

Apiterapia en mastitis y dermatitis digital bovina: revisión

Elena Denoue Flórez ¹, Ana Guerrero Barrado ^{2*}

Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities. Facultad de Veterinaria, Departamento de Producción y Sanidad Animal, Salud Pública Veterinaria y Ciencia y Tecnología de los Alimentos, Alfará del Patriarca, Valencia, España.

*Autor para correspondencia: Ana Guerrero E-mail: ana.guerrero barrado@uchceu.es

Resumen. El crecimiento de la producción ganadera ha intensificado problemas sanitarios como la mastitis y la dermatitis digital, dos enfermedades inflamatorias de alta prevalencia en el ganado bovino lechero. Estas afecciones reducen significativamente la productividad, el bienestar animal y la sostenibilidad del sistema ganadero. Actualmente, el tratamiento de estas patologías se basa en el uso intensivo de antibióticos, lo que ha generado preocupación debido al aumento de la presencia de residuos en productos de origen animal aumentando la resistencia antimicrobiana. Frente a este desafío, el presente trabajo tiene como objetivo revisar el potencial terapéutico de los productos apícolas, como miel, propóleo y veneno de abeja, como alternativas sostenibles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en bovinos. Se realizó una revisión bibliográfica de estudios *in vitro*, *in vivo* y ensayos clínicos que evaluaron la actividad antiinflamatoria, inmunomoduladora y antimicrobiana de estos productos. Los resultados muestran efectos prometedores, incluyendo la reducción de citoquinas proinflamatorias TNF α e IL-1 β , sin afectar negativamente la viabilidad celular. Además, estos productos mostraron capacidad bactericida asociada a diferentes compuestos bioactivos. No obstante, las diferencias metodológicas, la escasa estandarización de los productos, la falta de estudios de toxicidad y la limitada evidencia clínica en animales productivos restringen su aplicación práctica. Se concluye que los productos apícolas representan una alternativa prometedora como coadyuvantes terapéuticos. Sin embargo, se requieren más investigaciones en condiciones clínicas reales para confirmar su eficacia, seguridad y viabilidad económica en sistemas ganaderos.

Palabras clave: mastitis bovina, dermatitis digital, productos apícolas, propóleo, miel, antibióticos.

Apiterapia para mastite bovina e dermatite digital: revisão

Resumo. O crescimento da produção pecuária intensificou problemas de saúde como a mastite e a dermatite digital, duas doenças inflamatórias altamente prevalentes em bovinos leiteiros. Essas condições reduzem significativamente a produtividade, o bem-estar animal e a sustentabilidade da pecuária. Atualmente, o tratamento para essas patologias depende do uso intensivo de antibióticos, o que tem levantado preocupações devido à crescente presença de resíduos em produtos de origem animal, aumentando a resistência antimicrobiana. Diante desse desafio, este trabalho tem como objetivo revisar o potencial terapêutico de produtos apícolas, como mel, própolis e veneno de abelha, como alternativas sustentáveis para o tratamento de doenças inflamatórias em bovinos. Foi realizada uma revisão bibliográfica de ensaios clínicos, *in vitro* e *in vivo*, avaliando a atividade anti-inflamatória, imunomoduladora e antimicrobiana desses produtos. Os resultados mostram efeitos promissores, incluindo a redução das citocinas pró-inflamatórias TNF α e IL-1 β , sem afetar negativamente a viabilidade celular. Além disso, demonstraram capacidade bactericida devido ao seu conteúdo de compostos bioativos. No entanto, diferenças metodológicas, padronização deficiente dos produtos, ausência de

estudos de toxicidade e evidências clínicas limitadas na pecuária restringem sua aplicação prática. Conclui-se que os produtos apícolas representam uma alternativa promissora como adjuvantes terapêuticos. No entanto, pesquisas adicionais em condições clínicas reais são necessárias para confirmar sua eficácia, segurança e viabilidade econômica em sistemas pecuários.

Palavras-chave: Antibióticos, dermatite digital, mastite bovina, mel, produtos apícolas, própolis

Apitherapy for bovine mastitis and digital dermatitis: Review

Abstract. The expansion of livestock production has exacerbated health challenges such as mastitis and digital dermatitis, two highly prevalent inflammatory diseases, in dairy cattle. These conditions significantly reduce productivity, compromise animal welfare, and threaten the sustainability of livestock systems. Currently, treatment relies heavily on antibiotics, raising concerns about increasing antimicrobial resistance, and the presence of drug residues in animal-derived products. In response to these challenges, this study aims to review the therapeutic potential of apitherapeutic products, such as honey, propolis, and bee venom, as sustainable alternatives for managing inflammatory diseases in cattle. A review of *in vitro*, *in vivo*, and preliminary clinical studies was conducted to evaluate the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of these bee-derived substances. Results indicate promising outcomes, including the reduction of proinflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-1 β , without causing significant cytotoxicity. Additionally, it exhibited bactericidal activity due to its content of bioactive compounds. However, methodological variability, lack of product standardization, limited toxicological assessments, and scarce clinical trials in productive animals currently hinder their practical application. The study concludes that apitherapeutic products offer promising potential as adjunctive treatments in cattle health. Nevertheless, further research is necessary under real farming conditions to validate their efficacy, safety, and economic feasibility for large-scale use.

Keywords: Antibiotics, bee products, bovine mastitis, digital dermatitis, honey, propolis

Introdução

Antecedentes: la ganadería y sus retos en salud y bienestar animal

La ganadería tiene un papel crucial en los sistemas de alimentación mundiales ya que proporciona productos fundamentales como carne, leche y otros derivados que sustentan la nutrición y la economía global. Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), representa aproximadamente el 33 % de la ingesta mundial de proteínas, y se prevé que esta demanda aumente considerablemente en las próximas décadas, especialmente en países de bajos y medianos ingresos ([Acosta & De Los Santos-Montero, 2019](#); [McLeod, 2012](#)).

Sin embargo, el crecimiento de la producción animal también ha intensificado problemas sanitarios y ambientales. Dentro de este contexto, destacan dos enfermedades altamente prevalentes en el ganado bovino lechero: la mastitis y la Dermatitis Digital (DD), ambas de naturaleza inflamatoria ([Cheng & Han, 2020](#); [Refaai et al., 2013](#)). Estas afecciones impactan negativamente en la eficiencia de la producción lechera ([Hogeveen, et al., 2019](#)), generando pérdidas económicas significativas para los productores ([Charfeddine & Pérez-Cabal, 2017](#); [Rasmussen et al., 2024](#)), comprometiendo tanto la sostenibilidad del sistema como el bienestar animal.

La mastitis es particularmente frecuente, con una prevalencia estimada del 74.7% de rebaños y del 62.6% en vacas individuales en algunos países como Etiopía ([Abebe et al., 2016](#)). Por su parte, la DD, aunque menos prevalente que la mastitis, también tiene importantes repercusiones clínicas. En los Países Bajos se realizó un estudio en más de 300 rebaños, encontrándose prevalencias de hasta el 83%

pero siendo el porcentaje más frecuente entre el 5-10% de los rebaños. Esta discrepancia en las cifras de prevalencia ha planteado la cuestión de cómo se previene la DD y qué factores predisponen a ella. Se ha evidenciado que el recorte, el acceso a los pastos, otros trastornos asociados de las pezuñas y las vacas que forman parte de un rebaño de tamaño pequeño (<45 vacas) pueden ser factores protectores ([Holzhauer et al., 2006](#)). La DD constituye una de las principales causas de cojera y dolor crónico en bovinos ([Holzhauer et al., 2008](#)).

Limitaciones de los tratamientos actuales para enfermedades inflamatorias bovinas

Actualmente, el tratamiento de enfermedades como la mastitis y la DD se basa principalmente en el uso de antibióticos junto con prácticas de manejo tales como el aislamiento de animales o el recorte podal ([Royster & Wagner, 2015](#)). Las guías clínicas recomiendan la aplicación intramamaria de betalactámicos (como penicilina o cefalosporinas) para tratar la mastitis ([Cheng & Han, 2020](#); [Preine et al., 2022](#)) y el uso de tetraciclinas tópicas, sistémicas o en pediluvios para las lesiones de DD ([Plummer & Krull, 2017](#)). Sin embargo, estos tratamientos presentan considerables desventajas.

