

## CÁNCER Y TERAPÉUTICA CON PRODUCTOS DE LA COLMENA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Cancer therapy with bee products. Systematic review of experimental studies

*Andrés Jagua-Gualdrón*

*Médico Cirujano, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Director del Grupo de Investigación en Desarrollo de fármacos y terapia con productos de la Colmena, Bee Venom Company, Bogotá D.C. Colombia. Salud Comunitaria, E.S.E. Hospital San Rafael de Fusagasugá.*

Correspondencia: [ajaguag@unal.edu.co](mailto:ajaguag@unal.edu.co)

### Resumen

**Antecedentes.** Los productos de la colmena se han utilizados desde hace más de dos milenios con fines terapéuticos. Conceptos teóricos basados en la composición de los productos hacen pensar que podrían ser de utilidad en el manejo del cáncer.

**Objetivo.** Resumir la evidencia experimental disponible en la actualidad sobre el uso de los productos de la colmena en el manejo del cáncer.

**Material y métodos.** Se realizó una revisión sistemática de los estudios experimentales publicados a través de las bibliotecas digitales PUBMED, LiLACS y OVID en los cuales se evaluara la utilidad del uso de los distintos productos de la colmena sobre cultivos de células tumorales o sobre modelos animales de cáncer. Se realizó un análisis cualitativo de la información y se construyeron tablas de resumen.

**Resultados.** La búsqueda arrojó un total de 391 resultados de los cuales únicamente 55 cumplieron los criterios

de inclusión. El veneno de abejas, la miel y el propóleo son los productos con un mayor número de publicaciones. La mayoría son estudios *in vitro* y son pocos los modelos en animales realizado. Se describen los mecanismos de acción a través de los cuales estos podrían llegar a ejercer acciones farmacológicas útiles en el manejo del cáncer.

**Conclusión.** La aplicación de los productos de la colmena en el cáncer es un campo incipiente pero prometedor de investigación. Existe evidencia experimental que documenta la plausibilidad biológica de este uso. Es necesario realizar modelos animales que permitan describir el comportamiento de los productos y documentar su seguridad y utilidad terapéutica en el cáncer.

**Palabras clave:** Cáncer (Neoplasias), Apiterapia, Veneno de abejas, Miel (DeCS).

**Jagua-Gualdrón A.** Cáncer y terapéutica con productos de la colmena: Revisión sistemática de los estudios experimentales. *Rev Fac Med.* 2012; 60:79-94.

### Summary

**Background.** The beehive products have been used for more than two millennia with therapeutic purposes. Theoretical models based on the composition of products suggest that might be useful in cancer management.

**Objective.** To summarize experimental evidence available to date on the use of beehive products in cancer management.

**Methods.** A systematic review of experimental studies published was performed through PUBMED, LILACS and OVID databases in which evaluate the usefulness of the beehive products on tumor cell cultures or animal models of cancer. A qualitative analysis of information was performed and summary tables were constructed.

**Results.** A total of 391 articles was founded of 55 met the inclusion criteria. Bee venom, honey and propolis are

the products with a greater number of publications. Most are studies invitro and few animal models that have been made. Mechanisms of action through which they may come to exert pharmacological properties useful in cancer management were described.

**Conclusion.** Application of beehive products in cancer is a nascent but promising field of research. Experimental evidence documents biological plausibility of this application. Animal models are needed to help describe the behavior of products and document their safety and therapeutic use in cancer.

**Key words:** Neoplasms, Apitherapy, Bee Venoms, Honey (MeSH).

**Jagua-Gualdrón A.** Cancer therapy with bee products. Systematic review of experimental studies. *Rev Fac Med.* 2012; 60:79-94.

### Introducción

Los productos de la colmena (miel, propóleo, polen, jalea real, veneno de abejas) se han utilizado desde tiempos ancestrales con múltiples finalidades, entre otras, para el cuidado de las heridas, tos, artritis y esclerosis múltiple (1-3), esto se ha conocido como apiterapia. Su uso en el cáncer también ha sido descrito (3), aunque, como para muchos de los otros usos que se le da a los productos, los reportes son más bien anecdóticos.

La composición de estos productos se ha estudiado y, se han encontrado posibles mecanismos, a través de los cuales puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades.

El veneno de abejas (VA) está compuesto por al menos 18 compuestos con actividad farmacológica incluyendo enzimas, péptidos y aminos biogénicas (4). La melitina, el péptido desgranulador de mastocitos y la apamina son los tres principales y más estudiados compo-

nentes del VA responsables de la mayor parte de los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos del veneno. En la tabla número 1 se resumen los principales componentes del VA y las propiedades estudiadas de cada uno de ellos. Los modelos realizados en animales han permitido establecer que la aplicación del VA no produce alteraciones graves en las funciones corporales y, al contrario, posee actividades analgésicas y antiinflamatorias (17-21). Su utilidad en enfermedades como la artritis reumatoide, artrosis y dolor crónico ya se ha descrito (22-24).

La miel de abejas es un fluido dulce y viscoso producto de la transformación enzimática que hacen las abejas del néctar de las flores. Está compuesta en su mayor proporción por carbohidratos (79%), agua (20%) y otros componentes como oligoelementos, proteínas, vitaminas, enzimas, antibióticos, entre otros (25, 26). Se ha estudiado su utilidad para el manejo de la tos, cuidado de las heridas y trastornos del colesterol (27-29).

Tabla 1. Componentes del veneno de abeja.

Componente	Categoría <sup>1</sup>	Propiedades	Referencia
Apamina	Péptido-10 aa 2-3%	Inhibe canales de Ca-K Citotóxico Analgésico	5
Melitina	Péptido-26 aa 40-50%	Altera bicapa fosfolipídica- citotoxicidad Aumenta actividad de la PLA2 Antiinflamatorio	6, 7, 8
PDM	Péptido 22 aa 2-3%	Liberación histamina (bajas dosis) Inhibe liberación histamina (dosis altas) Efecto antialérgico Efecto anti-inflamatorio	9, 10, 11, 12, 13
Adolapina	Péptido 1%	Inhibe la PLA2 y la COX 2 Actividad anti-inflamatoria, antipirética y analgésica	14 15
Inhibidor de proteasa	Péptido 0,8%		
Minimina	Péptido 1%		
Procamina A,B	Péptido 1,4%		
Secarpina	Péptido 0,5%		
Tertiapina	Péptido 0,1%		
Melitina F	Péptido 0,01%		
Cardiopéptido	Péptido 0,07%		
PLA2	Enzima 10-12%	Citotóxico contra células cancerosas Efecto anti-inflamatorio	16
Hialuronidasa	Enzima 1,5-2%	Ataca tejidos que contienen ácido hialurónico Incrementa la permeabilidad capilar Promueve respuesta inmune	16
Glucosidasa	Enzima 0,6%		
Histamina	Amina 1,5%		
Dopamina	Amina 0,1-1%		
Noradrenalina	Amina 0,1-0,7%		
Carbohidratos	1,5%		
Ácido aminobutírico	0,13-1%		
Ácido aminoisobutírico	0,1-0,7%		

aa: aminoácidos; PLA2: fosfolipasa A2; PDM: péptido desgranulador de mastocitos; COX2: ciclooxigenasa 2  
I: Porcentaje del peso seco del veneno.

