
PROPIEDADES DEL PROPÓLEO COMO ADITIVO NATURAL FUNCIONAL EN LA NUTRICIÓN ANIMAL

Luis Carlos Muñoz Rodríguez¹
Sergio Eduardo Linares Villalba²
William Narváez Solarte³

RESUMEN

El propolis es una resina cerosa de composición compleja y consistencia viscosa, que usado en la alimentación de animales, favorece el incremento de peso y masa muscular, mediante la estimulación de la ingesta alimenticia. En cabras estimula la producción de sólidos totales, grasa y proteína en la leche; resultando benéfico también en bovinos, pollos, porcinos, tilapias y trucha arco iris. El propóleo al ser evaluado en diferentes especies animales, ha demostrado poseer propiedades inmunoestimulantes, antioxidantes, antibacteriales, antitumorales y antivirales. Estas características hacen del propóleo una sustancia importante, que puede ser incluida en la dieta de los animales para fortalecer su sistema inmunológico, por su resistencia a enfermedades y ayudan a mejorar el rendimiento productivo, características que lo clasifican como aditivo natural funcional.

Palabras clave: alimento, antioxidante, flavonoide, polifenol, salud.

PROPOLIS PROPERTIES AS FUNCTIONAL NATURAL ADDITIVE ON ANIMAL NUTRITION

ABSTRACT

Propolis is a waxy resin of a complex composition and a viscose consistency, that used in animal feeding, favors weight increase and muscle mass gain, by stimulation of food intake. In goats it stimulates production of total solid, fat and milk proteins. It also shows beneficial results in bovines, broilers, pigs, tilapia and rainbow trout. Propolis, when evaluated in different animal species, has shown to have immunostimulatory, antioxidant, antibacterial, antiviral and antitumor properties. These characteristics make of propolis an important substance that can be included in the animal diet in order to strengthen their immune system, because of its resistance to disease and because they help improve production efficiency, characteristics that classify it as a functional natural additive.

Key words: food, antioxidant, flavonoids, polyphenols, health.

¹ Médico Veterinario Zootecnista, Universidad de Caldas. Email: luisca1302@hotmail.com.

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas. Email: sergio.linares@ucaldas.edu.co.

³ Hospital Veterinario, Universidad de Caldas. Email: wnarvaez@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

La producción animal se fundamenta en los principios de la salud pública y bienestar animal, con la oferta al consumidor de alimentos seguros sanitariamente, no agresivos con el medio ambiente y compatibles con las buenas prácticas de manejo animal y bienestar del mismo (1).

En la época contemporánea el consumidor posee una mayor consciencia de la importancia que tienen la nutrición y composición de la dieta en la preservación de la salud, prevención de enfermedades y el normal crecimiento de los niños y adolescentes; condición que lo lleva a exigir cada día más, productos alimenticios saludables con características específicas que implican mayor calidad, expresada ésta, en términos de valor nutritivo, inocuidad y efecto funcional, en otras palabras, productos que además de nutrir y ofrecer energía al organismo favorezcan el estado inmunológico y productivo del animal, otorgándole mayor capacidad para resistir el ataque de gérmenes patógenos (2).

Entre los aditivos naturales funcionales se encuentran los ácidos orgánicos de cadena corta, tales como: los ácidos fórmico, acético, butírico, propiónico y láctico. Estos ácidos tienen propiedades bacteriostáticas, porque reducen el pH del tracto gastrointestinal y con esto provocan en los microorganismos la interrupción de las reacciones enzimáticas y el transporte de nutrientes (3).

En la producción de alimentos de origen animal con destino al consumo humano, es importante resaltar que la globalización de las políticas internacionales sobre el comercio de ingredientes para la elaboración de alimentos procesados industrialmente, ha llevado a los países a establecer políticas de control de la calidad e inocuidad de los *commodities*, para garantizar a sus conciudadanos alimentos seguros que hayan tenido una adecuada trazabilidad durante su proceso productivo, en especial los de origen animal. Esta circunstancia ha sido usada como estrategia, tanto para

proteger al productor nacional de cada país, como barrera para el ingreso de productos que no cumplan con las normas de sanidad y evitar el ingreso de microorganismos patógenos que vayan en detrimento de la salud humana y de la producción de la especie específica con efecto negativo sobre la economía nacional (4). Según (5), la inocuidad de un alimento esta determinada por la disponibilidad de sus nutrientes, la interacción entre los compuestos químicos y los requerimientos nutricionales del individuo.

