

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

Autores Judith Medina,¹ Simón Peraza,³ Raúl Casanova,² Shimizu Akiko,³ Olga Silva,³ Denny Castro,³ William Otero,⁴ Walter Fierro⁵

Afiliaciones ¹Fundación Ambientalista El Duende, Táchira, Venezuela. ²Universidad Nacional Experimental del Táchira (UNET), Táchira, Venezuela. ³Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr Luis Anderson", Táchira, Venezuela. ⁴Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Medicina Interna-Gastroenterología, Bogotá, Colombia. ⁵Cátedra de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de la República del Uruguay, Montevideo, Uruguay.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(3):170-174. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Simon Peraza. Médico Gastroenterólogo. Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr Luis Anderson".

Correo-e: sidape@gmail.com

Resumen

El cáncer gástrico es la principal causa de muerte por cáncer del estado Táchira - Venezuela. Con una particular elevada tasa de mortalidad en los estados andinos. Los esfuerzos realizados en la detección temprana basados en estudios radiológicos y endoscópicos no han permitido cubrir gran parte de la población. La identificación de lesiones pre malignas y cáncer asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* han obligado al desarrollo de proyectos epidemiológicos de prevención primaria que tiendan a incidir sobre estilos de vida y factores dietéticos. La erradicación de *H. pylori* con el uso de terapia antimicrobiana convencional ha dado resultados controvertidos en diferentes latitudes, con los mismos esquemas terapéuticos. La capacidad antimicrobiana de diferentes tipos de propóleos ante el *H. pylori*, ya ha sido evaluada, siendo el principal responsable los flavonoides: pinocembrina, galangina y crisina. La alta prevalencia de *H. pylori* en la Aldea Potrero de las Casas, Táchira, Venezuela, aunado al potencial y cultura apícola de la zona promueven estudios de intervención con productos de la colmena que son accesibles y de bajo costo.

Palabras clave: Cáncer Gástrico, *Helicobacter pylori*, Propóleos, Abejas, Apicultura.

GASTRIC CANCER IN AN AREA OF HIGH POTENTIAL FOR BEEKEEPING CULTURE AND ITS APPLICATION IN THE PREVENTION OF PREMALIGNANT AND MALIGNANT GASTRIC LESION

Summary

Gastric Cancer is the leading cause of cancer death in Táchira State - Venezuela with a high mortality rate especially in the Andean States. Efforts at early gastric cancer detection based on radiological and endoscopic studies have failed to cover all the population. The identification of premalignant gastric lesion and gastric cancer associated with *Helicobacter Pylori* infection have led to the development of epidemiological primary prevention projects that led to influence on dietary and life style factors. *Helicobacter Pylori* eradication using conventional therapy has been controversial results in different latitudes with the same therapeutic regimens.

The antimicrobial activity of different types of propolis against *Helicobacter Pylori* has been evaluated, the main responsibility are flavonoids, pinocembrin, galactin and chrysin.

The high prevalence of *Helicobacter Pylori* in the village of Potrero de las Casas, Táchira Venezuela together with the potential of the area in the bee culture induce to think about to promote intervention studies with bee products that are accessible and low cost.

Key words: Gastric Cancer, *Helicobacter Pylori*, Propolis, Bee, Beekeeping.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es la segunda causa de muerte por cáncer (CA) en el mundo, luego de CA de pulmón, seguido por CA del hígado y el CA de colon, según informó, la Agencia Internacional para Investigación sobre el Cáncer en el 2002.

En Venezuela, el CG es la primera causa de mortalidad por tumores malignos en los órganos digestivos con un 37%. Seguido por tumores hepatobiliares 33,5% y el CA del colon en 23%.¹

A pesar de los esfuerzos en la detección temprana del cáncer gástrico, aún no se logra una disminución de la mortalidad de manera significativa, en este sentido, se realizan ensayos para implementar programas que conduzcan a la prevención primaria de este flagelo.

Es conocido por todos la implicación del *H. pylori* en la génesis del cáncer gástrico, considerado carcinógeno tipo I.² Por esto, los proyectos de intervención, están orientados hacia la erradicación de esta bacteria.

Los tratamientos actuales consisten en la utilización de uno o más medicamentos, costosos, de eficacia limitada y no exenta de efectos secundarios. Este es un espacio valioso para evaluar la capacidad antimicrobiana del propóleo ante el *H. pylori*, así como, sus propiedades citotóxicas, inmunoestimulantes y antioxidantes.