El propóleo es una sustancia que las abejas producen transformando las resinas que toman de los árboles. Se compone de resinas (50%), cera de abejas (30%), aceites esenciales (5-10%), polen (5%) y otros materiales orgánicos como los flavonoides (5%) (30). El propóleo posee actividad antiinflamatoria, antioxidante y antibacteriana (31-33). Tanto la miel como el propóleo varían en su composición según la región geográfica donde se encuentren. Lamentablemente este es un campo incipiente de investigación y existen vacíos en el conocimiento de la composición de los productos.

La jalea real es un producto viscoso y es el alimento de las larvas jóvenes y la abeja reina. Está compuesta por agua, azúcares, proteínas, lípidos, aminoácidos, cenizas y vitaminas (34). La jalea real sensibiliza las células a la acción de la insulina y podría mejorar el perfil lipídico (35-37). El polen está compuesto por agua, glucosa y fructosa, proteínas, aminoácidos, lípidos, carotenoides y cenizas (38). Popularmente se utiliza como suplemento nutricional y en el manejo del estreñimiento.

El cáncer es la primera y segunda causa de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo (39). En Colombia cada año se presentan 223.3/100.000 casos en hombres y 212.9/100.000 en mujeres (40). Esta incidencia es similar a la incidencia calculada en todo el mundo (41).

A pesar de los avances que se han logrado en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer la búsqueda de nuevos y mejores medicamentos antineoplásicos continúa. Investigaciones recientes han generado gran interés por la exploración de venenos y productos de animales e insectos por sus potenciales aplicaciones en el tratamiento del cáncer (42), entre ellos, los productos de la colmena.

La información disponible en este campo es aún escasa y no se ha realizado ningún abordaje sistemático ni descriptivo. El objetivo de esta revisión es resumir y exponer la evidencia experimental de estudios *in vitro* y en modelos animales acerca del uso de los productos de la colmena en el manejo y prevención del cáncer.

## Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con análisis cualitativo de los estudios encontrados.

### Búsqueda de la información

Se realizó una búsqueda a través de las bibliotecas electrónicas PUBMED, LILAC y OVID de estudios publicados en idioma inglés y español, entre los años 2001 y 2011 utilizando las palabras clave MeSH: “apitherapy” AND “Cancer”, “Bee Venom” AND “Cancer”, “propolis” AND “Cancer”, “honey” AND “Cancer”, “Royal Jelly” AND “Cancer”, “Bee pollen” AND “Cancer”.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios experimentales realizados en cultivos celulares de cualquier linaje de células cancerosas y en modelos animales en los cuales se evaluara la utilidad de los productos de la colmena o de alguno de sus componentes (veneno de abejas, propóleo, jalea real, miel, polen de abejas) sobre el crecimiento celular, proliferación o aparición de metástasis.

### Variables de estudio

Se tuvieron en cuenta: tipo de estudio (*in vitro*, modelo animal), linaje celular utilizado, producto evaluado (VA, miel, propóleo, jalea real, polen de abejas), efecto logrado (disminución del ta-

Tabla 2. Descripción de los hallazgos

AÑO	TE	LIN	PROD	EF	MEC	REF
2010	<i>In vitro</i>	Cáncer prostático LNCaP, DU145 y PC-3	VA	Inhibición del crecimiento celular	Inhibición del NF-kB y aumento de la actividad de las caspasas	43
2010	<i>In vitro</i>	Carcinoma pulmonar de rata	VA	Inhibición de la viabilidad celular y de la proliferación endotelial mediada por el VEGF	Inhibición de la fosforilación de la proteína Akt y MAPK, down regulation del VEGF	44
2010	<i>In vivo</i>	Carcinoma pulmonar de rata	VA	Disminución del tamaño del tumor primario y del número de metástasis pulmonar. Aumento de la media de supervivencia (de 28 a 58 días).	Inhibición de la fosforilación de la proteína Akt y MAPK, down regulation del VEGF	44
2010	<i>In vitro</i>	Carcinoma renal humano	VA	Inhibición de la invasión celular.	Inhibición del NF-kB y de la AP-1, disminución de la expresión de la metaloproteinasa de matriz 9	45
2009	<i>In vitro</i>	Carcinoma hepatocelular humano	VA*	Inducción de la apoptosis	Activación de la ruta de apoptosis relacionada con el FNT e inhibición del NF-kB	46
2008	<i>In vitro</i>	Melanoma humano	VA	Inducción de apoptosis.	Activación de la caspasa 3. Activación de la ERK y disminución de la AKT. Aumento del calcio citoplasmático.	47
2008	<i>In vitro</i>	Carcinoma epidermoide cervical	VA	Inducción de la apoptosis	Disrupción de la membrana mitocondrial. Aumento de la Bax, Fas, p53 y disminución de la Bcl-2.	48
2008	<i>In vitro</i>	Carcinoma hepatocelular	VA*	Inhibición de la viabilidad y motilidad celular.	Inhibición de la RAC-1	49
2008	<i>In vivo</i>	Carcinoma hepatocelular	VA*	Disminución de la formación de metástasis pulmonares	Inhibición de la RAC-1	49
2008	<i>In vitro</i>	Carcinoma de seno MCF7	VA	Inhibición del crecimiento y proliferación celular	Producción de EOR, aumento de BAX, disminución de Bcl-2	50

Los efectos reportados como inducción de la apoptosis se dieron de forma tiempo y dosis dependiente. **TE:** tipo, estudio *in vitro* o modelo en animales; **LIN:** Linaje celular utilizado; **PROD:** producto de la colmena utilizado; **EF:** Efecto logrado; **MEC:** mecanismos de acción propuesto; **Tto:** tratamiento; **PV:** prevención; **Ref:** referencia; **VA:** veneno de abejas; **NF-kB:** Factor nuclear Kappa Beta; **VEFG:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **AP-1:** Proteína activadora 1; **FNT:** Factor de necrosis tumoral; **EOR:** especies de oxígeno reactivo; **IND:** Información no disponible. \*Se estudió la melitina, el péptido más importante que compone el VA. +La crisina es un compuesto fenólico que puede ser encontrado en la miel y el propóleo. **El CAPE** es un compuesto polifenólico del propóleo. Ácido cafeico fenetil ester.

