



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFICACIA DEL PROPÓLEOS DE *APIS MILLIFERA* EN EL MANEJO SINTOMÁTICO DE LESIONES VESÍCULO-EROSIVAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y PRESENTACIÓN DE DOS CASOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ELIZABETH GISEL CORTÉS GÓMEZ

TUTOR: Mtro. EMILIANO JURADO CASTAÑEDA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos y dedicatorias

Gracias a mi universidad por haberme permitido formarme en ella y conocer a profesores y compañeros que hicieron de esta una de las mejores etapas de mi vida.

En estos años conocí a una gran persona que desde un principio creyó en mí y me ha ayudado a crecer académica y profesionalmente con sus enseñanzas. Mi tutor, amigo y guía el Maestro Emiliano Jurado gracias por tu apoyo incondicional, este trabajo no habría sido posible sin ti. Las palabras son poco para expresar mi infinita gratitud.

Este trabajo es dedicado a mi familia; gracias mamá por otorgarme el privilegio de poder estudiar una carrera universitaria, por tus consejos, y apoyo en los momentos difíciles. A mi padre por motivarme a ser una estudiante responsable, buscando siempre hacer las cosas lo mejor posible. Y por último pero no menos importante a mi hermana gracias por tus consejos llenos de sinceridad. Los amo.

Índice

➤ 1. Resumen.....	5
➤ 2. Introducción.....	6
➤ 3. Generalidades de epitelios.....	7
• 3.1 Estratificación.....	7
• 3.2 Morfología celular.....	8
• 3.3 Polaridad celular.....	9
• 3.4 Complejos de unión.....	10
➤ 4. Epitelios de la cavidad oral.....	11
• 4.1 Mucosa de revestimiento.....	13
• 4.2 Mucosa masticatoria.....	13
• 4.3 Mucosa especializada.....	14
➤ 5. Enfermedad autoinmune.....	14
• 5.1 Gingivitis descamativa.....	17
• 5.2 Pénfigo vulgar.....	18
• 5.2.1 Patogénesis.....	18
• 5.2.2 Manifestaciones clínicas.....	19
• 5.2.3 Diagnóstico y tratamiento.....	20
• 5.3 Pénfigoide de las membranas mucosas.....	21
• 5.3.1 Patogénesis.....	22
• 5.3.2 Manifestaciones clínicas.....	22
• 5.3.3 Diagnóstico y tratamiento.....	23
• 5.4 Liquen Plano Oral.....	24
• 5.4.1 Patogénesis.....	24
• 5.4.2 Manifestaciones clínicas.....	25
• 5.4.3 Diagnóstico y tratamiento.....	25
➤ 6. El Propóleo.....	26
• 6.1 Composición química.....	27
• 6.2 Propiedades biológicas.....	28
• 6.3 Propóleos y odontología.....	28
• 6.4 Antecedentes del uso de propóleos en enfermedades autoinmunes.....	30
➤ 7. Planteamiento del Problema.....	31
➤ 8. Objetivo general.....	31
• 8.1 Objetivos específicos.....	31
➤ 9. Justificación.....	32
➤ 10. Pregunta de investigación.....	32
➤ 11. Hipótesis.....	32
➤ 12. Material y métodos.....	32
• 12.1 Tipo de estudio.....	32
• 12.2 Criterios de selección de artículos.....	33
• 12.2.1 Criterios de inclusión.....	33
• 12.2.2 Criterios de exclusión.....	33
• 12.3 Fuentes de obtención de artículos primarios.....	33

- 12.4 Selección de artículos potenciales 34
- 12.5 Método 34
- **13. Resultados**..... 35
 - 13.1 Información de resultados del artículo sujeto a análisis en la revisión sistemática con relación a la pregunta PICO de investigación..... 36
- **14. Presentación de casos clínicos** 38
 - 14.1 caso 1..... 38
 - 14.2 caso 2..... 40
- **15. Discusión**..... 43
- **16. Conclusiones**..... 45
- **17. Bibliografía**..... 46
- **18. Anexos**..... 52
 - 18.1 anexo 1..... 52
 - 18.2 anexo 2..... 53
 - 18.3 anexo 3..... 55

1. Resumen

Introducción. El pénfigo vulgar (PV), el penfigoide de las membranas mucosas (PMM) así como el liquen plano oral (LPO) son enfermedades de origen autoinmune que tienden a manifestarse en cavidad oral y cuyo tratamiento paliativo se centra en el uso de agentes corticoides tópicos. El propóleo es una sustancia resinosa que elaboran las abejas de la especie "*Apis mellifera*" con propiedades terapéuticas. **Objetivo.** Determinar la eficacia del propóleo comparado con agentes corticoides tópicos en el manejo sintomático de PV, PMM y LPO. **Material y métodos.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos indexadas como PUBMED, EMBASE, CENTRAL, SCIELO, CLINICAL TRIALS Y COCHRANE y no indexadas como BIOSIS entre otras en idioma español e inglés del año 1985 al año 2019. Los términos *Mesh* de búsqueda fueron PV, PMM, LPO, propóleo, ensayo clínico, fuorato de mometasona, propionato de clobetasol, acetonide de triamcinolona utilizando intercepciones con el operador booleano *and*. **Resultados.** Del año 1985 al 2019 fueron un total de 36 artículos identificados, de los cuales 35 se excluyeron en la primera fase quedando un artículo que cumplió con los criterios de selección. El artículo identificado fue un ensayo clínico controlado aleatorizado el cual sujeto a evaluación por dos revisores previamente calibrados ($k=0.76$) mediante los criterios CONSORT 2010. **Conclusiones.** Pese a que solo existen dos ensayos clínicos relacionados a la pregunta de interés solo uno de ellos demostró la suficiente evidencia del potencial del propóleo como agente terapéutico, los resultados de dichas investigaciones refuerzan la necesidad de realizar más investigación clínica al respecto en el campo de la Medicina Bucal.

2. Introducción.

El propóleo se ha utilizado desde la antigüedad con fines medicinales hasta nuestros días. Numerosos son los estudios de investigación básica en medicina y odontología que informan acerca de las propiedades biológicas del propóleo, sus ventajas y su potencial utilización para investigación clínica, en ese sentido resultó de interés para la presente investigación, el realizar una revisión sistémica (RS) de la literatura relacionada con el manejo paliativo sintomático del propóleo en enfermedades autoinmunes que se manifiestan en cavidad oral como lo son el pénfigo vulgar (PV), el penfigoide de las membranas mucosas (PMM) y el liquen plano oral (LPO). Realizando una búsqueda rigurosa y sistemática con base en los criterios CONSORT 2010, se identificó un solo ensayo clínico en el cual se utilizó un preparado de propóleo tópico comparado con el acetónide de triamcinolona al 0.1% en el tratamiento sintomático del LPO. Los resultados fueron similares tanto en el grupo control como en el experimental lo que alienta a realizar investigación clínica para el manejo sintomático de estas entidades en el campo de la Medicina Bucal.

Finalmente resultó interesante identificar dentro de los motores de búsqueda en las distintas bases de datos, reportes de casos particularmente en dermatología sobre el uso terapéutico de preparados del propóleo para el control de enfermedades autoinmunes asociadas a piel. En el mismo sentido, el presente trabajo reporta dos casos clínicos del manejo sintomático de la gingivitis descamativa con un preparado del propóleo al 1.5% sustraído en la región de Cuautitlán Izcalli Estado de México y procesado en los laboratorios de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Universidad Nacional Autónoma de México.

3. Generalidades de los epitelios

El epitelio es un tejido avascular ^{1,2} compuesto por células que recubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas y conductos corporales que comunican con el exterior, también forma la porción secretora (parénquima) de las glándulas y sus conductos excretores. ^{1,3} Los epitelios derivan de las tres capas germinativas siendo su mayor parte del ectodermo y endodermo.²

Algunas células epiteliales permiten al organismo comunicarse con el ambiente al modificarse como células receptoras especializadas en reconocer estímulos químicos, mecánicos o dolorosos en órganos sensoriales. ⁴

Todos los epitelios se desarrollan sobre tejido conjuntivo donde reciben sus nutrientes esenciales para desarrollar sus funciones celulares mediante difusión.² La membrana basal es la capa extracelular subyacente que lo separa.³

Para clasificar los epitelios se tienen en cuenta parámetros morfológicos y funcionales, así pues, existen epitelios de revestimiento, glandulares y epitelios sensoriales. ⁴ Los epitelios de revestimiento, pueden presentar espesor variable según su localización y funcionalidad. ³ Por otra parte según la morfología celular pueden ser planos o escamosos, cúbicos, cilíndricos o columnares. ⁴

3.1 Estratificación

De acuerdo a la cantidad de estratos celulares los epitelios pueden ser simples formados por una sola capa de células a partir de la membrana basal, ^{2,4} hay epitelios que dan la apariencia de conformar varias hileras, sin embargo, no todas alcanzan la superficie libre, pero si se apoyan sobre la membrana basal por lo consiguiente se le da el nombre de epitelio pseudoestratificado ^{1,4} cuando existan dos o más estratos celulares se le denomina epitelio estratificado.¹ (Figura 1)

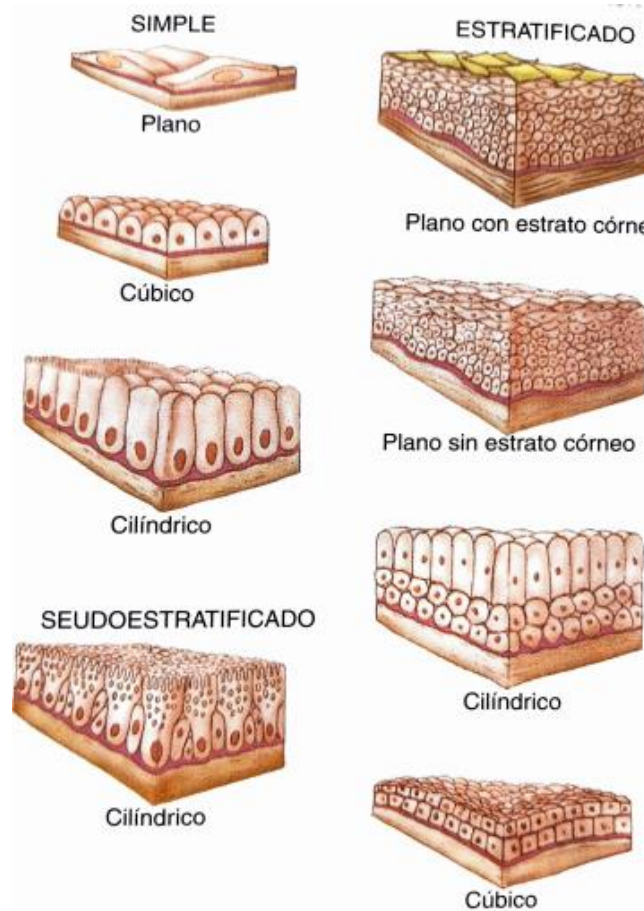


Figura 1. Esquema que ejemplifica la estratificación de los epitelios. ⁵

3.2 Morfología celular

Es importante señalar que en los epitelios estratificados la forma celular del estrato basal influye para darle su denominación de acuerdo con la morfología celular ² en ese sentido se considera que es una célula epitelial plana cuando el ancho de la célula es mayor que su altura, ¹ cúbicas cuando el ancho, la profundidad y la altura son aproximadamente iguales, ⁴ cilíndricas cuando la altura celular es de dos a cinco veces mayor que su ancho ² y finalmente existen otras formas como en el caso de varias glándulas exocrinas que poseen una forma más o menos piramidal.

¹ (Tabla1)

Tipo	Forma de la célula superficial	Ejemplos
Simple <i>Plano o escamoso</i>	Plana	Revestimiento de vasos sanguíneos y linfáticos (endotelio) y de las cavidades pleural y abdominal (mesotelio). Revestimiento de los conductos de la mayoría de las glándulas. Revestimiento de gran parte del tubo digestivo y la vesícula biliar. Revestimiento de la cavidad nasal, tráquea, bronquios y el epidídimo.
<i>Cúbico</i>	Cúbico	
<i>Cilíndrico</i>	Cilíndrica	
<i>Pseudoestratificado</i>	Todas las células contactan con la membrana basal, pero sólo algunas alcanzan la superficie. Las que llegan a la superficie son cilíndricas.	
Estratificado <i>Plano o escamoso (sin estrato córneo)</i>	Plana (con núcleos)	Revestimiento de la cavidad bucal, el esófago y la vagina.
<i>Escamoso o plano (con estrato córneo)</i>	Plana (sin núcleos)	Epidermis.
<i>Cúbico</i>	Cúbica	Revestimiento de los conductos de las glándulas sudoríparas.
<i>Cilíndrico</i>	Cilíndrica	Conjuntiva ocular, revestimiento de algunos conductos excretores grandes.
<i>Transicional</i>	Células grandes en forma de cúpula cuando la vejiga está vacía, y aplanadas cuando está distendida.	Revestimiento de los cálices y la pelvis renal, el uréter, la vejiga urinaria y la porción proximal de la uretra.

