



TABLA 2. Comparación entre productos naturales tradicionales.

Miel	Azucar	Propoleo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antiinflamatoria</li> <li>• Cicatrizante</li> <li>• Económica</li> <li>• Intervalos curación cortos</li> <li>• Apositos costosos</li> <li>• Residuos post-curación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antiinflamatoria</li> <li>• Cicatrizante</li> <li>• Económico</li> <li>• Intervalos curación entre 8-12 horas</li> <li>• Residuos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibacteriana</li> <li>• Antiinflamatoria</li> <li>• Analgésica</li> <li>• Promueve la formación de tejido</li> <li>• Inmunorregulador</li> <li>• Económico</li> <li>• Diferentes formas farmacéuticas</li> <li>• Intervalos de curación prolongados (2 a 7 días)</li> <li>• No adherente</li> <li>• No deja residuo</li> <li>• Curas compuestas</li> </ul>

trucción, desinfección, reparación y defensa de la colmena<sup>2</sup>. Se encuentra constituida de aceites esenciales, polen y flavonoides; estos últimos son importantes porque alteran la permeabilidad de la pared celular de las bacterias y la síntesis de adenosín trifosfato (ATP), alterando su virulencia y formación de biofilms<sup>3</sup>.

Posee las siguientes propiedades: antibacteriana (antibiofilm y antipatogénica), antiinflamatoria, antioxidante, inmunomoduladora y cicatrizante<sup>4</sup> (Tabla 2). Por esto, puede ser empleado para el tratamiento de heridas, úlceras, quemaduras, y para acelerar su reparación. Es reconocida la propiedad antimicrobiana de diferentes productos de origen natural tales como la plata, el azúcar, el yodo, la miel y también el propóleo<sup>5,6</sup>. En la actualidad, la evidencia científica acerca de las propiedades de propóleo está en aumento por lo que el principal objetivo de nuestro estudio es demostrar que el uso de propóleo en sus diferentes formas de presentación es efectivo para el tratamiento de heridas.

## MARCO TEÓRICO

En los últimos 20 años se han logrado progresos importantes en el conocimiento de varias propiedades farmacológicas del propóleo que han renovado su interés terapéutico<sup>7</sup>.

La eficacia del uso tópico del propóleo se sustenta en sus propiedades antibacteriana (antibiofilm y antipatogénica), antiinflamatoria, antioxidante, inmunomoduladora y cicatrizante. En el propóleo de origen uruguayo, utilizado para este trabajo, estas propiedades están vinculadas a su alto contenido en polifenoles totales (metabolitos secundarios de las plantas), 187 mg/g: 1) dieciocho flavonoides, entre los que pinocembrina, pinobanksina, galangina, crisina, kaempferol, apigenina y quercetina son los cualitativamente más importantes y 2) tres ácidos carboxílicos aromáticos, ácidos cafeico, ferúlico y cuomárico y sus ésteres, en particular el fenetil éster del ácido cafeico (CAPE)\*, un compuesto de alta importancia biológica por su elevada capacidad de inserción en las membranas celulares. El contenido de flavonoides en el propóleo utilizado representó el 90% de los polifenoles totales<sup>8,9</sup>.

Para la elaboración de productos medicinales y para la realización de estudios concernientes a sus propiedades farmacológicas se utiliza la fracción del propóleo solu-

TABLA 3. Presentaciones de propóleos utilizadas.

LOCIÓN	
UNGÜENTO	
GASAS/VENDAS	
SPRAY	

ble en etanol al 70%, que es la que contiene sus principios activos.

La cicatrización de una herida es una respuesta de supervivencia de alta prioridad para restablecer la importante función de barrera de la piel. El daño tisular ocasionado por el agente lesional desencadena una cascada de procesos biológicos complejos y coordinados con precisión para lograr una reparación rápida y eficiente de la lesión. El fracaso de este programa de reparación puede tener consecuencias severas, como necrosis tisular o bien el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y disfunción multiorgánica en pacientes con quemaduras extensas.

El restablecimiento de un patrón de reparación normal en las heridas complejas por el uso tópico del propóleo está relacionado, principalmente, con la capacidad de sus componentes para: 1) reducir la activación del factor de transcripción nuclear kappa-B (NF-κB), llave maestra de la regulación genética de programas transcripcionales inmunoinflamatorios inducidos por moléculas bacterianas [lipopolisacáridos].



Figura 1. Gasa de propóleos en quemadura (no adherencia).



Figura 2. Caso 1. Herida por trauma frontal. Necrosis. Úlcera. Tratamiento: propóleos en gasa + cura húmeda. Duración: 3 semanas.