**Tabla 2.** Descripción de los hallazgos continuación

AÑO	TE	LIN	PROD	EF	MEC	REF
2008	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	VA	Inducción de la apoptosis	Disminución de la Bcl-2 y aumento de la actividad de la caspasa 3.	51
2007	<i>In vitro</i>	Osteosarcoma humano MG63	VA	Inducción de la apoptosis	Aumento del calcio citoplasmático	52
2006	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	VA	Inducción de la apoptosis	Activación de la caspasa 3 y down regulation de la Bcl-2, ERK y Akt	53
2006	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Hepatocarcinoma humano	VA	Inducción de la apoptosis. Disminución del crecimiento celular.	Fragmentación del ADN.	54
2003	<i>In vitro</i>	Carcinoma de seno	VA	Inducción de la apoptosis	IND	55
2003	<i>In vivo</i>	Carcinoma de seno en ratas	VA	Aplicación intravenosa disminuye el número de metástasis pulmonares.	IND	55
2003	<i>In vitro</i>	Carcinoma pulmonar humano	VA	Inducción de la apoptosis	Inhibición de la expresión de la COX-2	56
2002	<i>In vitro</i>	Melanoma de ratón	VA	Inducción de la apoptosis	IND	57
2002	<i>In vivo</i>	Melanoma de ratón	VA	Inhibición del crecimiento del tumor	IND	57
2011	<i>In vitro</i>	Cáncer próstata humano	Propóleo verde del Brasil	Inducción de la apoptosis	Sensibiliza la vía de apoptosis mediana por el FNT	58
2011	<i>In vitro</i>	Melanoma humano y de ratas	Crisina <sup>+</sup>	Inducción de la apoptosis	Activación de la vía de las caspasas	59
2011	Modelo en ratas	Inducción del hepatocarcinoma	Crisina <sup>+</sup>	Disminución del número y tamaño de tumores	Disminución de la expresión del NF-kB, COX-2. Aumento en la expresión de la caspasa 3 y Bax	60
2011	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	CAPE	Citotoxicidad	Pérdida del potencial de membrana mitocondrial.	61
2010	<i>In vitro</i>	Hepatocarcinoma humano-tumor carcinoide	Crisina <sup>+</sup>	Inducción de la apoptosis	Aumenta la sensibilidad de la apoptosis mediada por el FNT	62
2010	<i>In vitro</i>	Adenocarcinoma pulmonar humano, fibrosarcoma.	Propóleo mexicano	Efecto citotóxico	IND	63

Los efectos reportados como inducción de la apoptosis se dieron de forma tiempo y dosis dependiente. **TE:** tipo, estudio *in vitro* o modelo en animales; **LIN:** Linaje celular utilizado; **PROD:** producto de la colmena utilizado; **EF:** Efecto logrado; **MEC:** mecanismos de acción propuesto; **Tto:** tratamiento; **PV:** prevención; **Ref:** referencia; **VA:** veneno de abejas; **NF-kB:** Factor nuclear Kappa Beta; **VEFG:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **AP-1:** Proteína activadora 1; **FNT:** Factor de necrosis tumoral; **EOR:** especies de oxígeno reactivo; **IND:** Información no disponible. \*Se estudió la melitina, el péptido más importante que compone el VA. +La crisina es un compuesto fenólico que puede ser encontrado en la miel y el propóleo. **El CAPE** es un compuesto polifenólico del propóleo. Ácido cafeico fenetil ester.

**Tabla 2.** Descripción de los hallazgos continuación

AÑO	TE	LIN	PROD	EF	MEC	REF
2010	<i>In vitro</i>	Células de glioma C6	CAPEI	Inhibición de la movilidad e invasión	Inactivación de las metaloproteinasas de matriz. Inhibición del NF-Kb	64
2010	<i>In vitro</i>	Carcinoma de seno humano MCF7	Propóleo de Turquía	Inducción de la apoptosis	Activación de la vía de las caspasas	65
2009	<i>In vitro</i>	Carcinoma de seno humano	Propóleo cubano	Disminución de la proliferación celular. Inducción de apoptosis	Activación de la señal de apoptosis. Actividad sobre el receptor de estrógenos	66
2009	<i>In vitro</i>	Melanoma, cáncer pulmonar, cáncer de colon de rata	Propóleo de Myanmar	Citotoxicidad	No era un objetivo del trabajo	67
2009	<i>In vitro</i>	Cáncer de próstata humano	Propóleo	Apoptosis en células neoplásicas. No afecta células normales	Sensibilización a la ruta de apoptosis mediada por FNT	68
2009	<i>In vitro</i>	Cáncer de colon humano	Propóleo Chino y de Brasil	Inducción de la apoptosis	No fue objetivo del estudio	69
2009	<i>In vitro</i>	Células HeLa	Propóleo	Inducción de la apoptosis	Sensibilización a la ruta de apoptosis mediada por FNT	70
2008	<i>In vitro</i>	Hepatocarcinoma humano	Propóleo	Inducción de la apoptosis	Inhibición del NF-kB y de las metaloproteinasas de matriz	71
2008	<i>In vitro</i>	Cáncer pancreático	CAPE	Inhibición de la proliferación celular	Activación de las caspasas 3 y 7	72
2008	Modelo en ratas	Sarcoma de ratón	Propóleo	Disminución del tamaño de los tumores	IND	73
2008	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	Propóleo del Caribe	Inducción de la apoptosis	Down regulation de la ciclina e y la CDK4	74
2008	<i>In vitro</i>	Melanoma, cáncer de colon, cáncer pulmonar, adenocarcinoma, fibrosarcoma de rata	Propóleo rojo del Brasil	Citotoxicidad	IND	75
2007	<i>In vitro</i>	Glioma y glioblastoma colon y mucoepidermoide humano	Propóleo de Taiwan chileno	Inducción de la apoptosis crecimiento tumoral	Activación de la vía de las caspasas	76

Los efectos reportados como inducción de la apoptosis se dieron de forma tiempo y dosis dependiente. **TE:** tipo, estudio *in vitro* o modelo en animales; **LIN:** Linaje celular utilizado; **PROD:** producto de la colmena utilizado; **EF:** Efecto logrado; **MEC:** mecanismos de acción propuesto; **Tto:** tratamiento; **PV:** prevención; **Ref:** referencia; **VA:** veneno de abejas; **NF-kB:** Factor nuclear Kappa Beta; **VEFG:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **AP-1:** Proteína activadora 1; **FNT:** Factor de necrosis tumoral; **EOR:** especies de oxígeno reactivo; **IND:** Información no disponible. \*Se estudió la melitina, el péptido más importante que compone el VA. +La crisina es un compuesto fenólico que puede ser encontrado en la miel y el propóleo. El CAPE es un compuesto polifenólico del propóleo. Ácido cafeico fenetil ester.

