



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Facultad de Odontología
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Campo del Conocimiento: Área Clínica

**Eficacia de los propóleos mexicanos de *Apis mellifera* en el tratamiento de la
estomatitis protésica.**

TESIS

Que para optar por el grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta:

C. D. Esp. Emiliano Jurado Castañeda

Tutor:

Dr. Javier Portilla Robertson

Departamento de Patología, Medicina Bucal y Maxilofacial
División de Estudios de Posgrado e Investigación, F. O. UNAM

Comité tutor:

Mtro. Liborio Carrillo Miranda F. E. S. Cuautitlán
Dra. María Esther Irigoyen Camacho U.A.M Xochimilco
Dra. Sandra Díaz Barriga F. E. S. Cuautitlán

CDMX DICIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

“Que se supere, que se superen mi hija y todos mis hijos”

Ernesto Jurado Ruiz 29 de enero de 1994.

Es gracias a ti padre mío, gracias a ti y a mi madre **María Paula Castañeda García** quienes han sido los principales promotores de este nuevo logro en mi vida.

Han pasado 23 años desde que dirigiste esas hermosas palabras a mi hermana **María de Jesús** en el marco de su XV aniversario. Sin embargo, como siempre atento con todos tus hijos extendiste dichas palabras a mí y a mis hermanos **Francisco Ernesto[†], Elvira Adriana, Eduardo, Enrique, Edgar, Edith, Evelyn, Edwin Iván y Erick Emmanuel** tal y como lo indicas en tu frase, “para superarnos”.

Este trabajo, que marca una nueva competencia en mi vida junto con mi profesión de Cirujano Dentista y la Especialidad en Patología Bucal, lo dedico de todo corazón a **mis hermanos** esperando que sirva de aliento y motivación para cumplir los designios de nuestros padres. Los hechos demuestran que ha valido la pena, hoy tenemos en la familia a una Bióloga Experimental, una Médico Cirujana, un Cirujano Dentista, un Licenciado en Derecho y próximamente otro Médico Cirujano con un futuro prometedor. Aunque al día de hoy un hermano nuestro ya no está con nosotros, la vida sigue y debemos hacer el esfuerzo hasta el último aliento con la finalidad de cumplir nuestras metas. Incluso ya no solo por nosotros, sino por los hijos de ustedes y por los que seguramente seremos padres.

Dedico este trabajo al **Dr. Javier Portilla Robertson**, a quien siempre he considerado un padre académico desde que me dio la oportunidad de estudiar la especialidad de Patología Bucal, gracias a usted he obtenido título de “Maestro en ciencias”, puede tener la seguridad de que no lo voy a defraudar y siempre le seré leal.

También lo dedico a la **Dra. Aída Borges Yáñez**, quien me dio una segunda oportunidad para aprender de ella.

Lo dedico al **Mtro. Liborio Carrillo Miranda** quien, gracias a su apoyo, pude realizar la primera etapa de este prometedor proyecto.

Una de las grandes alegrías que obtuve durante esta formación fue, sin lugar a dudas, el reafirmar mi amistad con **Carla Ramírez** y sobre todo, el haber conocido a tres grandes amigos; **Valeria Jansen, Ingrid Paola** y mi casi hermano **Hugo Raymundo**. Esto nunca hubiera sido posible sin su compañerismo y apoyo incondicional, gracia por todo amigos.

Finalmente, agradezco a la **UNAM** por permitirme formar parte de ella nuevamente como alumno y ahora como docente de la Facultad de Odontología y por todas las bondades que nos brinda para nuestra población.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. MARCO TEÓRICO	7
4.1 Estomatitis Protésica.....	7
4.1.1 Diagnóstico y clasificación clínica de la estomatitis protésica.....	8
4.1.2 <i>Candida albicans</i>	10
4.1.3 Tratamiento de la estomatitis protésica.....	12
4.2 Propóleos.....	14
4.2.1 Características físicas y composición química de propóleos.....	15
4.2.2 Propiedades biológicas y terapéuticas.....	16
4.2.3 Mecanismo de acción de propóleos mexicanos sobre genes de <i>Cándida albicans</i>	20
4.2.4 Toxicidad y alergias.....	21
4.3 Antecedentes del uso de propóleos en odontología.....	22
4.3.1 Manejo de la estomatitis protésica con propóleos.....	24
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
7. JUSTIFICACIÓN	28
8. OBJETIVOS	28
8.1 General.....	28
8.2 Específicos.....	28
9. HIPOTESIS DE TRABAJO	29
10. MATERIAL Y MÉTODOS	30
10.1 Tipo de estudio.....	30
10.1.2 Diseño de estudio.....	30
10.2 Selección y tamaño de la muestra.....	30
10.2.1 Universo de estudio.....	30
10.2.2 Cálculo del tamaño de la muestra.....	30

10.2.3 Tipo de muestreo.....	31
10.3 Criterios de selección.....	32
10.3.1 Criterios de inclusión.....	32
10.3.2 Criterios de exclusión.....	32
10.3.3 Criterios de eliminación.....	32
10.4 Asignación a los grupos de intervención.....	33
10.5 Variables.....	38
10.5.1 Tabla PICO.....	39
10.6 Métodos de selección de la información.....	40
10.7 Protocolo de intervención.....	40
10.8 Lugar y características donde se realizó el estudio.....	43
10.9 Prueba piloto.....	43
10.10 Métodos para el control de la calidad de la información.....	44
10.11 Confidencialidad de la información.....	46
10.12 Métodos de registro y procesamiento.....	46
10.13 Plan de análisis de datos.....	46
10.14 Aspectos éticos.....	47
10.15 Recursos humanos materiales y presupuesto.....	48
11. RESULTADOS.....	49
12. DISCUSIÓN.....	58
13. CONCLUSIONES.....	64
14. CONFLICTOS DE INTERES.....	65
15. BIBLIOGRAFÍA.....	66
16. ANEXOS.....	73

1. RESUMEN

Introducción: la estomatitis protésica está asociada a prótesis removibles en donde *Candida albicans* juega un rol importante en su patogenia. El miconazol es el antifúngico más utilizado para su tratamiento, sin embargo, se han reportado resistencias y su costo es elevado. El propóleo es una sustancia natural con propiedades antifúngicas que puede ser una alternativa de igual o mayor eficacia y más económica.

Objetivo: determinar la eficacia terapéutica del gel de propóleo al 1.5% comparado con el Miconazol gel al 2% (Daktarin ®) aplicado tres veces al día por 10 minutos en la resolución clínica de la estomatitis protésica y comprobar la ausencia de colonias en medio de cultivo al concluir la intervención tras dos semanas de exposición.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego de no inferioridad en una muestra de 58 pacientes con estomatitis protésica dividido en dos grupos: con miconazol ($n = 28$) y con propóleo ($n = 30$). Se determinó en 21 días de seguimiento la incidencia acumulada de la resolución de la estomatitis protésica y el riesgo relativo.

Resultados: El gel de propóleo mexicano al 2% mostró una eficacia similar en la resolución clínica de la estomatitis protésica (80%) que el Miconazol al 2% (89.2%) tras veintiún días de exposición, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Hubo ausencia total de colonias de *C. albicans* a los veintiún días de exposición en ambos grupos.

Conclusión: el gel de propóleo mexicano demostró poseer eficacia similar en el tratamiento de la estomatitis protésica que el miconazol, sin embargo es necesario nuevos estudios para evaluar el rol de la prótesis con el resultado final ya que en el presente estudio prevaleció la estomatitis en portadores de prótesis flexibles.

2. ABSTRACT

Introduction: prosthetic stomatitis is associated with removable prostheses where *Candida albicans* plays an important role in its pathogenesis. Miconazole is the most used antifungal, however, resistance has been reported and its cost is high. Propolis is a natural substance with antifungal properties that can be an alternative of equal or greater efficiency and cheaper.

Objective: to determine the therapeutic efficacy of the propolis gel at 1.5% compared to the Miconazol gel at 2% (Miconazol) applied three times a day for 10 minutes in the clinical resolution of prosthetic stomatitis and to verify the absence of colonies in culture medium at the end of the intervention after two weeks of exposure.

Material and methods: A randomized double-blind controlled non-inferiority clinical trial was conducted in a sample of 58 patients with prosthetic stomatitis divided into two groups: control (n 28) and experimental (n 30). Accumulated incidence, relative irrigation and chi square were determined.

Results: the Mexican propolis gel at 2% showed a similar efficacy in the clinical resolution of prosthetic stomatitis (80%) that Miconazole at 2% (89.2%) after twenty one days of exposure, there were no statistically significant differences ($p > 0.05$). There was total absence of colonies of *C. albicans* at twenty-one days of exposure in both groups.

Conclusion: the Mexican propolis gel proved to have similar efficacy in the treatment of prosthetic stomatitis than miconazole, nevertheless new studies are necessary to evaluate the role of the prosthesis with the final result since in the present study stomatitis prevailed in carriers of flexible prostheses.

3. INTRODUCCIÓN

La estomatitis protésica (EP) es la forma crónica atrófica de infección por *Candida albicans* (*C. albicans*) que afecta la mucosa alveolar y palatina en personas portadoras de prótesis removibles con una prevalencia reportada del 70%. Una higiene nula o deficiente de la prótesis así como el contacto ininterrumpido con la mucosa por largos periodos son las principales causas asociadas a EP en donde el hongo puede ser aislado mediante técnicas directas o en cultivos selectivos. El tratamiento de la estomatitis protésica es a base de estandarizar medidas higiénicas después del diagnóstico, además de antimicóticos como el micostatin® (Nistatina) en solución o el Miconazol en gel (Daktarin gel®). Este último es utilizado desde hace 40 años con resultados favorables. Sin embargo pese a esto, se han descrito fracasos en la terapia antifúngica además del costo que implica la adquisición de dichos fármacos por lo que investigar sobre nuevas alternativas que compensen dichas desventajas, es importante.

La literatura mundial reporta el uso del propóleo como una fitomedicina con fines terapéuticos ante padecimientos de naturaleza variable, incluso es sujeto de investigación en el campo odontológico como un agente útil en materiales dentales por su potencial analgésico y biocida.

El propóleo es una resina natural elaborada por abejas de la especie *Apis mellifera* con una variedad de propiedades biológicas de entre las que se encuentra la actividad antifúngica motivo por el cual se ha utilizado en investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* en el manejo terapéutico de infecciones micóticas.

México posee zonas donde el propóleo tiene las propiedades biológicas necesarias para su aplicación como un agente natural alternativo para el tratamiento EP como lo han hecho en Brasil y Cuba, sin embargo, en nuestro conocimiento no hay investigaciones al respecto sobre su eficacia terapéutica de uso clínico en nuestro país. Esto podría dar pie para su aplicación como una alternativa más económica que los antifúngicos de uso común.

La presente investigación, es un ensayo clínico controlado cuyo objetivo principal es probar la eficacia de los propóleos mexicanos en el tratamiento de la EP.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Estomatitis protésica

La EP es una reacción inflamatoria de la mucosa palatina y alveolar caracterizada por presentar edema y áreas eritematosas asociadas a prótesis dentales removibles (PDR) lesionando la mucosa en la extensión de los límites del aparato protésico.^(1, 2) Comúnmente se manifiesta en la mucosa palatina de un 11% a un 67% y raramente en el reborde mandibular.^(1, 2) La EP es considerada una variedad de candidiasis, particularmente la variedad atrófica crónica, inicialmente es una infección asintomática, posteriormente el paciente puede referir ardor, dolor y prurito en la zona afectada dependiendo de varios factores y del área implicada.^(1, 3, 4) La EP probablemente sea la condición patológica más frecuente en pacientes portadores de prótesis removibles; algunos autores reportan una prevalencia del 15 al 70%^(1, 3, 5) afectando principalmente a mujeres de la tercera edad, sin embargo se estima que dos de cada tres individuos que poseen algún tipo de prótesis removable, pueden sufrir EP por lo que la prevalencia conocida es en base solo a personas que acuden a consulta odontológica.⁽¹⁾

El factor más importante para el desarrollo de EP es una higiene nula o deficiente tanto del aparato protésico como de la cavidad bucal,⁽¹⁾ pues la película microbiana que se forma a partir de un aseo deficiente posee las condiciones ideales para la proliferación de microorganismos de oportunistas principalmente *C.albicans*, este hongo forma parte de la microflora normal de la cavidad bucal; Se le considera como oportunista ya que prolifera asociado a diferentes factores como: inmunodeficiencias, cambios en la composición de la flora normal, deficiente secreción salival, prescripción de medicamentos (antibióticos, reguladores de la presión arterial principalmente).⁽³⁾ En pacientes con PDR, la cantidad de levaduras de *C.albicans*. aumenta debido a las porosidades del polimetilmetacrilato y el nicho entre la prótesis y la mucosa, facilitándose la adherencia del microorganismo a ellas (mucosa y prótesis) debido a interacciones hidrofóbicas y electroestáticas.⁽⁵⁾ Estas interacciones se ven potencializadas por hábitos higiénicos deficientes del paciente, Evren y colaboradores⁽⁶⁾

en su estudio revelaron que la EP presenta un incremento inversamente proporcional al decremento de ingresos y de higiene de la prótesis y mucosa así como también la frecuencia más elevada es en sujetos que portan la prótesis durante la noche. ⁽¹⁾

Además de una mala higiene, el desgaste constante de la prótesis mantiene unas condiciones relativamente anaeróbicas y de bajo pH entre la base de la prótesis y la mucosa, lo que puede promover el crecimiento excesivo oportunista de las levaduras patógenas, como *Candida*. ⁽¹⁾

Es importante señalar que la prótesis generalmente contiene más colonias de *C albicans* que la mucosa, por lo que se discute si es una verdadera infección o más bien una respuesta de la mucosa bucal, de tipo alérgico, mal diseño de la prótesis o una mala manipulación del acrílico, cabe señalar que también se observa en prótesis removibles a base de metal (cromo cobalto).⁽⁷⁾

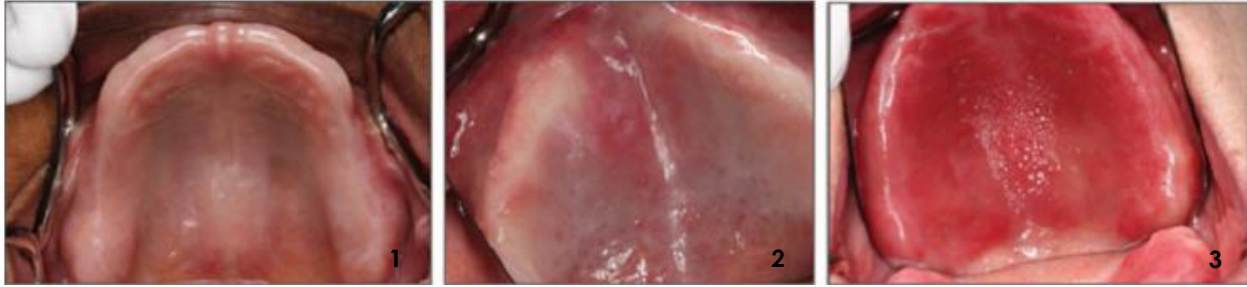
Por otra parte, las alteraciones que disminuyen el flujo salival, como el síndrome de Sjögren, o la toma de ciertos medicamentos para la regulación de la presión arterial, favorecen la aparición de candidiasis oral en su variedad eritematosa.⁽⁸⁾

El trauma es asociado como factor etiológico de EP cuando la prótesis se encuentra mal ajustada lo que trae como consecuencia solo una inflamación localizada simple. Las prótesis dentales mal ajustadas han sido reportadas como un factor de riesgo mayor de desarrollo de EP. ⁽¹⁾

4.1.1 Diagnóstico y clasificación clínica de estomatitis protésica

El diagnóstico de cualquiera de las formas de la candidiasis es basado esencialmente en el reconocimiento clínico. ^(1, 4, 9) En el caso particular de la EP las zonas y extensiones del eritema, determinan su severidad estando íntimamente relacionado con la base protésica. La clasificación clínica más aceptada de EP es la propuesta por Newton en 1962, ⁽⁹⁾ la cual la clasifica en tres grados según su aspecto clínico y extensión de las lesiones eritematosas:

- Grado I: estomatitis protésica localizada simple. (Fig. 1)
- Grado II: estomatitis protésica difusa crónica (Fig. 2)
- Grado III: estomatitis protésica granular o hiperplasia granular. (Fig. 3)



Clasificación clínica de EP de Newton. Figs.1) Estomatitis grado I, 2) Estomatitis grado II, 3) Estomatitis grado III. (1) Linda Gendreau, DDS, & Zvi G. Loewy, PhD. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. Journal of Prosthodontics 20 (2011) 251–260

No obstante la confirmación definitiva de EP se realiza mediante la identificación de la presencia de formas micelidas (hifas y pseudohifas) de cepas de *C. albicans* en un examen directo con la solución de hidróxido de potasio al 10% (figura 4).^(10, 11, 12)

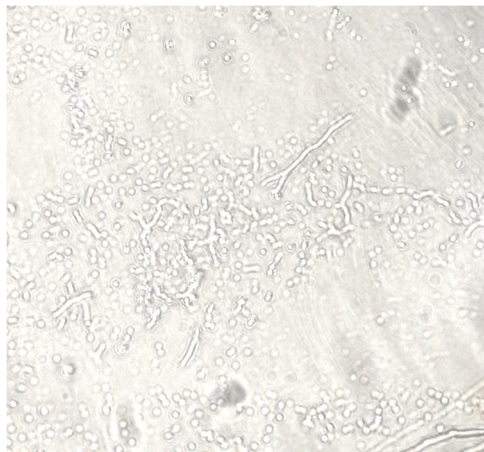


Figura 4. Fotomicrografía 400x. Examen directo con KOH al 10%; se observan pseudomicelos, blastoconidios, pseudohifas e hifas de *Candida albicans*. Fuente: Laboratorio de Patología Bucal DEPel FO UNAM.