Es propicio entonces, promover el uso de los productos de la colmena, ya que han mostrado ser eficaces y de bajo costo en el tratamiento por *H. pylori*.

Helicobacter pylori, cáncer gástrico y lesiones premalignas

La metaplasia intestinal (MI), y la infección por *H. pylori*, han sido relacionadas con la carcinogénesis gástrica. En un estudio de 800 personas que acudieron a la pesquisa masiva de cáncer gástrico, 259 tenían diagnóstico histológico de MI (32,4%); 52,1% presentaban MI tipo I, 19,3% tipo II y 28,8 % tipo III. Se demostró *H. pylori* en el 94,6% de los casos. Se encontró una mayor cantidad de bacterias en la MI tipo I con respecto a la tipo III, pero sin significancia estadística.³ Esto pone en evidencia la relación que existe entre la infección por *H. pylori*, la respuesta inflamatoria y los cambios metaplásicos que conducen a la aparición de lesiones neoplásicas.

En el año 2005, se realiza un estudio, cuyo objetivo fue evaluar retrospectivamente la evolución de la MI tipo III y la displasia gástrica a través del tiempo. En total fueron incluidos 138 pacientes portadores de MI tipo III y/o displasia. Los pacientes habían sido seguidos en promedio durante: 3.8 años (rango: 5 meses a 9 años). 50 pacientes tenían MI tipo III (36.2%), 17 (12.3%) tenían displasia y 71 (51.1%) presentaron ambos tipos de lesiones. Se observó progresión de las lesiones en el 19.8% de las MI III y en el 4.5% de las displasias a carcinoma gástrico.⁴

En biopsias gástricas de 1477 participantes de un estudio de quimioprevención para cáncer gástrico, se evidenció presencia de *H. pylori* en 94% de los participantes con gastritis crónica, 49% de los casos con gastritis crónica atrofíca, 34% de los casos con MI y 6.5% de las displasias. Este artículo pone en evidencia el factor etiológico del *H. pylori* en las lesiones pre malignas de la mucosa gástrica.⁵

En otro estudio de 265 biopsias gástricas endoscópicas. Se estableció la presencia de *H. pylori* en relación con los diferen-

tes diagnósticos histológicos y la localización de las biopsias de estómago en áreas de metaplasia intestinal y en zonas de displasia.⁶

Terapia convencional anti *Helicobacter pylori*. Evidencias

Se han ensayado varios esquemas de tratamiento para la erradicación de esta bacteria, que van desde monoterapia hasta la combinación de medicamentos que incluyen bismuto, inhibidores de la bomba de protones y antibióticos como claritromicina, metronidazol, tetraciclina y amoxicilina. La aparición de cepas resistentes a los antibióticos usados comúnmente en el tratamiento constituye una de las principales causas de falla en la erradicación de *H. pylori*. Por otra parte las reinfecciones frecuentes relacionadas con factores higiénicos, ambientales y probablemente socioeconómicos, han hecho que la erradicación de esta bacteria sea difícil en los países en vías de desarrollo y sobre todo en las comunidades afectadas con problemas en el suministro de agua potable, por otra parte, es conocido que los cambios estacionales en periodos de lluvias condicionan la aparición de infecciones en ciertos periodos del año.⁷

Estudios realizados en el país describen un alto nivel de resistencia a metronidazol, 67%, que coincide con lo descrito en otros países en desarrollo. En otros países se describe resistencia a claritromicina: Japón 10%, Nigeria 13%, Italia 8-10%, México 24%, Francia 11%. Y recientemente, en el mundo han aparecido publicaciones donde se reporta resistencia a la amoxicilina.^{8,9,10,11} En un estudio a doble ciego randomizado y controlado, se evaluó la eficacia de subcitrate de bismuto coloidal y amoxicilina en 220 pacientes después de 2 semanas de tratamiento y solo se pudo encontrar una tasa de erradicación del 6,5%. Esto sugiere la necesidad de realizar prevención primaria en poblaciones con alto riesgo para cáncer gástrico dada a la dificultad para realizar una erradicación efectiva, no solo por la resistencia bacteriana, sino las condiciones económicas y la disponibilidad de estas personas a tratamientos largos y costosos además de una alta tasa de infección.¹²