La mastitis representa la causa más frecuente de uso de antibióticos en vacas lecheras. Según un análisis realizado por [Vlieghe et al. \(2016\)](#), entre el 60% y el 70% de los antimicrobianos utilizados se destinan a la prevención y al tratamiento de esta afección. A pesar de que los antibióticos siguen siendo la terapia estándar para la mastitis bovina ([Sharun et al., 2021](#)) su uso enfrenta desafíos importantes ([Saeed et al., 2024](#)) debido a la creciente resistencia bacteriana, muchas veces atribuida a la ausencia de pruebas de sensibilidad *in vitro* ([Naranjo-Lucena & Slowey, 2023](#)). Además, su uso excesivo o la falta de buenas prácticas de dosificación ([Plummer and Krull, 2017](#)) conlleva la aparición de residuos antimicrobianos en la leche y la carne ([Mitchell et al., 1998](#)), generando un problema de salud pública global ([Bacanli & Başaran, 2019](#)).

Frente a este escenario, se vuelve cada vez más urgente explorar alternativas terapéuticas sostenibles, que combinen eficacia clínica, bajo coste, seguridad alimentaria y aceptación social. Investigaciones recientes han comenzado a explorar terapias alternativas no solo para el tratamiento, sino también para la prevención de estas enfermedades ([Jacobs et al., 2019](#); [Zigo et al., 2021](#)). Entre ellas se encuentran: vacunas ([Forner et al., 2021](#)), nanotecnología ([Hozyen et al., 2019](#)), terapia con bacteriófagos ([Titze et al., 2020](#)), fitoterapia ([Nehme et al., 2021](#)), homeopatía ([Doehring & Sundrum, 2016](#)) antimicrobianos derivados de bacterias o animales ([Shimazaki & Kawai, 2017](#); [Vidal Amaral et al., 2022](#)), probióticos ([Kober et al., 2022](#)), zeolitas ([Đuričić et al., 2020](#)), citoquinas ([Daley et al., 1993](#)), ozono ([Ogata & Nagahata, 2000](#)) y aloe vera ([Jeong et al., 2017](#)).

Aunque estas alternativas representan avances prometedores, muchas de ellas aún se encuentran en fases preliminares de investigación y presentan limitaciones en cuanto a disponibilidad, coste o aplicabilidad práctica. En este contexto, emerge la apiterapia como una opción natural con un potencial terapéutico interesante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias bovinas, alineándose con el principio de Salud Única (One Health).

Apiterapia: una alternativa natural en el tratamiento de enfermedades inflamatorias bovinas

Actualmente existe un creciente interés enfocado en la apiterapia (uso terapéutico de productos derivados de las abejas) debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y regenerativas. Entre los productos más prometedores destacan el propóleo, la miel y el veneno de abeja ([Ahmed et al., 2018](#); [Ratajczak et al., 2021](#); [Stevanović et al., 2024](#)). Estos se obtienen directamente de las colmenas, donde las abejas los producen de forma natural. La miel proviene del néctar floral transformado por las abejas en una sustancia dulce y viscosa, rica en azúcares, enzimas y otros compuestos beneficiosos. El propóleo es una resina vegetal recolectada de las plantas, que las abejas utilizan para sellar y proteger la colmena gracias a sus propiedades antimicrobianas. El veneno, extraído cuidadosamente mediante estimulación controlada, contiene compuestos como la melitina con efectos antiinflamatorios y analgésicos, aunque puede causar reacciones alérgicas. La apicultura, practicada por pequeños y medianos productores en todo el

mundo, no solo provee estos productos para su uso alimentario o cosmética natural, sino también para la medicina. Su uso ha ganado popularidad tanto en medicina tradicional como en mercados de bienestar y cuidado personal.

En relación con la inflamación existen dos vías claves implicadas, siendo estas NF- κ B y NRF2. NF- κ B es un factor de transcripción que, al activarse, promueve la expresión de citoquinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-1 β e IL-6), moléculas de adhesión y COX-2, una enzima implicada en la síntesis de prostaglandinas y la inflamación. Por el contrario, NRF2 regula las defensas antioxidantes mediante la inducción de genes como HO-1, que ayudan a reducir el estrés oxidativo y a restablecer el equilibrio celular. Las citoquinas son proteínas señalizadoras que median la respuesta inmunitaria y son impulsores clave en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. La COX-2, bajo el control de NF- κ B vincula la inflamación con el dolor y la lesión tisular ([Gao et al., 2022](#); [Zulhendri et al., 2022](#)).

A lo largo de los años, se ha generado una base sólida de evidencia experimental y clínica sobre el uso de apiterapia para estas patologías inflamatorias. El objetivo de esta revisión es compilar y sintetizar dicha información para facilitar su comprensión y promover su aplicación en contextos clínicos y de investigación.

Resultados

La presente revisión bibliográfica se basa fundamentalmente en 11 estudios, los cuales abarcan tanto investigaciones *in vitro* como *in vivo* en modelos animales (principalmente bovinos). La [tabla 1](#) resume las características principales de estos estudios, incluyendo el tipo de producto apícola evaluando su forma de aplicación, el modelo de estudio utilizado y los principales resultados en términos de salud animal.

De estos once trabajos, tres ([Jeong et al., 2017](#); [Sayed et al., 2009](#); [Wang et al., 2016](#)) tratan sobre los efectos antiinflamatorios de la miel, del propóleo y del veneno. Siete estudios ([Domingos et al., 2021](#); [Fiordalisi et al., 2016](#); [Miroliubov & Barskov, 1980](#); [Oelschlaegel et al., 2012](#); [Omara, 2017](#); [Piccart et al., 2016](#); [Santana et al., 2012](#)) trataron sobre su actividad antimicrobiana, dentro de los cuales cuatro ([Fiordalisi et al., 2016](#); [Omara, 2017](#); [Santana et al., 2012](#); [Sayed et al., 2009](#)) analizaron los resultados frente a *Staphylococcus aureus*. Tres artículos discutieron el efecto antioxidante del propóleo y del veneno.

Otros dos estudios ([Oelschlaegel et al., 2012](#); [Paudyal et al., 2020](#)) son ensayos clínicos aleatorizados sobre la aplicación en modelos de DD.

Respecto al tipo de estudio siete fueron *in vitro* ([Domingos et al., 2021](#); [Fiordalisi et al., 2016](#); [Jeong et al., 2017](#); [Omara, 2017](#); [Piccart et al., 2016](#); [Santana et al., 2012](#); [Wang et al., 2016](#)) mientras que cuatro de tipo *in vivo*. ([Miroliubov & Barskov, 1980](#); [Oelschlaegel et al., 2012](#); [Paudyal et al., 2020](#); [Sayed et al., 2009](#)).

La mastitis bovina y la DD constituyen importantes retos sanitarios y económicos en la ganadería lechera. En la mastitis participan agentes tanto Gram positivos como Gram negativos, y su control actual depende sobre todo de antibióticos ([Cheng & Han, 2020](#)), que aprovechan las propiedades de las paredes celulares bacterianas para combatirlos. Generalmente, se administran antiinflamatorios para ayudar a aliviar los síntomas y detener la cascada inflamatoria. Sin embargo, el uso intensivo de antimicrobianos ha generado resistencias bacterianas emergentes y residuos en leche, lo que ha impulsado la búsqueda de terapias alternativas más sostenibles ([Cheng & Han, 2020](#)). Se aplica tanto a la mastitis como a la DD, que pueden tratarse con antibioterapia tópica, baños de pies y otros tratamientos detallados anteriormente. En este contexto, los productos apícolas han recibido atención como coadyuvantes antimicrobianos y antiinflamatorios naturales. Estos estudios ejemplifican el uso de estas sustancias para tratar la mastitis y la DD, y señalan el potencial que tienen para inhibir directamente ciertos actores clave en la inflamación.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión.(Continua)

