

REVISIÓN

Uso de la miel tópica en el tratamiento de pacientes con úlceras de pie diabético

Autora:

María Guadalupe Jiménez Díaz¹

¹ Enfermera. Centro de Salud de Puertochico. Santander. España

Correspondencia

María Guadalupe Jiménez Díaz

Correo electrónico: jimenezdiazmg@hotmail.com

Recibido: 01/02/2023

Aceptado: 16/03/2023

RESUMEN

La finalidad de este estudio de revisión fue comprobar si la miel tópica es un tratamiento efectivo para las úlceras de pie diabético. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, LILACS y SCOPUS de estudios observacionales y experimentales publicados desde el año 2008. También se consultaron Google Académico, el Atlas de la diabetes de la IDF, ResearchGate y las páginas web de la GNEAUPP y de la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas. Se incluyeron nueve estudios en la revisión: seis ensayos clínicos aleatorizados, un estudio cuasiexperimental, un estudio observacional prospectivo y una serie de casos. En seis estudios se empleó miel comercial de uso alimentario; en dos, miel de grado médico y, en uno, jalea real. Los estudios experimentales compararon la miel con otros productos, sobre todo gasas humedecidas con suero salino, pero también con povidona iodada o aceite de oliva. Algunos estudios sugieren que el uso de miel en el tratamiento de úlceras de pie diabético tiene efectos positivos, pero la calidad de la evidencia disponible sobre su efectividad es baja.

PALABRAS CLAVE

miel; administración tópica; pie diabético

SUMMARY

The purpose of this review study was to test whether the use of topical honey is an effective treatment for diabetic foot ulcers. A literature search was performed in PubMed, LILACS and SCOPUS for observational and experimental studies published since 2008. Google Scholar, the IDF Diabetes Atlas, ResearchGate and the websites of the GNEAUPP and the Spanish Association of Vascular Nursing and wounds were also consulted. Nine studies were included in the review: six randomized clinical trials, one quasi-experimental study, one prospective observational study, and one case series. Six studies used commercial food-grade honey, two studies used medical-grade honey, and one used royal jelly. The experimental studies compared honey with other products, mainly gauze moistened with saline, but also with povidone iodine or olive oil. Some studies suggest that the use of honey in the treatment of diabetic foot ulcers has positive effects, but the quality of the available evidence on its effectiveness is low.

KEYWORDS

honey; topical administration; diabetic foot

Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que afecta a nivel mundial. En 2019 se estimó que esta enfermedad afectaba a unos 463 millones de personas, en su mayoría en países desarrollados y con un crecimiento exponencial considerable (1). La prevalencia de pie diabético tiene un promedio mundial de 6,4% (1) y se considera que una media del 20% de personas con diabetes padecerán una úlcera. (2)

Poniendo la vista en los datos de España, el porcentaje es algo menor, aunque alarmante. Se ha estudiado que un 16 % de los diabéticos padecerán

una úlcera (3). Otro dato reseñable es que es la primera causa de amputación no traumática, oscilando entre una media de 60-80% de las amputación de miembros inferiores. Está amputación suele ir precedida de una úlcera en el 85% de los casos (2,3)

Este impacto también se puede observar en el gasto asociado al tratamiento y curación de las úlceras. El estudio Eurodiale valoró que se gasta una media de 10.000€ por paciente, teniendo en cuenta tanto los costes directos como indirectos. (4) El IFD Diabetes Atlas estimó un gasto de 760.000.000 dólares en gasto sanitario en 2019. (5)

La miel es una solución de azúcar supersaturada y viscosa obtenida del néctar recogido y modificado por la abeja, *Apis mellifera*. Desde la antigüedad, la miel ha sido ampliamente utilizada para muchas afecciones, en particular para curar úlceras. La primera referencia documentada al valor terapéutico de la miel se encuentra en el antiguo Papiro egipcio de Smith. (siglo XVII a.c.). En ese documento se nombra 500 veces la miel en 900 recetas. Hay datos de los siglos III y V a.C. en los que se informa de que Hipócrates recetaba miel en diferentes fórmulas para tratar varias afecciones. En la época del imperio Bizantino también podemos encontrar escritos donde se señala la utilización de la miel con fines terapéuticos. Así lo indica Eutuchiadou en su obra "Introducción a la curación Bizantina" datado en 1983 (5).

En un documento de 1392 se detallan varias prácticas de sanación de heridas, donde se indica que en la edad media también se utilizaba la miel como método curativo (6).

Sin embargo, el uso de la miel llegó a ser considerado anticuado alrededor de la década de 1940, tras el advenimiento de los antibióticos. Con el reciente aumento de bacterias multirresistentes debido al uso excesivo de antibióticos en las últimas décadas, el potencial de la miel en el tratamiento de diversas heridas crónicas como úlceras del pie diabético, úlceras venosas y úlceras por presión ha estimulado un nuevo interés (7).