Tabla 1. Clasificación de los epitelios según su morfología celular. ⁵

3.3 Polaridad celular

Las células epiteliales se caracterizan por tener polaridad celular, que hace alusión a las características bioquímicas específicas de cada región, ya sea apical, lateral o basal. ^{1,3} En la región apical se llevan a cabo las modificaciones morfológicas que hace referencia a las diferentes estructuras que puede llegar a presentar un epitelio, ya sea microvellosidades, cilios o estereocilios que le confieren una especialización funcional. ⁴ La superficie lateral comunica a las células entre sí, ^{1,3,4} es aquí donde existen áreas específicas de adhesión. ¹ Y finalmente la unión de la membrana basal al tejido conjuntivo subyacente que está dado por el

desarrollo de estructuras complejas que se encuentra en la región basal. ^{1,4}
 (Figura 2)

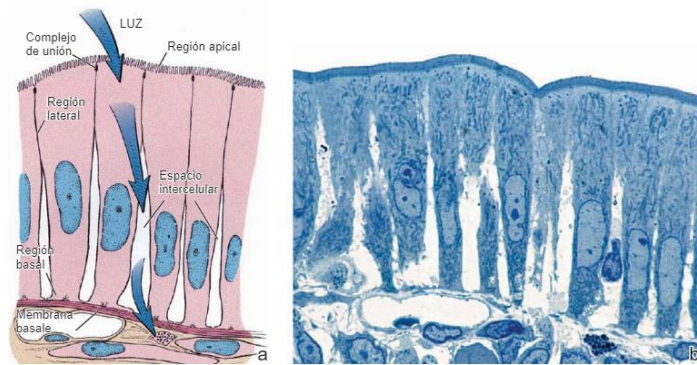


Figura 2. Polaridad celular de los epitelios. ¹

3.4 Complejos de unión

Están conformados por tres tipos de uniones; las *ocluyentes* que se encuentran en la región más apical y su función principal consiste en actuar como barrera al regular la difusión selectiva en el espacio intercelular; ^{1,4} las *adherentes* que son características de tejidos que necesitan de cierta resistencia a las fuerzas mecánicas como son el epitelio de la epidermis y el de la cavidad oral, ^{2,4} estas a su vez se dividen en zónula adherens compuesta por vinculina la cual une las placas a los filamentos de actina y así al citoesqueleto. ² (Figura 3)

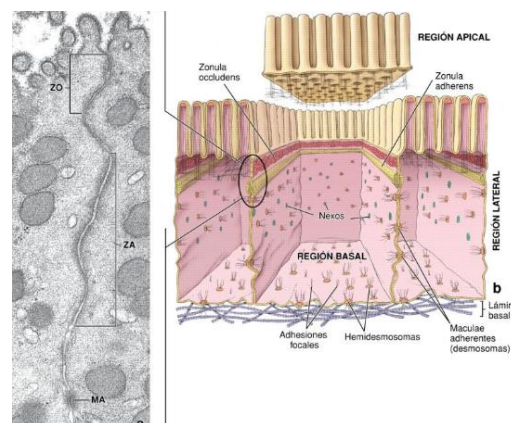


Figura 3. Esquema de los complejos de unión. ¹

Los últimos dos tipos uno de ellos los *desmosomas* también llamadas “*macula adherents*” que se expresa principalmente en los epitelios estratificados ⁴ es una adherencia puntiforme distribuida al azar a lo largo de las membranas celulares laterales, ² desde el punto de vista molecular aquí existen tres grupos funcionales de proteínas: filamentos intermedios, plaquitas y desmogleínas 1 y 2 conformando así una red transcelular con una alta resistencia a la tracción mecánica. ⁴ Y finalmente las uniones célula-matriz extracelular que lo conforman los contactos focales que desempeñan un papel importante en el fenómeno denominado mecanosensibilidad ¹ establecidos por medio de las integrinas estas uniones desempeñan una importante función de soporte al estrés por tensión en las células ⁴ y los hemidesmosomas que son una variante de unión que se encuentra principalmente en la córnea, piel, mucosa de la cavidad bucal, esófago y vagina, ¹ se localizan en la porción basal de la célula ^{1,2} en la placa interna las proteínas principales son plectina, Bp 230 y erbina mientras que sus proteínas transmembrana comprenden a las integrinas $\alpha 6\beta 4$, colágeno tipo XVII (BP180, BPAG2) ^{1,4} y CD151. ¹ (Figura 4)

Existen otras uniones como las *comunicantes*, tipo “*gap*” o “*nexos*” que permiten el paso de moléculas de una célula a otra, están constituidas por canales que se componen de dos estructuras llamadas conexones, cada conexón tiene seis subunidades de proteínas integrales denominadas conexinas. ^{1,3,4} Son esenciales para muchos eventos fisiológicos como sincronización, diferenciación, apoptosis, crecimiento celular, embriogénesis y coordinación metabólica de estructuras avasculares como epidermis o la lente del ojo. ⁴

4. Epitelios de cavidad oral

La cavidad bucal se encuentra revestida en su totalidad por la mucosa oral la cual consta básicamente de dos capas; epitelio plano estratificado y lámina propia de tejido conjuntivo. ^{3,4} La mucosa oral puede clasificarse en mucosa de revestimiento, masticatoria y especializada. ⁴

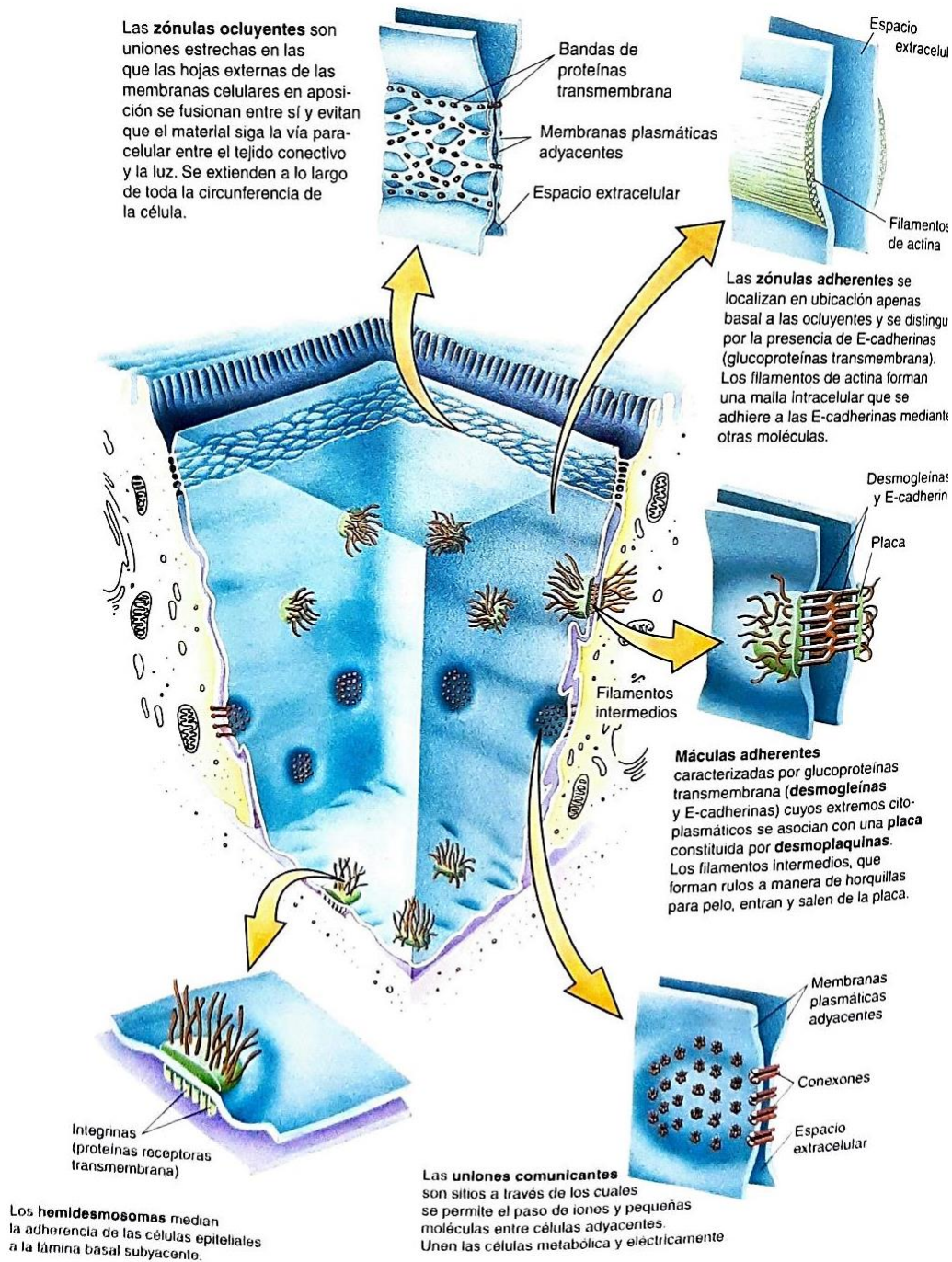


Figura 4. Esquema de complejos de unión. Se observan las uniones ocluyentes, comunicantes, las máculas adherentes y los hemidesmosomas. ²

4.1 Mucosa de revestimiento

La encontramos en labios, mejillas, superficie de mucosa alveolar, paladar blando, cara ventral de la lengua y piso de boca. ^{3,4} Formada por epitelio plano estratificado no queratinizado, ⁴ (Figura 5) en algunos lugares como el bermellón labial que representa la transición entre la piel y la mucosa oral el epitelio es paraqueratinizado. Bajo la mucosa de revestimiento hay una submucosa que contiene fibras de colágena que la unen al músculo, ^{1,4} también se encuentran glándulas salivales menores distribuidas difusamente de predominio mucoso o mixto. ^{3,4}

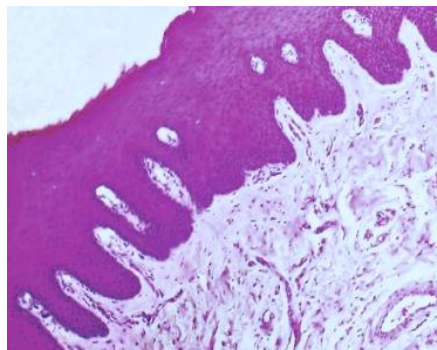


Figura 5. Fotomicrografía teñida con H&E de mucosa bucal. ²

4.2 Mucosa masticatoria

Se localiza en encías y paladar duro. ¹ (Figura 6) Debido a la carga mecánica que recibe en el proceso de masticación está compuesta por epitelio plano estratificado paraqueratinizado. ⁴ Subyacente a este se encuentra la lámina propia que es gruesa y fibrosa formada por tejido conjuntivo laxo, ^{1,4} la profundidad y la

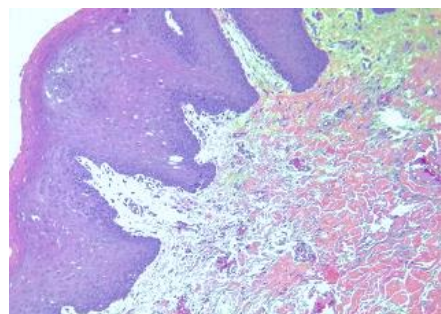


Figura 6. Fotomicrografía teñida con H&E a 400x de mucosa de paladar. (Fuente directa)

cantidad de papilas de tejido conjuntivo contribuyen a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria lo cual hace que esté unida directa y firmemente al hueso subyacente. ⁴

4.3 Mucosa especializada

Es un epitelio paraqueratinizado que se encuentra en la cara dorsal de la lengua, está asociada con la sensación del gusto por estímulos químicos y es aquí donde las papilas y los corpúsculos gustativos se originan. ^{1,4} (Figura 7)

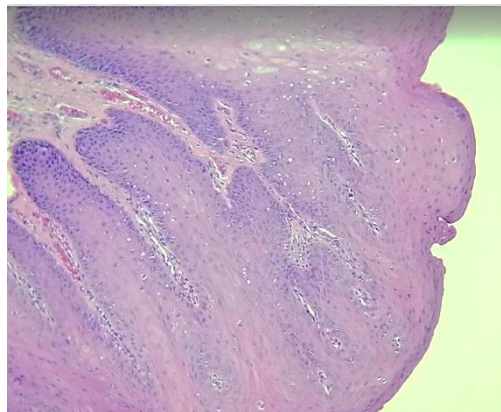


Figura 7. Fotomicrografía teñida con H&E a 400x de lengua. (Fuente directa)

5. Enfermedad autoinmune

La definición clásica de la inmunidad es la protección frente a los microorganismos patógenos infecciosos, y la respuesta inmunitaria normal. ⁶ La autoinmunidad implica que el sistema inmunitario ya no diferencia con efectividad entre antígenos propios y extraños ⁷ esto es una causa importante de enfermedad en los seres humanos, afectan de 2-5% de la población en países desarrollados. ⁶

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son sumamente variadas. En un extremo están los trastornos en donde los autoanticuerpos o las respuestas de linfocitos T contra antígenos propios con una distribución tisular restringida llevan a enfermedades específicas de órgano, y en el otro lado está la

formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de nucleoproteínas propias y anticuerpos específicos⁸ que da origen a las enfermedades en las que las reacciones autoinmunitarias se producen contra antígenos generalizados. ⁶ (Figura 8)

El sistema inmunológico posee diferentes propiedades para funcionar, una de esas propiedades es la capacidad para discriminar entre los componentes propios y no propios, condición indispensable para que no se produzca una reacción inmunológica, a esta capacidad se le conoce como tolerancia inmunológica. ⁹ La autoinmunidad da lugar a la pérdida de la autotolerancia, y se plantea la duda de como sucede. En ese sentido la autoinmunidad surge de una combinación de la herencia de genes de predisposición. Lo que puede contribuir a la rotura de la autotolerancia, y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y el daño tisular, que promueven la activación de los linfocitos autorreactivos. ⁶