Tabla 2. Descripción de los hallazgos continuación

AÑO	TE	LIN	PROD	EF	MEC	REF
2007	<i>In vitro</i>	Cáncer de próstata humano	Propóleo del Brasil	Inducción de la proliferación celular	Regulación de la expresión de las ciclinas y del p21	77
2005	Modelo en ratas	Cáncer de seno	Propóleo de Croacia	Disminución del tamaño del tumor y aumento del tiempo de vida.	IND	78
2005	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	Propóleo Manisa	Citotóxico	Inhibición de la expresión de la telomerasa	79
2005	Modelo en ratas	Celulas Eat sembradas en peritoneo	Propoleo de Brasil y de Croacia	Aumento del conteo de macrófagos en peritoneo	Activación de la función del macrófago	80
2004	<i>In vitro</i>	Cáncer de próstata,	Propóleo	Inhibición del	IND	81
2004	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	Propóleo del Brasil	Inducción de la apoptosis	Activación de la vía de las caspasas	82
2003	Modelo en ratas	Carcinoma de seno	Propóleo	Disminución del tumor primario y del número de metástasis	IND	83
2003	Modelo en ratas	Adenocarcinoma de colon	CAPE	Aumento del tiempo de vida de los animales. Disminución de la expresión de metaloproteinasas	IND	84
2003	<i>In vitro</i>	Glioma humano	CAPE	Citotoxicidad	Aumento en la expresión de Bax, bad y p53	85
2001	Modelo de carcinogenesis en ratas	Cáncer de pulmón	Propoleo del Brasil	Disminución del número de tumores generados	IND	86
2001	<i>In vitro</i>	Leucemia humana	Propóleo del Brasil	Inducción de la apoptosis	Pérdida del potencial de membrana mitocondrial	87
2010	<i>In vitro</i>	Carcinoma de seno y de cérvix	Miel tuluang	Inducción de la apoptosis	Disminución del potencial de membrana mitocondrial	88
2010	<i>In vitro</i>	Osteosarcoma y cáncer de células escamosas de boca	Miel tuluang	Inducción de la apoptosis	IND	89
2010	<i>In vitro</i>	Melanoma	Miel acacia	Inducción de la apoptosis	IND	90
2010	Modelo en ratas	Carcinoma ascetico Ehrlich	Miel	Inhibición del crecimiento tumoral	IND	91
2010	<i>In vitro</i>	Cáncer de colon	Miel	Inducción de la apoptosis	Aumento de los radicales libres	92
2003	<i>In vitro</i>	Cáncer de vejiga	Miel	Inhibición de la proliferación celular	IND	93

Los efectos reportados como inducción de la apoptosis se dieron de forma tiempo y dosis dependiente. **TE:** tipo, estudio *in vitro* o modelo en animales; **LIN:** Linaje celular utilizado; **PROD:** producto de la colmena utilizado; **EF:** Efecto logrado; **MEC:** mecanismos de acción propuesto; **Tto:** tratamiento; **PV:** prevención; **Ref:** referencia; **VA:** veneno de abejas; **NF-kB:** Factor nuclear Kappa Beta; **VEFG:** Factor de crecimiento endotelial vascular; **AP-1:** Proteína activadora 1; **FNT:** Factor de necrosis tumoral; **EOR:** especies de oxígeno reactivo; **IND:** Información no disponible; **IND:** Información no disponible. \*Se estudio la melitina, el péptido más importante que compone el VA. +La crisina es un compuesto fenólico que puede ser encontrado en la miel y el propóleo. **EI CAPE** es un compuesto polifenólico del propóleo. Ácido cafeico fenetil ester



maño del tumor primario, disminución del número de metástasis, disminución del conteo celular, disminución de la viabilidad celular), año de publicación, mecanismo de acción estudiado.

#### **Extracción, presentación y análisis de la información recolectada**

La información se resumió construyendo una tabla que incluyó las variables de estudio ya mencionadas. Cuando en el artículo no se reportaba alguna de estas porque no era objetivo del estudio la casilla se rotuló como IND (información no disponible).

#### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron los estudios en los cuales faltaran datos sobre el 50% o más de las variables de estudio (3 o más). Combinación del producto con alguna otra sustancia o inmunocombinado.

#### **Resultados**

En esta sección se hace una descripción breve de los hallazgos por cada producto de la columna. En total se incluyeron 62 estudios de los productos veneno de abejas, propóleo y miel de abejas. Se excluyeron 4 estudios por presentar información insuficiente y 1 por combinar el producto (propóleo) con otros medicamentos. No se encontraron artículos sobre jalea real y polen.

En todos los estudios se reportan efectos positivos del uso de los productos. En la tabla 2 se presentan la descripción, para cada estudio incluidas las variables.

#### **Veneno de abejas**

Se encontraron 191 resultados de estudios con VA. De ellos 19 cumplían con los criterios de inclusión, cuatro de ellos fueron excluidos por

presentar información insuficiente. En cinco de los artículos se utilizaron técnicas *in vivo* y en modelos en ratas. Los demás estudios fueron con técnicas *In vitro*.

Los mecanismos de acción mencionados incluyen la inhibición del NF- $\kappa$ B (factor nuclear Kappa-Beta), aumento de la actividad de las caspasas, inhibición de proteínas quinasas y sensibilización de la ruta de apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral. A través de esto se logra la disminución del crecimiento celular y se induce la apoptosis. En los modelos animales se reporta la disminución del tamaño del tumor primario y del número de metástasis.

#### **Propóleo**

Se encontraron 156 resultados de los cuales 37 cumplían con los criterios de inclusión, 1 estudio fue excluido por combinarse el propóleo con otros medicamentos y cinco estudios no se pudieron conseguir.