La miel tiene multitud de propiedades. Presenta un pH ácido entre 3,5-5 dificultan la proliferación de bacterias, inhibe la acción de las proteasas y establece un ambiente aeróbico. (8,9) Tiene un alto contenido en carbohidratos (80%) y una baja composición en agua (17-18%) lo que hace que sea un compuesto hiperosmolar (10). Esto ayuda a evitar que la herida tenga un exceso de agua y así las bacterias no tienen suficiente para poder proliferar. Contiene la enzima de glucosa oxidasa, que añaden las abejas a la miel, la cual produce peróxido de hidrógeno. Además de ser un magnífico antiséptico, el peróxido induce al Factor de Crecimiento Endotelial Vascular que estimula los fibroblastos y promueve la angiogénesis, lo que contribuye a que disminuya el estrés oxidativo (9,10). Además, es un compuesto cicatrizante ya que mantiene el ambiente húmedo de la herida, aporta nutrientes que favorecen la cicatrización y ayudan a la migración epidérmica. Esto favorece el desbridamiento autolítico y la reepitelización (8,10). También ayuda al sistema inmune, simulando la producción de citoquinas proinflamatorias lo que contribuye a la actividad antibacteriana (8,9). Por último, aunque no menos importante, reduce el mal olor de las heridas y el dolor que estas producen de manera significativa (10).

La miel de Manuka, una miel monofloral derivada del árbol *Leptospermum* en Nueva Zelanda y Australia, ha sido de particular interés, ya que tiene actividad

antibacteriana independiente del efecto de la actividad del peróxido de la miel y osmolaridad. La sustancia (o sustancias) responsables de esta actividad no peróxida no se ha identificado definitivamente, pero se ha denominado Factor Único de Manuka (UMF). La miel de Manuka con clasificación 1 UMF tiene una actividad antibacteriana equivalente a un porcentaje similar de ácido fenólico en solución. Investigaciones recientes sugieren que el metilglioxal es la sustancia responsable de la actividad no peróxido.

Por otro lado, los efectos adversos asociados a su uso en heridas son mínimos. El más común pero inocuo es la sensación de quemazón asociada al bajo pH, aunque esto no es algo preocupante para los pacientes con neuropatía (8).

Actualmente existen varios estudios en los que se analiza la efectividad de la miel en estas y otras heridas comparándola con otras terapias, pero sería conveniente saber si la evidencia actual permite aconsejar su uso en el tratamiento de úlceras del pie diabético.

Metodología

La pregunta de investigación planteada fue: "En las úlceras de pie diabético, ¿el uso de miel frente a otros productos de cura convencionales disminuye las infecciones, el tiempo de cicatrización y la incidencia de efectos adversos?". Esta fue realizada bajo el formato PICO, como se indica a continuación:

Pacientes: Estudios realizados en Pacientes con Diabetes Mellitus diagnosticada que padezcan úlceras de pie diabético

Intervención: Uso de miel tópica

Comparación: Comparación con cualquier tratamientos de cura en ambiente húmedo.

Outcomes (Resultados): Efectividad de la miel en el tratamiento de úlceras de pie diabético.

La búsqueda de artículos se realizó entre enero y abril de 2022 en las bases de datos PubMed, LILACS y SCOPUS. También se consultó Google Académico, el Atlas de la diabetes de la IDF, ResearchGate y las páginas web de la GNEAUPP y de la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas.

Los criterios de inclusión fueron: estudios observacionales o experimentales realizados con pacientes con Diabetes Mellitus de tipo I o II, de cualquier edad, con úlceras de pie diabético y publicados en inglés o español desde el año 2008.

Los términos MeSH utilizados fueron "Honey" y "Diabetic Foot", y sus DeCS correspondientes: "Miel" y "Pie Diabético".

Resultados

La búsqueda realizada en las diferentes bases de datos permitió identificar 23 estudios elegibles. Tras una primera selección a partir de la lectura de los títulos y resúmenes se descartaron 12 por no cumplir los

criterios de inclusión. De los 11 restantes se hizo una lectura y evaluación minuciosa y finalmente se descartaron dos más, quedando nueve estudios válidos en total.

Siete estudios se realizaron en países asiáticos, uno en Europa y uno en Europa y Asia. En cuanto al tipo de diseño empleado, había seis ensayos clínicos

zados, un estudio cuasiexperimental, un estudio vacional prospectivo y una serie de casos (Tabla 1).

El número de pacientes reclutados en cada estudio oscilaba entre 6 y 384, con un total de 778 participantes. El tiempo de seguimiento de los pacientes variaba entre 6 y 364 días, con una media de 123 días (Tabla 1).