En la presente investigación documental, se hace un levantamiento bibliográfico y un posterior análisis de las propiedades funcionales que se le atribuyen al propóleo con soporte científico y los avances en el conocimiento y utilización de dicha sustancia en la alimentación animal.

GENERALIDADES DEL PROPÓLEO

El propóleo es una resina cerosa de composición compleja y consistencia viscosa, producto del trabajo metabólico de las abejas. La sustancia inicial proviene de las exudaciones de los vegetales, que involucran resinas y fluidos secretados durante el desarrollo temprano de las hojas y otras partes de las plantas como el tallo y la corteza de los troncos; esta sustancia es recolectada por las abejas y mezclada con cera, polen y saliva, para darle una consistencia más moldeable y así, usar el producto como implemento estructural, como mecanismo de defensa y control biológico contra la entrada de insectos a la colmena y la proliferación de microorganismos patógenos como hongos y bacterias (6, 7, 8). Estudios (9, 10), atribuyen estas propiedades a sus componentes entre los que se destacan: los flavonoides, los ácidos fenólicos, ácidos aromáticos y sus ésteres.

Propiedades terapéuticas del propóleo

El propóleo es una sustancia a la cual se le atribuyen características importantes como

promotor de la salud; existe documentación donde se informa que ha sido empleado desde la antigüedad por los egipcios para embalsamar cadáveres; en Grecia y Roma era empleada por los médicos como agente antiséptico y cicatrizante. Entre las culturas precolombinas, los Incas lo utilizaron como sustancia antipirética; pero tan solo a partir del siglo XVII aparece reportado como droga oficial en la farmacopea de Londres.

A continuación se describirá el conocimiento actual sobre la importancia terapéutica del propóleo y sus características como alimento funcional en la alimentación y manejo animal.

Actividad antioxidante del propóleo

La propiedad del propóleo de actuar como sustancia antioxidante en el organismo, se debe principalmente, a los flavonoides que él posee, los cuales tienen la capacidad de captar radicales libres, estos tienen por función acelerar la síntesis de los eicosanoides que se forman por la activación del oxígeno cuando los macrófagos hacen el reconocimiento inicial de un antígeno (11). La acción de los flavonoides en este caso se debe a la relación que tienen con el potencial de oxidación-reducción de los mismos y a la transmisión de electrones de la sustancia, mediante la activación de su energía (12), característica aprovechada para usar el propóleo en la terapéutica y profiláctica animal en casos de infecciones, quemaduras, inflamaciones y exposiciones a la radiación (13), debido a que apoyan la reanudación del tejido dañado a un tejido normal, al destruir el exceso de oxidantes y al estimular a los macrófagos para que detengan la producción de eicosanoides, como la sustancia P y la bradicinina (11). Al respecto (14) y (15), afirman que estos polifenoles, además de darle al propóleo la acción contra los radicales alcoxil y superoxil, también inhiben la lipoperoxidación, actuando como agentes quelantes de iones bivalentes e inhiben el ion cuproso, que es el iniciador de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Actividad inmunomoduladora del propóleo

Los flavonoides que hacen parte del propóleo tienen la capacidad específica de activar los linfocitos T, citotóxicos y las células natural asesinas; aunque no existe una teoría clara del mecanismo de acción, las investigaciones permiten inferir que, esto se debe a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, la cual tiene por función participar en la síntesis de las prostaglandinas encargadas de suprimir la acción de los linfocitos T (16, 17).

Investigadores (11), sostienen que los flavonoides contenidos en el propóleo participan indirectamente en el mecanismo de inmunidad celular, debido a que estimulan los linfocitos T₈, estos reciben el mensaje proveniente de los macrófagos productores de citoquinas e interleucinas y de otras células, que informan sobre la presencia de antígenos en el cuerpo, los linfocitos T₈ actúan como segunda línea de defensa del sistema inmune, actuando contra células invasoras, como las cancerígenas, los virus y las células bacterianas. En el mismo sentido (18), consideran que la actividad antitumoral del propóleo y de algunos de sus componentes, está asociada a su acción inmunomoduladora, principalmente, debido al aumento de la inmunidad antitumoral innata, activando los macrófagos, los cuales pueden producir factores solubles que interfieren sobre la célula tumoral o sobre las funciones de otras células inmunes.

La actividad antimicrobiana del propóleo también se puede ejecutar a través de una acción directa sobre los microorganismos e incluso puede presentar efectos sinérgicos con algunas drogas antimicrobianas (19).

Los siguientes son algunos de los resultados de investigaciones del efecto inmunomodulador del propóleo.

