

Evaluación del efecto cicatrizante de la miel con propóleos en quemaduras

Autores: Dámarys Suárez Gómez¹, Gregorio Martínez Sánchez², Daynee Horta Fernández².

¹*Estación Experimental Apícola.*

²*Instituto de Farmacia y Alimentos.*

RESUMEN

La evaluación del efecto cicatrizante se llevó a cabo en cobayos albinos unisexo. Se formaron 4 grupos de 5 animales cada uno para la posterior aplicación, de forma independiente, de los siguientes tratamientos: alcohol al 70% como control negativo, miel, extracto de propóleos y miel con propóleos, respectivamente, una vez inducida la quemadura.

Diariamente se midieron los parámetros: peso corporal, diámetro de la lesión y observación macroscópica de las áreas lesionadas. A los 28 días se determinó actividad de la enzima Fosfolipasa A₂, recuento de glóbulos rojos y conteo diferencial de leucocitos. Se realizó el corte de las zonas regeneradas para la posterior observación histológica con vistas a establecer la calidad del tejido. Los resultados obtenidos arrojaron que la miel con propóleos ejerce un efecto positivo superior respecto al resto de los grupos, aunque no se evidencian diferencias significativas entre la mezcla y el propóleos. No se establecieron diferencias en cuanto a la calidad del tejido regenerado para ninguno de los casos.

INTRODUCCION

Las consecuencias sociales y económicas de las quemaduras a nivel mundial, continúan siendo un serio problema en la etapa actual. La mortalidad de pacientes en estos casos depende de la profundidad y extensión de estas lesiones térmicas que son producidas por diferentes agentes como el calor en sus diversas formas, el frío, sustancias químicas y las radiaciones. Cuando las quemaduras son profundas y extensas, estos daños son seguidos generalmente por reacciones sistémicas conocidas como el Síndrome del Quemado (Schmidt y Miller, 1988).

En los pacientes quemados, la sepsis es considerada como la complicación más frecuente y a menudo con desenlace fatal. La eficacia de las defensas del organismo contra la infección es seriamente afectada en los sujetos con lesiones térmicas severas donde estas anomalías, desde el punto de vista clínico, adquieren la forma de complicaciones sépticas como un resultado de la inmunosupresión en la cual están involucrados tanto el sistema celular como el humoral (León, 1992).

La necesidad de dar una solución farmacoterapéutica eficaz y segura al Síndrome del Quemado ha condicionado el desarrollo de las investigaciones dirigidas a acelerar los procesos de cicatrización de las quemaduras infectadas, así como establecer la eficacia de ciertos productos al permitir la regeneración del tejido con la mayor calidad posible. Nuevos productos han sido ensayados al respecto.

La comprobación farmacológica de las propiedades atribuidas al propóleos: antibióticas, antiviral, inhibitoria del crecimiento tumoral (Rao, 1992), antiinflamatoria (Frankel, 1993), potente agente antitumoral, modulante antigénico e inductor de la diferenciación celular (Guarini, 1992), antioxidantes, analgésicas, epitelizantes, hemostático local, entre otras (Cueto, 1990) es de gran importancia porque forma parte del aval preclínico del producto con vistas a su registro como medicamento oficial.

Por otro lado, la miel, por su contenido de nutrientes (vitaminas, aminoácidos, hormonas, etc.) y sus propiedades físicas, constituye el vehículo idóneo del propóleo para el tratamiento de las quemaduras.

Teniendo en cuenta los elementos antes expuestos, constituyen objetivos del presente trabajo, los siguientes:

Objetivos generales:

- Conocer si la miel con propóleo acelera la cicatrización de las quemaduras y establecer la calidad del tejido regenerado.

Objetivos específicos:

- Conocer la evolución de la cicatrización de las quemaduras tratadas y no tratadas con la sustancia en ensayo.
- Realizar las observaciones histológicas que permitan establecer la calidad del tejido regenerado tras la aplicación del medicamento a ensayar.

MATERIALES Y METODOS

Procedimiento general.

La evaluación se realizó en cobayos albinos unisexo, cuyo peso osciló entre los 350 y 450 gramos. Se mantuvieron durante 7 días en el local donde se realizó el ensayo, a una temperatura de 20 ± 2 °C y una humedad relativa de 50 ± 5 %, con libre acceso al agua y los alimentos (pienso del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio CENPALAB) y un ciclo de luz-oscuridad de 12 x 12 horas.

Los animales se encontraban distribuidos en grupos de 5, con recambio diario de lecho, agua y alimentos, los cuales se irradiaban con luz ultravioleta 12 horas antes de ser utilizados.