Tabla 1. Detalles de los estudios incluidos

Autores del estudio, año y país	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Tiempo de seguimiento
Imran M, et al. 2015 Pakistán (12)	Ensayo clínico aleatorizado.	179 pacientes en GE. 169 pacientes en GC.	Hasta la cicatrización o 120 días como máximo.
Surahio AR, et al. 2014 Arabia Saudita (13)	Estudio prospectivo observacional	172 pacientes	Hasta la cicatrización (7-35 días).
Shukrimi A, et al. 2008 Malasia (14)	Ensayo clínico aleatorizado	30 pacientes	36 días
Kamaratos AV et al. 2014 Grecia (9)	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego	63 pacientes	112 días
Karimi Z, et al. 2019 Irán (15)	Ensayo clínico aleatorizado de 3 brazos.	45 pacientes	30 días
Moghazy AM, et al. 2010 Egipto (11)	Cuasiexperimental antes-después	30 heridas	91 días
Nair HKR, et al. 2020. Malasia, Grecia, R. Checa P Bajos (10)	Serie de casos	6 pacientes	364 días
Al Saeed M, et al. 2013 Arabia Saudita (16)	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego	32 pacientes en GE. 27 pacientes en GC.	147 días
Siavash M, et al. 2011 Irán (17)	Ensayo clínico aleatorizado.	25 pacientes (30 heridas en el GE y 30 en el GC)	90 días o hasta la cicatrización.

GE: Grupo experimental. GC: Grupo control

Todos los estudios incluyeron a pacientes mayores de edad de ambos sexos que presentasen úlceras de pie diabético (consultar la Tabla 2 para conocer todos los criterios de inclusión y exclusión).

Los indicadores de resultados usados en los estudios fueron la cicatrización total de las lesiones, el tiempo hasta la cicatrización, los resultados de los

cultivos, la necesidad de emplear antibióticos o la necesidad de amputación.

En cinco de los estudios se usó la escala de Wagner para clasificar las úlceras, en un estudio se utilizó la escala de Texas, pero tres de los estudios no ofrecían información al respecto.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Estudio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Imran M, et al. (12)	Pacientes con úlceras de pie diabético grados Wagner I y II mayores de 18 años.	ITB<0,7. Pacientes con mal control metabólico o con más de 1 úlcera. Heridas con signos de infección o malignidad.
Surahio AR, et al. (13)	Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con úlceras complicadas de PD	No se informan.
Shukrimi A, et al. (14)	Pacientes diabéticos tipo II de entre 35 y 65 años, con UPD Wagner II y tensión transcutánea O ₂ >30mmHg.	Existencia de múltiples comorbilidades, tratamiento con esteroides y recuento de neutrófilos inferior a 2000/mm ³
Kamaratos AV, et al. (9)	Pacientes caucásicos con DM II con escala Wagner grado I-II y neuropatía diabética.	Alergia a la miel u otros productos apícolas, múltiples comorbilidades, enfermedad renal terminal con diálisis, ITB < 0,9 y tratamiento con esteroides
Karimi Z, et al. (15)	Úlcera pie diabético escala Wagner I-II, edad comprendida entre 20-70 años con úlcera de más de 1 mes de evolución.	Abuso de drogas o tabaco, medicaciones que interfieran con la cicatrización, historial de cáncer, vasculitis, fallo renal, hepático o cardíaco. Alérgicos a la miel o al aceite. Heridas que precisen antibioterapia o amputación.
Moghazy, A.M. (11)	Pacientes del departamento de cirugía con úlcera de pie diabético infectadas de ambos sexos	Pacientes pendientes de amputación e inmunodeprimidos.
Nair HKR, et al.(10)	Pacientes con DM II y úlceras infectadas. 3 habían tenido amputaciones previas y 4 tenían riesgo de amputación.	No se informan.
Al Saeed M. (16)	Pacientes mayores de 18 años con úlcera pie diabético con grado Wagner II-IV.	Isquemia crítica, fallo hepático, fallo renal, en tratamiento con quimio o radioterapia o inmunosupresores o que estuvieran participando en otro estudio.
Siavash, M. (17)	DM II con una o múltiples úlceras pie diabético.	Gangrena, osteomielitis, sepsis, abuso de drogas o alcohol, cáncer, fallo cardíaco o hepático, enfermedad renal terminal, medicamentos que interfieran con la cicatrización. Pacientes con efectos secundarios al uso de jalea real o con baja adherencia al tratamiento.

