ACIDO ACETILSALICÍLICO.	41
<b>Tabla 17.</b> Estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.	42
<b>Tabla 18.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.	43
<b>Tabla 19.</b> Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por DICLOFENACO.	44
<b>Tabla 20.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por DICLOFENACO.	44
<b>Tabla 21.</b> Estudios científicos que utilizaron PAN DE ABEJA como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.	45
<b>Tabla 22.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PAN DE ABEJA como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.	45
<b>Tabla 23.</b> Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDOS Y ALCOHOLES.	48
<b>Tabla 24.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDOS Y ALCOHOLES.	49



<b>Tabla 25.</b> Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas agudas inducidas por ETANOL.....	50
<b>Tabla 26.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas agudas inducidas por ETANOL.....	51
<b>Tabla 27.</b> Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDO ACÉTICO. ....	52
<b>Tabla 28.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDO ACÉTICO. ....	52
<b>Tabla 29.</b> Estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento antibacteriano contra el desarrollo <i>in vitro</i> de 10 cepas de <i>Helicobacter pylori</i> . ....	56
<b>Tabla 30.</b> Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento antibacteriano contra el desarrollo <i>in vitro</i> de 10 cepas de <i>Helicobacter pylori</i> . ....	56
<b>I.</b> Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa de la miel utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica. ....	58
<b>II.</b> Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa del propóleo utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica. ....	59
<b>III.</b> Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa de la jalea real y polen utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica. ....	60

## II. LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de la metodología de investigación utilizada en esta revisión documental .....	4
<b>Figura b.</b> “Melipona beecheii” sobre uno de sus potes de miel (Arnold et al., 2018). .....	7
<b>Figura a.</b> Foto de la Reina. Abeja sin aguijón “Scaptotrigona mexicana” (Arnold et al., 2018). .....	7
<b>Figura 2.</b> Localización de registros de meliponicultura antigua e iniciativas recientes del cultivo de abejas sin aguijón en México (Arnold et al., 2018). .....	8
<b>Figura 3.</b> Mecanismo de absorción de los flavonoides en el intestino (Elaborada por Álvarez, Regina. 2022). .....	19
<b>Figura 4.</b> Mecanismos de defensa de la mucosa gástrica. Consultado de Díaz-Casasola (2015). .....	30
<b>Figura 5.</b> Grupos tratados con etanol (1 ml/200g), Omeprazol y miel Manuka. Imágenes del estudio de Almasaudi et al., Nueva Zelanda (2015). .....	61
<b>Figura 6.</b> Grupos tratados con ácido acético (0.05 ml a 30%), miel Manuka y Ranitidina. Imágenes del estudio de Almasaudi et al., Nueva Zelanda (2017). ....	62
<b>Figura 7.</b> Lesiones macroscópicas presentadas en los siete grupos de experimentación inducidos con Indometacina, Omeprazol y Extracto Etanólico de propóleo. Imágenes del estudio de Domínguez-Verano (2020) Mexicali, Baja California Norte, México. ....	63
<b>Figura 8.</b> Lesiones macroscópicas presentadas en los cuatro grupos de experimentación inducidos con Etanol absoluto, Jalea Real y Lansoprazol. Imágenes del estudio de Duran et al. (2020) Turquía. ....	64

### III. ABREVIATURAS

ADP-ribosa polimerasa – Adenosín difosfato-ribosa polimerasa	NK – Natural killer cells (por sus siglas en inglés)
AINES – Antiinflamatorios no esteroideos	NO – Óxido nítrico
Apa-1 – Apalbúmina 1	O <sub>2</sub> – Oxígeno
BID – Dos veces al día	OH <sup>-</sup> – Grupo hidróxido (anión)
CA <sub>50</sub> – Actividad antioxidante	OMS – Organización Mundial de la Salud
CagA – Gen A asociado a la citotoxina de <i>Helicobacter pylori</i>	PGE <sub>2</sub> – Prostaglandina E <sub>2</sub> o Dinoprostona
COX – Ciclooxygenasa	PGE <sub>2α</sub> – Prostaglandina E <sub>2</sub> alfa
COX-1 – Ciclooxygenasa 1	RNS – Especies reactivas de nitrógeno
COX-2 – Ciclooxygenasa 2	ROS – Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés)
EEPMe – Extracto etanólico de propóleo mexicano	SADER – Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural
g – gramos	SOD – Superóxido dismutasa
GPX – Glutatió peroxidasa	TNF-α – Factor de necrosis tumoral alfa (por sus siglas en inglés)
H <sub>2</sub> – Hidrógeno	Tromboxano B <sub>2</sub> – Eicosanoides
H <sub>2</sub> O – Agua	
HCl – Ácido clorhídrico	
HMF – Hidroximetilfufural	
IBP – Inhibidores de la bomba de protones	
IL – Interleucina	
IL-1 – Interleucina-1	
IL-6 – Interleucina-6	
IL-β – Interleucina- beta	
kg – Kilogramo	
MDA – Lipoperoxidación lipídica	
mEq/g - miliequivalentes por gramo	
mg – miligramos	
MGO – Metilglioxal	
ml – mililitros	
mm – milímetros	
MPO – Mieloperoxidasa	
NADPH oxidasa – Coenzima	
Nicotiamida Adenina Dinucleotido	
Fosfato oxidasa	

# 1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha destacado por varios años la importancia que reside en el conocimiento y utilización de la medicina tradicional, especialmente orientado a la flora medicinal y a los productos de la fauna. Este tipo de prácticas ayudó a los humanos a conservar la salud por miles de años, desarrollándose todo tipo de técnicas y métodos basados en conocimientos completamente empíricos. Sin embargo, en la actualidad se consideran prácticas poco utilizadas en el campo medicinal a comparación de las nuevas tecnologías y medicamentos (SADER, 2012).

Las abejas y sus productos han sido de gran importancia para los humanos desde el antiguo Egipto hasta el Imperio Maya, en las cuales su uso era estudiado y aplicado diariamente. México es un país lleno de diversidad en su fauna y flora, así como orgulloso poseedor de abejas nativas que han acompañado a nuestros ancestros y a nuestra cultura por un largo tiempo. La amplia riqueza floral de México comprende todo tipo de variedades de miel, incluyendo la presencia de gran variedad de plantas medicinales, así como otras especies botánicas consideradas beneficiosas para la salud tanto humana como animal. Una diversa cantidad de estudios han dedicado sus análisis a comprobar o descartar si el origen tan diverso botánico, geográfico y climático representa algún tipo de factor determinante en la presencia y potencia de las múltiples propiedades terapéuticas que presentan los productos de la colmena (Ajibola, Chamunorwa, Erlwanger, 2012; Estrada, Gamboa, Chaves y Arias, 2005).

La miel está considerada como uno de los productos pecuarios más consumidos en la República Mexicana. Es un producto básico, que se encuentra con facilidad en cualquier zona del territorio, conocido entre otras cosas por ser un potente antimicrobiano, así como antiinflamatorio y cicatrizante. Por su parte, el propóleo es considerado el subproducto de la colmena más beneficioso en cuanto a sus excelentes actividades terapéuticas, Estas propiedades están asociadas a su composición química y al efecto que esta produce dentro del organismo (Ángel, 2012; CINAT, 2001; Valadez, Blanco, Pérez y Rodríguez, 2004).

El propóleo y la miel en conjunto con otros subproductos de la colmena como jalea real y polen, pueden ser encontrados en una variedad de productos de uso doméstico como labiales, cremas, dulces, entre otros. Aunque este incremento en la demanda ha producido no solo adulteraciones, sino también la aparición de una competencia entre los mismos apicultores mexicanos y de la miel importada a México. Por lo anterior, impulsar la apicultura mexicana es una tarea sumamente importante que debe de asumir la población en general (Ajibola et al., 2012).

El incremento de enfermedades gástricas en la medicina humana y en la medicina veterinaria ha llamado la atención de los investigadores, médicos y científicos, siendo las úlceras pépticas, infecciones por patógenos como *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico de los padecimientos más encontrados. Factores como el consumo indiscriminado de antiinflamatorios no esteroides (AINES), dietas inadecuadas, consumo de agentes nocivos y el aumento de estrés, entre otros, son considerados como principales responsables ante esta nueva oleada de enfermedades (Domínguez-Verano, 2020; Patel, Patel, Dixit y Rathore, 2018).

El constante desarrollo de nuevos fármacos con fin de combatir estas enfermedades ha traído, a su vez, el aumento de casos por efectos secundarios, el desarrollo de resistencias y la constante necesidad de producir nuevas fórmulas farmacológicas. Esta amplia demanda ha resultado en el aumento de atención en los productos naturales de todo tipo, provocando un renovado interés en los productos apícolas y sus propiedades terapéuticas (Hernández Camacho, 2013).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

A nivel mundial se han llevado a cabo decenas de estudios con el fin de comprobar el efecto gastroprotector que poseen los productos de la colmena, así como determinar las diferencias que representan los diversos orígenes geográficos y climáticos de estos productos sobre su composición química y propiedades terapéuticas. Actualmente, el uso terapéutico de estos productos es poco conocido por la sociedad y poco utilizado por la comunidad médica, tanto humana como veterinaria. Su uso se ha orientado solo a remedios caseros, pasados por palabra de generación en generación.

La apicultura como práctica comercial ha sido prácticamente olvidada por la población, y con ella, el conocimiento de las cualidades de estos productos ha pasado casi al olvido. Aún con ello, a lo largo de la historia de la humanidad se han demostrado los atributos de los productos apícolas sobre gran cantidad de padecimientos, desde enfermedades respiratorias, cardiovasculares, gastroentéricas hasta auxiliares en la cicatrización de heridas graves, entre muchas otras.

Este trabajo se enfoca en la búsqueda y revisión documental de los productos apícolas utilizados para el tratamiento y prevención de padecimientos de origen gástrico, con el fin de enriquecer y difundir el conocimiento de estos al público general, personal médico y comunidad científica, y con ello, se fomente su uso en la práctica médica veterinaria y humana.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo general

Realizar una revisión documental acerca de las propiedades gastroprotectoras de los productos elaborados por las abejas *Apis mellifera* y abejas nativas sin aguijón en México y el mundo, para su aplicación en medicina veterinaria.

#### 3.2. Objetivos particulares

- Recopilar la información obtenida destacando su importancia e impacto en el desarrollo de terapias de origen apícola, orientadas al tratamiento y prevención de padecimientos gástricos.
- Identificar los mecanismos de acción responsables de las actividades gastroprotectoras de los productos de la colmena.
- Identificar los compuestos químicos señalados como responsables de las propiedades terapéuticas de los productos de la colmena mencionados.

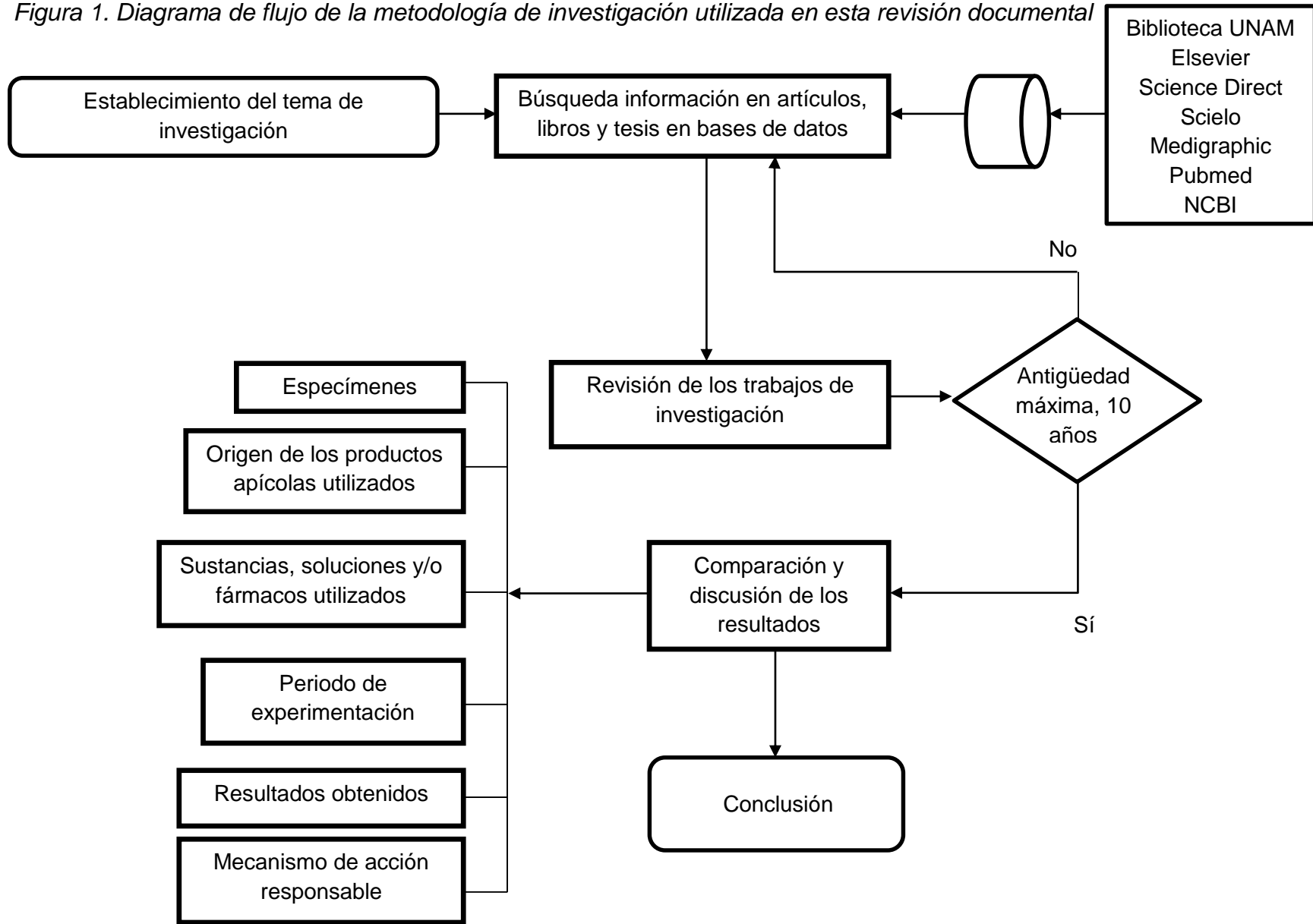
### 4. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de información en artículos, libros y otros textos de investigación obtenidos desde bases de datos como Biblioteca UNAM, Elsevier, Science Direct, Scielo, Medigraphic, Pubmed y NCBI. Se estableció una condición de antigüedad de diez años máximos sobre los trabajos revisados.

Posteriormente, se describieron los trabajos de investigación y los resultados obtenidos por estos, estableciendo el método de experimentación, especímenes utilizados, sustancias, soluciones y/o fármacos utilizados, dosis, vías de administración, periodo de experimentación y obtención de resultados.

Una vez recopilada la información más importante, se realizó una comparación de los resultados obtenidos por los autores, determinando de cada uno espécimen, origen de los productos apícolas; sustancias, soluciones y/ fármacos utilizados con dosis; periodo de experimentación; resultados obtenidos y mecanismos de acción responsables. De esta información se realizó una discusión, estableciendo si los autores revisados coincidían entre ellos o no con los resultados obtenidos y su relevancia de acuerdo al objetivo de esta revisión documental. De acuerdo a lo anterior, se llegó a una conclusión (**Ver Figura 1**).

Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología de investigación utilizada en esta revisión documental



## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1. Apicultura y el uso de sus productos a través de la historia

La apicultura se define como “la crianza y cuidado de las abejas, a través de la cual se obtienen productos como miel, jalea real, propóleo, cera y polen”. Tiene su fundamento en el conocimiento y entendimiento de las abejas y está considerada como una práctica de baja inversión con capacidad de grandes ganancias económicas. Aunque la apicultura tiene como producto principal la miel, también permite la obtención de otros productos de alto valor agregado debido a las propiedades biológicas conferidas en estos. Los productos que se consideran de origen apícola son: miel, cera, jalea real, propóleo, polen y veneno de abeja. Se considera que todos los productos originarios de las abejas poseen un beneficio económico, alimenticio y medicinal (Ajibola et al., 2012; Ayora et al., 2016; SADER, 2012; Scarabino, 2015).

En México, la apicultura es generadora de aproximadamente 100 mil empleos directos, siendo que esta involucra uno de los mayores comercios de exportación del país. México es reconocido por ser un importante productor y exportador de miel a nivel internacional (Ajibola et al., 2012).

La utilización de las propiedades medicinales de la miel, el propóleo, la jalea real y el polen, se perdieron por un largo tiempo en usos puramente caseros. Sin embargo, durante la última década se ha observado un aumento del uso de medicinas tradicionales. Actualmente, se han desarrollado ramas de medicina alternativa como la apiterapia que enfocan su uso como tratamiento de importantes padecimientos. Numerosas publicaciones europeas y arábigas, principalmente, señalan el uso de productos apícolas como prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales como úlceras pépticas, gastritis y gastroenteritis (Bogdanov, Jurendic, Sieber y Gallmann, 2008; Yilmaz et al., 2009).

Cuando consideramos el contexto histórico de estos productos, la miel de abeja ha sido utilizada como una importante medicina tradicional y su uso empírico se tiene documentado desde Persia, Egipto y Grecia. La primera referencia escrita acerca de la miel se encontró en una tabla Sumeria que data de los años 2100 a 2000 a.C., donde se refería a esta como un ungüento con propiedades tanto nutricionales como medicinales. Durante mucho tiempo, la miel fue una de las fuentes de carbohidratos más importante en la dieta, aunque posteriormente fue remplazado por el uso de azúcares procesadas, al ser más barata y fácil de obtener. En Egipto la miel o *byt* era conocida junto a la leche y el vino, como el producto más utilizado, encontrándose mención de esta más de 500 veces en aproximadamente 900 tratamientos distintos. En la antigua Grecia, tratamientos con miel consistían en la



mezcla de esta con jugo de uvas sin fermentar y era utilizada como tratamiento para la gota y otros padecimientos de tipo nervioso. En la medicina islámica el profeta Mohamed en el libro sagrado musulmán “The Holy Hadith” (siglo 8 a.C.) y el médico romano Celsius (24 a. C) mencionan a la miel como tratamiento preferido contra la diarrea. A su vez, la miel pura estaba descrita como auxiliar en el tratamiento de heridas, conocimiento que sobrevivió hasta los años de la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) donde se utilizaba como agente cicatrizante y antimicrobiano en heridas de guerra, presentando resultados altamente favorables (Ajibola et al., 2012; Ángel, 2012; Bogdanov et al., 2008; Dell’Elce, Aguirre, Patricelli y Formentini, 2018; Estrada et al., 2005; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; San José-Rodríguez y San José de León, 2015).

En el caso del propóleo, en Atzlan, Veracruz se conoce con el nombre de *tacahuite*, mientras que en la Sierra Norte de Puebla es conocido como *takahuit*; y ha sido utilizado desde tiempos prehispánicos para tratar picaduras, heridas infectadas, infecciones en vías respiratorias y traumatismos. Se tiene conocimiento de que los incas lo también lo utilizaban como un agente antipirético. Actualmente, algunas zonas de América del Sur como Brasil, Paraguay y Colombia aún crían especies de abejas sin aguijón con fines de consumo, al ser consideradas buenas fuentes de proteína (Ajibola et al., 2012; Ángel, 2012; Arnold, Zepeda, Vásquez-Dávila y Aldasoro-Maya, 2018).

El nombre “jalea real” fue establecido como tal a este producto por el suizo Francois Huber, en el siglo XVIII, siendo que la palabra “jalea” o “jelly” proviene del francés “geleé”, que quiere decir congelado o escarchado. El uso de este producto también se remonta a los egipcios, utilizada por Cleopatra y otros faraones como un producto que proporcionaba no solo belleza sino también fuerza. En el Medio Oriente se creía que proporcionaba una larga vida a aquellos que la consumían, retrasando el envejecimiento de las células. Fue utilizada por mucho tiempo como antiinflamatorio y cicatrizante en quemaduras y resfriados, así como combustible para velas y antorchas; auxiliar en el embalsamamiento de los cadáveres y en la fabricación y conservación de alimentos (Franco, 2012; *Geleiareal*, 2015).

El termino polen deriva del latín “pollen – inis”, que significa “polvo muy fino” o “flor de harina”. No se tienen registros detallados de su uso en la antigüedad hasta Linneo, el cual lo menciona en su obra “*Sponsalia plantarum*” y más tarde Charles Blackley, al descubrir el mecanismo subyacente de la rinitis alérgica (Mungsan, 2018).

Los productos de la colmena serán detallados con más atención en los siguientes apartados.

## 5.2. La abeja nativa sin aguijón y sus productos

Las abejas nativas sin aguijón son un grupo de abejas nativas productoras de miel de las regiones tropicales y subtropicales. Su presencia se remonta hace alrededor de 80 millones años, y el uso de sus productos como fuentes nutricionales y medicinales se rastrea en gran cantidad de civilizaciones desde hace más de 5500 años (Al-Hatamleh, Boer, Wilson, Plebanski, Mohamud y Mustafa, 2020).

Actualmente se conocen más de 500 especies de abejas sin aguijón alrededor del mundo de las cuales 40 especies se consideran como buenas productoras de miel (**Ver Figura a**). Estas abejas se caracterizan por tener un aguijón atrofiado o no poseerlo en absoluto, por lo cual son fáciles de manejar (Al-Hatamleh et al., 2020; CINAT, 2001).



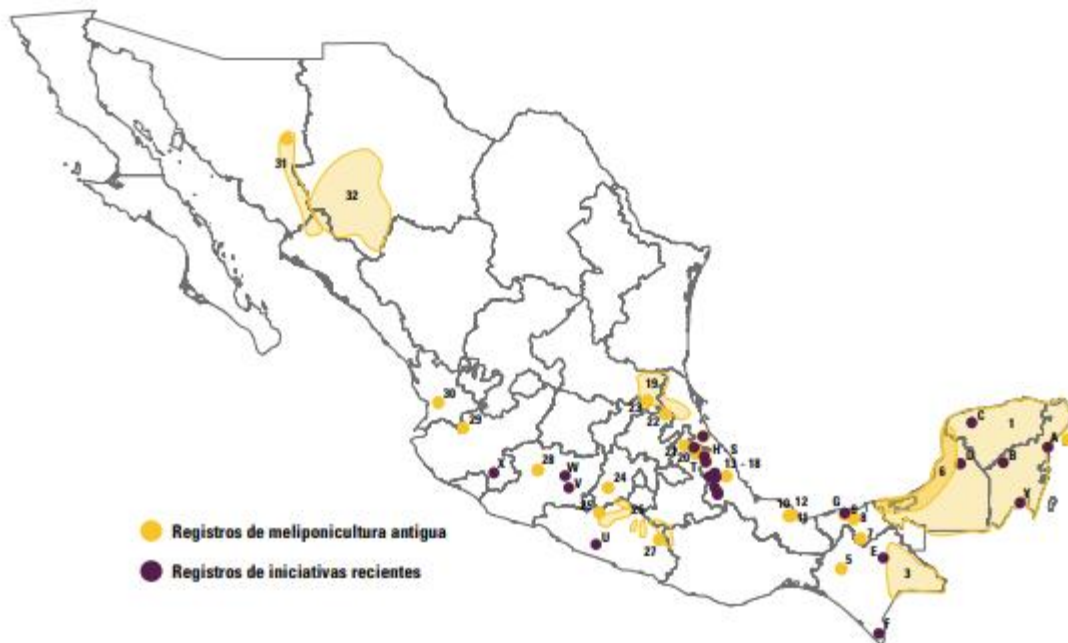
Figura a. Foto de la Reina. Abeja sin aguijón “*Scaptotrigona mexicana*” (Arnold et al., 2018).



Figura b. “*Melipona beecheii*” sobre uno de sus pots de miel (Arnold et al., 2018).

Las abejas nativas sin aguijón habitan de manera natural en los manglares y chaparrales y anidan en los troncos o raíces huecas de los árboles dentro de los cuales forman sus colmenas (**Ver Figura b**). Son excelentes polinizadores y juegan un papel importante en el mantenimiento, diversidad y evolución de los bosques. Alrededor del mundo, su presencia se localiza principalmente en América Central, América del Sur, Asia en la región Indo-Malasia, en la región paleotropical de África y Australia (Al-Hatamleh et al., 2020; Valadez et al., 2004).

Es la abeja nativa más característica del sur de México, aunque su localización abarca desde Yucatán hasta el sur de Sonora (**Ver Figura 2**), así como otras regiones tropicales de América. La apicultura mexicana vivió su mayor resplandor principalmente en estas regiones tropicales donde la cultura maya utilizaba dos tipos de abejas sin aguijón, la *Melipona spp.*, o pipiioli, y la *Trigona spp.*, o mosca de la virgen. Estas pertenecen al género Apidae y se consideran como una familia de especies sociales de abejas (*Meliponines*) (Valadez et al., 2004; Al-Hatamleh et al., 2020).



*Figura 2. Localización de registros de meliponicultura antigua e iniciativas recientes del cultivo de abejas sin aguijón en México (Arnold et al., 2018).*

Las concentraciones de los productos de las abejas nativas dentro de la colmena dependerán en gran medida de la especie. Se considera que el propóleo es el principal producto encontrado dentro de las colmenas siendo que se puede considerar una producción de 64% de propóleo, 20% de pan de abeja y 16% de miel (Al-Hatamleh et al., 2020).

Las abejas nativas sin aguijón tienen una forma muy particular de almacenar su miel al depositar la miel, una vez recolectada y deshidratada, en pequeños potes o contenedores hechos de cera y resina vegetal. Esta miel se destaca por su acidez y alto contenido de agua. Es de consistencia líquida, color generalmente claro, sabor poco dulce y aroma muy particular. Su uso era más común para la elaboración de bebidas fermentadas, así como de medicamentos, como se pueden encontrar en el Códice de la Cruz-Badiano, el cual fue escrito en el siglo XVI (Fernández-García, Navarro-Varela y Martínez-Machado, 2018; Valadez et al., 2004).

La miel de las abejas nativas sin aguijón está caracterizada por poseer prometedoras capacidades de tipo terapéutico y medicinal, usualmente relacionado al origen botánico y geográfico en las cuales se encuentran. Se considera que la miel posee cinco principales propiedades: antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana, anticancerígena y disminución de la cantidad de colesterol y triacilglicéridos en sangre. Actualmente se utiliza en tratamientos padecimientos

oculares como cataratas y conjuntivitis; heridas cutáneas, hemorroides; laringitis, sinusitis y bronquitis; diabetes entre muchas otras. Los riesgos en las condiciones sanitarias de su entorno y prácticas erróneas durante su extracción, procesado, envasado y conservación son factores que pueden afectar la calidad de estos productos. Anteriormente se obtenía al apretar gentilmente estos potes, lo cual generaba un daño sobre las estructuras y contaminaba la miel. Actualmente, estas prácticas se han refinado para llevar a cabo métodos de producción higiénicos y seguros (Al-Hatamleh et al., 2020; Fernández-García et al., 2018).

Las propiedades del propóleo son parecidas a las de la miel, resaltando su capacidad regenerativa celular en heridas y su capacidad antimicrobiana. El geopropóleo es un tipo de propóleo al que las abejas adicionan arcilla o tierra, que solo es producido por ciertas especies, como la *Melipona fasciculata* y la *Melipona quadrifasciata* (Al-Hatamleh et al., 2020).