Referencia	Tipo de estudio	Afección estudiada	n	Objetivo del estudio	Método utilizado	Resultados
Miroljubov & Barskov (1980)	Ensayo experimental	Mastitis	28	Evaluar el efecto terapéutico de emulsiones de propóleo	Emulsiones de propóleo al 2% o 5% en lanolina y aceite administrada intramamaria (7ml en la noche y 2x5 ml durante el día) Durante 4.5-8 días.	Curación promedio en 6.2 días. Restauración de producción de leche: 94% (serosa), 96% (catarral), 72% (purulenta), 83% (hemorrágica), 78% (fibrinosa). Reducción radical de bacterias excepto en casos purulentos graves.
Sayed et al. (2009)	<i>In vivo</i> (en ratas)	Infección inducida por <i>S. aureus</i>	40	Evaluar miel de hinojo, EEP y veneno en infección por <i>S. aureus</i>	Oral, intraperitoneal, técnica de picadura	Todos los productos analizados desafiaron a <i>S. aureus</i> ($p < 0.01$)
Oelschlaegel et al. (2012)	Ensayo clínico aleatorizado (vacas Holstein)	DD	300	Evaluar el efecto de la miel de aciano en la curación de DD. Grupo 1 (control): recorte y limpieza; grupo 2; recorte, limpieza y vendaje del casco; grupo 3; recorte, limpieza, aplicación de miel (~10g) sobre la lesión y vendaje del casco.	Aplicación tópica de miel de aciano en pezuñas afectadas Miel: cornflower honey Tratamiento semanal durante 3 semanas, tras lo cual todos los grupos recibieron tratamiento con miel	El grupo 3 mostró un promedio de 2.4 tratamientos para curar, en comparación con 2.9 en el grupo control ($p < 0.05$). Curación más rápida en el grupo tratado en comparación con el grupo control.
Santana et al. (2012)	<i>In vitro</i> – Muestras de leche	Mastitis	NA	Evaluar EEP contra <i>S. aureus</i> aislado de vacas con mastitis	Aplicación indirecta: cultivos en medio BHI y leche; análisis por AFM	EEP fue bactericida a 1mg/ml en BHI y requería 20x más de leche; altero morfología y tamaño celular
Piccart et al. (2016)	<i>In vitro</i>	Mastitis	27	Evaluar el efecto antimicrobiano de 13 bacterias ácido-lácticas de abejas (LAB) frente a patógenos de mastitis	Aplicación indirecta: LAB introducidas en miel de Brezo esterilizada y aplicadas mediante ensayo de doble cultivo sobre patógenos	Todos los patógenos fueron inhibidos por la combinación LAB + miel, con zonas hasta 30mm de diámetro
Wang et al. (2016)	<i>In vitro</i> – MAC-T	Mastitis	NA	Evaluar el efecto antiinflamatorio y antioxidante del CP en MAC-T	Tratamiento previo con extracto de propóleo antes de exposición a bacteria o endotoxinas	Previno la disminución de viabilidad celular; redujo expresión de IL-6 y TNF- α ; aumentó expresión de HO-1, Txnrd-1, GCLM; inhibió activación de NF- κ B y activo vía NRF2-ARE.
Fiordalisi et al. (2016)	<i>In vitro</i> – explante glandular bovino	Mastitis	18	Evaluar efecto del propóleo brasileño en explantes mamarios bovinos	18 muestras (1 de cada vaca)	Acción antimicrobiana y antioxidante, baja citotoxicidad según origen geográfico
Jeong et al. (2017)	<i>In vitro</i> – MAC-T	Mastitis	NA	Evaluar veneno frente a inflamación inducida por LPS en células mamarias	Aplicación del BV (2.5 y 5 μ g/ml) a células MAC-T previamente tratadas con LPS	Reducción de proteínas inflamatorias (TNF- α , IL-6, COX-2), ROS y señalización de NF- κ B/ERK1/2

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión. (Conclusión)

Referencia	Tipo de estudio	Afección estudiada	n	Objetivo del estudio	Método utilizado	Resultados
Omara (2017)	<i>In vitro</i> – Muestras de leche	Mastitis (MRSA y VRSA)	93	Identificar <i>S. aureus</i> , detectar cepas MRSA/VRSA y evaluar actividad antimicrobiana de miel, AuNPs y extracto de planta	Aplicación individual y combinada (1:1) de miel, AuNPs y extracto de planta en cultivos de MRSA/VRSA	MIC: 6.25–12.5% (miel), 8–16 µg/mL (AuNPs). MBC: 12.5–25% (miel), 16–32 µg/mL (AuNPs).
Paudyal et al. (2020)	Ensayo clínico aleatorizado (vacas Holstein orgánicas)	DD	70	Evaluar la eficacia de dos tratamientos no antibióticos para la DD Seguimientos a los 3, 12, 28 y 120 días	Aplicación tópica de sulfato + yodo (CUI), miel+ yodo (HOI), o sin tratamiento (control)	CUI mostró mayor tasa de curación, reducción de tamaño de lesión, dolor y cojera; HOI tuvo efecto transitorio; grupo control persistieron lesiones activas y más dolor
Domingos et al. (2021)	<i>In vitro</i> – gram+/gram- (<i>S. aureus</i>)	Mastitis	NA	Evaluar la miel de abejas sin aguijón <i>Melipona spp</i> contra patógenos	Aplicación indirecta: ensayo de difusión en agar y determinación de MIC	Todas las mieles mostraron actividad antibacteriana; la de <i>M. flavolineata</i> tuvo MIC < 3.12% v/v. SEM mostró daño celular e inhibición de división celular

MAC-T: células epiteliales mamarias bovinas. BHI: medios de cultivo de cerebro y corazón. AFM: microscopia de fuerza atómica. LPS: lipopolisacárido. MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina. VRSA: Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. MIC: concentración mínima inhibitoria. MBC: concentración bactericida mínima. AuNPs: nanopartículas de oro. ROS: especies reactivas de oxígeno. EEP: extractos etanólicos de propóleo. SEM: microscopia electrónica de barrido.

Efecto de la miel y el propóleo sobre la inflamación

Tres estudios ([Jeong et al., 2017](#); [Sayed et al., 2009](#); [Wang et al., 2016](#)) investigaron el impacto de productos apícolas en la inflamación. Para simular una infección bacteriana, [Wang et al. \(2016\)](#) expusieron células MAC-T a LPS (un lipopolisacárido, componente principal de la membrana externa de las bacterias Gram negativas) y LTA (ácido lipoteicoico, un componente de la pared celular presente en las bacterias Gram positivas). Descubrieron que el propóleo chino (CP), a concentraciones de 10-15 µg/mL en pretratamiento, aumento la viabilidad celular en células expuestas al LPS, redujo la apoptosis en células expuestas a bacterias inactivadas (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), pero curiosamente, no tuvo efecto con células expuestas a LPS y LTA. El pretratamiento (con propóleo) redujo la expresión de citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α de manera dependiente del tiempo y la dosis.

En el mismo modelo celular (MAC-T) expuesto a LPS, [Jeong et al. \(2017\)](#) observaron que el veneno inhibió la inflamación, disminuyendo la expresión de TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como la activación de NF- κ B y la expresión de la enzima proinflamatoria COX-2. Estos hallazgos fueron apoyados por [Sayed et al. \(2009\)](#) quienes realizaron un estudio histopatológico *in vivo* en ratas infectadas con *Staphylococcus aureus*; administraron miel de hinojo, propóleo y veneno por vía oral, intraperitoneal o mediante técnica de picadura. Aunque el pequeño tamaño de las muestras limitó la interpretación completa, observaron que, en comparación con el grupo control, las ratas que recibieron los productos apícolas presentaron menos cambios degenerativos ($p < 0.01$). Además, se encontró que presentaban una intensa proliferación de las placas de Peyer.

Actividad antioxidante del propóleo y del veneno de abeja

Tres estudios ([Fiordalisi et al., 2016](#); [Jeong et al., 2017](#); [Wang et al., 2016](#)), evaluaron el efecto antioxidante de los productos apícolas, en concreto el CP, el propóleo brasileño y el veneno.