Siete de estos estudios eran modelos en ratas. En ellos se reportó disminución del tamaño tumoral y del número de metástasis. Los mecanismos de acción estudiados fueron el aumento de proteínas proapoptóticas (bax, bad), alteraciones en el flujo de energía en la membrana mitocondrial, inhibición del NF- $\kappa$ B, disminución de la actividad de las metaloproteinasas y aumento de la actividad del macrófago.

#### **Miel de abejas**

La búsqueda arrojó 158 resultados de los cuales seis cumplían con los criterios de inclusión. De estos unos fueron modelo en ratas. La miel induce la apoptosis en los cultivos celulares. El único mecanismo estudiado fue la disminución del potencial de membrana mitocondrial.

### Jalea real

Se encontraron 15 resultados ninguno de ellos cumplió con los criterios de inclusión.

### Polen

La búsqueda arrojó 7 resultados ninguno de ellos cumplió los criterios de inclusión.

## Discusión

La apiterapia es el uso terapéutico de los productos de las abejas, veneno de abejas, miel, polen, jalea real y propóleo. El origen histórico de la terapia es difícil de establecer aunque se reconoce que desde los comienzos de las civilizaciones los productos de la abeja eran empleados por sus propiedades curativas (94). Las aplicaciones incluyen el manejo de la artritis y la inflamación, artrosis, esclerosis múltiple, neuralgia e inflamación crónica (95-97).

El uso de los productos de la colmena en el tratamiento de las personas con cáncer constituye un campo creciente y relativamente nuevo de la investigación. La mayor parte de la información disponible en este campo del conocimiento proviene de relatos anecdóticos y de algunos estudios experimentales en el laboratorio. Esta revisión sistemática agrupó los estudios experimentales y es la primera aproximación sistemática que se hace de este tema.

### Efectos reportados y mecanismos de acción

La mayoría de los estudios identificados e incluidos a través de esta revisión desarrollaron modelos *in vitro*. En ellos se establecieron mecanismos de acción a través de los cuales el veneno de abejas, propóleo y miel de abejas ejercen sus acciones antineoplásicas sobre diferentes cultivos celulares. Estos productos inducen

la muerte celular a través de la inhibición del NF- $\kappa$ B, aumento de la actividad de las caspasas, inhibición de proteínas quinasas relacionadas con la señal de supervivencia celular, aumento en la expresión de proteínas de la apoptosis, alteraciones en el flujo energético en la mitocondria y sensibilización de la acción del factor de necrosis tumoral.

Los mecanismos de acción con los cuales se explica la acción de los tres productos de la colmena (veneno de abejas, miel, propóleo) contra las células neoplásicas son congruentes con las teorías científicas aceptadas en la actualidad. La activación sostenida del NF- $\kappa$ B se ha relacionado con alteraciones en la transcripción de genes relacionados con la inflamación y la pérdida del control del crecimiento y proliferación celular en el cáncer (98). Las alteraciones en el potencial de la membrana de la mitocondria, la activación de las caspasas y el aumento en los niveles de proteínas proapoptóticas como la bax y bad conducen a la muerte de las células neoplásicas (99) y son mecanismos mediante los cuales actúan nuevos medicamentos estudiados en la actualidad para el tratamiento del cáncer (100, 101).

### El concepto de causalidad

La búsqueda de la causa de las enfermedades es una tarea que ha desarrollado la humanidad durante toda su historia. En principio el concepto de causalidad estuvo ligado a lo mágico-religioso (102). El concepto de causalidad ha pasado por el paradigma de miasma, teoría de gérmenes y la caja negra (103).

En la actualidad el concepto de causalidad se encuentra inmerso en el paradigma de la caja negra, el modelo de las causas suficientes y necesarias, el desenlace potencial, las causas múltiples y la estadística bayesiana (104-108).

Los criterios de causalidad son una herramienta a través de la cual se hace una aproximación práctica al concepto de causa desde el marco del paradigma vigente (109). Los criterios de Bradford Hill son utilizados en la actualidad para la aplicación práctica del concepto de causalidad en medicina e incluyen: fuerza de la asociación, consistencia, especificidad, temporalidad, relación dosis respuesta, plausibilidad biológica, coherencia, experimentación y analogía (110).

A través de esta revisión se ha tratado de acceder al criterio de causalidad de plausibilidad biológica y consistencia. El cuerpo de evidencia reunido muestra la posibilidad de la acción de los productos de la colmena, especialmente el veneno de abejas y propóleo en células neoplásicas. La ausencia de estudios que no reporten efectos de los productos de la colmena sobre cultivos celulares o en modelos animales podría ser debido o bien a que se cumple el criterio de consistencia (muchos autores repiten las observaciones) o bien a un sesgo de publicación.

#### Limitaciones y futuros estudios

Las limitaciones de esta revisión son haber incluido únicamente estudios en dos idiomas y no haber realizado un análisis estadístico de la información; no obstante, la homeogeneidad y el tipo de diseño incluido dificultaban esta aproximación. Se deben desarrollar más modelos animales y, en el futuro, ensayos clínicos en humanos de la fase I a la IV para demostrar su seguridad y eficacia.

El veneno, el propóleo y la miel de abejas ejercen efectos antineoplásicos en cultivos celulares y modelos en ratas y existe un sustento de los mecanismos de acción a través de los cuales se logran estos efectos. En su conjunto estos estudios constituyen una importante evidencia

de la plausibilidad biológica del uso del VA, el propóleo y la miel de abejas en el cáncer.