Figura 3. Caso 2. Úlcera por presión. Tratamiento: propóleos en gasa, loción y spray. Duración: 20 semanas.



Figura 4. Caso 3. Hematoma traumático. Tratamiento: toilette + VAC + injerto. Duración: 5 semanas.

dos (LPS), ácidos teicoicos y lipoteicoicos (LTA)], citoquinas y mediadores inflamatorios lipídicos y en queratinocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos; 2) reducir la biodisponibilidad de hierro libre ( $Fe^{++}$ , ferroso) en las heridas por efecto quelante; 3) estimular y/o proteger el funcionamiento de canales proteicos transmembrana en los queratinocitos y células endoteliales, como los canales de potasio de amplia conductancia activados por calcio (BK Ca o Maxi K) que permiten el flujo de iones potasio

al exterior y de calcio al interior de las mismas facilitando su proliferación y diferenciación, así como de las acuaporinas (AQPs), canales para el transporte de agua y glicerol (AQP3) en los estratos granuloso y espinoso de la epidermis o, específicamente, sólo de agua (AQP1) en las células endoteliales de los capilares y en los fibroblastos dérmicos; 4) reducir la actividad proteolítica del medioambiente de las heridas y 5) facilitar la activación del factor de transcripción nuclear inducible por hipoxia (HIF-1), presente



Figura 5. Caso 4. Úlcera en pie diabético de 5 años de evolución. Tratamiento: toilette + injerto + propóleos en gasa y loción.



Figura 6. Caso 5. Quemadura térmica. Tratamiento: propóleos en gasas. Duración: 3 semanas.

en todas las células nucleadas del organismo, que detecta el nivel de oxígeno intracelular y es considerado un regulador positivo de la cicatrización. En caso de hipoxia, favorece el aumento de la expresión de genes fundamentales para el proceso de reparación de las heridas: angiogénesis por aumento de VEGF y captación de glucosa intracelular, necesaria para la producción de energía para los procesos de proliferación y migración celulares, por aumento del transportador de glucosa (GLUT-1). Importante, la actividad del HIF-1 está regulada por la enzima prolin-hidroxilasa (PHD), que depende de oxígeno y de hierro libre para su funcionamiento.

#### PROPIEDAD ANTIBACTERIANA

*In vitro* la potencia antibacteriana del propóleos es menor que la de los antibióticos. Sin embargo, esto no presupone una disminución de su eficacia antiinfecciosa

*in vivo* puesto que su acción sobre las bacterias es múltiple y compleja, incluyendo mecanismos inhibitorios sobre factores de virulencia; además, el propóleos ejerce sobre el paciente acciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias que contribuyen a su eficacia antiinfecciosa. Por esto no se puede hacer una simple analogía con el mecanismo de acción de los antibióticos. La actividad antibacteriana del propóleos ha sido vinculada con su alto contenido en polifenoles, en particular galangina, pinocembrina, ácidos ferúlico y cafeico y sus ésteres, y se ha sugerido que es el resultado de la acción sinérgica de sus componentes<sup>10</sup>.

Las interacciones de los flavonoides con las membranas celulares emergen como un importante mecanismo involucrado en sus efectos biológicos; en este contexto, la estructura molecular anfipática de los flavonoides (un extremo hidrofílico y otro hidrofóbico) facilita su inserción en la membrana ce-

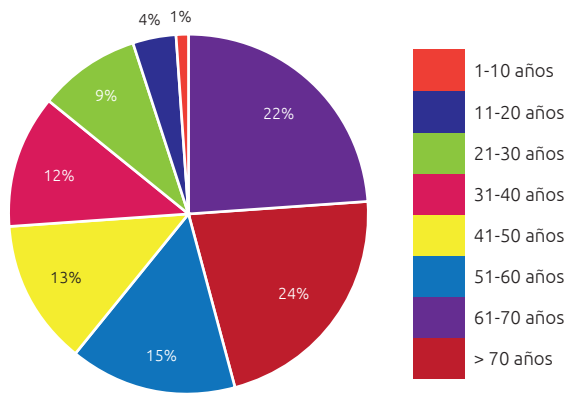


Figura 7. Número de casos por edad.

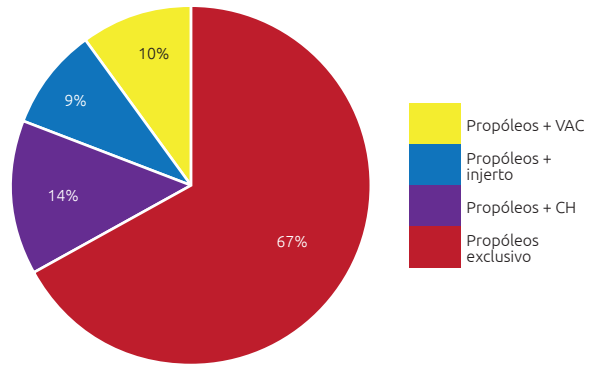


Figura 8. Tipo de tratamiento.