[Wang et al., 2016](#), demostró que el tratamiento con CP activó NRF2 e incremento la expresión de genes antioxidantes (HO-1, Txnrd-1, and GCLM), inhibiendo simultáneamente la vía NF- κ B en células MAC-T. Los niveles de Txnrd-1 (implicados en la regulación del entorno redox de la célula) se mantuvieron elevados con el tratamiento de CP, independientemente del patógeno. El CP por sí solo

no aumentó GCLM (una enzima crítica en la biosíntesis de glutatión), pero sí lo incremento en presencia de patógenos.

Por su parte, [Jeong et al. \(2017\)](#), encontró en el mismo modelo celular que la exposición a LPS aumentó significativamente la producción de superóxido. El pretratamiento con veneno (a 2.5 y 5.0 µg/mL, 12h) redujo esta producción.

[Fiordalisi et al. \(2016\)](#) comparó el contenido de flavonoides y la actividad antioxidante de diferentes muestras de propóleo. La actividad antioxidante, evaluada mediante la inhibición del radical DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl), fue más baja en el propóleo de Urupema (72.76±0.48 % inhibición de DPPH/m), que también presentó el menor contenido de flavonoides. En contraste, los propóleos de Água Doce, São Joaquim y Minas Gerais mostraron un alto contenido en flavonoides con una alta actividad antioxidante, sin diferencias significativas entre ellos. Los resultados variaron entre 81.9% y 85.6%, con diferencias estadísticas ($p < 0.05$).

Actividad antimicrobiana frente a patógenos de mastitis

Seis estudios abordaron la actividad antimicrobiana de productos apícolas.

Cuatro estudios ([Sayed et al., 2009](#); [Santana et al., 2012](#); [Fiordalisi et al., 2016](#); [Omara, 2017](#)) se enfocaron en *Staphylococcus aureus*. [Fiordalisi et al. \(2016\)](#) evaluaron propóleos de diferentes regiones de Brasil sobre explantes de glándula mamaria bovina. Todos los propóleos mostraron actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* (reducción de 1.5 a 4 log₁₀ a 200-500 µg/mL; inhibición completa a 1000 µg/mL) y escasa frente a *Escherichia coli*. Los explantes se mantuvieron viables hasta 96 horas. El propóleo de Urupema fue eficaz con menor citotoxicidad.

[Santana et al. \(2012\)](#) confirmaron la actividad bactericida del extracto etanólico de propóleo (EEP) brasileño contra cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de vacas con mastitis clínica. Microscopía electrónica de barrido (SEM) reveló disrupción de la membrana celular y pérdida de contenido intracelular.

En un enfoque similar, [Domingos et al. \(2021\)](#) estudiaron mieles de abejas sin aguijón del género *Melipona* contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las zonas de inhibición variaron entre 12.3-17.6 mm. La miel de *Melipona fasciculata* fue la más efectiva. El análisis por SEM reveló daño estructural severo en las bacterias, incluyendo ruptura de la pared celular y fuga de citoplasma.

[Piccart et al. \(2016\)](#) evaluaron el efecto de bacterias lácticas de abejas frente a 13 cepas de bacterias lácticas (LAB) aisladas de abejas melíferas en 27 aislamientos. Todas inhibieron al menos un patógeno de mastitis (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*) siendo las más efectivas contra *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae* (hasta 18mm de halo). Reportaron actividad antimicrobiana de amplio espectro. [Sayed et al. \(2009\)](#) también reportaron en su modelo en ratas una disminución de la carga bacteriana tras la administración de propóleo y veneno.

Respecto a cepas resistentes, [Omara \(2017\)](#) analizó la actividad antibacteriana de miel cítrica y nanopartículas de oro (AuNPs) frente a *Staphylococcus aureus* MRSA/ VRSA aisladas de mastitis bovina. La miel fue efectiva entre 0.625-5% (v/v); las AuNPs entre 2.24x10⁹-4.5x10⁹ partículas/mL. La combinación fue sinérgica, con actividad bactericida a 0.3% de miel + 0.56x10⁹ partículas/mL de AuNPs.

De forma complementaria, [Miroliubov & Barskov \(1980\)](#) demostraron que el tratamiento intramamario con emulsiones de propóleo (2-5%) en vacas con mastitis logró curación promedio en 6.2 días, con restauración significativa de la producción de leche (hasta el 96% en mastitis catarral) y una reducción radical de la carga bacteriana, salvo en casos purulentos graves.

Eficacia de la miel para la DD: estudios in vivo.

[Paudyal et al. \(2020\)](#) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 70 vacas Holstein con lesiones tempranas de DD. El grupo sulfato de cobre + yodo redujo de manera más efectiva el tamaño de la lesión, el dolor y la cojera en comparación con HOI; HOI mostró beneficios solo transitorios.

[Oelschlaegel et al. \(2012\)](#) realizaron un ensayo en bovinos, donde aplicaron miel de aciano (~10 g) sobre la lesión de DD semanalmente durante 3 semanas, utilizando recorte, limpieza y vendaje del casco. Después de este período, todos los grupos recibieron tratamiento con miel. Reportaron actividad antibacteriana basada en el contenido de peróxidos (0.5-0.9 mm/h).

Mecanismos moleculares antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos de los productos apícolas

Los estudios revisados abarcan una amplia gama de sustancias activadas o inhibidas por los productos apícolas. Parecen abarcar vías esenciales de la inflamación: la vía NF- κ B y la vía NRF2, y se relacionan directamente con las citoquinas, así como, a nivel transcripcional, con ciertos genes antiinflamatorios. El NF- κ B desempeña un papel fundamental en la inmunomodulación, respondiendo a estímulos patógenos y modulando eficazmente las respuestas de las citoquinas, los reguladores celulares clave y las respuestas de las células humorales.

Si bien desempeña un papel en la mediación humoral, la regulación del ciclo celular y otros procesos importantes para mantener la integridad celular, estos aspectos exceden el enfoque de nuestra revisión, por lo que nos centramos en sus efectos sobre la mediación de citoquinas, las vías antioxidantes y la muerte celular. En efecto, promueve la activación de genes vinculados al inflammasoma, eje central en la inflamación bacteriana inducida por LPS, ya que activa caspasas y desencadena una forma programada de muerte celular, la piroptosis.

Originalmente, se atribuyó al NF- κ B a un mediador proinflamatorio, pero recientemente, se ha descrito al NF- κ B en la literatura como un “arma de doble filo”, ya que se ha descubierto que posee respuestas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, lo que permite un equilibrio en el organismo para prevenir la invasión y el avance de patógenos ([Liu, Zhong & Karin, 2022](#)). La vía NF- κ B está sujeta a influencias del mundo exterior. [Liu et al. \(2017\)](#) ilustra las distintas funciones en la inflamación.

Diversas revisiones y estudios han buscado identificar la composición química de los productos apícolas, con el fin de determinar qué componente es responsable de las modificaciones observadas en la célula. Según [Toreti et al. \(2013\)](#), dicha composición varía en función de la ubicación geográfica, el tipo de producción, la disponibilidad de fuentes vegetales para recolectar resinas, la variabilidad genética de la abeja reina, la técnica de recolección y la temporada del año. No obstante, en términos generales, se reconoce que los fenoles y flavonoides son los compuestos más utilizados con fines medicinales ([Almuhayawi, 2020](#); [Zulhendri et al., 2022](#)).

Gracias al creciente conocimiento sobre la composición química del propóleo, varias revisiones, como la de [Zulhendri et al. \(2022\)](#), destacan cómo este activa NRF2 al facilitar su fosforilación mediante la inactivación de proteínas clave (KEAP1) y al disminuir los niveles de ROS, que ejercen un efecto activador directo sobre el propio NF- κ B ([Figura 1](#)). Esta modulación conduce a una reducción de las citoquinas ([Zulhendri et al., 2022](#)). Asimismo, parece inhibir la expresión de receptores como los TLR, implicados en la vía NF- κ B ([Bhatti et al., 2024](#)). LPS y LTA, dos componentes principales de la pared celular de varios de los patógenos más comunes de la mastitis y la DD, activan diferentes subtipos de TLR. También inducen la generación de ROS dentro de las células. Todos estos elementos contribuyen a la base de la inflamación provocada por bacterias.