El propóleo presenta un efecto inhibitorio del propóleo sobre la proliferación de esplenocitos

(20), favoreciendo la inmunidad humoral de ratas alimentadas con dietas que contenían entre 2.5 y 10 mg de propóleo por kilogramo de peso vivo. La administración de derivados hidrosolubles del propóleo en dosis de 50 mg/kg de peso vivo en ratas, previno los efectos de la ciclofosfamida y aumentó la tasa de supervivencia (21). Concentraciones entre 0.2 a 1.0 mg por mL de propóleo estimula la producción de citoquinas, tales como la IL-1 y la TNF en los macrófagos peritoneales de la rata (22). Por su parte (23), observaron que una concentración de 0.150 mg de propóleo, modula *tanto in vivo* como *in vitro* la producción del factor de complemento 1q por parte de los macrófagos. El Propóleo en dosis de 2.5 y 5 mg/kg de peso vivo, durante tres días consecutivos en ratas aumenta la producción de peróxido de hidrógeno y óxido nítrico (24).

Al evaluar el efecto del propóleo (25) sobre las citoquinas pro-inflamatorias humanas, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 y IL-8, no se observaron alteraciones en la concentración plasmática de éstas, pero sí un incremento en la capacidad de secreción de citoquinas inducida por los lipopolisacáridos.

Se demostraron (26) que ratones infectados con *Trypanosoma cruzi*, disminuyen la parasitemia al consumir entre 25 y 50 mg de propóleo por kilogramo de peso vivo, sin presentar efectos tóxicos renales ni hepáticos y sugieren que el propóleo podría actuar directamente en las células T, inhibiendo su diferenciación y consecuentemente el desarrollo de la respuesta inmune adquirida.

Actividad antiinflamatoria del propóleo

El tratamiento del dolor de garganta con extracto etanólico de propóleo y de una fiebre, son un ejemplo clásico de una cura rápida provocada por los flavonoides (11). Tanto el dolor, como la fiebre, son el resultado de señales químicas transportadas por vía sanguínea hacia los receptores específicos localizados en las

neuronas del cerebro, éste órgano emite la respuesta según el tipo de Prostaglandinas, las cuales tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (11).

Los compuestos encargados de liberar la alarma son los eicosanoides, formados a partir del ácido araquidónico por una serie de enzimas, especialmente, la ciclooxigenasa, estas enzimas son inhibidas por los flavonoides (27).

La membrana de la célula lesionada activa la fosfolipasa A₂ y libera ácido araquidónico, el cual da origen a diversos eicosanoides capaces de inducir la expresión de los genes que codifican elastasa, colagenasa y otras proteasas (28). Estas enzimas enclavan proteínas estructurales de la célula en los péptidos, que son muy grandes para atravesar la membrana plasmática, pero suficientemente solubles para extraer agua por osmosis a través de la membrana celular desintegrada, de esta manera hay una lisis celular, trayendo como consecuencia la inflamación del tejido (29), al estudiar *in vitro* los macrófagos peritoneales de murinos, durante la inflamación aguda *in vivo*, se observó, que el propóleo y su componente activo el éster del ácido fenetil-cafeico, inhiben la producción de eicosanoides por parte de los macrófagos. También se sostiene (30), que la quercetina, otro flavonoide del propóleo, inhibe la vía de la lipooxigenasa y que en altas concentraciones este compuesto polifenólico bloquea la vía de la ciclooxigenasa. Al respecto (31), sostienen que los componentes cinámicos, como el ácido caféico y sus ésteres, son inhibidores de las lipoxigenasas; pero afirman, que es difícil predecir cualitativamente la forma como actúa el propóleo en la cascada del ácido araquidónico, tanto *in vitro*, como *in vivo*.

En un modelo murino (29), observaron que el propóleo suministrado en la dieta a una concentración de 0.2 %, afecta notablemente la respuesta inflamatoria disminuyendo la cantidad de los leucotrienos LTB₄ y LTC₄. Igualmente, (32) afirman que el extracto etanólico de propóleo, en la misma especie animal, inhibe

el aumento de las prostaglandinas E2 y el óxido nítrico en la pleuresía inducida por carragenina.

Actividad antibacteriana del propóleo

Se demostró que el mecanismo de acción del propóleo como agente antibacteriano es realizado por los flavonoides y los compuestos cinámicos que son evidentes en esta sustancia (33), los cuales actúan como alteradores del potencial de membrana de las bacterias, haciendo que este se disipe y que la bacteria pierda la capacidad de sintetizar ATP, inhibiendo su motilidad e impidiendo el desarrollo de la infección y la patogénesis del microorganismo. Según (11), los flavonoides del propóleo hacen interferencia en el metabolismo bacteriano ligando metaloenzimas, como las fosfatasa e inhibiendo algunas de las enzimas que pueden hidrolizar la red de proteoglicanos.