Otros métodos propuestos para la identificación de cepas en los aislamientos clínicos incluyen el uso de medios diferenciales como el CHROMagar Candida® (Figura 5) que ha sido ampliamente validado; este contiene sustratos cromogénicos médica incluyendo *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Provee una identificación presuntiva de manera rápida de las principales especies de importancia. ^(13, 14)

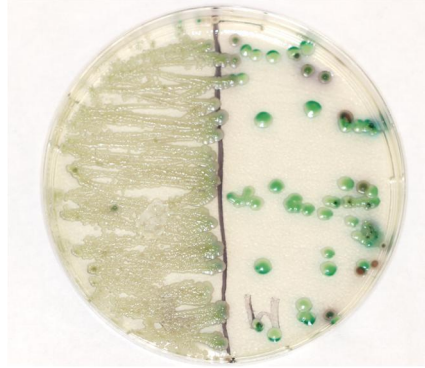


Figura 5. Medio CHROMagar Candida®. Fuente: Departamento de Patología y Medicina Bucal FO UNAM.

Uno de los métodos que actualmente tienen una gran sensibilidad y especificidad, el método molecular de la reacción de la cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés: Polymerase Chain Reaction) el cual ha resultado exitoso para la identificación de *Candida* spp. Estrada Barraza et al., en el año 2010 demostraron su utilidad de este método al ser sensible y específico en los aislamientos de *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. albicans* en aislamientos clínicos y con menor especificidad para *C. tropicalis* al compararlo con el sistema ATB ID32C (bioMérieux, Francia), Chromagar Candida® y la morfogénesis en agar harina de maíz. ⁽¹³⁾

4.1.2 *Candida albicans*

Candida es una levadura que coexiste en microbiotas de distintas regiones del organismo como lo son mucosa gastrointestinal, piel, mucosa oral y vaginal entre otras. Comprende más de 200 especies, pero sólo cerca de 50 tienen un interés médico y de éstas alrededor de ocho son las más frecuentes; sobresale *C. albicans*, la que puede aislarse entre 40 hasta un 85% de los casos. *Candida* spp., son levaduras que no producen pigmentos melánicos y su forma puede variar según la especie: globosas, ovoides, elípticas y cilíndricas; su reproducción asexual. *C. albicans* es polimórfica, ya que existe en forma de levadura (blastosporas) o como filamentos (pseudohifa o hifa). (Figura 6). ^(11, 12) La conversión de la forma unicelular de levadura al crecimiento filamentoso (tubo germinativo) es esencial para la virulencia y su capacidad de invadir tejidos. ^(12, 15) En general, las levaduras predominan durante la colonización de la mucosa en el huésped sano, pero la hifa emerge cuando las defensas de éste declinan. Por lo tanto, ambas formas de crecimiento podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis y encontrarse en muchos microambientes diferentes en el huésped. ⁽¹⁵⁾

C. albicans tiene varios atributos de virulencia para colonizar el huésped y ocasiona daño de forma directa, al activar, resistir o desviar los mecanismos de defensa. Los factores de virulencia expresados o requeridos por el microorganismo para causar infección pueden variar según el tipo, el sitio y la naturaleza de las defensas del huésped. ⁽¹⁵⁾ La genética molecular relacionada con el polimorfismo de *C. albicans* es referente al cambio y las condiciones para su virulencia, la hifa es la forma de adaptación para la adherencia y penetración de los epitelios y células endoteliales. Se ha identificado que el gen EFG1 en *C. albicans* codifica para un regulador transcripcional que tiene homologación con las proteínas PHD1 y StuA, que son las proteínas que controlan la morfogénesis en *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus nidulans*, respectivamente. Los estudios del EFG1 sugieren que es un activador transcripcional y un represor esencial para la morfogénesis de la levadura, hifa y pseudohifa. ⁽¹⁵⁾ Se ha establecido en estudios bioquímicos que las rutas de transducción de señales que activan la filamentación de *C. albicans*, es por medio de dos rutas principales, una es la cascada de cinasas MAPK y la segunda está representada por el factor transcripcional EFG1p.⁽¹⁵⁾

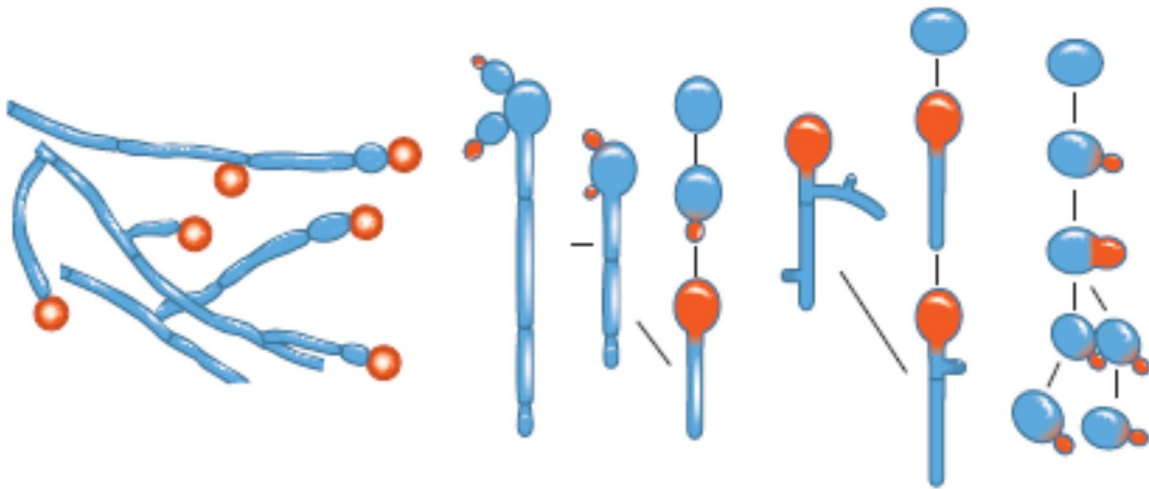


Figura 6. Diversas fases de la micromorfología de *Candida albicans*, formación de **A** blastoconidios; **B** tubos germinativos e hifas; **C** pseudohifas; **D** pseudohifas, blastoconidios y clamidoconidios. (Fuente: Bonifas et al. Pag. 339 ⁽¹¹⁾).

Por otra parte se ha identificado el gen ADH1 el cual muestra diferentes expresiones en biopelículas bacterianas y juega un rol importante en la interacción del hongo con la célula huésped debido a su habilidad para unir proteínas como integrinas y plasminógeno. Se ha observado que una baja expresión de este gen incrementa la capacidad de *C albicans* para formar biopelículas in vitro y en un modelo mucosa oral muestra una gran habilidad para penetrar esos tejidos. ⁽¹⁶⁾

4.1.3 Tratamiento de la estomatitis protésica

El cuidado e higiene regular de las dentaduras juegan un rol importante para mantener la salud bucal a lo largo de la vida útil de la prótesis, es por eso que el odontólogo debe explicar las instrucciones higiénicas necesarias a los pacientes así como la necesidad de visitas periódicas de mantenimiento. ⁽¹⁷⁾

La alta prevalencia de EP sugiere que los pacientes no son lo suficientemente informados sobre los apropiados hábitos higiénicos ⁽¹⁷⁾ es por eso que el protocolo de tratamiento incluyen rebase con acondicionadores de tejidos, aplicación de sustancias químicas tales como la clorhexidina, hipoclorito de sodio y una higiene eficiente de la dentadura así como su retiro durante la noche coadyuvado a la aplicación tópica de agentes antifúngicos en las zonas afectadas y en las prótesis son determinantes para la resolución de la enfermedad. Los fármacos más comunmente utilizados son compuestos de imidazol (miconazol), derivados poligénicas (nistatina) y anfotericina B. ^(2, 4) Sin embargo, la toxicidad y la resistencia a estos fármacos antifúngicos son problemas que se han observado con resultados variables en la tasa de recurrencia. ⁽¹⁸⁾

El antimicótico más comúnmente prescrito utilizado para la mayoría de las infecciones por *C. albicans* es el fluconazol, un miembro de la clase de antifúngicos azólicos. El mecanismo de acción de los azoles inhiben la 14 α -esterol desmetilasa, codificada por el gen ERG11, que es una enzima implicada en la biosíntesis de la membrana específica de hongos ergosterol de esterol. Como algunas especies del *C albicas* muestran resistencia intrínseca a los azoles, varios estudios han documentado la habilidad de *C albicas* a desarrollar alta resistencia a los azoles. ⁽¹⁹⁾ (Figura 7)

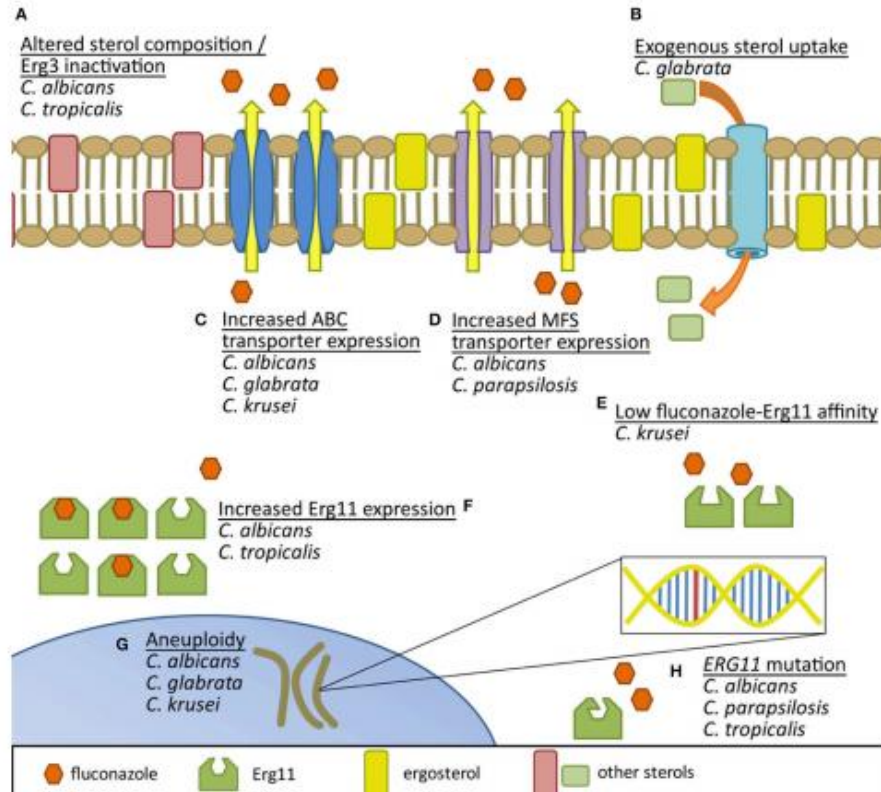


Figura 7. Comparación de mecanismos documentados de resistencia a fluconazol en especies de *Candida*. (A) La inactivación de Erg3 da lugar a la utilización de esterol alternativo en la membrana de levadura. (B) La absorción de esterol exógeno ayuda a evitar la inhibición de la producción de esterol endógeno por el fluconazol. El aumento de la producción tanto de las bombas de flujo de casete de unión a ATP (C) como de los transportadores de superfamilia facilitador principal (D) reduce la acumulación intracelular de azoles. (E) La afinidad inherentemente baja de la unión del fluconazol al Erg11 específico de la especie puede disminuir el potencial del fluconazol para inhibir la proteína. (F) La expresión aumentada de la proteína Erg11 puede ayudar a superar la actividad de azol y la aneuploidía (G) puede promover la adaptación genética a la exposición a azoles. (H) Las mutaciones en ERG11 también pueden resultar en proteínas con afinidad reducida para fluconazol bindin. (Tomado de Whaley et al. 2017) ⁽¹⁹⁾

El Miconazol es un imidazol sintético antifúngico que ha sido utilizado por casi 40 años tratando de manera efectiva y satisfactoria infecciones fúngicas superficiales. Puede dañar la integridad de la membrana celular fúngica, alterar la adherencia e inhibir la formación de tubos de gérmenes y mecelas. Posee una actividad de amplio espectro sobre muchas especies de *Candida*, incluyendo *Candida albicans*, *C dubliniensis*, *C glabrata* y *C tropicalis*.⁽²⁰⁾

A pesar de la disponibilidad de una gama de antimicóticos para el tratamiento de la estomatitis protésica, el fracaso esta terapia se observa con frecuencia, un factor relevante es el elevado costo de éstos medicamentos de patente, lo que los hace poco accesibles a pacientes de escasos recursos, que son la mayoría en las clínicas de la División de Estudios de Posgrado e Investigación (DEPeI). El efecto diluyente de la

saliva puede reducir el nivel de antifúngicos por debajo sus concentraciones terapéuticas eficaces.⁽²¹⁾ Así, durante el tratamiento tópico convencional, las levaduras son sometidas a una exposición relativamente breve a los antifúngicos.⁽²²⁾

El desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento local de las condiciones infecciosas orales es de gran relevancia.^(18, 21) ya que el aumento en la prevalencia de las micosis, la aparición de cepas fúngicas resistentes a los agentes antimicóticos empleados en la actualidad, son indicadores de la necesidad de encontrar o desarrollar nuevos compuestos que cumplan con los requerimientos de un antifúngico útil y accesible para los pacientes de escasos recursos.^(2, 18)

Los productos naturales han demostrado ser una alternativa a sustancias químicas sintéticas y el interés de la medicina herbolaria, como una fuente de agentes antimicrobianos.⁽¹⁴⁾ Existe una amplia variedad de extractos de plantas que tienen actividad antifúngica contra *C. albicans* como *Punica grabatum*, *Streblus asper*, *Azadirachta indica*, *Vitis minifera* entre otras.^(2, 23) Además, pueden desempeñar un papel muy importante en el tratamiento de la estomatitis protésica.⁽²⁾

Las fitomedicinas han servido como una fuente de fármacos desde la antigüedad. Hoy en día, aproximadamente 50% de los medicamentos útiles se obtienen de fuentes naturales. El uso de fitomedicinas se ha incrementado debido a su mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios en comparación con los medicamentos alopáticos.⁽²⁾ El propóleo forma parte de este tipo de agentes terapéuticos de origen natural.^(2, 24)

4.2 PROPÓLEOS

El propóleo es una sustancia resinosa no tóxica elaborada por abejas principalmente de la especie *Apis mellifera*. El término proviene del griego “pro”, frente y “polis” ciudad, que significa “frente a la ciudad.”^(18, 24, 25, 26) Esta sustancia es producida por las abejas a través de la mezcla de las secreciones de sus glándulas hipofaríngeas con el producto digerido de resinas recogidas de hojas, flores de plantas, árboles y ciertas cortezas.⁽¹⁸⁾

Su principal función es la de recubrir las paredes internas de la colmena actuando como barrera física por un lado, y por otro, protegerla de potenciales invasores de origen biológico siendo un agente de embalsamamiento, antiséptico y biocida. (24, 26)

El propóleo ha sido usado de manera empírica para propósitos medicinales desde tiempos ancestrales por culturas como la egipcia (embalsamar), griega y romana para el tratamiento de infecciones, agente antiinflamatorio, tratamiento del resfriado común, cura de heridas y quemaduras. (18, 24)

En el campo de la medicina alternativa es utilizado por sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antitumorales, inmunomoduladoras, antioxidantes entre otras. (24)

En tiempos modernos ha sido sujeto de estudios en investigación básica y clínica que se llevan a cabo en varios países del mundo (24) de entre los que se encuentran Brasil, Perú, México y Cuba (18, 24, 27) y se sabe que poseen una amplia gama de propiedades biológicas considerándose que es debido a la actividad sinérgica de sus diferentes compuestos de los que se pueden obtener extractos para fines farmacológicos, sin embargo aún falta normalización para la utilización de este tipo de compuesto. (24, 26, 27)

4.2.1 Características físicas y composición química del propóleo

El color característico del propóleo varía de verde o marrón oscuro, y su composición química así como su acción biológica dependen de factores tales como la zona geográfica de la que procede, la temporada de recolección, el tipo de vegetación, el tipo de abeja y el solvente utilizado para su extracción. (24, 28, 29)

Sforcin y colaboradores en el año 2016 (24) realizaron una revisión de la literatura buscando estudios de investigación del propóleo para verificar la respectiva composición química en distintos países del mundo. En su estudio dieron cuenta que la mayoría de las publicaciones no reportan los componentes del propóleo. Sin embargo a pesar de las diferencias en su composición, presenta algunas sustancias que se encuentran en el propóleo de modo constante y relativamente estable. (26) A pesar de ello, la variabilidad de la composición del propóleo parece ser el principal problema para su uso médico y estandarización. (24)

En general, esta sustancia se compone de resina y bálsamo vegetal 50%, 30% de cera, 10% de aceites esenciales y aromáticos, 5% de polen, y 5% diversas otras sustancias, incluyendo restos orgánicos dando como resultado una mezcla compleja de diferentes constituyentes de origen natural con más de 300 agentes biológicos identificados hasta la fecha, 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. (2, 18, 24, 25)

4.2.2 Propiedades biológicas y terapéuticas

Vassya B. et al., fue uno de los pioneros en cuanto a los estudios sobre la composición del propóleo haciendo una investigación en distintos países del mundo. (24)

Los flavonoides y ácidos fenólicos, junto con sus ésteres, son considerados los principales compuestos bioactivos del propóleo. Desempeñan un papel considerable en la terapéutica por sus múltiples funciones fisiológicas. (24,25) Estos compuestos poseen importantes funciones antioxidantes que minimizan 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. (28, 30)