Algunos estudios revisados reportan resultados similares ([Wang et al., 2016](#)). Las acciones antiinflamatorias del propóleo concuerdan con lo observado en otros modelos, como en ratones alimentados con dietas ricas en grasa, donde los extractos de propóleo lograron frenar el desarrollo de obesidad ([Cardinault et al., 2021](#)). Este efecto se relacionó con la activación de NRF2. Estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar el propóleo más allá del ámbito experimental y, aunque están ligados a un trastorno metabólico específico, las similitudes en sus vías podrían extrapolarse a casos de mastitis

y DD. Para confirmar la hipótesis, se requieren ensayos aleatorizados en bovinos con trastornos inflamatorios. NRF2 actúa como agente antiinflamatorio que contrarresta NF-κB, y su activación directa por el propóleo representa un potencial terapéutico tanto por su efecto antiinflamatorios como por su capacidad para mitigar el daño causado por las ROS.

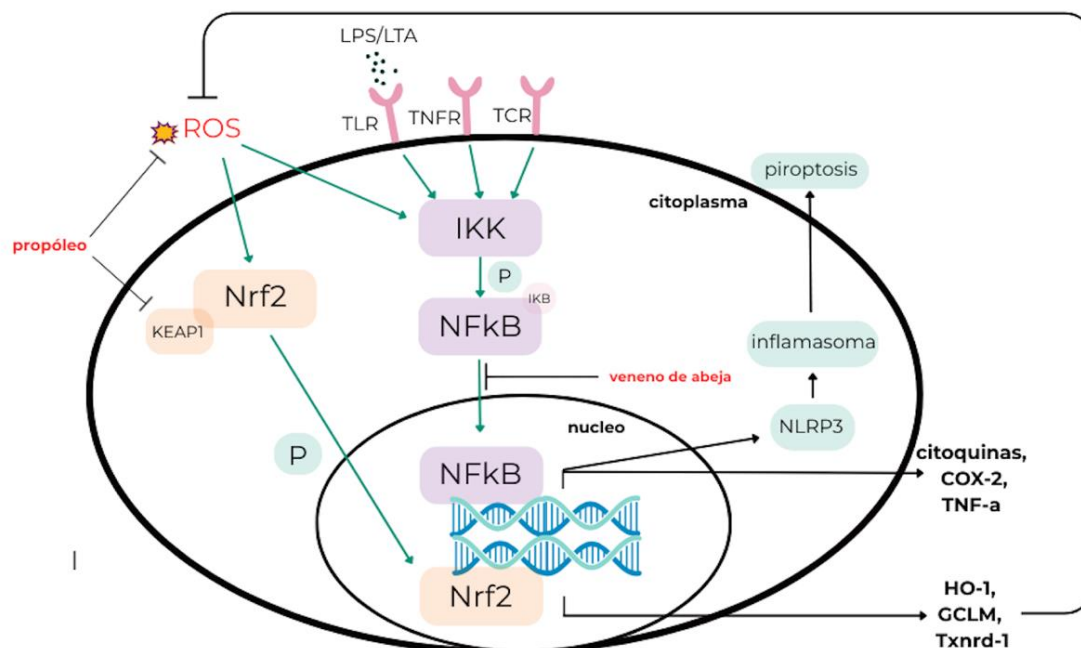


Figura 1. Señalización de las vías NF-κB y NRF2. *Elaboración propia.*

ROS: especies reactivas de oxígeno. LPS/LTA: lipopolisacárido/ácido lipoteicoico. TLR/TNFR/TCR: receptores. IKK: inhibidor-κB quinasa. IκB: inhibidor κB. NF-κB: factor nuclear kappa B. NRF2: factor nuclear tipo eritroide 2. KEAP1: proteína 1 asociada a Kelch like ECH. P: fosforilación. NLRP3: proteína de inflammasoma.

En esta revisión se han descrito otros productos apícolas. El veneno de abeja es conocido por contener melitina, un péptido con potentes efectos antiinflamatorios, junto con otras toxinas (Lee & Bae, 2016). Estudios *in vitro* han demostrado que la melitina reduce significativamente la expresión de COX-2, así como las citoquinas IL-6 y TNF-α en células mamarias bovinas expuestas a LPS. Esto ocurre por inhibición de la translocación de NF-κB al núcleo, como observado en la figura 1 (Jeong et al., 2017). Además, se ha observado que la melitina atenúa la producción intracelular ROS inducidas por LPS en modelos de inflamación en ratas (Park et al., 2004), efecto que también se confirmó en células MAC-T (Jeong et al., 2017).

Por su parte, la miel contiene peróxido de hidrógeno, péptidos antimicrobianos y antioxidantes (flavonoides, enzimas) los cuales le confieren propiedades antiinflamatorias (Cianciosi et al., 2018). Aunque existen menos estudios específicos sobre marcadores inflamatorios en bovinos tratados con miel, se ha demostrado que su aplicación tópica favorece la cicatrización de heridas y reduce la inflamación local, en parte gracias a sus efectos osmóticos y antioxidantes (Oelschlaegel et al., 2012; Mm, 2017).

Tan relevantes como los efectos antiinflamatorios mediados por las vías NF-κB y NRF2, los efectos antioxidantes de ciertos compuestos también se han descrito en esta revisión, ya que actúan estrechamente con dichas vías (Almuhayawi, 2020). El propóleo incrementa la capacidad antioxidante celular y reduce la acumulación de ROS (Bahari et al., 2025). Esta acción es clínicamente importante porque la inflamación crónica genera estrés oxidativo en los tejidos. Dicho estrés oxidativo puede dañar lípidos, proteínas y ADN, lo que conlleva disfunción y muerte celular (Pizzino et al., 2017). De hecho, en células mamarias bovinas infectadas, el tratamiento con propóleo promueve la expresión de genes antioxidantes regulados por NRF2 (HO-1, GCLM, Txnrd-1) (Cheng & Han, 2020; Wang et al., 2016).

Así, se identifica un doble mecanismo molecular: por un lado, los productos apícolas inhiben cascadas proinflamatorias clásicas (NF-κB) reduciendo la expresión IL-1β, IL-6, TNF-α y enzimas

como COX-2 (Cheng & Han, 2020; Zuhlendri et al., 2022); por otro lado, promueven la activación de NRF2 y la síntesis de enzimas antioxidantes (HO-1, glutatión, Txnrd1), así como reducir directamente las especies de ROS (Wang et al., 2016). Este balance, entre menor inflamación y mayor capacidad antioxidante, favorece la resolución del daño tisular. En particular, la inhibición de NF- κ B se ha comprobado, con el propóleo como con el veneno de abeja, en modelos celulares de mastitis (Cheng & Han, 2020; Zuhlendri et al., 2022), y el propóleo también activa directamente NRF2 en células de glándula mamaria bovina (Wang et al., 2016). En conjunto, la evidencia molecular respalda la hipótesis de que los productos apícolas contrarrestan la inflamación crónica de la mastitis actuando simultáneamente sobre múltiples vías: disminuyen la señalización proinflamatoria y refuerzan los sistemas antioxidantes a nivel celular.

Los componentes antiinflamatorios parecen desempeñar un papel central y probablemente representen el principal mecanismo de acción de los productos apícolas. Sin embargo, algunos estudios también han destacado sus efectos antimicrobianos. Tanto el propóleo como el veneno de abeja han demostrado eficacia frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (Fiordalisi et al., 2016; Maitip et al., 2021; Kim et al., 2024).

Además, resulta relevante explorar combinaciones con otras estrategias terapéuticas. Por ejemplo, una posible sinergia con antibióticos podría permitir reducir las dosis necesarias de ambos tratamientos; o bien el uso conjunto con probióticos lácticos (aislados de miel, como proponen estudios recientes) para colonizar la ubre y competir con patógenos (Cheng & Han, 2020). También, se podrían considerar mezclas de miel con aceites esenciales (tomillo u orégano) en formulaciones tópicas para el tratamiento de la DD. Dado que los productos apícolas actúan mediante mecanismos diferentes, sería interesante evaluar su acción combinada. En definitiva, se sugiere avanzar en investigaciones multidisciplinarias que analicen diversas formulaciones (ungüentos, espray, infusiones intramamarias) y sus efectos sobre el microbiota, los marcadores inmunitarios y los parámetros productivos.