Todos los agentes infecciosos incluyendo los virus, pueden ser eliminados a través del efecto inmunoestimulante de los flavonoides (34). Además de destruir los agentes infecciosos, los flavonoides, también fortalecen el tejido conectivo endeble, para impedir estéricamente la difusión de los agentes infecciosos, como ocurre cuando se inhibe la hialuronidasa bacteriana. Esta condición, favorece la inmovilización y encapsulación de los agentes infecciosos, los cuales serán descompuestos gradualmente por los procesos de restauración y limpieza de los tejidos (11).

El propóleo, a través de los flavonoides, tiene actividad contra: *Bacillus subtilis*, *Bacillus de Koch*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus cricetus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Giardia lamblia*, *Bacteroides nodosos*, *Klebsiella pneumoniae* 3, incluso, contra *Streptococcus pyogenes*, que es resistente a los antibióticos (33). Los flavonoides del propóleo, además de destruir las células bacterianas y micóticas, contrarrestan el efecto de la propagación de las toxinas bacterianas (35).

Los flavonoides robinetin, miricetina y epigalocatequina presentes en el propóleo inhiben la síntesis de ADN en la bacteria *Proteus vulgaris*, la síntesis de ARN en el *S. aureus* y la síntesis de lípidos y proteínas. El anillo β de los flavonoides puede jugar un papel importante en el intercambio o vinculación del hidrógeno con el acoplamiento de las bases de los ácidos nucleicos, proceso que puede llegar a explicar la acción inhibitoria sobre la síntesis de ADN y ARN (36). Se observó (37), que el ADN girasa de la *E. coli*, se inhibe en distinta medida por flavonoides como la quercetina, apigenina y 3, 6, 7, 3'4'-pentahidroxi-flavona y los compuestos con hidroxilación del anillo β.

Actividad antiviral del propóleo

Las partículas virales están conformadas por los mismos componentes que se encuentran en las estructuras de los demás seres vivos, esto hace que las enfermedades virales sean de difícil control, debido a que los virus tienen la capacidad de invadir células y de dañar su metabolismo (11).

Los flavonoides del propóleo inducen la producción de Interferones (INFs), Estas sustancias tienen varios efectos antivirales, incluyendo el fortalecimiento de la membrana celular, la inducción de las nucleasas que destruyen el genoma viral y la modificación del patrón de la fosforilación del factor de iniciación eucariótico (eIFs), el cual influye en la transducción de las proteínas y detiene toda la biosíntesis de estas, incluyendo la de los virus (38).

El propóleo y sus derivados tienen la capacidad de inhibir la propagación de los virus. Varios estudios han demostrado el efecto del propóleo en el ARN y ADN de varios tipos de virus entre los cuales se encuentra el Herpes tipo 1, Herpes tipo 2, Adenovirus tipo 2, el virus de la estomatitis vesicular y el poliovirus tipo 2; los efectos observados incluyen una reducción de la multiplicación viral e incluso una acción virucida (39).

Por otra parte (40), sugieren que los extractos de propóleo interfieren con las estructuras del virón o enmascaran los compuestos virales que son necesarios para la entrada del virus a la célula huésped; al parecer los herpes virus son muy sensibles a los extractos de propóleo y la inhibición de éstos, parece ocurrir antes que penetren la célula y no después de su ingreso.

Actividad antitumoral del propóleo

El ácido fenetil-cafeico es el compuesto responsable de la actividad citostática del propóleo, el cual fue probado en células de humanos in vitro en el tratamiento del carcinoma de mama y melanoma, demostrando que una dosis de 10 mg/ml es suficiente para inhibir completamente la incorporación de timidina en el ADN del carcinoma de mama (41). El efecto antitumoral del propóleo también es efectuado por los flavonoides que contiene, los cuales inhiben la incorporación de timidina, uridina y leucina en las células cancerígenas en ratones jóvenes (42); por otra parte, los flavonoides también inhiben la tirosin-quinasa, las topoisomerasas I y II, así como, a las quinasas de las proteínas que controlan la división celular en los cuadros de oncogénesis, manifestado un metabolismo lento y retraso del crecimiento celular (11). Se afirma (43), que los flavonoides interfieren en: crecimiento, metabolismo energético, la apoptosis y la división celular, además de la transcripción y reparación de los genes, la transmisión neuronal, la inflamación y el estrés.