Se depilaron dos zonas dorsales de 3 x 4 cm 24 horas antes de ser inducida la quemadura. La lesión fue provocada con un disco de cobre, cuyo diámetro era de 1.42 cm y un área de 1.62 cm², calentado a 100 °C, con control de temperatura, colocado durante 15 segundos sobre la zona depilada, ejerciendo la presión suficiente como para necrosar al nivel de la dermis.

Los tratamientos correspondientes a cada grupo fueron los siguientes:

Grupo I: Control. Tratado con alcohol al 70%).

Grupo II: Tratado con miel.

Grupo III: Tratado con extracto de propóleo al 5% de sólidos solubles, el alcohol empleado para la preparación del mismo fue al 70%.

Grupo IV: Tratado con la miel con propóleo, utilizando para ello un 5% del extracto de propóleo.

Se aplicó diariamente una dosis de 0.25 ml de las sustancias en ensayo sobre cada área lesionada durante 28 días. Las observaciones realizadas diariamente fueron: peso del animal, diámetro de la lesión, observación macroscópica de la zona lesionada y la aparición de signos tóxicos.

Medición de las lesiones y registro del peso corporal.

Se midieron, diariamente, dos diámetros para cada lesión con un pie de rey, permitiendo ello calcular el área, modificando la fórmula del área para una elipse, ($A = \pi/4 \times d_1 \times d_2$). En cada animal eran dos las zonas lesionadas, por tanto, se calculó el área promedio para cada animal y por grupo. Analizando posteriormente su comportamiento en el tiempo.

Se pesaron los animales en una balanza técnica con una precisión de 1 gramo. Calculando las diferencias de peso diarias y los balances de pesos semanales. Con dichos datos se calcularon las rectas de balance de peso versus tiempo y se analizó el comportamiento entre grupos.

Una vez cicatrizados los animales, se les tomaron muestras de sangre para realizar determinaciones hematológicas y de Fosfolipasa A₂. Posteriormente se realizaron los cortes de los tejidos de la zona regenerada para hacer el estudio histopatológico correspondiente, para lo cual se sometieron a eutanasia.

Recuento de glóbulos rojos.

Este método se basa en el conteo en cámara de Neubauer de una dilución de sangre total, según PNT/TEC/0317.

Conteo diferencial de leucocitos.

El método se fundamenta en la determinación de los porcentajes relativos de los diferentes tipos de leucocitos al preparar un frotis y hacer la tinción con Giemsa, como lo refiere el PNT/TEC/0312.

Los datos hematológicos obtenidos fueron procesados estadísticamente utilizando un test no paramétrico (Kruskal-Wallis) y un test de comparación múltiple del paquete de programas PRIMER.

Determinación de Fosfolipasa A₂.

La determinación se realizó por una técnica espectrofotométrica al medir los cambios de absorbancia en la solución sustrato, la cual contiene un indicador y lecitina de huevo en forma de micelas mixtas como sustrato (PNT/TEC/0313).

Estudio histopatológico.

Para la realización de dicho estudio se sometieron a eutanasia los animales. Se procedió a la toma de muestras de la zona donde se realizó la quemadura; las mismas se colocaron en formol buferado al 10 % para su fijación durante 24 horas. Luego fueron procesadas en el procesador automático SAKURA, incluidas en parafina y cortadas con el micrótopo horizontal, coloreadas con hematoxilina-eosina y observadas al microscopio óptico.

RESULTADOS Y DISCUSION

Resultados de la valoración macroscópica de la evolución de la lesión.

El edema es una secuela inevitable de las quemaduras. Los dos factores fundamentales implicados en su producción son la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad de los capilares a las proteínas. Ambos son resultados directos de la lesión capilar producida por el calor. Un tercer factor se refiere a los cambios de permeabilidad de las células hísticas en el área quemada y alrededor de ellas; dichas modificaciones pueden permitir un intercambio anormal de agua y electrolitos entre las células y el líquido intersticial (Del Sol, 1990).

Tabla 1. Resultados de las observaciones macroscópicas de la lesión.

Edema							
Grupo	Tiempo (días)						
	1	2	3	4	5	6	
I (Alcohol)	0	60	10	0	0	0	
II (Miel)	0	50	0	10	20	10	
III (Propóleos)	0	40	10	10	0	0	
IV (Miel con propóleos)	0	80	20	10	0	0	

Eliminación de la costra							
Grupo	Tiempo (horas)						Total
	1	2	3	5	6	10	
I (Alcohol)	0	20	10	0	10	0	40
II (Miel)	0	60	0	0	10	20	90
III (Propóleos)	0	0	0	0	0	0	0
IV (Miel con propóleos)	0	70	0	20	0	0	90