Limitaciones y líneas futuras

Los estudios seleccionados en esta revisión están limitados por la heterogeneidad de los casos analizados, la variedad en los usos de los productos apícolas y los tamaños de muestra reducidos. Los modelos celulares (como las células MAC-T) permiten examinar biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF- α , HO-1, NRF2, NF- κ B, etc.) y respuestas directas a LPS o a bacterias, pero no reproducen la interacción sistémica, la respuesta inmunológica ni la cronicidad de la enfermedad, lo que deja abiertos interrogantes sobre farmacocinética y metabolismo *in vivo*.

En contraste, solo un par de estudios evalúan efectos en animales reales. Se requieren más réplicas y grupos control. En el caso de la DD, los estudios se limitan principalmente a la aplicación tópica de miel o extractos, pero carecen de una implementación de protocolo adecuada que permita su reproducción. Además, son pocos los estudios que abordan la biodegradación o la velocidad de eliminación de estos compuestos en el organismo.

A lo largo de los trabajos revisados se han mencionado varios mediadores de la inflamación, pero los estudios necesitan replicar estos diseños en vacas y deben ponerse todos juntos en lugar de analizar marcador por marcador, aunque esto constituye un buen primer paso para comprender los mecanismos de los productos de las abejas. Existe una gran limitación para hacer esto que parece evidente, y es que la eficacia, el mecanismo y la biodisponibilidad de los diferentes compuestos de cada producto apícola parecen variar según la región, los métodos de extracción y la raza de abejas que se cultiva. Los análisis fitoquímicos del propóleo brasileño revisados muestran diferencias en contenido de flavonoides y actividad antioxidante (Fiordalisi et al., 2016), sin que esto altere sustancialmente su acción anti-*Staphylococcus aureus*. Esta variabilidad obliga a estandarizar los extractos usados para asegurar reproducibilidad. De forma igual, la calidad de la miel (pH, contenido de peróxido de hidrógeno, tipo floral) puede influir en su potencia antibacteriana. Es importante señalar que todavía no existe una comprensión adecuada de estas diferencias en la eficacia y, en el contexto de nuestra revisión, la interpretación de los hallazgos de productos apícolas de diferentes orígenes puede estar limitada.

Otro aspecto crítico a considerar es la bioseguridad y toxicidad. En general, el propóleo es bien tolerado, pero limitado por el número de estudios y estudios toxicológicos profundos adecuados, aunque las revisiones muestran la ausencia de toxicidad significativa en humanos ([Almuhayawi, 2020](#)). En cambio, el veneno de abeja es potencialmente tóxico. Contiene fosfolipasas y péptidos que pueden inducir reacciones locales e incluso choque anafiláctico en individuos sensibles. Además, la melitina tiene efecto hemolítico y citotóxico contra células normales ([Bava et al., 2023](#)). Por ello, cualquier uso veterinario de veneno requiere dosis cuidadosamente calibradas y atención a posibles alergias animales. En los estudios revisados no se reportaron toxicidad severa en vacas tratadas, pero la información es escasa. En la aplicación clínica, se debería evaluar la posibilidad de sensibilización y establecer protocolos de uso seguro (p.ej., test de alergia), o directrices estandarizadas a gran escala específicas para cada región.

En cuanto a la miel, aunque generalmente se considera segura, para aplicaciones terapéuticas debe utilizarse en su forma de “grado médico”, la cual ha sido esterilizada mediante radiación gamma para eliminar esporas sin comprometer sus propiedades bioactivas ([Molan & Allen, 1996](#)). Se necesitan ensayos controlados adecuados, especialmente para la DD, que parece menos investigada, con estadística robusta y evaluaciones longitudinales. También se requiere mayor énfasis en los distintos tipos de mastitis, ya que existen diferencias en la fisiopatología subyacente.

Desafíos regulatorios, económicos y de implementación

A pesar del interés, existen barreras prácticas para incorporar productos apícolas en la clínica veterinaria. Regulatoriamente, muchos países no disponen de un marco claro para aprobar terapias basadas en propóleo o veneno de abeja. Actualmente se consideran tratamientos complementarios y se suele usar fuera de indicación o como nutracéuticos, sin indicación veterinaria oficial ([Stevanović et al., 2024](#)). Esto implica que su aplicación queda en manos del criterio del veterinario y productor, sin guías formales de dosis ni etiquetado. Sería necesario que las autoridades sanitarias definan categorías específicas (p.ej. “productos farmacéuticos veterinarios basados en apiterapia”) y exijan estudios de registro.

En términos económicos, los productos apícolas presentan ventajas y desventajas. Por un lado, suelen ser relativamente baratos y locales (especialmente la miel y propóleo producidos en la misma finca), lo que puede facilitar su acceso. De hecho, en el ámbito humano se destaca que “en algunas regiones los costes de los fármacos son prohibitivos, mientras que la apiterapia suele ser relativamente económica” ([Bava et al., 2023](#)). Esto sugiere que, para sistemas de bajo recurso, la apiterapia puede ser una opción viable. Sin embargo, el costo de desarrollar un producto veterinario regulado es alto (ensayos, validación, producción estandarizada), lo cual podría desalentar inversiones comerciales. Además, la aceptación por parte de los ganaderos exige demostraciones claras de eficacia, pues implicarían cambios en las prácticas tradicionales y riesgo percibido.

En la práctica clínica, hay retos de implementación: por ejemplo, asegurar la asepsia de los productos, la vía de administración adecuada (vía intramamaria, local en pata), la dosis correcta y la capacitación de los veterinarios. También es preciso considerar el ámbito de bienestar animal y seguridad alimentaria; cualquier terapia debe cumplir los plazos de seguridad para la obtención de leche. Hasta ahora no se han definido periodos de carencia para la miel o propóleo aplicados tópicamente, pero el veneno podría dejar residuos. Así pues, será necesario armonizar las recomendaciones con las normas de seguridad alimentaria.

Finalmente, existe una barrera cultural: si bien aumenta el interés de productores y veterinarios en usar productos naturales ([Stevanović et al., 2024](#)), todavía la mayoría de las prácticas de manejo no los consideran. Superar esto implica educación veterinaria continua sobre apiterapia, extensión agraria y evidencia científica sólida.

Referencias bibliográficas

Abebe, R. Hatiya, H., Abera, M., Megersa, B. & Asmare, K. (2016). Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia. *BMC veterinary research*, 12(1), p. 270. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0905-3>.