### **5.3. Productos apícolas.**

#### **5.3.1. Miel**

La miel se define en la NOM-004-SAG/GAN-2018 como “la sustancia dulce natural producida por abejas a partir del néctar de las flores o de secreciones de partes vivas de plantas o de excreciones de insectos succionadores de plantas que quedan sobre partes vivas de las mismas y que las abejas recogen, transforman y combinan con sustancias específicas propias, y depositan, deshidratan, almacenan y dejan en el panal para que madure o pueda añejarse”. Es usada por las abejas para la alimentación de las crías, abejas obreras, zánganos (Ayora et al., 2016; Estrada, Hernández, Gutiérrez y Sandoval, 2016-2017; Secretaría de Gobernación, 2018).

Según la norma, la miel deberá poseer un olor y sabor propio y característico del origen vegetal del que se deriva; consistencia fluida, viscosa y/o cristalizada. La viscosidad de la miel variará dependiendo del contenido de agua de cada miel mientras que su color variará de acuerdo con su composición botánica, de un blanco a un amarillo ámbar muy claro hasta un ámbar oscuro o negro. Por su parte, la calidad de miel puede verse reflejada en la capacidad de cristalización de esta: a mayor cantidad de glucosa mayor cristalización (**Ver Tabla 1**) (Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013).

**Tabla 1. Características físicas y químicas de la miel de acuerdo con la NOM-004-SAG/GAN-2018, Producción de miel y especificaciones (Secretaría de Gobernación, 2018).**

<b>Contenido de fructosa y glucosa.</b>	Suma del contenido de fructosa y glucosa.	Mínimo 60 g/100g
<b>Contenido de sacarosa</b>	% Contenido de sacarosa (g/100g)	Máximo 5.00%
<b>Contenido de humedad</b>	% Contenido de humedad (g/100g)	Máximo 20.00%
	% Contenido de humedad para miel de mangle (g/100g)	Máximo 21.00%
<b>Sólidos insolubles en agua</b>	% Sólidos insolubles en agua (g/100g)	Máximo 0.1%
<b>Conductividad eléctrica (Ms/cm)</b>		Máximo 0.80 ms/cm
<b>Ácidos libres</b>		Máximo 50.00 meq/kg
<b>Hidroximetilfurfural (HMF)</b>	Hidroximetilfurfural (HMF) de miel de origen declarado procedente de regiones de clima tropical.	Máximo 80.00 mg/kg
	Hidroximetilfurfural (HMF) de miel en general.	Máximo 40.00 mg/kg
<b>Índice diastásico</b>	Índice diastásico de miel en general.	8 unidades Schade mínimo.
	Índice diastásico de miel con bajo contenido de enzimas naturales	3 unidades Schade mínimo.

La miel posee cinco enzimas importantes originarias de la propia abeja, polen y néctar: invertasa o sacarasa, que divide a la sucrosa en fructosa y glucosa; glucosa-oxidasa, convierte la dextrosa a gluconolactona y posteriormente en ácido glucónico, el ácido principal en la miel, y peróxido de hidrógeno, por acción de la liberación de oxígeno activo. La miel entonces tendrá un pH ácido (3.5 – 4.5 hasta 6.1) debido a la presencia del ácido glucónico. Esto está relacionado también a su capacidad antibacteriana. Amilasa o diastasa, que rompe las cadenas del almidón de dextrina y beta-amilasa y reduce la maltosa, siendo un indicador de calidad; catalasa, que produce oxígeno y agua a partir del peróxido de hidrógeno; y fosfatasa ácida (Álvarez-Suárez, Giampieri y Battino, 2013; Estrada et al., 2005; Estrada et al., 2016-2017; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; San José-Rodríguez y San José de León, 2015; Secretaría de Gobernación, 2018; Ranneh et al., 2021).

La miel en su composición química (**Ver Tabla 2**) contiene aproximadamente 180 a 200 componentes, divididos en aproximadamente 90% de azúcares y el 10% restante de otros componentes (Álvarez-Suárez et al., 2013; Ayora et al., 2016; Estrada et al., 2016-2017; Roldán-Rodríguez et al., 2016).

**Tabla 2. Composición química media de la miel, modificado de San José-Rodríguez y San José de León (2015).**

<b>Carbohidratos</b>	78 – 83 %	Fructosa	30.9 – 44.3%
		Glucosa	22.9 – 40.8%
		Sacarosa	0.8 – 10%
		Maltosa	0.5 – 2.8 %
		Isomaltosa	0.5 -1.5 %
		Turanosa	0.5 – 1.5 %
		Nigerosa	0.2 – 1.0 %
<b>Agua</b>	14.5 – 18.5 %		
<b>Ácidos orgánicos</b>	0.6 %	Ácido glucónico (principal)	
		Ácido acético	
		Acido butírico	
		Ácido cítrico	
		Acido fórmico	
		Ácido láctico	
		Acido málico	
		Acido piro-glutámico	
		Ácido succínico	
<b>Compuestos nitrogenados</b>	0.4 %	Proteínas	0.3 %
		Aminoácidos	0.05% - 0.1%
		Enzimas	0.05% - 0.1%
<b>Minerales</b>	0.1 %	Potasio	0.05%
		Fósforo	0.005%
		Calcio	0.0048%
		Sodio	0.0029%
		Magnesio	0.002%
<b>Sustancias volátiles</b>	Flavonoides antioxidantes y ácidos fenólicos		
<b>Vitaminas, lípidos y sustancias aromáticas</b>			

Se debe de tener en cuenta que la composición de cualquier tipo de miel dependerá de tres factores: el tipo de abeja, la fuente floral u origen botánico y el ambiente y factores de procesamiento (San José-Rodríguez y San José de León, 2015; Ranneh et al., 2021).

En medicina veterinaria la utilización de la miel ha llamado cada vez más la atención de los médicos. La miel se ha propuesto en pequeñas especies como una buena fuente de energía para perros convalecientes que requieran un aporte energético de azúcares y vitaminas; como tratamiento en padecimientos digestivos, en infecciones de tipo bacteriana y viral, y como antiséptico y cicatrizante (Juste, 2017).

No existen dosis terapéuticas de miel preestablecidas que se consideren aceptadas y la literatura científica no tiene información que respalde aquellas que se sugieren en diversos medios de información. Sin embargo, para fines informativos, se

mencionan algunas de las dosis medias recomendadas de miel en perros: 1) En perros con peso de 10 kg a 20kg se recomienda menos de ½ cucharadita semanal; 2) en perros con 20 a 30 kg de peso se recomienda 1 cucharadita semanal; y por último, 3) en perros con pesos mayores a los 30 kg se recomienda darles 1 ½ cucharadita semanal, ya sea disuelto en agua o directamente en vía oral. Es importante especificar que estas dosis son meramente orientativas y que como tal no están orientadas a algún objetivo terapéutico en específico (Juste, 2017).

Cuando se considera incluir a la miel dentro de los protocolos de tratamiento veterinarios, varios autores determinan que se debe tomar en importante consideración la cantidad de azúcares presentes en este producto de la colmena. Al contener una cantidad de glucosa y fructosa alta, no se recomienda el uso de la miel en perros con diabetes. En ocasiones se llega a mencionar la utilización de la miel como un alimento de emergencia en caso de que un perro diabético sufra una crisis de hipoglucemia y no se cuente con el medicamento pertinente, sin embargo, esta propuesta no ha sido probada de manera científica y dentro de un ambiente controlado, por lo que se sugiere administrar de manera cuidadosa en caso de que se considere su utilización (Cardona, 2018; Juste, 2017).

### **5.3.2. Propóleo**

La NOM-003-SAG/GAN-2017, Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento, establece como propóleo al “nombre genérico que se da a las sustancias resinosas recolectadas y procesadas por las abejas de la vegetación circundante al apiario.” La palabra “propóleo” proviene del griego “*pro*” defensa, y “*polis*” ciudad, denominado así por ser el defensor de la colmena, siendo utilizado dentro de esta como material de construcción y barrera de defensa. Es una sustancia gomosa, resinosa y balsámica de consistencia viscosa la cual se define como una mezcla de resinas, bálsamos, cera de abeja, aceites esenciales/volátiles, polen, otros materiales orgánicos y minerales, y enzimas salivales de las abejas (CINAT, 2001; Domínguez-Verano, 2020; Rodríguez-Pérez, Canales-Martínez, Penieres-Carrillo y Cruz-Sánchez, 2020; Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación, 2017).

Las características organolépticas del propóleo como color (desde el rojo, amarillo-rojizo, amarillo-oscuro, verde castaño, pardo o negro), aroma (olor a madera o resinoso, olor a cera o balsámico), sabor (variable, de suave balsámico a fuerte y ligeramente picante) y textura (maleable o rígido) dependerán de su origen geográfico y botánico, clima y tiempo de recolección de la flora. Por ello se considera que existe una innumerable diversidad de propóleos alrededor del mundo, aunque los patrones químicos característicos de estos suelen permanecer (Rodríguez-Pérez et al., 2020; Salatino, Fernández-Silva, Righi y Salatino, 2011; Secretaría de

Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación, 2017; Sforcin y Bankova, 2011).

La composición química del propóleo consta básicamente de un 50-55% de resinas y bálsamos, 30-40% de cera de abeja, 5-10% de aceites esenciales, 5% de polen y 5% de otros materiales orgánicos (Medina et al., 2013).

La parte resinosa del propóleo es de gran importancia ya que es la que posee la mayor cantidad de compuestos fenólicos y flavonoides (**Ver Tabla 3**), los cuales son considerados los responsables de su actividad antibacteriana, antiinflamatoria, antioxidante, antifúngica, antiviral, hepatoprotectiva, inmunomoduladora, inmunoestimulante y antiulcerativa y citoprotector gástrico (Flores-Morales et al., 2019; Medina et al., 2013; Primon de Barros, Barreto-Sousa, Kenupp-Bastos y Faloni de Andrade, 2008; Valentín, Domínguez, Canales y Rodríguez, 2019; Villanueva et al., 2015).

**Tabla 3. Especificaciones químicas del propóleo de acuerdo con la NOM-003-SAG/GAN-2017, Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación, 2017).**

<b>Determinación cualitativa</b>	Flavonoides	Presencia
	Fenoles totales	Presencia
	Índice de oxidación	Máximo 22 segundos
<b>Determinación cuantitativa</b>	Compuestos fenólicos (en equivalentes de ácido gálico)	Mínimo 5% (peso/peso)
	Flavonoides (en equivalentes de quercetina)	Mínimo 0.5% (peso/peso)
	Actividad antioxidante (CA <sub>50</sub> )	Recomendable hasta 100 (µg/ml)

No existe información científica o literariamente respaldada acerca de las dosis con las que el propóleo se puede utilizar como parte de tratamientos terapéuticos en medicina veterinaria. El uso del propóleo en medicina veterinaria se basa principalmente en su capacidad antimicrobiana. Se han realizado diversos estudios científicos con propóleo en perros con padecimientos de tipo oftalmológico, obteniendo resultados positivos con tratamientos de 5 hasta 10 días y sin presencia de efectos nocivos secundarios. Otros demostraron su efecto terapéutico sobre otitis producida por el hongo *Malassezia pachydermatis* y así como por etiologías de tipo bacteriana (Pérez Torres, 2013).

Como auxiliar en tratamientos antibióticos, antivirales y desintoxicantes, algunos autores recomiendan utilizar dosis en mascotas de 1 g de propóleo SID durante una semana, cuidando de no observar efectos secundarios nocivos. Si la mascota



reacciona de manera favorable, se recomienda aumentar la dosis a  $\frac{1}{4}$  de cucharadita cada 12 kg de peso -aunque no se detalla esta dosis en mg o g-. Por su parte, en estudios con ratas se demostró que la administración de concentraciones de 0.2 a 1 mg/ml de propóleo estimula la producción de la citoquina IL-1 y de TNF, mientras que la administración de propóleo a dosis de 2.5 a 5 mg/kg de peso por tres días consecutivos demostró en ratas ser capaz de aumentar la producción de peróxido de hidrógeno y óxido nítrico (Medicamentos Naturales Para Nuestros Perros, 2014; Muñoz, Linares y Narváez, 2011).

En veterinaria ya existen algunos fármacos comerciales de tipo natural que utilizan propóleo estabilizado a distintos porcentajes como tratamiento terapéutico mucolítico, antitusígeno, antiinflamatorio y antimicrobiano en procesos congestivos de las vías respiratorias, tos, laringitis, rinitis, faringitis – tos de las perreras-, bronquitis y bronconeumonías cónicas y agudas, ya que estimula el sistema inmune no específico y no crea resistencias. En vía oral se puede administrar a dosis de 5 g (1 cucharadita de té) 3 veces al día en pequeñas especies; y 30 g 3 veces al día para grandes especies (Apibron, 2016).

### **5.3.3. Polen**

El polen es conocido por ser una de las principales fuentes de recolección de las abejas al realizar la polinización y cuya composición química está determinada de acuerdo con el origen botánico y clima de la planta en cuestión, conocida por su concentración de fitoquímicos y su riqueza en metabolitos (Arnold et al., 2018; Habryka, Socha y Juszczak, 2021; Pérez-Pérez et al., 2012).

Es recolectado y llevado a la colmena donde es mezclado con saliva de las abejas y néctar, y es utilizado como una reserva alimenticia. Está conformado por alrededor de 200 a 250 componentes, altamente parecido a la composición de la propia miel. Estos incluyen proteínas (albuminas, globulinas y enzimas), carbohidratos (aminoácidos esenciales), lípidos (ácidos grasos esenciales como ácido linoleico y ácido araquidónico), compuestos fenólicos (flavonoides como catequinas kaempferol, apigenina, luteolina, y ácidos fenólicos como ácido *p*-cumárico, ácido clorogénico, ácido ferúlico) y vitaminas (tocoferol y calciferol). Estos metabolitos contribuyen a las potenciales capacidades terapéuticas que el polen puede proporcionar (Habryka et al., 2021; Khalifa et al., 2021; Pasupuleti, 2017).

Es valorado por sus propiedades nutricionales como suplemento y terapéuticas, al ser un excelente antioxidante por sus altos niveles de vitamina E (tocoferol) y polifenoles, principalmente el kaempferol, galangina, crisina, ácido gálico y ácido cafeico. Es utilizado en padecimientos gastroentéricos como colitis ulcerativa,

constipación y diarreas, ya que sus enzimas producen un incremento de la actividad gástrica y de la perístasis intestinal. Las dosis usuales para humanos son de 3 a 5 cucharaditas (7.5 g de polen/cucharadita) para adultos y 1 a 2 cucharaditas para niños. Sin embargo, no existe una dosis específica o sugerida para su uso en animales (Habryka et al., 2021; Khalifa et al., 2021).

El pan de abeja, por su parte, es el resultado de la mezcla de polen, néctar, miel y secreciones de las glándulas salivales de las abejas, es un tipo de polen fermentado recolectado por la abeja y almacenado dentro de la colmena, lo que marca ciertas diferencias en su capacidad de digestión, siendo que ciertos autores lo consideran más digestible que el polen de abeja, así como en su diversidad y concentración de fitoquímicos como los compuestos fenólicos. Recientemente, llamado la atención de los investigadores gracias a sus invaluable atributos dietarios y terapéuticos, ya que dentro de su conformación química se encuentran una gran cantidad de carbohidratos, proteínas, lípidos, vitaminas, minerales ácido fólico, ácido pantoténico, sucrosa, pigmentos, enzimas (amilasa), fosfatasa, flavonoides, carotenoides y hormonas. En años recientes, las capacidades biológicas del pan de abeja han llamado la atención al ser excelentes antibacteriales, antioxidantes y poseer efectos positivos sobre el tejido gástrico y la barrera intestinal (Aylanc et al., 2021; Doğanyigit, Ünner, Okan y Sílci, 2021; Filannino et al., 2021).

El polen de abeja y el pan de abeja, se debe mencionar, son bioquímica y nutricionalmente diferentes el uno del otro ya que pasan por ciertos procesos de maduración distintos. teoriza entonces que estas diferencias podrían producir una disminución de la capacidad de digestión y bioaccesibilidad por parte organismos monogástricos. Esto sugiere la posible necesidad de procesar el polen antes de ser administrado para que sus beneficios sean aprovechados en su totalidad. Es importante mencionar que los estudios científicos enfocados a los efectos gastroprotectores del polen y sus derivados son escasos dentro de las bases de datos científicas, en el campo de la medicina veterinaria (Filannino et al., 2021).

#### **5.3.4. Jalea real**

La NMX-FF-104-SCFI-2004-Productos alimenticios no industrializados para consumo humano, jalea real, especificaciones y métodos de prueba-, define a la jalea real –fresca- como una “sustancia lechosa secretada por las glándulas hipofaríngeas de las abejas jóvenes obreras de 5 a 12 días (nodrizas) que la utilizan para alimentar en su inicio a las larvas de las abejas, así como a las abejas reinas”. Es un subproducto de la colmena considerado como un producto de alto valor alimenticio que se utiliza para alimentar a las larvas solo durante sus primeros tres días de vida y exclusivamente a la reina durante toda su vida. Es de un sabor y olor ácido característico, ligeramente amarga, cuyos colores pueden variar de amarillo

a beige lechoso (Ayora et al., 2016; Figueiredo et al., 2012; Secretaría de Economía, 2004; Sofiabadi y Samee-Rad, 2020).

La jalea real es poseedora de una compleja composición, principalmente agua, vitaminas, azúcares, lípidos, sales minerales y ácidos orgánicos como 10-hidroxi-2-decenoico y 10-hidroxi-decenoico. Al ser rica en aminoácidos, azúcares, minerales y vitaminas del complejo B, así como ácidos orgánicos, fenoles, entre otras sustancias aún desconocidas (**Ver tabla 4**), actúa como un potente antioxidante, antimicrobiano, estimulador del sistema endocrino, cardiaco, digestivo y de las funciones neuronales (Ayora et al., 2016; CINAT, 2001; Estrada et al., 2016-2017; Nasuti, Gabbianelli, Falcioni y Cantalamessa, 2006; Secretaría de Economía, 2004).

Ha sido un producto de gran importancia en la medicina tradicional asiática y folclórica, al actuar como un soporte energético y reconstituyente del organismo, que lo califica como un producto seguro de utilizar en todas las razas, edades y especies (Figueiredo et al., 2012; Lugo, Alvarado y Ramírez, 2017; Sofiabadi y Samee-Rad, 2020).

**Tabla 4. Especificaciones fisicoquímicas de la Jalea Real –fresca-, según la NMX-FF-104-SCFI-2004, Productos alimenticios no industrializados para consumo humano, jalea real, especificaciones y métodos de prueba (Secretaría de Economía, 2004).**

<b>pH solución al 5%</b>	Mínimo 3.4	Máximo 4.5
<b>Índice de acidez (meq/100 g)</b>	Mínimo 23	Máximo 48
<b>Azúcares reductores (%): Glucosa y Sacarosa</b>	Mínimo 10%	Máximo 15% y 5% (respectivamente)
<b>Humedad 12 h a 70°C (%)</b>	Mínimo 60%	Máximo 70%
<b>Lípidos totales (%)</b>	Mínimo 5%	Máximo 7%
<b>Cenizas a 500°C (%)</b>	Mínimo 0.8%	Máximo 1.0%
<b>Fosforo como P (mg)</b>	Mínimo 150	Máximo 250
<b>Proteína –N x 6.25- (%)</b>	Mínimo 11%	Máximo 15%
<b>10-HDA</b>	No menos de 1.9%	

Se ha demostrado que las excelentes capacidades antioxidantes de la jalea real están asociadas a la actividad propia de sus aminoácidos libres; mientras que el resto de sus actividades biológicas benéficas están asociadas a la presencia de sus componentes fenólicos. Estos componentes fenólicos están relacionados a la acción de enzimas importantes en la protección de la mucosa gástrica como la cicloxigenasa. Se ha destacado que ciertos componentes propios de la jalea real como la royalisina y el ácido 10-hidroxi-2-decenoico tienen un gran efecto antibacteriano, principalmente contra bacterias Gram positivas (Sofiabadi y Samee-Rad, 2020).

## **5.4. Mecanismos de acción de los productos de la colmena como agentes gastroprotectores**

Se han realizado una gran variedad de estudios científicos que demuestran la acción beneficiosa de los productos apícolas sobre una variedad de enfermedades, lo cuales coinciden en que la acción gastroprotectora de los productos apícolas, en diversas dosis, se debe a su capacidad de favorecer la protección del tejido gástrico ante padecimientos como la ulceración gástrica. Algunos de los mecanismos de acción que se han observado en la actividad gastroprotectora de los productos de la colmena, se mencionan a continuación.

### **5.4.1. Compuestos fenólicos y flavonoides**

Los compuestos fenólicos se pueden encontrar de manera libre en gran cantidad de mieles florales. Los fenoles simples (fenol, cresol y timol) poseen una estructura de C<sub>6</sub>, mientras que los ácidos fenólicos se derivan del ácido benzoico, fenilacético y ácido hidroxicinámico donde los grupos hidroxil son sustituidos por un anillo aromático y se consideran los principales responsables de las capacidades terapéuticas de los productos de la colmena, especialmente el propóleo, la miel y la jalea real (Álvarez-Suárez et al., 2013).

Los flavonoides se describen como “un conjunto de pigmentos propios de las plantas que actúan como metabolitos de los organismos vegetales, confiriéndoles una protección antioxidativa, así como proporcionar el color de las hojas.” Son componentes de bajo peso molecular conformado por dos anillos fenilo (A, B) unidos con un anillo C y están divididos en 14 grupos diferentes basados en la composición química y la posición de los anillos A, B y C. Sus grupos OH<sup>-</sup> generalmente se encuentran en combinación con glicósidos como glucosa, galactosa, ramnosa y xilosa. Se les considera glucósidos cuando tienen uno o más grupos de azúcar, y como agliconas cuando no poseen grupos de azúcar. Estos compuestos están presentes principalmente en el propóleo y miel y constituyen el grupo de polifenoles más importante, representando una diversa clase de metabolitos secundarios que en su forma natural protegen a los organismos vegetales de agentes oxidantes (Álvarez-Suárez et al., 2013; De Lira Mota et al., 2009; De Rijke, Out, Niessen, Ariese, Gooijer y Udo, 2006; Medina et al., 2013; Rodríguez-Pérez et al., 2020; Serafim, Araruna, Junior, Diniz, Hiruma-Lima y Batista, 2020).

Solo siete de estos grupos son bien conocidos y han sido estudiados por sus efectos beneficiosos: flavonas: apigenina, luteolina, diosmetina, crisina; flavonolas: quercetina, miricetina, kaempferol; flavanonas, isoflavonas, flavanoles o catequinas: catequina, epicatequina, epigallocatequina, galato-epigallocatequina; flavanololas y

antocianidinas (Álvarez-Suárez et al., 2013; De Lira Mota et al., 2009; Rodríguez-Pérez et al., 2020).

En la miel producida por las abejas nativas sin aguijón se ha encontrado comúnmente, una mayor concentración de ácido gálico, ácido salicílico, ácido p-cumárico, kaempferol, naringina, luteolina, catequina, apigenina y taxifolina. También se ha determinado la presencia de ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cafeico, ácido clorogénico; crisina, miricetina, catecol, apigenina, eriodictiol e isoquercitrina, entre otros (Al-Hatamleh et al., 2020).

Se considera que la concentración de los componentes fenólicos dependerá del origen botánico, la estación de recolección, región y el tipo de abeja. Se han realizado estudios con fin de determinar los compuestos fenólicos presentes en mieles de distintos orígenes botánicos, determinando que las mieles silvestres, multiflorales y de eucalipto, poseían una excelente concentración de estos compuestos químicos y reforzando la teoría de la importancia de estos factores (Muñoz Jáuregui et al., 2014; Ranneh et al., 2021).

Los flavonoides actúan como protectores de la mucosa del estómago por sus actividades antioxidantes y citoprotectoras. Sus mecanismos de acción fortalecen las defensas de la mucosa gástrica al buscar y recoger radicales libres, donar hidrógenos, quelar metales e inhibir enzimas asociadas. El mecanismo de absorción de los flavonoides en el intestino es un proceso complejo (**Ver Figura 3**) constituido de un proceso de hidrólisis en el que actúan dos enzimas, la hidrolasa-florizina-lactasa y la  $\beta$ -glucosidasa citosólica, las cuales actúan sobre las células epiteliales y los enterocitos, respectivamente. La enzima glicosidasa, originada en las glándulas salivales de la abeja, ayuda a hidrolizar a los flavonoides en glucósidos y posteriormente en agliconas, forma en las cuales son absorbidas por las células intestinales hacia la circulación sanguínea. La capacidad de las agliconas de ser absorbidas a lo largo del tracto gastrointestinal estará influida por el tipo de enzima que predomine durante el proceso de hidrólisis. Este mecanismo de absorción confiere a los polifenoles de una alta capacidad de biodisponibilidad dentro del organismo (Cianciosi et al., 2020; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; Ranneh et al., 2021; Serafim et al., 2020).

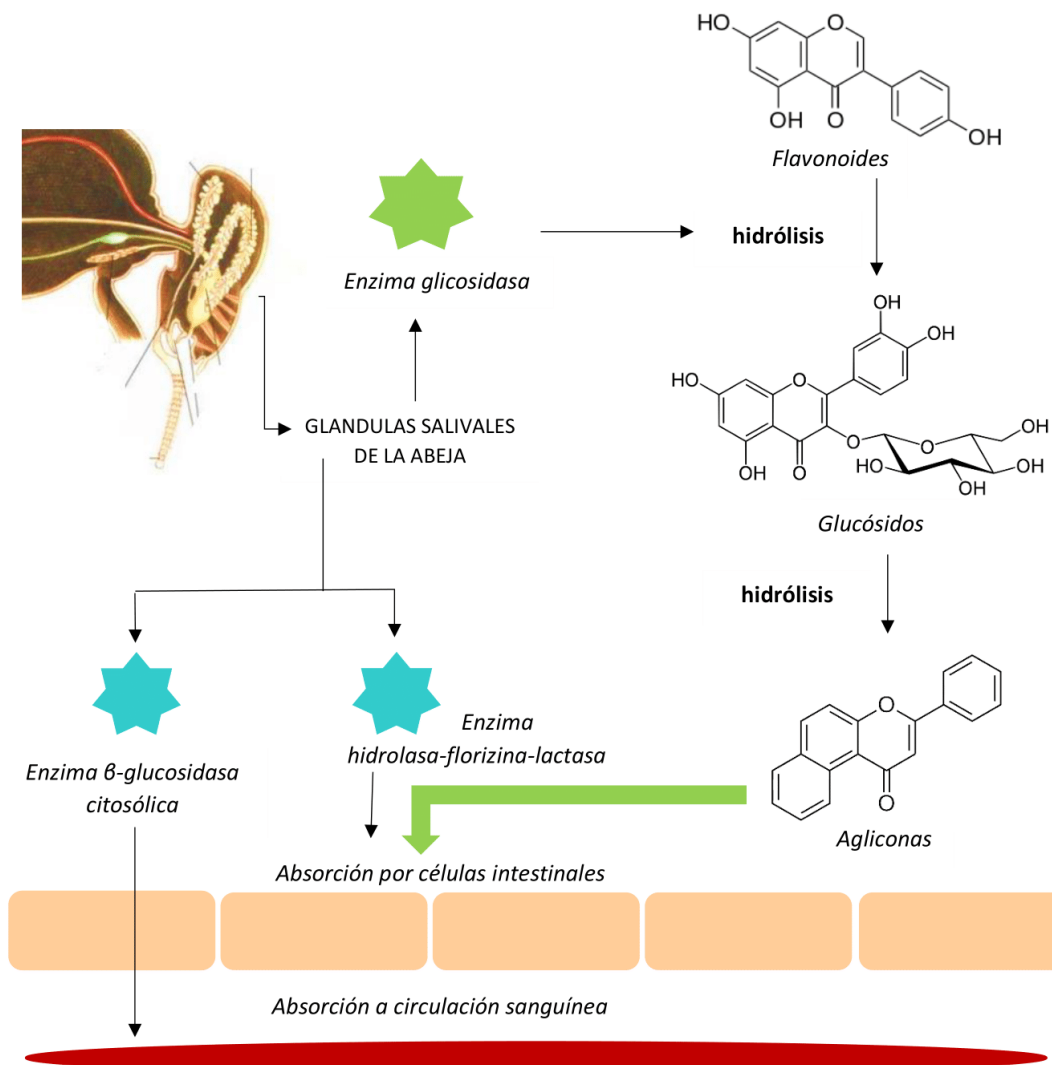


Figura 3. Mecanismo de absorción de los flavonoides en el intestino (Elaborada por Álvarez, Regina. 2022).

