

Propóleos en la infección por Giardia: evidencias disponibles.

Propolis in Giardia infection: available evidence.

Própolis na infecção por Giardia: evidências disponíveis.

Ángel A. Escobedo¹, Naisy N. Núñez², Germana I. Jiménez³, Ariel Mesa⁴, Alexey Vega⁵, Evelyn González⁶

RESUMEN

Se reconoce la aparición de fracasos en el tratamiento de primera línea de la giardiosis, una de las enfermedades parasitarias más extendidas a escala mundial. Hoy comienza a representar un gran desafío para los médicos, especialmente en los países endémicos. Esto requiere la introducción de nuevas intervenciones farmacológicas, pero el desarrollo de nuevos fármacos es un esfuerzo que requiere tiempo y dinero; en consecuencia, se necesitan estrategias alternativas. Se ha demostrado que los propóleos, sustancias resinosas producidas por las abejas a partir de plantas, también ejercen actividad anti-giardiosa. A continuación, se presenta una mini-investigación que resume los resultados sobre el tratamiento de casos clínicos humanos con propóleos, pasando por investigaciones *in vitro*, informes de series de casos hasta ensayos clínicos en humanos, destacando los beneficios y mencionando los posibles efectos adversos.

Palabras clave: Giardia, giardiosis, propóleos

ABSTRACT

The occurrence of treatment failures to first-line treatment for giardiasis, one of the most widespread although neglected parasitic disease, has long been recognised. Nowadays, it starts to represent a great challenge to clinicians, especially in endemic countries. This requires the introduction of new drug interventions, but the development of novel drugs is a time and money consuming effort with

- ¹ Especialista en 1^{er} y 2^{do} grados en Microbiología. Master en Epidemiología. Master en Periodismo. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba. ORCID ID: 0000-0002-6241-3340
- ² Especialista en 1^{er} grado Higiene y Epidemiología. Master en Epidemiología. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.
- ³ Licenciada en Enfermería. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.
- ⁴ Especialista en 1^{er} grado en Medicina general integral. Especialista en 1^{er} grado en Gastroenterología. Hospital Clínico-Quirúrgico "Freire Andrade". La Habana, Cuba.
- ⁵ Especialista en 1^{er} grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.
- ⁶ Especialista en Medicina Natural y Tradicional. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

Recibido: 7 de diciembre de 2021

Aceptado: 18 de febrero de 2022

Correspondencia:

escobedo@infomed.sld.cu
Jefe de Dpto. Epidemiología hospitalaria,
Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba

Este artículo debe citarse como:

Escobedo AA, Núñez NN, Jiménez GI, Mesa A, Vega A, González E. Propóleos en la infección por Giardia: evidencias disponibles. UO Medical Affairs. 2022;1(1):40-44.

most of the compounds never reaching the market. Consequently, alternative strategies are needed, especially for the treatment of giardiasis. Propolis, a resinous substance produced by bees from plants, has been shown to also exert anti-giardial activity. Here, we present a mini-research summarizing results on the treatment of human clinical cases with propolis, going through *in vitro* research, case report, and case series to human clinical trials, highlighting the benefits and mentioning possible adverse effects.

Key words: *Giardia*, giardiasis, propolis

RESUMO

É reconhecido o aparecimento de falhas no tratamento de primeira linha da giardíase, uma das doenças parasitárias mais difundidas em todo o mundo. Hoje começa a representar um grande desafio para os médicos, principalmente em países endêmicos. Isso requer a introdução de novas intervenções farmacológicas, mas o desenvolvimento de novos medicamentos é um empreendimento que consome tempo e dinheiro; conseqüentemente, estratégias alternativas são necessárias. A própolis, substância resinosa produzida pelas abelhas a partir de plantas, também demonstrou exercer atividade anti-giardíase. A seguir, é apresentada uma mini-investigação que resume os resultados no tratamento de casos clínicos humanos com própolis, passando por investigações *in vitro*, relatos de séries de casos para ensaios clínicos em humanos, destacando os benefícios e mencionando os possíveis efeitos adversos.

Palavras chave: *Giardia*, giardíase, própolis

Giardia lamblia (sin., *G. duodenalis*, *G. intestinalis*), el agente etiológico de la giardiosis humana, es un protozoo que infecta el intestino delgado y es capaz de presentarse de manera asintomática o dar lugar a una enfermedad variable que oscila desde una diarrea aguda o crónica leve hasta manifestaciones clínicas severas a escala global¹. Aunque ocasiona una enfermedad relativamente benigna, *Giardia* puede asociarse con una morbilidad significativa relacionada con su impacto a largo plazo,

incluido el síndrome del intestino irritable posinfeccioso, fatiga crónica y, en niños pequeños, retraso del crecimiento pondoestatural. Es por eso que, entre otras razones, diagnosticar y tratar las infecciones por *Giardia* puede tener un impacto significativo en la calidad de vida².