Los fracasos terapéuticos en la infección por *Helicobacter Pylori* en diferentes estudios están entre el 10 y 20%. En pacientes en los cuales persiste la infección se ha utilizado terapia cuádruple con Furazolidona, Omeprazol, Tetraciclina y Amoxicilina con esquemas de 10 días logrando éxito en la terapia de rescate.¹³ Otros trabajos preconizan la terapia cuádruple en zonas con alta resistencia al Metronidazol.^{14,15} No obstante otros estudios de Piñero y col establecen que el tratamiento con subcitrate de bismuto, metronidazol y amoxicilina o con omeprazol son efectivos en el tratamiento de la úlcera duodenal y a su vez establecen que la erradicación del *H. Pylori* es necesaria para la cura de la enfermedad úlcero péptica.^{16,17} En el IV Consenso Maastricht en Florencia se recomendó que la claritromicina no se utilizara cuando la resistencia a la misma fuera "alta" (mayor al 20%), en cambio, se podría utilizar cuando la resistencia fuera "baja" (menor del 20%).¹⁸ Teniendo en cuenta la gran dificultad que existe en la actualidad para erradicar el *H. pylori*, es necesario empezar a investigar otras estrategias no solamente utilizando antimicrobianos. Al respecto existe evidencia del efecto anti *Helicobacter pylori* de diferentes propóleos como se describe a continuación.

El Propóleo

El propóleo es producto vegetal recolectado por las abejas, *Apis mellifera*, de las sustancias resinosas exudadas en las yemas y cortezas de algunas plantas, posteriormente procesado con sus mandíbulas. Dependiendo de la zona de vida de donde proviene, el propóleo es diferente en su composición química, consistencia, así como su color, por lo tanto la composición del mismo variará según la flora del lugar.¹⁹

Se ha reportado que la composición química básicamente es de un 50-55% de resinas y bálsamos, 30-40% de cera de abeja, 5-10% de aceites esenciales o volátiles, 5% de polen y 5% de materiales diversos (orgánicos y minerales).^{20,21} La fracción resina, es de gran interés por haberse encontrado en ella compuestos tipo fenólico con intensa actividad biológica que explica las propiedades del propóleo.^{22,23}

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que protegen al organismo del daño producido por agentes oxidantes. El organismo humano no puede producir estas sustancias químicas protectoras, por lo que deben obtenerse mediante la alimentación o en forma de suplementos.²⁴

Los flavonoides contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer.²⁵

El propóleo dada su composición química, tiene actividad antiinflamatoria, antimicrobiana, anestésica e inmuoestimulante.²⁶

Un estudio realizado en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford, publicado en *Microbiologie Research*, informa que el ácido cinámico y algunos flavonoides desactivan la energía de la membrana citoplasmática, inhibiendo la motilidad bacteriana, haciéndola más vulnerable al ataque del sistema inmunológico y potenciando la acción de los antibióticos.²⁷

Se ha determinado que el propóleo desorganiza el citoplasma, la membrana citoplasmática y la pared celular causando bacteriolisis parcial e inhibiendo la síntesis proteica.²⁸ Esto ha sido confirmado en varios estudios que evidencian la actividad antibacteriana del propóleo frente a una serie de microorganismos Gram positivos, pero sólo limitada actividad contra bacilos Gram negativos.²⁹

Propóleo y *Helicobacter pylori*

Varias investigaciones han evaluado, la capacidad antimicrobiana de diferentes propóleos ante el *Helicobacter pylori*, tal es el caso del Instituto de Investigación Zenyaku Kogyo en Japón. Una muestra de origen argentino demostró poseer la mayor capacidad ante esta bacteria, siendo el principal responsable los flavonoides: pinocembrina en primer lugar y luego la galangina y la crisina.³⁰ Se ha valorado también, su efecto en combinación con claritomicina, evidenciando una acción sinérgica o aditiva en la inhibición del *Helicobacter pylori*.³¹ De la misma manera, la actividad hepatoprotectora, e inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) de algunos propóleos de origen brasileño.³²

En 1996 fue publicado un trabajo elaborado en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Oxford, los autores

atribuyen la acción cicatrizante y antiinflamatoria del propóleo a un éster del ácido cafeico (CAPE), el ácido cafeico y a la queratina. Actuando a nivel de los macrófagos suprime la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Empleando modelos "in vivo" e "in vitro" constataron que el propóleo suprime la vía de la lipooxigenasa del ácido araquidónico.³³