Las enfermedades autoinmunes tienden a ser crónicas, progresivas y a perpetuarse a sí mismas debido a que una vez que comienza la respuesta inmunitaria, se activan muchos mecanismos de amplificación que perpetúan la respuesta y ya iniciada contra un antígeno propio puede dar lugar a la liberación y alteración de otros antígenos tisulares, activación de linfocitos específicos y a la exacerbación de la enfermedad. Este fenómeno se llama propagación del epítipo.⁸

Las lesiones vesículo-ampollares y vesículo-erosivas que se manifiestan en cavidad oral pueden estar asociadas a diversas enfermedades de origen autoinmune entre las que se encuentran PV, PMM y LPO variedad erosivo, entre otras. ^{10,11,12} Estas enfermedades afectan piel y mucosas, es común su manifestación en cavidad oral como sitio primario. Desde el punto de vista clínico se presentan como lesiones ulcerativas que son precedidas por vesículas, o bien, ser el resultado de una exacerbación hacia ulceraciones como sucede en el liquen plano atrófico erosivo. ^{10, 11,13} Este tipo de enfermedades pueden comprometer distintas zonas de cavidad oral y tienen como peculiaridad ser muy similares tanto clínica como sintomatológicamente afectando proporcionalmente la calidad de vida

de las personas. ^{10, 13} El estudio histopatológico sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo pudiendo apoyarse de estudio de inmunofluorescencia y características clínicas. ¹² Cabe señalar que en la actualidad este grupo de enfermedades no tienen tratamiento definitivo por lo que el manejo es esencialmente sintomático a fin de reducir los brotes y las lesiones ulcerativas. ^{7,14} Los agentes corticoesteroides son los fármacos más utilizados para el control paliativo de las enfermedades autoinmunitarias debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunodepresoras. ^{15,16} Distintos vehículos son utilizados en la terapia tópica de lesiones autoinmunes en cavidad oral. ^{17,18} La forma farmacéutica en solución, es un vehículo tópico el cual muestra eficacia en el control de las lesiones y los brotes que afectan cavidad oral ya que entra en contacto con todas las zonas afectadas. ¹⁸

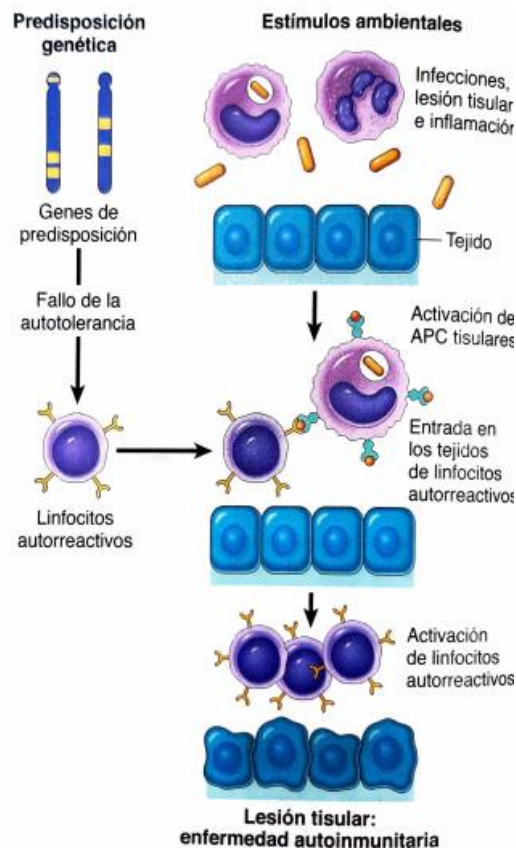


Figura 8. Patogénesis de la autoinmunidad en donde se destaca el fallo en la autotolerancia. ⁷

5.1 Gingivitis descamativa

Término clínico utilizado para definir la presencia de eritema, descamación, erosión, úlceras, vesículas y ampollas localizadas tanto en la encía libre como en la adherida. ¹⁹ La manifestación clínica dependerá del grado de intensidad de la enfermedad, cuando se observa únicamente edema y eritema puede catalogarse como lesiones de bajo grado, al encontrar descamación, erosión y ulceración se le puede definir de alto grado. ²⁰

Usualmente se relaciona con enfermedades autoinmunes, como PV, PMM, LPO, ^{19,20,21} representando el 75%,9% y 4% respectivamente. Otras enfermedades son eritema multiforme, enfermedad de Injerto contra el huésped (GVHD) por sus siglas en inglés, pénfigo paraneoplásico y epidermolisis ampollar adquirida (EBA). ²⁰ (Figura 9)

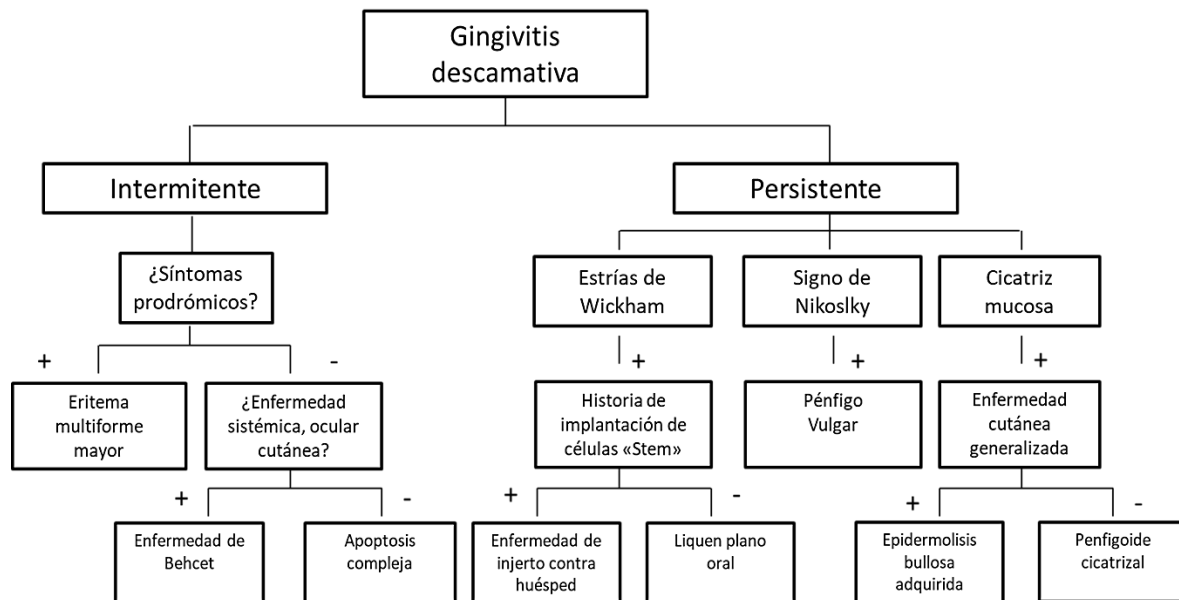


Figura 9. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con Gingivitis descamativa. ¹¹

El término Gingivitis descamativa fue descrito por primera vez por Tomes and Tomes en 1894, ¹⁹ posteriormente Prinz en 1932 definió la presencia de eritema, descamación, erosión, ampollas que afectaban el margen gingival. ^{19,21} En 1964 Glickman and Jerome demostraron que esta alteración era secundaria a un compromiso sistémico. ¹⁹

La Gingivitis descamativa es un signo que nos lleva al diagnóstico de la enfermedad subyacente. Los diagnósticos diferenciales de la Gingivitis Descamativa pueden incluir: ¹⁹

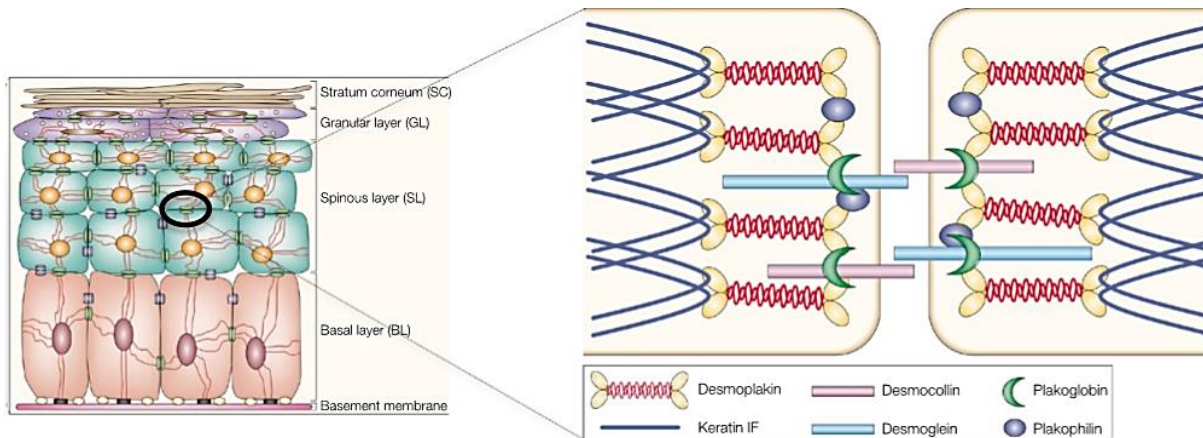
- Gingivitis inducida por placa.
- Gingivitis por infecciones virales (Gingivitis Herpética)
- Gingivitis por enfermedades hematológicas (Gingivitis por Leucemia)
- Gingivitis inducida por Diabetes

5.2 Pénfigo Vulgar

El Pénfigo es una enfermedad autoinmune caracterizada por la formación de lesiones vesículo-ampollares intraepiteliales, suelen aparecer tanto en la piel como en las mucosas. Esta enfermedad se clasifica en 4 grupos: pénfigo vulgar, foliáceo, paraneoplásico y pénfigo inducido por fármacos, la variante más común es el pénfigo vulgar con un 75-80% de los casos. ¹⁹ Se suele presentar en pacientes de 40 a 60 años de edad con una incidencia de 0.1-3.2/100 000. ²²

5.2.1 Patogénesis

La formación de úlceras intraepiteliales es resultado de la pérdida de la adhesión de los queratinocitos (acantolisis), ^{19, 23} provocada por una interacción con el anticuerpo tipo inmunoglobulina G (IgG) dirigido contra proteínas desmosomales del grupo de las cadherinas (dependientes de calcio) específicamente la desmogleína 1 y 3. (Figura 10) ²²



*Figura 10. En la patogénesis del PV se encuentran involucradas principalmente las desmogleinas 1 y 3.*¹³

5.2.2 Manifestaciones clínicas

Las lesiones orales suelen ser las primeras en aparecer en un 50-90% de los pacientes, estas tienen un aspecto que varía de vesículas a ampollas, zonas de erosión y ulceración que se pueden manifestar en paladar blando, mucosa bucal, cara ventral de la lengua, encías y mucosa labial.^{19, 22} (Figuras 11 y 12) La sintomatología es severa, en algunos casos causa dolor al beber o comer, al mismo tiempo que la higiene oral se ve afectada aumentando el riesgo de infección bacteriana.¹⁹



Figuras 11 y 12. Lesiones ulcerativas en paladar, lesiones erosivas en encía adherida. Fuente Clínica de Patología y Medicina Bucal DEPEI.

En la piel, las lesiones del pénfigo vulgar se caracterizan por ampollas que son fáciles de romperse progresando rápidamente a erosiones sin dejar cicatriz y que ocasionalmente suelen desarrollar infecciones oportunistas. ²² Comúnmente afecta piel cabelluda, tronco, áreas de presión, ingle, axilas y cara. Puede afectar conjuntiva, área genital y tracto aerodigestivo alto. ²⁴

5.2.3 Diagnóstico y tratamiento

Para el diagnóstico son necesarios 3 criterios: características clínicas, histopatología y datos inmunológicos. En los estudios histopatológicos se puede observar acantolisis suprabasal en el estrato espinoso. (Figura 13) Los exámenes de inmunofluorescencia directos revelan depósitos en el espacio intercelular de IgG, IgA, IgM y C3 en el epitelio. (Figura 14) ²²

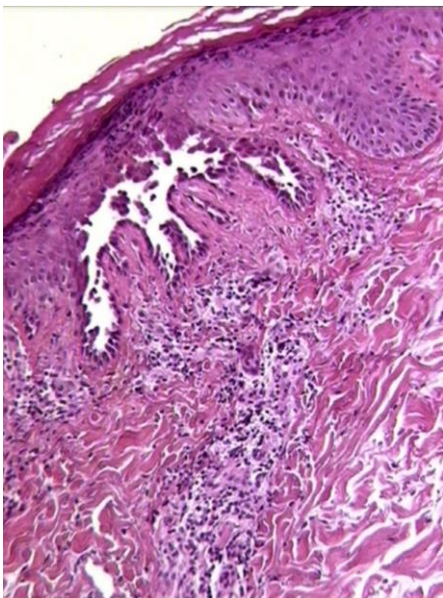


Figura 12. Se observa una vesícula intraepitelial. ¹³

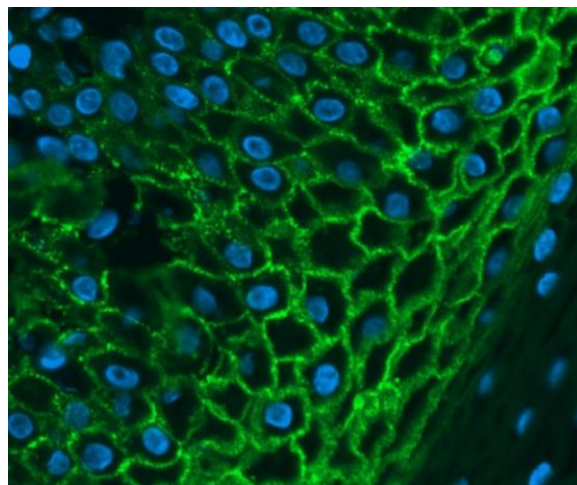


Figura 1411. La inmunofluorescencia directa revela depósitos intercelulares de IgG y C3. ¹³