Las actividades terapéuticas de los polifenoles esta influenciadas por la bioaccesibilidad y biodisponibilidad de estos dentro del organismo y la bioaccesibilidad depende de la matriz de los alimentos y de la absorción del tracto gastrointestinal por medio de mecanismos tanto mecánicos como bioquímicos. Se considera que la mayor cantidad de los polifenoles, en su forma de glucósidos y agliconas, son absorbidos a nivel de la microflora hacia mucosa y plasma sanguíneo. La interacción los polifenoles en relación con la matriz de otros alimentos durante los procesos digestivos tendrá una influencia en el aumento o disminución de la bioaccesibilidad (Ranneh et al., 2021).

#### **5.4.2. Capacidad citoprotectora**

Se ha observado el efecto citoprotector de los productos apícolas sobre la mucosa gástrica lesionada por mecanismos como la inhibición o la neutralización del ácido gástrico. Este mecanismo de citoprotección tiene relación con el aumento de moco, secreción de bicarbonato, estimulación del transporte de sodio y cloro, aumento de los fosfolípidos y de la secreción de prostaglandinas, reducción de la motilidad gástrica, estimulación del crecimiento celular y liberación de leucotrienos. También se considera que su acción es independiente del origen botánico y geográfico de la miel a diferencia de su actividad antioxidante (Alagwu, Nnell, Egwurugwu y Osim, 2011; Gharzouli, Amira, Gharzouli y Khenouf, 2002).

La miel se conoce por ser poseedora natural de ácido araquidónico, el cual es un precursor de las prostaglandinas en el organismo y cuyo aumento está relacionado con la estimulación de la producción de moco y bicarbonato. El metilglioxal, también conocido como 2-oxopropanal o piruvaldehído, es un componente de la famosa miel Manuka producido durante su maduración a través de la glicación de azúcares (Alagwu et al., 2011; Roldan-Rodriguez et al., 2016; San José-Rodríguez y San José de León, 2015).

#### **5.4.3. Capacidad antioxidante**

El estrés oxidativo se define como la falta de equilibrio entre la producción de radicales libres y la actividad antioxidante protectora propia de un organismo. En los organismos el estrés oxidativo está asociado a una numerosa cantidad de enfermedades. Las especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS), óxido nítrico (NO), superóxido, radicales libres, entre otros, son señaladas como agentes de estrés oxidativo y culpables de procesos de daño celular (Ajibola et al., 2012; Bogdanov et al., 2008; Domínguez-Verano, 2020).

El aumento de estrés oxidativo sobre el tejido desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias. Por su parte, los radicales libres son considerados promotores de daño celular al producir lesiones al tejido por medio de la peroxidación lipídica. Los antioxidantes son sustancias capaces y retardar o inhibir la oxidación al neutralizar los efectos producidos por los radicales libres promoviendo el sistema de defensa antioxidante. Este sistema está compuesto por la acción de la catalasa, superóxido dismutasa, peroxidasa, ácido ascórbico, tocoferol, polifenoles y dos sustancias conocidas como SOD y GPX. Estos últimos, actúan en conjunto al transformar iones superóxido en agua y oxígeno molecular. La primera línea de defensa ante el daño por oxidación involucra la recolección de radicales libres por estas enzimas ya que tienen como meta eliminar el  $O_2$  y  $H_2O$ , convirtiendo los radicales en hidroxilos. No se conoce con precisión su mecanismo

exacto, pero se teoriza que actúa por medio del secuestro de estos (Almasaudi et al., 2017; Domínguez-Verano, 2020; Muñoz Jáuregui et al., 2014; Nasuti et al., 2006; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013; Venéreo, 2002).

La capacidad antioxidante en productos apícolas depende en gran medida del origen floral, presencia de fenoles y flavonoides, enzimas, ácido ascórbico, ácidos orgánicos, aminoácidos, proteínas y péptidos. Estos compuestos actúan de manera sinérgica unos con otros y le confieren la capacidad antioxidante. La miel producida por abejas sin aguijón, *Meliponini*, es la que posee la mayor capacidad de recolección de radicales libres debido a su alta concentración de fenoles y flavonoides (Al-Hatamleh et al., 2020; Álvarez-Suárez et al., 2013; Domínguez-Verano, 2020; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; Ranneh et al., 2021; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

Las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, peróxido de glutatión y catalasa son las asociadas en la mucosa gástrica con los efectos tóxicos de los radicales libres derivados de oxígeno. Se sabe que los antioxidantes de la miel y el propóleo combaten estos radicales libres, responsables de disminuyen la actividad celular. Esta capacidad está asociada a la presencia de compuestos fenólicos, terpenos, aldehídos y cetonas en su composición, haciéndolos importantes recolectores de radicales, hidroxilos y radicales superóxidos. Los flavonoides poseen la capacidad de interceptar y captar los radicales libres, así como de quelar iones metálicos, resultando en un equilibrio entre las sustancias antioxidantes y oxidantes. Esta protección contra la peroxidación lipídica contribuye a la prevención y reducción de padecimientos inflamatorios producidos por la oxidación por estrés (Alagwu et al., 2011; Álvarez-Suárez et al., 2013; Domínguez-Verano, 2020; Muñoz Jáuregui et al., 2014; Nasuti et al., 2006).

La NOM-003-SAG/GAN-2017 establece en su apartado de “Especificaciones físicas, química y actividad antimicrobiana” que los extractos de propóleo deben contener una actividad antioxidante ( $CA_{50}$ ) recomendable de al menos 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para ser considerados con una buena capacidad antioxidante. La actividad antioxidante del propóleo depende de la presencia de catecol u *orto*-dihidroxi en su anillo B fenilo, la presencia de un grupo hidroxilo en el anillo A (posiciones 3 y 5 y el contenido de sus compuestos fenólicos. El ácido ascórbico, vitaminas B, tocoferoles, catalasa, glutatión, péptidos, aminoácidos, metales quelatos, ácido glucónico, ácido cítrico, los cuales potencian la acción de los compuestos fenoles, también están involucrados en la acción antioxidante (Rodríguez-Pérez et al., 2020; Schencke, Vásquez, Sandoval y Del Sol, 2016; Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 2017).



La capacidad antioxidante y su relación con el contenido total de fenoles también se ha asociado a la relación entre la intensidad del color de la miel y su cantidad de pigmentos, al encontrarse que algunas mieles oscuras contienen una concentración fenólica mayor. Esto está directamente relacionado a la capacidad de recolección de los radicales y, por tanto, a una mayor capacidad antioxidante, en comparación con mieles más claras (Ajibola et al., 2012; Al-Hatamleh et al., 2020; Álvarez-Suárez et al., 2013; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013).

#### **5.4.4. Capacidad antiinflamatoria**

La inflamación estimula la expresión de enzimas responsables de la producción de ROS, citocromo P450 y NADPH oxidasa. Se ha observado una relación entre la presencia de la inflamación y procesos de estrés oxidativo debido a la acción de radicales libres y ROS. Está comprobado que estos últimos, están intrínsecamente correlacionados con la producción de citoquinas proinflamatorias y, a su vez, la TNF- $\alpha$  y IL- $\beta$  inducen la producción de ROS desde la mitocondria de las células. La capacidad antioxidante de los productos apícolas inhibe a las enzimas relacionadas a este proceso inflamatorio-oxidativo produciendo la reducción de las consecuencias del estrés oxidativo (Al-Hatamleh et al., 2020; Ranneh et al., 2021).

Se considera que los compuestos fenólicos son responsables importantes de esta acción al ser capaces de suprimir sustancias proinflamatorias por un mecanismo ligado a la acción de las prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>). La ingestión de miel reduce el efecto de las prostaglandinas PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2 $\alpha$</sub>  y tromboxano B<sub>2</sub>, lo cual se traducen en una disminución de la presencia de edema, disminución de la filtración de células inflamatorias, mejora en la epitelización y por tanto la regeneración del tejido dañado. Recientes estudios han demostrado la capacidad de la miel para reducir la actividad de la COX-1 y COX-2, proveyéndola así de una actividad antiinflamatoria. Por ejemplo, los componentes fenólicos como el ácido clorogénico, ácido siríngico y ácido cumárico encontrados la miel permiten la supresión de la enzima COX2 (Domínguez-Verano, 2020; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; Muñoz Jáuregui et al., 2014; Ranneh et al., 2021; Roldan-Rodríguez et al., 2016; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

La miel Manuka, la jalea real y la miel de las abejas nativas sin aguijón se conocen por ser significativos moduladores de los biomarcadores inflamatorios sobre las células epiteliales gástricas, como las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . A su vez, se ha observado que la miel de cártamo (*Carthamus tinctorius*) producida por abejas *Apis mellifera* provenientes de las Montañas Balruk de Xinjiang, China, posee excelentes propiedades no solo antiinflamatorias, pero también antioxidantes gracias a sus altas concentraciones de flavonoides quercetina y miricetina (Al-Hatamleh et al., 2020; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013; Sun et al., 2020).

#### 5.4.5. Capacidad antibacteriana

Existen estudios que demuestran que los productos apícolas poseen un efecto inhibitorio en un amplio espectro de microorganismos aerobios y anaerobios y bacterias Gram positivas y Gram negativas. Bacterias como la *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella diarrhoea*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Proteus ssp*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae* y *Vibrio cholerae* han mostrado ser sensibles a la acción antimicrobiana que poseen los productos apícolas (Ajibola et al., 2012; Álvarez-Suárez et al., 2013; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; Dell'Elce et al., 2018).

El mecanismo específico de esta actividad antibacteriana en general se desconoce dado a su complejidad. En general, se considera que la capacidad antimicrobiana de los productos apícolas puede clasificarse en dos mecanismos: (Álvarez-Suárez et al., 2013; Bogdanov et al., 2008; Dell'Elce et al., 2018; Estrada et al., 2005; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; San José-Rodríguez y San José de León, 2015; Schencke et al., 2016; Oliveira et al., 2018).

- 1- *Actividad antibacteriana sin peróxido*: Acción basada en alta acidez, alta osmolaridad, presencia de metilglioxal (MGO), péptido antimicrobiano de abeja defensina-1, hidroximetilfurfural (HMF), compuestos fenólicos, amilasa, ácidos aromáticos, ácido ascórbico, derivados tetraciclínicos, terpenos, ácido benzoico y con la acción de la glucosa-oxidasa y catalasa.
- 2- *Actividad antibacteriana asociada a peróxido*: basada en el contenido de peróxido de hidrógeno.

El pH ácido de la miel es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano, resultado del contenido de ácidos orgánicos en su composición, lo cual a su vez dependerá de las glándulas salivares de la abeja y del origen botánico del néctar. La defensina-1 es un péptido antibacteriano de tipo endógeno secretado por la glándula hipofaríngea de la abeja y poseedora de gran actividad contra bacterias como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Paenibacillus larvae* (Álvarez-Suárez et al., 2013; Dell'Elce et al., 2018; Habryka et al., 2021; San José-Rodríguez y San José de León, 2015).

Se considera que la actividad antimicrobiana depende de la capacidad de inhibición de ácidos nucleicos y degradación de la membrana citoplasmática, acciones atribuidas a la presencia de los flavonoides pinocembrina, quercetina, naringenina,

acacetina, apigenina, crisina, galangina y pinobanskina. El Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford realizó un estudio que confirmaba que los flavonoides tienen una acción antibacteriana al desactivar la membrana e inhibir la motilidad de las bacterias, haciendo a estas vulnerable a los efectos antibióticos (Rodríguez-Pérez et al., 2020; Serafim et al., 2020).

El peróxido de hidrógeno es producido por la transformación de glucosa en ácido glucónico por acción de la enzima glucosa-oxidasa, característica de los productos de la colmena, y es tóxico para las bacterias. Este es destruido por altas temperaturas, lo que lo hace vulnerable ante un manejo inadecuado de los productos, arriesgando la calidad y la efectividad de su actividad antibacteriana (Bogdanov et al., 2008; San José-Rodríguez y San José de León, 2015; Roldan-Rodriguez et al., 2016).

El metilglioxal, por su parte, es un componente cuya acción antibacteriana es independiente de la presencia de peróxido. Se considera como un compuesto aldehído del ácido pirúvico conformado de dos grupos carbonilos ( $\text{CH}_2\text{-CO-CH=O}$ ), no es tóxico para el organismo, pero sí para los microorganismos patógenos ajenos. La miel Manuka se produce de la recolección por las abejas de néctar de flores blancas almidonadas del arbusto Manuka (*Leptospermum scoparium*) nativo de Nueva Zelanda y está caracterizada por la ausencia de peróxido de hidrógeno dentro de su composición química. Esta ha demostrado tener una excepcional actividad antimicrobiana basada en sus altos niveles de metilglioxal atribuidos a la conversión de dihidroxiacetona que se obtiene en notables cantidades de la recolección del néctar de las flores de *L. scoparium* (Álvarez-Suárez et al., 2013; Gharzouli et al., 2002; Hammond, Donkor y Brown, 2014; San José-Rodríguez y San José de León, 2015).

#### **5.4.6. Capacidad anticancerígena**

Los estados de inflamación crónica severa pueden estar asociados a la producción de células mutagénicas y riesgo de aparición de cáncer. La actividad anticancerígena de los productos apícolas está relacionada a su capacidad de inhibir esta mutagénesis y desarrollar una actividad apoptótica mediante la despolarización de la membrana mitocondrial sobre las células cancerígenas. Estos productos son capaces de estimular anticuerpos tipo B y T, linfocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos y células “natural killers” (NK), las cuales tienen un efecto antitumoral. También estimulan la acción de la caspasa 3, la p53, la proteína proapoptótica de Bax y de la ADP-ribosa polimerasa (Álvarez-Suárez et al., 2013; Ranneh et al., 2021; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

Los carbohidratos de la miel, principalmente la glucosa y fructosa, poseen efectos tanto mutagénicos como antimutagénicos. Los polifenoles también poseen actividades quimiopreventivas y quimioterapéuticas en estados de carcinogénesis avanzada. La quercetina y el kaempferol han sido los flavonoides más relevantes que han demostrado poseer una significativa actividad antiproliferativa, y son a su vez de los flavonoides más comúnmente identificados en la composición de la miel. Los ácidos fenólicos como el ácido cafeico y sus ésteres también han sido asociados a esta capacidad en fases iniciales del desarrollo de tumores, lo cual ha sido demostrado en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*. El ácido cafeico genera un incremento de la producción de ROS y reducción del potencial de la membrana mitocondrial de las células. Mientras que los ésteres fenetilo de este ácido han demostrado generar una apoptosis y completa inhibición del crecimiento de células cancerígenas de colon humano. Otros estudios han encontrado que el ácido cafeico induce apoptosis sobre células HeLa e inhibición de la actividad de células Bcl-2, lo cual produce la liberación del citocromo C y este a su vez activa la caspasa-3 y el p53. Estos resultados concluyen que el ácido cafeico y sus ésteres son excelente inductores de apoptosis (Álvarez-Suárez et al., 2013).

La miel Manuka posee un comprobado efecto apoptótico sobre las células cancerígenas gracias a la inducción de caspasa-9, la cual activa a su vez a la caspasa-3, considerada como una proteína ejecutora. Esto se tribuye a la presencia de triptófanos y compuestos fenólicos. La apalbumina-1 y apalbumina-2 son proteínas de la jalea real que le confieren propiedades antitumorales. Se ha demostrado que la jalea real y la miel Manuka en concentraciones mínimas de 1%, estimulan la producción de TNF- $\alpha$  e interleucinas IL-1 e IL-6 los cuales juegan un papel importante en los procesos de apoptosis celular (Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

#### 5.4.7. Capacidad probiótica y prebiótica

Un prebiótico está definido como un “suplemento dietario no digestible que modifica el balance de la microflora intestinal al estimular su crecimiento y actividad beneficiosa en el organismo.” Por su parte, un probiótico está definido como “un producto definido viable que contiene microorganismos vivos y beneficiosos para el metabolismo, como bacterias lácticas y bifidobacterias que son capaces de modificar la microbiota del tracto gastrointestinal”. Los probióticos son capaces de mejorar la digestibilidad de otros ingredientes de las dietas animales, estimular el sistema inmunológico, así como modular la población de microorganismos potencialmente patógenos para el tracto gastrointestinal, como el *Helicobacter pylori*. Estos pueden componerse a base de bacterias, levaduras u hongos. Las cepas bacterias más comúnmente utilizadas son *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Bifidobacterium* (Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013; Sorrondegui, López de Varona y Carcassés-Vera, 2012).

El tracto gastrointestinal posee una serie de bacterias benéficas las cuales se consideran vitales para mantener la integridad y salud del tracto. De las más conocidas se encuentran las Bifidobacterias. El consumo de prebióticos y probióticos favorece el crecimiento y mantenimiento de este tipo de bacterias. La administración de probióticos se recomienda posterior a tratamientos antibióticos, en casos de diarreas agudas asociadas a infecciones, en infecciones genitourinarias, alergias, entre otros, permitiendo la recuperación de la microbiota normal de los animales. En cerdos, la administración de probióticos también ha demostrado mejora de las signologías relacionadas con el estrés (Ajibola et al., 2012; Sorrondegui et al., 2012).

La miel como suplemento en las dietas ha demostrado ser un importante prebiótico y endulzante en alimentos, al inhibir el crecimiento de bacterias y estimular el crecimiento de *Bifidobacterium*. Este efecto prebiótico ha sido ligado a la acción de los oligosacáridos, siendo la panosa el oligosacárido más activo de su composición. Los oligosacáridos producen un aumento de bifidobacteria y lactobacilos generando un efecto sinérgico prebiótico (Ajibola et al., 2012; Bogdanov et al., 2008; Eteraf-Oskouei y Najafi, 2013).

Se han obtenido cepas *Bacillus* provenientes de la miel generadoras de biofilms sobre la superficie del tracto gastrointestinal que proporcionaba una protección del epitelio ante la adherencia de agentes patógenos como *Pseudomona aureuginosa* y *Escherichia coli*. De estas especies predominan el *Bacillus amyloliquefaciens* (considerado el de mayor efecto contra bacterias Gram positivo y Gram negativo), *B. safensis*, *B. stratosphericus* y *B. subtilis* (Al-Hatamleh et al., 2020). Esta capacidad probiótica tiene también un gran potencial contra la aparición de procesos

inflamatorios. La miel Manuka es un excelente ejemplo de actividad sinérgica entre su capacidad prebiótica y probiótica. Su efectividad ha sido demostrada en la inhibición de *Helicobacter pylori*, principalmente por la acción del *Lactobacillus reuteri* y el metilglioxal (Ranneh et al., 2021).

En una serie de estudios se descubrió que la microbiota en el estómago de abejas tanto *Apis mellifera* como especies nativas está constituida principalmente de bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Ver **Tabla 5**). Algunas de sus funciones en las abejas involucran el mantenimiento del sistema inmunológico y la integridad las barreras de protección del aparato gastrointestinal. Esta microbiota es esencial en la producción misma de la miel y del pan de abeja, un importante alimento para abejas adultas y larvas. Las bacterias del género *Lactobacillus*, consistente de más de 174 especies, representan el grupo de bacterias ácido-lácticas más importante al encontrarse en un sinfín de hábitats, destacando en los vegetales y los tractos gastrointestinales de animales. Tienen su origen en el polen, néctar de las flores, polvo del ambiente y el propio tracto digestivo de las abejas. Los *Lactobacillus* han demostrado ser un importante pilar en la salud de las abejas, al protegerlas de los efectos de patógenos dañinos. Este género es el más altamente reportado en estudios de la microbiota de abejas *Apis mellifera* y *Apis dorsata*. A partir de esto se han encontrado numerosas especies de *Lactobacillus* tanto en los estómagos de las abejas como en su miel, dependiendo del género y especie de la abeja estudiada (Olofsson et al., 2014; Ranneh et al., 2021; Tajabadi et al., 2013).

Tabla 5. Especies de *Lactobacillus* encontrados en la miel, polen y pan de abeja de diversas abejas alrededor del mundo, según la revisión literaria de Olofsson et al. (2014) y Tajabadi et al. (2013).

Lactobacilos \ Abeja	Abeja														
	<i>A. mellifera</i>	<i>A. mellifera mellifera</i>	<i>A. mellifera Buckfast</i>	<i>A. scutellata</i>	<i>A. koshevnikovi</i>	<i>A. cerana</i>	<i>A. nuluensis</i>	<i>A. laboriosa</i>	<i>A. cerana japonica</i>	<i>A. florea</i>	<i>A. andreniformis</i>	<i>A. mellifera monticola</i>	<i>A. dorsata</i>	<i>A. cerana indica</i>	<i>Meliponula bocandei</i>
<i>L. apinorum</i>															
<i>L. mellis</i>															
<i>L. mellifer</i>															
<i>L. helsingborgensis</i>															
<i>L. melliventris</i>															
<i>L. kimbladii</i>															
<i>L. kullabergensis</i>															
<i>L. pentosus</i>															
<i>L. fermentum</i>															
<i>L. kunkeei</i>															
<i>L. buchneri</i>															
<i>L. acidophilus</i>															
<i>L. verminof</i>															
<i>L. plantarum</i>															

## 5.5. Mucosa gástrica

El estómago posee mecanismos de defensa propios entre los que se encuentran la mucosa gástrica del estómago, la cual le confiere una gran capacidad de resistir agentes irritantes y secreciones endógenas propias del organismo como la pepsina, ácido clorhídrico, entre otros. El estómago está conformado de una serie de pliegues mucosos sobre la que se encuentra la mucosa gástrica, en la cual existen elementos de importancia: el epitelio simple columnar, criptas gástricas, glándulas gástricas y cinco tipos de células especializadas: células parietales u oxínticas, células principales o péptidas, células secretoras de moco del cuello glandular, células endocrinas y células progenitoras (**Ver Tabla 6**). Estos elementos, en conjunto, llevan a cabo funciones de protección, absorción y secreción propias del estómago (Domínguez-Verano, 2020; Muñoz Jáuregui et al., 2014).

**Tabla 6. Tipos de células que conforman las glándulas gástricas. Modificado de Domínguez-Verano (2020).**

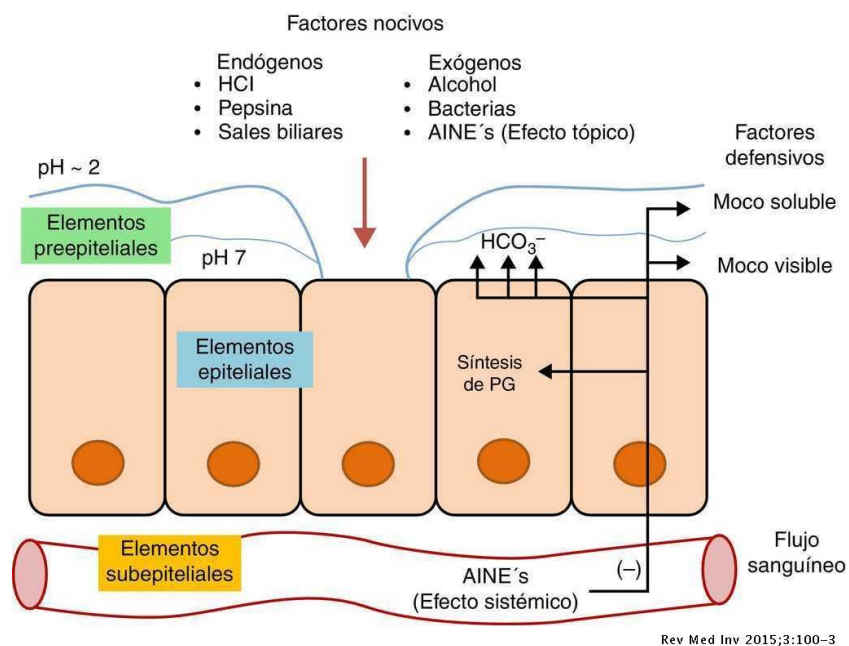
TIPO DE CÉLULA	TIPO DE SECRECIONES	FUNCIÓN
<i>Células parietales u oxínticas</i>	Secreción de ácido clorhídrico Secreción de factor intrínseco (glucoproteína)	Absorción de vitamina B12
<i>Células principales o péptidas</i>	Secreción de pepsinógenos	Inicia la digestión de proteínas
<i>Células secretoras de moco</i>	Secreción de moco y bicarbonato	Protección contra ácido clorhídrico Estimulado por las prostaglandinas
<i>Células endocrinas</i>	Liberación de histamina Dos tipos: - células G: secreción de gastrina - células D: secreción de somatostatina	- Estimula a las células parietales para secreción gástrica - Inhibe la secreción de gastrina.
<i>Células progenitoras</i>	Células inmaduras cuya función aún no se determina.	

### 5.5.1. Mecanismos protectores de la mucosa gástrica

Cuando los mecanismos de defensa del estómago se ven debilitados por lesiones gástricas, las defensas naturales que mantienen su integridad física y funcional fallan. La mucosa gástrica mantiene su integridad anatómico-funcional gracias a la presencia de factores citoprotectores como el moco, bicarbonato, óxido nítrico, fosfolípidos de membrana y la síntesis de prostaglandinas. Estos mecanismos tienen como objetivo mantener la homeostasis de la mucosa gástrica



y pueden ser divididos según la zona de la capa gástrica en la que se producen como pre-epiteliales, epiteliales y post-epiteliales (**Ver Figura 4**) (Díaz-Casasola, 2015; Domingo, 2002; Muñoz Jáuregui et al., 2014; Serafim et al., 2020).



*Figura 4. Mecanismos de defensa de la mucosa gástrica. Consultado de Díaz-Casasola (2015).*

Los **mecanismos pre-epiteliales (Ver Figura 4)** comprenden el moco producido por las células secretoras de moco del cuello glandular de las glándulas gástricas (glicoproteínas) y el bicarbonato, los cuales actúan como una barrera fisicoquímica contra la acción de agentes nocivos tanto endógenos como exógenos. Las células mucosas superficiales de las glándulas gástricas son las encargadas de secretar un moco de tipo viscoso que recubre las células epiteliales en dos capas. 1) La capa interna o moco visible, que constituye el recubrimiento principal junto a altas y constantes concentraciones de bicarbonato. Este moco mantiene en las células epiteliales un pH alcalino de 6 - 7 en comparación al pH ácido 1 - 2 de la superficie luminal gástrica, hidratando y protegiendo al órgano de la acción proteolítica de la pepsina y el ácido clorhídrico producidos por las células péptidas y parietales de las glándulas, respectivamente. Y 2) la capa externa o moco soluble, la cual se encarga de liberar de manera constante el óxido nítrico y su unión con agentes nocivos. El moco gástrico está conformado por agua, fosfolípidos, mucina y bicarbonato, y es secretado como una respuesta a la acción de las prostaglandinas E2, que a su vez son resultado de la producción de la gastrina y secretina producida por las células endocrinas, aunque su mecanismo de acción aun no es detalladamente conocido (Díaz-Casasola, 2015; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).