Numerosos grupos de investigadores en el mundo vienen publicando trabajos que sugieren que componentes del propóleo como el CAPE ejercen su efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de RL y en el nivel de transcripción a través de la supresión del factor kappaB, y por inhibir directamente la actividad catalítica de la óxido nítrico sintetasa inducible.³⁴ Por otra parte, el CAPE induce la apoptosis en cáncer de mama humano, pero no en células normales. Y atenúa el proceso de aterosclerosis, esto puede ser atribuido a la inhibición directa de NF-kB en la lesión y la reducción del estrés oxidativo sistémico.³⁵ Ese mismo año, en Irlanda, se diseñó un estudio para evaluar el efecto del CAPE sobre *Helicobacter*, los cuales pueden proporcionar nuevas perspectivas en la lucha contra el cáncer gástrico.³⁶

En un estudio realizado en Brasil, 18 pacientes cuyos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori* fue confirmado por histología, test de Ureasa y Test del Aliento con carbono 13. Estos pacientes recibieron 20 gotas de una preparación alcohólica de propóleo verde brasileño tres veces al día por 7 días. Se estableció que solo se logró una respuesta parcial y que se deberían realizar estudios con mayor dosis o tiempo de administración más prolongado.³⁷

Si bien el efecto del propóleo sobre *H. pylori*, tanto in vitro como in vivo ha sido satisfactorio, investigaciones microbiológicas, farmacológicas y clínicas que se complementen, son necesarias. Hasta la fecha, en Venezuela no existen estudios clínicos que evidencien resultados satisfactorias para controlar *H. pylori* con propóleos.

Propuesta

El Estado Táchira se ubica al occidente y suroeste de Venezuela, en la región de Los Andes. En esta región se encuentran los principales asentamientos urbanos del estado, el clima es templado de altura, en la mayor parte de la región y de páramo de altura, en las elevaciones superiores a los 3.000 msnm.

Lobatera es uno de los veintinueve municipios que conforman el Estado Táchira, la "tierra de nuestra heredad", según el significado de las raíces chibchas que conforman la palabra aborígen Táchira. A 1800 msnm, se encuentra la Aldea Potrero de las Casas, la cual cuenta con una población de 557 habitantes. Su principal actividad económica, consiste en el cultivo de algunas hortalizas, flores y pequeños rebaños para la producción de leche y carne, generando dichas actividades una economía de subsistencia.

Desde el año 2007, la apicultura, ha venido utilizándose como herramienta terapéutica en la aldea. Un grupo de niños, con dificultades para el aprendizaje y dificultades para la adaptación, es motivado a investigar sobre el tema apícola a través de sus abuelos. A lo largo de un año, organizan jornadas de saneamiento ambiental, establecen viveros agroecológicos y reciben formación básica teórica en apicultura. Su rendimiento académico mejora significativamente y su rol frente a sus compañeros de aula también, siendo en este momento líderes de los proyectos ambientalistas de la escuela.³⁸ En el año 2010, dado el impacto

que la cultura apícola ha cobrado en las expectativas de vida y la noción de conciencia ambiental del niño de la aldea, se realizan jornadas de reforestación de nacientes de la aldea. Y desde septiembre de ese año, hasta noviembre de 2011, se han sembrado más de 5700 árboles, todos, especies melíferas.³⁹

El Laboratorio de Investigaciones Apícolas de la UNET, realiza estudios preliminares para caracterizar las propiedades físico-químicas de muestras de propóleos colectados por colonias de abejas melíferas en diferentes áreas geográficas del estado Táchira, detectándose que existen diferencias entre los propóleos analizados de las diferentes áreas, los valores relativos de resina oscilaron entre 59,98 y 71,43% y los valores absolutos de flavonoides fueron altamente positivos, estos datos aún no han sido publicados. Se utiliza la Norma Rusa, estandarización para propóleos frescos RST – RSFSR – 317 – 77.⁴⁰

Conclusión

El Cáncer gástrico sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en Venezuela. El propóleos ha mostrado en diversos estudios, tanto in vivo, como in vitro, ejercer acción anti *Helicobacter pylori*, agente carcinogénico tipo I para CG.

La patología gastrointestinal es la primera causa de morbimortalidad de la población de la aldea Potrero de las Casas, estado Táchira, Venezuela, según el censo poblacional de esa comunidad. Dado el impacto que la cultura apícola ha tenido en esa comunidad, vale la pena plantearse, si los productos de la colmena, como es el caso de propóleos, pueda ser una alternativa efectiva y de bajo costo para sus habitantes.