Esta variación química quedo demostrada en el estudio de Sforcin et al. (24) en el que revisaron estudios sobre la composición química de propóleos de Bulgaria, Turquía, Grecia y Argelia, revelando que todos ellos contenían principalmente flavonoides y ésteres de ácidos caféico y ferúlico, lo que indicaba que sus principales fuentes eran brotes de álamos de la sección taxonómica. (24) También describen sobre el propóleo tailandés, australiano y africano en el que describen compuestos bioactivos como lo son fenilalilflavanona, pinocembrin, triterpenoides, pentacíclicos, flavonoides y derivados del ácido caféico de forma variada. (24, 31)

Brasil es una de los países que más investigaciones realiza con propóleos, (24, 28, 31, 32) Se sabe que los principales compuestos descritos en el propóleo brasileños son compuestos fenólicos (flavonoides, ácidos aromáticos y benzopiranos), diterpenos y

triterpenos y aceites esenciales, entre otros. ⁽²⁴⁾ 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. ⁽²⁴⁾

En el caso del propóleos mexicanos se ha determinado que el que se encuentra en la región de Cuautitlán Izcalli Estado de México cuenta con las propiedades biológicas necesarias para poder ser implementado como agente antifúngico así lo demostraron Quintero Mora et al. ⁽¹⁸⁾ en su estudio del año 2008 el que estudiaron el efecto antifúngico in vitro de 4 extractos etanólicos de propóleos (EEP) de *Apis mellifera* de tres diferentes regiones de la república mexicana y de 4 de uso comercial sobre el crecimiento de cepas de *Candida*. Determinaron la concentración mínima inhibitoria (CMI) y realizaron curvas de crecimiento en caldo glucosado solo, y con diferentes concentraciones de EEP para determinar si su efecto era fungicida o fungistático, para ello aislaron cepas de *Candida* provenientes de exudado bucal, escamas de uñas, escamas de piel, sangre, líquido de aspirado bronquial y orina. Todos los EEP estudiados mostraron variación en su actividad frente a *Candida* siendo el proveniente de Cuautitlán Izcalli Estado de México el que mostró mayor actividad biológica con una CMI de 0,7 mg/ml. Respecto al efecto fungicida de EEP de Cuautitlán Izcalli se encontró que fue dependiente de la concentración y el tiempo de exposición. Se observó que el efecto fue fungistático a concentraciones menores de propóleos e iguales a la CMI 0,6 mg/ml, permaneciendo este efecto hasta las 10 h. En concentraciones superiores a la CMI, empleando la concentración de 1.2 mg/ml, el efecto fungistático permaneció durante las primeras seis horas y a partir de la séptima hora el efecto fue fungicida. A la concentración de 2,4 mg/ml fue fungicida a partir de la segunda hora. El propóleos mexicano muestra una alta concentración de compuestos terpénicos y flavonoides. ⁽¹⁶⁾

En otro estudio Londoño Orozco et al., en el año 2008 ⁽³³⁾ evaluaron la acción inhibitoria de un extracto etanólico al 15% de propóleos de la abeja *Apis mellifera*, procedente del apiario de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, sobre el crecimiento

de *Candida albicans* (ATCC 14055), *Cryptococcus neoformans*, y *Aspergillus fumigatus* en pruebas de difusión en agar obteniendo halos de inhibición considerablemente amplios así como también en las pruebas de microdilución obtenidos a las 48 horas el 80% del porcentaje de inhibición para las cepas en estudio lo cual le confiere lo cual el posible potencial del propóleo en el tratamiento de las enfermedades causadas no solo por hongos levaduriformes, sino, también, por hongos filamentosos.

El etanol ha sido el solvente más utilizado para obtener extractos de propóleos de cera de abeja ricos en compuestos biológicamente activos, sin embargo existen otros métodos a base de solventes acuosos y aceites como el propilenglicol los cuales no pueden tener la misma calidad que el proveniente de extractos etanólicos.^(18, 24, 31) Sin embargo el método para extraer propóleos y determinar su concentración, no siempre se especifica en los estudios. ⁽²⁴⁾

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, ⁽²⁵⁾ antimicrobianas ^(18,32,34-36) cicatrizantes, ⁽³⁷⁾ estimulantes del sistema inmunológico ^(23,38-41) y antioxidantes.^(18, 25, 27)

Su potencial antiinflamatorio ha sido atribuido a la capacidad de estimular la inmunidad celular ya que promueve la actividad fagocítica e inhibición de la síntesis de prostanglandinas, mediadoras de este proceso.⁽²⁵⁾

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. El involucramiento de TLRs en el reconocimiento fúngico ha sido descrito para *C. albicans*, induciendo la producción de diferentes tipos de citoquinas y puede activar los macrófagos, aumentando su actividad microbicida.^(41, 42)

El propóleos también se ha empleado en padecimientos como la diabetes tipo 2 atribuidos al flavonoide quercetin un antidiabético potente, así lo demostraron en Japón, Fukuda y colaboradores en el año 2015 realizaron un ensayo clínico con

propóleos brasileños en el que mostraron su eficacia en el mejoramiento del metabolismo de la glucosa y lípidos así como la función renal. 226.8 mg/día de propóleos brasileños por 8 semanas previnieron la hiperuricemia y la disfunción del filtrado glomerular renal. ⁽²⁷⁾

También se le atribuye efecto hepatoprotector. En modelos animales con tratamiento con extractos etanólicos de propóleos mejoró lesiones hepáticas asociadas a la diabetes inducida. ⁽⁴³⁾

Una de las actividades biológicas más investigadas en diferentes muestras geográficas del propóleos es su efecto citotóxico y su capacidad para inhibir la proliferación de células cancerosas. ⁽²⁶⁾ Varios componentes del propóleos tales como éster de ácido caféico fenetilo (CAPE), crisina, propolin C, y artepillin C han sido identificados como inductores de apoptosis en las células cancerosas. En trabajos anteriores, se informó de que las células de linfoma de células B tratados con propóleos de Sonora México y uno de sus constituyentes, CAPE, exhibieron cambios morfológicos y un característico patrón de fragmentación de ADN relacionada con la apoptosis. ^(26, 44)

La actividad antimicrobiana del propóleos está bien documentada y es atribuida al sinergismo entre algunos de sus compuestos, esto puede ocurrir a través de la acción directa contra los microorganismos e indirectamente también a través de la estimulación del sistema inmune ^(25, 41) y además eliminar microorganismos. ⁽³³⁾ Los flavonoides quercetin, galangin y pinocembrin así como los ácidos caféico, benzoico y cinámico pueden inhibir la RNA polimerasa bacteriana y probablemente actúan a nivel de la pared o membrana microbiana ocasionando daño funcional y estructural. ⁽³⁵⁾ Los hallazgos ultraestructurales observados en fotomicrografías electrónicas de barrido sugirieron que la actividad antifúngica de propóleos se debe a cambios en la pared celular que conducen a un aumento del volumen y la ruptura de la membrana celular. ⁽²⁾

Los estudios de la actividad antifúngica del propóleos se han restringido casi exclusivamente al género *Candida*, considerando que los sesquiterpenos, especialmente el bisabolol y flavononas (pinocembrina) son los principales compuestos responsables de esta actividad. ^(2, 16, 18, 33)

4.2.3 Mecanismos de acción del propóleo mexicano sobre genes en *Candida albicans*

Quintero Mora y colaboradores en el año 2011 ⁽¹⁶⁾ evaluaron la actividad antifúngica del propóleo de Cuautitlán Izcalli utilizando extractos de hexano y etanol contra cepas de *Candida albicans* (ATCC 10231), *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus niger*, *A. flavus* (ATCC 204304), *Fusarium moniliforme*, *Fusarium sporotrichum* (ATCC NRLL3299) y *Rhizoctonia solani* bajo una concentración mínima inhibitoria de 0,25 a 2,0 mg/ml.

El extracto etanólico de propóleo a concentraciones de 0,25 mg / mL, indujo la inhibición de la formación de tubos germinativos, lo que revela su efecto sobre el proceso morfogénico en *C. albicans*, impidiendo su transición de la levadura al micelio. Los hallazgos ultraestructurales revelaron que después de la incubación de *C. albicans* ATCC 10231 con EEP se produjo vacuolización, aumento en la formación de gránulos de almacenamiento, así como alteración e interrupción de las estructuras de la cubierta externa de levadura, con liberación de material intracelular. ⁽¹⁶⁾ (Figura 8)

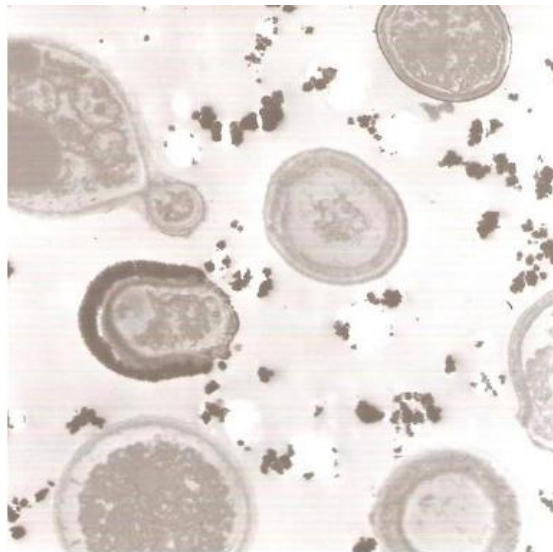


Figura 8. Micrografía electrónica de transmisión de sección ultrafina de *C. neoformans* incubada 24 horas con extracto etanólico de propóleo. Se observan células degeneradas y normales. (7000x). Imagen tomada del artículo de Quintero Mora et al. 2011 ⁽¹⁶⁾

Los fragmentos de ADNc que se aislaron posteriormente fueron los genes ADH1 y PIK1. Esto permitió observar que los EEP alteran la expresión génica en *C. albicans* y dos de los genes afectados son ADH1 y PIK1, que muestran una disminución en sus

niveles de expresión. La primera, ADH1, está involucrada en procesos de adhesión y la segunda, PIK1, en procesos de secreción, formación de vacuolas y endocitosis, lo que podría explicar los efectos previamente observados como la inhibición del crecimiento, la formación de blastoconidios y el cambio morfogenético. ⁽¹⁶⁾

4.2.4 Toxicidad y alergias

Múltiples reportes indican que el propóleo es relativamente no tóxico y tiene diversos efectos sobre bacterias, hongos, parásitos y virus, independientemente de sus propiedades antitumorales, antioxidantes, cicatrizantes entre otros. ⁽³³⁾

El propóleo no parece tener efectos secundarios después de su administración a ratones o seres humanos. No se han observado alteraciones en las actividades enzimáticas (lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa) y en los niveles de lípidos (colesterol, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y lípidos totales) en el suero de ratas tratadas con propóleo, independientemente del disolvente (agua o etanol). ⁽²⁴⁾ El propóleo parecía ser seguro, con sólo reacciones adversas menores después del tratamiento de la estomatitis (aftosa), la úlcera bucal y la prevención de la otitis media aguda. ⁽²⁴⁾

Un número de preparados a base de propóleo muestran actividad biológica y son obtenidos a través de la extracción de sus solventes orgánicos. De entre esos solventes, el etanol es el más comúnmente utilizado y los extractos etanólicos de propóleo tienen un número de aplicaciones prácticas. ^(8, 10) Aunque se sabe que es relativamente atóxico, dosis diarias de 1.400 mg/kg no causan ningún efecto negativo en ratones, aunque masticar grandes cantidades en bruto, puede producir náuseas y otros trastornos digestivos. ⁽¹⁸⁾ Se sugiere que una concentración segura para los seres humanos podría ser de 1,4 mg / kg al día, o aproximadamente 70 mg / día. ⁽²⁴⁾

El propóleo en dilución 1:4 aplicado a leucocitos polimorfonucleares durante 1-2 horas en el experimento provocó muerte celular en un 70%.⁽⁴⁵⁾

Por otro lado, varios alérgenos han sido aislados como son el 3-methyl-2butenyl cafeato, phenylethyl cafeato, benyl cafeato, geranyl cafeato, benzyl alcohol cinamato, methyl cinamato, ácido ferúlico y tectochrysin.⁽⁴⁶⁾

Debido a esta situación es necesario realizar pruebas de alergia provocada antes de comenzar cualquier tratamiento con el propóleo. Las reacciones a este compuesto surgen, por lo general, en personas que son alérgicas a las abejas, o a sus picaduras, especialmente en la terapia de afecciones del aparato respiratorio y de cavidad oral.⁽⁴⁷⁾

El propóleo es un producto de extraordinario interés para la medicina e industria farmacéutica, se encuentra en productos farmacéuticos y cosméticos como lociones anti-acné y cremas faciales, también en productos como pasta de dientes, enjuagues bucales, pastillas para la garganta, vino, pastel, en polvo, jalea, tabletas, y jabón, entre otros.⁽²⁷⁾

4.3 ANTECEDENTES DEL USO DEL PROPÓLEOS EN ODONTOLOGÍA

Algunos autores han recomendado la utilización del propóleo como un antiséptico para la prevención y tratamiento de la candidiasis oral.^(48, 49) Se ha mencionado, incluso, que los extractos etanólicos de propóleo podría ser usado como medicina alternativa en el tratamiento de las candidiasis en pacientes VIH positivos y estomatitis protésica siendo tan efectivo como la nistatina y superando a otros antifúngicos como el clotrimazol, el econazol y el fluconazol, pero con menor costo.⁽¹⁸⁾

El uso del propóleo en odontología ha sido sujeto de numerosos estudios en distintas de sus disciplinas.^(18, 26, 27) Se ha sugerido su utilización como antiséptico intraconductos.^(37, 50) Maekawa y colaboradores en el año 2013 realizaron un estudio con un antiséptico a base de propóleo él fue capaz de eliminar endotoxina de *C. albicans*, *E. faecalis* y *E. coli* en los conductos radiculares.⁽³⁷⁾

También se ha utilizado en preparados con de ionómero de vidrio e hidróxido de calcio,^(26, 51) como protector pulpar actuando como analgésico disminuyendo la sensibilidad dental y agente inductor de regeneración dentinaria.^(52, 53)

Se ha utilizado como agente anticariogénico y para disminución de la inflamación gingival y como agente antiadherente de placa dentobacteriana.^(26, 37, 54, 55)

Ramírez y colaboradores en el año 2001 compararon la eficacia de un preparado en colutorio de propóleo para el manejo de mucositis en pacientes pediátricos al

compararlo con clorhexidina resultando un agente prometedor para el manejo del dolor y acelerando la reepitelización en mucositis inducida por quimioterapia. ⁽⁵⁶⁾

Un estudio realizado por Samet y colaboradores en el año 2007 se evaluó el efecto del propóleo en la estomatitis aftosa recurrente, encontrando que 500 mg de propóleo en cápsulas tomada diariamente reducen significativamente los episodios de las úlceras mejorando la calidad de vida de estos pacientes. ⁽⁵⁷⁾

Se ha recomendado después de procedimientos quirúrgicos ya que se ha encontrado que facilita el proceso de cicatrización en cirugía oral 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. ⁽²⁶⁾

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 tipo 1. ⁽⁵⁸⁾

En el caso particular del manejo de la estomatitis protésica a base de propóleo, pocos han sido los estudios en humanos, siendo Brasil el país que genera más investigación al respecto. ^(32, 59)

En estudios previos se ha demostrado la eficacia en la eliminación de *C. albicans* en bases protésicas a base de EEP. ^(5, 60) García Aurelys y colaboradores en el año 2014 encontraron la efectividad de EEP en la inhibición de *C. albicans* con 5 minutos de inmersión de las muestras de tomadas de dentaduras de base acrílica. Los EEP al 20% mostraron una inhibición del crecimiento de *C. albicans* y al 30% y 40% tuvieron actividad antifúngica de tipo fungicida frente al *C. albicans*. ⁽⁶⁰⁾

Está bien documentado que los problemas relacionados con la adherencia de *C. albicans* al polimetil metacrilato pueden minimizarse mediante procedimientos de desinfección mecánica y / o química en las prótesis. ⁽⁵⁾ La desinfección con soluciones químicas es especialmente obligatoria para los usuarios de prótesis geriátricos o discapacitados con destreza manual comprometida, de hecho, se ha recomendado como un procedimiento esencial para la prevención de la contaminación cruzada y el mantenimiento de una mucosa oral sana. ⁽⁵⁾ Karaki y colaboradores encontraron una

limitación en la eliminación de *C. albicans* en dentaduras de base acrílica con EEP al 10% cuando la compararon con gluconato de clorhexidina e hipoclorito de sodio. ⁽⁵⁾

4.3.1 Manejo de la estomatitis protésica con propóleos

Como ya se había mencionado anteriormente, ha sido en Brasil donde se han realizado los únicos 4 ensayos en personas con EP. ^(32, 59) El primero de ellos, fue llevado a cabo por Santos VR y colaboradores en el año 2005. ⁽²⁸⁾ En él, estudiaron una muestra de 18 pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de estomatitis protésica en la que compararon el efecto en la resolución de EP con extractos etanólicos del propóleos en solución al 20% (n=12) y la compararon con la Nistatina 100,000UI/ml (n=6). Los resultados mostraron que la ausencia de eritema en ambos grupos a los 7 y 15 días de exposición, demostrando tasas similares de eficacia para los dos tratamientos.