Por muchos años el tratamiento de elección para el PV han sido los corticoesteroides, en casos de moderados a severos se ha reportado el uso de coadyuvantes como los inmunodepresivos como son azitropina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, dapsona, ciclofosfamida y ciclosporina. ²²⁻²⁴

5.3 Pénfigoide de las membranas mucosas

Pertenece a un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias subepidérmicas autoinmunes raras, afecta las membranas mucosas con epitelio escamoso estratificado y ocasionalmente también pueden aparecer lesiones en piel, esta enfermedad tiene alta morbilidad y en ocasiones puede llegar a ser fatal. ²²

Afecta principalmente a personas de edad media y personas mayores teniendo una predilección en población de origen caucásico con una incidencia de 2 millones por año. ²⁴

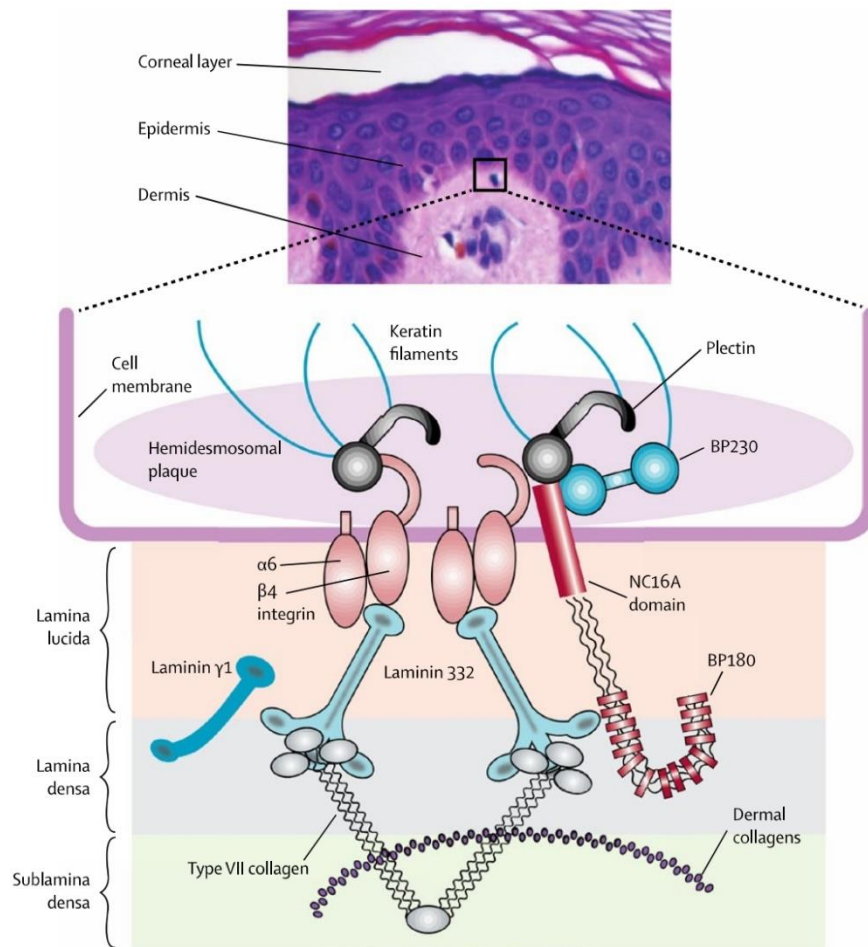


Figura 15. Patogénesis del PMM se encuentran comprometidas las proteínas BP180, PB230, la laminina 332 y el colágeno VII principalmente. ²²

5.3.1 Patogénesis

Los autoantígenos (IgG, IgA) se unen a los antígenos de la membrana basal activando los complementos encargados de mediar la inflamación en el tejido subepitelial. Las diferentes manifestaciones clínicas de PMM está determinado por los antígenos que se encuentran en la membrana basal, (BP) 180, BP230, lamina 332, β 4 subunidad α 6 β 4 integrina y colágena tipo VII. ²²⁻²⁴ (Figura 15)

5.3.2 Manifestaciones clínicas

Clínicamente afecta en un 85% la mucosa oral, 64% conjuntiva, 24% piel, 19% faríngea, 17% genitales, mucosa nasal 15%, (8%) laringe, 4% ano y esófago. ²²

El PMM se caracteriza por comienzos graduales intercalado por exacerbaciones y remisiones. En la mayoría de los pacientes las lesiones en mucosa oral son las primeras en aparecer, los sitios más frecuentes incluyen encía (80%), mucosa bucal (58%), paladar (26%), reborde alveolar (16%), lengua (15%), labio inferior (7%). Las lesiones en la encía pueden ser indistinguibles de PV, LP y EBA. En otras partes de la cavidad oral se presentan como parches eritematosos, ampollas y erosiones. ²⁴ (Figuras 16 y 17)



Figuras 16 y 17. Lesiones ulcerativas y erosivas en paladar blando y encía insertada PMM. Fuente Clínica de Patología y Medicina Bucal DEPeI.

Los pacientes llegan a formar cicatrices y contracción del tejido, cuando sucede entre la conjuntiva ocular y el párpado interno se le denomina simbléfaron, en los casos en donde involucra la laringe puede incluso ocasionar muerte por asfixia. ²²

5.3.3 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es basado en una correlación clínica, histopatológica y hallazgos en exámenes de inmunofluorescencia. ²⁴

Histológicamente se caracteriza por una separación subepitelial con presencia de infiltrado inflamatorio mixto. (Figura 18) Los exámenes de inmunofluorescencia directos son positivos a IgG, IgA, IgM y C3 localizados en la membrana basal. ^{22,24} (Figura 19)

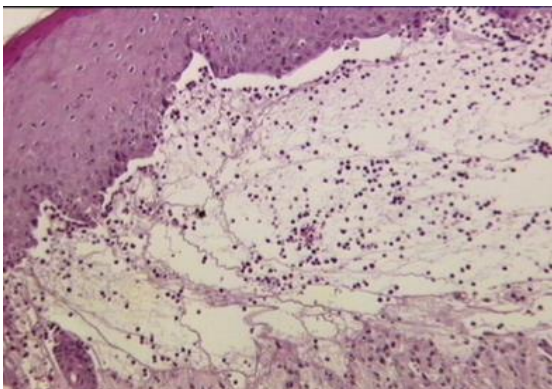


Figura 18. H&E PMM. Se observa un desprendimiento subepitelial. ¹³

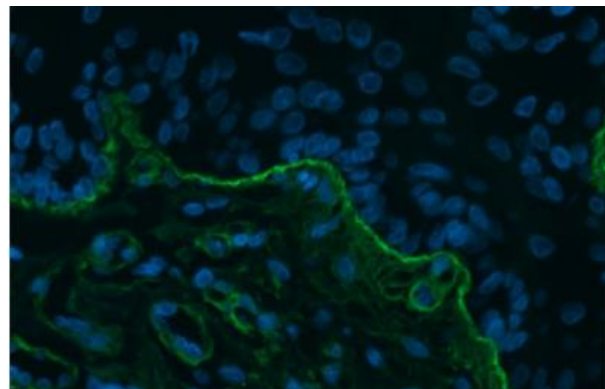


Figura19. Inmunofluorescencia directa contra IgG, IgM y C3. ¹³

Cuándo esta enfermedad se considera de leve a moderada el tratamiento puede ser tópico, en la cavidad oral se pueden realizar enjuagues con betametasona de 0.5mg y proponato de fluticasona 400µg en 10ml de agua durante 3 minutos. Al considerarse una enfermedad de moderada a severa el tratamiento consiste en administración de prednisona, micofenolato de mofetilo, azitropina, ciclofosfamida, inmunoglobulina IV y rituximab. ^{23,24}

5.4 Liquen plano

Se considera una inflamación crónica mucocutánea que probablemente represente una reacción ante antígenos externos, autoantígenos alterados o superantígenos mediados por células T. Afecta entre el 0.5% y 0.2% de la población, la relación entre hombres y mujeres es de 1:2 en un rango de edad de 30 a 60 años, se han reportado algunos casos en la infancia.^{19,20,25,26}

5.4.1 Patogénesis

Se ha sugerido que Liquen plano es una reacción con un incremento en la producción de citoquinas Th1 particularmente interferón gamma (este último confirmado mediante un meta-análisis)²⁵ y Factor de Necrosis Tumoral alfa. También se sugiere que una inflamación mediada por Th2 puede contribuir a la patogénesis de esta condición.²⁵ Por otro lado tres meta-análisis han confirmado que el LP es asociado al virus de la Hepatitis C, en asociación con la molécula HLA-DR6.^{25, 26}

La patogénesis del LP aún es discutible se sabe que existe una inflamación crónica mediada por células T CD8+, las cuales inducen a apoptosis a los queratinocitos basales, durante ese mecanismo se triangula la expresión de antígenos propios de la superficie de los queratinocitos que en los estadios tempranos son reconocidos como cuerpos extraños despertando la actividad de células de Langerhans, linfocitos T CD4+, macrófagos y mastocitos así como moléculas como citoquinas y quimiocinas secretadas por ellas mismas. Las 4 rutas patogénicas que han sido descritas es en primera instancia una respuesta inmune mediada por células posteriormente una respuesta inmune no específica resultando en la destrucción de la membrana basal, secreción de quimiocinas como interleucinas y finalmente el curso crónico de esta enfermedad dándole el carácter de enfermedad autoinmune.²⁶

5.4.2 Manifestaciones clínicas

Suele afectar todas las zonas de la cavidad oral, la más común es la mucosa bucal seguida de la lengua, encía y mucosa labial. Tiene como característica principal lesiones bilaterales que se encuentran principalmente en la región posterior. Andreasen describe 6 formas clínicas de liquen plano oral: reticular, papular, en forma de placa, atrófico (eritematoso), erosivo/ulcerativo y erosivo/bulboso. Reticular, papular y en forma de placa se presenta clínicamente como lesiones blancas. En la variante atrófica, erosiva y bulboso los síntomas pueden ir de leves a un intenso dolor.²⁶

El signo patognomónico de esta enfermedad son las estrías de Wickham – placas blancas con hiperqueratosis (Figuras 20 y 21). El LPO puede manifestarse también como Gingivitis Descamativa.^{20, 26}



Figuras 20 y 21. Estrías de Wickham signo patognomónico de Lique Plano Reticular. (Fuente directa).

5.4.3 Diagnóstico y tratamiento

Histológicamente se observa hiperqueratosis, degeneración vacuolar de queratinocitos, infiltrado inflamatorio linfocitario en banda en la membrana basal focal o generalizado. (Figura 22) En el examen directo de inmunofluorescencia se detecta depósitos de fibrinógeno en la membrana basal. ^{25,25}

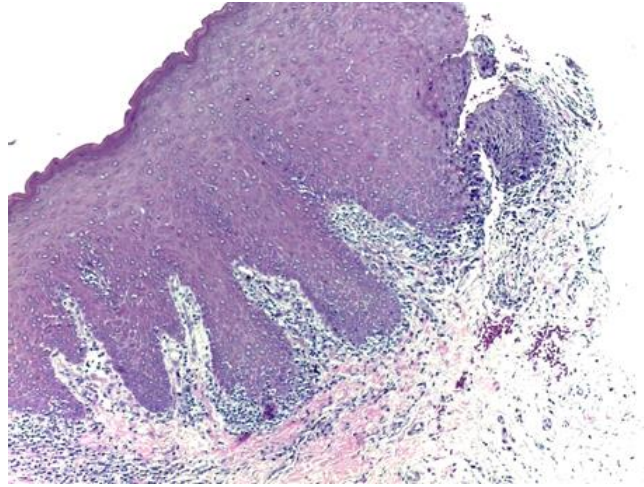


Figura 22. Fotomicrografía H/E 200x. Se observa epitelio escamoso estratificado con infiltrado inflamatorio linfocitario subepitelial con disposición en banda. (Fuente directa)

El tratamiento farmacológico para LPO abarca 4 grupos principales: corticoesteroides (sistémicos o tópicos), retinoides, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores.²⁶

6. Propóleos

El propóleos es una sustancia resinosa considerada no tóxica la cuál es elaborada por abejas la especie *Apis mellifera*. El término proviene del griego “pro”, frente y “polis” ciudad, que significa “frente a la ciudad”.^{27,28,29} Esta sustancia es producida por las abejas a través de la mezcla de las secreciones de sus glándulas hipofaríngeas, enzimas y con el producto digerido de resinas, polen y cera proveniente de hojas, flores de plantas, árboles y ciertas cortezas.^{17,28}

Entre las funciones principales se encuentran; sellar las paredes internas de la colmena protegiéndola de la entrada de la luz, de la humedad, como barrera física para evitar la entrada de potenciales invasores de origen biológico siendo un agente de embalsamamiento, antiséptica y biocida.^{27,28,30}