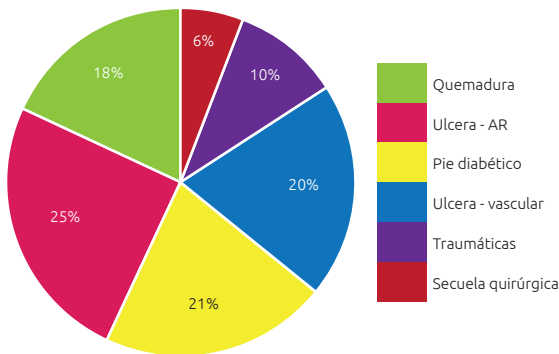


Figura 9. Número de casos por patología asociada.

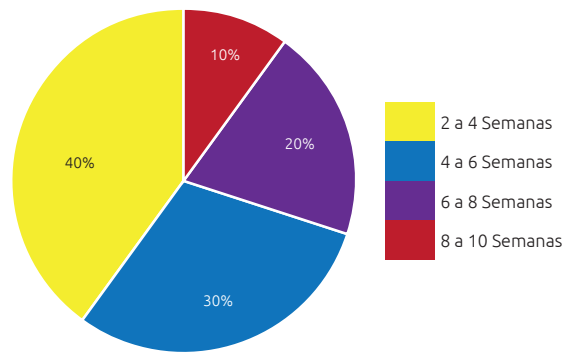


Figura 10. Número de casos por tiempo de tratamiento.

lular de las bacterias y la formación de canales iónicos que alteran su permeabilidad. Se ha sugerido que el propóleos aumenta la fuga de iones y anula el gradiente electroquímico a través de la membrana, esencial para que la bacteria mantenga la síntesis de compuestos energéticos y el transporte de membrana, así como también la movilidad, un factor de virulencia que depende de una membrana estructuralmente íntegra y funcionalmente activa que se expresa, particularmente, en *Pseudomonas aeruginosa*.

El hierro es un nutriente esencial para la supervivencia y el desarrollo de factores de virulencia de los patógenos bacterianos; por lo tanto, la reducción de su biodisponibilidad en el lecho de la herida es una estrategia antipatogénica válida, particularmente contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, dos patógenos problema que se aíslan con alta frecuencia. La capacidad de los flavonoides del propóleos como agentes quelantes del hierro parece ser la causa principal para reducir significativamente la formación de biofilms por las bacterias mencionadas, a lo que debe sumarse

la capacidad de reducir la síntesis de homoserina lactona, una molécula bacteriana mensajera que facilita el intercambio de nutrientes y de factores de virulencia entre los integrantes de la colonia polimicrobiana por un mecanismo que ha sido denominado *quorum sensing* porque les permite detectar el número de sus integrantes. Por otra parte, no se puede descartar una vinculación funcional entre el propóleos y el péptido antimicrobiano de la piel humana catelicidina LL-37 que amplifique la respuesta inhibitoria de los queratinocitos sobre la formación de biofilms. En este contexto, concentraciones muy reducidas de LL-37 (0,5-1,0 µg/ml) inhibieron significativamente la formación de biofilms por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus epidermidis*<sup>11,12</sup>.

## OBJETIVO

Demostrar la eficacia clínica del uso de propóleos en diferentes formas farmacéuticas en el tratamiento de heridas complejas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo multicéntrico desde octubre del 2015 hasta mayo del 2017, con 120 pacientes que presentaron heridas agudas o crónicas complejas de diversas etiologías, de los cuales 75 son casos concluidos y 45 se encuentran en proceso de evolución terapéutica con respuesta adecuada y en situación similar al grupo anterior. En todos los pacientes se utilizó propóleos tópicos en forma exclusiva (**Tabla 3**) o como terapia combinada.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron pacientes dentro de una franja etaria entre 2 y 83 años, con heridas complejas agudas o crónicas de entre 2 y 20 cm de diámetro, en diferentes localizaciones. Se incluyeron los pacientes a quienes se les pudo hacer un seguimiento adecuado hasta el cierre definitivo de la herida o que se hallaban en proceso de curación, con heridas producidas por distintas etiologías y diferentes factores de comorbilidad.