Las prostaglandinas son sustancias lipídicas con precursores de ácidos grasos poliinsaturados como el ácido araquidónico, cuya síntesis ocurre en tres fases:

- 1) Cuando hay un estímulo específico sobre los tejidos ocurre una liberación de ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa sobre los fosfolípidos de membrana.
- 2) Después, la ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina H sintasa actúa sobre el ácido araquidónico resultando en la formación de prostaglandinas H<sub>2</sub>.
- 3) Por último, las prostaglandinas H<sub>2</sub> se convertirán en otras prostaglandinas por acción de otras enzimas.

Las prostaglandinas E<sub>2</sub> actúan sobre receptores EP, de los cuales los receptores EP<sub>1</sub> estimulan el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, disminuyen la motilidad gástrica y aumentan la secreción del bicarbonato; mientras que receptores EP<sub>3</sub> inhiben la secreción del ácido gástrico y los EP<sub>4</sub> estimulan la secreción del moco. Se puede considerar que, sobre la mucosa gástrica, las prostaglandinas, también consideradas hormonas de acción local, producen una inhibición de la secreción de ácido gástrico, estimulan la secreción del moco-bicarbonato, incrementan el flujo sanguíneo y la capacidad regenerativa de las células (Díaz-Casasola, 2015; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).

En los **mecanismos epiteliales (Ver Figura 4)** podemos encontrar a las células epiteliales de superficie, las cuales son las encargadas de mantener el pH intracelular, producir prostaglandinas E<sub>2</sub>, producir factores trefoil así como proteínas de choque térmico o HSP. Estas últimas tienen la función de proteger a las células de aumentos de temperatura, agentes citotóxicos y estrés oxidativo al desnaturalizar a las proteínas. Los factores trefoil son pequeños péptidos que participan en la regeneración epitelial de la superficie mucosa cuando esta se ve expuesta a lesiones; es el primer proceso de reparación que actúa sobre las regiones que han sido dañadas (Díaz-Casasola, 2015; Domínguez-Verano, 2020).

Por último, en los **mecanismos sub-epiteliales (Ver Figura 4)** encontramos el flujo sanguíneo y la microvasculatura subepitelial mucosa, la cual está conformada de células endoteliales y una serie de factores vasodilatadores, entre los que se encuentran el NO (óxido nítrico por sus siglas en inglés). Esta microvasculatura constituye un flujo continuo de sangre hacia las células epiteliales, así como ser un medio de transporte para las prostaglandinas. Cuando existe una lesión en la mucosa gástrica la acción del NO produce un aumento del flujo sanguíneo, disminución de la adherencia de los leucocitos y estimulación de la secreción del moco (Almasaudi et al., 2015; Díaz-Casasola, 2015; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).

## 5.6. Padecimientos gástricos

### 5.6.1. Gastritis y úlceras pépticas en el ámbito veterinario

En medicina veterinaria los desórdenes gástricos más comunes están relacionados con defectos o lesiones sobre la estructura y la función de la mucosa gástrica. Entre estos padecimientos se encuentra la inflamación de la mucosa gástrica, ulceraciones, obstrucciones y neoplasias (Patel et al., 2018).

La gastritis se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa gástrica, producida por el desequilibrio entre factores agresivos (exógenos) y defensivos (endógenos) propios de la mucosa. Consiste en la inflamación e irritación de la mucosa que puede terminar en la aparición de úlceras pépticas y causar una perforación. Su etiología es muy variada, pudiendo ir desde un desorden de tipo nutricional, la ingestión de un elemento extraño, tóxico o irritante -plantas, químicos, fármacos como AINES y glucocorticoides-, hasta infecciones virales -parvovirus, distemper canino- y bacterianas – Helicobacteriosis-. Estas etiologías son capaces de producir un estrés oxidativo al dañar la mucosa gástrica, asociado al aumento de la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-8, ROS, así como la disminución de la actividad de enzimas del sistema antioxidante de defensa SOD y GPX, generando la aparición de la gastritis (Domínguez-Verano, 2020; Patel et al., 2018).

La gastritis se clasifica de dos maneras: gastritis aguda (**Ver Tabla 7**) y gastritis crónica (**Ver Tabla 8**), de acuerdo con el infiltrado celular y a la presencia de anomalías sobre la estructura gástrica. La gastritis aguda se refiere a la lesión y consecuente inflamación de la capa mucosa del estómago, caracterizado por vómitos súbitos. Esta puede ser ocasionada por la presencia de objetos extraños, infecciones bacterianas y fúngicas. Por su parte, la gastritis crónica se relaciona a la presencia de anomalías de la estructura gástrica -atrofias, hipertrofias, fibrosis, edema, ulceración, metaplasias- con cambios de infiltración celular -eosinofílico, granulomatosos-, cuya severidad puede ir desde leve, moderada a severa. Esta clasificación se caracteriza por la presencia de vómito intermitente con duración de 1 a 2 semanas, pérdida de peso, inapetencia y dolor abdominal (Domínguez-Verano, 2020; Patel et al., 2018).

La atrofia de la mucosa gástrica causada por la pérdida de glándulas gástricas, fibrosis mucosa, infiltración mononuclear y pérdida de los mecanismos responsables de la producción de barreras gastroprotectoras, genera a su vez un aumento en la secreción del ácido gástrico y, por tanto, la aparición de ulceración. Las úlceras pépticas se denominan como “lesiones sobre la mucosa del tracto gastrointestinal las cuales, dependiendo de su severidad, pueden alcanzar la capa de músculo del órgano”. Su localización más frecuente es en el estómago o úlcera

gástrica, y en el duodeno o úlcera duodenal (Domínguez-Verano, 2020; Patel et al., 2018; Serafim et al., 2020).

**Tabla 7. Clasificación de la gastritis de tipo aguda de acuerdo con sus características macroscópicas y etiología. Modificado de Domínguez-Verano (2020).**

Clasificación	Características	Etiología
Gastritis aguda leve	Edema moderado en mucosa Ligera congestión vascular Eritema Infiltrado inflamatorio moderado Epitelio intacto	AINES y/o alcoholes
Gastritis erosiva	Daño y pérdida del epitelio superficial del órgano Infiltrado inflamatorio Presencia de fibrina	AINES, alcohol, drogas/medicamentos, agentes corrosivos, altos niveles de estrés
Gastritis hemorrágica erosiva aguda	Extensas áreas con pérdida de epitelio Mucosa hiperémica Presencia de hemorragias Erosión de la capa mucosa del órgano	AINES, alcohol, drogas/medicamentos, agentes corrosivos, altos niveles de estrés
Gastritis Infecciosa	Origen bacteriano	Más frecuentemente asociado a <i>Helicobacter pylori</i> .

**Tabla 8. Clasificación de la gastritis de tipo crónica de acuerdo con sus características macroscópicas y etiología. Modificado de Domínguez-Verano (2020).**

Clasificación	Características	Etiología
Gastritis crónica no atrófica o gastritis crónica activa	Infiltrado inflamatorio No hay pérdida de glándulas gástricas Afecta al fondo y cuerpo del estomago	Rara aparición
Gastritis crónica atrófica	Reducción y pérdida de glándulas gástricas Infiltrado inflamatorio Afecta antro gástrico	Más frecuente Asociada a la edad
Gastritis crónica autoinmune	Afectación de las células principales y parietales Afecta producción ácido clorhídrico Puede preceder cáncer gástrico	Poco frecuente

En pequeñas especies, más frecuentemente en perros, su aparición está asociada a predisposiciones genética, posibles alteraciones en la dieta, administración de AINES, parasitosis, ingestión de toxinas de tipo exógeno -como limpiadores químicos, alcoholes y ciertos tipos de plantas- y como enfermedades de tipo renal y hepático (**Ver Tabla 9**). La ulceración por estrés es poco común en perros, pero se puede presentar en dos escenarios: 1) En animales con una alta demanda por ejercicio, una causa común de muerte en perros debido a la producción de estrés

oxidativo. 2) En animales con dietas consistentes en grandes cantidades de alimento poco balanceado (De Lira Mota et al., 2009; Domínguez-Verano, 2020; Martín de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004; Patel et al., 2018; Primon de Barros et al., 2008; Serafim et al., 2020).

**Tabla 9. Factores etiológicos responsables de la aparición de úlceras pépticas (De Lira Mota et al., 2009; Domínguez-Verano, 2020; Martín de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004; Patel et al., 2018; Primon de Barros et al., 2008; Serafim et al., 2020).**

<b>Factores etiológicos de las úlceras pépticas</b>	
<b>Factores endógenos</b>	Infecciones por <i>Helicobacter pylori</i> Aumento de acción del nervio vago Disminución del efecto del sistema nervioso simpático Estrés, ansiedad, depresión
<b>Factores exógenos</b>	Fármacos (AINES) Edad Dietas inapropiadas Falta de higiene Intoxicaciones por alcohol

Las úlceras gástricas están asociadas con un daño producido por la secreción anormal de pepsina y ácido clorhídrico ya que ocurren cuando hay un desbalance de factores como el ácido gástrico, pepsina y los factores de defensa del estómago: bicarbonato, moco gástrico y síntesis de prostaglandinas. La existencia de una disminución en el flujo de la circulación sanguínea conlleva a la aparición de estrés oxidativo y a la reducción en la secreción de glutatión endógeno. Las lesiones producidas están caracterizadas por la pérdida parcial o completa del epitelio. Un proceso de gastritis de tipo ulcerativo puede inducir un daño necrótico al estómago. (Hussain-Burkhari, Khalil, Qamar, Zahid, Ansari y Manzoor, 2011; Onyeka et al., 2020).

La sintomatología de estos padecimientos es considerada inespecífica, por lo que es común el diagnóstico erróneo hasta la aparición de complicaciones, las cuales incluyen la aparición de hemorragias, perforaciones, estenosis, entre otros. En animales, los signos más comúnmente observados son la aparición de vómitos agudos y súbitos, en algunas ocasiones con presencia de sangre; deshidratación moderada a severa, anorexia, pérdida importante de peso, hematemesis, melena, anemia, dolor abdominal y depresión. Las úlceras pépticas en la mayoría de los casos producen una hemorragia a nivel gastrointestinal que pueden llegar a ser severa, afectando gravemente el estado del animal. La perforación de una úlcera puede causar contaminación por diseminación de bacterias, septicemia, peritonitis, taquicardia, anemia severa, mucosas pálidas, afecciones sobre hígado y riñón,

choque y hasta la muerte (Martin de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004; Patel et al., 2018).

El tratamiento de úlceras pépticas en pequeñas especies consiste en la utilización de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, citoprotectores y prostaglandinas sintéticas (**Ver Tabla 10**) (Patel et al., 2018).

**Tabla 10. Tratamiento actual de las lesiones producidas sobre la superficie de la mucosa del órgano por la aparición de úlceras gástricas en medicina veterinaria (De Lira Mota et al., 2009; Patel et al., 2018; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).**

TRATAMIENTO	MECANISMO	EJEMPLOS
Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> de histamina	Inhiben la secreción de ácido clorhídrico inducido por acción de la histamina y gastrina.	Ranitidina, Cimetidina, Famotidina
Inhibidores de la bomba de protones (IBP)	Bloquean a los receptores muscarínicos de acetilcolina (Ach), localizados en el músculo liso.	Omeprazol, Pantoprazol
Citoprotectores	Acción local. Reacciona con el ácido clorhídrico gástrico, formando un gel que se adhiere a las proteínas de lesión, formando una barrera protectora, absorbiendo la pepsina y estimulando la producción de PGE <sub>2</sub> y moco gástrico.	Sucralfato
Prostaglandinas sintéticas	Análogos sintéticos de la PGE <sub>1</sub> , su actividad antisecretora gástrica es mediada por su acción sobre los receptores específicos de prostaglandinas en la superficie de las células parietales gástricas.	Misoprostol

a) La cimetidina se considera como el primer **antagonista de los receptores H<sub>2</sub>** utilizado en perros. Su dosis es de 2.5 – 5 mg/kg de tres a cuatro veces al día y produce una moderada supresión de la secreción de ácido gástrico. Mientras que la ranitidina, a dosis de 2 mg/kg no ha presentado mayor efecto sobre la supresión del ácido.

b) Los **inhibidores de la bomba de protones** se consideran como los fármacos de elección para la inhibición de ácido gástrico e incremento del pH de la mucosa gástrica. De estos, el omeprazol es altamente efectivo a dosis de 1 mg/kg cada 24 horas por vía oral o intravenosa. Este fármaco inhibe la producción de iones hidrógeno y previene la aparición de úlceras al incrementar la circulación de la mucosa gástrica y estimular la migración de células epiteliales. El pantoprazol a dosis de 1 mg/kg cada 24 horas por vía intravenosa también ha presentado resultados favorables en pequeñas especies.

c) En cuanto a **citoprotectores**, el sucralfato es un componente no absorbible de sal de aluminio que se utiliza como un complemento en el tratamiento con Antagonistas de H<sub>2</sub>. Es de buena efectividad, especialmente sobre ulceraciones producto del consumo de AINES, siendo considerado un tratamiento de elección (Patel et al., 2018).

La mayoría de estos tratamientos se enfrentan no solo a la disponibilidad del mercado sino también a una limitada eficacia (80 al 85%) contra las lesiones gástricas, así como a efectos secundarios que pueden llegar a ser severos, desde náuseas, diarrea y malestar abdominal hasta la aparición de anemia hemolítica o atrofia gástrica (De Lira Mota et al., 2009; Martín de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004).

### **5.6.2. Agentes nocivos para la mucosa gástrica**

Los estudios científicos aquí presentados giran principalmente en torno a cuatro factores considerados nocivos para la mucosa gástrica: alcohol, fármacos antiinflamatorios, infecciones bacterianas y estrés.

#### **5.6.2.1. Fármacos antiinflamatorios**

Los antiinflamatorios no esteroides, también llamados fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides, fármacos anticiclooxigenasa o AINES, constituyen uno de los grupos más utilizados en el mundo de la medicina humana y medicina veterinaria por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, cuyo efecto primario es inhibir la síntesis de prostaglandinas por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Sin embargo, su empleo es limitado ya que su uso prolongado puede producir lesiones de tipo gastrointestinal con complicaciones potencialmente severas como síndrome dispéptico, lesiones mucosas como petequias, erosiones y úlceras. Se considera que solo un 20 a 30% de los individuos que toman fármacos AINES presentan riesgo de desarrollar complicaciones (Domingo, 2002; Ruiz-Hurtado et al., 2019).

Todos los procesos inflamatorios involucran una serie de enzimas y citoquinas proinflamatorias, entre las cuales se encuentran dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2). La isoenzima COX-1 es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células y actúa interviniendo en la síntesis de prostaglandinas fisiológicas encargadas de funciones como la citoprotección gástrica y renal; mientras que la COX-2 es una enzima inducida por efecto de las citoquinas que se expresa en procesos inflamatorios, y acción también se refleja sobre la síntesis de las prostaglandinas al actuar como catalizador del metabolismo del ácido araquidónico, generando fiebre,

dolor e inflamación. Las prostaglandinas actúan como mediadores biológicos en todos los procesos inflamatorios y tienen efectos que permiten la citoprotección sobre la zona gastrointestinal (Domingo, 2002; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

Los AINES son capaces de inhibir la síntesis de las prostaglandinas E2 por efecto de las isoenzimas, y con ello, sus propiedades vasodilatadoras, alterando los procesos de citoprotección. Los AINES afectan los mecanismos de defensa al alterar la composición del moco-bicarbonato por la inhibición de la síntesis de las PGE2 e inhibir el flujo sanguíneo mucoso, efecto visto principalmente en la Indometacina (Domingo 2002; Sarfraz y Nor-Hayati, 2013).

Los AINES están clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción de la siguiente manera (**Ver Tabla 11**):

**Tabla 11. Clasificación de los Analgésicos no esteroideos (AINES), modificado de Valsecia y Malgor (2019).**

CLASIFICACION		MECANISMO	EJEMPLOS
<i>Salicilatos</i>		Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria por medio de acetilación. Pueden producir trastornos gastrointestinales y nefritis	Ácido acetilsalicílico Ácido salicílico Acetilsalicilato de lisina Sulfazalacina Salicilamida
<i>Pirazolonas</i>		Inhibidores competitivos de la ciclooxigenasa. Incidencia de trastornos hematológicos, leucopenia, aplasia medular y efectos adversos gastrointestinales.	Dipirona Fenilbutazona Clofenazona Bumadizona Pirazinobutazona Oxifenbutazona
<i>Paraminofenol</i>		Inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa. Menos incidencia de lesión gástrica.	Fenacetina
<i>Indoles</i>		Unión e inhibición específica de COX-1. Efectos adversos renales y gastrointestinales frecuentes.	Indometacina Benzidamina Acemetacina
<i>Ácido acético</i>	1) <i>Arilacéticos o fenilacéticos</i>	Similar a las pirazolonas	Diclofenaco sódico Diclofenaco potásico Aceclofenaco
	2) <i>Pirrolacético</i>		Ketorolaco Tolmetina
	3) <i>Piranoacético</i>	Inhibición primariamente de COX-2	Etodolac
<i>Fenamatos o arilantranílicos</i>		Inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa.	Ácido mefenámico Flufenamico



<i>Derivados del ácido propiónico.</i>	Similar a los salicilatos	Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Indoprofeno Fenbufen
<i>Oxicames</i>	Similar a las pirazonas con larga vida media. Meloxicam es inhibidor selectivo de COX-2. Menos efectos gastrointestinales	Piroxicam Meloxicam Sudoxicam Isoxicam
<i>Derivados del ácido nicotínico</i>	No determinado	Clonixinato de lisina Isonixina
<i>Derivados de naftilalcanonas</i>	Inhibidor selectivo de COX-2.	Nabumetona
<i>Derivados de ácidos heterocíclicos</i>	No determinado	Oxaprozin
<i>Derivados de la sulfonanilida</i>	Inhibidor selectivo de COX-2. Menores efectos adversos gastrointestinales.	Nimesulida

Debido a este efecto de supresión de las prostaglandinas endógenas gástricas, se produce una disminución del moco-bicarbonato, reducción del flujo sanguíneo y de la perfusión sobre la mucosa gástrica. Los AINES inducen una peroxidación lipídica de las membranas celulares al producir elementos oxidativos como radicales libres y proteasas, activando los neutrófilos. Esto produce una fosforilación oxidativa que causa la muerte celular. Se considera que los AINES son más gastro-lesivos cuanto más se inhibe la COX-1, conocido como índice COX-2/COX-1 alto. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico. Mientras que un AINE es menos lesivo cuanto menos inhiba la COX-1 o índice COX-2/COX-1 bajo. Ejemplos de estos son el meloxicam y la nimesulida. La indometacina, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno son algunos ejemplos de inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2 o inhibición dual (Domingo, 2002; Domínguez-Verano, 2020; Patel et al., 2018; Primon de Barros et al., 2008; Roldan-Rodríguez et al., 2016).

Los AINES son ampliamente utilizados en pequeñas especies como parte esencial en terapias para el dolor y como auxiliar en tratamientos de mantenimiento. Un ejemplo notorio son las afecciones ortopédicas, así como en el manejo del dolor postoperatorio. Estos fármacos antes estaban prescritos únicamente como terapias de uso agudo, pero actualmente también existen AINES utilizados para terapias de tipo crónico. La Administración de Alimentos y Medicamentos o FDA por sus siglas en inglés, ha aprobado una variedad de medicamentos inflamatorios no esteroides de administración oral o inyectable enfocados en pequeñas especies, como lo son: **carprofeno, deracoxib, firocoxib, grapiprant, meloxicam y robenacoxib (Ver Tabla 12)** (Cortadellas, 2013; *Food and Drug Administration*, 2020).

**Tabla 12. Antiinflamatorios no esteroideos y dosis aprobados para su uso en medicina veterinaria (Cortadellas, 2013; Food and Drug Administration, 2020).**

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS
Carprofeno	2.2 mg/kg/12 h 4.4 mg/kg/24 h
Firocoxib	5 mg/kg/24 h
Meloxicam	0.2 mg/kg/24 h (dosis inicial) 0.1 mg/kg/24 h (dosis mantenimiento)
Robenacoxib	1 – 2 mg/kg/24 h

El robenacoxib y el meloxicam fueron aprobado en perros con osteoartritis y manejo del dolor e inflamación de tejido blandos postoperatorio por un máximo de 3 días. A su vez, fueron aprobado en gatos en dosis única inyectable subcutáneo (en caso del meloxicam) o en forma de tabletas (robenacoxib) por no más de tres días para el manejo del dolor por procedimientos de orquiectomía u ovariectomía, y después de cirugías ortopédicas (*Food and Drug Administration, 2020*).

Algunos de los efectos secundarios nocivos más comunes producidos por AINES en los animales son vómito, disminución del apetito o falta de apetito, disminución del nivel de actividad y diarrea. La administración en pequeñas especies de AINES como piroxicam, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno se han reportado como una causa frecuente de ulceración gástrica. Otros efectos secundarios nocivos que se han reportado es la aparición de insuficiencia renal, insuficiencia hepática hasta la muerte. Varios investigadores han propuesto nunca administrar estos fármacos durante ayunas o en combinación con medicamentos corticosteroides, así como utilizar un protector de la mucosa en conjunto con la administración del AINE. Uno de los problemas más comunes relacionados a la administración de AINES ocurre cuando los dueños dan analgésicos de venta libre para humanos a las mascotas, ya que es probable que estos no sean seguros ni eficaces para animales. La FDA indica que AINES de uso humano, como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxeno sódico, pueden tener un metabolismo más corto en estomago e intestinos y poseer más tiempo de acción sobre el organismo de los animales, desencadenando efectos tóxicos y nocivos severos (Cortadella, 2013; *Food and Drug Administration, 2020*; Patel et al., 2018).

A continuación, de la **Tabla 13** a la **Tabla 16** se ordenará la información recopilada de diversos estudios de investigación efectuados enfocados en el efecto de la miel sobre lesiones gástricas inducidas por AINES. De la **Tabla 17** a la **Tabla 18** se observarán los estudios realizados con propóleo, de la **Tabla 19** a la **Tabla 20** aquellos realizados con Jalea Real y de la **Tabla 21** a la **Tabla 22** los realizados con polen (específicamente, pan de abeja).

## ESTUDIOS CON MIEL

**Tabla 13. Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: PIROXICAM.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Roldán-Rodríguez et al. (2016) Perú	48 ratas hembra Holtzman, 8 semanas edad	Piroxicam	30 mg/kg Subcutáneo	Miel disuelta en agua. Vía oral	Miel 2.5 mg/kg	4 horas desde inoculación
					Miel 2.5 mg/kg + Piroxicam 30 mg/kg	
					Miel 5 mg/kg + Piroxicam 30 mg/kg	
				Miel 7.5 mg/kg + Piroxicam 30 mg/kg		
Omeprazol	Omeprazol 5 mg/kg + Piroxicam 30 mg/kg					

**Tabla 14. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: PIROXICAM.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Roldán-Rodríguez et al. (2016) Perú	Solo los grupos que recibieron dosis de miel de 5 a 7.5 mg/kg tuvieron un efecto gastroprotector significativo tanto a nivel macroscópico y microscópico. Este efecto gastroprotector resulto ser similar al efecto del Omeprazol en dosis de 7.5 mg/kg de miel.	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas, de moco gástrico y bicarbonato asociado a la presencia de ácido araquidónico y componentes fenólicos dentro de la composición química de la miel.

**Tabla 15. Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.**

ESTUDIO	ESPECIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Hussain-Burkhari et al., 2011. Pakistán	100 ratas albinas, macho. 200-250 g	Ácido acetilsalicílico	0.2 mg/kg	Miel	30 mg/kg de miel diluida en agua destilada y administrada vía oral a razón de 0.5 ml/100 g de peso corporal	2, 4 y 6 semanas

**Tabla 16. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: ACIDO ACETILSALICÍLICO.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Hussain-Burkhari et al., 2011. Pakistán	En el grupo al cual se le administro únicamente el ácido acetilsalicílico se observó pérdida de la integridad mucosa, epitelial y glandular de la lámina propia del órgano. En los grupos a los que se les aplicó miel se observó que el 78% de los animales presentaron una completa regeneración de la mucosa gástrica inflamada; solo cuatro animales permanecieron con lesiones gástricas, principalmente una mediana inflamación crónica.	No indicados.

## ESTUDIOS CON PROPÓLEO

**Tabla 17. Estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINSTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Ruiz-Hurtado et al., 2019 (Chihuahua, México)	Ratones macho	Indometacina	Vía Intragástrica Dosis especificada no	Extracto etanólico de propóleo	Dosis especificada no	No especificado
				Omeprazol	50, 150 y 300 mg/kg	
Valentín et al., 2019 (Mexicali, Baja California. México)	Ratones macho	Indometacina	Dosis especificada no	Propóleo	Dosis especificada no	No especificado
Domínguez P., 2020 (Mexicali-Baja California Norte. México)	Ratones sanos (5-6 semanas edad, 25 y 30 g peso)	Indometacina	20 mg/kg Vía nasogástrica	Extracto etanólico de propóleo (Apiario del Colorado de Mexicali)	Indometacina + Propóleo 100 mg/kg	6 horas desde la inoculación
					Indometacina + Propóleo 200 mg/kg	
Indometacina + Omeprazol	20 mg/kg + 20 mg/kg	Omeprazol	20 mg/kg			
Indometacina + Propóleo 300 mg/kg						
Doğanyığı et al. (2021), Turquía	48 ratas Wistar albinas macho	Indometacina	25 mg/kg por inyección intra-peritoneal	Propóleo (con origen de aceite de oliva)	50 mg/kg vía oral	No determinado
					100 mg/kg vía oral	

**Tabla 18. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Ruiz-Hurtado et al., 2019 Chihuahua, México	Disminución del índice de daño en la mucosa gástrica y aparición de ulceración. Incremento de moco gástrico Acción similar a la acción del Omeprazol	Alta capacidad antioxidante asociada a la presencia de fenoles (860 mgeAG/g) y flavonoides (49.58 mgeQ/g) Disminución de la peroxidación lipídica Disminución de citoquinas proinflamatorias
Valentín et al., 2019 Mexicali, Baja California Norte. México	Disminución del índice de daño en la mucosa gástrica y aparición de ulceración.	Disminución de citoquinas proinflamatorias y aumento producción de moco, asociado a la presencia de fenoles (286 mgeqAG/g) y flavonoides (60.28 mgeqQ/g)
Domínguez P., 2020 Baja California Norte, México	<b>Omeprazol.</b> Capas del órgano de aspecto continuo, epitelio bien definido, moco intenso. <b>(Ver Figura 7)</b>	La respuesta oxidante establecida por las enzimas SOD Y GPX, las cuales evitan la liberación de radicales libres que llevan a un daño gástrico, y la disminución de la MDA Alta concentraciones de fenoles (286.66 meq AG/g) y de flavonoides (60.286 meq Q/g) Flavonoides encontrados: <b>crisina, pinocembrina, baicaleina, apigenina, luteolina, kaempferol, quercetina y miricetina.</b> Siendo la Quercetina, Pinocembrina y Kaempferol los más abundantes. Estos compuestos promueven la síntesis de las enzimas antes mencionadas, y, por tanto, activan el sistema antioxidante.
	<b>Indometacina.</b> Capa mucosa discontinua, capa de moco delgada, edema, congestión, hemorragias, hemosiderosis; infiltrado inflamatorio en mucosa y submucosa.	
	<b>Indometacina + omeprazol.</b> Disminución en el daño sobre las capas del estómago, capa de moco delgada	
	<b>Indometacina + Propóleo 100 mg/kg.</b> Edema severo con infiltrado inflamatorio, similar al grupo de indometacina	
	<b>Indometacina + Propóleo 200 mg/kg.</b> Disminución en el daño sobre las capas del estómago, similar al grupo de omeprazol, capa de moco presente. Se mantuvo la integridad gástrica.	
Doğanyigit et al. (2021), Turquía	<b>Control (1 ml solución salina 0,9% intraperitoneal):</b> Mucosa gástrica de apariencia normal	Disminución de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias asociado a la presencia de compuestos fenólicos.
	<b>Indometacina:</b> Presencia de lesiones sobre la mucosa gástrica.	
	<b>Indometacina + Propóleo 50 mg/kg:</b> Disminución de las lesiones sobre mucosa; regeneración de las células epiteliales y glándulas mucosas.	
	<b>Indometacina + Propóleo 100 mg/kg:</b> Disminución de las lesiones sobre mucosa; regeneración de las células epiteliales y glándulas mucosas.	