Eritema						
Grupo	Tiempo (días)					
	1	2	3	4	5	6
I (Alcohol)	0	40	0	0	0	0
II (Miel)	0	60	0	0	0	0
III (Propóleos)	0	10	0	0	0	0
IV (Miel con propóleos)	0	40	0	0	0	0

Exudación de líquido						
Grupo	Tiempo (días)					
	1	2	3	4	5	6
I (Alcohol)	100	100	0	0	0	0
II (Miel)	100	80	0	0	0	0
III (Propóleos)	100	80	0	0	0	0
IV (Miel con propóleos)	100	80	0	20	20	0

Leyenda:

- Los valores representan el porcentaje de aparición del fenómeno en un total de áreas lesionadas.
- Para los días no señalados (1-28) los porcentajes tomaron el valor cero.

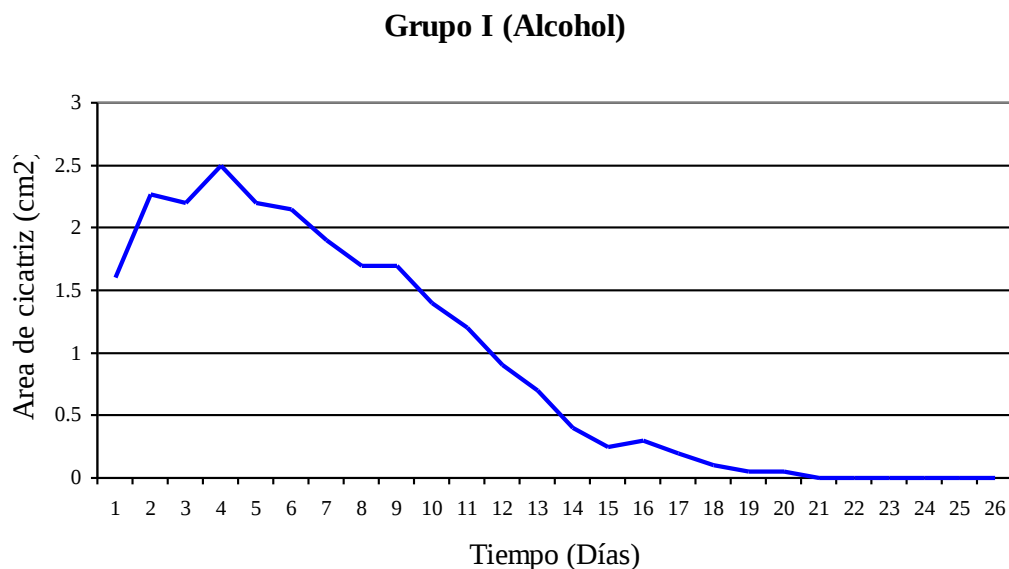
La etapa posterior a la lesión térmica se caracteriza por una permeabilidad anormal y exudación masiva a través de la zona lesionada (Fernández, 1990), lo cual trae como consecuencia diferentes trastornos. Atendiendo a los resultados del presente trabajo mostrados en la Tabla 1, en general, la presencia de edema y eritema en las zonas lesionadas es más severa en el grupo II, mientras que la exudación de líquido se prolonga un tiempo mayor en los animales del grupo IV.

Por otra parte, es conocida la conveniencia de la eliminación de la costra, debido a que esto facilita el crecimiento del tejido y ayuda a impedir infecciones oportunistas. Además, en pacientes con lesiones térmicas severas donde el tejido dañado ocupa grandes áreas, la limpieza de las zonas afectadas y la eliminación de la costra es dificultosa y, en ocasiones, se requiere tratar al paciente con anestésicos. De acuerdo a los resultados (Tabla 1) vemos que en los grupos II y IV la eliminación de la costra ocurre en un 90 % contra un 40 % para el grupo I y un 0 % para el tratado con tintura de propóleos. Lo anterior nos indica que los tratamientos en los que se incluye la miel, se favorece notablemente la eliminación de la costra con respecto al resto de los tratamientos.