En Venezuela se hace difícil el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* y más aún el de rescate sobre todo en la población rural y de bajos ingresos, en tal sentido si la utilización de los productos de la colmena son accesibles y forman parte de la dieta de una población y a su vez dichos productos tienen un efecto protector contra la infección por *Helicobacter pylori*, se podría considerar que el propóleos y la miel consumidos en edades tempranas de la vida, serían unos elementos importantes, no solo como parte del arsenal terapéutico sino como posible factor de prevención de dicha infección, de ser así las poblaciones afectadas cuyo poder adquisitivo está restringido se beneficiarían de un tratamiento de bajo costo e inocuo.

Referencias bibliográficas

1. Parra J, Hernández R, Gil A y et al. Cáncer gástrico, primera reunión de consenso agosto 2006. Rev. venez. oncol. mayo 2007, vol.19, no.2, p.166-190. ISSN 0798-0582.
2. IARC (1994). Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 61:1-241. PMID:7715068
3. Peraza S, Vivas J, López G, Carrillo E, Oliver W, Andrade O, Castro D, Cano E, Sánchez V [Inflammatory response associated with *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa with intestinal metaplasia in a population in high risk for gastric cancer] G E N. 1995 Jan-Mar;49(1):55-63.
4. Silva O, Márquez R, Castro D, Vivas J, Miranda M, Peraza S, López G, Martín P. Evolución a largo plazo de la metaplasia intestinal tipo III y la displasia gástrica en una zona de alto riesgo para cáncer gástrico. GEN: 59(1):7-14 ene-mar.2005.

5. Muñoz N, Kato I, Peraza S, Lopez G, Carrillo E, Ramirez H, Vivas J, Castro D, Sanchez V, Andrade O, Buiatti E, Oliver W. Prevalence of precancerous lesions of the stomach in Venezuela. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Jan;5(1):41-6.
6. Peraza S, Castro D, Oliver WE, Cano E, Sánchez V, Andrade O, Vivas J. Histologic study of *Helicobacter pylori* in 265 consecutive gastric biopsies. GEN.1991 Jul-Sep;45(3):163-6.
7. Domínguez-Bello MG, Beker B, Guelrud M, Vivas J, Peraza S, Pérez ME, Pericchi LR Short report: socioeconomic and seasonal variations of *Helicobacter pylori* infection in patients in Venezuela. Am J Trop Med Hyg. 2002 Jan;66(1):49-51.
8. Urrestarazu, M, Serrano, Pinero, et al. Susceptibilidad de *Helicobacter pylori* a los antimicrobianos. Rev. Soc. Ven. Microbiol., ene. 2003, vol.23, no.1, p.14-15. ISSN 1315-2556.
9. Gotoh A, KawaKami Y, Akahane T, et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates against agents commonly administered for eradication therapy and the efficacy of chemotherapy. Microbiol Immunol 1997;41:7-12.
10. Mégraud F, Doermann HP. Clinical relevance of resistant strains of *Helicobacter pylori*: a review of current data. Gut 1998; 43:S61-65.
11. Al-Qurashi AR, El-Morsy F, Al-Quorain AA. Evolution of metronidazole and tetracycline susceptibility pattern in *Helicobacter pylori* at a hospital in Saudi Arabia. Int J Antimicrob Agents 2001;17:233-236.
12. Buiatti E, Muñoz N, Vivas J, Cano E, Peraza S, Carillo E, Castro D, Sanchez V, Andrade O, Benz M, et al. Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. Cancer Causes Control. 1994 May;5(3):249-54.
13. Gutierrez O, Cardona H, Otero W, et al. Furazolidone based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 2000;118 8:A1288(A5687).
14. Terapia Cuadruple con Furazolidona como tratamiento de rescate para la infección de *Helicobacter Pylori*. Rev Coloma Gastroenterol 18 (4) 2003.
15. Otero W Gutierrez O. Angel LA. A quadruple therapy for *Helicobacter Pylori* in a Region with high Metronidazole Resistance. Gastroenterology 1998;14, g 1029.
16. Piñero R, Pacheco M, Urrestarazu M, Serrano N, Olavarría R, Poleo JR. [*Helicobacter pylori* eradication heals the duodenal ulcer. Randomized, simple, and controlled study with omeprazole]. GEN. 1995 Apr-Jun;49(2):111-5.
17. Piñero R, Poleo J, Urrestarazu M, Serrano N, Olavarría R. Changes in the natural history of peptic ulcer after *Helicobacter pylori* eradication. Randomized, double-blind, placebo controlled trial. Follow-up of 44 months. GEN. 1995 Jan-Mar;49(1):50-4.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-64.
19. Bedascarrasbure, E; Maldonado, L; Álvarez, A. El Propóleos: un valioso producto de la colmena. Horizonte Agroalimentario - Publicación de Difusión Técnica de la Estación Experimental Famaillá "Roberto Fernández de Ullivarri" del INTA.2001;5.
20. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie. 1995;26:83-99.
21. Greenaway W. The composition and plant origins of propolis: A report work at Oxford. Bee World 1991;3:107-18.
22. Bedascarrasbure E, Maldonado L, Fierro Walter, Álvarez A. Propóleos; caracterización y normatización de propóleos argenti-