**Tabla 19. Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por DICLOFENACO.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINSTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Mostafa et al. (2020), Egipto	40 ratas Wistar adultas macho (180 – 200 g peso)	Diclofenaco sódico	50 mg/kg/día (vía oral – tabletas)	Jalea Real	150 mg/kg/día vía oral	Diclofenaco por 7 días
					300 mg/kg/día vía oral	Jalea Real por 30 días

**Tabla 20. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por DICLOFENACO.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Mostafa et al. (2020), Egipto	Grupo 1 o Control o solución salina: Mucosa gástrica de apariencia normal.	La jalea real protege del daño gástrico al elevar la producción de PGE2 y de la expresión de proteína COX-2, así como al regular y disminuir la expresión de NO y MPO, disminuyendo a su vez la respuesta inflamatoria.
	Grupo 2 o Diclofenaco: Presencia de ulceración severa sobre la mucosa gástrica (260 – 317% más comparado al grupo control). Reducción de las concentraciones de PGE2 en tejido del 72%. Elevación de las concentraciones de MPO al 202%	
	Grupo 3 o Diclofenaco + Jalea Real (150 mg/kg): Disminución significativa de la presencia de úlceras gástricas (aparición del 25% en comparación al grupo 2). Normalización del tejido de la mucosa gástrica. Elevación de la presencia de PGE2 en tejido gástrico del 94%. Disminución de las concentraciones de MPO a 73%. En comparación al grupo 2	
	Grupo 4 o Diclofenaco + Jalea Real (300 mg/kg): Inhibición total la aparición de úlceras gástricas, normalización del tejido de la mucosa gástrica en comparación con el grupo 2. Elevación de la presencia de PGE2 en tejido gástrico del 95%. Disminución de las concentraciones de MPO a 53% en comparación al grupo 2	

## ESTUDIOS CON PAN DE ABEJA

**Tabla 21. Estudios científicos que utilizaron PAN DE ABEJA como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Doğanyigit et al.(2021), Turquía	48 ratas Wistar albinas macho (8 – 10 semanas edad)	Indometacina	25 mg/kg por inyección intra-peritoneal	Pan de abeja	1 ml en dosis de 50 mg/kg vía oral	No determinado
					1 ml en dosis de 100 mg/kg vía oral	

**Tabla 22. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PAN DE ABEJA como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por AINES: INDOMETACINA.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Doğanyigit et al. (2021), Turquía	<b>Control (1 ml solución salina 0,9% NaCl intraperitoneal):</b> Mucosa gástrica de apariencia normal	Inhibición de la peroxidación lipídica y recoleta de radicales libres (capacidad antioxidante), asociado a la presencia de compuestos fenólicos.
	<b>Indometacina:</b> Presencia de lesiones sobre la mucosa gástrica.	
	<b>Indometacina + Pan de abeja 50 mg/kg:</b> Disminución de las lesiones sobre mucosa; regeneración de las células epiteliales y glándulas mucosas.	
	<b>Indometacina + Pan de abeja 100 mg/kg:</b> Disminución de las lesiones sobre mucosa; regeneración de las células epiteliales y glándulas mucosas.	



### 5.6.2.2. Alcoholes y ácidos

Los alcoholes son agentes irritantes y su consumo es uno de los factores ulcerativos más comunes al producir estrés oxidativo y liberación de radicales libres sobre la mucosa gástrica. Si bien la intoxicación por alcoholes llega a ser poco frecuente en pequeñas especies, el etanol, metanol, isopropanol y alcohol bencílico se consideran como los principales responsables de intoxicación en perros al ser de rápida absorción y distribución dentro del organismo, principalmente sobre hígado, sistema nervioso central y riñones (Zeinsteger, 2019; Domínguez-Verano, 2020).

La capacidad de metabolizar el etanol es muy variable de especie en especie, por lo que su uso es muy diverso y con muchas variables. En la vida cotidiana del médico veterinario se llegan a observar intoxicaciones en perros y gatos al consumir etilenglicol, una sustancia química dulce utilizada como refrigerante cuya ingestión en pequeñas dosis puede ser letal. En este tipo de intoxicaciones se debe interferir en el metabolismo del etilenglicol para lo cual, a nivel hospitalario, se llega a utilizar etanol como bloqueador del alcohol deshidrogenasa, enzima responsable del metabolismo del etilenglicol. El etanol filtrado es considerado como un antídoto económico altamente efectivo si se administra las primeras 8 a 12 horas tras la ingestión del anticongelante. Sin embargo, su aplicación debe de ser exclusivamente intravenosa, ya que la administración oral de este supone un alto riesgo de lesión gástrica (Hospital Veterinario del Mar, 2019; Janiak, Pinto, Duytschaever, Carrigan y Melin, 2020; Roder, 2002).

El etanol tiene la capacidad de afectar con rapidez todas las estructuras celulares y sus funciones, particularmente del tracto gastrointestinal, sistema nervioso central e hígado. Su consumo es usualmente accidental, cuando los animales llegan a consumir productos que contienen diversas concentraciones de etanol, lo cual influye en su toxicidad sobre el organismo (Zeinsteger, 2019),

En estudios de investigación, el etanol se utiliza como agente inductor de úlceras gástricas. El contacto directo del etanol con la mucosa gástrica produce la disminución de la secreción de óxido nítrico y citoquinas antiinflamatorias (IL-10), e incrementa la actividad oxidativa, la infiltración de células polimorfonucleares y la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Esta reacción es seguida de la formación de ROS los cuales producen estallidos oxidativos en las células epiteliales. Esto produce que la mucosa se adelgace y puede conllevar a la aparición de hemorragias (Almasaudi et al., 2015; Domínguez-Verano, 2020; Serafim et al., 2020).

Después de su inoculación, el etanol es absorbido por la mucosa y metabolizado, pasando a ser acetaldehído por el efecto de enzimas alcohol-deshidrogenasas y

posteriormente a ácido acético, el cual es citotóxico. El ácido acético se utiliza como intermediario químico en una gran variedad de fabricación de plásticos y vinilos, así como ser un aditivo en alimentos y piensos. Este se absorbe en el tracto gastrointestinal en ion acetato, producido normalmente durante el catabolismo o síntesis anabólica, como la formación de glucógeno y degradación de ácidos grasos. El ácido acético en dosis mayores de 3.3 a 4.9 mg/kg en animales produce irritación y toxicidad sobre el tracto respiratorio superior, el tracto gastrointestinal y la conjuntiva. La dosis tóxica de etanol puro para todas las especies animales es de 8 g/kg, siendo que en perros la dosis letal es de 5.5 g/kg, mientras que dosis de 2 – 4 g/kg provocan ataxia, fallo cardíaco y coma. Otros signos observables en animales intoxicados son hiperventilación, vómitos, somnolencia, pérdida de la consciencia, depresión, incontinencia urinaria e hipotermia. El tratamiento usual en intoxicaciones por etanol consiste en terapia de soporte -fluidoterapia- con fin de bloquear el metabolismo del etanol -fomepizol- y eliminar metabolitos tóxicos -furosemida- (INSST, 2018; Serafim et al., 2020; Zeinsteger, 2019).

En cuanto a otro tipo de alcoholes, intoxicaciones espontáneas por metanol, isopropanol y alcohol bencílico en animales son muy escasas, usualmente por masticar o beber ciertos tipos de anticongelantes, aceites esenciales, plantas, fármacos, entre otros con altas concentraciones de este compuesto. En gatos, el alcohol bencílico es altamente tóxico, produciendo insuficiencias respiratorias, hipotensión, convulsiones, ataxia, parálisis, midriasis, depresión y muerte. En perros, la dosis letal de este compuesto es de 830 – 1060 mg/kg, con signos de intoxicación similares (Zeinsteger, 2019).

A continuación de la **Tabla 23** a la **Tabla 24** se detallará la información recopilada de los estudios efectuados con miel como tratamiento sobre lesiones gástricas inducidas por ácidos y alcoholes. Por su parte, de la **Tabla 25** a la **Tabla 28** se observarán los estudios realizados con Jalea Real.

## ESTUDIOS CON MIEL

**Tabla 23. Estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDOS Y ALCOHOLES.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINSTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Alagwu et al., 2011. Nigeria	20 ratas albinas adultas, macho. 210-220 g	Acido-alcohol HCl 0.1 N + 70% metanol	1.5 ml Vía intragástrica	Miel diluida en agua Vía oral	1 ml/10 ml de agua	22 semanas
Almasaudi et al.,2015. Nueva Zelanda	24 ratas albinas, macho, 6 semanas. 220-250 g	Etanol	1 ml/200 g de peso vivo. Vía intragástrica	Miel Manuka Vía Oral	Etanol + miel Manuka 0.1 g/kg	7 días
					Etanol + miel Manuka 1.0 g/kg	
					Etanol + miel Manuka 2.5 g/kg	
				Omeprazol Vía oral	Etanol + Omeprazol 40 mg/kg	
Almasaudi et al.,2017. Nueva Zelanda	Ratas macho, 6 semanas edad, 220-240 g peso	Ácido acético (como sustituto de ácido gástrico)	0.05 ml de solución de ácido acético al 30% Vía intragástrica, 2 días previos	Miel Manuka	Ácido acético + 0.625 mg/kg miel Manuka	10 días
					Ácido acético + 1.25 mg/kg miel Manuka	
					Ácido acético + 2.5 mg/kg miel Manuka	
				Ranitidina	Ácido acético + 30 mg/kg Ranitidina	

**Tabla 24. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron MIEL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDOS Y ALCOHOLES.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Alagwu et al., 2011. Nigeria	En el grupo de prueba se observó significativa reducción en la aparición de lesiones ulcerativas sobre la mucosa, con solo la aparición de una escasa hemorragia; mientras que el grupo control se presentó una abundante hemorragia y zonas severamente ulceradas.	Actividad antioxidante y citoprotectora asociada a la presencia de flavonoides (no indicados) en su composición química.
Almasaudi et al., 2015. Nueva Zelanda.	Significante incremento de úlceras gástricas con severas lesiones de necrosis hemorrágica en los tratados únicamente con etanol ( <b>Ver Figura 5</b> ). En los tratados con miel Manuka a dosis de 2.5 g/kg se observó una disminución de las úlceras inducidas por etanol en un 89 a 96% con una clara protección a la mucosa gástrica. Las dosis de 0.1 y 1.0 g/kg no tuvieron ningún efecto.	Actividad antioxidante, secreción de óxido nítrico, reducción de citoquinas proinflamatorias y reducción de la enzima MDA. Asociado a la presencia de los flavonoides pinobanskina, pinocembrina, crisina en la composición química de la miel, aumento de la producción de glicoproteína y presencia de enzimas GPX y SOD
Almasaudi et al., 2017. Nueva Zelanda.	El grupo el ácido acético presentó lesiones sobre la capa serosa del órgano. Infiltrado de tipo inflamatorio, descamación del epitelio de la mucosa, congestión capilar y necrosis ( <b>Ver Figura 6</b> ). En los grupos de dosis de 0.625 mg/kg y 1.25 mg/kg de miel Manuka no se observó una aparente mejora de las lesiones. En el grupo en el que se administró 2.5 mg/kg de miel Manuka se logró observar una significativa mejora sobre las úlceras producidas, parecida a lo observado en el grupo de Ranitidina	Capacidad antioxidante y antiinflamatoria asociada a enzimas GPX, SOD y CAD; inhibición de citoquinas proinflamatorias y estimulación de prostaglandinas E2. Esto se atribuyó a la presencia polifenoles, flavonoides y ácido fenólicos (principalmente ácido cafeico) en la composición de la miel, ya que estos compuestos fenólicos producen la estimulación de prostaglandinas E2.

## ESTUDIOS CON JALEA REAL

**Tabla 25. Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas agudas inducidas por ETANOL.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINSTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERÍODO
Figueiredo et al. (2012). Brasil	8 ratones macho	Etanol absoluto	200 µl/ratón Vía intragástrica administrado una hora después de la aplicación del tratamiento	Jalea Real	40 mg/kg	30 minutos
					100 mg/kg	
					200 mg/kg	
					400 mg/kg	
				Carbón activado	Al 10%	
Duran et al. (2020), Turquía	32 ratas albinas Wistar adultas macho	Etanol absoluto	1 ml/rata Vía intragástrica administrado una hora después de la aplicación del tratamiento	Jalea Real	250 mg/kg	1 hora
				Lansoprazol	30 mg/kg	

**Tabla 26. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas agudas inducidas por ETANOL.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Figueiredo et al. (2012). Brasil	En este estudio se estableció que las dosis de jalea real de 100 y 200 mg/kg produjeron una reducción significativa en la aparición de áreas ulceradas, así como de producir un aumento en el tránsito gastrointestinal en comparación con el grupo donde se utilizó carbón activado.	Efecto gastroprotector estuvo asociado a las propiedades antioxidantes propias de la jalea real.
Duran et al. (2020), Turquía	<b>Control:</b> Mucosa gástrica de aspecto normal	Actividad antioxidante y antiinflamatoria por bloqueo de las citoquinas proinflamatorias, disminución de las concentraciones de MDA, NO y MPO, y aumento de SOD.
	<b>Etanol absoluto:</b> Zonas edematosas, hiperémicas y ulceradas en la mucosa y submucosa del órgano.	
	<b>Jalea Real + Etanol:</b> Áreas de lesión considerablemente disminuidas en comparación al grupo 2. Disminución de las zonas hiperémicas y ulceradas, aunque se conserva la presencia de áreas con sangrado. <b>(Ver Figura 8)</b>	
	<b>Lansoprazol + Etanol:</b> Áreas de lesión considerablemente disminuidas en comparación al grupo 2. Disminución de las zonas hiperémicas y ulceradas. Las zonas con sangrado eran menores a las del grupo 3.	

**Tabla 27. Estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDO ACÉTICO.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	AGENTE NOCIVO	DOSIS Y VÍA ADMINSTRACIÓN	TRATAMIENTO	DOSIS	PERIÓDO
Sofiabadi y Samiee-Rad (2020), Irán	96 ratas Wistar adultas macho	Ácido acético al 100%	50 µl/kg (vía intragástrica)	Jalea Real (vía tubo orogástrica)	50 mg/kg	14 días
					200 mg/kg	
				Omeprazol (vía tubo orogástrica)	20 mg/kg	

**Tabla 28. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron JALEA REAL como tratamiento de lesiones gástricas inducidas por ÁCIDO ACÉTICO.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Sofiabadi y Samiee-Rad (2020), Irán	<b>Grupo Control:</b> Mucosa gástrica de apariencia normal	Reparación de la mucosa gástrica por un efecto vasculo-relajante y antiinflamatorio. Aumento en la producción de prostaglandinas endógenas. Acción antioxidativa por interferencia de la cascada oxidativa, inhibición de la producción de radicales libres y de ROS.
	<b>Grupo ácido acético + omeprazol:</b> Presencia de ulceración sobre la mucosa gástrica.	
	<b>Grupo ácido acético + jalea real 50 mg/kg:</b> La administración de jalea real acelero el proceso de sanación de las úlceras, especialmente en tratamientos de periodos de 14 a 15 días.	
	<b>Grupo ácido acético +jalea real 200 mg/kg:</b> El mejor efecto gastroprotector se observó con esta dosis en periodo de 10 días	

### 5.6.2.3. Bacterias

La infección por *Helicobacter pylori* es considerada como uno de los principales factores en el desarrollo de gastritis, vómito crónico y úlcera péptica. Es común encontrar rastros de *Helicobacter spp.* sobre las mucosas del estómago de animales tanto enfermos como sanos. No existe un rango de edad con mayor prevalencia, aunque se considera que es de menor aparición en cachorros que en animales adultos, desde los 2 a 5 meses hasta los 10 a 11 años. Es por esto que algunos lo consideran como un patógeno de tipo oportunista en caninos y felinos (Martínez, 2016; Patel et al., 2018).

El *Helicobacter pylori* es una bacteria que infecta el estómago de prácticamente el 50% de la población mundial humana. En la medicina veterinaria se considera de alta prevalencia con 85 a 100% y 41 a 100% de casos clínicamente sanos de caninos y felinos, respectivamente. Así como 61 a 82% y 56 a 76% de casos que presentaron signos patológicos en caninos y felinos, respectivamente. Esta prevalencia varía dependiendo de la zona de estudio, procedencia geográfica, la muestra tomada, uso de previos medicamentos, entre otras variables. El *Helicobacter spp.* es una bacteria que coloniza la mucosa gástrica y está ampliamente relacionada con la aparición de gastritis crónica e inflamatoria y úlceras gastro-duodenales. Existe una relación entre la aparición de las úlceras y la recurrencia de infección entre 30 y 70% del total de los casos. A su vez, se ha encontrado una correlación entre la prevalencia de infecciones por *Helicobacter spp.* en humanos con mayor contacto con animales por una probable transmisión zoonótica (Gómez, Orozco, Sergio y Salas, 2006; Hernández y Gallón, 2004; Martín de Argila de Prados y Boixeda de Miguel, 2004; Martínez, 2016; Serafim et al., 2020; Villanueva et al., 2015).

El género *Helicobacter* cuenta con alrededor de 31 especies con denominación definida y otras 35 con denominación no definida, de las cuales se ha encontrado que aproximadamente 11 colonizan la mucosa gástrica de humanos y animales por igual. Entre las principales especies patogénicas que afectan específicamente la porción gástrica del tracto gastrointestinal de perros y gatos se encuentran *Helicobacter felis*, *Helicobacter bizzozeronii* y *Helicobacter heilmannii*, con una menor prevalencia de *Helicobacter salomonis*, mientras que *Helicobacter pylori* ha sido identificado en muy rara ocasión. De estos, algunos autores consideran que el *Helicobacter felis* es la especie más común encontrada en perros y gatos, seguida de *Helicobacter bizzozeroni* y *Helicobacter heilmannii*. Esta última es considerada de potencial zoonótico, ya que aun con su baja prevalencia es capaz de inducir una infección más focal que *Helicobacter pylori* con la aparición de gastritis crónica relacionada a ulceración y linfoma gástrico primario en humanos. No está



comprobada la participación de *Helicobacter felis* en helicobacteriosis canina, sin embargo, en gatos puede inducir una hiperplasia folicular linfoide con moderada gastritis, aunque no afecte su función secretora. Se considera que la infección de *Helicobacter pylori* entre humanos y animales se da por antropozoonosis, siendo que los animales adquieren el patógeno de los humanos, aunque su fisiopatología aún se desconoce (Hernández y Gallón, 2004; Martínez, 2016; Patel et al., 2018).

Las especies de *Helicobacter* se pueden encontrar una mayor prevalencia sobre el cuerpo y el fondo del estómago, siendo que es una bacteria con gran afinidad hacia las células parietales, adhiriéndose a la superficie de las criptas gástricas, glándulas gástricas y las mismas células parietales. La patogenia de la infección por *Helicobacter* en medicina veterinaria aun es poco conocida, pero se han podido señalar dos tipos transmisión (Martínez, 2016).

- 1) Transmisión de las hembras a sus crías oral – oral o gástrica – oral, en caso de que se consuma algún vómito, generando infecciones tempranas.
- 2) Transmisión vía oral – fecal u oral – oral en animales adultos al tener contacto con la saliva y/o heces de animales infectados durante el olfateo o al lamerse los genitales.

La patogenicidad del *Helicobacter spp.* está determinada por sus factores de mantenimiento como su motilidad, adhesión a la mucosa gástrica y producción de ureasa, y los factores de virulencia propios de cada especie, los cuales determinan el grado de inflamación de la mucosa gástrica, daño a la barrera de protección de esta y alteración a su fisiología y a la respuesta inmune. El *Helicobacter spp.* posee factores de virulencia como la flagelina, ureasa, CagA y VacA. Esta última es una endotoxina inductora de vacuolas intracitoplásmicas que provoca la destrucción de la mitocondria de las células epiteliales, causándoles apoptosis y consecuente muerte celular, generando la destrucción del epitelio gástrico. Mientras que la CagA es una proteína inductora de reacción inflamatoria severa y su presencia se ha relacionado en varias ocasiones con el desarrollo de úlceras péptidas y cáncer gástrico. La producción de ureasa es propia de las especies de *Helicobacter spp.* gástricas, protegiendo a la bacteria del pH ácido del estómago y favoreciendo su colonización. Mientras que la liberación de amonio genera una importante liberación de leucocitos polimorfonucleares y citoquinas, generando una respuesta inflamatoria localizada y un daño importante sobre el epitelio gástrico. Este daño produce un desbalance en la actividad de la pepsina, generando una posterior ulceración (Gómez et al., 2006; Martínez, 2016; Serafim et al., 2020).

Los signos clínicos de la helicobacteriosis en pequeñas especies son inespecíficos y puede variar de huésped a huésped dependiendo de la especie y cepa. Se

considera que después de colonizar la mucosa gástrica, se multiplica, causando daño tisular e invadiendo el sistema inmune. El protocolo de tratamiento en pequeñas especies que se utiliza en la actualidad está basado principalmente en los hallazgos favorables encontrados en protocolos de medicina humana. Los tratamientos consisten en el uso de antimicrobianos como la Claritromicina y Amoxicilina, Subcitrate de bismuto o Metrodinazol en protocolos con duración de diez días. Sin embargo, estos protocolos poseen una eficacia únicamente del 70 al 80% de erradicación debido a la adquisición de resistencias de las cepas ante antibióticos como el Metronidazol, lo que puede conllevar a la falla del tratamiento. Ante el aumento de resistencias en animales, es recomendado el uso de una “triple terapia”, consistente de la combinación de dos a tres antibióticos junto con la acción de un protector de mucosa. Para pequeñas especies se sugiere la utilización de amoxicilina a dosis de 20 mg/kg BID, metronidazol a dosis de 10 mg/kg BID y subcitrate de bismuto, el cual tiene capacidad de estimular la secreción de prostaglandinas y bicarbonato, a dosis de 6 mg/kg BID, o bien, omeprazol a dosis de 0.7 mg/kg SID por 2 a 4 semanas. También se propone un protocolo constituido de amoxicilina a dosis de 20 mg/kg BID, metronidazol a dosis de 20 mg/kg BID y famotidina a 0.5 mg/kg BID durante 14 días. Aun con este tipo de propuestas existen porcentajes de reincidencia de infección, por lo que se considera que cada protocolo de tratamiento tiene una erradicación altamente variable. Por ello se buscan nuevas terapias alternativas con un margen de eficacia más amplio (Ayala, Tomás, Russo-Almeida, Falcao y Vilas-Boas, 2014; Gómez et al., 2006; Patel et al., 2018; Villanueva et al., 2015).

El *Helicobacter* no es la única bacteria asociada a padecimientos de tipo gastrointestinal. Infecciones por Parvovirus, Virus del Distemper Canino, Rotavirus y Coronavirus tienen su acción sobre el intestino de los animales infectados, siendo la aparición de gastritis de rara aparición. La acción traumática que representan parásitos como la *Spirocera lupi* produce una severa inflamación sobre la mucosa gástrica al generar granulomas sobre esta (Patel et al., 2018).

A continuación, de la **Tabla 29** a la **Tabla 30** se detallará la información recopilada de los estudios efectuados con propóleo como tratamiento antibacteriano contra el desarrollo *in vitro* de cepas de *Helicobacter pylori*.

## ESTUDIOS CON PROPÓLEO

**Tabla 29. Estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento antibacteriano contra el desarrollo *in vitro* de 10 cepas de *Helicobacter pylori*.**

ESTUDIO	MEDIO	AGENTE INOCULADO	TRATAMIENTO	DOSIS	PERIÓDO
Villanueva et al., 2015. Chile	Cultivos con agar Columbia enriquecido con sangre de cordero al 5% e Isovitalex al 1%.	10 cepas <i>H. pylori</i>	22 tipos de extractos etanólicos de propóleos al 30%	Se realizaron pocillos de 7 mm de diámetro, los cuales se llenaron con 30, 60 y 90 µL de extracto etanólico de propóleo a concentraciones de 9, 18 o 27 mg.	Incubación a 35°C por 72 horas.
	Método de difusión en discos de papel filtro de 6 mm de diámetro,	10 cepas <i>H. pylori</i>	22 tipos de extractos etanólicos de propóleos al 30%	Los discos se impregnaron con 5 µL de extracto de propóleo al 30% (1.5 mg propóleo por disco).	Incubación a 35°C por 72 horas

**Tabla 30. Resultados y mecanismos asociados en los estudios científicos que utilizaron PROPÓLEO como tratamiento antibacteriano contra el desarrollo *in vitro* de 10 cepas de *Helicobacter pylori*.**

ESTUDIO	RESULTADO	MECANISMO ASOCIADO
Villanueva et al., 2015. Chile	Los 22 propóleos chilenos presentaron una actividad antibacteriana sobre las 10 cepas de <i>H.pylori</i> . No se encontraron cepas resistentes a la acción del propóleo. En el segundo protocolo, los autores también lograron identificar que los propóleos 7 y 8 tenían una actividad antibacteriana superior mientras que los propóleos 12 y 23 tenían una menor. Las características de estos propóleos no fueron indicadas.	Actividad relacionada a la presencia de componentes fenólicos correlacionado a las diferentes concentraciones utilizadas y a los diferentes orígenes botánicos y geográficos de los que se obtuvieron las muestras, lo que hace necesario que se categoricen los propóleos dependiendo de la zona y de sus componentes químicos.

#### 5.6.2.4. Estrés

El estrés es agente causal de un sinnúmero de padecimientos, sobre todo en tiempos actuales donde las personas se encuentran en un constante estado de estrés. En medicina veterinaria los padecimientos gástricos causados por estrés son menos comunes, usualmente asociados a cambios bruscos de la rutina diaria, ansiedad por separación de los dueños o la llegada de otros animales o humanos a la casa. Existen un gran número de definiciones del estrés desde una vista multidisciplinaria pero se puede establecer como una “respuesta fisiológica frente a estímulos que amenazan la homeostasis, lo cual resulta en respuestas fisiológicas y de comportamiento” (Ganforina, 2017; García-Morato, 2019).

La fisiopatología del estrés es muy compleja. La exposición a estímulos estresantes sistémicos o externos, producen la activación de los sistemas neuroendocrinos eje hipotalámico-simpático-adrenomedular y eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical. El primer eje produce una respuesta inmediata al dar lugar a la liberación de catecolaminas -adrenalina y noradrenalina-, las cuales son capaces de inhibir procesos de tipo digestivo. El segundo eje es más lento, produciendo la liberación de la hormona liberadora de corticotropina y la arginina-vasopresina, hormonas que estimulan a su vez a la hormona adrenocorticotrópica sobre la corteza adrenal induciendo síntesis y secreción de los glucocorticoides cortisol. Esto causa efectos sistémicos después de minutos o hasta horas en el organismo, presentando una serie de cambios a nivel de sistema neuroendocrino, cardiovascular e inmune, así como sobre procesos inflamatorios, entre otros. Actualmente se sabe que el estrés es causante de apoptosis de las células gástricas por estrés oxidativo y al ser estimulador de la producción de ácido gástrico (Domínguez-Verano, 2020; Ganforina, 2017; García-Morato, 2019).