Durante años, los 5-nitroimidazoles (ej., metronidazol, tinidazol) han sido la terapia principal para la giardiosis. Sin embargo, además de los frecuentes efectos secundarios que pueden presentar estos fármacos³, en los últimos años, se está notificando un aumento en la incidencia de casos refractarios al tratamiento^{4,5}. En esos casos, repetir tratamiento con la misma droga, prescribir tratamientos por más tiempo o la combinación de drogas han sido las estrategias a emplear. A pesar de esto, algunos recomiendan terapéuticas con medicina natural y entre ella el uso de los propóleos, sustancias resinosas producidas por las abejas a partir de plantas. El presente trabajo revisa los datos publicados sobre las evidencias de este apifármaco en el tratamiento de la infección por *Giardia*.

Aspectos generales del propóleo

El propóleo es una sustancia resinosa producida por las abejas a partir de plantas. Esta sustancia natural se ha utilizado como medicina popular para tratar infecciones en muchas regiones del mundo desde la antigüedad⁶. Se han identificado más de 300 compuestos fitoquímicos en el propóleo, que pertenecen principalmente a las familias de compuestos de flavonoides, terpenos y ácidos fenólicos⁷. Se ha considerado que el propóleo es una fuente valiosa de compuestos que promueven la salud con propiedades antiinflamatorias y un amplio espectro de actividades biológicas⁸. La evidencia emergente sugiere que el propóleo puede ser un candidato en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal y la giardiosis debido a su potencial para modular el microbioma intestinal, las vías inflamatorias y la respuesta inmune⁸⁻¹¹.

Datos experimentales de estudios *in vitro* y en animales

Se espera que el propóleo tenga un efecto anti-giardioso a través de la inhibición del crecimiento del

parásito¹²⁻¹⁴ y en su adhesión¹³. Además, con el fin de identificar los componentes activos responsables de la actividad anti*giardiósica* del propóleo y sus mecanismos de acción, se realizó un estudio para caracterizar la actividad proteolítica de los productos excreción/secreción de los trofozoítos de *Giardia* tratados con propóleo. Los productos excreción/secreción se obtuvieron a partir de sobrenadantes de cultivo de trofozoítos expuestos a diversas concentraciones de propóleo y se probaron en electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio para los perfiles de proteínas y se evaluó la actividad de la proteasa. Los productos excreción/secreción en tratados y no tratados mostraron un patrón similar de proteínas e hidrólisis. No se observó inhibición de la actividad proteasa de los trofozoítos tratados con propóleo, cuyo patrón de hidrólisis fue similar al control¹⁵.

El efecto estacional de la actividad anti*giardiósica* del propóleos también ha sido estudiada y se ha observado que las estaciones tienen un efecto significativo sobre la actividad del propóleo anti-*G. lamblia in vitro*. El propóleo de verano mostró el mayor efecto inhibitorio sobre el crecimiento del trofozoito de *G. lamblia*, seguido del propóleo recolectado durante el invierno. Vale aclarar que la temporada no tuvo un efecto significativo sobre la composición química del propóleo.¹⁴

En ratones inmunocompetentes, previamente infectados por vía oral con trofozoítos de *G. lamblia* cultivados axénicamente, el propóleo mostró una disminución significativa en la intensidad de la infección, junto con un aumento significativo en el nivel sérico de IF-gamma y un aumento en la proporción de células T CD4+: CD8+. En el tratamiento, hubo una disminución muy significativa en el recuento de trofozoítos que la obtenida con metronidazol 6 días después de la infección, pero la eficacia fue casi similar después de 12 días. Los ratones tratados con propóleos solo mostraron una proporción inversa de linfocitos T CD4+: CD8+, un efecto potenciador inmunológico tan fuerte dio como resultado un aumento indeseable de la respuesta inflamatoria a nivel intestinal. La terapia combinada mostró una mayor eficacia en la reducción del recuento de parásitos que la obtenida por cada fármaco solo. Su uso combinado provocó un

equilibrio inmunológico como lo demuestra el perfil de linfocitos T que salvó la homeostasis intestinal y la arquitectura histológica¹⁶.