UTILIZACIÓN DEL PROPÓLEO EN LA ALIMENTACIÓN DE LOS ANIMALES

Los efectos benéficos del propóleo como aditivo natural funcional, han sido atribuidos al alto contenido de flavonoides y polifenoles que posee. Las investigaciones demuestran que estos compuestos tienen propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes, antivirales, antitumorales y antibacteriales,

además de efectos positivos en los cuadros clínicos de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (44). Los flavonoides al no ser sintetizados en el organismo animal, deben ser incluidos en la dieta (45).

Son varias las experiencias científicas sobre el uso del propóleo en la nutrición animal, por ejemplo (46), en cabras que consumieron aceite de soya y extracto etanólico de propóleo en la dieta, observaron reducción en el consumo de materia seca, aumento del pH y disminución del acetato ruminal, al mismo tiempo que aumentaron los niveles de grasa, proteína y sólidos totales en la leche. El extracto de propóleo disminuye la producción de gas, estimula el crecimiento microbiano ruminal y aumenta la digestibilidad de los carbohidratos estructurales y solubles (47). La reducción final de los gases se puede atribuir a la propiedad que tiene el propóleo de actuar como sustancia ionófora que conserva el carbono en el rumen, con el aumento del ácido propiónico y disminución del ácido acético (33). Investigaciones (48), afirman que corderos lactantes que reciben entre 20 ppm y 40 ppm de propóleo en el lactoreemplazador durante un ciclo de 30 días, demostraron una mayor ganancia de peso.

Al evaluar in vitro la fermentación de la proteína de la tripticasa, torta de soya y harina de pescado, usando monensina y propóleo como agentes antimicrobianos, (49) observó que las dos sustancias fueron eficaces en la inhibición de la producción de amoníaco, sin embargo, el propóleo mantuvo mayores concentraciones de proteína soluble al inicio de las incubaciones, debido a la disminución de la actividad de desaminación; por su parte (50), afirmaron que el extracto etanólico de propóleo suministrado en la dieta de las aves, tiene un rendimiento similar al de los animales que recibieron en la dieta los antibióticos promotores de crecimiento utilizados por la industria. Los flavonoides contenidos en el propóleo estimulan el incremento en el consumo de alimento y la ganancia de peso en pollos de engorde (51, 52); efecto observado también por (53), al ofrecer

dosis de 20 ppm y 40 ppm de propóleo en la dieta de patos de uno a sesenta días de edad.

El propóleo en la dieta de pollos de engorde previene trastornos digestivos, mejora la conversión alimenticia y estimula el sistema inmune, cuando este se ofrece en dosis de 250 mg/kg de alimento (52). En aves de postura, dosis de 100 y 150 mg de propóleo por kilogramo de alimento, son suficientes para mejorar la producción y la inmunidad (54).

El uso de dosis altas de propóleo y la suplementación con vitamina C pueden contrarrestar la depresión en el rendimiento y la calidad de la canal de pollo de engorde causada por el estrés calórico (55).

Se demostró (56) que, el propóleo, como suplemento agregado a una dieta para 64 ratas (*Ratus norvegicus*), con anemia ferropénica nutricional, intervino favorablemente en la utilización digestiva de hierro, calcio, fósforo y magnesio, dando como resultado un aumento significativo de peso en los animales; este hecho es importante, debido a que en la anemia ferropénica nutricional se observa una notable pérdida de peso dada por la disminución en el consumo de alimento.

El aluminio inhibe la actividad de las enzimas antioxidantes, con respecto a lo anterior (57), administraron 50 mg de propóleo por kilogramo de peso a cuatro grupos de ratas a quienes también se les administró vía oral 34 mg de cloruro de aluminio; los resultados de la investigación sugieren que el propóleo minimiza los efectos del aluminio, debido a que su principal mecanismo de acción, implica la compactación de los radicales libres.

En estudios desarrollados por (58), se evidenció la acción inmunomoduladora del propóleo al alimentar ratones con las dosis de 50, 100 y 200 mg de esta sustancia por kilogramo de peso vivo, esta dieta se suministró una vez al día durante 14 días, posteriormente, se aislaron los linfocitos del bazo y de los ganglios mesentéricos. En los resultados se identificó un incremento de los

linfocitos T CD4+ en animales alimentados con dosis de 200 mg/kg de PV. Los ratones que fueron tratados con propóleo evidenciaron una mayor producción de interferón- γ e interleucina 4, además, la actividad de las células natural asesinas también se incrementó significativamente; en conjunto los resultados muestran que el propóleo puede modular la respuesta inmune innata y adaptativa.