Los mecanismos de estrés asociados a padecimientos gastrointestinales son la hipersecreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hipersecreción de cortisol, sobreestimulación del sistema nervioso simpático, alteración de microbiota por alteración de las barreras gástricas y estimulación de células linfocitarias. La activación del sistema nervioso simpático y disminución del parasimpático produce una disminución de la secreción del moco gástrico, lo que altera la integridad de la barrera gastrointestinal, iniciando la respuesta inflamatoria e inmune. Por su parte, las úlceras pépticas también se han relacionado con el aumento de la acción del nervio vago durante periodos de estrés. Este daño producido sobre la mucosa gástrica puede ser agudo, erosivo e inflamatorio, dependiendo de la cantidad de daño celular (Ganforina, 2017; Primon de Barros et al., 2008; Serafim et al., 2020).

## 6. RESULTADOS

### I. Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa de la miel utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica.

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	INDUCTOR DE ÚLCERA	DOSIS	PRODUCTO DE LA COLMENA	DOSIS EFECTIVA	MECANISMO	RESPONSABLE
Roldán-Rodríguez et al. (2016), Perú	Ratas hembra Holtzman	Piroxicam (SC)	30 mg/kg	Miel	5 mg/kg 7.5 mg/kg Disuelta en agua (PO)	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas Estimulación de moco gástrico y bicarbonato	Ácido araquidónico Componentes fenólicos
Hussain-Burkhari et al. (2011), Pakistán	Ratas albinas macho (200 – 250 g)	Ácido acetilsalicílico	0.2 mg/kg	Miel	30 mg/kg diluido en agua (PO)	Citoprotector	No se establece
Alagwu et al., (2011) Nigeria	Ratas albinas adultas macho (210 – 220 g)	Acido-alcohol (HCl + 70% metanol)	1.5 ml	Miel diluida en agua (P.O.)	1ml miel por cada 10 ml de agua	Actividad antioxidante Acción citoprotectora	Flavonoides
Almasaudi et al. (2015) Nueva Zelanda	Ratas albinas macho (220-250 g)	Etanol	1 ml/200 g	Miel Manuka (P.O.)	2.5 g/mg	Actividad antioxidante Secreción de NO Reducción de citoquinas proinflamatorias Reducción de la MDA	Flavonoides (Pinobansksina, Pinocembrina, Crisina) Producción de glicoproteína Enzimas (GPx, SOD)
Almasaudi et al. (2017) Arabia Saudita	Ratas macho, 8 semanas de edad (220-240g)	Ácido acético	30 mg/ml	Miel Manuka	2.5 mg/kg	Enzimas GPX, SOD y CAD. Inhibición de citoquinas proinflamatorias Y prostaglandinas E2	Polifenoles, flavonoides y ácidos fenólicos (principalmente ácido cafeico)

**II. Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa del propóleo utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	INDUCTOR DE ÚLCERA	DOSIS	PRODUCTO DE LA COLMENA	DOSIS EFECTIVA	MECANISMO	RESPONSABLE
Ruiz-Hurtado et al. (2019) Chihuahua, México	Ratas macho	Indometacina	No se establece	Extracto etanólico de propóleo	No se establece	Disminución de citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-1b, IL-6) Aumento producción de moco	Fenoles 860 mgeAG/g Flavonoides 49.58 mgeQ/g
Primon de Barros et al. (2006) Brasil	Ratas Wistar macho (200 – 250 g)	Etanol al 99.5%	1 ml	Extracto crudo de propóleo verde brasileño	250 y 500 mg/kg	Estimulación de la síntesis de prostaglandinas (relacionado a producción de moco y bicarbonato)	Flavonoides
		Indometacina	100 mg/kg				
		Estrés					
Chi-Feng et al., (2002). China	Ratas Wistar macho (150 – 200 g)	Etanol absoluto	1.0 ml/kg	Extracto de etanol de propóleo	1% 5% 10%	Actividad antioxidante Inhibición de la peroxidación de la membrana lipídica	Compuestos fenólicos
Domínguez (2020). Baja California Norte. México	Ratones CD1 (6-7-semanas de edad)	Indometacina	20 mg/kg	Extracto etanólico de propóleo	200 mg/kg y 300 mg/kg	Capacidad antioxidante Aumento de las enzimas SOD, GPX y disminución de MDA	Flavonoides
Doğanyığıt et al. (2021), Turquía	48 ratas Wistar albinas macho (8 – 10 semanas edad)	Indometacina	25 mg/kg intra-peritoneal	Propóleo (con origen de aceite de oliva)	50 mg/kg y 100 mg/kg vía oral	Disminución de las concentraciones de citoquinas proinflamatorias asociado a la presencia de compuestos fenólicos.	Compuestos fenólicos

**III. Tabla comparativa de estudios enfocados en la actividad antiulcerativa de la jalea real y polen utilizando diversos agentes nocivos como inductores de lesión gástrica.**

ESTUDIO	ESPÉCIMEN	INDUCTOR DE ÚLCERA	DOSIS	PRODUCTO DE LA COLMENA	DOSIS EFECTIVA	MECANISMO	RESPONSABLE
Mostafa et al. (2020), Egipto	40 ratas Wistar adultas macho (180 – 200 g peso)	Diclofenaco sódico	50 mg/kg/día (vía oral – tabletas)	Jalea Real	150 y 300 mg/kg/día vía oral	Elevación de la producción de PGE2 y de la expresión de proteína COX-2 Regulación y disminución de NO y MPO	Compuestos fenólicos
Figueiredo et al. (2012), Brasil	8 ratones macho	Etanol absoluto	200 µl/ratón Vía intragástrica una hora después del tratamiento	Jalea Real	40, 100,200 y 400 mg/kg	Capacidad antioxidante	No especificado
Duran et al. (2020), Turquía	32 ratas albinas Wistar adultas macho	Etanol absoluto	1 ml/rata Vía intragástrica	Jalea Real	250 mg/kg	Bloqueo de las citoquinas proinflamatorias Disminución de las concentraciones de MDA, NO y MPO y aumento de SOD	No especificado
Sofiabadi y Samiee-Rad (2020), Irán	96 ratas Wistar adultas macho	Ácido acético al 100%	50 µl/kg (vía intragástrica)	Jalea Real	50 y 200 mg/kg vía tubo orogástrica	Aumento en la producción de prostaglandinas endógenas Interferencia de la cascada oxidativa, inhibición de la producción de radicales libres y ROS	Compuestos fenólicos
Doğanyigit et al. (2021), Turquía	48 ratas Wistar albinas macho (8 – 10 semanas edad)	Indometacina	25 mg/kg por inyección intraperitoneal	Pan de abeja	1 ml en dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg vía oral	Inhibición de la peroxidación lipídica y recoleta de radicales libres (capacidad antioxidante)	Compuestos fenólicos

Figura 5. Grupos tratados con etanol (1 ml/200g), Omeprazol y miel Manuka. Imágenes del estudio de Almasaudi et al., Nueva Zelanda (2015).


		
<p>Grupo control: mucosa gástrica intacta</p>	<p>Grupo etanol: úlceras, visibles lesiones de necrosis hemorrágica sobre la mucosa gástrica.</p>	<p>Grupo miel Manuka a dosis 0.1 g/kg: visibles lesiones de necrosis hemorrágica, sin cambios sobre la mucosa.</p>
		
<p>Grupo miel Manuka a dosis de 1.0 g/kg: severas lesiones de necrosis hemorrágica sobre la mucosa.</p>	<p>Grupo miel Manuka a dosis de 2.5 g/kg: el tejido de la mucosa gástrica se observa prácticamente en su estado normal</p>	<p>Grupo Omeprazol: se observan leves lesiones sobre la mucosa gástrica</p>



Figura 6. Grupos tratados con ácido acético (0.05 ml a 30%), miel Manuka y Ranitidina. Imágenes del estudio de Almasaudi et al., Nueva Zelanda (2017).

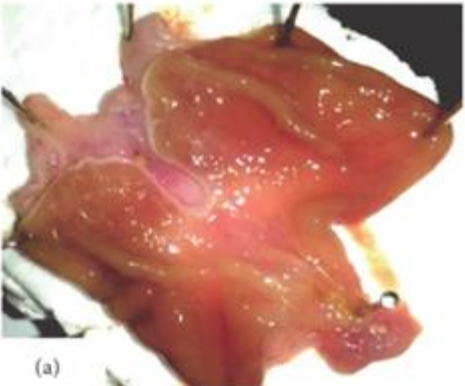
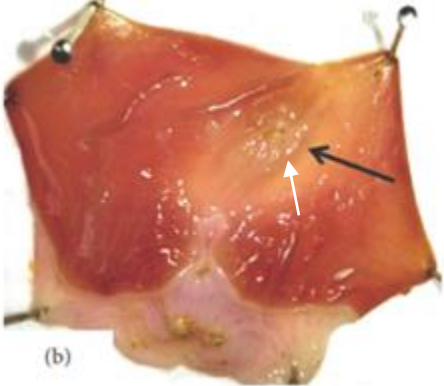

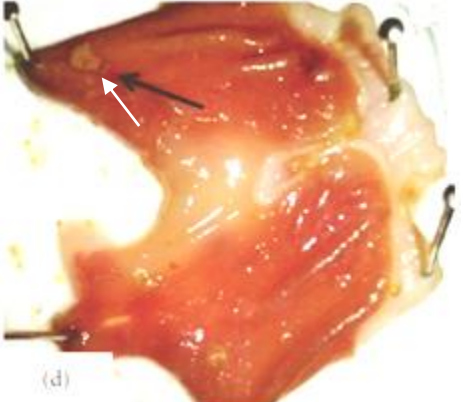
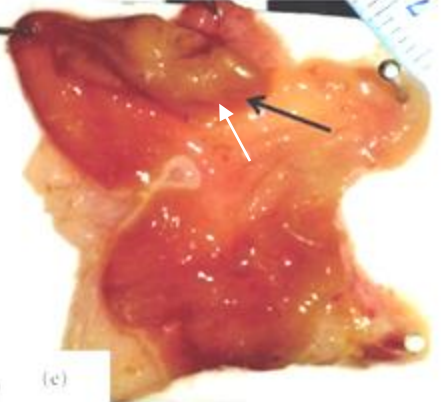
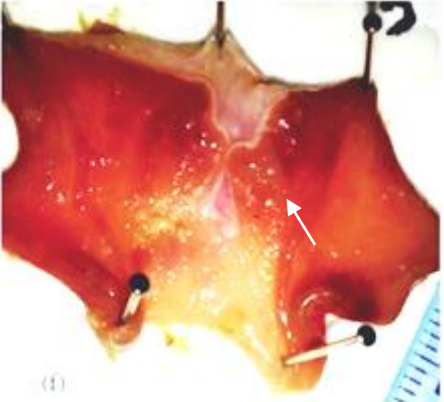
 <p>(a)</p>	 <p>(b)</p>	 <p>(c)</p>
<p>Grupo solución salínica: mucosa gástrica intacta</p>	<p>Grupo ácido acético: presencia de úlceras gástricas</p>	<p>Grupo control positivo: ácido acético + Ranitidina 30 mg/ml. Mucosa gástrica intacta</p>
 <p>(d)</p>	 <p>(e)</p>	 <p>(f)</p>
<p>Grupo ácido acético + miel Manuka 0.625 mg/ml. Lesiones por ulceración gástrica. Sin cambios.</p>	<p>Grupo ácido acético + miel Manuka 1.25 mg/ml. Lesiones por ulceración gástrica. Sin cambios.</p>	<p>Grupo ácido acético + miel Manuka 2.5 mg/kg. Significativa mejora sobre las úlceras gástricas.</p>

Figura 7. Lesiones macroscópicas presentadas en los siete grupos de experimentación inducidos con Indometacina, Omeprazol y Extracto Etanólico de propóleo. Imágenes del estudio de Domínguez-Verano (2020) Mexicali, Baja California Norte, México.


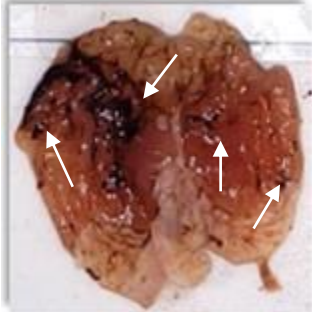
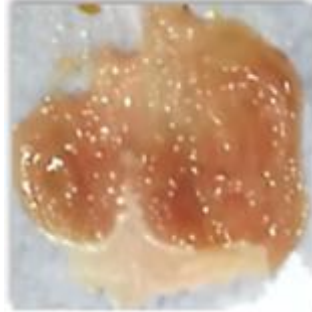
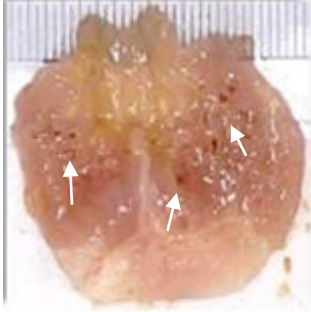
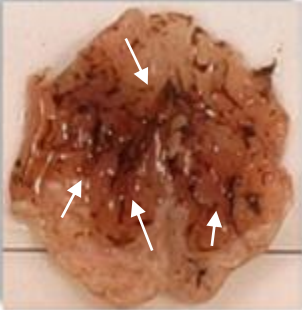

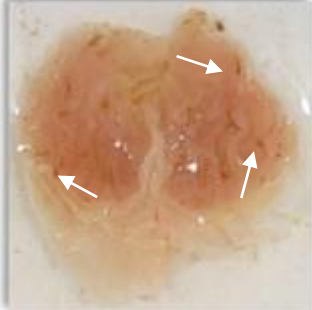

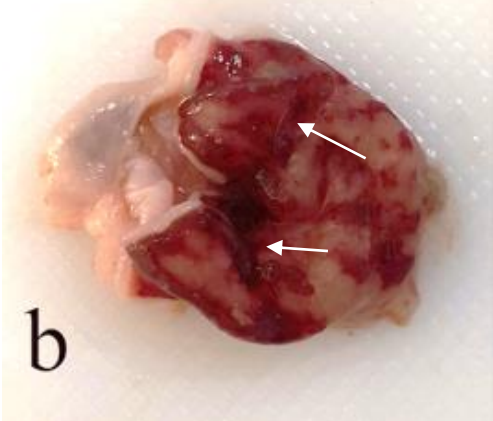
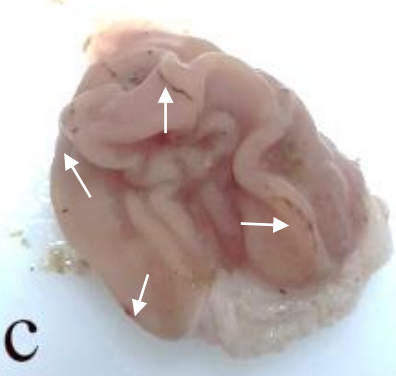
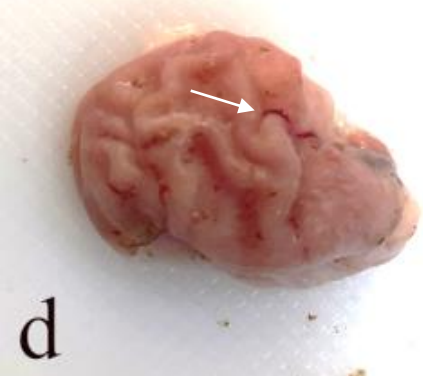
			
<p>Grupo Control: no presentaron lesión de ningún tipo</p>	<p>Grupo Indometacina (20 mg/kg): severas lesiones sobre el cuerpo del estómago, notorio enrojecimiento y abundante hemorragia</p>	<p>Grupo Vehículo: no presentaron lesión de ningún tipo</p>	<p>Grupo Indometacina + Omeprazol (20 mg/kg): se observan lesiones gástricas casi imperceptibles.</p>
			
<p>Grupo Indometacina + Propóleo a 100 mg/kg: las lesiones gástricas fueron casi idénticas al grupo Indometacina</p>	<p>Grupo Indometacina + Propóleo 200 mg/kg: presentan lesiones gástricas disminuidas y muy similares al grupo de Omeprazol.</p>	<p>Grupo Indometacina + Propóleo 300 mg/kg: presentan lesiones gástricas disminuidas y muy similares al grupo de Omeprazol.</p>	

Figura 8. Lesiones macroscópicas presentadas en los cuatro grupos de experimentación inducidos con Etanol absoluto, Jalea Real y Lansoprazol. Imágenes del estudio de Duran et al. (2020) Turquía.

 <p>a</p>	 <p>b</p>
<p><b>a) Grupo 1 o Control:</b> Solución salina. Presenta mucosa gástrica normal</p>	<p><b>b) Grupo 2 o Etanol absoluto:</b> Presencia de zonas edematosas, hiperémicas y ulceradas sobre la mucosa y submucosa del órgano.</p>
 <p>c</p>	 <p>d</p>
<p><b>c) Grupo 3, Jalea real + Etanol absoluto:</b> Se observa una disminución de las zonas ulceradas, así como de la presencia de edema y sangrado.</p>	<p><b>d) Grupo 4, Lansoprazol + Etanol absoluto:</b> Se observa una disminución de las zonas ulceradas, así como de la presencia de edema y sangrado.</p>

## 7. DISCUSIÓN

De la información buscada para esta revisión documental se encontraron estudios que se descartaron dentro de la organización de los resultados del apartado anterior, debido a que se determinó previamente en la metodología un periodo de antigüedad límite de diez años de publicación. Sin embargo, se tomarán en cuenta para efectos de esta discusión ya que existe una deficiencia en estudios actuales y su análisis auxiliará en el entendimiento y discusión de la información encontrada.

Los trabajos de investigación aquí revisados se realizaron bajo condiciones de laboratorio similares, permitiendo que los resultados se presenten en ambientes comparables. Los autores coincidieron en la utilización de ratas o ratones como animales de experimentación, variando en cuanto a razas (Wistar, Holtzman), sexo (machos y hembras), edad (6, 7, 8 hasta 10 semanas) y peso (150 g hasta 280 g en promedio). A su vez, coincidieron en el uso de animales jóvenes, los cuales eran provenientes de laboratorios especializados de acuerdo con la región donde se encontraba tomando parte el estudio. Esto hace posible una comparación más acertada entre los resultados y mecanismos obtenidos por cada autor.

Los estudios científicos orientados a los efectos gastroprotectores de los productos de la colmena se basan en la utilización de agentes nocivos para la mucosa gástrica. De estos destacan cuatro: alcoholes y ácidos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINES, infecciones microbianas y estrés. El mayor porcentaje de estudios de investigación están enfocados en la aparición y tratamiento de úlceras gástricas y gastritis sobre animales de experimentación, sin establecer dosis concretas tanto para el uso veterinario como el uso de tipo humano. De las investigaciones revisadas, aquellas causadas por el efecto nocivo de AINES son las más comunes dentro del campo de investigación científica, mientras que un menor porcentaje de los estudios analizados se enfoca sobre la capacidad antibacteriana de los productos apícolas.

### 7.1. AINES

Según lo establecido por Domínguez (2020), los AINES generan lesiones gástricas al disminuir la concentración de producción de prostaglandinas E2, lo que lleva a un posterior aumento de la secreción de ácido gástrico. En el caso particular de la Indometacina, Primon de Barros et al. (2008) determina que esta llega a generar un daño a nivel de la mitocondria de la célula, generando la formación de un daño oxidativo de tipo tóxico en las células parietales del estómago. Domínguez concuerda con el estudio realizado por Nasuti et al. (2006), el cual determina que la aplicación constante de AINES genera la formación de lesiones gástricas al dañar

el endotelio microvascular, producido por dos mecanismos. El primero, un efecto tóxico directo en el que hay una interrupción fisicoquímica de la barrera de la mucosa gástrica por inhibición de la actividad cicloxigenasa o COX. El segundo, dado por la activación local de neutrófilos. Domínguez-Verano y Nasuti et al. establecen que la consecuente respuesta inflamatoria generada por las lesiones gástricas estará mediada por 1) la acción de la proteína mieloperoxidasa (MPO), la cual se produce por la atracción y presencia de los neutrófilos; 2) la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ); 3) la lipoperoxidación lipídica (MDA), consecuencia del aumento de radicales libres, que produce oxidación y daño a las membranas de las células; y 4) la respuesta antioxidante establecida por las enzimas SOD y GPX, las cuales evitan la liberación de los radicales libres.

En el estudio de Domínguez (2020) se utilizó indometacina en dosis de 20 mg/kg como agente nocivo inductor de ulceración, donde se estableció que por sí sola la Indometacina lesiono la mucosa del estómago en un promedio de 43.9% a 46.1%. En este trabajo solo las dosis de extracto etanólico mexicano de **200 mg/kg y 300 mg/kg** fueron efectivas contra la acción ulcerativa, disminuyendo las lesiones en un 4.05% y 5.95% respectivamente, y presentando una acción similar a la del Omeprazol en dosis de **20 mg/kg**. Estos resultados son similares a los obtenidos por Primon de Barros et al., en 2008, quien administró dosis de indometacina cinco veces mayores (100 mg/kg) y comparó los efectos al utilizar extracto crudo de propóleo verde brasileño proveniente de Franca, Sao Paulo en Brasil. Únicamente, las dosis de extracto de propóleo de **500 mg/kg** redujeron la aparición de lesiones gástricas. Cuando se utiliza extracto de propóleo, entonces, solo las dosis a partir de 200 mg/kg han demostrado ser efectivas para la prevención y tratamiento de úlceras. Estas dosis dependerán de la composición química del propóleo, principalmente los compuestos fenólicos y flavonoides.

No se encontraron estudios actuales que utilizaran a la miel como tratamiento contra los efectos nocivos de la Indometacina, sin embargo, Gharzouli et al. (2002) demostró que la miel monofloral proveniente de Argelia, en dosis de **2.5 g/kg** vía intubación orogástrica presentó una protección significativa sobre la mucosa gástrica ante efectos necrotizante y ulcerativos de Indometacina a 30 mg/kg en ratas Wistar. Este efecto fue moderado (64% de efectividad) en comparación al estudio de Hussain-Burkhari et al. (2011) donde existió una efectividad del 78%. Nasuti et al. (2006) utilizó miel italiana de castaño (*Castanea sativa*) en dosis de 1.2 a 2 g/kg contra el efecto de la indometacina en dosis de 60 mg/kg en ratas Wistar por siete días, demostrando que solo las dosis de miel de **2 g/kg** presentan una actividad antioxidante dentro del organismo, previniendo la aparición de la ulceración al reducir la infiltración de neutrófilos.

En la investigación de Roldán-Rodríguez et al. (2016) se utilizó piroxicam a dosis de 30 mg/kg. La miel, en dosis de **5 a 7.5 mg/kg**, presentó un efecto antiulcerativo eficiente, siendo que la dosis de 7.5 mg/kg tuvo resultados similares al efecto del Omeprazol en dosis de 5 mg/kg. Hussain-Burkhari et al. (2011) utilizó ácido acetilsalicílico a dosis de 0.2 mg/kg, encontrando dosis efectivas antiulcerativas de miel -diluida en agua destilada a razón de 0.5 ml/100 g- de **30 mg/kg**, por 2 a 6 semanas.

Los estudios enfocados a la capacidad gastroprotectora de la jalea real son reducidos, y se enfocan en el efecto protector sobre úlceras inducidas por la administración de AINES. En el estudio de Mostafa, El-Marasy, Abdel-Jaleel y Bakeer (2020), se utilizó como agente nocivo al diclofenaco, un AINE con efectos secundarios que incluyen hepatotoxicidad, nefritis, nefrotoxicidad y afecciones gástricas como hemorragia, disminución de la circulación sanguínea de la mucosa y apoptosis. En este estudio las dosis de jalea real a **150 y 300 mg/kg** en un periodo de siete días produjeron una mejoría sobre las lesiones gástricas. Mostafa et al. (2020) establece que el diclofenaco realizó una inhibición selectiva sobre la expresión de la proteína COX-2 y COX-1 -al estar intrínsecamente relacionada con la compensación y regulación de la COX-2-, reducción de las concentraciones de PGE2 en tejido gastrointestinal y una elevación de las concentraciones de MPO y NO como consecuencia de la inhibición de la COX-1 y COX-2. Estos resultados coinciden con los encontrados por Domínguez (2020), donde las enzimas MPO, MDA y citoquinas proinflamatorias aumentaron y las enzimas SOD y GPX disminuyeron. Mostafa et al. (2020) establece que la MPO está asociado a la actividad de los neutrófilos en respuesta a la inflamación, al existir una relación entre esta y la oxidación; mientras que la secreción de grandes cantidades de NO está aunado a las actividades oxidativas e inflamatorias responsables de producir un daño tisular masivo. De acuerdo con lo demostrado por Sofiabadi y Samiee-Rad (2020), los beneficios biológicos y terapéuticos de la jalea real ante estos mecanismos están relacionados a su capacidad de producir un efecto vasculo-relajante y antiinflamatorio. La administración de jalea real en dosis de 150 y 300 mg/kg fue capaz de elevar las concentraciones de PGE2 y disminuyó las concentraciones de MPO y NO, demostrando una actividad antiinflamatoria. En los grupos tratados por Domínguez (2020) con extracto etanólico de propóleo en dosis a partir de 200 mg/kg los niveles de MPO, MDA y citoquinas se redujeron mientras que los valores de SOD y GPX aumentaron significativamente.

De todos los estudios revisados, solamente se logró encontrar un trabajo de investigación enfocado en los efectos gastroprotectores del polen, o en este caso, del pan de abeja. Doğanyığıt et al. (2021), comparó el efecto gastroprotector del propóleo con el del pan de abeja en úlceras inducidas por Indometacina en dosis de

25 mg/kg. En este, se demostró que la administración de pan de abeja y propóleo en dosis de **50 y 100 mg/kg** tuvo un efecto gastroprotector sobre la mucosa en ambas dosis, al regenerar las células epiteliales y las glándulas mucosas y producir una disminución en las concentraciones de linfocitos (neutrófilos). El propóleo reduce la lesión gástrica y protege la mucosa al disminuir las concentraciones de citoquinas proinflamatorias. El polen inhibe la peroxidación lipídica y recolecta los radicales libres, reduciendo el daño epitelial.

El polen, como mencionado por Filannino et al. (2021) posee la habilidad de modificar la producción de ROS al modular la secreción de las citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-8, IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como de las PGE2. En su estudio, Filannino et al. (2021) aplicó de polen sobre células *in vitro* Caco-2, lo que detuvo el incremento en los niveles de citoquinas proinflamatorias y la activación de la cascada endógena de inflamación. Las células Caco-2 permiten determinar la respuesta de la mucosa del tracto gastrointestinal ante el estrés oxidativo y la inflamación al asemejarse en gran medida al epitelio intestinal normal y actuar como excelentes modelos en investigaciones. Bogdanov (2016) concuerda con la capacidad del polen de disminuir la respuesta inflamatoria, añadiendo su capacidad de inhibir la producción de NO y de la actividad de las COX-2. Estas capacidades están atribuidas a la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos en la composición química del polen, los cuales recolectan radicales libres y ROS e interfieren con la cascada de respuesta inflamatoria.