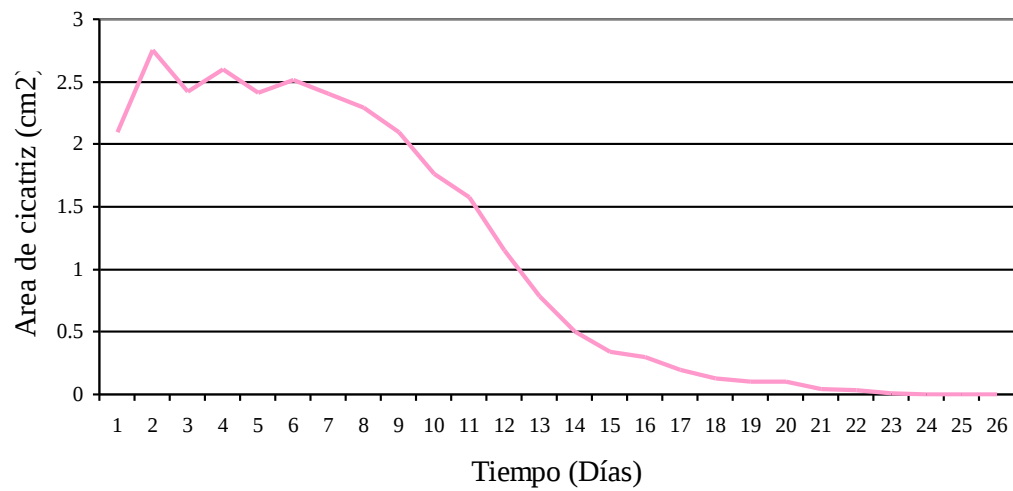
Análisis de las variaciones del diámetro de las lesiones en el tiempo.

Las figuras 1 (a, b, c, d) muestran la cinética de la evolución de las áreas quemadas (área promedio) en el tiempo para los diferentes tratamientos. De forma general, podemos apreciar que en los días iniciales la tendencia es al incremento de las áreas de la lesión hasta alcanzar un máximo a partir del cual comienza la reducción de las mismas.

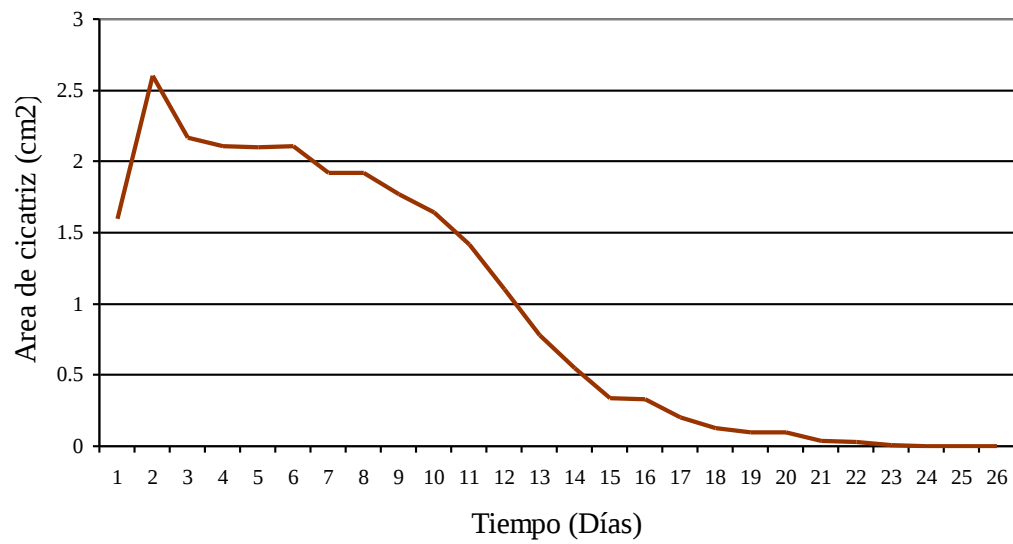
Fig. 1. Curva de cicatrización.



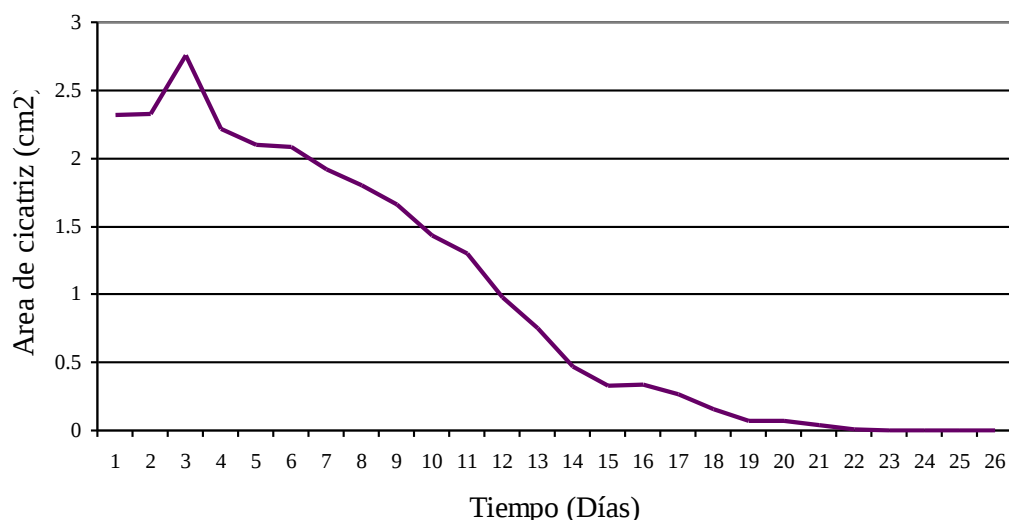
Grupo II (Miel)