#### Referencias

1. **Beck BF.** Bee venom therapy; bee venom, its nature and its effect on arthritis and rheumatoid conditions, p. 197, Appleton-Century Croft, New York. 1935.
2. **Caldwell JR.** Venoms, copper and zinc in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999; 25: 919-28.
3. **Hellner M, Winter D, von Georgi R, Münstedt K.** Apitherapy: usage and experience in german beekeepers. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5: 475-79.
4. **Vick JA, Shipman WH.** Effects of whole bee venom and its fractions (apamin and mellitin) on plasma cortisol levels in the dog. *Toxicol.* 1972; 10:377-80.
5. **Banks BE, Brown C, Burgess GM, Burnstock G, Claret M, Cocks TM, et al.** Apamin blocks certain neurotransmitter-induced increases in potassium permeability. *Nature.* 1979; 282:415-17.
6. **Shier wt.** Activation of high levels of endogenous phospholipase A2 in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76:195-99.
7. **Lad PJ, Shier WT.** Activation of microsomal guanylate cyclase by a cytotoxic polypeptide: mellitin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979; 89:315-21.
8. **Terwilliger TC, Eisenberg D.** The structure of mellitin: II. Interpretation of the structure. *J Biol Chem.* 1982; 257:6016-22.
9. **Habermann E.** Bee and wasp venoms. *Science.* 1972; 177:314-22.
10. **Buku A, Condie BA, Price JA, Mezei M.** Ala12]MCD peptide: a lead peptide to inhibitors of immunoglobulin E binding to mast cell receptors. *J Pept Res.* 2005; 66:132-7.
11. **Buku A.** Mast cell degranulating peptide: a prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides.* 1999; 20: 215-30.
12. **Buku A, Price JA, Mendlawitz M, Masur S.** Mast cell degranulating peptide binds to RBL-2H3 mast cell receptors and inhibits IgE binding. *Peptides.* 2001; 22: 1993-8.
13. **Billingham MEJ, Marley J, Hanson JM, Shipolini EA, Vernon CA.** An anti-inflammatory peptide from bee venom. *Nature.* 1973; 245:163-64.

14. **Shkenderov S, Koburova K.** Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. *Toxicon* 1982; 20: 317-321.
15. **Koburova KL, Michailova SG, Shkenderov asv.** Further investigation on the anti-inflammatory properties of adolapin-bee venom polypeptide. *Cta Physiol Pharmacol Bulg.* 1985; 11:50-5.
16. **Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT.** Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. *Pharmacol Ther.* 2007; 115: 246-70.
17. **Kim HW, Kwon yb, Ham TW, Roh DH, Yoon SY, Kang SY, et ál.** General pharmacological profiles of bee venom and its water soluble fractions in rodent models. *J Vet Sci.* 2004; 5:309-18.
18. **Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kwon YB, Jeon TO, Han HJ, et ál.** The anti-inflammatory effect of peripheral bee venom stimulation is mediated by central muscarinic type 2 receptors and activation of sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res.* 2005; 1049: 210-16.
19. **29. Kwon YB, Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kang SY, Ryu YN, et ál.** Substantial role of locus coeruleus-noradrenergic activation and capsaicin-insensitive primary afferent fibers in bee venom's anti-inflammatory effect. *Neurosci Res.* 2006; 55:197-203.
20. **Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Seo HS, han HJ, et ál.** Peripheral bee venom's anti-inflammatory effect involves activation of the coeruleospinal pathway and sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Res.* 2007; 59:51-9.
21. **Park HJ, Lee SH, Son DJ, Oh KW, Kim KH, Song HS, et ál.** Antiarthritic effect of bee venom inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-kappaB through interaction with the p50 subunit. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3504-15.
22. **Li J, Ke T, He C, Cao W, Wei M, Zhang L, et ál.** The anti-arthritic effects of synthetic melittin on the complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis model in rats. *Am J Chin Med.* 2010; 38:1039-49.
23. **Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Kong JC, Ernst E.** Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain: a review. *J Pain.* 2008; 9:289-97.
24. **Kwon YB, Kim JH, Yoon JH, Lee JD, Han HJ, Mar WC, et al.** The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: a comparative study with needle acupuncture. *Am J Chin Med.* 2001; 29: 187-99.
25. **Ruiz-Matute AI, Weiss M, Sammataro D, Finely J, Sanz ML.** Carbohydrate composition of high-fructose corn syrups (HFCS) used for bee feeding: effect on honey composition. *J Agric Food Chem.* 2010; 58: 7317-22.
26. **Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, Gallmann P.** Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr.* 2008; 27:677-89.
27. **Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR.** A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med.* 2010; 16:787-93.
28. **Song JJ, Salcido R.** Use of honey in wound care: an update. *Adv Skin Wound Care.* 2011; 24:40-4.
29. **Münstedt K, Hoffmann S, Hauenschild A, Bülte M, von Georgi R, Hackethal A.** Effect of honey on serum cholesterol and lipid values. *J Med Food.* 2009; 12:624-28.
30. **Teixeira EW, Message D, Negri G, Salatino A, Stringheta PC.** Seasonal Variation, Chemical Composition and Antioxidant activity of Brazilian Propolis Samples. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2010; 7:307-15.
31. **Kayaoglu G, Omürlü H, Akca G, Gürel M, Gençay O, Sorkun K, et ál.** Antibacterial Activity of Propolis versus Conventional Endodontic Disinfectants against *Enterococcus faecalis* in Infected Dental Tubules. *J Endod.* 2011; 37:376-81.
32. **Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S.** Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol.* 2005; 100:276-83.
33. **Fonseca YM, Marquele-Oliveira F, Vicentini FT, Furtado NA, Sousa JP, Lucisano-Valim YM, et ál.** Evaluation of the Potential of Brazilian Propolis against UV-Induced Oxidative Stress. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011:863917.
34. **Broto P.** Composición y propiedades de la jalea real. Disponible desde url [http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/composicion\\_propiedades\\_Jalea\\_Real.pdf](http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/composicion_propiedades_Jalea_Real.pdf) (consultada el 1 de marzo del 2011).
35. **Münstedt K, Bargello M, Hauenschild A.** Royal jelly reduces the serum glucose levels in healthy subjects. *J Med Food.* 2009; 12:1170-72.