En el estudio de Pérez-Pérez et al. (2012), se menciona que los flavonoides y ácidos fenólicos del polen juegan un rol principal, no solo en su capacidad antiinflamatorio sino también en la capacidad antioxidante de este producto de la colmena. En este estudio determina que existe una diferencia entre cada tipo de polen dependiendo de su origen, siendo que los flavonoides son capaces de proveer la información necesaria para conocer su origen botánico y geográfico. Como ejemplo, Aylanc (2021) en su estudio comparativo de polen y pan de abeja provenientes de diversas zonas de Portugal, determinó que los principales compuestos fenólicos encontrados en sus muestras eran quercetina, kaempferol, isorhamnetina y herbacetina, mientras que en otras muestras se encontraron mayores concentraciones de ácidos fenólicos, principalmente ácido cafeico, ácido ferúlico y ácido p-cumárico. Por su parte, en el estudio de Bogdanov (2016) menciona a la rutina como el principal flavonoide del polen, siendo que se puede encontrar en concentraciones de 200 a más de 1000 mg/100g de polen.

Para Pérez-Pérez et al. (2012) la composición fenólica del polen, y por consiguiente sus propiedades terapéuticas, depende de la especie botánica de la que se obtenga. Las muestras utilizadas por Aylanc (2021) demostraron una disminución o aumento

de la capacidad antioxidante tanto del polen como del pan de abeja, relacionado con las concentraciones de compuestos fenólicos dentro de su composición química, así como una variabilidad después de haber pasado por un proceso de digestión, principalmente la fase gástrica, de tipo *in vitro*. Bogdanov (2016) añade la existencia de otro tipo de grupos dentro de la composición química del polen llamados fitoesteroles, principalmente el beta-sitosterol. Estos esteroides se obtienen dependiendo de las plantas de las cuales se obtenga el polen por las abejas y están relacionados con las capacidades inmunoestimulantes y antiinflamatorias.

Bogdanov (2016) menciona que existe evidencia de que los granos de polen pueden ser digeridos y absorbidos directamente en la circulación sanguínea del tracto digestivo por perros, conejos y humanos. Aylanc (2021) añade a esta discusión el hecho de que la estructura química y concentración de estos compuestos afecta en gran medida la digestibilidad del producto y, por tanto, afecta su biodisponibilidad y como consecuencia la capacidad de acción de sus actividades terapéuticas dentro del organismo. Procesos digestivos normales como la actividad enzimática y los cambios de pH contribuirán en los cambios sufridos por las estructuras fenólicas durante el proceso de digestión. Bogdanov (2016) propone que la digestibilidad del polen puede ser mejorada dejando los granos en agua durante una noche entera, o bien, al mezclar miel y polen en concentraciones de 1:1. En dosis para humanos, propone alrededor dosis de 10 a 20 g/día hasta 20 a 50 g/día tres veces al día una o dos horas antes de los alimentos, pero no existen estudios que determinen o proponga dosis adecuadas para su uso médico veterinario.

## **7.2. Alcoholes**

Según lo establecido por Durán (2020), el etanol produce lesiones sobre la mucosa gástrica por medio de tres mecanismos; 1) estrés oxidativo, 2) respuesta inflamatoria, y 3) apoptosis de las células de la mucosa. Como se determinó en los apartados anteriores, el aumento de la producción de ROS produce un aumento de la peroxidación lipídica y una producción excesiva de las citoquinas proinflamatorias, lo cual genera una apoptosis en las células de la mucosa gástrica. La expresión de estas últimas junto a la de MDA, ha demostrado ser exageradas cuando se induce un daño gástrico por medio del etanol. En el estudio de Duran et al. (2020), las concentraciones de MDA aumentaron en los grupos a los que se les administró únicamente etanol, mientras que los niveles de SOD disminuyeron.

Almasaudi et al. (2017) menciona que el ácido acético es una sustancia nociva de efecto rápido que puede desarrollar un padecimiento crónico en apenas 2 a 3 días, y que puede causar daño a otros órganos después de perforar el estómago. Este desarrolla lesiones al penetrar la mucosa, submucosa e incluso la capa muscular



del órgano siendo que el contenido mucoso se ve reducido debido a una alta producción de radicales libres y ROS derivados de un estado de estrés oxidativo. En su estudio se estableció que las capas subserosas de los grupos que presentaron ulceración tuvieron una marcada disminución de glutatión y enzimas GPX, SOD y catalasa, así como un aumento de la mieloperoxidasa y citoquinas proinflamatorias.

En los estudios revisados se observaron tres agentes nocivos utilizados que se compararon contra la miel como agente gastroprotector: el ácido-alcohol a 1.5 ml por Alagwu et al. (2011); etanol puro a 1 ml/200 g por Almasaudi et al. (2015) y ácido acético a 0.05 ml por Almasaudi et al. (2017). Todos fueron administrados vía intragástrica y en periodos diversos, 22 semanas, 7 y 10 días respectivamente. Alagwu et al. (2011) establece que las dosis de miel a **1 ml/10 ml** de agua fueron efectivas para la reducción parcial de las úlceras gástricas, aun presentando señales de hemorragias escasas. Por su parte, Almasaudi et al., quien en ambos protocolos trabajo con miel Manuka proveniente de Nueva Zelanda, concluyó que, para el caso del etanol, dosis de miel a partir de los **2.5 g/kg** proveían de una reducción de hasta el 96% de aparición de las úlceras. Estos resultados se mantuvieron para el caso del ácido acético, quien actuó como sustituto del propio ácido gástrico, donde únicamente las dosis de **2.5 g/kg** tuvieron un efecto gastroprotector parecido al efecto de la Ranitidina sobre las mismas úlceras. Sofiabadi y Samiee-Rad (2020), por su parte, estableció el efecto gastroprotector de dosis de **50 y 200 mg/kg de jalea real** contra la aparición de lesiones gástricas producidas por ácido acético en dosis de 50 µl/kg.

Cuando hablamos del efecto del propóleo sobre lesiones gástricas causadas por alcoholes, Chi-Feng, Mei-Hsiu, Yi-Shiu y Song-Chow (2002), en Taiwán y Primon de Barros et al. (2008) en Brasil utilizaron el extracto de propóleo en lesiones provocadas por la inoculación de etanol, ambos a dosis de 1 ml/kg. Primon de Barros et al. encontraron que la administración de etanol tiene un efecto nocivo parecido a los AINES al disminuir el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, reducir la secreción de bicarbonato, glutatión endógeno y prostaglandinas, dando como resultado poca producción de moco gástrico y una respuesta inflamatoria al incrementar la infiltración de neutrófilos. Este autor estableció que dosis de **250 mg/kg y 500 mg/kg** de extracto crudo de propóleo verde brasileño poseían el mismo efecto gastroprotector sobre ulceración por dosis de etanol de 1 ml a 99.5% que por aquellas lesiones producidas por la indometacina. En el mismo estudio, se estableció que dosis de 250 y 500 mg/kg son efectivas contra las úlceras generadas por estrés al disminuir los volúmenes de ácido gástrico y pH. Chi-Feng et al. (2002) utilizo extracto etanólico de propóleo en concentraciones de **1, 5 y 10%**, sin establecer dosis concretas, sobre lesiones por etanol a 1.0 ml/kg, las cuales

demonstraron su efecto antiulcerativo al proteger la mucosa gástrica de la aparición de lesiones hemorrágicas y necrotizantes en el cuerpo del estómago.

En cuanto al uso de la jalea real, en el estudio de Figueiredo et al.(2012), se utilizó etanol sobre los modelos animales en dosis de 200 µl/ratón, una hora después de la administración de jalea real a dosis de **40, 100, 200 y 400 mg/kg**. Durán (2020) también utilizó etanol absoluto como inductor de lesiones gástricas en dosis de 1 ml/rata, administrando jalea real una hora antes en dosis de **250 mg/kg**. En ambos trabajos se estableció que todas las dosis utilizadas fueron efectivas.

Los resultados arrojados por el trabajo de Sofiabadi y Samiee-Rad (2020) indicaron una marcada aceleración en la reparación de las lesiones gástricas producidas por efecto del ácido acético al aplicar un tratamiento vía oral de jalea real en dosis de **50 y 200 mg/kg**, cuyos resultados fueron similares al de grupos donde se administró Omeprazol. En comparación, el grupo al que se le administró únicamente ácido acético en dosis de 50 µl/kg, presentaron un aumento en la secreción de ácido gástrico como respuesta al estrés por dolor y la inhibición de prostaglandinas endógenas por liberación excesiva de citoquinas, debilitando los mecanismos de defensa naturales de la mucosa y derivando en la aparición de ulceración.

Los autores coinciden que esta inhibición de la aparición de lesiones gástricas es causada por la reducción en la producción de radicales libres, una habilidad inhibitoria sobre la peroxidación de la membrana lipídica y la presencia de flavonoides en la composición química de los productos apícolas, los cuales también actúan como inductores de la síntesis de PGE2. Es importante recordar que la capacidad antioxidante de cualquier producto dependerá de su capacidad de inhibir los procesos de oxidación sobre las células del organismo al reducir la producción de los radicales libres (Gharzouli et al., 2002; Chi-Feng et al., 2002; Primon de Barros et al., 2008).

### **7.3. Bacterias**

Rodríguez-Pérez et al. (2020) establece que las bacterias Gram negativas presentan una menor sensibilidad a la acción del propóleo en comparación a las bacterias Gram positivas. Medina et al. (2013) añade a esto ya que menciona en su estudio que los propóleos desorganizan la membrana citoplasmática, el citoplasma y la pared celular causando una bacteriólisis parcial e inhibiendo su síntesis proteica. Villanueva et al. (2015) determinó que esta capacidad antibacteriana depende de la presencia de componentes fenólicos, y resaltó la importancia de relacionar los componentes bioquímicos en el propóleo con los diversos orígenes de donde se obtuvieron las muestras.

Los estudios experimentales mencionados por Serafim et al. (2020) y De Lira Mota et al. (2009) han demostrado que los flavonoides son los responsables de estimular los mecanismos inmunoregulatorios e inhibidores de la bacteria, asociado a la presencia de tres flavonoides principales: pinocembrina, galangina y crisina, identificados en algunos propóleos de origen brasileño y argentino. Amaral et al. (2017) comprobó en su estudio que la capacidad antimicrobiana y antioxidante de la miel está relacionada a las altas concentraciones del flavonoide kaempferol. Esto coincide por lo encontrado por Serafim et al. (2020), que determina que el kaempferol en concentraciones de hasta 0.05 mMol/Lh, ha demostrado *in vitro* su capacidad antibacteriana, citoprotectora, inmunoestimulante y antioxidante contra la acción de la bacteria *Helicobacter pylori*. Esto se debe a su capacidad de reducir la expresión de la citotoxina asociada CagA A y su citotoxina vacuolizante VacA.

Doğanyiğit et al. (2021), determinó que el polen también posee capacidades antibacterianas, confirmado en estudios de tipo *in vitro*. Bogdanov (2016) menciona que el flavonoide herbacetina, aislado de polen de *Ranunculus sardous* y *Ulex europeans* presenta una acción antibacteriana contra las *Pseudomonas aeruginosa*, mientras que los componentes hidrofóbicos del polen los hacen un excelente antibacteriano contra *Viridians streptococci*. En el libro de Bogdanov (2016) también se menciona que ciertos pólenes provenientes de Turquía tienen excelentes efectos antibacteriales y de inhibición de crecimiento sobre 13 especies patógenas distintas, mientras que pólenes provenientes Brasil tienen efectos sobre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aureginosa* y *Klebsiella sp.*

Domínguez (2020), quien obtuvo muestras del Apiario del Colorado de Mexicali, en Baja California del Norte, México, concuerda con esta propuesta y recalca la importancia de considerar el origen botánico, geográfico, climático e incluso los métodos de obtención, manejo y almacenamiento de los productos apícolas como un factor influyente en la concentración de estos compuestos en los productos de la colmena y por consiguiente en las capacidades terapéuticas de los mismos. Domínguez hace necesario una adecuada categorización de los productos dependiendo de la zona de recolección, el origen botánico y sus componentes químicos con fin de conocer más a fondo su relación con las capacidades terapéuticas de interés.

El polen también se ha determinado como un posible probiótico, siendo que Bogdanov (2016) menciona el descubrimiento de probióticos lácticos en muestras de polen congelado, mientras que en la aplicación de extracto etanólico de polen de abeja en dietas para gallinas se ha observado un incremento del número de *Lactobacillus spp.* de su microbiota normal y por tanto un también posible efecto de

tipo prebiótico. Esto lo convierte también en un potencial aditivo alimenticio en dietas avícolas.

Filannino et al. (2021) menciona que una de las posibles razones de la escasez de investigaciones del efecto gastroprotector del polen es el hecho de que las técnicas de recolección de polen aún sufren de serias limitaciones en su producción con posibles pérdidas de nutrientes por contaminación del producto y efectos negativos sobre la colmena. Estas limitaciones provocan que la recolección de polen por los productores sea reducida y por tanto que la investigación de sus propiedades sea aún limitada.

#### **7.4. Mecanismos de acción responsables de las actividades gastroprotectoras de los productos de la colmena**

Gharzouli et al. (2002) y Villanueva et al. (2015), determinan que el efecto citoprotector de la miel sobre la mucosa gástrica lesionada actúa a través de ciertos mecanismos como la inhibición o la neutralización del ácido gástrico. Este mecanismo de citoprotección tiene relación con el aumento de moco, secreción de bicarbonato, estimulación del transporte de sodio y cloro, aumento de la secreción de prostaglandinas, reducción de la motilidad gástrica, estimulación del crecimiento celular, aumento de flujo sanguíneo y liberación de leucotrienos.

Según Villanueva et al. (2015) esta acción se asocia al hecho de que los productos de la colmena contienen ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas en el organismo. La acción gastroprotectora específica de las prostaglandinas está relacionada al aumento de resistencia de la mucosa gástrica ante agentes agresivos al estimular la producción de moco y bicarbonato, según lo establecido en sus estudios por Alagwu et al. (2011), Hussain-Burkhari et al. (2011), Primon de Barros et al. (2008) y Villanueva et al. (2015). Estos autores también determinan que la relación positiva entre el aumento de prostaglandinas con el aumento de producción de moco gástrico y bicarbonato, realza el efecto citoprotector, fortaleciendo la actividad gastroprotectora proveída al estimular la secreción de estas barreras gastroprotectoras.

Ajibola et al., (2012) y Domínguez (2020), señalan que las especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS), óxido nítrico (NO), superóxido y radicales libres, son agentes de estrés oxidativo culpables de procesos de daño celular. Cuando existe un daño sobre la mucosa gástrica, la disminución en el flujo de la circulación sanguínea conlleva a la aparición de estrés oxidativo y a la posterior reducción en la secreción de glutatión endógeno. Nasuti et al. (2006) y Ranneh et al. (2021) han observado una relación entre la presencia de la inflamación y procesos de estrés oxidativo debido a la acción de radicales libres y

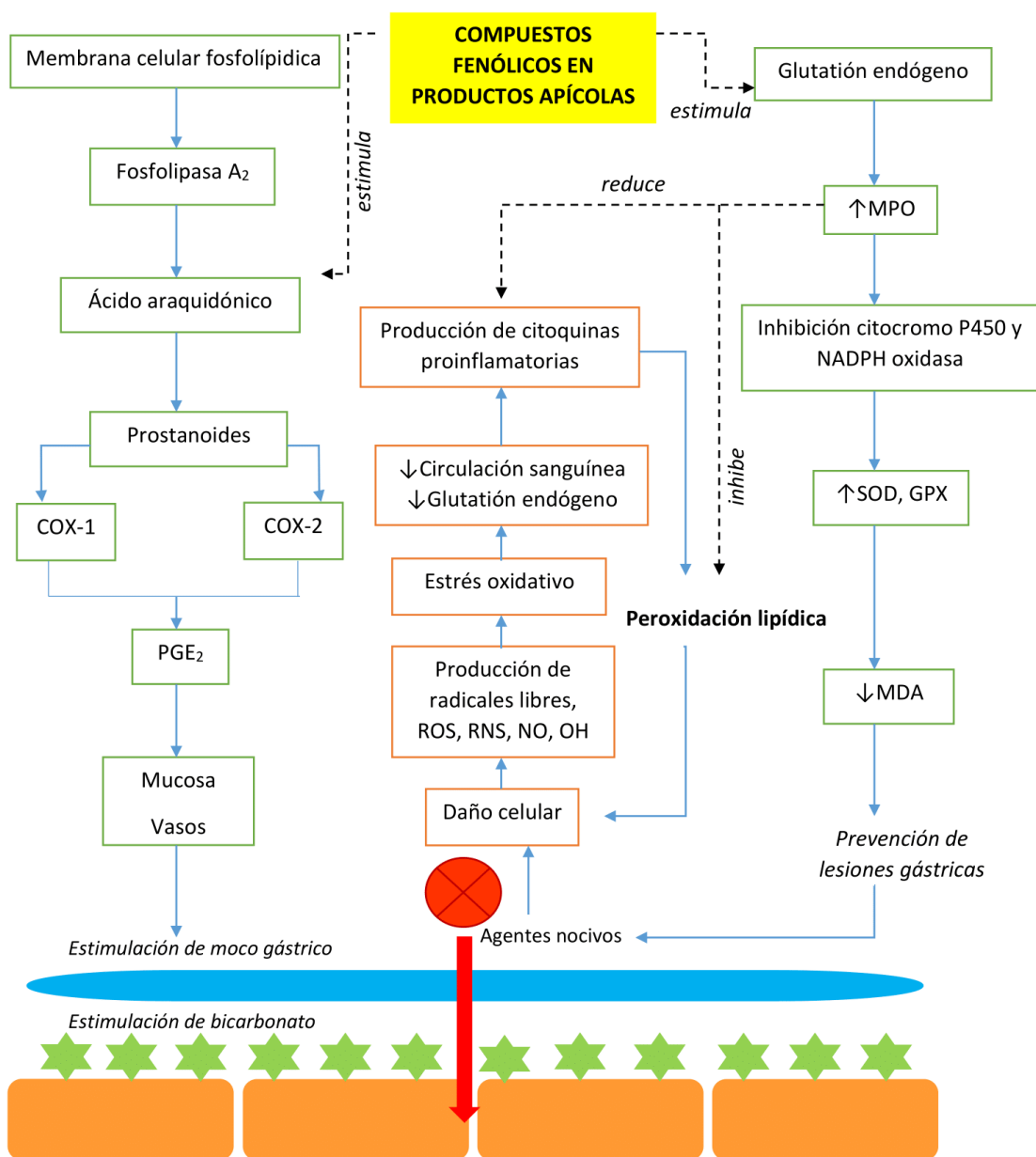
ROS. Estos últimos están intrínsecamente correlacionados con la producción de citoquinas proinflamatorias y, a su vez, con la producción de ROS desde la mitocondria de las células, inducidos por la TNF- $\alpha$  y IL- $\beta$ . Mientras que los radicales libres promotores de daño celular producen lesiones al tejido por medio de la peroxidación lipídica.

Sin embargo, Ajibola et al. (2012) también menciona que se ha encontrado evidencia del incremento de la acción de sustancias sulfhidrilo, como el glutatión, sobre los tejidos dañados cuando se administran productos apícolas como tratamientos terapéuticos y preventivos. Para Roldán-Rodríguez et al. (2016), la presencia de glutatión endógeno regula el aumento de la actividad de la MPO sobre el músculo liso, la cual disminuye cuando la permeabilidad vascular se debilita. Gharzouli et al. (2002) propone que la razón de este efecto antiulcerativo estará basada entonces en una combinación de la dilución luminal de los agentes nocivos y necrotizantes utilizados, así como la liberación de sulfhidrilos (glutatión) y de NO endógeno. Al-Hatamleh et al. (2020) determinó también que la capacidad antioxidante de los productos apícolas al inhibir enzimas responsables de la producción de ROS, citocromo P450 y NADPH oxidasa, es lo que produce la reducción de las consecuencias del estrés oxidativo.

Almasaudi et al. (2015) concuerda con que esto permite la reducción de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), el incremento de la actividad enzimática (GPX, SOD) y no enzimática (NO) y la reducción de la peroxidación lipídica (MDA), ya que como dicho por Chi-Feng et al. (2002), a disminución de la formación de MDA es de gran importancia en la prevención de lesiones gástricas, ya que esta produce isquemia sobre la mucosa.

De acuerdo a lo anterior, los autores aquí revisados determinan que existen cinco mecanismos principales mencionados como los responsables de la capacidad gastroprotectora de los productos apícolas, debido a la presencia de fenoles, ácidos fenólicos, flavonoides y ácido araquidónico:

- 1) Disminución de citoquinas proinflamatorias,
- 2) Estimulación de la síntesis de prostaglandinas,
- 3) Inhibición de la peroxidación de la membrana lipídica,
- 4) Aumento de las enzimas SOD, GPX y disminución de MDA, y
- 5) Capacidad antioxidante



Estos, en conjunto, promueven la producción de moco-bicarbonato sobre la mucosa gástrica y la protegen de los efectos de los agentes nocivos, como se observa en el siguiente esquema.

*Mecanismos de acción gastroprotectora de los productos apícolas ante los efectos de agentes nocivos contra la superficie gástrica, asociados a la presencia de compuestos fenólicos. (Elaborado por Álvarez, R., 2022).*

Sarfraz y Nor-Hayati (2013) considera que los compuestos fenólicos son los principales responsables de los mecanismos gastroprotectores de los productos apícolas, al ser capaces de suprimir sustancias proinflamatorias por un mecanismo ligado a la acción de las prostaglandinas ( $PGE_2$ ). Almasaudi et al. (2017) concuerda, atribuyendo la capacidad antioxidante, antiinflamatoria y citoprotectora de la miel a la presencia polifenoles, flavonoides (pinobanskina, pinocembrina, crisina) y ácidos fenólicos (ácido cafeico), ya que estos compuestos producen una estimulación en la producción de las prostaglandinas  $E_2$ . También recalca la importancia de estos en el aumento de la producción del glutatión endógeno.

La miel Manuka, originaria del árbol Manuka (*Leptospermum scoparium*), es rica en flavonoides a los cuales se les atribuye su acción antioxidante al aumentar la producción de sulfhidrilos, óxido nítrico endógeno y la producción de glicoproteína. Se ha confirmado que esta miel posee una proteína conocida como Apalbúmina 1 (Apa-1), la cual, según Almasaudi et al. (2015) y Nasuti et al. (2006) actúa como un potente inhibidor de los macrófagos al bloquear su receptor manosa, el cual desencadena la fagocitosis y lleva a cabo la inhibición de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la acción de células monocíticas (fagocitos). Esta acción inhibe a los fibroblastos en las lesiones, reduce la fibrosis y estimula la cicatrización de estas.

Domínguez (2020) reportó que el EEPMe utilizado en su estudio contenía altas concentraciones de fenoles y de flavonoides, siendo los más predominantes la quercetina, pinocembrina y kaempferol, así como crisina y apigenina. En México, Ruiz-Hurtado et al. (2019) obtuvo valores de fenoles de 860 mg eAG/g y flavonoides a 49.58 mgeQ/g; mientras que Valentín et al. (2019) obtuvo fenoles a 286 mg eqAG/g y flavonoides a 60.28 mg eqQ/g. Esto permite observar que la concentración de compuestos fenólicos en el propóleo originario de Chihuahua, era casi tres veces más predominante; mientras que en flavonoides las dos muestras provenientes de Baja California Norte eran superiores, así como de resultados similares a las muestras también recopiladas por Domínguez en Baja California del Norte, México.

El estudio de Sun et al. (2020) ha demostrado que la miel de cártamo (*Carthamus tinctorius*) producida por abejas *Apis mellifera* provenientes de las Montañas Balruk de Xinjiang, China, posee excelentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, gracias a sus altas concentraciones de quercetina y miricetina. En 2019, Flores-Morales et al., demostraron la presencia de grandes cantidades de ácido cinámico, ácido ferúlico, ácidos carboxílicos e inositol en muestras de propóleo de la región de Juchipila, Zacatecas, a los cuales adjudicaron la presencia de la mayoría de sus capacidades terapéuticas. En el propóleo verde brasileño utilizado por Primon de Barros et al. (2008) se encontraron altas concentraciones de ácido cafeico y ácido

$\rho$ -cumárico, ambos, ácidos fenólicos. Gracias a Domínguez (2020) sabe que el flavonoide **quercetina**, presenta una excelente actividad antioxidante al estabilizar al ROS. La kaempferida, por su parte, se considera por De Lira Mota et al. (2009) y Serafim et al. (2020) como el principal flavonoide encontrado en el propóleo verde y como el responsable de su efecto antiulcerativo en estudios donde se administró vía intraperitoneal ácido clorhídrico y etanol en dosis de 3 mg/kg en ratones, al estimular la mucina gástrica y disminuir el pH, la acidez y la pepsina. Estos autores también determinan que el Kaempferol posee un amplio rango de actividades terapéuticas. Por sí solo, en dosis de 40, 80 y 160 mg/kg este flavonoide, produce el mismo efecto gastroprotector sobre úlceras inducidas por etanol en ratones que al administrar omeprazol en dosis de 20 mg/kg. Esto se debe que el kaempferol inhibe la producción de neutrófilos y de citoquinas proinflamatorias, a la vez que estimula la producción de ácido nítrico y moco, los cuales como se mencionó anteriormente, son mecanismos de protección de la mucosa gástrica.

De Lira Mota et al. (2009) también menciona a la crisina como perteneciente al grupo de las flavonas, presente en los productos apícolas y en numerosas plantas como *Passiflora caerulea*, *Passiflora incarnate* y *Matricaria chamomilla*. Serafim et al. (2020) determina que este flavonoide en dosis de 50 y 100 mg/kg ha presentado un efecto gastroprotector contra úlceras gástricas inducidas por Indometacina en ratas; mientras que, en dosis de 10, 50 y 100 mg/kg tuvieron un efecto protector ante úlceras producidas por inducción de etanol, llevando a cabo los mismos mecanismos citoprotectores antes mencionados. Otros estudios realizados por Nasuti et al. (2006) establecen que la presencia de la galangina y ácido cafeico en la composición de los propóleos les confiere la acción inhibitoria de un compuesto conocido como xantina oxidasa, la cual es un derivado de los radicales de oxígeno que atraen neutrófilos a la mucosa y generan un proceso inflamatorio.

Existe otro mecanismo relacionado con el efecto de estimulación de la miel sobre las terminaciones nerviosas en el estómago y el incremento de la capsaicina. En la investigación de Roldan-Rodríguez et al. (2016) y de Ajibola et al. (2016), se establece que la miel produce un efecto de estimulación sobre las terminales nerviosas gástricas, las cuales responden a la presencia de la capsaicina, y sobre el glutatión endógeno. Este proceso resultará en una disminución de la gravedad de úlceras gástricas al favorecer la permeabilidad vascular y la actividad muscular del estómago. Ranneh et al. (2021) consideran que la concentración de los componentes fenólicos y las consecuentes propiedades citoprotectoras, antiinflamatorias, antimicrobianas y antioxidantes que presentan dependen en gran importancia del origen botánico, región, clima, métodos de recolección, manejo y envasado, así como del tipo de abeja en cuestión.



## 8. CONCLUSIONES

En base a la información recopilada en esta revisión documental se han podido recopilar significativos datos, obtenidos de diversos trabajos de investigación publicados alrededor del mundo, sobre el efecto gastroprotector que poseen los productos elaborados por abejas *Apis mellifera* y abejas nativas sin aguijón.