Se demostró (59), que al alimentar tilapias (*Oreochromis niloticus*), con una dieta donde se adiciona extracto etanólico de propóleo al 1 %, se logra un mayor rendimiento de los peces y mayor protección contra el agente infeccioso *Aeromonas hydrophila*. Por otra parte, la administración a largo plazo del extracto etanólico de propóleo en la dieta de los alevinos de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), no indujo efectos adversos y fisiológicos secundarios en los peces, por tanto, es un alimento seguro que puede ofrecer beneficios como antioxidante (60).

Además (61), demostraron que una concentración de 0.01g/L de propóleo puede actuar como inmunoestimulante en trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*).

Finalmente, (62) concluyeron que el extracto de propóleo actúa como promotor de crecimiento en alevinos de tilapia nilótica (*Oreochromis niloticus*), con 60 días de edad cuando es ofrecido en dosis entre 1.83 y 2.74 gramos por kilogramo de alimento; (63) evaluaron el efecto del propóleo sobre la mortalidad de los huevos de la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) ocasionada por cuadros micóticos y concluyeron que el extracto de propóleo en solución al 1%, reduce este índice, otorgándole así, propiedades antifúngicas.

La investigación documental realizada sobre las propiedades biológicas del propóleo, permitió concluir que esta sustancia es un aditivo natural funcional que usado en dosis bajas, ya sea en forma pura o en extracto etanólico en la alimentación de los animales, genera un mejor estatus sanitario y productivo de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int. J. Food Microbiol.* 2010; 141(Suppl. 1):S15-S28.
2. Collomb M, Schmid A, Sieber R. Conjugated linoleic acids in milk fat: variation and physiological effects. *Int. Dairy J.* 2006; 16(11):1347-1361.
3. Cherrington C, Hinton M, Mead G. Organic acids: chemistry, antibacterial activity and practical applications. *Adv. Microb. Physiol.* 1991; 32:87-108.
4. Márquez D, Jimenez G, García, F, Garzón C. Analítico: Residuos químicos en alimentos de origen animal: problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. *Revista CORPOICA.* 2008; 9 (Suppl 1): 124-135
5. Milner J. Functional foods: the US perspective. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(6):1654.
6. Burdock G, et al. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (*propolis*). *FCT.* 1998; 36(4):347-363.
7. Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *FCT.* 2004; 84(3):329-339.
8. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie,* 1995; 26(2):83-99.
9. Farré R, Frasquet I, Sánchez A. El própolis y la salud. *Ars Pharm* 2004; 45(1):21-43.
10. Silici S, Kutluca S. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *J. of Ethnopharmacol.* 2005; 99(1):69-73.
11. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology y Therapeutics.* 2002; 96(2-3):67-202.
12. Marinov BS; Evtodienko JV. Estimation of redox properties of chemical compounds by their reactions with free radicals. *Anal. Biochem.* 1994; 220(1):154-159.
13. Panthong A, Tassaneeyakul W, Kanjanapothi D. Anti-inflammatory activity of 5, 7-dimethoxyflavone. *Planta Médica.* 1989; 55(2):133-136.
14. Pascual CR, Torricella RG. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J. of Ethnopharmacol.* 1994; 41(1-2):9-13.
15. Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutrition reviews.* 1997; 55(1):S44-S49.
16. Hughes DA. Effects of dietary antioxidants on the immune function of middle-aged adults. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(1):79-84.
17. Wiltrout RH, Boyd MR, Back TC, Salup RR, Arthur JA, Homung RL . Flavone-8-acetic acid augments systemic natural killer cell activity and synergizes with IL-2 for treatment of murine renal cancer. *J Immunol.* 1988; 140(9):3261-3265.
18. Oršoli N, Brbot Šaranovi A, Baši I. Direct and indirect mechanism(s) of antitumour activity of propolis and its polyphenolic compounds. *Planta Médica.* 2006; 72(1):20-27.
19. Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J. of Ethnopharmacol.* 2007; 113(1):1-14.