Grupo III (Propóleos)



Grupo IV (Miel con Propóleos)



La Tabla II muestra diferentes parámetros que nos permiten evaluar con mejor claridad el efecto de los tratamientos. El incremento máximo de la ampliación de la lesión (Imáx), el tiempo en que se alcanza (Tmáx), los coeficientes de correlación lineal y las ecuaciones de las rectas de cicatrización (tomando los puntos desde el pico máximo hasta el tiempo donde el valor de crecimiento) fue cero.

Tabla 2. Parámetros que caracterizan la cinética de cicatrización.

Tratamiento	Imáx Area (cm ²)	Tmáx de evolución hacia el incremento (días)	Y= A+Bx		
			Y: tiempo (días)	X: Area (cm ²)	
			r	A	B
I (Alcohol)	1.103	4	-0.95	19	-6.65
II (Miel)	1.166	4	-0.93	20	-6.20
III (Propóleos)	1.020	2	-0.96	20	-7.07
IV (Miel con propóleos)	1.143	3	-0.96	19	-6.45

Leyenda:

- Imáx: Incremento máximo del área de la lesión.
 - Tmáx: Tiempo durante el cual la evolución tiende al incremento.
- Estos son valores promedio de 10 determinaciones.

Si se analiza el conjunto de parámetros Imáx y Tmáx, se puede apreciar que las condiciones más favorables corresponden al grupo III donde existe un valor de incremento del área de la lesión menor y adicionalmente esto ocurre en los dos primeros días (Tmáx), esto se debe probablemente a las propiedades germicidas y antioxidantes del propóleos que facilitan la asepsia e inhibición de los procesos oxidativos que ocurren en la zona donde el tejido se ha necrosado. El efecto antibiótico del propóleos, probado en numerosos gérmenes patógenos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus viridans*, *S. Haemoliticus*, *Proteus vulgaris*, etc.) que en algunos casos ha superado el nivel de actividad de algunos antibióticos como son la penicilina, tetraciclina y ampicilina (Alexandrov, Danilov, 1975),

sus evidentes actividades antifúngicas, especialmente con respecto a los dermatófitos (Bolshakova, 1975), su acción anestésica local (Tsakoff, 1975), de estímulo de los macrófagos tisulares (Alexandrov, Danilov, 1975), de estímulo de las inmunorreacciones no específicas (Valescu, Marin, 1975), de estímulo de la epitelización de las llagas (Suita y cols., 1975; Apietroaiei, Iliescu, 1975) y el contenido de microelementos y vitaminas del propóleo (por el importante lugar que ocupa la vitaminoterapia en el tratamiento de las quemaduras), son aspectos a tener en cuenta a la hora de justificar la rapidez con que actúa el producto sobre las áreas lesionadas y el menor valor en el incremento del área de la lesión.

Para el análisis de la segunda etapa del proceso, o sea, desde el momento en que las áreas alcanzan su máximo hasta que se hacen cero, se han calculado las ecuaciones de las rectas de correlación área contra tiempo. Como puede apreciarse en la Tabla 2 todos los coeficientes de correlación son mayores de 0.93. El intercepto A nos indica el tiempo estimado de cicatrización cuando el área es cero, este corresponde a 19 días para los grupos I y IV y 20 días para el II y el III; mientras que la pendiente B representa la velocidad de este proceso. En este caso el proceso pierde velocidad en el orden III>I>IV>II.

Análisis de las variaciones del peso corporal durante la experiencia.

Bajo condiciones estables del entorno (alimentos, fotoperíodo, humedad, temperatura, etc.) los animales tienden a estabilizar o incrementar su peso corporal en dependencia de su edad. Bajo condiciones estresantes o patológicas la oscilación de este parámetro es indicativa de las modificaciones que tienen lugar en el estatus del animal (Fernández, 1990).

Es conocido, además, que la regeneración del tejido que se desencadena como respuesta a una quemadura, genera un estrés metabólico en los seres vivos; es por ello que se sigue el parámetro peso corporal en esta experiencia. Como ya se ha explicado, los animales se pesaron diariamente durante el tiempo de tratamiento (28 días), calculando los pesos promedios diarios por grupo y, posteriormente, las diferencias de peso de un día a otro. La sumatoria acumulativa de estas diferencias se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Sumatoria acumulativa de las diferencias de peso para los tratamientos.