Como requisitos básicos para el tratamiento de las heridas nos basamos en el diagnóstico correcto, desbridamiento del tejido necrótico, control previo de infecciones, el mejoramiento de las condiciones locales del lecho, manejo de sintomatología álgica, la utilización de acuerdo al tipo de herida de un medioambiente húmedo y favorecer el aporte de oxígeno al tejido.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No se tomaron en cuenta pacientes con enfermedades terminales o con mal estado general, con evidente incapacidad de presentar un proceso adecuado de cicatrización.

## RESULTADOS

Se analizaron 120 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 83 años; la franja etaria con mayor presentación de la patología se ubica entre los 40 y 50 años. La localización más frecuentemente encontrada fue en miembros inferiores, La distribución por sexo fue del 65% para las mujeres y del 35% para los hombres. La patología de base más frecuente fue por enfermedades autoinmunes (en especial artritis reumatoidea) 25%, diabetes 21% y de origen vascular 20%. Acerca del tipo de tratamiento utilizado, el propóleos de forma exclusiva se realizó en un 67% y el resto mediante terapias combinadas, entre las que prevalecen la cura húmeda

y la terapia por presión negativa (TPN). El 9% recibió injerto de piel, habiendo sido tratados antes y después de la cirugía con propóleos.

**Efectos adversos:** no fueron relatados durante el período de estudio.

## DISCUSIÓN

Definimos una herida como compleja a la pérdida de continuidad de la piel o mucosa producida por algún agente físico o químico, la cual presenta una respuesta inadecuada a los tratamientos habituales. Últimamente, la evidencia científica acerca de las propiedades de propóleos está en aumento, y la utilidad y efectividad de su uso en sus diferentes formas registradas y aprobadas se demuestra en los resultados de nuestro estudio. Se comprobó la efectividad no solo con el empleo en forma exclusiva sino que además se consiguieron resultados favorables asociados a cura húmeda y también como elemento coadyuvante favorable en la terapia por presión negativa. Los intervalos entre curaciones fueron de 3 a 7 días, hecho que aventaja a algunos productos de origen natural. Se comprobó en el uso de gasa de propóleos su no adherencia al fondo de la lesión, pudiendo utilizarse debido a esta propiedad, sobre injertos de piel y ciertos tipos de quemaduras. Evidenciamos también que su disponibilidad, relación costo beneficio, es de carácter favorable.

## LIMITACIONES

Nuestro estudio explora la eficacia del uso de propóleos para el manejo de heridas complejas de diversas etiologías a pesar de que existen pocas publicaciones y protocolos en cuanto a su tiempo de utilización, motivo por el cual es necesario continuar con nuevos estudios comparativos en períodos de tiempo más prolongados.

## CONCLUSIÓN

La utilización de propóleos ha demostrado la efectividad para el tratamiento de heridas complejas de diferentes etiologías hasta la cura definitiva. Puede ser aplicado solo o en curas combinadas (p. ej., TPN) sin que se altere su efectividad. Además de prolongar el intervalo entre curaciones, disminuye el tiempo de cicatrización y es un producto no adherente que no deja residuo. Dado el beneficioso aporte observado en su asociación con cura húmeda, el propóleos puede llegar a formar parte, en un futuro, de otra generación de apósitos avanzados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cushnie TP, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:343-56.
2. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 1998 Apr;36(4):347-63.
3. Bases farmacológicas del uso terapéutico tópico del propóleos en quemaduras (Q) y úlceras crónicas (UC) de piel. Dr. Newton Ross, ex Profesor Agregado de Medicina y ex Profesor Adjunto de Farmacología y Terapéutica. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
4. Kucharzewski M, Kózka M, Urbanek T. Topical treatment of non-healing venous leg ulcer with propolis ointment. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2013, Article ID254017, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/254017>
5. Leoni H, Artero G, Perafán M, La Torre VJ. Utilización de apósitos antiadherentes en la curación de heridas y zonas dadoras y receptores de injertos de piel. *Revista Argentina de Cirugía Plástica* 2007
6. Leoni HT, Duh MN, Olivero Vila F, Yohena R. Utilización de inmunomoduladores tópicos en úlceras vasculíticas. *Revista Argentina de Cirugía Plástica* 2011;17(2):76-81.
7. Banskota AH, et al. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res* 2001;15:561-71.
8. Kumazawa S, et al. Studies of the constituents of Uruguayan propolis. *J Agric Food Chem* 2002;50:4777-82.
9. Kumazawa S, et al. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chem* 2004;84:329-39.
10. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: Are we hitting the right target? *Plast Reconstruc Surg* 2011;127 (Suppl):28S-35S.
11. Overhage J, et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immunol* 2008 76:4176-82.
12. Hell E, et al. Human cathelicidin peptide LL-37 inhibits both attachment capability and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Lett Appl Microbiol* 2010;50:211-5.