Los estudios aquí agrupados han podido resaltar los beneficios terapéuticos inherentes de los productos apícolas y la importancia que involucraría el ser extendidos dentro del campo de la medicina veterinaria como parte de protocolos de tratamiento y prevención de padecimientos de tipo gástrico. Los resultados obtenidos por los autores revisados, en cuanto a la protección de la mucosa gástrica ante agentes nocivos después de administrar dosis específicas de miel, propóleo, jalea real y polen, sugieren la existente posibilidad de implementarlos y aplicarlos en la medicina veterinaria.

Con esta revisión, también se pudieron identificar a los compuestos fenólicos y el ácido araquidónico como los compuestos químicos responsables de brindar a los productos de la colmena sus capacidades terapéuticas, y cuya presencia y concentración está asociada con el origen botánico, geográfico y climático de los mismos.

A su vez, se identificó que estas capacidades actúan sobre el órgano gástrico por medio de diversos mecanismos de acción, como la síntesis de prostaglandinas, peroxidación lipídica y la presencia de enzimas GPX, SOD, MDA y citoquinas proinflamatorias, cuya acción se ve relacionada entre sí estrechamente.

## 9. REFERENCIAS

1. Ajibola A., Chamunorwa J.P., Erlwanger K.H. (2012) Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth” *Nutrition & Metabolism*. 9(61):1-12
2. Alagwu E.A., Nneli R.O., Egwurugwu J.N., Osim E.E. (2011) Gastric cytoprotection and honey intake in Albino Rats. *Nig. J. Physiol. Sci.* 26:039-042
3. Al-Hatamleh M.A.I., Boer J.C., Wilson K.L., Plebanski M., Mohamud R., Mustafa M.Z. (2020) Antioxidant-based medicinal properties of stingless bee products: recent progress and future directions. *Biomolecules*.10(923)1-28. Recuperado de la base de datos PubMed.
4. Almasaudi S.B., Abbas A.T., Al-Hindi R.R., El-Shitany N.A., Abdel-dayem U.A., Ali S.S., Saleh R.M., Al Jaouni S.K., Kamal M.A., Harakeh S.M. (2017) Manuka honey exerts antioxidant and anti-inflammatory activities that promote healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. BioMed Research International*. 1(1):1-12. Recuperado de la base de datos PubMed
5. Almasaudi S.B., El-Shitany N.A., Abbas A.T., Abdel-dayem U.A., Ali S.S., Al-Jaouni S.K., Harakeh S. (2015) Antioxidant, anti-inflammatory, and Antiulcer Potential of Manuka Honey against Gastric Ulcer in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 10:1-10. Recuperado de la base de datos PubMed.
6. Alvarez-Suárez J.M., Giampieri F., Battino M. (2013) Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against humans chronic diseases. *Current Medical Chemistry*. 20(1):1-19. Recuperado de la base de datos NCBI.
7. Amaral T.Y., Padilha I.G., Presídio G.A., De Silveira E.A.A.S., Duarte A.W.F., Barbosa A.P.F., Bezerra A.F.S., López A.M.Q., (2017) Antimicrobial and anti-inflammatory activities of *Apis mellifera* honey on the *Helicobacter pylori* infection of Wistar rats gastric mucosa. *Food Science and Technology*. 37(1):34-41. Recuperado de la base de datos SCIELO.
8. Ángel C. (2012) *Evaluación de la actividad genotóxica de propóleos recolectados en diferentes apiarios de Cundinamarca y Boyacá, Colombia*. Tesis de Maestría. Universidad de Colombia.
9. *Apibron* (2016). Apiter. Consultado en <https://apiter.com.uy/home/productos-veterinarios.html>
10. Arnold N, Zepeda R, Vásquez-Dávila M, Aldasoro-Maya M (2018). *Las abejas sin aguijón y su cultivo en Oaxaca, México*. El Colegio de la Frontera Sur.
11. Ayala G., Escobedo-Hinojosa W.I., De la Cruz-Herrera C.F., Romero I. (2014) Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology*. 20(6):1450-1469. Recuperado de la base de datos NCBI.
12. Aylanc V., Tomás A., Russo-Almeida P., Falcao S.I., Vilas-Boas M. (2021) Assessment of bioactive compounds under stimulated gastrointestinal digestion of bee pollen and bee bread: bioaccessibility and antioxidant activity. *Antioxidants*. Vol. 10. Recuperado de lavase de datos MDPI

13. Ayora T.R., Hernández J., Flores A., González T., Favela M., Patrón J., Pacheco N. (2016) Producción y comercialización de miel y sus derivados en México: Desafíos y oportunidades para la exportación. *Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco*.
14. Bogdanov S. (2016) Chapter 2. Pollen: Nutrition, Functional Properties, Health. *The Pollen Book* (pp. 1- 30) Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/304012096\\_Pollen\\_Nutrition\\_Functional\\_Properties\\_Health](https://www.researchgate.net/publication/304012096_Pollen_Nutrition_Functional_Properties_Health)
15. Bogdanov S., Jurendic T., Sieber R., Gallmann P. (2008) Honey for nutrition and health: a review. *American Journal of the College of Nutrition*. 27:677-689. Recuperado de la base de datos PubMed.
16. Cardona K.C. (2018). ¿Hipoglucemia en perros? *DogDog, encaminando a tu perro*. Consultado en <https://dogdog.mx/blog/hipoglucemia-en-perros/>
17. Chi-Feng L., Mei-Hsiu L., Yi-Shiu L., Song-Chow L. (2002) Cytoprotection by propolis ethanol extract of acute absolute ethanol-induced gastric mucosal lesions. *The American Journal of Chinese Medicine* 30(2):245-254. Recuperado de la base de datos World Scientific.
18. Cianciosi D., Forbes-Hernández T.Y., Afrin S., Gasparini M., Quiles J.L., Gil E., Bompadre S., Simal-Gandra J., Battino M., Giampieri F. (2020) The influence of in vitro gastrointestinal digestion on the anticancer activity of manuka honey. *Antioxidants*. 9(64):1-20. Recuperado de la base de datos NCBI.
19. CINAT (2001) Programa nacional de Apicultura: programa regional de apicultura y meliponicultura. Universidad Nacional de Costa Rica. Recuperado de <http://www.cinat.una.ac.cr/en/apicultura-y-meliponicultura-objetivo-y-areas-tematicas>
20. Cortadellas O. (2013). *Uso racional de AINE en el perro*. Portal Veterinaria. Consultado en <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/23414/uso-racional-de-aine-en-el-perro.html>
21. De Lira Mota K.S., Nunes-Dias G.E., Ferreira-Pinto M.E., Luiz-Ferreira A., Souza-Brito A.R., Hiruma-Lima C.A., Barbosa-Filho J.M., Batista L.M. (2009) Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 14:979-1012. Recuperado de la base de datos MDPI.
22. De Rijke E. Out P., Niessen W.M., Ariese F., Gooijer C. Udo A.T. (2006) Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Journal of Chromatography A*. 1112(1):31-63. Recuperado de la base de datos NCBI.
23. Dell'Elce A., Aguirre M.S., Patricelli P., Formentini E. (2018) Actividad bactericida *in vitro* de miel sobre *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Comparación con la actividad de cefalosporinas. *Revista FAVE: Ciencias Veterinarias*. 17:12-17. Recuperado de la base de datos SCIELO.
24. Díaz-Casasola L. (2015) Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico. *Revista de Medicina e Investigación*. 3(1):100-103. Recuperado de la base de datos Elsevier.
25. Doğanyığıt Z., Ünner A.K., Okan A., Sílící S. (2021) Protective effect of Propolis and Bee Bread in experimental gastric ulcer model. *Mellifera*.

- 21(1):18-28. Recuperado de <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1699048>
26. Domingo J.J.S. (2002) Gastropatía por AINE: Efectos adversos. *Farmacia Profesional*. 16(7):48-54
  27. Domínguez-Verano P. (2020) *Evaluación del Efecto del Extracto Etanólico de un Propóleo de México en un Modelo Experimental de Lesión Gástrica*. Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado de la base de datos de la Biblioteca UNAM.
  28. Duran Y., Karaboğa İ., Rüştü Polat F. Polat E., Fidanol Erboğa Z., Akif Ovalı M., Özlem Öztopuz R., Çelikkol A., Yılmaz A. (2020) Royal Jelly attenuates gastric mucosal injury in a rat etanol-induced gastric injury model. *Molecular Biology Reports*. Recuperado en <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05939-w>
  29. Estrada E., Hernández G.A., Gutiérrez M., Sandoval M. (2016-2017) Manual de apicultura: la montaña, la abeja y nuestros hermanos; un procesos autóctono y autosuficiente. *Misión de Guadalupe, núm 1*. Recuperado de [https://www.scout.org/sites/default/files/content\\_files/Manual%20Apicultura%202016.pdf](https://www.scout.org/sites/default/files/content_files/Manual%20Apicultura%202016.pdf)
  30. Estrada H., Gamboa M.M., Chaves C., Arias M.L. (2005) Evaluación de la actividad antimicrobiana de la miel de la abeja contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas aureginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus niger*. Evaluación de su carga microbiológica. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 55(2):1-7. Recuperado de la base de datos SCIELO.
  31. Eteraf-Oskouei T., Najafi M. (2013) Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 16:731-742, Recuperado de la base de datos NCBI.
  32. Fernandez-Garcia N., Navarro-Varela J.M., Martínez-Machado J.A. (2018) Caracterización de la miel de meliponas en ecosistemas periurbanos y agrícolas del consejo popular horquita. *Revista Científica Agroecosistemas*. 6(1):28-33. Recuperado de la base de datos de la Biblioteca UNAM,
  33. Figueiredo IST, Queiroz NMS, Osório CBH, Olinda TM, Benevides FT, Oliveira RSB, Alencar NM, Aragão KS, Gonçalves DO. (2012) Gastroprotective effect of royal jelly in a model of acute gastric lesion and over gastrointestinal motility. *Planta Med*, núm 78. de <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1321160>
  34. Filannino P., Di Cagno R., Vincentini O., Pinto D., Polo A., Maialetti F., Porrelli A., Gobbetti M. (2021) Nutrients Bioaccessibility and anti-inflammatory features of fermented bee pollen: a comprehensive investigation. *Frontiers in Microbiology*. Vol. 12. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.622091/full>
  35. Flores-Morales V., Hernández-Delgadillo G.P., Martínez-Fierro M.L. (2019) Evaluación farmacológica – química del propóleo de Juchipíla, Zacatecas. *Revista Latinoamericana de Química: Suplemento especial, México*. 47(1):97. Recuperado de la base de datos ResearchGate.
  36. Food and Drugs Administration (2020). *Infórmese acerca de los analgésicos para mascotas*. Consultado en <https://www.fda.gov/animal->

- veterinary/animal-health-literacy/informese-acerca-de-los-analgesicos-para-mascotas#digestivo
37. Franco, D. (2012) Jaleas y mermeladas. *Alimentos Argentinos*. 53:57.
  38. Ganfornina A. (2017) *El estrés y el sistema digestivo: Revisión bibliográfica*. Trabajo de fin de grado. Universidad de Sevilla, España.
  39. García-Morato C.F.B. (2019). *Respuestas comportamentales y fisiológicas en situaciones de estrés en el perro y el gato*. (Memoria para optar a doctorado). Facultad de Veterinaria, Universidad Autónoma de Barcelona.
  40. Geleiareal (2015) La jalea real en la historia. Consultado el 3 de febrero de 2022. Disponible en <https://www.geleiareal.com/es/geleia-real-na-historia/>
  41. Gharzouli K., Amira S., Gharzouli A., Khenouf S. (2002) Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture against ethanol-indomethacin-, and acidified aspirin-induced lesions in the rat. *Exp Toxic Pathol*. 54:217-221. Recuperado de la base de datos NCBI.
  42. Gómez L.F., Orozco S.P., Sergio A., Salas S. (2006). Helicobacteriosis canina y felina. *Veterinaria México*. 37(1):97-116. Recuperado de la base de datos Medigraphic.
  43. Habryka C., Socha R., Juszczak L. (2021) Effect of bee pollen addition on the polyphenol content, antioxidant activity and quality parameters of honey. *Antioxidants*. 10(810):1-15. Recuperado de la base de datos NCBI.
  44. Hammond E.N., Donkor E.S., Brown C.A. (2014) Biofilm formation of *Clostridium difficile* and susceptibility to Manuka honey. *BMC Complement Altern Med*. 14(1):329. Recuperado de la base de datos NCBI.
  45. Hernández C.A., Gallón G. (2004). Helicobácteres gástricos de perros y gatos: mínimo riesgo en salud público. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 17(3):267-273. Disponible en <file:///D:/Dialnet-HelicobacteresGastricosDePerrosYGatosMinimoRiesgoE-3241314.pdf>
  46. Hernández Camacho C. (2013) *Caracterización de la composición química y del efecto biológico de propóleos recolectados en diferentes apiarios y estaciones del año*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México.
  47. Hospital Veterinario del Mar (2019). *Intoxicación por etilenglicol*. Consultado en <https://veterinariadelmar.com/project/intoxicacion-por-etilenglicol/>
  48. Hussain-Burkhari M., Khalil J., Qamar Z., Zahid M., Ansari N., Manzoor I. (2011) Comparative Gastroprotective effects of natural honey, *Nigella sativa* and cimetidine against Acetylsalicylic Acid induced Gastric ulcer in albino rats. *Journal of the College of Physicians and Surgeons, Pakistán*. 21(3):151-156. Recuperado de la base de datos NCBI.
  49. INSST (2018). Ácido acético: Documentación toxicológica para la actualización del límite de exposición profesional del ácido acético. *Documentación Límites Exposición Profesional* 119. Consultado en <https://www.insst.es/documents/94886/431980/dlep+119+%c3%81cido+ac%c3%a9tico++a%c3%b1o+2018.pdf/1d5b5a9a-4438-4105-8b77-3e68196f2701?version=1.0&t=1551310408920>
  50. Janiak M.C., Pinto S.L., Duytschaever G., Carrigan M.A., Melin A.D. (2020). Genetic evidence of widespread variation in ethanol metabolism among mammals: revisiting the “myth” of natural intoxication. *The Royal Society*

- Publishing.* Disponible en <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsbl.2020.0070>
51. Juste I. (2017, 18 de octubre). ¿Pueden comer miel los perros? Conoce la respuesta aquí. *Un cómo.* Consultado en <https://www.google.com/amp/s/www.mundodeportivo.com/uncomo/animales/articulo/pueden-comer-miel-los-perros-conoce-la-respuesta-aqui-46913.html%3famp=1>
  52. Khalifa S.A.M., Elashal M.H., Yosri N., Du M., Musharraf S.G., Nahar L., Sarker S.D, Guo Z., Cao W., Zou X., Abd El-Wahed A.A., Xiao J., Omar H.A., Hegazy M.F., El-Seedi H.R. (2021) Bee Pollen: Current status and therapeutic potential. *Nutrients. Vol.13.* Recuperado de la base de datos MDPI
  53. Lugo O.Y., Alvarado C., Ramírez E.L. (2017) Inocuidad y trazabilidad en los alimentos mexicanos. (1° ed.) CONACYT. Jalisco, México. Recuperado de [https://ciatej.mx/files/divulgacion/divulgacion\\_5c9cee7713603.pdf](https://ciatej.mx/files/divulgacion/divulgacion_5c9cee7713603.pdf)
  54. Martín de Argila de Prados C., Boixeda de Miguel D. (2004) Úlcera péptica. *Rev. Esp. Enferm. Dig. Madrid. 96(1):81-82.* Recuperado de la base de datos SCIELO.
  55. Martínez M.A. (2016). *Revisión bibliográfica actualizada sobre el género Helicobacter en caninos y felinos.* (Trabajo de grado para optar al título profesional de Médico Veterinario). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
  56. *Medicamentos naturales para nuestros perros.* (2014, 9 Julio). Nuestro Perro. Consultado en <https://www.nuestroperro.es/blog/medicamentos-naturales-para-nuestros-perros/>
  57. Medina J., Peraza S., Casanova R., Akiko S., Silva O., Castro D., Otero W., Fierro W. (2013) Cáncer gástrico en una zona con alto potencial para la cultura apícola y su aplicación en la prevención de las lesiones gástricas premalignas y malignas. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología. 67(3):170-174.* Recuperado de la base de datos SCIELO.
  58. Mostafa R.E., El-Marasy S.A., Abdel-Jaleel G.A., Bakeer R.M. (2020) Protective effect of royal jelly against diclofenac-induced hepato-renal damage and gastrointestinal ulcerations in rats. *Heliyon núm. 6.* Recuperado de la base de datos NCBI.
  59. Mungsan N. (2018). Origen y diversidad de polen apícola. (trabajo de fin de grado). Universidad Complutense de Madrid.
  60. Muñoz Jáuregui A.M., Alvarado-Ortiz C., Blanco-Blasco T., Castañeda-Castañeda B., Ruiz-Quiroz J., Alvarado-Yarasca A. (2014) Determinación de compuestos fenólicos, flavonoides totales y capacidad antioxidante en mieles peruanas de diferentes fuentes florales. *Rev. Soc. Quim. Perú. 80(4):287-297.* Recuperado de la base de datos SCIELO.
  61. Muñoz L.C., Linares S.E., Narváez W. (2011). Propiedades del propóleo como aditivo natural funcional en la nutrición animal. *Biosalud. 10(2):101-111.* Recuperado de la base de datos SCIELO.
  62. Nasuti C., Gabbianelli R., Falcioni G., Cantalamessa F. (2006) Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from

- chestnut honey in rats. *Nutrition Research*. 26:130-137. Recuperado de la base de datos ResearchGate.
63. Oliveira A., Sousa J.C., Silva A.C., Melo L.D.R., Sillankorva S. (2018) Chestnut honey and bacteriophage application to control *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilms: evaluation in an ex vivo wound model. *Frontiers of Microbiology*. 9(1725):1-13. Recuperado de la base de datos NCBI.
64. Olofsson T.C., Alsterfjord M., Nilson B., Butler E., Vasquez A. (2014) *Lactobacillus apinorum* sp. nov., *Lactobacillus mellifer* sp. nov., *Lactobacillus mellis* sp. nov., *Lactobacillus melliventris* sp. nov., *Lactobacillus kimbladii* sp. nov., *Lactobacillus helsingborgensis* sp. nov. and *Lactobacillus kullabergensis* sp. nov., isolated from the honey stomach of the honeybee *Apis mellifera*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 64:3109-3119. Recuperado de la base de datos NCBI.
65. Onyeka I.P., Bako S.P., Suleiman M.M., Onyegbule F.A., Morikwe U.C., Onyeka-Ogbue C. (2020) Antiulcer effects of methanol extract of *Euphorbia hirta* and honey combination in rats. *BioMed Research International*. Vol. 2020. Recuperado de la base de datos NCBI.
66. Patel K.P., Patel S.K., Dixit S.K., Rathore R.S. (2018). Gastritis and peptic ulcer diseases in dogs: A review. *Int.J. Current.Microbiol. App.Sci*. 7(3):2475-2501. Recuperado de la base de datos Research Gate. Disponible en <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.703.288>
67. Pérez Torres B.X. (2013). Usos del propóleo en Medicina Veterinaria. *Ana Morín: Periodismo científico y temas de educación*. Consultado en <https://anamorin.wordpress.com/2013/06/25/usos-del-propoleo-en-medicina-veterinaria/>
68. Pérez-Pérez EM., Vit P., Rivas E., Sciortino R., Sosa A., Tejada D., Rodríguez-Malaver A.J. (2012) Antioxidant activity of four color fractions of bee pollen from Mérida, Venezuela. *Archivos Lationamericanos de Nutrición*. 62(4):375-380. Recuperado de la base de datos SCIELO.
69. Primon de Barros M., Barreto-Sousa J.P., Kenupp-Bastos J., Faloni de Andrade S. (2008) Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Sao Paulo, Brasil. Journal of Ethnopharmacology*. 110:567-571. Recuperado de la base de datos PubMed.
70. Ranneh Y., Akim A.M., Hamid H.A., Khazaai H., Fadel A., Zakaria Z.A., Albuja M., Abu-Bakar M.F. (2021) Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 21(30):1-17. Recuperado de la base de datos PubMed.
71. Roder J.D. (2002). *Manual de Toxicología Veterinaria*. Editorial Multimédica. Barcelona, España. Pp. 311. Consultado en [http://www.rednacionaldeveterinarias.com.uy/articulos/farmacologia%E2%80%8FManual\\_de\\_toxicolog\\_a\\_veterinaria.pdf](http://www.rednacionaldeveterinarias.com.uy/articulos/farmacologia%E2%80%8FManual_de_toxicolog_a_veterinaria.pdf)
72. Rodríguez-Pérez B., Canales-Martínez M.M., Penieres-Carrillo J.G., Cruz-Sánchez T.A. (2020) Composición química, propiedades antioxidantes y actividad antimicrobiana de propóleos mexicanos. *Acta Universitaria*, Vol.30. 30(1):1-29. Recuperado de la base de datos SCIELO.

73. Roldan-Rodríguez A. E., Vega-Quispe E.J., Silva-Ocas I., Lemus-Arteaga K.E., Gonzales-Saldaña J.G. (2016) Efecto gastroprotector de la miel de abejas en ratas Holtzman con úlceras gástricas inducidas por Piroxicam. *Revista Gastroenterológica de Perú*. 36(3):219-224. Recuperado de la base de datos SCIELO.
74. Ruiz-Hurtado P.A., Garduño-Siciliano L., Canales-Martinez M.M., Rodríguez-Monroy M.A. (2019) Evaluación del efecto gastroprotector de un propóleo de Chihuahua en un modelo murino. *Revista Latinoamericana de Química: Suplemento especial, México*. 47(1):68-69. Recuperado de la base de datos de la Biblioteca UNAM.
75. SADER (2012) Manual básico de Apicultura. Recuperado de <http://publico.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?IdDocumento=21454&IdUrl=83336>
76. Salatino A. Fernandez-Silva C.C., Righi A.A., Salatino M.L. (2011) Propolis research and the chemistry of plants products. *Nat Prod Rep*. 28(5):925-936. Recuperado de la base de datos NCBI.
77. San José-Rodríguez J.C., San José de León M. (2015) La miel como antibiótico tópico en las úlceras por presión. *Medicina naturista*. 9(2):33-41. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5171317>
78. Sarfraz A., Nor-Hayati O. (2013) Honey as a potential natural anticancer agent: a review of its mechanisms. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Vol. 2013. Pp.1-8 Recuperado de <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/829070/>
79. Scarabino J.C. (2015) Valorización de productos elaborados en la industria apícola en Santa Fe, República Argentina. *Pensamiento y Gestión; Universidad del Norte* 39(1):52-66. Recuperado de la base de datos SCIELO.
80. Schencke C., Vásquez B., Sandoval C., Del Sol M. (2016) El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. *Int. J. Morphol*. 34(1):385-395. Recuperado de la base de datos SCIELO.
81. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo rural, Pesca y Alimentación (2017) *Propóleos, producción y especificaciones para su procesamiento (NOM-003-SAG/GAN-2017)*. Disponible en [https://normateca.agricultura.gob.mx/sites/default/files/normateca/Documentos/norma\\_oficial\\_mexicana\\_nom\\_003\\_sag\\_gan\\_2017\\_propoleos\\_produccion\\_y\\_especificaciones\\_para\\_su\\_procesamiento.pdf](https://normateca.agricultura.gob.mx/sites/default/files/normateca/Documentos/norma_oficial_mexicana_nom_003_sag_gan_2017_propoleos_produccion_y_especificaciones_para_su_procesamiento.pdf)
82. Secretaría de Economía. (2004). *Productos alimenticios no industrializados para consumo humano –jalea real- especificaciones y métodos de prueba. (NMX-FF-104-SCFI-2004)*. Disponible en [https://caisatech.net/uploads/xxi\\_2\\_mxd\\_c107\\_nmx-ff-104-scfi-2004\\_r0\\_20jul2004.pdf](https://caisatech.net/uploads/xxi_2_mxd_c107_nmx-ff-104-scfi-2004_r0_20jul2004.pdf)
83. Secretaría de Gobernación (2018) *Producción de miel y especificaciones. (NOM-004-SAG/GAN-2018)*. Disponible en [https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5592435&fecha=29/04/2020](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5592435&fecha=29/04/2020)
84. Serafim C., Araruna M.E., Junior E.A., Diniz M., Hiruma-Lima C., Batista L. (2020) A review of the role of flavonoides in peptic ulcer (2010-2020). *Molecules* 25(1):5341. Recuperado de la base de datos NCBI.



85. Sforcin J.M., Bankova V. (2011) Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J Ethnopharmacol.* 133(2):253-60. Recuperado de la base de datos PubMed.
86. Sofiabadi M., Samiee-Rad F. (2020) Royal jelly accelerates healing of acetate induced gastric ulcers in male rats. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench.* 13(1):14-22. Recuperado de la base de datos NCBI.
87. Sorrondegui M.C., López de Varona Y., Carcassés-Vera A. (2012). Empleo de probióticos en los animales. *Sitio Argentino de Producción Animal.* Consultado el 7 de marzo del 2022. Disponible en [https://www.academia.edu/35983535/empleo\\_de\\_probi%C3%93ticos\\_en\\_los\\_animales](https://www.academia.edu/35983535/empleo_de_probi%C3%93ticos_en_los_animales)
88. Sun L.P., Shi F.F., Zhang W.W., Zhang Z.H., Wang K. (2020) Antioxidant and Anti-Inflammatory activities of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) honey extract. *Foods.* 9(1039):1-16. Recuperado de la base de datos PubMed.
89. Tajabadi N., Mardan M., Saari N., Mustafa S., Bahreini R., Abdul-Manap M.Y. (2013) Identification of *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pentosus* and *Lactobacillus fermentum* from honey stomach of honeybee. *Brazilian Journal of Microbiology.* 44(3):717-722. Recuperado de la base de datos NCBI.
90. Valadez R., Blanco A., Pérez G., Rodríguez B. (2004) Retomando la Apicultura del México Antiguo. *Imagen Veterinaria* 4(2):4-15. Recuperado de la base de datos de la Biblioteca UNAM.
91. Valentín S.I., Domínguez P., Canales M.M., Rodríguez M.A. (2019) Efecto del propóleo de Mexicali, B.C. en un modelo de úlceras gástricas. *Revista Latinoamericana de Química: Suplemento especial, México. Vol.47, pag.103.* Recuperado de la base de datos de la Biblioteca UNAM.
92. Valsecia M.E., Malgor L.A. (2019). Farmacología médica. Volumen 4: Farmacología de la hematopoyesis, farmacología gástrica, farmacología del dolor: AINES y opioides, anestésicos locales y generales, y bloqueadores neuromusculares. *Capítulo 7: Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).* Consultado en [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7\\_aines.pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf)
93. Venéreo J.R.G. (2002) Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev. Cubana Med Milit.* 31(2):126-133. Recuperado de la base de datos SCIELO.
94. Villanueva M., González M., Fernández H., Wilson M., Manquián N., Otth C., Otth L. (2015) Actividad antibacteriana in vitro de propóleos chilenos sobre *Helicobacter pylori*. *Revista Chilena de Infectología.* 32(5):536-539. Recuperado de la base de datos SCIELO.
95. Yilmaz N., Nisbet O., Nisbet C., Ceylan G., Hosgor F., Dede O.D. (2009) Biochemical evaluation of the therapeutic effectiveness of honey in oral mucosal ulcers. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 9(4):290-295. Recuperado de la base de datos NCBI.
96. Zeinsteger P. (2019). Capítulo 4. Alcoholes y ésteres del glicol. En García y Santos C., Sosa S., Ingold A.J. (Ed) *Abordaje terapéutico de las intoxicaciones en pequeños animales.* (pp. 37 – 55) Gráfica IN-Multimédica.