Resultados de series de casos clínicos/ ensayos clínicos en humanos

El efecto del propóleo sobre la giardiasis también se ha demostrado en estudios observacionales, aunque relativamente pequeños¹⁷, y pequeños ensayos clínicos aleatorizados¹⁸⁻²¹. En el primero, hecho en niños de 0 a 14 años de edad, se obtuvo un 64 % de eficacia y no se encontraron reacciones adversas¹⁷. En un segundo estudio, hecho en adultos, se puso tratamiento por intubación a pacientes que habían fallado con tratamientos convencionales; se obtuvo 86.4 % de eficacia²¹.

Igualmente, se han conducido ensayos clínicos aleatorizados y controlados en niños y adultos. En un primer estudio, se administró propóleo a diferentes concentraciones (10 % en niños y 20 o 30 % en adultos) durante 5 días y se comparó con el régimen de tinidazol de 5 días. La mejor tasa de curación (evaluada mediante el aspirado duodenal) la logró el grupo de pacientes adultos que tomaron propóleos al 30 % y no se informaron efectos secundarios¹⁸. En otro estudio, 256 niños infectados con *G. lamblia* fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento y se les administró sulfato de aminosidina durante 10 días, metronidazol durante 10 días o propóleos al 30 % durante 10 o 20 días. Las tasas de curación (evaluadas mediante el examen de 3 muestras fecales colectadas de cada niño, a los 7, 14 y 21 días después de la finalización del tratamiento) con propóleos fueron mejores en el grupo tratado con el esquema de propóleos durante 20 días (79.8 %), similar al de metronidazol (79.3 %). Aunque, el mejor resultado se encontró con sulfato de aminosidina (91.5 %)¹⁹. También se realizó un tercer estudio en niños, utilizando propóleos a diferentes dosis por 10 días²⁰. Estos resultados sugieren que la eficacia de propóleos puede ser comparable a la de los fármacos tradicionalmente usados en giardiasis, al tiempo que es segura y bien tolerada.

Conclusión

La importancia de la infección por *G. lamblia* como

problema de salud pública y la frecuencia de los fracasos del tratamiento dejan abierta la búsqueda de fármacos nuevos y más eficaces. El propóleo ha atraído la atención como posible agente anti-giardíaco, ya que muestra una buena actividad *in vitro* e *in vivo* contra la infección por *G. lamblia*. En conjunto, los datos disponibles hasta el momento son alentadores, especialmente por su perfil de eficacia y seguridad. El propóleo podría jugar un papel como opción terapéutica alternativa para los casos con giardiosis refractaria, solo o en combinación con otro fármaco anti-giardíaco. Sin embargo, el uso de propóleos en la giardiosis no está respaldado hasta que se pueda confirmar su beneficio en ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo más grandes que lo comparen con otros antimicrobianos, también en consideración de los aspectos de costo/beneficio.