20. Sá-Nunes A, Faccioli LH, Sforcin JM. Propolis: lymphocyte proliferation and IFN-[gamma] production. *J. of Ethnopharmacol.* 2003; 87(1):93-97.
21. Dimov V, Ivanovska N, Manolova N, Bankova V. Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function. *Apidologie*. 1991; 22(2):155-162.
22. Moriyasu J, Arai S, Motoda R, Kurimoto M, et al. In vitro activation of mouse macrophage by propolis extract powder. *Biotherapy*. 1994; 8:364-365.
23. Dimov V, Ivanovska N, Bankova V. Immunomodulatory action of propolis: IV. Prophylactic activity against Gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative. *Vaccine*. 1992; 10(12):817-823.
24. Orsi R, Funari S, Soares A. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J Venom Anim Toxins*. 2000; 6(2):205-219.
25. Brätter C, Tregel M, Liebenthal C. Prophylaktische Wirkungen von Propolis zur Immunstimulation: Eine klinische Pilotstudie. *Forschende Komplementärmedizin. Research in Complementary Medicine*. 1999; 6(5):256-260.
26. Dantas AP, Bianca P, Olivieri F. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *J. of Ethnopharmacol.* 2006; 103(2):187-193.
27. Kalkbrenner F, Wurm G, von Bruchhausen F. In vitro inhibition and stimulation of purified prostaglandin endoperoxide synthase by flavonoids: Structure-activity relationship. *Pharmacology* 1992; 44(1):1-12.
28. Medina L, Perez-Ramos J, Ramirez R. *Leukotriene C4* upregulates collagenase expression and synthesis in human lung fibroblasts. *BBA-Molecular Cell Research* 1994; 1224(2):168-174.
29. Mirzoeva O, Calder P. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *PLEFA. Official Journal of the International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*. 1996; 55(6):441-449.
30. Landolfi R, Mower RL, Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: Structure-activity relations. *Biochemical Pharmacology* 1984; 33(9):1525-1530.
31. Sud'Ina G, et al. *Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties*. *FEBS letters* 1993; 329(1-2):21-24.
32. Hu F, Hepburn H, Li Y. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J. of Ethnopharmacol.* 2005; 100(3):276-283.
33. 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):239-246.
34. Ohnishi E, Bannai H. Quercetin potentiates TNF-induced antiviral activity. *Antiviral Res*. 1993; 22(4):327-331.
35. Harborne JB, et al. The isopentenyl isoflavone luteone as a pre-infectious antifungal agent in the genus *Lupinus*. *Phytochemistry* 1976; 15(10):1485-1487.
36. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26(5):343-356.
37. Ohemeng KA, Schewender C. DNA gyrase inhibitory and antibacterial activity of some flavones (1). *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 1993; 3(2):225-230.
38. Veckenstedt A, Guttner J, Beladi I. Synergistic action of quercetin and murine alpha/beta interferon

- in the treatment of Mengo virus infection in mice. *Antiviral Res.* 1987; 7(3):169-178.
39. Amoros M, Sauvager F, Girre L. In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie* 1992; 23(3):231-240.
40. Nolkemper S, Reichling J, Sensch K. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine* 2010; 17(2):132-138.
41. Grunberger D. Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Cell Mol Life Sci.* 1988; 44(3):230-232.
42. Scheller S, et al. Antitumoral property of ethanolic extract of propolis in mice-bearing Ehrlich carcinoma, as compared to bleomycin. *Zeitschrift für Naturforschung. J Biosci.* 1989; 44(11-12):1063.
43. Harper JW, Adami G, Wei N. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell.* 1993; 75(4):805-816.
44. Rice-Evans C. Flavonoid antioxidants. *Curr Med Chem.* 2001; 8(7):797-807.
45. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr.* 2003; 133(10): 3248ss.
46. Lana, R., Leal, M., Queiroz, A. Óleo de soja e própolis na alimentação de cabras leiteiras. *R. Bras. Zootec.* 2005; 34(2): 650-658
47. Júnior DS, Queiroz A, Paula Lana R, Gama C. Ação do Extrato de Própolis sobre a Fermentação in vitro de Diferentes Alimentos pela Técnica de Produção de Gases1. *R. Bras. Zootec.* 2004; 33(4):1093-1099.
48. Bonomi A, Bonomi B, Quarantelli A, Sabbioni A. L'impiego della propoli nell'alimentazione delle anatre da carne. *Riv. Sci. Aliment.* 2002; 31(1):15-28.
49. Oliveira J, Paula RL, Chaer BA, Queiroz A, Almeida. Efeito da monensina e extrato de própolis sobre a produção de amônia e degradabilidade in vitro da proteína bruta de diferentes fontes de nitrogênio. *R. Bras. Zootec.* 2004; 33(2):504-510.
50. Franco S, Índices produtivos e rendimento de carcaça de frangos de corte alimentados com dietas contendo níveis de extrato etanólico de própolis ou promotores de crescimento convencionais. *Cienc. Rural.* 2007; 1765-1771.
51. Buhatel T, Vesa S, Dimitrin A, Moldovan, I. Contributii la cunoasterca actiunii biostimulatoare a propolisului asupra tincretului porcin si aviar. *Buletinul Institutului Agronomic.* 1983; 37(1):45-48.
52. Khojasteh Shalmany S, Shivazad M. The effect of diet propolis supplementation on Ross broiler Chick performance. *Int. J. Poult. Sci.* 2006; 5(1): 84-88
53. Bonomi A, Bonomi B, Mazzotti A. L'impiego della propoli nell'alimentazione dell'agnello leggero. *Riv. Sci. Aliment.* 2002; 31(1):65-75.
54. Galal A, Ahmed A, Zaki T. Productive performance and immune response of laying hens as affected by dietary propolis supplementation. *Int J Poult Sci.* 2008; 7:272-278.
55. Tatli Seven P, et al. The effects of Turkish propolis on growth and carcass characteristics in broilers under heat stress. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2008; 146(1-2):137-148.
56. Haro A, López I, Lisbona F. Beneficial effect of pollen and/or propolis on the metabolism of iron, calcium, phosphorus, and magnesium in rats with nutritional ferropenic anemia. *J Agric Food Chem.* 2000; 48(11):5715-5722.
57. Newairy A, et al. Propolis alleviates aluminium-induced lipid peroxidation and biochemical parameters in male rats. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(6): 1093-1098.