Desde tiempos ancestrales culturas como la egipcia, griega y romana han utilizado esta sustancia de manera empírica para el tratamiento de infecciones, por su acción antiinflamatoria, agente cicatrizante y el tratamiento del resfriado común.
27,28

El uso en medicina alternativa es común por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antitumorales, inmunomoduladoras, antioxidantes entre otras.²⁸

En la actualidad se han llevado a cabo estudios de investigación básica y clínica en diversos países,²⁸ incluyendo Brasil, Perú, México y Cuba. Gracias a estos estudios se sabe que su gran variedad de propiedades biológicas es debida a un sinergismo con sus diferentes compuestos que pueden ser utilizados con fines farmacológicos, sin embargo, cabe mencionar que aún no ha sido normalizado para su uso.^{28,29,31}

6.1 Características físicas y composición química del propóleo

El propóleo se caracteriza por ser de color verde o marrón oscuro, la composición química y su acción biológica varían debido a diversos factores como son la región geográfica, la temporada de recolección, la vegetación, tipo de abeja y el solvente utilizado para su extracción.^{28,32,33}

Sforcin y colaboradores en el año 2016 ²⁸ realizaron una revisión de la literatura buscando estudios de investigación del propóleo para verificar la respectiva composición química en distintos países del mundo. En el estudio se percataron de que pesar de las diferencias en su composición debido a los factores mencionados anteriormente, presentan algunas sustancias que se encuentran de manera constante y relativamente estable.²⁹ No obstante, la variabilidad de la composición del propóleo es el principal problema para su uso médico y estandarización.²⁸

En general, esta sustancia se compone de resina y bálsamo vegetal (50%-70), cera(30%-50%), 10% de aceites esenciales y aromáticos, 5%-10% de polen, y 5% diversas otras sustancias, incluyendo restos orgánicos, con una mezcla compleja

de diferentes constituyentes de origen natural y con más de 300 agentes biológicos, entre los que incluyen ácido fenólico, terpenos, ácido cinámico, ácido caféico, aldehídos aromáticos, alcoholes, aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas (A, B1, B2 , B3, y B7), varios ésteres, minerales, aceites esenciales, y los flavonoides, flavonas y flavonoies. ^{34,27,28,35,30}

6.2 Propiedades biológicas y terapéuticas

Los principales compuestos bioactivos son los flavonoides y ácidos fenólicos los cuales son los responsables de proveer la acción terapéutica por sus múltiples funciones fisiológicas.^{28,35} Por ejemplo su función antioxidante que minimiza la peroxidación lipídica y el efecto de los radicales libres, contribuyendo de esta manera a reducir el riesgo de afecciones cardiovasculares por su acción directa en los capilares sanguíneos y el envejecimiento.³²

En Latinoamérica, Brasil encabeza las investigaciones con propóleos. ^{28, 32, 36, 37} Se sabe que los principales compuestos descritos en el propóleos brasileño son compuestos fenólicos (flavonoides, ácidos aromáticos y benzopiranos), diterpenos y triterpenos y aceites esenciales, entre otros.²⁸ En la zona templada del hemisferio norte, las abejas recolectan propóleos sólo en verano, incluyendo fines de primavera y principios de otoño, mientras que, en Brasil, el propóleos puede ser recolectado a lo largo de todo el año y se pueden esperar variaciones estacionales. Este aspecto tiene una aplicación práctica: el propóleos podría contener diferentes concentraciones de compuestos biológicamente activos durante las estaciones.²⁸

6.3 Propóleos y odontología

El uso del propóleos en odontología ha sido sujeto de numerosos estudios en distintas de sus disciplinas.^{27,29,31} En Endodoncia se ha sugerido su utilización como antiséptico intraconductos.^{38,39} Maekawa y colaboradores en el año 2013 realizaron un estudio con un antiséptico a base de propóleos reportando la eficacia al lograr eliminar la endotoxina de *C. albicans*, *E. faecalis* y *E. coli* en los conductos radiculares.³⁸

Diversos autores recomiendan la utilización del propóleo como un antiséptico para la prevención y tratamiento de la candidiasis oral.^{41,42} Los extracto etanólicos de propóleo podrían ser usados como un tratamiento alternativo para la candidiasis en pacientes VIH positivos y estomatitis protésica siendo tan efectivo como la nistatina, superando a otros antifúngicos como el clotrimazol, el econazol y el fluconazol, destacando el bajo costo de esta alternativa.²⁷

Ha sido utilizado en preparados con de ionómero de vidrio e hidróxido de calcio,^{29,42} y se comprobado la eficacia como protector pulpar disminuyendo la sensibilidad dental y actuando como un agente inductor de regeneración dentinaria.^{43,44}

En cuanto a las condiciones que se presentan con más frecuencia en la cavidad oral se ha reportado su eficiencia como agente anticariogénico, para disminución de la inflamación gingival y aunado a esto como antiadherente de la placa dentobacteriana.^{29,38,45,46}

En el año 200, Ramírez y colaboradores realizaron un estudio comparando la eficacia de un preparado en colutorio de propóleo *versus* clorhexidina para el manejo de mucositis en pacientes pediátricos resultando un agente prometedor para el manejo del dolor y acelerando la reepitelización.⁴⁷

Samet y colaboradores en el año 2007 evaluaron el efecto del propóleo en la estomatitis aftosa recurrente, sus resultados reportaron que 500 mg de propóleo en cápsulas tomada diariamente reducen significativamente los episodios de las úlceras mejorando la calidad de vida de estos pacientes.⁴⁸

En la rama de la cirugía oral se ha encontrado que facilita el proceso de cicatrización, reduciendo la inflamación y acelerando la creación de tejido de granulación. Incluso se ha utilizado en el tratamiento de la alveolitis ya que acelera el proceso de regeneración de tejidos.²⁹

Otras aplicaciones que resultan de gran interés son como agente antiviral ya que se sabe que inducen la producción de interferón gamma contribuyendo a la inactivación del virus del Herpes tipo1.⁴⁹

6.4 Antecedentes del uso de propóleos en enfermedades autoinmunes

Diversas áreas de la medicina han profundizado el estudio del propóleos a nivel mundial, por lo que hoy se sabe más acerca de los mecanismos de acción que explican sus propiedades antiinflamatorias,³⁵ antimicrobianas,^{27,37,50-52} cicatrizantes,⁵³ estimulantes del sistema inmunológico^{54,56-58} y antioxidantes.^{27,35,31}

El ácido caféico y los flavonoides presentes en la composición del propóleos son los responsables de su potencial antiinflamatorio estimulando la inmunidad celular ya que promueve la actividad fagocítica e inhibición de lipooxigenasa y ciclooxigenasa, previniendo la conversión a ácido araquidónico evitando así la síntesis de prostaglandinas, mediadoras de este proceso.^{35,30}

El propóleos actúa como inmunomodulador porque induce la expresión de receptores tipo Toll (TLRs: TLR-2 y TLR-4), que son expresadas por células presentadoras de antígeno importantes para la inmunidad adaptativa y en la producción de citoquinas proinflamatorias. Pueden modular la actividad de las células mononucleares periféricas humanas debido a su acción sobre los monocitos y sus receptores que reconocen patógenos.^{58,59}

7. Planteamiento del problema:

En la actualidad existe en la literatura abundante información que hace plausible el uso del propóleos para el tratamiento de distintas enfermedades. El campo odontológico no ha sido la excepción, ya que se ha utilizado en las siguientes áreas: Materiales Dentales, Cirugía Oral y Periodoncia como un agente antiséptico con propiedades regenerativas y en Medicina Bucal como un agente antiinflamatorio.

En la literatura científica, se destacan las propiedades biológicas del propóleos que inclusive puede ser usado para el tratamiento paliativo de enfermedades autoinmunitarias de piel y mucosas.

Con respecto al propóleos mexicanos, en nuestro conocimiento, es escasa la investigación en el campo clínico, particularmente en odontología. En ese sentido, podría existir evidencia en la literatura del uso del propóleos como un agente terapéutico en el manejo de lesiones vesículo-erosivas lo que llevaría a promover investigación clínica odontológica que ayude en la terapia paliativa, y que además, disminuya los potenciales efectos adversos a consecuencia de los corticosteroides.

8. Objetivo general:

Determinar la eficacia terapéutica del propóleos de *Apis mellifera* en el tratamiento de lesiones autoinmunes que se manifiestan en boca mediante una revisión sistemática de la literatura.

8.1 Objetivo específico:

Presentar dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de liquen plano erosivo tratados paliativamente con extracto de propóleos preparado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.

9. Justificación

El propóleo puede utilizarse como una alternativa terapéutica con eficacia similar o superior a los corticosteroides tópicos y con ello evitar los efectos adversos en el manejo de lesiones de origen autoinmunitario que afectan cavidad bucal.

A través de la revisión sistemática se busca evidenciar mediante la revisión sistemática las ventajas que posee el propóleo en el tratamiento de lesiones erosivas y ulcerativas en cavidad oral.

10. Pregunta de investigación (tabla1)

¿El extracto de propóleo es similar que los agentes corticoides tópicos en la resolución de erosiones y ulceraciones asociadas a PVO, PMMO y LPO en personas mayores de 40 años?

Pacientes	Intervención	Control	Resultado
Personas mayores de 40 años con diagnóstico de PVO, PMMO y LPO.	Extracto de propóleo (Cualquier presentación y concentración)	Agentes corticoides tópicos: <ul style="list-style-type: none">• Fuorato de mometasona al 0.1%• Propionato de clobetasol al 0.05%• Acetonide de triamcinolona 0.1%	Eritema, erosiones, ulceraciones y dolor asociados a PVO, PMMO y LPO. Efecto similar entre propóleo y corticoides.

Tabla1. Pregunta de investigación (acrónimo PICO).

11. Hipótesis

La eficacia del propóleo es similar a los corticoides tópicos en el tratamiento sintomático de PV, PMM o el LPO.

12. Material y métodos:

12.1 Tipo de estudio:

- Investigación clínica basada en una revisión sistemática de la literatura.
- Reporte de dos casos clínicos

12.2 Criterios de selección de los artículos

12.2.1 Inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados
- Pacientes con diagnóstico de PVO
- Pacientes con diagnóstico de PMMO
- Pacientes con diagnóstico de LPO
- (*n*) mínimo de 10 pacientes subrogados en dos grupos de intervención con extracto de propóleos en cualquier presentación y concentración versus agentes corticoides tópicos como el fuorato de mometasona al 0.1%, propionato de clobetasol al 0.05% y acetónide de triamcinolona al 0.025%.
- Idioma: inglés y español
- Periodo: 1985 al año 2019

• 12.2.3 Exclusión:

- Estudios que no demuestren al menos un vehículo y la dosificación utilizada durante las intervenciones
- Estudios observacionales
- Revisiones literarias
- Reportes de casos

12.3 Fuentes de obtención de artículos primarios:

- Bases de datos electrónicas: PUBMED, EMBASE, CENTRAL, SCIELO,
- Bases de datos no indexadas: AMED, CINAHL y BIOSIS.
- Listas de referencias y citaciones: Science Citation Index y similares.
- Clinicaltrials.gov
- Researchgates

12.4 Selección de artículos potenciales:

- Términos *Mesh*: Clinical trials, oral lichen planus, oral pemphigus, oral pemphigoid, descamative gingivitis, mometasone fuorate at 0.1%,

clobetasol propionate at 0.05%, triamcinolone acetonide at 0.1%, efficacy, propolis

- Diseño de intersecciones con el operador booleano (*and*)

12.5 Método

Se diseñó un instrumento de selección de estudios operativa, la cual incluyó los criterios explícitos relacionados a la pregunta de interés. (**Anexo 1**)

Dos revisores de forma independiente fueron los encargados de la búsqueda y selección de artículos potenciales utilizando los veintisiete criterios de la declaración CONSORT 2010, ⁶⁰ la cual busca medir la calidad de los ensayos clínicos. Los investigadores fueron calibrados con tres artículos de ensayos clínicos mediante la Kappa de Cohen obteniendo un resultado de 0.86. Por otro lado, ambos revisores debieron poseer conocimientos en lectura del idioma inglés.

Las bases electrónicas seleccionadas para la búsqueda de los artículos fueron Pubmed, Scielo, Biosis, Ovid, Cochrane, CINAHL, Clinical Trials, ResearchGate en la opción “búsqueda avanzada” Se utilizaron los términos *Mesh*: Clinical trials, oral lichen planus, oral pemphigus, oral pemphigoid, desquamative gingivitis, mometasone furoate at 0.1%, clobetasol propionate at 0.05%, triamcinolone acetonide at 0.025%, efficacy, propolis combinados con el operador booleano “AND”.