36. **Zamami Y, Takatori S, Goda M, Koyama T, Iwata-ni Y, Jin X, Takai-Doi S, Kawasaki H.** Royal jelly ameliorates insulin resistance in fructose-drinking rats. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31:2103-07.
37. **Guo H, Saiga A, Sato M, Miyazawa I, Shibata M, Takahata Y, et al.** Royal jelly supplementation improves lipoprotein metabolism in humans. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007; 53:345-48.
38. **Del Risco Rios CA.** Polen-Pan de Abejas: Composición, Nutrición, Acción en la Salud Humana y Microbiología. Disponible desde URL [http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/alimentacion/35\\_polen\\_pan\\_de\\_abejas.pdf](http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/alimentacion/35_polen_pan_de_abejas.pdf) (Consultada el 28 de febrero del 2011).
39. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
40. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.** Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011. En prensa.
41. **Piñeros M, Murillo RH.** Incidencia de cáncer en Colombia: Importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2004; 8:5-14.
42. **Lewis RJ, Garcia ML.** Therapeutic potential of venom peptides. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2:790-802.
43. **Park MH, Choi MS, Kwak DH, Oh KW, Yoon DY, Han SB, et al.** Anti-cancer effect of bee venom in prostate cancer cells through activation of caspase pathway via inactivation of NF- $\kappa$ B. *Prostate* 2010. En prensa.
44. **Huh JE, Baek YH, Lee MH, Choi DY, Park DS, Lee JD.** Bee venom inhibits tumor angiogenesis and metastasis by inhibiting tyrosine phosphorylation of VEGFR-2 in LLC-tumor-bearing mice. *Cancer Lett.* 2010; 292:98-110.
45. **Park JH, Jeong YJ, Park KK, Cho HJ, Chung IK, Min KS, et al.** Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF-kappaB and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Mol Cells.* 2010; 29: 209-15.
46. **Wang C, Chen T, Zhang N, Yang M, Li B, Lü X, et al.** Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting I $\kappa$ B kinase-NF $\kappa$ B. *J Biol Chem.* 2009; 284:3804-13.
47. **Tu WC, Wu CC, Hsieh HL, Chen CY, Hsu SL.** Honeybee venom induces calcium-dependent but caspase-independent apoptotic cell death in human melanoma A2058 cells. *Toxicon.* 2008; 52:318-29.
48. **Ip SW, Wei HC, Lin JP, Kuo HM, Liu KC, Hsu SC, et al.** Bee venom induced cell cycle arrest and apoptosis in human cervical epidermoid carcinoma Ca Ski cells. *Anticancer Res.* 2008; 28:833-42.
49. **Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, et al.** Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology.* 2008; 47:1964-73.
50. **Ip SW, Liao SS, Lin SY, Lin JP, Yang JS, Lin ML, et al.** The role of mitochondria in bee venom-induced apoptosis in human breast cancer MCF7 cells. *In Vivo.* 2008; 22:237-45.
51. **Moon DO, Park SY, Choi YH, Kim ND, Lee C, Kim GY.** Melittin induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis through downregulation of Akt phosphorylation in human leukemic U937 cells. *Toxicon.* 2008; 51:112-120.
52. **Chu ST, Cheng HH, Huang CJ, Chang HC, Chi CC, Su HH, et al.** Phospholipase A2-independent Ca<sup>2+</sup> entry and subsequent apoptosis induced by melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sci.* 2007; 80:364-69.
53. **Moon DO, Park SY, Heo MS, Kim KC, Park C, Ko WS, et al.** Key regulators in bee venom-induced apoptosis are Bcl-2 and caspase-3 in human leukemic U937 cells through downregulation of ERK and Akt. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6:1796-1807.
54. **Hu H, Chen D, Li Y, Zhang X.** Effect of polypeptides in bee venom on growth inhibition and apoptosis induction of the human hepatoma cell line SMMC-7721 in vitro and Balb/c nude mice in-vivo. *J Pharm Pharmacol.* 2006; 58: 83-9.
55. **Orsoliae N, Sver L, Verstovsek S, Terzia S, Basia I.** Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by bee venom. *Toxicon.* 2003; 41:861-70.
56. **Jang MH, Shin MC, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin I, et al.** Bee venom induces apoptosis and inhibits expression of cyclooxygenase-2 mRNA in human lung cancer cell line NCI-H1299. *J Pharmacol Sci.* 2003; 91:95-104.
57. **Liu X, Chen D, Xie L, Zhang R.** Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in-vitro and growth of murine B16 melanomas in-vivo. *J Pharm Pharmacol.* 2002; 54:1083-9.



58. **Szliszka E, Zydowicz G, Janoszka B, Dobosz C, Kowalczyk-Ziomek G, Krol W.** Ethanolic extract of Brazilian green propolis sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. *Int J Oncol.* 2011; 38:941-53.
59. **Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Canini A.** Chrysin-induced apoptosis is mediated through p38 and Bax activation in B16-F1 and A375 melanoma cells. *Int J Oncol.* 2011; 38:473-83.
60. **Khan MS, Devaraj H, Devaraj N.** Chrysin abrogates early hepatocarcinogenesis and induces apoptosis in N-nitrosodiethylamine-induced preneoplastic nodules in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 252:85-94.
61. **Avcý CB, Gündüz C, Baran Y, Sahin F, Yýlmaz S, Dogan ZO, et ál.** Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137:41-7.
62. **Li X, Wang JN, Huang JM, Xiong XK, Chen MF, Ong CN, et ál.** Chrysin promotes tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induced apoptosis in human cancer cell lines. *Toxicol In Vitro* 2010. En prensa.
63. **Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S.** Cytotoxicity of constituents from Mexican propolis against a panel of six different cancer cell lines. *Nat Prod Commun.* 2010; 5:1601-6.
64. **Lin WL, Liang WH, Lee YJ, Chuang SK, Tseng TH.** Antitumor progression potential of caffeic acid phenethyl ester involving p75(NTR) in C6 glioma cells. *Chem Biol Interact.* 2010; 188:607-15.
65. **Seda Vatanserver H, Sorkun K, Ismet Delilođlu Gurhan S, Ozdal-Kurt F, Turkoz E, Gencay O, et ál.** Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochem.* 2010; 112:546-56.
66. **Popolo A, Piccinelli LA, Morello S, Cuesta-Rubio O, Sorrentino R, Rastrelli L, et ál.** Antiproliferative activity of brown Cuban propolis extract on human breast cancer cells. *Nat Prod Commun.* 2009; 4:1711-16.
67. **Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S.** Cytotoxic constituents of propolis from Myanmar and their structure-activity relationship. *Biol Pharm Bull.* 2009; 32: 2075-8.
68. **Szliszka E, Czuba ZP, Bronikowska J, Mertas A, Paradysz A, Krol W.** Ethanolic Extract of Propolis Augments TRAIL-Induced Apoptotic Death in Prostate Cancer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009. En prensa.
69. **Ishihara M, Naoi K, Hashita M, Itoh Y, Suzui M.** Growth inhibitory activity of ethanol extracts of Chinese and Brazilian propolis in four human colon carcinoma cell lines. *Oncol Rep.* 2009; 22:349-54.
70. **Szliszka E, Czuba ZP, Domino M, Mazur B, Zydowicz G, Krol W.** Ethanolic extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells. *Molecules.* 2009; 14:738-54.
71. **Lee KW, Kang NJ, Kim JH, Lee KM, Lee DE, Hur HJ, et ál.** Caffeic acid phenethyl ester inhibits invasion and expression of matrix metalloproteinase in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells by targeting nuclear factor kappa B. *Genes Nutr.* 2008; 2:319-22.
72. **Chen MJ, Chang WH, Lin CC, Liu CY, Wang TE, Chu CH, et ál.** Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis of human pancreatic cancer cells involving caspase and mitochondrial dysfunction. *Pancreatol.* 2008; 8:566-76.
73. **Inoue K, Saito M, Kanai T, Kawata T, Shigematsu N, Uno T, et ál.** Anti-tumor effects of water-soluble propolis on a mouse sarcoma cell line in vivo and in vitro. *Am J Chin Med.* 2008; 36:625-34.
74. **Diaz-Carballo D, Freistã Hler M, Malak S, Bardeheuer W, Reusch HP.** Mucronulatol from Caribbean propolis exerts cytotoxic effects on human tumor cell lines. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 226-35.
75. **Li F, Awale S, Tezuka Y, Kadota S.** Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure-activity relationship. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 5434-40.
76. **Huang WJ, Huang CH, Wu CL, Lin JK, Chen YW, Lin CL, et ál.** Propolin G, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. *J Agric Food Chem.* 2007; 55:7366-76.
77. **Li H, Kapur A, Yang JX, Srivastava S, McLeod DG, Paredes-Guzman JE, et ál.** Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin. *Int J Oncol.* 2007; 31:601-6.
78. **Orsolia N, Terzia S, Mihajlevia Z, Sver L, Basia I.** Effects of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on tumor formation and growth. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28:1928-33.
79. **Gunduz C, Biray C, Kosova B, Yilmaz B, Eroglu Z, Sahin F, et ál.** Evaluation of Manisa propolis