De la misma manera Santos VR y colaboradores en el año 2008 ⁽²¹⁾ realizaron una prueba piloto con extractos etanólicos de propóleos brasileño al 10% en gel en una muestra de 15 personas cuya edad media fue 51 años y con diagnóstico de EP con diferente grado de 1 a 3 en donde el 3 era el grado más severo de eritema. La posología empleada en el estudio fueron aplicaciones 4 veces al día de gel de propóleos durante una semana y lo compararon con una muestra control de 15 personas con Daktrin gel® al 2%. Los resultados en ambos grupos de estudio al cabo de una semana fue la remisión completa del eritema y edema palatino. Previamente los investigadores protocolizaron el tratamiento estandarizando medidas higiénicas en los pacientes.

Otro estudio sobre el tratamiento de la EP fue el ensayo clínico realizado en Brasil por Marques Caspistrano y colaboradores en el año 2013. ⁽⁴⁹⁾ En dicho estudio evaluaron la eficacia del propóleos verde brasileño en una muestra de 45 personas con un rango de edad de 27 a 79 años y predominantemente de sexo femenino. Los participantes fueron sometidos al tratamiento con propóleos verde brasileño en dos vehículos diferentes, uno un gel al 2.5% (n=15) y el otro un enjuague al 24% (n=15) los cuales compararon contra el Miconazol al 2% (n=15) coadyuvado con un régimen estándar de higiene en el tratamiento de la EP. La posología que implementaron fue una aplicación respectiva de 5ml de gel sin especificar el tiempo y 5ml de enjuagues durante un

minuto cuatro veces diariamente durante dos semanas. Los resultados posterior a la exposición en los tres grupos fue una reducción importante o la remisión completa ($p < 0.05$) de la EP así como una disminución significativa de las unidades formadoras de colonias de *C. albicans* determinado mediante el medio de cultivo agar Saboreaud dextrosa®. Un dato importante a señalar es que uno de sus criterios de exclusión fueron aquellas personas que tenían algún tipo de hiposalivación o xerostomía. ⁽⁴⁹⁾

Recientemente Pina y colaboradores ⁽⁵⁹⁾ realizaron un ensayo clínico controlado en el que compararon la eficacia de EEP en gel al 2% con el Miconazol® en una muestra de 40 pacientes provenientes de dos instituciones de la ciudad de Sao Paulo Brasil. Se basaron en la clasificación de Newton de EP. Los voluntarios fueron aleatorizados en dos grupos, a uno se les implemento Miconazol (n=20) y otro se les implemento el gel mucoadhesivo de EEP al 2% (n=20). Se estandarizaron medidas higiénicas de la prótesis a base de gluconato de clorhexidina al 0.12% enfatizando la remoción de la prótesis durante la noche. La posología implementada en ambos grupos fue la aplicación del gel de propóleos y miconazol sobre la base de la prótesis tres veces al día durante un periodo de catorce días. Se realizó una evaluación clínica inicial, intermedia a los 7 días y final a los catorce días.

Para evaluar la carga de unidades formadoras de colonias de *C. albicans* utilizaron muestras de enjuagues bucales y las colocaron en una solución de clorhidrato de sodio al 0.9% y colocados en medios de transporte, posteriormente fueron cultivados en agar Saboreaud dextrosa® y en medio CHROMagar Candida® para la identificación de especies, cuantificación de unidades formadoras de colonias y valoración de resistencia, este proceso se realizó al inicio y al final de la intervención. La edad de los participantes fue mayor a 60 años y se obtuvo información acerca de los hábitos del uso cotidiano para poder estandarizarlos.

Los resultados de la evaluación clínica del estudio de la doctora Pina mostraron que la mayoría de los voluntarios presentaron remisión de las lesiones durante los 14 días de tratamiento y 70% de curación clínica para ambos grupos.

En contraste con el grupo del Miconazol, el grupo de EEP no mostraron una reducción significativa UFC / ml ($P = 0.01$) a los 14 días.

La mayoría de los pacientes reportaron una alta aceptabilidad del gel de EEP y solo uno reporto ardor a la aplicación. Finalmente ninguno de los participantes reporto efectos adversos.

En México, la información con respecto a la utilidad del propóleos en el tratamiento de la EP es muy limitada. Ramírez ⁽⁵⁶⁾ y colaboradores recomiendan el uso del propóleos al comprobar su efectividad en el manejo de lesiones bucales asociadas a mucositis, herpes tipo 1 candidiasis y gingivitis en personas pediátricas inmunosuprimidas por diversas enfermedades (n=20). Utilizaron extractos de propóleos al 70% en alcohol etílico al 95% aplicando %, 20 gotas en 5 ml. de agua potable, para realizar enjuagues en un lapso de un minuto cada cuatro horas. El propóleos fue más efectivo el que el gluconato de clorhexidina.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La estomatitis protésica continúa siendo una infección prevalente (70%) en personas portadoras de prótesis removibles y pese a que su prevención es a base de medidas higiénicas constantes, una vez establecida, el tratamiento más eficaz es el Miconazol en gel al 2% (Daktarin) ®, sin embargo se han reportado resistencias a los antifúngicos de base los cuales tienen un costo elevado y en ocasiones, fuera del alcance de personas de escasos recursos.

México cuenta con una gran riqueza de sustancias naturales como el propóleo el cual es sujeto de investigación básica en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, por lo tanto es importante realizar investigación clínica con un compuesto a base de propóleo como agente para el tratamiento de la estomatitis protésica ya que en nuestro conocimiento, hasta la fecha no hay estudios al respecto en México que estudie los beneficios del propóleo como agente terapéutico ante diversas afecciones de carácter odontológico.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia terapéutica del gel de propóleo mexicanos al 1.5% en el tratamiento de la estomatitis protésica comparada con el Daktarin gel® (Miconazol al 2%) en pacientes de 40 a 80 años atendidos en la Clínica de Medicina Bucal DEPeI FO UNAM de agosto de año 2016 a enero del año 2017?

7. JUSTIFICACIÓN

La estomatitis protésica continua siendo la infección más frecuente y prevalente en cavidad bucal que se presenta personas que utilizan protésicos removibles.

La necesidad de implementar nuevas alternativas terapéuticas, ya que se han descrito fracasos de los agentes antimicóticos empleados en la actualidad.

Obtener un beneficio terapéutico de una sustancia natural para las personas que padecen estomatitis protésica.

8. OBJETIVOS

8.1 General

- Determinar la eficacia terapéutica del gel de propóleos al 2% aplicado tres veces al día por diez minutos comparado con el Miconazo (Daktarín gel®) al 2% aplicado tres veces al día por diez minutos en la resolución clínica de la estomatitis protésica en pacientes de la Clínica de Medicina Bucal de agosto de 2016 a enero del año 2017.

8.2 Específicos

- Identificar la ausencia de colonias de *Candida albicans* en medio CHROMagar® al concluir la intervención.
- Determinar la asociación del flujo salival con el resultado terapéutico estratificando por flujo salival normal y bajo.
- Identificar posibles efectos adversos del gel de propóleos en la población de intervención.

9. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Ho:

El gel del propóleos mexicanos al 1.5% tiene eficacia terapéutica < que el Miconazol Daktarin gel al 2%

H1:

El gel del propóleos mexicanos al 1.5% tiene eficacia terapéutica = que el Miconazol Daktarin gel al 2%

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Tipo de estudio

- Experimental longitudinal

10.1.2 Diseño de estudio

- Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego de no inferioridad.

10.2 Selección y tamaño de muestra

10.2.1 Universo de estudio

- Hombres y mujeres adultos de 40 a 60 años portadores de prótesis removibles con diagnóstico clínico de estomatitis protésica en la clínica de Medicina Bucal DEPEI FO UNAM del periodo comprendido de 7 meses.

10.2.2 Calculo del tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra para probar la hipótesis de la diferencia de dos proporciones (8%) necesarias para poder detectar la reducción de estomatitis protésica y unidades formadoras de colonias de *Candida albicans* bajo los siguientes supuestos:

- Nivel de confianza: 95%
- Nivel de significancia: 0.05 (1.96)
- Potencia: 0.80 (0.84)
- Se planeará un aumento del 20% para compensar pérdidas. (8.4)

$$n = \left[\frac{\left(Z_{\alpha/2} \right) \times \left(\sqrt{2 \times p_1 \times (1 - p_1)} \right) - Z_{\beta} \times \left(\sqrt{p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)} \right)}{p_1 - p_2} \right]^2$$

Se requieren de 29 pacientes para cada grupo a comparar, para determinar si existen diferencias entre el tratamiento experimental y control.

10.2.3 Tipo de muestreo

Probabilístico por asignación aleatoria en bloques balanceados

Se generaron bloques con todas las combinaciones posibles entre las intervenciones de estudio a los cuales se les asignó un número.

Cada bloque fue una secuencia en la cual se asignó la intervención a un número determinado de participantes.

Por medio de un sorteo, se asignó un bloque a distintos tipos de participantes hasta completar la muestra.

El resultado del sorteo fue el siguiente:

- Grupo propóleos al 1.5% : 30 pacientes
- Grupo Miconazol (Daktarin gel al 2%) : 28 pacientes.

10.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.3.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio solo a personas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres de entre 40 a 80 años
- Diagnóstico clínico de estomatitis protésica según la clasificación de Newton y positivos a la cepa *Candida albicans* determinado en medio de cultivo CHROMAGAR Candida®
- Pacientes portadores de prótesis removibles con materiales de acrílico, metal acrílico, flexibles sin importar el tiempo de uso, que se puedan estabilizar para fines del tratamiento y que sigan las medidas higiénicas estándar.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado

10.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que refieran antecedentes de alergias frecuentes.
- Pacientes que sean sensibles al propóleo mediante prueba de alergia.
- Pacientes que hayan consumido propóleo o conozcan sus ventajas.
- Pacientes con periodontitis severa.
- Pacientes con enfermedad sistémica descontrolada y/o inmunodeficientes.
- Pacientes que no sigan las medidas higiénicas para prótesis removibles.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antifúngico en los últimos dos meses.

10.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que abandonen el estudio voluntariamente.

10.4 ASIGNACIÓN A LOS GRUPOS DE INTERVENCIÓN

Se efectuó en pacientes que acuden a la Clínica de Medicina Bucal referidos por la clínica de admisión de la DEPEl de la Facultad de Odontología, por especialistas y cirujanos dentistas de práctica general para atención de estomatitis protésica.

A la historia clínica de la clínica de Medicina Bucal se le anexó un cuestionario (**anexo 1**) para determinar los criterios de inclusión y exclusión.

Inicialmente se obtuvieron los datos sociodemográficos de los participantes así como de su condición sistémica y se evaluó clínicamente la cavidad oral para en una primera instancia valorar la presencia de eritema asociado a estomatitis protésica. (Ver figura 9)



Fig. 9

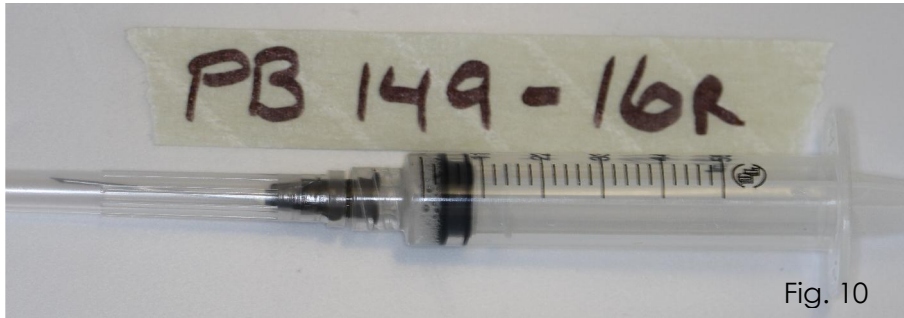
La figura 9 muestra una imagen clínica de un participante el cual presenta eritema asociado a prótesis removible. (Fuente Clínica de Medicina Bucal DEPEl FO UNAM)

Posteriormente se determinó el flujo salival basal y estimulado por un patólogo bucal y un residente de patología bucal (tesista y residente de patología bucal previamente estandarizados por un experto) obtenido a partir de la saliva total por la técnica de escupir, siguiendo los criterios del Grupo Internacional de Investigación en Saliva y de la Asociación Internacional de Investigación Dental.

Se expresa en mililitros por minuto (ml/min) como un promedio de cinco minutos de colección, considerando que un gramo es igual a un mililitro.

Determinación del flujo salival basal:

1. **El flujo salival Basal** por la técnica de escupir es de 0.3 a 0.4 ml/min. (ver figura 10)



La figura 10 muestra el resultado de la toma de representativo del registro del flujo salival basal (en reposo) en jeringa hipodérmica del 5 ml.

Escala basal:

Flujo salival basal bajo: 0.15 ml/min

Flujo salival basal normal: 0.3 a 0.4 ml/min

Flujo salival basal alto: 0.9 ml/ min

2. **El flujo salival estimulado** por la técnica de escupir de 1.0 a 2.0 ml/min, si existen valores menores de 0.5 ml/min es disminuido. (Ver figura 11).



La figura 10 muestra el resultado de la toma de representativo del registro del flujo salival basal (en reposo) en jeringa hipodérmica del 5 ml.

Escala estimulado:

Flujo salival estimulado bajo:

Valores inferiores a 0.9 ml/mi

Flujo salival estimulado normal:

Valores de 1.0 a 2.0 ml/min

Flujo salival estimulado alto:

Valores superiores a 2.1 ml/min

Una vez determinado el flujo salival, se procedió a la toma de la muestra para el sembrado del cultivo micológico mediante una asa microbiológica proveniente del paladar y de la prótesis.

Se determinó las unidades formadoras de colonias de *C. albicans* mediante el sistema de densidad de colonias utilizada en Irán por el doctor Amanlou y colaboradores en el año 2006. ⁽⁶⁰⁾.

Mediante medios de cultivo Sabouraud Agar® y transportados a CHROMagar Candida®

El resultado se determinó de la siguiente manera:

- La presencia de cepas de *Candida albicans* se observan de color verde magenta. (Ver figura 12).
- Cuantificación mediante el sistema de densidad de colonias de *Candida albicans* utilizado por el doctor Amanlou y colaboradores en el año 2006. ⁽⁶⁰⁾



Fig. 12

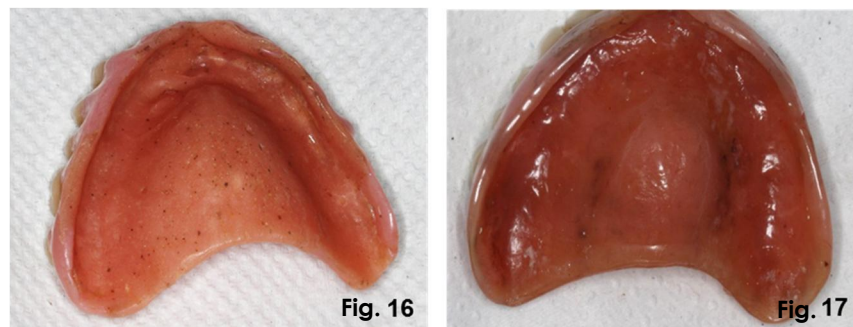
La figura 12 muestra un ejemplo de la identificación de colonias de *C. albicans* en medio CHORMagar Candida®

Se evaluó las características de la prótesis mediante una escala tipo Likert (Bueno, regular y malo) para determinar cuáles eran aptas para la presente investigación y el tipo de material. Varias de ellas solo necesitaron pulirse y se estandarizaron los cuidados higiénicos por parte de los participantes. Los materiales fueron acrílico, metal acrílico y acrílico flexible. (Figuras 13, 14 y 15).



Figura 13 muestra la imagen de una prótesis flexible. La figura 14 Muestra una prótesis totalmente metálica y la figura 15 muestra un ejemplo de prótesis de metal acrílico convencional. (Fuente: Clínica de Medicina Bucal).

Posteriormente se evaluaron aquellas prótesis que estaban con porosidades y se determinó estabilizarlas mediante rebases y posterior pulido. Se le indicó a cada uno de los potenciales participantes la manera correcta del aseo de sus prótesis. (Figuras 16 y 17).



Las figuras 16 y 17 respectivamente muestran un ejemplo de una prótesis la cual se le realizó un rebase de acrílico por presentar porosidades y posteriormente fue pulida. (Fuente: Clínica de Medicina Bucal)

Finalmente aquellos participantes que presentaron eritema pero que la prótesis estaba en una condición funcionalmente mínima, se les sustituyó por una prótesis provisional inmediata para efectos del estudio (ver figuras 18-21) y de igual manera se les instruyó en cuanto a medidas higiénicas para que de ser seleccionados, todos partan con las mismas condiciones basales.

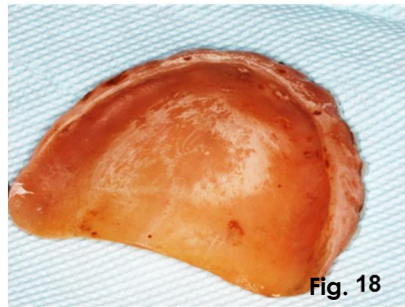


Fig. 18



Fig. 19



Fig. 20



Fig. 21

Las figuras 18 y 19 muestran dos ejemplos de un par de prótesis las cuales estaban en condiciones funcionalmente desfavorables por lo que fueron totalmente sustituidas (figuras 20 y 21) para fines del estudio. (Fuente: Clínica de Medicina Bucal DEPEI FO UNAM).

Tomando en cuenta la posibilidad de una respuesta al propóleos se realizó un examen previo mediante la prueba de parche exponiendo al participante a un fragmento del propóleos en el antebrazo colocando un parche adhesivo durante 15 minutos para determinar la presencia o ausencia de signos de irritación local o sensibilidad sistémica al propóleos.

Se contó con antihistamínicos y corticoesteroides intravenosos ante eventual reacción para compensar al paciente.

Una vez obtenido la información anterior a cada uno de los participantes se les asignó al grupo de intervención según la tabla de números aleatorios.