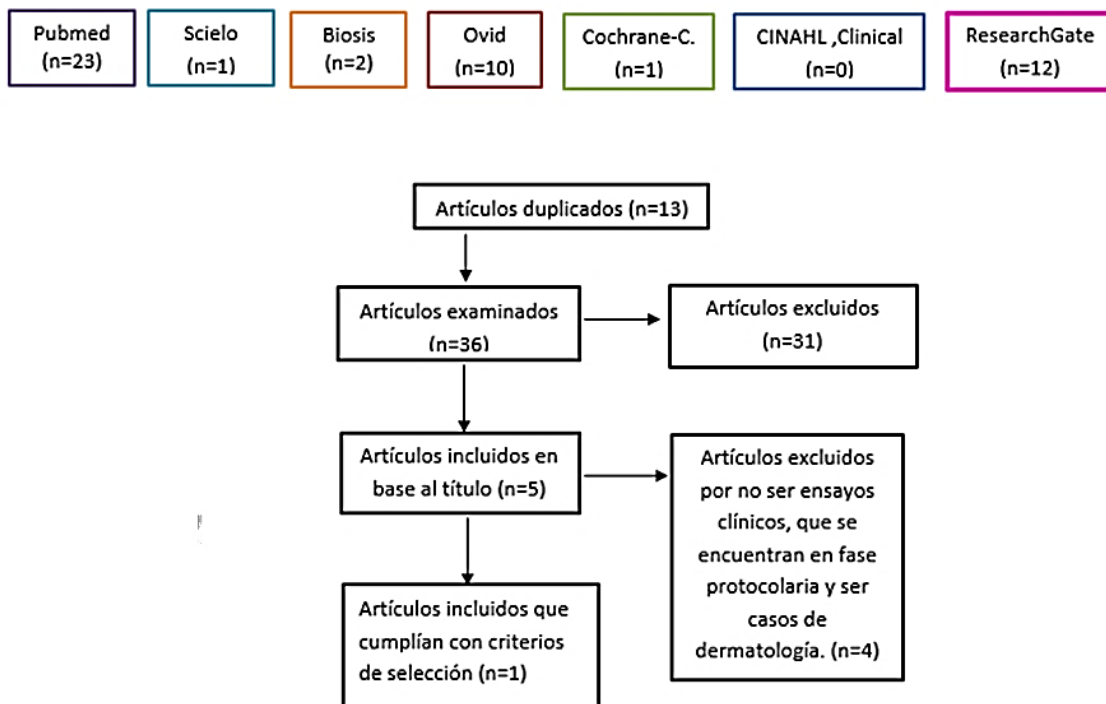
Finalmente se establecieron las intersecciones y se procedió a la búsqueda y sustracción independiente de los artículos potenciales. (**Anexos 2 y 3**)

13. Resultados

La búsqueda sistematizada por dos revisores arrojó en total cuarenta y nueve artículos, de los cuáles trece se encontraban duplicados. La hoja de selección permitió excluir treinta y un artículos por no cumplir con al menos con dos criterios de selección desde el título. (Diagrama 1)

Los cinco artículos restantes fueron los posibles candidatos en esta RS debido a que en el título presento al propóleo como una terapia alternativa, sin embargo, al revisarse escrupulosamente desde el resumen, se determinó que cuatro de ellos no cumplen principalmente con el criterio relacionado al tipo de estudio, es decir, tres no fueron ensayos clínicos. Un artículo se descartó revisando el texto completo pese a que si era un ensayo clínico, sin embargo fue descartado por deficiencias en su calidad ($k=0.57$). (Flujograma 1)

Finalmente solo un artículo fue incluido en esta RS a criterio de los evaluadores independientes. Este fue analizado bajo los criterios la declaración CONSORT 2010⁶⁰ para ensayos clínicos aleatorizados.



Flujograma 1. Flujograma el que se destacan las bases de datos consultadas así como el número de artículos encontrados según las intersecciones, finalmente solo dos un artículos cumplieron con los criterios de selección.

13.1 Información de resultados del artículo sujeto a análisis en la revisión sistemática con relación a la pregunta PICO de investigación.

La muestra fue de veintisiete voluntarios (14 hombres y 13 mujeres), los cuales fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria, doce para el grupo experimental (media de edad de 41.5) al cual se le suministró una solución de propóleos al 5% y quince para el grupo control (media de edad de 50.0) al cual se les administró acenonide de triamcinolóna al 0.1%. La posología se estableció durante quince días de exposición tomando como resultado la reducción del dolor (Tabla 2) y el eritema (Tabla 3).

La tabla 1 da cuenta del resultado a los quince días de exposición en relación a la reducción de los síntomas. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos que sugieran que el experimental es superior al control. Por otro lado, la tabla dos muestra que en relación al eritema, el grupo experimental tuvo una reducción del 93.3% en relación al grupo control, sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.255$) entre ambos grupos de estudio.

Resultado tras 15 días	Extracto de Propóleos al 5 % (Experimental)	Acetonido de triamcinolona al 0.1% (Control)	Análisis estadístico empleado
N = 27	n = 12	n = 15	
Reducción de síntomas	12 (100%)	15 (100%)	Chi ² $p = 0.000$
No reducción de síntomas	0	0	Cramer V $p = 0.255$

Tabla 2. Resultados a los 15 días de exposición en relación al síntoma dolor en ambos grupos de intervención.

Resultado tras 15 días	Extracto de Propóleos al 5% (Experimental)	Acetonido de triamcinolona al 0.1% (Control)	Análisis estadístico empleado
N = 27	n = 12	n = 15	
Reducción del signo "eritema"	11 (93.3%)	15 (100%)	Chi ² $p = 0.000$
No reducción del signo "eritema"	1 (0.7 %)	0	Cramer V $p = 0.255$

Tabla 3. Resultados a los 15 días en función del signo "eritema" en ambos grupos de intervención.

Los veinticinco puntos de la declaración CONSORT 2010⁶⁰ sujetos a análisis del artículo de Josy y cols,⁶¹ se relatan en la tabla 4 que, a consideración de los revisores mediante la prueba de kappa se determinó que este es de mediana

calidad ($k=0.76$) por cumplir con 19 de ellos, sin embargo su principal debilidad es el no haber especificado lo concerniente a los métodos de aleatorización y enmascaramiento así como el registro del ensayo.

Sección	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Cumple
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título.	✓
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo.	✓
Introducción. Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación.	✓
	2b	Objetivos específicos e hipótesis	✓
Métodos. Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo incluida la razón de asignación.	✓
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación.	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	✓
	4b	Procedencia en que se registraron los datos.	✓
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cuándo se administraron realmente.	✓
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta principal y secundaria, incluidos cómo y cuándo se evaluaron.	✓
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la modificación.	
Tamaño muestral	7a	Como se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y reglas de interrupción.	✓
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método empleado para asegurar la asignación aleatoria	
	8b	Tipos de aleatorización; detalles de cualquier restricción	
Mecanismo de ocultación se asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones.	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones, participantes, cuidadores y de qué modo.	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y secundaria.	✓
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	✓
Resultados			
Flujo de participantes	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal.	
	13b	Para cada grupo, pérdida y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos.	
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento.	
	14b	Causa de la finalización o del a interrupción y de seguimiento.	
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo.	✓
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados.	✓
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión.	✓
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños de efecto tanto absoluto como relativo.	
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciado entre los especificados a priori y los exploratorios.	✓
Daños	19	Todos los daños o efecto no intencionados en cada grupo.	
Discusión			
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis.	✓
Generalización	21	Posibilidad de generalización de los hallazgos del ensayo	
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes.	✓
Otra información			
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos.	
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible.	
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas, papel de los financiadores.	✓

Tabla 4. El artículo de Josy y Cols, ⁶²a criterio de los revisores es de mediana calidad ($k=0.76$) contando con 19 de 25 ítems.

14. Presentación de casos clínicos

14.1 Caso 1

Paciente Femenino de 47 años acude a la Clínica de Medicina Bucal del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEPEI FO UNAM refiriendo “ardor en la lengua y cachetes” de 3 meses de evolución.

Los antecedentes heredofamiliares revelaron que su madre presenta artritis reumatoide en tratamiento inmunológico, hipertensión controlada e hipercolesterolemia, hermana diabética en tratamiento y padre finado por accidente cerebrovascular. Los antecedentes personales patológicos que refirió fue haber padecido asma hace 20 años e infección asociada a salmonelosis (fiebre tifoidea) hace 10 años.

A la exploración física intrabucal se observaron estrías formadoras de placas blancas bilaterales localizadas en carrillos y bordes laterales de lengua. Las cuáles están ubicadas en carrillos, presentaban ligero eritema en el centro principalmente del lado derecho (figura 23). También refiere recurrencias y haber sido múltitratada con enjuagues y colutorios sin respuesta alguna y aproximadamente tres meses previos, no se detiene el ardor sobre todo a los alimentos ácidos.



Figura 23. Se observaron estrías blancas con ligero eritema. (Fuente directa)

Las características clínicas son consistentes con liquen plano reticular el cual se encuentra en un estado de agudeza formando erosiones eritematosas principalmente del lado derecho.

Por el grado de severidad se inicia un esquema paliativo a base de solución filadelfia (difenhidramina / Alumnio, magnesio y dimeticona) tres veces al día inicialmente por 15 días. Así mismo se indicó el extracto de propóleos al 1.5% proveniente y procesado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán utilizado en el estudio de Jurado y colaboradores para el tratamiento de la estomatitis protésica. Este preparado no ocasionó reacciones adversas en la población de estudio de 58 participantes.

Se explicó las ventajas de esta terapia y se le ofreció un consentimiento informado para su firma, así como el teléfono del médico tratante ante cualquier adversidad. Previamente se realizó una prueba de alergia mediante la prueba de parche siendo esta negativa. El esquema posológico consistió en colocar directamente sobre las lesiones tres veces al día inicialmente durante una semana, se le indicó enfáticamente a la paciente que ante cualquier reacción adversa por mínima que fuere.

Se solicitó cita a los 7 días para evaluar clínicamente el resultado durante este periodo y en la foto clínica de control se observó una reducción significativa de las estriaciones y erosiones en más del 50% sobre todo la ubicada en el carrillo lado derecho (figura 24).



Figura 24. Las estriaciones se redujeron considerablemente así como el eritema. (Fuente directa)

La lesión localizada en el sector izquierdo del carrillo, mostró una reducción del 90% a los 14 días de posología (figura 25). Con respecto a las reacciones adversas, la paciente no reportó alguna, solo el sabor peculiar a “madera”. A conveniencia se indicó la administración por siete días más y para su retiro total. Cabe señalar que se le informó que este cuadro puede volver a agudizarse por lo que a los primeros síntomas acudir para nuevas aplicaciones.

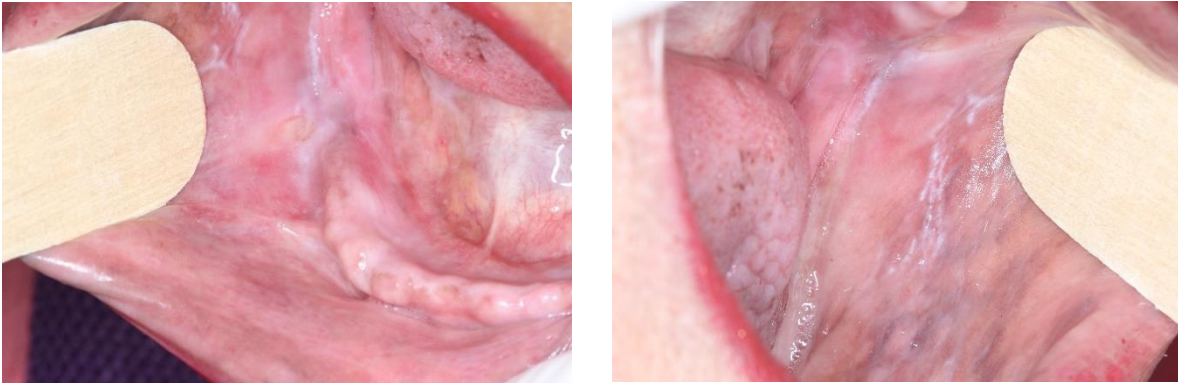


Figura 25. Se observa una resolución del 90% del eritema en lesión del carrillo izquierdo. (Fuente directa)

14.2 Caso 2

Paciente Femenino de 65 años de edad se presenta por primera vez a la Clínica de Medicina Bucal del Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial de la DEPEI FO UNAM con interconsulta referido por su odontólogo de cabecera. Producto de biopsia incisional previamente le realizaron un estudio histopatológico con resultado de mucositis crónica inespecífica. En cuanto los antecedentes heredo familiares refirió padre finado con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y embolia. Como antecedentes personales patológicos, refirió gastritis controlada con omeprazol, colitis, hernia umbilical, Diabetes Mellitus tipo II controlada con metformina de 850mg cada 24hrs e hipertensión controlada con amlodipino sin especificar la posología.

A la exploración física intrabucal se observó eritema palatino asociado a estomatitis protésica grado II y placas blancas reticulares en mucosa yugal bilateral con ulceración crónica asociado a traumatismo (figuras 26 y 27). Refirió presentar sintomatología ardorosa confirmando el diagnóstico de Liquen Plano Oral.



Figuras 25 y 26. Se observaron estrías blancas bilaterales con ligero eritema central. (Fuente directa)

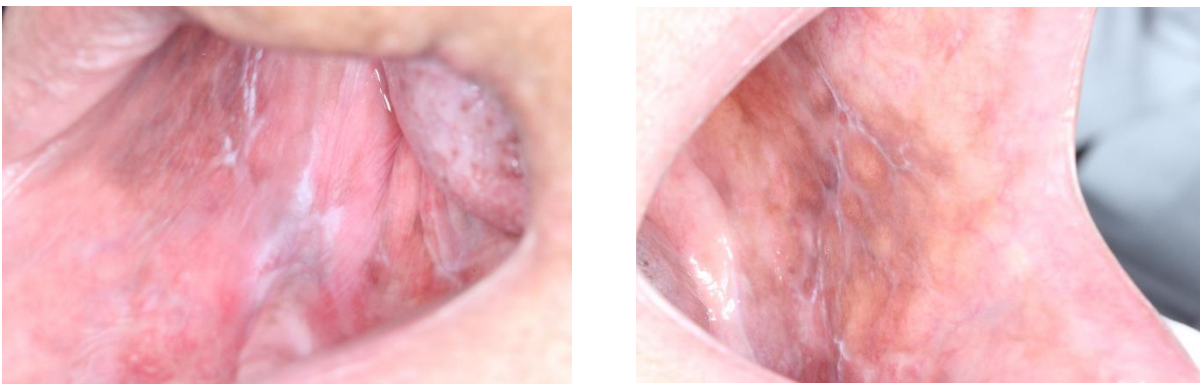
Para el tratamiento de la estomatitis protésica se indicó Nistatina en suspensión 100,000 UI durante 21 días, así como ajuste de reborde alveolar para evitar perpetuar la ulcera traumática. Ambos cuadros fueron tratados exitosamente en 21 días.