- effect on leukemia cell line by telomerase activity. *Leuk Res.* 2005; 29:1343-6.
80. **Orsolia N, Kosalec I, Basia I.** Synergistic antitumor effect of polyphenolic components of water soluble derivative of propolis against Ehrlich ascites tumour. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28:694-700.
  81. **Russo A, Cardile V, Sanchez F, Troncoso N, Vannella A, Garbarino JA.** Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sci.* 2004; 76:545-58.
  82. **Aso K, Kanno S, Tadano T, Satoh S, Ishikawa M.** Inhibitory effect of propolis on the growth of human leukemia U937. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27:727-30.
  83. **Orsolia N, Sver L, Terzia S, Tadia Z, Basia I.** Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer.* 2003; 47:156-63.
  84. **Liao HF, Chen YY, Liu JJ, Hsu ML, Shieh HJ, Liao HJ, et al.** Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *J Agric Food Chem.* 2003; 51:7907-12.
  85. **Lee YJ, Kuo HC, Chu CY, Wang CJ, Lin WC, Tseng TH.** Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66:2281-9.
  86. **Kimoto T, Koya-Miyata S, Hino K, Micallef MJ, Hanaya T, Arai S, et al.** Pulmonary carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice and protection from it by Brazilian propolis and artemisinin C. *Virchows Arch.* 2001; 438:259-70.
  87. **Kimoto T, Aga M, Hino K, Koya-Miyata S, Yamamoto Y, Micallef MJ, et al.** Apoptosis of human leukemia cells induced by Artemisinin C, an active ingredient of Brazilian propolis. *Anticancer Res.* 2001; 21: 221-8.
  88. **Fauzi AN, Norazmi MN, Yaacob NS.** Tualang honey induces apoptosis and disrupts the mitochondrial membrane potential of human breast and cervical cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 2010. En prensa.
  89. **Ghashm AA, Othman NH, Khattak MN, Ismail NM, Saini R.** Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 10: 49.
  90. **Pichichero E, Cicconi R, Mattei M, Muzi MG, Canini A.** Acacia honey and chrysin reduce proliferation of melanoma cells through alterations in cell cycle progression. *Int J Oncol.* 2010; 37:973-81.
  91. **Jaganathan SK, Mondhe D, Wani ZA, Pal HC, Mandal M.** Effect of honey and eugenol on Ehrlich ascites and solid carcinoma. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 989163.
  92. **Jaganathan SK, Mandal M.** Involvement of non-protein thiols, mitochondrial dysfunction, reactive oxygen species and p53 in honey-induced apoptosis. *Invest New Drugs.* 2010; 28:624-33.
  93. **Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M, Hattori K, Kawai K, Shimazui T, et al.** Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol.* 2003; 10:213-19.
  94. **Munstedt K, Hackethal A, Schimidt K.** Bee venom therapy, bee venom acupuncture of apipuncture: what is the evidence behind the various health claims?. *Am Bee J.* 2005; 145:665-8.
  95. **Hauser RA, Daguio M, Wester D, Hauser M, Kirchman A, Skinkis C.** Bee-venom therapy for treating multiple sclerosis: A clinical trial. *Altern Complement Ther.* 2001; 7:37-45.
  96. **Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, Han HJ, Mar WC, Kang Sk, et al.** Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses. *Pain.* 2001; 90:271-80.
  97. **Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Kong JC, Ernst E.** Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain: a review. *J Pain.* 2008; 9:289-97.
  98. **Thu YM, Richmond A.** NF- $\kappa$ B inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21:213-26.
  99. **Verdin E, Hirschey MD, Finley LW, Haigis MC.** Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling. *Trends Biochem Sci.* 2010; 35:669-75.
  100. **George RE, Lahti JM, Adamson PC, Zhu K, Finkelstein D, Ingle AM, et al.** Phase I study of decitabine with doxorubicin and cyclophosphamide in children with neuroblastoma and other solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55:629-38.
  101. **Cao X, Rodarte C, Zhang L, Morgan CD, Littlejohn J, Smythe WR.** Bcl2/bcl-xL inhibitor engenders apoptosis and increases chemosensitivity in mesothelioma. *Cancer Biol Ther.* 2007; 6:246-52.
  102. **Coe R.** Sociología de la medicina. Segunda edición. Madrid: editorial alianza. Páginas 218-251.

103. **Susser M, Susser E.** Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Public Health.* 1996; 86:668-73.
104. **West S, Thoemmes F.** Campbells and rubins perspectives on causal inference. *Psychol Methods.* 2010; 15:18-37.
105. **Kaufman JS, Poole C.** Looking back on causal thinking in the health sciences. *Annu Rev Public Health.* 2000; 21:101-19.
106. **Hafeman DM, Schwartz S.** Opening the black box: a motivation for the assessment of mediation. *Int J Epidemiol.* 2009; 38:838-45.
107. **Hofler M.** Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol.* 2005; 5:28.
108. **Rothman KJ, Greenland S.** Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health.* 2005; 95:S144-S150.
109. **Weed DL.** On the use of causal criteria. *Int J Epidemiol.* 1997; 26:1137-41.
110. **Bradford Hill A.** The environment and disease: association or causation?. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.