También se contó con el teléfono (01 55 55160638) de emergencia de la ambulancia de la Dirección General de Servicios Médicos de la UNAM.

10.5 VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Estomatitis protésica (Dep.)	Inflamación crónica de la mucosa oral debida múltiples factores como el contacto constante con prótesis removible, poca higiene e involucro de <i>C. albicans</i> . ^(1, 2)	Extensión de zonas eritematosas a la inspección clínica basal: Clasificación de Newton (1962.) ⁽⁹⁾ Grado I: Lesión eritematosa puntiforme y localiza. Grado II: Eritema difuso. Grado III: Eritema generalizado con hiperplasia papilar inflamatoria.	Dicotómica: * Resolución Sí No
<i>C. albicans</i> (Dep.)	En forma de levadura se comporta como saprofito, conviviendo en simbiosis con el huésped, mientras que, en forma de hongo filamentososo, se comporta como un parásito patógeno produciendo síntomas en el huésped. ⁽⁵⁾	Cuantificación de densidad de colonias de <i>Candida albicans</i> por el sistema de densidad de cultivos micológicos utilizada en Irán por el doctor Amanlou y colaboradores en el año 2006. ⁽⁶⁰⁾	Dicotómica: * Presencia Ausencia
Gel de propóleos (Ind.)	Sustancia con distintas propiedades biológicas derivada del propóleo de la especie de abeja <i>Apis mellifera</i> obtenida directamente de los apiarios de Cuautitlán Izcalli.	Propóleos blando presentación en gel al 1.5 % procesados en los laboratorios de la FES Cuautitlán para su aplicación tópica como agente antimicótico.	Gel al 1.5%
Miconazol (Ind.)	Agente antimicótico de amplio espectro derivado de los azoles patentado que contiene el agente fungicida Miconazol efectivo en el tratamiento de las micosis superficiales y utilizado para el tratamiento de la estomatitis protésica. ⁽¹⁾	Forma farmacéutica y comercial Daktarin gel ® oral de 78 g con una cucharita medidora de 5 ml (correspondientes a 124 mg de Miconazol al 2%). Para su aplicación a dosis estándar que va de cuatro veces al día por 10 minutos durante dos semanas.	Gel al 2%
Flujo salival (ind.)	La saliva basal o no estimulada es aquella que se obtiene cuando el individuo está despierto y en reposo, siendo mínima la estimulación glandular o en ausencia de estímulos exógenos. La saliva estimulada es aquella que se obtiene al excitar o inducir, con mecanismos externos, la secreción de las glándulas salivales.	Watanabe ⁽²⁾ establece que, en reposo, las glándulas salivales tienen una producción de aproximadamente 0.3 mL/min, pero éste aumenta a 3 mL/min cuando la salivación es estimulada.	Dicotómica Normal Bajo

10.5.1 Tabla PICO

Personas	Intervención	Control	Observaciones
Edad: 40 – 80 años Sexo: Hombre / Mujer	Propóleos: Gel al 1.5%	Miconazol: Gel al 2%	Estomatitis protésica: Resolución clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Si • No
			Colonias de <i>C. albicans</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia • Ausencia
			Flujo salival: <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Bajo
			Estabilidad protésica: <ul style="list-style-type: none"> • Sin maniobra • Pulido • Rebase pulido • Reemplazo
			Material protésico: <ul style="list-style-type: none"> • Base acrílico rígido • Base metálica • Base metal acrílico. • Flexible
			Efectos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia • Ausencia

10.6 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de la información se realizó por observación directa de los eventos y fenómenos que ocurrieron a través del tiempo una vez sometidos los participantes a los fármacos experimentales y control a corto plazo.

Se diseñó un instrumento (**ver anexo 2**) con una técnica de registro cerrado el cual contenía las siguientes características a observar:

- Estomatitis según la clasificación Newton (se tomó fotografía clínica en una secuencia basal, intermedia y final a la administración de los tratamientos con el número correspondiente y se guardó en una base de datos con respaldo).
- Cuantificación basal y final de unidades formadoras de colonias de *Candida albicans* en medio selectivo CHROMagar Candida®.
- Efectos adversos

A cada participante se le proporcionó una hoja de información acerca del ensayo clínico y se le entregó un consentimiento informado para su aprobación (**ver anexos 3 y 4**).

Una vez seleccionados los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, estos fueron asignados aleatoriamente a los grupos experimental y control durante el periodo comprendido de agosto de 2016 a enero del año 2017.

10.7 PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN.

A continuación se describe como se llevó a cabo el protocolo de la posología implementada para la administración de los fármacos por parte de los participantes que cumplieron los criterios de selección.

Día 1: (identificación inicial de los datos a observar)

1. Asignación de un código numérico al participante mismo que fue registrado en el formato correspondiente del instrumento de medición.
2. Identificación y registro de la condición según la clasificación Newton en el instrumento de medición. (registro basal).
3. Identificación y registro en el instrumento de medición del primer control basal del cultivo micológico (Cepas de *C. albicans* mediante el sistema de densidad de

colonias) con su respectivo registro fotográfico del crecimiento de hongo en medio CHROMagar®.

4. Identificación y registro en el instrumento de medición de los catalogados con flujo salival, bajo, normal y alto.
5. Asesoría sobre medidas higiénicas de cómo se debe limpiar la prótesis.
6. Entrega de instrucciones posológicas e higiénicas en folleto y de un itinerario de aplicaciones correspondientes (**ver anexos 5 y 6**) que consta de aplicación tres veces al día del agente experimental o control según la asignación sobre la mucosa afectada y sobre la base de la prótesis durante 10 minutos inicialmente por dos semanas. Esta información también le fue entregada a un familiar y se enfatizó en la importancia de la administración en horas específicas e ininterrumpidas junto con las medidas higiénicas estándar.
7. Entrega del medicamento en turno por parte del residente de la Clínica Medicina Bucal el cual esta cegado junto con el paciente. Cabe señalar que los fármacos fueron colocados en envases adecuados e idénticos con aplicador para facilitar la dosificación y junto con un instructivo fueron entregados en una caja especial a los participantes. (Ver figuras 22 y 23).

8. Enmascaramiento

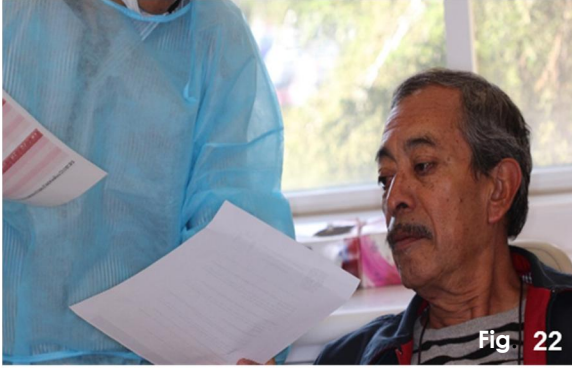
Se aplicaron códigos a los medicamentos asignados por el residente de la clínica y distribuido a los grupos de la siguiente manera:

Código (x) Gel de propóleos FES Cuautitlán al 2% asignado al grupo experimental

Código (y) Daktarin gel al 2% asignado al grupo control

A fin de que los pacientes, el investigador desconocieran respectivamente quien recibió el tratamiento control y experimental.

Al final de la administración terapéutica se destaparon los códigos para el análisis estadístico.



Las figuras 22 y 23. Entrega de medidas higiénicas a los participantes y paquete con medicamento, instructivo e itinerario posológico. (Fuente: Clínica de Medicina Bucal DEPEI FO UNAM).

9. Programación de cita de seguimiento para los próximos 7 días.

Día 7 (registro de datos en fase intermedia)

1. Obtención de datos acerca de su opinión del medicamento.
2. Registro de efectos adversos.
3. Segundo registro fotográfico clínico.

Día 14 (registro de datos fase final)

1. Registro de efectos adversos.
2. Registro fotográfico final.
3. Siembra directa de zona representativa en Chromagar Candida®.
4. Cuantificación de unidades formadoras de colonias. (registro final).
5. Determinación de extenderse por una semana más.

Día 21 (extensión de la posología en casos de persistencia)

1. Cultivo de control
2. Evaluación de la implicación de las prótesis metálicas y flexibles con el resultado

10.8 Lugar y características de donde se realizó el estudio.

1. El estudio tuvo como sede principal la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología en dos de sus áreas:

- La Clínica de Medicina Bucal. En donde se revisaron y recolectaron los datos así como los tratamientos a los grupos experimental que fueron sometidos al preparado de los extractos del propóleo FES Cuautitlán y el control que fueron sometidos al tratamiento estándar Miconazol (Daktarin gel®).
- El laboratorio de Patología Clínica y Experimental de Patología Bucal. En donde se almacenaron los medios y se cultivó el hongo. (Figura 24)

2. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en el área de apicultura donde se obtuvo y proceso la forma farmacéutica del preparado del propóleo en la concentración al 2% (Figura 25).



Figuras 24 y 25. Muestran respectivamente los medios de cultivo y el preparado del gel del propóleo.

10.9 PRUEBA PILOTO

Se realizó en 5 pacientes que acudieron a consulta a la clínica de Medicina Bucal. Se calculó el índice Kappa de Cohen para buscar la concordancia del investigador y el residente de patología para evaluar la presencia o ausencia de lesión eritematosa según la clasificación Newton previo y posterior a la administración del Daktarin gel® cuatro veces al día por diez minutos durante dos semanas.

El resultado obtenido fue una Kappa de 0.87.

10.10 Métodos a utilizar para el control de calidad de la información:

En un formato se asignó un número en clave para cada participante ejemplo: (ver anexo 2):

PPEP-1(Prueba Piloto Estomatitis Protésica-1)

1. Registro fotográfico para registro de presencia o ausencia de lesión clínica de estomatitis protésica y ausencia de colonias de *C albicans*:
 - Se tomaron 5 fotografías iniciales por cada paciente con buena fuente de iluminación, distancia adecuada con cámara fotográfica profesional Nikon®.
 - Se anexaron a una base de datos la cual con respaldo y clave correspondiente a la asignación del número por cada paciente.

De igual forma se calculó el índice kappa para buscar concordancia entre un experto en cultivo e identificación de *Candida albicans* en medio selectivo CHROMagar Candida® con el siguiente procedimiento:

2. Técnica para el cultivo de *Candida albicans* en medio Chormoagar candida®:
 - Se utilizó la técnica especificada por el fabricante tomando inicialmente una cepa de referencia ATCC 10231 *Candida albicans* la cual fue reactivada y conservada para la siembra y posteriormente llevado directamente a las placas con medios Chromagar Candida® y Agar sabouraud® previamente preparadas (Técnicas del fabricante y almacenadas a 5 °C) asesorado por un experto en microbiología.
 - Con la Cepa de Referencia (previamente activada y contenida en Agar Saboreaud).

Pasos:

1. Se traspasó con hisopo estéril cepas de colonias de *Candida* contenidas en Agar sabouraud® a placa con medio Chromagar Candida® por estrías.
2. Se incubó en condiciones aerobias a 30-27 °C durante 48 horas.
3. Posterior a las 48 horas se identificó el resultado de la expresión cromogénica de la cepa de referencia en color verde.

- En siembra directa tomado de superficie mucosa de un paciente con diagnóstico de estomatitis protésica.

Pasos:

1. Se realizó siembra directa (a temperatura ambiente) con hisopo estéril por estrías en la placa con Chromagar Candida®.
2. Se Incubó en condiciones aerobias a 30-27 °C durante 48 horas.
3. Posterior a las 48 horas se identificó el resultado de la expresión cromogénica de las colonias de *Candida albicans* en color verde.

Ambos procedimientos se realizarán 5 veces. (Figura 26)

El índice de kappa fue de 0.90 en la identificación de colonias de *C. albicans*.

- Conteo de colonias de *C. albicans* por medio del sistema de cuantificación de densidad de colonias según el estudio del doctor Amanlou y colaboradores en el año 2006. ⁽⁶⁰⁾

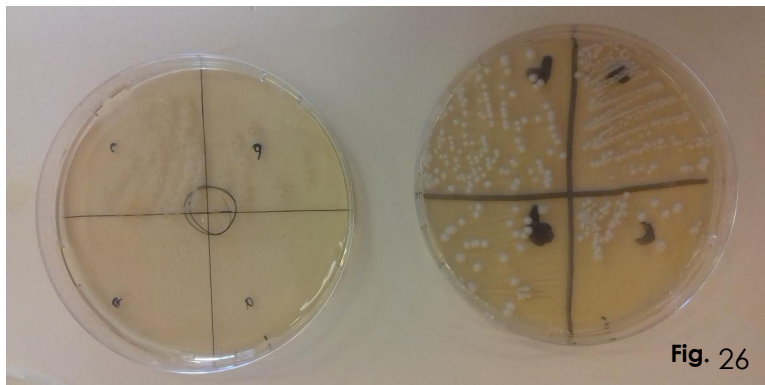


Figura 26. Identificación de colonias de *C. albicans* para el índice Kappa.

10.11 Confidencialidad de la información

Se respetó la confidencialidad del participante, preguntando únicamente información de necesaria para el estudio asignando códigos que estarán en la base de datos correspondiente asegurándole a cada participante que no tendrán ningún otro uso que no sea el de la investigación.

10.12 Métodos de registro y procesamiento

Los datos fueron codificados inicialmente en Excel 2010 y analizados en el paquete estadístico Stata versión 14.

Datos cualitativos a procesar:

Para la variable resultado combinada.

- Ausencia de EP y cepas de *C albicans* (código /1/)
- Presencia de EP y cepas de *C albicans* (código /0/)

Para la variable modificadora en función del flujo salival.

Bajo:

- Ausencia (código /1/)
- Presencia grados I, II y III (código /0/)

Normal y alto

- Ausencia (código /1/)
- Presencia grados I, II y III (código /0/)

10.13 Plan de análisis de los datos.

Estadística univariable, bivariable no paramétrica para variables cualitativas (ordinal y dicotómica).

- Análisis por intención de tratar: se analizarán todos los participantes de acuerdo a la asignación original del tratamiento y todos los eventos son contados contra el tratamiento asignado.

- Riesgo relativo
- Che cuadrado de Mantel y Haenszel
- Para comparar si las mediciones efectuadas antes y después en los grupos con flujo salival bajo, normal y alto son iguales, o por el contrario, si producen un cambio significativo debido a la intervención realizada para cada grupo (control y experimental).

10.14 Aspectos éticos

Estuvo sujeto a los principios éticos y científicos, a las normas de seguridad aceptadas internacionalmente como la Declaración de Helsinki (actualizada en el año 2013) para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Se siguieron los criterios de la norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Se entregó el protocolo completo para su evaluación y aprobación por el honorable Comité de Ética de la Facultad de Odontología. **(Ver anexo 8)**

Este proyecto está considerado como una investigación con riesgo mayor que el mínimo ya que se investigará un medicamento natural del cual en México no se tiene conocimiento sobre su aplicación en estomatitis protésica, sin embargo el propóleo se distribuye de forma comercial y con otros medicamentos (tomando en cuenta el artículo 65 del Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud) de tal forma que se cuenta con evidencia científica del empleo del propóleo para fines terapéuticos y esto implica también lo dicho en la Ley General de Salud en el artículo 465, solo en personas que acepten ser voluntarios.

La hipótesis de la presente investigación supone una eficacia similar o superior al fármaco con el cual se compara.

El costo beneficio supone una ventaja para los pacientes con estomatitis protésica.

El sujeto de investigación estuvo debidamente protegido terapéuticamente, previniéndose que la administración del medicamento cubra un tiempo definido y adecuado después de haberse terminado el estudio.

Al participante se le entregó una hoja de información y consentimiento informado detallado en el que se le menciona del estudio, los riesgos, beneficios, confidencialidad e información del investigador así como su decisión de abandonar el estudio en cuanto lo decida.

10.15 Recursos humanos, materiales y presupuesto

Obtención y financiamiento de los recursos, agente farmacológico y experimental.

Daktarin gel® al 2%

Un total de 30 lotes fueron y financiados por medio de recursos del Departamento de Patología y Medicina Bucal perteneciente a los Laboratorios de Investigación DEPel de la Facultad de Odontología (LIFO) UNAM.

Gel del propóleos FES Cuautitlán

Fue obtenido directamente de apiarios del municipio de Cuautitlán Izcalli Estado de México procesados en los laboratorios de la UNAM FES Cuautitlán para la preparación y ajustes los elementos biológicos activos al 1.5 % así como su forma farmacéutica equivalente al Daktarin gel®.

La financiación de los insumos y recursos (**\$23, 900 pesos**) estuvo a cargo de los Laboratorios de Investigación de la Facultad de Odontología (LIFO). (**Ver anexo 9**)

HUMANOS	MATERIALES	INFRAESTRUCTURA
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alumnos de la especialidad de Patología Bucal • Indicaciones terapéuticas a ambos grupos ➤ Alumnos de servicio social • Citas de control • Registro fotográfico ➤ Investigador • Operatividad 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chromagar Candida® ➤ Agar Saboreud® ➤ Cajas de Petri ➤ Cepa de referencia ATCC 10217 ➤ Hisopos estériles ➤ Medios de transporte ➤ Incubadora ➤ Cámara fotográfica profesional ➤ Cuestionarios ➤ Lápiz, plumas ➤ Daktarin gel® ➤ Gel de propóleos al 1% 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Clínica de Medicina Bucal. ➤ Departamento de Patología y Medicina Bucal. ➤ División de Estudios de Posgrado e Investigación Facultad de Odontología UNAM. ➤ Laboratorio de Apicultura FES Cuautitlán.

11. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre agosto del año 2016 a enero de 2017 fueron 81 los candidatos revisados de los cuales fueron excluidos 23 debido a que tenían enfermedad sistémica no controlada, estaban bajo tratamiento antimicótico, reportaron ser alérgicos al polen y reportaron conocer los beneficios del propóleo. La muestra final fue de 58 participantes. (Ver tabla 1 y diagrama consort).

Tabla 1. Resumen de la población candidata y muestra final.

Candidatos	Total	Edad media	DE	Rango
81	n = 58	59.89	10.62	40 – 79 años

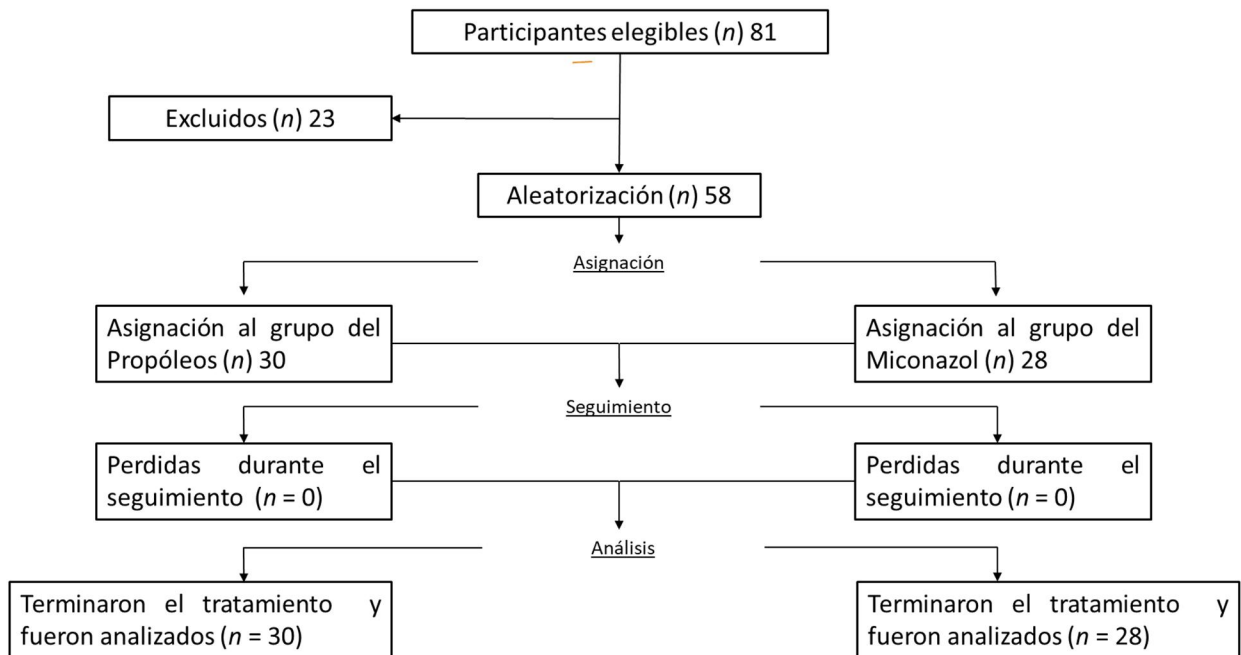


Diagrama Consort.

La tabla 2 muestra la proporción por sexo de la muestra total conformada predominantemente por el sexo femenino.

Tabla 2. Total de casos por sexo

Sexo	Femenino	Masculino
<i>n</i> 58	46 (79.31%)	12 (20.69%)

Cada vez que seera seleccionado un candidato, este era sometido al proceso de aleatorización por bloques aleatorios para conformar los dos grupos de intervención. (Ver ejemplos en las figuras 27-29).



Figuras 27-29. Ejemplos de casos reclutados den la Clínica de Medicina Bucal

En cuanto a la distribución basal por grado de estomatitis según la clasificación de Newton el 53,4% (31 casos) correspondió a grado II mientras que el 44.8% correspondió al grado I (26 casos). Solo se presento un caso de grado III (1.7%) en toda la muestra.

Para facilitar el analisis estadístico, el único caso de estomatitis grado III se incorporó a los casos de grado II quedando conformado el porcentaje de 55.1% grado II y 44.8% grado I. (Ver tabla 4 y gráfica 3).

Datos basales

Tabla a) (basal)	Total (n 58)	Propóleos (n 30)	Miconazol (n 28)
Estomatitis			
Grado I	26 (44.8%)	13 (43.3%)	13 (46.4%)
Grado II	32 (53.4%)	17 (56.6%)	15 (53.1%)
C. albicans			
1 -9 colonias	17 (29.3%)	9 (30.0%)	8 (28.5%)
10 a 100 colonias	26 (44.8%)	13 (43.3%)	13 (46.4%)
Más de 100 colonias	9 (14.5%)	4 (13.3%)	5 (17.8%)
Incontable	6 (10.3%)	4 (13.3%)	2 (7.1 %)
Flujo salival			
Normal	44 (75.8%)	21 (76.6%)	23 (75.0%)
Bajo	14 (24.1%)	7 (23.3%)	7 (25.7%)
Estabilización Prótesis			
Sin manionbra	34 (58.3%)	18 (60.0%)	16 (57.1%)
Pulido	12 (20.6%)	6 (20.0%)	6 (21.4%)
Rebase / pulido	6 (10.3%)	2 (6.6 %)	4 (14.9%)
Inmediata	6 (10.3%)	4 (12.8%)	2 (7.1 %)
Material protésico			
Base acrílica rígida	27 (46.5%)	13 (43.3%)	14 (50.0%)
Base metálica	9 (15.5%)	5 (16.6%)	4 (14.2%)
Base metal / acrílica	13 (22.4%)	7 (23.3%)	6 (21.4%)
Flexible	9 (15.5%)	5 (16.6%)	4 (14.2%)

La distribución basal de estomatitis por grupo tras la aleatorización quedo conformada en el grupo de propóleos (experimental) con 30 casos, de ellos, el 56.6% fueron grado 2 y el 43.3% correspondieron a grado I. (Ver tabla 5 y gráfica 4.).

Por su parte la distribución basal de estomatitis en el grupo del Miconazol (control) fue de 28 casos divididos en 53.1% y 46.4% que respectivamente correspondieron a estomatitis grado II y I. (Ver tabla 6 y gráfica 5;)

Cuantificación basal de colonias por el sistema de densidad de colonias (SDC).

En cuanto a la distribución basal de colonias de *C albicans* por el Sistema de Densidad de Colonias (SDC) por grupo de intervención, hubo una distribución homogénea la cual se resume en la tabla 7.

En las imágenes 27 a 30 se observa respectivamente la clasificación en medio CHORMagar®.

Tabla 7. Resumen de la distribución por grupo de intervención de *C albican* por medio del sistema de densidad de colonias.

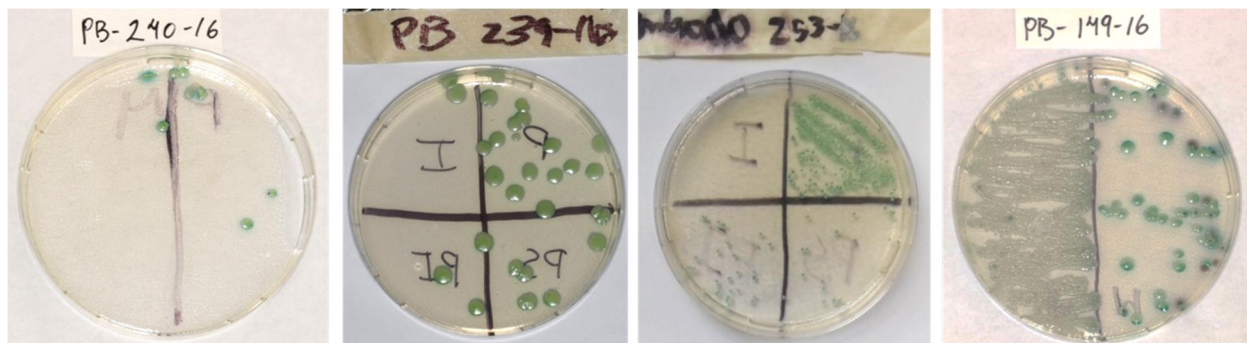


Imagen 27-30. De izquierda a derecha se observan 1-9, 10-100, más de 100 e incontable el SDC.

Flujo Salival en muestra total

En los resultados basales del flujo salival el 75.8% (44 casos) fue catalogado como pacientes con flujo salival normal mientras que el 24.1% (14 casos) fueron catalogados con flujo salival bajo. (Ver tabla 8 y gráfico 6)

De los 30 casos en el grupo del propóleo el 76.6% (21 casos) quedaron identificados con flujo salival normal mientras que solo 7 casos (23.3%) fueron identificados con flujo bajo (ver tabla 9 y gráfico 7).

Por su parte, en el grupo del miconazol fueron identificados 75% (23 casos) con flujo normal mientras que solo 7 casos (25.7%) fueron identificados con flujo normal. (Ver tabla 10 y gráfica 8).

Resultados tras siete días de exposición. Analisis bivariado.

En el análisis posterior a los siete días de exposición se reveló un porcentaje de resolución clínica de estomatitis protésica del 25.05% y 23.3% respectivamente en los grupos del miconazol y propóleos (7 casos en ambos grupos). (Ver tabla 11). Con una P de 0.882 e intervalos de confianza de .7640 - 1.375 no hay diferencias estadísticamente significativas a los siete días de exposición.

Tabla 11. Tabla de contingencia a los días de exposición.

Tabla b) (7 días)	Propóleos (n 30)	Miconazol (n 28)	Incidencia acumulada	Bivariado	IC
Estomatitis				Chi2 = 0.022	
Resolución	7 (23.3%)	7 (25.0%)	Miconazol 0.25	P = 0.88	(0.76 – 1.36)
Presencia	23 (76.6%)	21 (75.0%)	Propóleos 0.23	RR = 1.02 = 02	

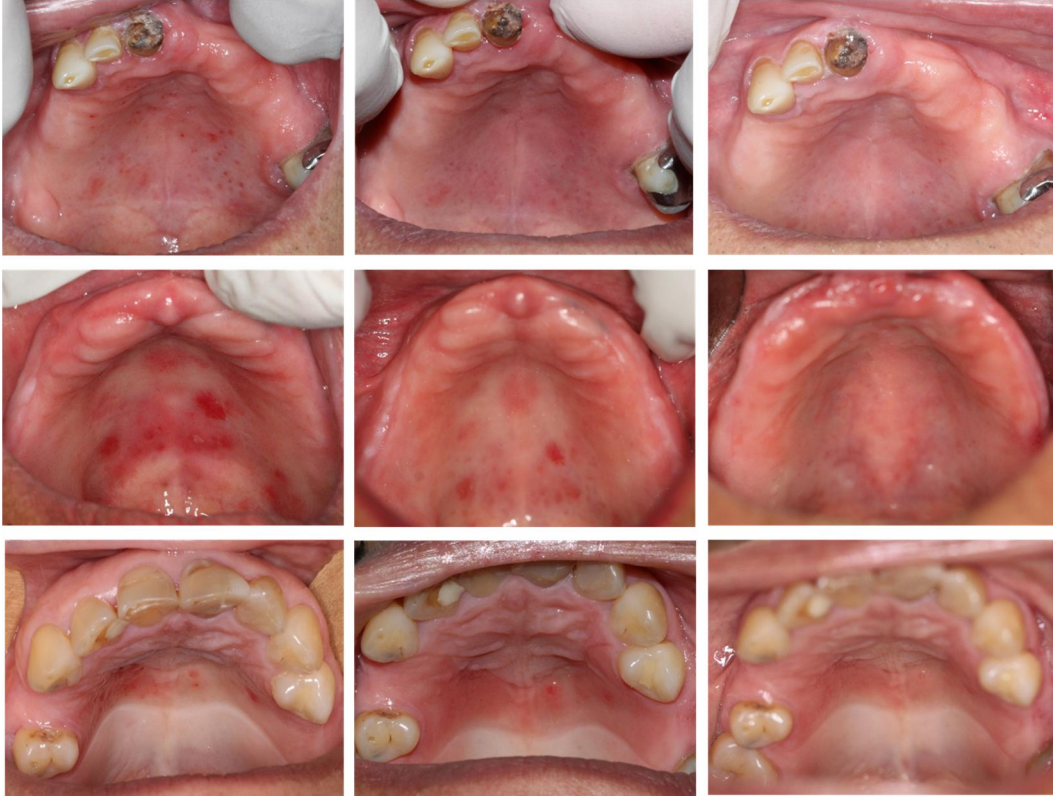
Tabla a) (14 días)	Propóleos (n 30)	Miconazol (n 28)	Incidencia acumulada	Bivariado	IC 95%
Estomatitis				Chi2 = 0.26	
Resolución	23 (76.6%)	23 (82.1%)	Miconazol 0.82	P = 0.60	(0.46 – 3.64)
Presencia	7 (23.3%)	5 (17.8%)	Propóleos 0.76	RR = 1.3 = .3	
C. albicans				Chi2 =	
Ausencia	28 (93.3%)	25 (89.2%)	Miconazol 0.82	P =	(0.88 - 1.00)
Presencia	2 (6.60%)	3 (10.7%)	Propóleos 0.76	RR = 0.94 = -0.04	
Flujo salival					
Normal					
Bajo					
Estabilización					
Prótesis					
Sin manionbra					
Pulido					
Rebase / pulido					
Inmediata					
Material protésico					
Base acrílica rígida					
Base metálica					
Base metal / acrílica					
Flexible					

Tabla a) (14 días)	Propóleos (n 30)	Miconazol (n 28)	Incidencia acumulada	Bivariado	IC 95%
Estomatitis				Chi2 = 0.26 P = 0.60 RR = 1.3 = .3	(0.46 – 3.64)
Resolución	23 (76.6%)	23 (82.1%)	Miconazol 0.82		
Presencia	7 (23.3%)	5 (17.8%)	Propóleos 0.76		
C. albicans				Chi2 = P = RR = 0.94 = -0.04	(0.88 - 1.00)
Ausencia	28 (93.3%)	25 (89.2%)	Miconazol 0.82		
Presencia	2 (6.60%)	3 (10.7%)	Propóleos 0.76		
Flujo salival					
Normal					
Bajo					
Estabilización					
Prótesis					
Sin manionbra					
Pulido					
Rebase / pulido					
Inmediata					
Material protésico					
Base acrílica rígida					
Base metálica					
Base metal / acrílica					
Flexible					

Resultados tras catorce días de exposición. Análisis bivariado.

A los catorce días de exposición a ambos tratamientos se observó una resolución clínica de estomatitis del 82.1% (23 casos) en el grupo del Miconazol mientras que en el grupo del propóleos fue de 76.6% (23 casos) teniendo un porcentaje de resolución del 79.3% en la muestra total. (Ver tabla 12)

El intervalo de confianza de .4685 – 3.6439 nos indica que no hay diferencias estadísticamente significativas de que el propóleos sea mejor que el Miconazol en la resolución clínica de la estomatitis protésica.



Imágenes 31-19. Casos de estomatitis grado I y II que resolvieron satisfactoriamente en el grupo del Miconazol.

Resultados tras 21 días de exposición. Analisis bivariado

Se decide extender la exposición a 21 días en todos los casos con la finalidad de garantizar la resolución equitativa en los casos en los que a los 14 días no habían resuelto en ambos grupos de tal forma que en el grupo del miconazol el porcentaje de resolución fue de 89.2% (25 casos) mientras que en el grupo del propóleos se añadió un caso más de resolución quedando conformado un 80% de éxito (24 casos).

Ver imágenes 31-39 que ejemplifica casos exitosos del grupo del miconazol y las imágenes 40-48 que son algunos ejemplos de casos del grupo del propóleos.

El total de resolución en ambos grupos a los 21 días de exposición fue de 84.4% que equivale a 49 casos en la muestra total. (Ver tabla 13)

Los resultados muestran que ambos farmacos tienen una eficacia similar ya que con una P de 0.329 y un intervalo de confianza de .5155 – 6.7585 se determina que no hay diferencias estadísticamente significativas que indiquen que el propóleos es inferior al miconazol en la resolución clínica de la estomatitis protésica.



Imágenes 40-48. Casos de estomatitis grado I y II que resolvieron satisfactoriamente en el grupo del propóleo.

Presencia o ausencia de *C albicans* tras catorce días de exposición.

Finalmente los resultados de la identificación de cepas de *C. albicans* a los 14 días de exposición fueron contundentes con una ausencia del 89.2% y 93.3% respectivamente en los grupos del miconazol y propóleos lo que equivale al 91.3% de resolución en la muestra total. (Ver tabla 14)

A los veintiún días de exposición había una ausencia total de cepas de *C. albicans* en ambos grupos de intervención.

Resultados de la relación del flujo salival

Para saber si el flujo salival jugó un papel en la resolución clínica se realizaron tablas de contingencia a los catorce y veintiún días de exposición. (Ver tablas 15 y 16) En ese sentido solamente hubo un caso (7.1%) que prevaleció por lo que en los escasos 13

casos identificados como flujo salival bajo no hubo retraso en la resolución clínica en ambos grupos de intervención.

Resultados de la relación del tipo de prótesis y material protésico.

Previo a la intervención farmacológica en ambos grupos, se valoró el estado de la prótesis en cada uno de los participantes con la finalidad de homogenizar las condiciones protésicas al inicio de la intervención. El 58.3% se encontraron en buen estado y no necesitaron maniobra alguna por presentar estabilidad y base lisa, el 20% presentó porosidades y necesitaron ser pulidas. Un 10.3% presentó inestabilidad por lo que se les realizó un rebase de acrílico termocurable y posteriormente se pulieron quedando estabilizadas para el inicio de la intervención. El restante 10.3% se encontraban en mal estado y necesitaban de cambio inmediato por lo que se les realizó una prótesis inmediata provisional de acrílico termocurable. (Ver tabla 17)

Cabe resaltar que dichas maniobras se realizaron posterior a la toma del cultivo microbiológico garantizando condiciones basales para toda la muestra previa al inicio de la intervención. Posteriormente fueron distribuidos a los grupos de intervención.