Con respecto al liquen plano se prescribió inicialmente terapia paliativa con solución filadelfia y fuorato de mometasona al 0.1%, sin embargo la paciente refirió haber sido tratada anteriormente con dicho medicamento y por lo tanto no estar dispuesta a retomarla. Dado esta situación se le recomendó y explico a detalle la terapia con solución extracto de propóleos FES Cuautitlán al 1.5% y sus ventajas. Se realizó la prueba de parche y se entregó una hoja de consentimiento informado así como una hoja de indicaciones en caso de efecto adverso.

El esquema posológico inicial fue aplicar con atomizador directo en la mucosa de carrillos, tres veces al día inicialmente por 15 días. Los primeros 14 días la

paciente reporto una mejoría sustancial en sintomatología, sin embargo, las placas no mostraron cambio evidente (figuras 27 y 28).

Para el día 21, se prosiguió con un esquema de reducción de dos veces al día y reporto mejorías en los síntomas. Finalmente la terapia fue suspendida el día 28 debido a que la paciente reporto ausencia de sintomatología enfatizando la importancia de una consulta subsecuente en caso se reaparición de algún brote o síntoma asociado en lo posterior.



Figuras 27 y 28. Las estrías permanecieron sin cambio evidente, sin embargo refirió una reducción importante de los síntomas. (Fuente directa)

15. Discusión

El propóleo es una sustancia resinosa natural con gran potencial para su uso terapéutico en la medicina y la odontología.²⁸⁻³⁰ Bajo esta perspectiva, su potencialidad antiinflamatoria nos llevó a cuestionarnos si existen investigaciones en el ámbito clínico con respecto a su posible uso en enfermedades autoinmunes. En nuestro conocimiento la presente revisión sistemática (RS) es la primera en su tipo, y tuvo como objetivo principal determinar la eficacia terapéutica del propóleo en el tratamiento sintomático de las principales enfermedades autoinmunes (PV, PMM, y LPO) que se manifiestan en cavidad oral^{13,24,24} con base en ensayos clínicos con enfoque paralelo utilizando como control algunos corticoesteroides tópicos de uso habitual. Previamente Hwu y Cols en el año 2014,³⁷ realizaron una RS en relación a la eficacia del propóleo en el tratamiento de la EP con resultados favorables en su meta-análisis al compararse con algunos agentes antimicóticos en los tres ensayos clínicos incluidos para el mismo. En nuestra investigación, de los treinta y seis hallazgos bibliográficos relacionados a las palabras clave y sus respectivos motores de búsqueda, sólo cinco artículos fueron los posibles candidatos debido a que en función del título, resumen y texto completo. Tres de ellos no cumplieron con el criterio de tipo de estudio, es decir, fueron reportes de casos clínicos por lo que se descartaron.⁶²⁻⁶⁴

Abdallah y Cols,⁶⁵ en el año 2019 realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que compararon la eficacia del propóleo al 5% con el acetato de triamcinolona al 0.1% en una muestra de veinte participantes divididos en dos grupos de diez cada uno. Al ser evaluado mediante los criterios de la declaración CONSORT 2010,⁶⁰ se determinó mediante la prueba de Kappa de Cohen que este presentaba baja calidad ($k=0.51$) debido a no cumplir con característica de los ensayos clínicos relacionado con la aleatorización y otras deficiencias relacionadas con el manejo a lo largo de las exposiciones ni el vehículo del extracto de propóleo que implementaron pese a que en sus resultados evidenciaron una mejoría en la reducción de síntomas del LPO.

El único estudio que cumplió con los criterios de inclusión fue el de Josy y Cols,⁶¹ especificados con anterioridad, en relación a la pregunta PICO de investigación para ser incluido en esta RS. Utilizando como herramienta los criterios de la declaración CONSORT 2010,⁶⁰ se determinó mediante la prueba de Kappa de Cohen que este es de mediana calidad ($k = 0.76$), su principal debilidad es el no haber especificado lo concerniente a los métodos de aleatorización y enmascaramiento, así como el registro del ensayo.

Algunos autores como Santos y Cols,³² prefieren el uso del propóleo en solución ya que mediante este, se puede lograr un mayor contacto con las superficies afectadas como lo demostraron en su estudio contra la EP. Es por ello, que en los dos casos clínicos presentados se utilizó dicho vehículo con resultados favorables. Por su parte Capistrano y Cols,⁴¹ utilizaron la presentación en gel para el manejo de la EP con resultados altamente favorables por su capacidad de adhesión y permanencia en las zonas afectadas. Cabe señalar que en los trabajos de Santos y Capistrano,^{32, 41} la concentración del propóleo tuvo una variación de 2.5 y 25% respectivamente. Lo anterior posiblemente debido a que las propiedades biológicas del propóleo varían en todo el mundo y son dependientes principalmente del tipo y calidad de la microbiota presente.²⁷⁻²⁹ En el trabajo de Joshy y Cols,⁶³ utilizaron un vehículo en solución al 5% en el tratamiento sintomático del LPO para el grupo experimental con eficacia similar al grupo control.

Los corticoides tópicos son los agentes terapéuticos de primera elección en el manejo sintomático de enfermedades autoinmunes que se manifiestan en cavidad oral.¹³⁻¹⁵ Josy y Cols,⁶³ utilizaron como agente de control el acetónide de triamcinolona al 0.1% el cual fue una de los tres vehículos que se decidieron incluir junto con propionato de clobetasol al 0.05% y el fuorato de mometasona 0.1% para la búsqueda de ensayos clínicos como agentes de control en esta RS.

Finalmente cabe señalar que el extracto de propóleos al 1.5% utilizado en los dos casos clínicos expuestos en la presente investigación fue producto de los trabajos realizados por Quintero y Cols,²⁷ en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México. En ambos casos la expectativa terapéutica resultó favorable al disminuir tanto la sintomatología como los brotes, sin embargo en el segundo caso existió sintomatología ardorosa tras dos semanas de exposición por lo que fue suspendido el tratamiento ante una posible reacción adversa.

En la investigación sujeta a análisis durante esta RS existió evidencia de eficacia de los propóleos en el tratamiento sintomática del LPO, sin embargo, hace falta la realización de un número mayor de ensayos clínicos para poder normalizar su uso.

16. Conclusiones

Las investigaciones relacionadas al uso del propóleos como agente terapéutico han tenido gran relevancia en el área de la medicina, particularmente en odontología se han utilizado en distintas disciplinas. Resultó interesante identificar en esta revisión sistemática la existencia de dos investigaciones que comprobaron en sus resultados la eficacia terapéutica en el líquen plano oral, si bien, solo uno de ellos cumplió con lo relacionado a la pregunta de interés, esto nos lleva a impulsar más estudios que demuestren la eficacia con más contundencia para el manejo sintomático de lesiones vesículo-erosivas.

Finalmente en los dos casos clínicos reportados en este trabajo con propóleos producto de una línea de investigación en México tuvieron una respuesta favorable.

17. Bibliografía

1. Ross M.Wojciech P. Ross Histología Texto y Atlas a color correlación con biología celular y molecular. 7ª Ed.Wolters Kluwer; 2015.
2. Ponce S. Histología Básica: Fundamentos de biología celular y del desarrollo Humano.1ª Ed.México : Editorial Médica Panamericana; 2015.
3. Brüel A.,Christensen E., Tranum-Jensen., Qvortrup K., Genneser F. Geneser Histología. 4ª Ed. Editorial Médica Panamericana; 2015.
4. Fortoul T. Histología y biología celular. 3ª Ed. McGraw-Hill Interamericana; 2017.
5. Gartner Ph., Leslie P. Histología Atlas en color y texto. 7ª Ed. Wolters Kluwer; 2018.
6. Kumar,Abbas,Aster, Robbins Patología Humana. 10ª Ed. Elsevier:2018.
7. Cotran, R.S.; Kumar, V. y Collins T.: Robbins Patología Estructural y Funcional. 8ª edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid. 2017
8. Abbas K.,Lichtman A.,Pillai S., Inmunología celular y molecular. 9ª Ed. España: Elsevier;2018.
9. Leyva E., Gaitán L., Patología general e inmunología. México: Trillas; 2008.
10. Shirzad A, Bijani A, Mehryari M, Motallebnejad M, Mohsenitavakoli S. Validity and reliability of the persian version of the chronic oral mucosal diseases questionnaire. *Caspian J Intern Med*. 2018 Spring;9(2):127-133. doi: 10.22088/cjim.9.2.127. PubMed PMID: 29732029; PubMed Central PMCID: PMC5912219.
11. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 11;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26. PubMed PMID: 28492232; PubMed Central PMCID: PMC5901732.
12. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, Mee J, Andiappan M, Setterfield J. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 25. doi: 10.1111/bjd.18032.
13. Garcia-Pola MJ, Rodriguez-López S, Fernánz-Vigil A, Bagán L, Garcia-Martín JM. Oral hygiene instructions and professional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. ;24(2):e136-e144. doi: 10.4317/medoral.22782. PubMed PMID: 30818305; PubMed Central PMCID: PMC6441599.
14. Delaleu J, Destere A, Hachon L, Declèves X, Lloret-Linares C. Glucocorticoids dosing in obese subjects: A systematic review. *Format: AbstractSend to Therapie*. 2019 Feb 14. pii: S0040-5957(19)30031-9. doi: 10.1016/j.therap.2018.11.016.
15. Esposito MC, Santos ALA, Bonfilio R1, de Araújo MB. A Critical Review of Analytical Methods in Pharmaceutical Matrices for Determination of

- Corticosteroids. *Crit Rev Anal Chem.* 2019 Mar 14:1-14. doi: 10.1080/10408347.2019.1581050.
16. Rudralingam M, Randall C, Mighell AJ. The use of topical steroid preparations in oral medicine in the UK. *Br Dent J.* 2017 Dec;223(9):633-638. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.880. Epub 2017 Nov 3.
 17. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Jul-Aug;77(4):456-69. doi: 10.4103/0378-6323.82400.
 18. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clin (Barc).* 2017 Oct 23;149(8):351-362. doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.024. Epub 2017 Jul 28.
 19. Tofan E., Parlatescu I., Tovu S., Nicolae C., Preda A., Funieru C. Desquamative Gingivitis-A Clinicopathological Review: Current H. Sciences Journal. 2018 Oct-Dec;44(5): 331-336.
 20. Maderal A., Lee Salisbury P., Jorizzo J., Desquamative gingivitis clinical findings and diseases, *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(8):839-847. doi:10.1016/j.jaad. 2017.05.056.
 21. García M., Rodríguez S., Fernánz A., Bagán L., García M., Oral Hygiene instructions and profesional control as part of the treatment of desquamative gingivitis. Systematic review, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Mar 1;24(2):36-44. doi:10.4317/medoral.22782.
 22. Leuci S., Ruoppo E., Adamo D., Calabria E., Mignona M. Oral autoimmune vesicobullous disease: Classification clinical presentations molecular mechanisms, diagnostic algorithms an management. *Periodontology* 2000.2019;80:70-88. doi:10.1111/prd.12263.
 23. Mays J., Carey B., Posey R., et al. Word Workshop of Oral Medicine VII: a Systematic review of imunobiologic therapy for oral manifestations of pemphigoid and pemphigus. *Oral Diseases.* 2019;25(Suppl.1):111-121. doi:10.1111/odi.13083.
 24. Carey B., Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *CED.* 2019 Abril 8. Doi: 10.1111/ced.13996.
 25. Carrozzo M., Porter S., Marcadante V., Fedele S. Oral lichen planus: A disease or spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology* 2000.2019;80:105-125. doi: 10.1111/prd.12260.
 26. Mutafchieva M., Draganova-Filipova M., Zagorchev P., Tomov G. Oral Lichen Planus-Know and unknown: A Review. *Folia Med(Plovdiv)* 2018;60(4):528-35. doi:10.2478/folmed-2018-0017.