REFERENCIAS

- ¹ **Adam A, Yoder S, Gould H, Hlavsa C, Gargano W.** Giardiasis outbreaks in the United States, 1971-2011. *Epidemiol Infect.* 2016;144(13):2790-2801.
- ² **Litleskare S, Rortveit G, Eide E, Emberland E, Hanevik K, Langeland N, et al.** Quality of life and its association with irritable bowel syndrome and fatigue ten years after giardiasis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(5):e13559.
- ³ **Pasupuleti V, Escobedo A, Deshpande A, Thota P, Roman Y, Hernandez V.** Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [Internet]. 2014 [citado 2021];8(3):e2733. Disponible en: <http://doi.10.1371/journal.pntd.0002733>. Referenciado en PubMed PMID:24625554.
- ⁴ **Nabarro E, Lever A, Armstrong M, Chiodini L.** Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008-2013. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 [citado 2021];21(8):791-796. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.cmi.2015.04.019>. Referenciado en PubMed PMID: 25975511.
- ⁵ **Escobedo AA, Almirall P, Chirino E, Pacheco F, Duque A, Ávila I.** Treatment of refractory paediatric giardiasis using secnidazole plus albendazole: a case series. *Infez Med.* 2018;26(4):379-384.
- ⁶ **Sforcin M.** Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother Res* [Internet]. 2016 [citado 2021];30(6):894-905. Disponible en: <http://doi.10.1002/ptr.5605>. Referenciado en PubMed PMID: 26988443.
- ⁷ **Huang S, Zhang P, Wang K, Li Q, Hu L.** Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules.* 2014;19:19610-19632.
- ⁸ **Franchin M, Almeida I, Goldoni J, Dias B, da Cunha G, Colón F, et al.** The use of Brazilian propolis for discovery and development of novel anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2018 [citado 2021];153:49-55. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.ejmech.2017.06.050>. Referenciado en PubMed PMID: 28755848.
- ⁹ **Al-Hariri M.** Immune's-boosting agent: immunomodulation potentials of propolis. *J Family Community Med* [Internet]. 2019 [citado 2021];26:57-60. Disponible en: http://doi.10.4103/jfcm.JFCM_46_18. Referenciado en PubMed PMID: 30697106.
- ¹⁰ **Franchin M, Almeida I, Goldoni J, Dias B, da Cunha G, Colón F, et al.** The use of Brazilian propolis for discovery and development of novel anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2018 [citado 2021];153:49-55.
- ¹¹ **Xue M, Liu Y, Xu H, Zhou Z, Ma Y, Sun T, et al.** Propolis modulates the gut microbiota and improves the intestinal mucosal barrier function in diabetic rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019 [citado 2021];118:109393. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.biopha.2019.109393>. Referenciado en PubMed PMID: 31545258.
- ¹² **Torres D, Hollands I, Palacios E.** Efecto de un extracto alcohólico de propóleos sobre el crecimiento de *Giardia lamblia* *in vitro*. *Rev Cubana Cienc Vet* [Internet]. 1990 [citado 2021];21(1):15-19. Disponible en: [v. 1 | núm. 1 | octubre 2021-marzo 2022 | <http://uomedicalaffairs.olmeca.edu.mx>](http://bi-</div><div data-bbox=)

- blat.unam.mx/es/revista/revista-cubana-de-ciencias-veterinarias.
- ¹³ **Freitas F, Shinohara L, Sforcin M, Guimarães S.** In vitro effects of propolis on *Giardia duodenalis* trophozoites. *Phytomedicine* [Internet]. 2006 [citado 2021];13(3):170-175. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.phymed.2004.07.008>. Referenciado en PubMed PMID: 16428024.
- ¹⁴ **Alday S, Diaz G, Rascon L, Quintero J, Alday E, Robles R, et al.** Sonoran propolis and some of its chemical constituents inhibit in vitro growth of *Giardia lamblia* trophozoites. *Planta Med* [Internet]. 2015 [citado 2021];81(9):742-747. Disponible en: <http://doi.10.1055/s-0035-1545982>. Referenciado en PubMed PMID: 26008200.
- ¹⁵ **David B, de Carvalho B, Oliveira M, Coradi T, Sforcin M, Guimarães S.** Characterisation of protease activity in extracellular products secreted by *Giardia duodenalis* trophozoites treated with propolis. *Nat Prod Res* [Internet]. 2012 [citado 2021];26(4):370-374. Disponible en: <http://doi.10.1080/14786419.2010.515547>. Referenciado en PubMed PMID: 21707229.
- ¹⁶ **Abdel S, Nada H.** Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol* [Internet]. 2007 [citado 2021];37(2 suppl):691-710. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1792680>. Referenciado PMID: 17926808.
- ¹⁷ **Balcíndes M, Rodríguez A.** Tratamiento con tintura de propóleo al 30 por ciento en la giardiasis [Internet] Santiago de Cuba: Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas; 1995 [citado 2021]. 9 p. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/>. ID: lil-267581.
- ¹⁸ **Miyares C, Hollands I, Castañeda C, et al.** Ensayo terapéutico con un producto preparado a base de propóleo «propolisina» en la giardiasis del humano. *Acta gastroenterol. Latinoam* [Internet]. 1988 [citado 2021];18(3):195-201. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org>. ID: lil-76614.
- ¹⁹ **Núñez FA, Escobedo AA, Finlay CM.** Eficacia de varios esquemas de tratamiento para la infección por *Giardia lamblia* en niños. *Rev Panam Infectol*. 2004;6:17-20.
- ²⁰ **Phillips M, García AL, Ellis ML.** Evaluación de diferentes regímenes terapéuticos empleados en el tratamiento de la giardiasis en niños. *Mediciego* [Internet]. 2010 [citado 2021];16(supl 2). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1237/2606>.
- ²¹ **Estrada Y, Vítores L, Camacho JA, Rey K, Isalgué I.** La propolina por intubación duodenal como tratamiento de la giardiasis. *Mediciego* [Internet]. 2017 [citado 2021];23(3). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/578/1150>.