El 15.2% de los casos en los que prevaleció el eritema a los veintiún días de exposición no correspondió a ninguno de los casos a los cuales se les realizó maniobra.

Finalmente se realizó un análisis del tipo de material con el cual estaban elaboradas cada una de las prótesis de los participantes para identificar una posible asociación con el resultado final. El 46.6% de los participantes poseían prótesis de base acrílica termocurable (polimetil metacrilato), el 22.4% poseía prótesis de base metal acrílica rígida, 15.5% presentaban base totalmente metálica y el restante 15.5% poseían base de Nylon (flexible). (Ver tabla 20)

La distribución de las mismas tras la aleatorización a los dos grupos de intervención se muestra en las tablas 21 y 22.

Se identificó que nueve pacientes en los cuales prevaleció el eritema a los catorce días de exposición, poseían prótesis flexible. Posteriormente a los veintiún días de exposición, únicamente en siete los que poseían flexible prevaleció el eritema. Posteriormente junto con los dos casos restantes se decidió sustituir la prótesis por una definitiva y el eritema resolvió en los restantes nueve casos. Todos los casos a los veintiún días, ya no había presencia de *C. albicans*.

Este último dato nos hace revisar con detalle en posteriores estudios la posibilidad de valorar el compromiso del material protésico con el resultado terapéutico de la EP.

12. DISCUSIÓN

El propóleo es utilizado desde la antigüedad para propósitos medicinales, ⁽¹⁸⁾ en la actualidad, esta sustancia es sujeta de investigación científica tanto básica como clínica por lo que hoy se sabe más sobre sus distintas propiedades biológicas ⁽²⁴⁾ que la perfilan como una opción segura para su aplicación terapéutica farmacológica ante diversas enfermedades pese a que su composición química varía en todo el mundo. En ese sentido, son diversos los estudios que se han demostrado su acción como un agente antimicrobiano y antimicótico.

Actualmente la estomatitis protésica sigue teniendo una alta prevalencia en personas portadoras de dentaduras removibles esto debido a la falta de medidas higiénicas por parte de los pacientes lo que favorece la infección por *C. albicans*.⁽³⁾ Las alternativas terapéuticas son generalmente a base de azoles (Miconazol, ketoconazol etc.) ⁽⁴⁾ junto con la estandarización de medidas higiénicas, sin embargo las personas más susceptibles son las de escasos recursos que muchas veces no tienen acceso a los antimicóticos de primera elección o necesitan una posología prolongada que hace que suspendan su aplicación y por lo tanto favorecer resistencia. ⁽⁶⁾

Con anterioridad han sido publicados estudios que reportan el efecto del propóleo contra *C. albicans*, al respecto, Dias et al., en su estudio del año 2007 ⁽²⁵⁾ encontraron que *C. albicans* tiene susceptibilidad ante varios extractos etanólicos de propóleo de distintas regiones de Brasil. Por su parte Maekawa et al., en el año 2013 ⁽³⁷⁾ realizaron un estudio del efecto del propóleo contra *C. albicans* el cual tuvo bien efecto como irrigante intraconductos radiculares, aunque en los estudios de Chua et al., y Carbajal Mejia et al., del año 2014 ^(42, 51) identificaron que respectivamente tenía un menor efecto contra *C. albicans* y sin diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con el gluconato de clorhexidina y el hidróxido de calcio posiblemente relacionado a la mencionada variación biológica que existe en todo el mundo. Estudios como el publicado por Falcao et al., en el año 2014 ⁽²⁴⁾ dan cuenta de algunos compuestos del propóleo como los fenoles (flavonas y flavonoides) que poseen propiedades antioxidantes, antimicrobianas y antifúngicas. También se ha determinado la acción del propóleo para la inhibición de la formación del tubo germinativo necesaria para su adhesión y colonización en superficies susceptibles ⁽⁶¹⁾ como lo son las bases del

polimetil metacrilato lo cual quedo demostrado en el estudio realizado por Karakis et al., en el año 2016 ⁽⁵⁾ en el que comprobó la eficacia de extractos etanólicos del propóleos de Turquía en solución al 10% como un desinfectante relativamente eficaz sobre dentaduras de base acrílica al compararlos con gluconato de clorhexidina al 4% e hipoclorito de sodio en distintas concentraciones, los mismos autores concluyen que tal vez una mayor concentración que la comúnmente utilizada de los extractos del propóleos mejoraría la eficacia como desinfectante. Al respecto previamente García y colaboradores en el año 2014 ⁽⁶²⁾ compararon el efecto inhibitorio de extractos etanólicos del propóleos al 20%, 30% y 40% contra *C. albicans* transportadas de dentaduras acrílicas y se encontró que todas las concentraciones estudiadas inhibieron el crecimiento de *C. albicans* a los 5 minutos de exposición.

En nuestro conocimiento pocos son los estudios que abordan el mecanismo de acción del propóleos contra *C. albicans*, los resultados de Quintero Mora y colaboradores en el año 2011 ⁽¹⁶⁾ mostraron que el propóleos mexicanos de la región de Cuautitlán Izcalli Estado de México inhiben los genes ADH1 y PIK1 necesarios para la patogénesis de *C. albicans*.

Por otro lado, también son escasos los estudios clínicos que demuestran su aplicación para el tratamiento de la estomatitis protésica. ^(21, 28, 49, 59)

El presente ensayo clínico, es el primero en su tipo en México. De los 81 candidatos al estudio, 23 fueron excluidos por ser negativos a *Candida* y por presentar enfermedad sistémica descontrolada (diabetes e hipertensión) así como enfermedad periodontal o por no reunir los criterios de inclusión mínima. Finalmente fueron 58 las personas incluidas en el presente estudio, la mayor proporción correspondió al sexo femenino con el 79.3%, así también lo fueron en los estudios previos realizados en el 2005 y 2008 por Santos, ^(21, 28) en el 2013 por Marques Capistrano ⁽⁴⁹⁾ y en el 2017 por Pina y colaboradores ⁽⁵⁹⁾ en el que respectivamente el porcentaje en dichos estudios fue del 60%, 65%, 84.4%, y 85% esto posiblemente debido al aumento de la demanda de tratamiento de las mujeres o mayor atención de la salud que los hombres.

Los 58 casos se distribuyeron en dos grupos y tras la aleatorización se conformaron 30 casos para el grupo del propóleos (experimental) y 28 casos para el grupo control.

Se tuvo especial atención en el momento de seleccionar a los pacientes desde la perspectiva protésica considerando que el material protésico y el estado de la prótesis son factores que pueden dificultar el éxito del tratamiento para lo cual se identificó el tipo de material con que estaban elaboradas cada una de las dentaduras , siendo identificados dentaduras hechas completamente de polimetil metacrilato (acrílico termocurable) con un 46.5%, metal/polimetil metacrilato con el 22.4% (metal/acrílico), con un 15.5% las elaboradas con Nylon poliamida (Flexibles). Por otro lado se identificó que el 58.3% de las prótesis se encontraban en buen estado mientras que el 41.2% necesitaban estabilización previa a la intervención de las cuales el 20.6% se estabilizaron mediante un pulido convencional ya que presentaban gran porosidad, a otras cuantas se les realizó un rebase con su respectivo pulido representando un 10.3% y finalmente hubo quienes tuvieron que ser reemplazadas en su totalidad mediante una prótesis inmediata de metal acrílico con un 10.3%. Se tomó la decisión de realizar las anteriores maniobras debido a que es indispensable para el tratamiento de la EP el que la prótesis este en buen estado para que el agente antifúngico realice con éxito su mecanismo de acción. Sin embargo, cabe destacar que previamente a la realización de dichas maniobras se tomó sembrado directo en cada una de ellas para comprobar la presencia de *C. albicans*. En los estudios previos ^(21, 28, 49, 59) solo se menciona como criterio de inclusión personas con dentadura y que presenten diagnóstico clínico de EP con la respectiva presencia de *C albicans* justificando entre otras variables las medidas higiénicas estándar tanto de la cavidad bucal como de la prótesis. Consideramos para el presente estudio que si bien los hábitos higiénicos son indispensables para el éxito del tratamiento de EP, no todas las personas afectadas presentan las mismas condiciones con respecto a su tipo de prótesis y de ahí la necesidad de evaluar el aparato protésico desde el punto de vista físico funcional y si esta necesita una maniobra previa, llevarla a cabo para poder tener condiciones los más homogéneas posibles para la resolución de la EP. En lo particular, en el presente estudio así se pudo incluir a la mayor cantidad de sujetos que presentaron distintas condiciones protésicas.

Con respecto al tiempo de uso de la prótesis, solo en el estudio de Pina y Cols ⁽⁵⁹⁾ se realizó un análisis del tiempo medio de uso en sus grupos de estudio siendo el 11 ± 9 y

y 15 ± 15 años. En nuestra muestra no se consideró el tiempo de uso debido a la gran discrepancia que presentaron los participantes al momento de la selección ya que hubo personas que solo tenían 6 meses con la misma y desarrollaron la enfermedad y personas con más de 15 años que no la presentaron por lo que se sugiere que esta variable sea tratada en estudios posteriores en muestras más robustas. Aunque no hay consenso en la literatura actual sobre el tiempo límite para el uso de la misma, hay una relación significativa entre el tiempo de uso de la prótesis y la candidiasis oral. ⁽⁵⁹⁾

52 pacientes de nuestra muestra de 58 reportaron dormir con la prótesis algo similar reportó Pina y Cols ⁽⁵⁹⁾ en el que 38 pacientes reportaron dormir con la misma de su población de estudio de 40 participantes. Este hábito es común y por lo tanto perjudicial por que el contacto de la superficie contaminada de la prótesis con la mucosa palatina es continuo, favoreciendo la reducción del flujo salival y el desarrollo de EP. ⁽²⁾ Se sabe que sólo los tratamientos farmacológicos del paciente no son efectivos y que es necesaria la desinfección de la superficie de la prótesis. La asociación de método mecánico, cepillado, método químico, soluciones astringentes y detergentes se describe como más eficaz en la limpieza y reducción de microorganismos. ⁽⁴⁻⁷⁾ En ese sentido, en el presente estudio, se indicó el uso de hipoclorito en dilución para colocar la prótesis durante las noches en todo el tiempo que duró la posología.

En relación a la condición sistémica de nuestra muestra de estudio algunos presentaron principalmente diabetes, hipertensión la cual se encontraban en tratamiento farmacológico particularmente con agentes relacionados con la disminución del flujo salival, solo dos personas con diagnóstico de síndrome de Sjögren fueron identificadas en la muestra. Se sabe que el flujo salival juega un papel esencial para mantener el equilibrio en la cavidad bucal, ⁽⁴⁾ en los estudios previos ^(21, 28, 49, 59) se limitaron a participantes que no presentaran hiposalivación o xerostomía debido a la potencial confusión con la resolución clínica de la EP. En nuestro estudio se consideraron también a participantes con disminución del flujo salival de los cuales solo se identificó al 24.1% (14 participantes) de la muestra con la finalidad identificar un posible retraso en el resultado terapéutico en función del flujo salival, sin embargo tras la aleatorización todos los participantes identificados con flujo salival bajo tuvieron una

respuesta satisfactoria aunque sería pertinente revisarlo en posteriores estudios como uno de los objetivos principales.

En cuanto a la prevalencia de especies, nuestros resultados corroboran los estudios que mostraron *C. albicans* como el principal agente etiológico de la EP.

En el presente estudio, la acción antiinflamatoria y cicatrizante de la formulación basada en el extracto de propóleos en formulación en gel al 2% cubrió la acción antifúngica, considerando que hubo una cura clínica con el 84.4% de los casos, con ausencia total de colonias de *C. albicans* en el 100% de los casos. En el estudio de Santos del 2005 hubo una resolución total de la estomatitis a las 2 semanas de exposición al propóleos en gel al compararse con la nistatina 100 000 UI, así también sucedió en su estudio piloto del año 2008 en cuya muestra 30 pacientes divididos en dos grupos los cuales resolvieron a las dos semanas de exposición al compararse con el Miconazol al 2%. En el estudio de Marques Capistrano et al del año 2013 ⁽⁵⁹⁾ se compararon dos vehículos del propóleos en gel al 2% y en solución al 24% ambos contra un control (miconazol 2%). Los resultados fueron en favor de la resolución y reducción del grado de EP en ambos vehículos con algunos casos de permanencia de la enfermedad incluso en el grupo control. Esto refuerza la necesidad de revisar con detalle el potencial confusor que pudiera representar tanto el estado de la prótesis, así como el material con el cual están elaboradas en posteriores estudios. En nuestro estudio se encontró que el restante 15.5% de los casos en los que prevaleció el eritema tuvieron ausencia total de *C. albicans* a los veintidós días de exposición tanto al gel de propóleos como al Miconazol (4 y 5 casos respectivamente tras la aleatorización) utilizaban prótesis de nylon (flexible) mismas que al ser sustituidas por prótesis de polimetil metacrilato (acrílico) lo que condujo a una resolución total del eritema.

La aceptabilidad del producto es importante para la adherencia del paciente al tratamiento, en el caso particular del grupo del propóleos en nuestro estudio, se reportó una buena aceptación por parte de los participantes al gel de propóleos, coincidiendo con los estudios previos los cuales también reportaron buena aceptación por parte de los participantes.

El paciente no adherente puede tener dificultades para mantener la dosis y puede sufrir de una exposición inadecuada a los efectos adversos antifúngicos como lo señalan en su análisis Pina et al. ⁽⁵⁹⁾ En ese sentido, en nuestro estudio se utilizó un itinerario posológico de aplicaciones y junto con el apoyo de los familiares se obtuvo un mejor apego a las indicaciones terapéuticas de ambos agentes a evaluar.

Finalmente los resultados de la resolución de la EP en nuestro estudio, fueron similares entre los dos agentes 80% para el propóleos (24 casos) y 89.2% para el miconazol (25 casos), como lo reportado en los dos estudios realizados por Santos et al., y respectivamente los estudios de Marques Capistrano et al y Pina et al. ^(21, 28, 49, 59) a favor de un resultado positivo cuando se comparó el propóleos contra el Miconazol.

13. CONCLUSIONES

El uso de propóleos mexicanos puede ser una alternativa terapéutica en el tratamiento de la estomatitis protésica, sin embargo es necesario nuevos estudios para evaluar el rol de la prótesis con el resultado final ya que en el presente estudio prevaleció la estomatitis en portadores de prótesis flexibles.

14. CONFLICTOS DE INTERES

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Linda Gendreau, DDS, & Zvi G. Loewy, PhD. Epidemiology and Etiology of Denture Stomatitis. *Journal of Prosthodontics* 20 (2011) 251–260
2. Casaroto AR, Lara VS. Phytomedicines for Candida-associated denture stomatitis. *Fitoterapia*. 2010;81 (5):323-8.
3. Koch C, Burgers R, Hahnel S. Candida albicans adherence and proliferation on the surface of denture base materials. *Gerodontology*. 2013;30(4):309-13.
4. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Perez MG, Bagan JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014;6(5):e576-82.
5. Karakis D, Akay C, Oncul B, Rad AY, Dogan A. Effectiveness of disinfectants on the adherence of Candida albicans to denture base resins with different surface textures. *Journal of Oral Science*, Vol. 58, No. 3, 431-437, 2016
6. Evren BA, Uludamar A, Iseri U, Ozkan YK. The association between socioeconomic status, oral hygiene practice, denture stomatitis and oral status in elderly people living different residential homes. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2011;53(3):252-7.
7. Kraft-Bodi E, Jorgensen MR, Keller MK, Kragelund C, Twetman S. Effect of Probiotic Bacteria on Oral Candida in Frail Elderly. *Journal of dental research*. 2015;94(9 Suppl):181s-6s.
8. al. FCRJSGJVMDe. Síndrome de Sjögren. *Rev Soc Val Reuma*. 2007;2:23-40.
9. Newton AV. Denture sore mouth. *Br Dental J* 1962;112:357–360
10. Ponton J. [Microbiological diagnosis of mycoses]. *Revista iberoamericana de micología*. 2002;19(1):25-9.
11. Trujillo JAB. *Micología Médica Básica*. 4th ed. México: Mc Graw Hill. 2012 Pág. (321,333,335)
12. Laura Coronado-Castellote 1, Yolanda Jiménez-Soriano. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(5):e279-86.
13. Estrada-Barrazaa D, Dávalos Martíneza A, Flores-Padillab L, Mendoza-De Elias R, Sánchez-Vargasa LO. Comparación entre métodos convencionales,

- ChromAgar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de Candida en aislamientos clínicos. *Rev Iberoam Micol.* 2011;28(1):36–42.
14. L. Sumitra Devi, Megha Maheshwari. Speciation of Candida Species Isolated From Clinical Specimens by Using Chrom Agar and Conventional Methods. *International Journal of Scientific and Research Publications*, Volume 4, Issue 3, March 2014 2 ISSN 2250-3153
 15. Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarenes C. Factores de virulencia en Candida sp. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:12-27
 16. Quintero Mora ML, Lodoño Orozco A, Soto Zárata CI, García Tovar CG, Carrillo Miranda L, Peñieres Carrillo JG, Cruz Snánchez TA. Structural and genetic alterations of fungal cells caused by Mexican propolis. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. FORMATEX 2011*
 17. Baran I, Nalcaci R. Self-reported denture hygiene habits and oral tissue conditions of complete denture wearers. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 49 (2009) 237–241.
 18. 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.
 19. Sarah G. Whaley, Elizabeth L. Berkow, Jeffrey M. Rybak, Andrew T. Nishimoto, Katherine S. Barker, P. David Rogers. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Frontiers in Microbiology* January 2017 | Volume 7 | Article 2173
 20. Amanlou M, Beitollahi JM, Abdollahzadeh S, Tohidast-Ekrad Z. Miconazole gel compared with *Zataria multiflora* Boiss. gel in the treatment of denture stomatitis. *Phytotherapy research : PTR.* 2006;20(11):966-9.
 21. Santos VR, Gomes RT, de Mesquita RA, de Moura MD, Franca EC, de Aguiar EG, et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytotherapy research : PTR.* 2008;22(11):1544-7.