58. Kim Y, Kwon H, Park I. Immunomodulatory Effects of Propolis and Fermented-propolis in BALB/c Mice. *Korean Journal of Food Science and Technology* 2008; 40 (5): 574-579
59. Abd-El-Rhman AMM. Antagonism of *aeromonas hydrophila* by propolis and its effect on the performance of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Fish Shellfish Immunol.* 2009; 27(3):454-459.
60. Beyraghdar K, Ebrahimi E, Mahboobi N. Long-term effects of propolis on serum biochemical parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Ecotox. Environ. Safe.* 2011; 74(3):315-318.
61. Talas ZS, Gulhan MF. Effects of various propolis concentrations on biochemical and hematological parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Ecotox. Environ. Safe.* 2009; 72(7):1994-1998.
62. Meurer F, Matiuzzi M. Brown propolis extract in feed as a growth promoter of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*, *Linnaeus 1758*) fingerlings. *Aquac. Res.* 2009; 40(5):603-608.
63. Velotto S. *Effect of propolis on the Fish Muscular Development and Histomorphometrical Characteristics.* *Acta Vet. Brno* 2010; 79:543-550.
64. Adlerberth MC, Poilane I, Wold A, Collignon AI. Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract part 1: bacteria/host interactions. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2000; 12(2):223-239.
65. Bandyopadhyay D, Chattopadhyay A, Ghosh G. Oxidative stress-induced ischemic heart disease: protection by antioxidants. *Current Medicinal Chemistry* 2004; 11(3):369-387.
66. Bolduan G . Die Wirkung von Propion und Ameisensäure in der Ferkelaufzucht. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 1988; 59(1-5):72-78.
67. Bosscher D, van Loo J, Franck A. Inulin and oligofructose as functional ingredients to improve bone mineralization. *Int. Dairy J.* 2006; 16(9):1092-1097.
68. Chauvière G, Coconnier M, Kerneis S. Competitive exclusion of diarrheagenic *Escherichia coli* (ETEC) from human enterocyte-like Caco-2 cells by heat-killed *Lactobacillus*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1992; 91(3):213-217.
69. Decker E, Akoh C, Min D. Antioxidant mechanisms. *Food lipids: Chemistry, nutrition, and biotechnology* 2002; 2:517-542.
70. Dibner J, Buttin P. Use of organic acids as a model to study the impact of gut microflora on nutrition and metabolism. *The Journal of Applied Poultry Research* 2002; 11(4):453.
71. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125(6):1401-1412.
72. Huang B, Eberstadt M, Olejniczak E. NMR structure and mutagenesis of the Fas (APO-1/CD95) death domain. *Nature.* 1996; 384(6610):638-641.
73. Kartal M, Sulhiye Y, Serdar K. Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *J. of Ethnopharmacol.* 2003; 86(1):69-73.
74. Milner J. Functional foods and health promotion. *J. Nutr.* 1999; 129(7):1395.
75. Piquer F. Bases de la utilización de complejos enzimáticos en nutrición animal: estudio comparativo entre especies. [Internet] Disponible en: <http://www1.etsia.upm.es/fedna/capitulos/96capituloVII.pdf>. Consultado Septiembre 27 de 2011.
76. Roberfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J. Nutr.* 2007; 137(3):830ss.
77. Stanton C, et al. Fermented functional foods based on probiotics and their biogenic metabolites. *Curr Opin Biotechnol.* 2005; 16(2):198-203.