- Acosta, A. & De Los Santos-Montero, L.A. (2019). What is driving livestock total factor productivity change? A persistent and transient efficiency analysis. *Global Food Security*, 21, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2019.06.001>.
- Ahmed, S., Sulaiman, S. A., Baig, A. A., Ibrahim, M., Liaqat, S., Fatima, S., Jabeen, S., Shamim, N., Othman, N. H. (2018). Honey as a Potential Natural Antioxidant Medicine: An Insight into Its Molecular Mechanisms of Action. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Edited by S.S. Singhal, 2018(1), p. 8367846. <https://doi.org/10.1155/2018/8367846>.
- Almuhayawi, M.S. (2020). Propolis as a novel antibacterial agent. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(11), 3079–3086. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.09.016>.
- Bacanli, M. & Başaran, N. (2019). Importance of antibiotic residues in animal food, *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 125, 462–466. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>.
- Bahari, H., Mostafa Shahraki Jazinaki, M.S., Aliakbarian, M., Rashidmayvan, M., Golafrouz, H., Rahnema, I., Khodashahi, R. & Malekahmadi, M. (2025). Propolis supplementation on inflammatory and oxidative stress biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, 12, p. 1542184. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1542184>.
- Bava, R. Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E. & Britti, D. (2023). Therapeutic Use of Bee Venom and Potential Applications in Veterinary Medicine', *Veterinary Sciences*, 10(2), p. 119. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020119>.
- Bhatti, N. Hajam, Y. A., Mushtaq, S., Kaur, L., Kumar, R. & Rai, S. (2024). A review on dynamic pharmacological potency and multifaceted biological activities of propolis. *Discover Sustainability*, 5(1), p. 185. <https://doi.org/10.1007/s43621-024-00375-3>.
- Cardinault, N. Tourniaire, F., Astier, J., Couturier, C., Bonnet, L., Seipelt, E., Karkeni, E., Letullier, C., Dlalal, N. & Georgé, S. (2021). Botanic Origin of Propolis Extract Powder Drives Contrasted Impact on Diabetes in High-Fat-Fed Mice. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), p. 411. <https://doi.org/10.3390/antiox10030411>.
- Charfeddine, N. & Pérez-Cabal, M.A. (2017). Effect of claw disorders on milk production, fertility, and longevity, and their economic impact in Spanish Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 100(1), 653–665. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11434>.
- Cheng, W.N. & Han, S.G. (2020). Bovine mastitis: risk factors, therapeutic strategies, and alternative treatments - A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 33(11), 1699–1713. <https://doi.org/10.5713/ajas.20.0156>.
- Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T.Y., Afrin, S., Gasparri, M., Reboredo-Rodríguez, P., Manna, P.P., Zhang, J., Lamas, L. B., Flórez, S.M., Toyos, P. A., Quiles, S.L., Giampieri, F. & Battino, M. (2018). Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(9), p. 2322. <https://doi.org/10.3390/molecules23092322>.
- Daley, M. Williams, T., Coyle, P., Furda, G., Dougherty, R., & Hayes, P. (1993). Prevention and treatment of Staphylococcus aureus infections with recombinant cytokines. *Cytokine*, 5(3), 276–284. [https://doi.org/10.1016/1043-4666\(93\)90015-w](https://doi.org/10.1016/1043-4666(93)90015-w).
- Doehring, C. & Sundrum, A. (2016). Efficacy of homeopathy in livestock according to peer-reviewed publications from 1981 to 2014. *The Veterinary Record*, 179(24), p. 628. <https://doi.org/10.1136/vr.103779>.
- Domingos, S.C.B., Clebis, V. H., Nakazato, G., de Oliveira Jr, A. G., Takayama Kobayashi, R. K., Peruquetti, R. C., Pereira, C. D. & Rosa, M. T. S. & dos Santos Medeiros, L. (2021). Antibacterial activity of honeys from Amazonian stingless bees of *Melipona* spp. and its effects on bacterial cell morphology. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 101(5), 2072–2077. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10828>.
- Đuričić, D., Sukalić, T., Marković, F., Kočila, P., Žura Žaja, I., Menčik, S.... & Samardžija, M. (2020). Effects of Dietary Vibroactivated Clinoptilolite Supplementation on the Intramammary

- Microbiological Findings in Dairy Cows. *Animals: an open access journal from MDPI*, 10(2), p. 202. <https://doi.org/10.3390/ani10020202>.
- Fiordalisi, S.A.L., Honorato, L. A., Loiko, M. R., Avancini, C. A., Veleirinho, M. B., Machado Filho, L. C. & Kuhnen, S. (2016). The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants. *Journal of Dairy Science*, 99(3), 2308–2318. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9777>.
- Forner, M., Cañas-Arranz, R., Defaus, S., de León, P., Rodríguez-Pulido, M., Ganges, L., ... & Andreu, D. (2021). Peptide-Based Vaccines: Foot-and-Mouth Disease Virus, a Paradigm in Animal Health. *Vaccines*, 9(5), p. 477. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050477>.
- Gao, W., Guo, L., Yang, Y., Wang, Y., Xia, S., Gong, H., ... & Yan, M. (2022). Dissecting the Crosstalk Between NRF2 and NF- κ B Response Pathways in Drug-Induced Toxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 809952. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809952>.
- Hogeveen, H., Steeneveld, W. & Wolf, C.A. (2019). Production Diseases Reduce the Efficiency of Dairy Production: A Review of the Results, Methods, and Approaches Regarding the Economics of Mastitis. *Annual Review of Resource Economics*, 11(1), 289–312. <https://doi.org/10.1146/annurev-resource-100518-093954>.
- Holzhauer, M., Hardenberg, C., Bartels, C. J. M. & Frankena, K. (2006). Herd- and cow-level prevalence of digital dermatitis in the Netherlands and associated risk factors. *Journal of Dairy Science*, 89(2), 580–588. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72121-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72121-X).
- Holzhauer, M., Bartels, C. J., Döpfer, D., & van Schaik, G. (2008). Clinical course of digital dermatitis lesions in an endemically infected herd without preventive herd strategies. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 177(2), 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.05.004>.
- Hozyen, H.F., Ibrahim, E. S., Khairy, E. A., & El-Dek, S. I. (2019). Enhanced antibacterial activity of capped zinc oxide nanoparticles: A step towards the control of clinical bovine mastitis. *Veterinary World*, 12(8), 1225–1232. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1225-1232>.
- Jacobs, C., Beninger, C., Hazlewood, G. S., Orsel, K., & Barkema, H. W.. (2019). Effect of footbath protocols for prevention and treatment of digital dermatitis in dairy cattle: A systematic review and network meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, 164, 56–71. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.01.011>.
- Jeong, C.H., Cheng, W. N., Bae, H., Lee, K. W., Han, S. M., Petriello, M. C., ... & Han, S. G. (2017). Bee Venom Decreases LPS-Induced Inflammatory Responses in Bovine Mammary Epithelial Cells. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27(10), 1827–1836. <https://doi.org/10.4014/jmb.1706.06003>.
- Kim, S.-M., Min, K. D., Yun, S. J., Hwang, D. Y., & Kang, H. G. (2024). Therapeutic Dose, Duration, and Efficacy of Bee Venom for Treating Clinical Mastitis in Dairy Cow. *Journal of Veterinary Clinics*, 41(1), 8–17. <https://doi.org/10.17555/jvc.2024.41.1.8>.
- Kober, A. K. M. H., Saha, S., Islam, M. A., Rajoka, M. S. R., Fukuyama, K., Aso, H., ... & Kitazawa, H. (2022). Immunomodulatory Effects of Probiotics: A Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis. *Microorganisms*, 10(11), p. 2255. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112255>.
- Kurek-Górecka, A., Tanwar, M., Dada, R., & Dada, T. (2013). Structure and Antioxidant Activity of Polyphenols Derived from Propolis. *Molecules*, 19(1), 78–101. <https://doi.org/10.3390/molecules19010078>.
- Lee, G. & Bae, H. (2016). Anti-Inflammatory Applications of Melittin, a Major Component of Bee Venom: Detailed Mechanism of Action and Adverse Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(5), p. 616. <https://doi.org/10.3390/molecules21050616>.
- Liu, D., Zhong, Z. & Karin, M. (2022). NF- κ B: A Double-Edged Sword Controlling Inflammation. *Biomedicines*, 10(6), p. 1250. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061250>.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. & Sun, S. C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2(1), p. 17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.