- nos composición y propiedades. Tucuman. AR Ediciones Magna p9–pp 215 cap 3 2006;64-83.
23. Bedascarrasbure E, Maldonado L, Álvarez A, Rodríguez E. Contenido de fenoles y flavonoides del propoleos Argentino. Acta Farm. Bonerense. 2004;(3):369-72.
 24. S. Martínez-Flórez J, González-Gallego JM, Culebras* y M.ª J. Tuñón. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. 2002;(6):271-278.
 25. Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N. The effects of quercitin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. FEBS Lett, 1990;260:10-13.
 26. Boyanova L, Derejian S, Koumanova R, Katsarov N, Gergova G, Mitov I, Nikolov R, Krastev Z. Inhibition of *Helicobacter pylori* growth in vitro by Bulgarian propolis: preliminary report. Journal Medical Microbiology. 2003 May;52(Pt 5):417-9.
 27. Mirzoeva OK, Grishanin RN, Calder PC. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. Microbiol. Res 1997;152(3):239-46.
 28. Takaisi-Kikuni NB, Schilcher H. Electron microscopic and microcalorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance. Planta Medica. 1994;60(3):222-7.
 29. Grange, J; Davey, R. Antibacterial properties of propolis (bee glue). Journal of the Royal Society of Medicine. March 1990. Volume 83. 159-160.
 30. Yamamoto T. Present state of basic studies on propolis in Japan. Proceeding of the International Conference on: Bee Products: properties, applications and Apitherapy; 1996 May 26-30; Tel- Aviv, Israel.
 31. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli MA, Di Campi E, Procopio F, Grande R, Marzio L, Alonzo V. Effects of combining extracts from propolis or Zingiber officinale with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. Pharmaco-Biological Department, Section of Microbiology, University of Messina, Messina, Italy. Phytother Res. 2006 Mar;20(3):187-90.
 32. Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. Department of Natural Products Chemistry, Institute of Natural Medicine, To-yama Medical and Pharmaceutical University, Japan Phytomedicine. 2001 Jan;8(1):16-23.
 33. Mirzoeva O, Calder P. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1996;55 (6):441-9.
 34. Ilhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M, Oztas E. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. Free Radic Biol Med. 2004 Aug 1;37(3):386-94.
 35. Keiichi Hishikawa, Toshio Nakaki and Toshiro Fujita. Oral Flavonoid Supplementation Attenuates Atherosclerosis Development in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2005; 25;442-446.
 36. Mohamed MM Abdel-Latif, Henry J Windle, Basma S El Homasany, Kamal Sabra, Dermot Kelleher. Caffeic acid phenethyl ester modulates *Helicobacter pylori*-induced nuclear factor-kappa B and activator protein-1 expression in gastric epithelial cells. British Journal of Pharmacology 2005;146:1139-1147.
 37. Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, Paula e Silva CM Sanches BS de Castro, FJ Moretzsohn, LD Vieira, WL Trindade OR Brazilian green propolis on *Helicobacter pylori* infection. a pilot clinical study *Helicobacter* 2007 Oct;12(5):572-4.
 38. Medina Judith, Escalante Samuel. Producción Apícola como herramienta de protección ambiental y desarrollo comunitario impulsado por los niños y mujeres de las aldeas del municipio Lobarera del estado Táchira, Venezuela. Memorias del IX Congreso Iberoamericano de Apicultura. Chile 2008.
 39. Medina Judith. Impacto de la cultura apícola en las expectativas de vida y la noción de conciencia ambiental de los niños de la escuela de la aldea Potrero de las Casas, municipio Lobarera, estado Táchira, Venezuela. Memorias del 42º Congreso Internacional de Apicultura. APIMONDIA 2011 Buenos Aires, Argentina.
 40. Crea, Pedro (1993) El propóleos en la Salud - Sección II, pág.56. En: Propóleos y Demás Productos. Editorial: Continente. I.S.B.N: 950754013X. 160 pág