Grupo	Diferencias de Peso hasta el día de tratamiento (Acumulado)				r	A	B
	7	14	21	28			
I (Alcohol)	28.40	47.40	91.20	134.60	0.98	-15.20	5.17
II (Miel)	13.40	25.90	54.10	93.50	0.97	-20.40	3.83
III (Propóleos)	30.40	40.40	76.00	113.60	0.97	-6.20	4.07
IV (Miel con propóleos)	43.01	43.01	102.81	137.61	0.94	-4.29	4.90

Leyenda:

r: coeficiente de correlación lineal.

A y B: Intercepto y pendiente, respectivamente, de la recta $Y=A+Bx$, donde:

x: tiempo de tratamiento

Y: diferencia de peso.

Análisis de las variaciones hematológicas y bioquímicas realizadas.

En cuanto al recuento de glóbulos rojos (Tabla 4), se puede observar que a pesar de no existir diferencias significativas entre los tratamientos los valores superiores corresponden a los grupos II y IV; los cuales tienen en común que en ambos se incluyen la miel. Por otra parte el valor inferior corresponde al grupo I. Es conocido que en procesos de este tipo ocurre destrucción de eritrocitos dentro de la piel dañada, además de los daños que pueden ocasionar a esta subpoblación celular las toxinas que se generan. Cabe señalar que en caso de quemaduras, la anemia generalmente es inadvertida debido a la hemoconcentración, de manera que las cifras elevadas del recuento globular y del hematocrito no resultan significativas en este sentido (Del Sol, 1990).

Tabla 4. Valores de Glóbulos rojos y Diferencial de Leucocitos.

Grupo	RBC (mill cel./mm ³)		Diferencial de Leucocitos (%)				
	Media	S.D.	L	N	M	E	B
	Valores de referencia (a)						
	5.35	-	52	47	1	1	0
I (Alcohol)	4.40	0	86	12	0	1	0
II (Miel)	5.70	1.22	75	23*	0	0	0
III (Propóleos)	5.44	1.44	91	8*	0	0	0
IV (Miel con propóleos)	5.73	1.24	80	18*	0	0	0

Leyenda:

(a): Referencia según IFFA CREDO 1990.

RBC: Glóbulos rojos

L: Linfocitos

N: Neutrófilos

M: Monocitos

E: Eosinófilos

B: Basófilos

**: Diferencias significativas $p < 0.05$*

Por otra parte, el conteo diferencial muestra que los grupos II y IV los porcentajes de neutrófilos se encuentran elevados (diferencias significativas). De acuerdo a diferentes trabajos realizados sobre la temática (Fernández, 1990) el incremento del número de neutrófilos en procesos de lesiones térmicas, tanto en estados sépticos como asépticos, tiende a incrementarse como respuesta al aumento de la actividad fagocítica necesaria para encapsular y destruir bacterias y tejido necrosado.

El acúmulo de leucocitos (principalmente neutrófilos y monocitos) es el rasgo más importante de la reacción inflamatoria que sigue a una quemadura. Los leucocitos sirven para englobar y degradar bacterias, complejos inmunes y restos de células necróticas, y sus enzimas lisosómicas contribuyen de otras maneras a la respuesta defensiva (Robbins y col., 2000).

En este caso ha coincidido que los grupos II y IV, los cuales tienen en común la presencia de la miel, se han obtenidos incrementos significativos en el número de los neutrófilos; mientras que en el grupo III (propóleos) ha ocurrido una disminución significativa en el número de estas células predominando los linfocitos; lo cual puede deberse probablemente a la actividad germicida “*per se*”, la cual disminuye la exposición del organismo a bacterias y otros gérmenes.

El análisis de las poblaciones linfocitarias no mostró diferencias significativas entre grupos. Las diferencias en cuanto al número de linfocitos y neutrófilos existentes entre los valores tomados como

referencia y los animales tratados, están relacionados probablemente a las diferencias entre los animales en las condiciones de IFFA CREDO y CENPALAB respectivamente.

Resultados de la Determinación de Fosfolipasa A₂.

La fosfolipasa A₂ es una enzima clave en la ruta del ácido araquidónico; como resultado de su actividad tiene lugar la síntesis de prostanoïdes, tromboxanos y leucotrienos, involucrados todos en procesos sépticos e infecciosos.

Los resultados obtenidos en los últimos 10 años indican que la Fosfolipasa A₂ está involucrada en la patogenia de muchas enfermedades. Se ha demostrado que los niveles de enzima circulante se encuentran elevados durante las infecciones, enfermedades inflamatorias, daños del tejido y afectaciones cerebrales, correlacionándose con la severidad, magnitud y la duración de estos desórdenes (Kramer y col., 1990).