27. Quintero-Mora ML, Londono-Orozco A, Hernandez-Hernandez F, Manzano-Gayosso P, Lopez-Martinez R, Soto-Zarate CI, et al. Effect of Mexican propolis extracts from *Apis mellifera* on *Candida albicans* in vitro growth. *Revista iberoamericana de micología*. 2008;25(1):22-6.
28. Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother. Res.* 30: 894-905 (2016).
29. S VK. Propolis in dentistry and oral cancer management. *North American journal of medical sciences*. 2014;6(6):250-9.
30. Abbasi A., Mohammadi F., Bayat M., et al. Applications of Propolis in Dentistry: A Review. *Ethiopian Journal of Health Sci.* 2018,28(4):509. Doi:10.4314/ejhs.v28i4.16.
31. Fukuda T, Fukui M, Tanaka M, Senmaru T, Iwase H, Yamazaki M, et al. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Biomedical reports*. 2015;3(3):355-60.
32. Santos VR, Pimenta FJ, Aguiar MC, do Carmo MA, Naves MD, Mesquita RA. Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. *Phytotherapy research : PTR*. 2005;19(7):652-4.
33. Sun C, Wu Z, Wang Z, Zhang H. Effect of Ethanol/Water Solvents on Phenolic Profiles and Antioxidant Properties of Beijing Propolis Extracts. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2015;2015:595393.
34. Casaroto AR, Lara VS. Phytomedicines for *Candida*-associated denture stomatitis. *Fitoterapia*. 2010;81 (5):323-8.
35. Possamai MM, Honorio-Franca AC, Reinaque AP, Franca EL, Souto PC. Brazilian propolis: a natural product that improved the fungicidal activity by blood phagocytes. *BioMed research international*. 2013;2013:541018.
36. Kubiliene L, Laugaliene V, Pavilionis A, Maruska A, Majiene D, Barcauskaite K, et al. Alternative preparation of propolis extracts: comparison of their composition and biological activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2015) 15: 156
37. Hwu YJ, Lin FY. Effectiveness of propolis on oral health: a meta-analysis. *The journal of nursing research : JNR*. 2014;22(4):221-9.
38. Maekawa LE, Valera MC, Oliveira LD, Carvalho CA, Camargo CH, Jorge AO. Effect of *Zingiber officinale* and propolis on microorganisms and endotoxins in root canals. *Journal of applied oral science : revista FOB*. 2013;21(1):25-31.
39. Chua EG, Parolia A, Ahlawat P, Pau A, Amalraj FD. Antifungal effectiveness of various intracanal medicaments against *Candida albicans*: an ex-vivo study. *BMC oral health*. 2014;14:53.

40. Hsu CY, Chiang WC, Weng TI, Chen WJ, Yuan A. Laryngeal edema and anaphalactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. *The American journal of emergency medicine*. 2004;22(5):432-3.
41. Capistrano HM, de Assis EM, Leal RM, Alvarez-Leite ME, Brener S, Bastos EM. Brazilian green propolis compared to miconazole gel in the treatment of Candida-associated denture stomatitis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:947980.
42. Carbajal Mejia JB. Antimicrobial effects of calcium hydroxide, chlorhexidine, and propolis on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2014;5(3):194-200.
43. Montero JC, Mori GG. Assessment of ion diffusion from a calcium hydroxide-propolis paste through dentin. *Brazilian oral research*. 2012;26(4):318-22.
44. Bretz WA, Chiego DJ, Jr., Marcucci MC, Cunha I, Custodio A, Schneider LG. Preliminary report on the effects of propolis on wound healing in the dental pulp. *Zeitschrift fur Naturforschung C, Journal of biosciences*. 1998;53(11-12):1045-8.
45. Scheller S, Ilewicz L, Luciak M, Skrobidurska D, Stojko A, Matuga W. Biological properties and clinical application of propolis. IX. Experimental observation on the influence of ethanol extract of propolis (EEP) on dental pulp regeneration. *Arzneimittel-Forschung*. 1978;28(2):289-91.
46. Duarte S, Rosalen PL, Hayacibara MF, Cury JA, Bowen WH, Marquis RE, et al. The influence of a novel propolis on mutans streptococci biofilms and caries development in rats. *Archives of oral biology*. 2006;51(1):15-22.
47. Ramírez ME VDE, Villafuerte García A, Andrade Flores F. Estudio comparativo entre la eficacia del propóleos y la clorhexidina en el manejo de las lesiones bucales en pacientes pediátricos inmunodeprimidos. Segunda parte. *Med Oral*. 200|;III:109-14.
48. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clinical oral investigations*. 2007;11(2):143-7.
49. Shimizu T, Takeshita Y, Takamori Y, Kai H, Sawamura R, Yoshida H, et al. Efficacy of Brazilian Propolis against Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Mice and Their Modes of Antiherpetic Efficacies. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2011;2011:976196.
50. Falcao SI, Vale N, Cos P, Gomes P, Freire C, Maes L, et al. In vitro evaluation of Portuguese propolis and floral sources for antiprotozoal, antibacterial and antifungal activity. *Phytotherapy research : PTR*. 2014;28(3):437-43.

51. Dias S, Gomes RT, Santiago WK, Paula AM, Cortés ME, Santos VR. Antifungal activity of commercial ethanolic and aqueous extracts of Brazilian propolis against *Candida* spp. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2007;28:259-63.
52. Azevedo RVP, Komesu MC, Candido RC, Salvetti C, Rezende FHC. *Candida* sp in the oral cavity with and without lesions: maximal inhibitory dilution of Propolis and Periogard. *Revista de Microbiologia.* 1999;30:335-41.
53. Maekawa LE, Valera MC, Oliveira LD, Carvalho CA, Camargo CH, Jorge AO. Effect of *Zingiber officinale* and propolis on microorganisms and endotoxins in root canals. *Journal of applied oral science : revista FOB.* 2013;21(1):25-31.
54. Bhat N, Bapat S, Asawa K, Tak M, Chaturvedi P, Gupta VV, et al. The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *Journal of natural science, biology, and medicine.* 2015;6(2):364-8.
55. Wieckiewicz W, Miernik M, Wieckiewicz M, Morawiec T. Does propolis help to maintain oral health? Evidence-based complementary and alternative medicine: *eCAM.* 2013;2013:351062.
56. Fatahinia M, Khosravi AR, Shokri H. Propolis efficacy on TNF-alpha, IFN-gamma and IL2 cytokines production in old mice with and without systemic candidiasis. *Journal de mycologie medicale.* 2012;22(3):237-42.
57. de Castro PA, Bom VL, Brown NA, de Almeida RS, Ramalho LN, Savoldi M, et al. Identification of the cell targets important for propolis-induced cell death in *Candida albicans*. *Fungal genetics and biology : FG & B.* 2013;60:74-86.
58. Bufalo MC, Ferreira I, Costa G, Francisco V, Liberal J, Cruz MT, et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF-kappaB and MAPK activation in macrophages. *Journal of ethnopharmacology.* 2013;149(1):84-92.
59. Bufalo MC, Bordon-Graciani AP, Conti BJ, de Assis Golim M, Sforcin JM. The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *The Journal of pharmacy and pharmacology.* 2014;66(10):1497-504.
60. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez MP. Listas guía de comprobación de ensayos clínicos: declaración CONSORT. *EvidPediatr.* 2011;7:72.
61. Joshy A, Doggalli N, Patil K, Kulkarni PK. To evaluate the efficacy of topical propolis in the management of symptomatic oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Contemp Clin Dent.* 2018 Jan-Mar;9(1):65-71. doi: 10.4103/ccd.ccd_751_17.

62. Zenouz TA, Mehdipour M, Abadi RT, Shokri J, Rajaei M, Aghazadeh M, et al. Effect of use of propolis on serum levels of il-17 and clinical symptoms and signs in patients with ulcerative oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:166–7.
63. Matos Figueredo Francisco, Cortés Ros Odisa, Villacrés Medina Lourdes. Liqueen plano pigmentoso inverso producido por fármacos y tratado con crema de propóleos. *Presentación de un caso. Medisur* 2013 Dic; 11(6): 696-700.
64. Priyanka Verma. Treatment for the local application of oral ulcers seen in Oral Lichen Planus. *Maulana Azad Institute of Dental Sciences.* 5 Dic 2019.
65. Abdalha Khalil A., Abd El-Aziz Eldin Alaa E. Clinical and immunohistochemical evaluation of the effect of propolis on oral lichen planus. *Int. J. of Adv. Res.* 2019,7 (3). 581-589] (ISSN 2320-5407).

18. Anexos.

18.1 Anexo 1. Instrumento de selección de artículos

Referencia del estudio: _____

Nivel de selección: Título____Resumen ____ _texto _____

Criterios de selección:

Pacientes

- ¿Diagnóstico confirmado de liquen plano oral, penfigoide de las membranas mucosas y pénfigo vulgar?
- ¿Se trata de estudios paralelos entre el control y el experimental?
- ¿Se incluyen a pacientes mayores de 45 años?

Intervención

¿Recibió al menos uno de los grupos el tratamiento experimental con propóleos en cualquier vehículo o presentación?

Control

¿Recibió al menos uno de los grupos el tratamiento control con fuorato de mometasona al 0.1%, propionato de clobetasol al 0.05%, acetónico de triamcinolona 0.025%?

Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado individuales o combinados: resolución de úlceras, resolución de erosiones o reducción de brotes?

Diseño:

Ensayo clínico aleatorizado

Acción: (incluir solo en caso de que todas las respuestas anteriores hayan sido sí)

Incluir____ Excluido ____ Dudoso ____

Extracción de datos de los estudios primarios

- Este paso se llevará a cabo por dos revisores de forma independiente
- Criterios de la guía CONSORT
- Grado de acuerdo mediante prueba KAPPA 0.8

18.2 Anexo 2. Motores de búsqueda e intersecciones del revisor 1.

Pubmed

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	07-11-19	1:02pm	2	Propolis AND LP
	07-11-19	1:06pm	1	Propolis AND PV
	10-11-19	8:48pm	0	Propolis AND MMP
	10-11-19	9:15pm	19	Propolis AND desquamative gingivitis
	10-11-19	9:23pm	1	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Scielo

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	10-11-19	10:21pm	1	Propóleos AND LP
	10-11-19	10:24pm	0	Propóleos AND PV
	10-11-19	10:25pm	0	Propóleos AND MMP
	10-11-19	10:27pm	0	Propóleos AND desquamative gingivitis
	10-11-19	10:35pm	0	Eficacia AND propóleos AND enfermedad autoinmune.

Biosis

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	11-11-19	11:12pm	1	Propolis AND LP
	11-11-19	11:17pm	1	Propolis AND PV
	11-11-19	11:27pm	0	Propolis AND MMP
	11-11-19	11:33pm	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	11-11-19	11:50pm	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Ovid

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	13-11-19	11:38pm	8	Propolis AND LP
	13-11-19	11:45pm	0	Propolis AND PV
	13-11-19	11:51pm	2	Propolis AND MMP
	13-11-19	11:55pm	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	13-11-19	11:56pm	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Cochrane

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	13-11-19	12:05pm	1	Propolis AND LP
	13-11-19	12:11pm	0	Propolis AND PV
	13-11-19	12:12pm	0	Propolis AND MMP
	13-11-19	12:13pm	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	13-11-19	12:14pm	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

CINAHL

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	14-11-19	12:23am	0	Propolis AND LP
	14-11-19	12:24am	0	Propolis AND PV
	14-11-19	12:25am	0	Propolis AND MMP
	14-11-19	12:26am	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	14-11-19	12:27am	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

ClinicalTrials

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	14-11-19	12:40am	0	Propolis AND LP
	14-11-19	12:41am	0	Propolis AND PV
	14-11-19	12:50am	0	Propolis AND MMP
	14-11-19	12:53am	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	14-11-19	12:57am	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

ResearchGate

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	20-11-19	12:00am	4	Propolis AND LP
	20-11-19	12:03am	1	Propolis AND PV
	20-11-19	12:50am	7	Propolis AND MMP
	20-11-19	12:07am	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	20-11-19	12:10am	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

18.3 Anexo 3. Motores de búsqueda e intersecciones del revisor 2.

Pubmed

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	14-11-19	17:32	2	Propolis AND LP
	14-11-19	17:38	1	Propolis AND PV
	14-11-19	17:48	0	Propolis AND MMP
	16-11-19	11:15	19	Propolis AND desquamative gingivitis
	16-11-19	12:35	1	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Scielo

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	16-11-19	12:40	1	Propóleos AND LP
	16-11-19	13:12	0	Propóleos AND PV
	16-11-19	13:20	0	Propóleos AND MMP
	16-11-19	13:25	0	Propóleos AND desquamative gingivitis
	16-11-19	13:40	0	Eficacia AND propóleos AND enfermedad autoinmune.

Biosis

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	17-11-19	09:00	1	Propolis AND LP
	17-11-19	09:28	1	Propolis AND PV
	17-11-19	10:45	0	Propolis AND MMP
	17-11-19	10:50	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	17-11-19	14:51	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Ovid

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	18-11-19	16:43	8	Propolis AND LP
	18-11-19	19:02	0	Propolis AND PV
	18-11-19	20:14	2	Propolis AND MMP
	18-11-19	21:20	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	18-11-19	21:25	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

Cochrane

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	19-11-19	08:54	1	Propolis AND LP
	19-11-19	09:30	0	Propolis AND PV
	19-11-19	09:45	0	Propolis AND MMP
	19-11-19	09:59	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	19-11-19	10:21	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

CINAHL

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	19-11-19	10:32	0	Propolis AND LP
	19-11-19	10:35	0	Propolis AND PV
	19-11-19	10:47	0	Propolis AND MMP
	19-11-19	10:56	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	19-11-19	11:15	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

ClinicalTrials

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	20-11-19	15:44	0	Propolis AND LP
	20-11-19	15:47	0	Propolis AND PV
	20-11-19	15:56	0	Propolis AND MMP
	20-11-19	16:00	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	20-11-19	16:05	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.

ResearchGate

	Fecha	Hora	#artículos	Términos Mesh
	21-11-19	09:12	4	Propolis AND LP
	21-11-19	10:45	1	Propolis AND PV
	21-11-19	12:23	7	Propolis AND MMP
	21-11-19	14:00	0	Propolis AND desquamative gingivitis
	21-11-19	14:05	0	Efficacy AND propolis AND autoimmune disease.