22. Ceschel GC, Maffei P, Sforzini A, Lombardi Borgia S, Yasin A, Ronchi C. In vitro permeation through porcine buccal mucosa of caffeic acid phenetyl ester (CAPE) from a topical mucoadhesive gel containing propolis. *Fitoterapia*. 2002;73 Suppl 1:S44-52.
23. 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.
24. Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother. Res*. 30: 894-905 (2016).
25. 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.
26. S VK. Propolis in dentistry and oral cancer management. *North American journal of medical sciences*. 2014;6(6):250-9.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Savickas A MD, Ramanauskiene K, Pavilionis A, Muselik J, Masteikova J, Chalupova Z. . Chemical composition and antimicrobial activity of Lithuanian and Czech propolis. . *BIOLOGIJA*. 2005;4:59-63.
31. 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

32. Hwu YJ, Lin FY. Effectiveness of propolis on oral health: a meta-analysis. *The journal of nursing research* : JNR. 2014;22(4):221-9.
33. Londoño Orozco A, Penieres Carrillo JG, García Tovar CG, Carrillo Miranda L, Quintero Mora ML, García Vázquez SE. et al. Estudio de la actividad antifúngica de un extracto de propóleo de la abeja *Apis mellifera* proveniente del estado de México. *Tecnología en Marcha*, Vol. 21-1, Enero-Marzo 2008, P. 49-55
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. Babatunde IR, Abdulbasit A, Oladayo MI, Olasile OI, Olamide FR, Gbolahan BW. Hepatoprotective and Pancreatoprotective Properties of the Ethanolic Extract of Nigerian Propolis. *Journal of intercultural ethnopharmacology*. 2015;4(2):102-8.
44. Alday E, Valencia D, Carreno AL, Picerno P, Piccinelli AL, Rastrelli L, et al. Apoptotic induction by pinobanksin and some of its ester derivatives from Sonoran propolis in a B-cell lymphoma cell line. *Chemico-biological interactions*. 2015;242:35-44.
45. R. K. Value-added products from beekeeping. In: Rome FaAOotUN, editor. *Agricultural Services Bulletin* 1996.
46. Tinoco Cabriales VC, Quesada Castillo JA, Maldonado Ramírez MA, Oliver Parra R, Luna Gojon BA. Muerte leucocitaria por toxicidad del propóleo. *Revista odontológica mexicana*. 2013;17:161-5.
47. Gardana C, Simonetti P. Evaluation of allergens in propolis by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry : RCM*. 2011;25(11):1675-82.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. Montero JC, Mori GG. Assessment of ion diffusion from a calcium hydroxide-propolis paste through dentin. *Brazilian oral research*. 2012;26(4):318-22.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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*. 2000;III:109-14.
57. 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.
58. 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.
59. Pina G, Lia E, Berreta A, Nascimento A, Torres E, Buszinski A, Campos T, Cohelo E, Martins V. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: A multicentric randomized trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2017, article ID 8971746, 9 pages.

-
- 60.** Amanlou M, Beitollahi JM, Abdollahzadeh S, Tohidast-Ekhrad Z. Miconazole Gel compared with *Zataria multiflora* Boiss. Gel in the Treatment of Denture Stomatitis. *Phytother. Res.* 20, 966–969 (2006)
- 61.** Gomaa OM, Gaweesh AS. Variation in adhesion and germ tube formation of oral *Candida* using Egyptian propolis. *Can. J. Microbiol.* 59: 197–203 (2013)
[dx.doi.org/10.1139/cjm-2012-0374](https://doi.org/10.1139/cjm-2012-0374)
- 62.** Garcia A, Ucar A, Ballester L. Eliminación de *Candida albicans* con extracto etanólico de propóleos comercial de *Apis mellifera* del estado de Mérida, en bases de prótesis parciales removibles. *Revista Odontológica de los Andes.* 2014;9:4-14.

ANEXOS

Anexo 1 (Cuestionario historia clínica).

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología Clínica de Medicina Bucal

Eficacia terapéutica del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica

Expediente PB _____

Nombre _____

Fecha de nacimiento: _____

Anexo Historia Clínica de Medicina Bucal

1.- Diagnóstico clínico de estomatitis protésica:

Grado	I	II	III
o			

2.- tratamiento	En	Si	Tiempo (semanas/días)	No

Nombre del Fármaco _____

Estado de salud del paciente

3.- Enfermedad sistémica	Si	No
Especificar		
Diabetes mellitus		
Síndrome de Sjögren		
Hipertensión		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso		
Cáncer		
Hipertiroidismo		
Hipotiroidismo		
Obesidad mórbida		
Anemia		
Depresión		

Otra

(Especificar) _____

Comentarios:

4.- Tratamiento farmacológico de base y nombre comercial:

Anticolinérgicos		
Antidepresivos		
Antimicóticos		
Antihipertensivos		
Tranquilizantes		
Antidiuréticos		
Antihistamínicos		
Narcóticos		
AINES		
Esteroides		

5.- Dosis de los fármacos de base:

6.- Radioterapia/quimioterapia:

7.- Paliativos :

8.- Alergias:

(Especificar tipo de alérgeno, frecuencia y características del cuadro alérgico))

Comentarios:

9.- Exámenes de laboratorio:

Especificar		Resultado
Química sanguínea		
Biometría hemática		
Hemoglobina glicosilada		
Glucosa		
Perfil hormonal		
Anticuerpos antinucleares		
Perfil hepático		
Perfil renal		
Perfil tiroideo		

Otro (especificar):

10.- Toxicomanías: (tabaco, cocaína, marihuana etc).

Preguntas relacionadas con la prótesis removible

11.- Tipo de prótesis:	Parcial	Total	Posee ambas
-------------------------------	---------	-------	-------------

12.- Diseño	Mucosoportada	Mucodentosoportada	Implantosoportada
--------------------	---------------	--------------------	-------------------

13.- Material	Acrílico	Metal /acrílico	Flexible	Híbrida
----------------------	----------	-----------------	----------	---------

14.- Tiempo de uso (meses, años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Más
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----

15.- Estado de la prótesis en función de la higiene (criterio del clínico)

Muy buena	Buena	Regular	Mala	Muy mala
-----------	-------	---------	------	----------

Higiene de la prótesis (veces por día)	0	1	2	3	Más de tres
--	---	---	---	---	-------------

16.- Estado de la prótesis (estabilidad y funcionalidad) criterio del clínico

Muy buena	Buena	Regular	Mala	Muy mala
-----------	-------	---------	------	----------

17.- Candidata a rebase o reparación parcial	Si	No
--	----	----

18.- ¿Acostumbra a dormir con la prótesis?	Si	No
--	----	----

20.- Veces por semana que lo acostumbra hacer	1	2	3	4	5	Más de 6
---	---	---	---	---	---	----------

19.- Higiene de la prótesis (veces por día)	1	2	3	Más de 6
---	---	---	---	----------

20.- Aditamentos higiénicos	Cepillo de dientes	Cepillo especial	Otro
-----------------------------	--------------------	------------------	------

21.- Solución dentífrico	Crema dental	Enjuague	Detergente	Otro
--------------------------	--------------	----------	------------	------

22.- ¿Realiza alguna técnica higiénica recomendada?	Si	No
---	----	----

23.- ¿La sumerge en una solución durante un periodo de tiempo?	No	Si
--	----	----

Nombre de la solución: _____

Hidratación de la mucosa

24.- Estado de hidratación de la mucosa referido por el paciente

Abundante	Siempre	Casi siempre	Nunca	Casi nunca
Normal	Siempre	Casi siempre	Nunca	Casi nunca
Resequedad	Siempre	Casi siempre	Nunca	Casi nunca

25.- Estado de hidratación de la mucosa (criterio del clínico)

Bien hidratada	Hidratada	Poco hidratada	Xerostomía
-----------------------	------------------	-----------------------	-------------------

26.- ¿Conoce usted las propiedades de los propóleos de las abejas?	Si	No
---	-----------	-----------

27.- ¿Conoce las ventajas del propóleos?	Si	No
---	-----------	-----------

Comentarios _____

Anexo 2. Instrumento de registro

Clínica de Medicina Bucal

Instrumento de medición Clave _____ Expediente _____

Nombre _____

Fecha de nacimiento _____ Sexo _____

Flujo salival:

Bajo	Normal	Alto	
------	--------	------	--

Fecha de inicio del tratamiento _____

Estomatitis protésica (escala Newton) registro basal:

Grado	II	III	Control fotográfico	Fecha
-------	----	-----	---------------------	-------

Estomatitis protésica (escala Newton) registró Intermedio:

Grado	I	II	III	Ausente	Control fotográfico	Fecha
-------	---	----	-----	---------	---------------------	-------

Estomatitis protésica (escala Newton) registró final:

Grado	I	II	III	Ausente	Control fotográfico	Fecha
-------	---	----	-----	---------	---------------------	-------

Procedimiento de cultivo de exudado bucal en CHROMagar Candida®.

Registro basal:

Presencia de colonias *Candida albicans*: colonias de color verde claro _____

Usencia de colonias de *Candida albicans* _____

Registro final:

Presencia de colonias *Candida albicans*: colonias de color verde claro _____

Usencia de colonias de *Candida albicans* _____

Efectos adversos _____

Comentarios _____

Anexo 3 (hoja de información al participante)

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología División de Estudios de Posgrado e Investigación

Clínica de Medicina Bucal

Hoja de Información y consentimiento Informado para participantes en el ensayo clínico del tratamiento de la estomatitis protésica con propóleos.

Hoja de información para el posible participante

Objetivo: Probar la eficacia de una sustancia natural (propóleos) como alternativa terapéutica en el tratamiento de la estomatitis protésica. Dicha sustancia ha sido sujeta de distintas investigaciones en el tratamiento de infecciones relacionadas con el agente causal y se pretende probar su eficacia en su padecimiento actual.

Método: Se utilizará la sustancia en solución/gel a una concentración idealmente probada para evitar su eficacia sin repercusiones ni efectos secundarios. El régimen terapéutico será similar al de los antimicóticos de uso común.

Beneficios: Al ser probada en otros países con resultados favorables, por una parte se resolverá su padecimiento actual y por otro contribuirá a promover su uso estandarizado el cual estará al alcance de pacientes ya que su costo será menor que el de los antimicóticos de uso común.

Riesgos: No han reportado hasta el momento riesgos del uso de los propóleos en la mucosa bucal así como en padecimientos como infecciones vaginal, diabetes, problemas gastrointestinales etc.

Acontecimientos adversos. Como toda sustancia sintética y natural cada sujeto puede desarrollar reacciones a los mismos.

Confidencialidad: Los datos obtenidos para dicho estudio son confidenciales y quedarán en resguardo de la institución.

El Investigador es responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.

CD. Especialista en Patología Bucal Emiliano Jurado Castañeda

Estudiante de Maestría en el Campo de Ciencias Odontológicas Clínicas FO UNAM.

Tel. 55-51-99-84-37

Anexo 4 (hoja de consentimiento informado)

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología División de Estudios de Posgrado e Investigación

Clínica de Medicina Bucal

Hoja de Información y consentimiento Informado para participantes en el ensayo clínico del tratamiento de la estomatitis protésica con propóleos.

Título del ensayo: Eficacia de los propóleos de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica.

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Firma del participante

Fecha:

Anexo 5 (hoja de instrucciones posológicas)

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología UNAM

Eficacia terapéutica del propóleo mexicano de *Apis mellifera* en el tratamiento de la estomatitis protésica

Instrucciones de medidas higiénicas de las prótesis dentales y administración del medicamento.

Muchas gracias por ser parte de este proyecto de investigación, a continuación se indican las medidas higiénicas y posológicas que debe de llevar a cabo subsecuentemente.

Deberá realizar el siguiente procedimiento diariamente de forma rutinaria.

1. Con un cepillo dental de cerdas duras y con pasta dentífrica de su elección, cepillar durante dos minutos toda la superficie interna de su prótesis después de cada alimento.
2. Retirar la prótesis antes de dormir.
3. Sumergir la prótesis en agua durante las horas de sueño.
4. Aplicar el gel antimicótico en la superficie de la prótesis y colocarla en boca como habitualmente lo hace durante 10 minutos durante los días indicados en su receta.
5. Retirar y enjuagar la prótesis con abundante agua
6. Realizar el procedimiento anterior tres veces al día después de asear su prótesis.
7. Tomar nota de cualquier eventual reacción



●
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ITINERARIO DE APLICACIÓN DEL GEL ANTIMICÓTICO

Hora de aplicación	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
9:00 am							
1:00 pm							
5:00 pm							
9:00 pm							

Hora de aplicación	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13	Día 14
9:00 am							
1:00 pm							
5:00 pm							
9:00 pm							

Favor de marcar con una paloma el cumplimiento de la aplicación durante los 14 días de tratamiento



Anexo 7 (aprobación del comité de ética de la FO UNAM)



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

CIE/02/10/06/2016

ASUNTO: EFICACIA DE LOS PROPÓLEOS MEXICANOS DE APIS MALLIFERA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTOMATITIS PROTÉSICA. Presentado por el Dr. Javier Portilla Robertson

Dr. Javier Portilla Robertson

Este Comité de Investigación y Ética, reunido el día el día 10 de junio de 2016 a las 13:00 horas, en la Segunda Sesión que efectúa el CIE en el año 2016 en la sala de juntas de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología y estando presentes los siguientes miembros del CIE: Mtro. Carlos Hernández Hernández, Dr. Juan pablo Méndez, Dr. Javier Portilla Robertson, Dra. Elba Leyva Huerta h Dr. Higinio Arzate.

Una vez que este Comité de Ética llevó a cabo la evaluación de dicho protocolo determinó que:

HA SIDO APROBADO Y SE OTORGA EL AVAL PARA REALIZARSE Ya que este proyecto cuenta con las cartas de consentimiento e información a los pacientes, así como las características del proyecto indican que este no es invasivo.

Atentamente

Dr. Higinio Arzate

Presidente

En La Ciudad de México el día 10 de Junio de 2016.

Anexo 10^b (costo del estudio)



Calle Holanda #19 Col. Mex 88
Naucalpan Edo. de Mexico
C.P. 53280
Tel. 53710120
01 800 0079484
www.quimibell.com
info@quimibell.com.mx

FACTURA No:
B 18508

Lugar y fecha de expedición:
Naucalpan de Juárez, Estado de Mexico
22/09/2015 12:20:03
Atención:
GENERAL

Facturado a:
Universidad Nacional Autónoma de México

Av Universidad 3000
Universidad Nacional Autónoma de México CU, Coyoacán
Distrito Federal
C.P. 04510
Tel.
Mexico
RFC: UNA2907227Y5

Entregar en:

C.P.

Pedido del cliente:
Número de Proveedor: N103005

Método de pago: No identificado		Num cuenta de pago: No identificado		Condiciones de pago: Pago a 45 días	
Cantidad	Unidad	Descripción	Valor uni.	Importe	
1.00	PIEZA	CA222 CHROMagar Candida Para preparar 5 litros Lote/Serie/Pedimento: 592 : 1.00 PIEZA	8900.00	8,900.00	
1.00	PAQ	R-134 Hilo de plastico esterilpaquet de 3 pieza Paq/100	300.00	300.00	
1.00	PIEZA	BD-210950 AGAR DEXTROSA SABOURAUD 500 g Lote/Serie/Pedimento: ND : 1.00 PIEZA	1126.02	1,126.02	
1.00	PIEZA	D443P Candida albicans ATCC 10231 KWIK-STIKMca. Microbiologia Lote/Serie/Pedimento: ND : 1.00 PIEZA Lote/Serie/Pedimento: 592. Lote/Serie/Pedimento: ND.	940.00	940.00	
			Subtotal:	11,266.02	
			IVA 16%:	1,002.09	
Importe con letra: Trece Mil Sesenta y Nueve Pesos 51/100 M.N.			TOTAL:	13,069.51	



FOLIO SAT
9991DAMA-AC27-42A-1-8827-010684264921
Fecha de emisión: 22/09/2015 12:20:03
Fecha de certificación: 22/09/2015 12:25:13
Certificado emisor: 0000180000030402590
Certificado SAT: 0000180000030495475
Regimen General de Ley Personas Morales

Cadena original del complemento de certificación digital del SAT:
El complemento de certificación digital del SAT es un documento electrónico que se genera automáticamente al momento de emitir un comprobante fiscal digital por internet (CFDI) y que contiene la información necesaria para validar la autenticidad del comprobante fiscal digital por internet (CFDI) emitido.
Sello digital del Emisor:
Sello digital del SAT:
El sello digital del SAT es un documento electrónico que se genera automáticamente al momento de emitir un comprobante fiscal digital por internet (CFDI) y que contiene la información necesaria para validar la autenticidad del comprobante fiscal digital por internet (CFDI) emitido.

Este documento es una representación impresa de un CFDI

*** PAGO EN UNA SOLA EXHIBICIÓN ***