Se han realizado diferentes estudios clínicos en humanos que demuestran la elevación de los niveles de fosfolipasa A₂ en estados sépticos y no sépticos asociados a lesiones térmicas severas (Fernández, 1990). En general, se ha demostrado que en pacientes no sépticos los niveles superan el valor normal y que esta diferencia se hace aún mayor en los pacientes sépticos.

Los resultados de la medición de este parámetro, obtenidos en el presente estudio, se reflejan en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de la determinación de Fosfolipasa A₂ en los animales de los diferentes tratamientos.

Grupo	Fosfolipasa A ₂ (Valor medio)	U/L/min. S.D.
I (Alcohol)	3272	323
II (Miel)	3463	358
III (Propóleos)	3596	362
IV (Miel con propóleos)	3708	375

Leyenda:

Valores promedio de 5 determinaciones

No existen diferencias significativas entre los grupos ($p < 0.05$)

Como puede apreciarse no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos, no obstante, los valores tienden a ser mayores en los grupos III y IV.

El hecho de que no se encontraran diferencias significativas puede estar relacionado con las condiciones de asepsia en la que se desarrollo la experiencia las cuales evitaron la infección de las lesiones. Por otra parte estos niveles son superiores a los basales de esta enzima (1881.1 ± 243.6 U/L/min.) debido a que la misma se activa en procesos de esta naturaleza como consecuencia de la activación de los procesos oxidativos que se desencadenan en respuesta de la lesión térmica.

Resultados del estudio histopatológico.

En la evaluación histopatológica de las muestras de tejidos, tomadas de las zonas cicatrizadas para los diferentes tratamientos, se observó gran similitud e iguales características histopatológicas desde el punto de vista cualitativo; no observándose diferencias significativas entre los grupos.

Las características generales encontradas son las siguientes: ausencia total de costra con epitelización completa de la epidermis la cual muestra moderado engrosamiento por acantosis y, en casos aislados, presencia de quistes epidermoides. La dermis se encuentra engrosada focalmente por tejido de granulación adulto y con ausencia total de órganos anexos (folículos y glándulas sebáceas). No se observan elementos celulares ni reacción vascular propias de una inflamación por contaminación de la herida.

Los resultados aportados por el estudio histopatológico evidencian que no existen diferencias significativas en cuanto a la calidad del tejido regenerado para los diferentes tratamientos, por lo cual la efectividad de los mismos tendría que ser valorada tomando en cuenta el resto de los parámetros analizados con anterioridad.

Valoración general de los resultados alcanzados.

En la tabla VI se reflejan todos los indicadores para cada tratamiento utilizando una escala de valores arbitrarios (entre I y IV) para ordenar los mismos, asignando el número mayor aquel grupo donde el efecto del parámetro medido fuera más indicativo de un efecto terapéutico positivo. Se adicionan los parámetros irritación y potencial germicida teniendo en cuenta que las preparaciones alcohólicas al deshidratar la piel provocan sensación de dolor y en el conocimiento de la actividad germicida de cada una de las sustancias en ensayo.

Así mismo, se realizó la suma ponderada de los parámetros analizados, en la cual a las variables Eliminación de la costra, Irritación y Potencial germicida se le asignó un peso mayor. Sobre la base que en los pacientes quemados (donde las zonas lesionadas ocupan un alto porcentaje del área corporal) se hace dificultoso la eliminación de la costra seca que tienden a formar las sustancias ensayadas hasta el momento (tal es el caso del propóleo), se valora ésta como la variable relativa mayor ya que la presencia de miel, en este caso, en la mezcla favorece la formación de una costra mucho más suave y fácil de eliminar que en el resto de los tratamientos siendo en estos últimos necesaria la aplicación de anestésicos para favorecer dicho proceso. Ello resultaría menos traumático para el paciente, disminuiría el número de complicaciones fisiológicas y ahorraría el uso de dichos medicamentos. Un orden de importancia menor, inmediato a la eliminación de la costra, lo tienen las variables Irritación y Potencial germicida, por lo significativo que resulta el hecho de que las preparaciones alcohólicas causan molestias al deshidratar la piel y teniendo en cuenta la actividad antimicrobiana y antibiótica de las sustancias estudiadas. El resto de los parámetros observados se corresponden con un nivel de prioridad menor.

Tabla 6. Valoración general de los resultados.