- Maitip, J., Mookhploy, W., Khorndork, S., & Chantawannakul, P. (2021). Comparative Study of Antimicrobial Properties of Bee Venom Extracts and Melittins of Honey Bees. *Antibiotics*, 10(12), p. 1503. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121503>.
- McLeod, A. (2012) *World livestock 2011. Livestock in food security*. http://www.journals.cambridge.org/abstract_S207863361200029X (Acceso: 24 April 2025).
- Miroljubov, M.G. & Barskov, A.A. (1980). [Propolis and mastitis]. *Veterinariia*, (2), 45–46.
- Mitchell, J.M., Griffiths, M. W., McEwen, S. A., McNab, W. B., & Yee, A. J. (1998). Antimicrobial drug residues in milk and meat: causes, concerns, prevalence, regulations, tests, and test performance. *Journal of Food Protection*, 61(6), 742–756. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-61.6.742>.
- Mm, A.-H. (2017). Honey and Medicinal Plants in the Management of Certain Surgical Bovine Clow Affections. *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*, 9(3). <https://doi.org/10.15406/ijcam.2017.09.00300>.
- Molan, P.C. & Allen, K.L. (1996). The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 48(11), 1206–1209. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1996.tb03922.x>.
- Naranjo-Lucena, A. & Slowey, R. (2023). Invited review: Antimicrobial resistance in bovine mastitis pathogens: A review of genetic determinants and prevalence of resistance in European countries. *Journal of Dairy Science*, 106(1), 1–23. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22267>.
- Nehme, R., Andrés, S., Pereira, R. B., Ben Jemaa, M., Bouhallab, S., Cecilian, F., ... & Abdennebi-Najar, L. (2021). Essential Oils in Livestock: From Health to Food Quality. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(2), p. 330. <https://doi.org/10.3390/antiox10020330>.
- Oelschlaegel, S., Pieper, L., Staufenbiel, R., Gruner, M., Zeippert, L., Pieper, B., ... & Speer, K. (2012). Floral Markers of Cornflower (*Centaurea cyanus*) Honey and Its Peroxide Antibacterial Activity for an Alternative Treatment of Digital Dermatitis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(47), 11811–11820. <https://doi.org/10.1021/jf303699t>.
- Ogata, A. & Nagahata, H. (2000). Intramammary Application of Ozone Therapy to Acute Clinical Mastitis in Dairy Cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(7), 681–686. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.681>.
- Omara, S.T. (2017). MIC and MBC of Honey and Gold Nanoparticles against methicillin-resistant (MRSA) and vancomycin-resistant (VRSA) coagulase-positive *S. aureus* isolated from contagious bovine clinical mastitis. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 15(1), 219–230. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2017.02.010>.
- Park, H.J., Lee, S. H., Son, D. J., Oh, K. W., Kim, K. H., Song, H. S., ... & Hong, J. T. (2004). Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF- κ B through interaction with the p50 subunit. *Arthritis & Rheumatism*, 50(11), 3504–3515. <https://doi.org/10.1002/art.20626>.
- Paudyal, S., Manriquez, D., Velasquez, A., Shearer, J. K., Plummer, P. J., Melendez, P., ... & Pinedo, P. J. (2020). Efficacy of non-antibiotic treatment options for digital dermatitis on an organic dairy farm. *The Veterinary Journal*, 255, p. 105417. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105417>.
- Piccart, K., Vasquez, A., Piepers, S., De Vlieghe, S., & Olofsson, T. C. (2016). Short communication: Lactic acid bacteria from the honeybee inhibit the in vitro growth of mastitis pathogens. *Journal of Dairy Science*, 99(4), 2940–2944. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10208>.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., ... & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, p. 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- Plummer, P.J. & Krull, A. (2017). Clinical Perspectives of Digital Dermatitis in Dairy and Beef Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 33(2), 165–181. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.02.002>.

- Preine, F., Herrera, D., Scherpenzeel, C., Kalmus, P., McCoy, F., Smulski, S., ... & Krömker, V. (2022). Different European Perspectives on the Treatment of Clinical Mastitis in Lactation. p. 262 KB. <https://doi.org/10.25968/OPUS-2413>.
- Rasmussen, P., Barkema, H. W., Osei, P. P., Taylor, J., Shaw, A. P., Conrady, B., ... & Torgerson, P. R. (2024). Global losses due to dairy cattle diseases: A comorbidity-adjusted economic analysis. *Journal of Dairy Science*, 107(9), 6945–6970. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-24626>.
- Ratajczak, M., Kaminska, D., Matuszewska, E., Holderna-Kedzia, E., Rogacki, J., & Matysiak, J. (2021). Promising Antimicrobial Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Molecules*, 26(13), p. 4007. <https://doi.org/10.3390/molecules26134007>.
- Refaai, W., Ducatelle, R., Geldhof, P., Mihi, B., El-shair, M., & Opsomer, G. (2013). Digital dermatitis in cattle is associated with an excessive innate immune response triggered by the keratinocytes. *BMC veterinary research*, 9, p. 193. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-193>.
- Royster, E. & Wagner, S. (2015). Treatment of mastitis in cattle. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 31(1), 17–46, <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.11.010>.
- Saeed, S.I., Kamaruzzaman, N. F., Gahamanyi, N., Nguyen, T. T. H., Hossain, D., & Kahwa, I. (2024) Correction: Confronting the complexities of antimicrobial management for *Staphylococcus aureus* causing bovine mastitis: an innovative paradigm. *Irish Veterinary Journal*, 77(1), p. 5. <https://doi.org/10.1186/s13620-024-00266-z>.
- Santana, H.F., Barbosa, A. A. T., Ferreira, S. O., & Mantovani, H. C. (2012). Bactericidal activity of ethanolic extracts of propolis against *Staphylococcus aureus* isolated from mastitic cows. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(2), 485–491. <https://doi.org/10.1007/s11274-011-0839-7>.
- Sayed, S.M., Abou El-Ella, G. A., Wahba, N. M., El Nisr, N. A., Raddad, K., Abd El Rahman, M. F., ... & Abd El Fattah Aamer, A. (2009). Immune Defense of Rats Immunized with Fennel Honey, Propolis, and Bee Venom Against Induced *Staphylococcal* Infection. *Journal of Medicinal Food*, 12(3), 569–575. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0171>.
- Sharun, K., Dhama, K., Tiwari, R., Gugjoo, M. B., Iqbal Yattoo, M., Patel, S. K., ... & Chaicumpa, W. (2021). Advances in therapeutic and managerial approaches of bovine mastitis: a comprehensive review. *The Veterinary Quarterly*, 41(1), 107–136. <https://doi.org/10.1080/01652176.2021.1882713>.
- Shimazaki, K.-I. and Kawai, K. (2017). Advances in lactoferrin research concerning bovine mastitis. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire*, 95(1), 69–75. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0044>.
- Stevanović, J., Abou El-Ella, G. A., Wahba, N. M., El Nisr, N. A., Raddad, K., Abd El Rahman, M. F., ... & Abd El Fattah Aamer, A. (2024). Bee-Inspired Healing: Apitherapy in Veterinary Medicine for Maintenance and Improvement Animal Health and Well-Being. *Pharmaceuticals*, 17(8), p. 1050. <https://doi.org/10.3390/ph17081050>.
- Stevens, M., Piepers, S. & De Vliegher, S. (2016). Mastitis prevention and control practices and mastitis treatment strategies associated with the consumption of (critically important) antimicrobials on dairy herds in Flanders, Belgium. *Journal of Dairy Science*, 99(4), 2896–2903. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10496>.
- Titze, I., Lehnerr, T., Lehnerr, H., & Krömker, V. (2020). Efficacy of Bacteriophages Against *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Mastitis. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(3), p. 35. <https://doi.org/10.3390/ph13030035>.
- Tomanić, D., Samardžija, M. & Kovačević, Z. (2023). Alternatives to Antimicrobial Treatment in Bovine Mastitis Therapy: A Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(4), p. 683. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040683>.
- Toreti, V.C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2013, p. 697390. <https://doi.org/10.1155/2013/697390>.

- Vidal Amaral, J.R. *Jucá Ramos, R. T., Almeida Araújo, F., Bentes Kato, R., Figueira Aburjaile, F., de Castro Soares, S., Góes-Neto, A., da Costa, M. M., Azevedo V., Brenig, B., de Oliveira, S. S. & Soares Rosado, A.* (2022). Bacteriocin Producing *Streptococcus agalactiae* Strains Isolated from Bovine Mastitis in Brazil. *Microorganisms*, 10(3), p. 588. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030588>.
- Wang, K., Jin, X. L., Shen, X. G., Sun, L. P., Wu, L. M., Wei, J. Q., Marcucci, M. C., Fu-Liang Hu & Liu, J. X. (2016). Effects of Chinese Propolis in Protecting Bovine Mammary Epithelial Cells against Mastitis Pathogens-Induced Cell Damage. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/8028291>.
- Zigo, F., Vasil', M., Ondrašovičová, S., Výrostková, J., Bujok, J. & Pecka-Kielb, E. (2021). Maintaining Optimal Mammary Gland Health and Prevention of Mastitis. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 607311. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.607311>.
- Zulhendri, F., Lesmana, R., Tandean, S., Christoper, A., Chandrasekaran, K., Irsyam, I., Suwantika, A. A., Abdulah, R. & Wathon, N. (2022). Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(23), p. 8473. <https://doi.org/10.3390/molecules27238473>.

Histórico do artigo:**Recebido:** 17 de junho de 2025**Aprovado:** 5 de julho de 2025**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.