Parámetro			Grupo			
			I	II	III	IV
Histología			1	1	1	1
Peso		Velocidad del incremento	3	1	2	3
		Pérdida en fase aguda	2	1	3	4
Hematología		N	2	4	1	3
		L	1	1	1	1
		RBC	1	3	2	4
Fosfolipasa A ₂			1	1	1	1
Edema			4	1	3	2
Eritema			2	1	3	2
Lesión		Imáx	3	1	4	2
		Tmáx	2	2	4	3
		A	4	3	3	4
		B	3	1	4	2
		Tiempo agudo	1	3	3	2
		Altura del pico	3	1	4	2
Eliminación de la costra			9	12	6	12
Total			41	37	45	48
Irritación			2	8	4	6
Potencial Germicida			4	4	8	6
Total			47	49	57	60

Si se observan los acumulados por grupos se puede ver que los tratamientos IV y III registran los valores mayores 60 y 57 respectivamente. Por otra parte si se tiene en cuenta la aplicación del tratamiento III sobre el tipo de lesión que se analiza, este presenta algunas desventajas que impiden su aplicación, como son el hecho de ser irritantes al contacto de la piel lesionada (por su contenido alcohólico) y el favorecer la cicatrización con costra seca. Sin embargo, el tratamiento IV que combina miel y propóleos posee un acumulado elevado y no tienen las dificultades antes mencionadas. No obstante, el hecho de que en los indicadores en los cuales para el grupo IV se alcanzan los valores relativos más bajos coincidan en su mayoría con valores relativos altos para el grupo III, hace pensar que un incremento del porcentaje de la tintura de propóleos en la mezcla con miel podría favorecer aún más el proceso de cicatrización, para lo cual se requerirá de un estudio dosis/efecto posterior.

CONCLUSIONES

1. El análisis del conjunto de observaciones realizadas mostró que los tratamientos más efectivos fueron el III (tintura de propóleos) y el IV (miel con propóleos); este último aventaja al anterior desde el punto de vista de que su aplicación no causa irritación y que facilita la eliminación de la costra.
2. El estudio histopatológico realizado no evidenció diferencias significativas entre los tratamientos, presentándose características similares en la histología de las áreas tratadas con los diferentes productos ensayados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alexandrov, I. S.; Danilov, L. N. (1975). Cualidades antimicrobianas del propóleos. Op. cit., ed. española, pág. 43
- Apietroatiei, N.; Iliescu, E. (1975). Formas farmacéuticas a base de propóleos. Utilización y resultados en dermatología y otras afecciones. Op. cit. ed. rumana, pág. 166.
- Bolshakova, V. F. (1975). Empleo del propóleos en dermatología. Op. cit., ed. española, pág. 134.
- Cueto, D. J. (1990). Los propóleos, sus aplicaciones en la medicina humana.
- Del Sol, A. (1981). Las quemaduras y sus diferentes aspectos.
- Fernández, F. (1990). Eficacia sistémica de diferentes formulaciones de quitina comparada con sulfadiazina de plata activada. T. de Diploma. Fac. de Farmacia y Alimentos.
- Frankel, K. et al. (1993). Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res.* Mar. 15; 53 (6): 1 255-61.
- Guarini, L. et al. (1992). Growth inhibition and modulation of antigenic phenotype in human melanoma and glioblastoma multiform cells by caffeic acid phenethyl ester. *Cell. Mol. Biol.* 38 (5): 513-527.
- Kramer, R. M.; Johansen, B. (1990). Characterization of a secreted phospholipase A₂ from human platelets. *Advances in prostaglandin, thromboxane and leucotriene research.* V. 20: 79.
- León, N. y col (1992). Fosfolipasemia y su significado en pacientes quemados. Trabajo de Diploma. IFAL. Universidad de la Habana.
- PNT/TEC/0312. (1993). Conteo diferencial de leucocitos. CIEB, IFAL. Universidad de la Habana.
- PNT/TEC/0313. (1993). Determinación de fosfolipasa A₂. CIEB, IFAL. Universidad de la Habana.
- PNT/TEC/0317. (1993). Conteo de glóbulos rojos. CIEB, IFAL. Universidad de la Habana.
- Rao, C. V. et al. (1992). Effect of caffeic acid esters on carcinogen induced mutagenicity and human colon adenocarcinoma cell growth. *Chem. Biol. Interact.* Nov. 16; 84 (3): 277-290.
- Robbins, S.; Cotran, R.; Kumar, V; Collins, T. (2000). Patología estructural y funcional. 6^{ta} edición. 1: 16-26. 8: 227-286.
- Schmidt, K. H. and Miller, A. (1988). Changes in the pattern of microsomal fatty acids in rat liver after thermal injury and therapeutic intervention. *Burns*, 14 (1): 25.
- Tsakoff, T. (1975). Estudio de las propiedades anestésicas locales del propóleos y el efecto de las mismas en operaciones en ovejas y perros. Op. cit., ed. española, pág. 59.
- Velescu, G.; Marim, M. (1975). Problemas en farmacología y farmacodinámica. Op. cit., ed. rumana, pág. 105.