En seis estudios se empleó miel comercial de uso alimentario para tratar las úlceras; en dos, miel de grado médico y, en uno, jalea real. Los estudios experimentales compararon la miel con otros productos,

sobre todo gasas humedecidas con suero salino, pero también con povidona iodada o aceite de oliva, tal y como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Tratamientos aplicados

Estudio	Tratamientos realizados.
Imran M, et al. (12)	Gasas humedecidas con suero salino en el grupo control y gasas impregnadas en miel de Beri en el grupo experimental. Se realizaron descargas.
Surahio AR, et al. (13)	Todas las úlceras fueron desbridadas y se aplicó una capa de miel de producción local. Se realizó amputación del primer dedo del pie a tres pacientes y 2 sufrieron amputaciones a nivel del tobillo. 20 pacientes fueron injertados.
Shukrimi A, et al. (14)	Todos los pacientes fueron desbridados y tratados con antibioterapia previamente. Se controlaron los niveles de glucemia. Las úlceras se lavaban con SSF y se cubrían con gasas con miel de uso alimentario o con povidona yodada. Se curaban diariamente. Si durante el proceso se requirió volver a desbridar a algún paciente, este fue excluido del estudio
Kamaratos AV et al. (9)	Se realizó un desbridamiento meticuloso de todas las úlceras. Las infecciones fueron tratadas con antibioterapia. Uno de los grupos fue tratado con gasas con miel de Manuka de grado médico y el otro con gasas humedecidas con SSF.
Karimi Z, et al. (15)	Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos: uno en tratamiento convencional con gasa estéril, otro con miel producida en Irán y otro con aceite de oliva. Se realizaba cura diaria limpiando las lesiones con SSF.
Moghazy AM et al.(11)	Se administró antibioterapia si lo precisaban y desbridamiento. Las heridas se lavaban con SSF y se aplicaba miel comercial no tratada con gasas estériles. Se revisaba una vez al día y, si la gasa estaba seca, se sustituía por una nueva.
Nair HKR, et al. (10)	Se empleó un protocolo de limpieza y se aplicaron productos sanitarios de cura en ambiente húmedo que contienen miel de grado médico.
Al Saeed M. (16)	Se aplicó povidona iodada y suero como limpieza. En el grupo control se usó tul graso, apósito absorbente y apósito oclusivo. En el grupo de intervención se usó un vendaje impregnado en miel de Manuka y apósito oclusivo. Curas diarias o más frecuentemente si se secaba el vendaje. Se realizó descarga y desbridamiento, control metabólico y tratamiento antibiótico.
Siavash M, et al. (17)	Se realizó desbridamiento, revascularización, tratamiento antibiótico y descargas cuando fue necesario. Se les visitó 3 veces a la semana. Se les trató con suero salino o clorhexidina y después con jalea real 5% (grupo de intervención) o placebo (grupo control) cubierto con gasa estéril.

Las conclusiones a las que llegaron los investigadores se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Conclusiones de los autores

Estudio	Conclusiones
Imran M, et al. (12)	La miel es un tratamiento más efectivo que el tratamiento con gasas humedecidas con suero salino para favorecer la cicatrización de úlceras de pie diabético.
Surahio AR, et al. (13)	El uso de miel como tratamiento disminuye la tasa de amputación y mejora a cicatrización en pacientes con úlceras de pie diabético.
Shukrimi A, et al. (14)	Las úlceras de PD Wagner II tratadas con miel no cicatrizan antes que las tratadas con povidona iodada. El tratamiento con miel redujo el edema y el olor de manera más efectiva. Los cambios de gasa resultan más fáciles de realizar y son menos dolorosos para el paciente.
Kamaratos A, et al. (9)	El uso de miel supone un beneficio económico ya que reduce las infecciones y, por lo tanto, el uso de antibióticos. La tasa de cicatrización de úlceras de pie diabético tratadas con miel es similar a la obtenida con gasas humedecidas con SSF.
Karimi Z et al. (15)	La miel es tan eficaz como el aceite de oliva en el tratamiento de las úlceras de pie diabético. En países en desarrollo es importante disponer de tratamientos coste-efectivos.
Moghazy AM, et al (11)	La miel es un tratamiento eficaz y coste-efectivo para úlceras de pie diabético en países en vías de desarrollo (la eficacia se midió en términos de desbridamiento, reducción del dolor en la retirada de apósito, inflamación, infección, olor y edema).
Nair HKR et al. (10)	La miel de grado médico es un tratamiento seguro y rentable para las úlceras diabéticas. Resuelve infecciones (incluso la producidas por bacterias resistentes a los antibióticos) y mejora la cicatrización.
Al Saeed M. (16)	La combinación del tratamiento convencional con apósitos impregnados de miel de Manuka es superior al tratamiento convencional en el control de la infección, en la estimulación de la cicatrización completa de las úlceras del pie diabético y en la disminución de la tasa de amputaciones menores.
Siavash, M. 2011 (17)	El uso de jalea real en el tratamiento de úlceras de pie diabético no muestra beneficios significativos en comparación con placebo.

Discusión

El objetivo de esta revisión fue contestar a la pregunta de si la miel es efectiva a la hora de tratar úlceras de pie diabético.

Muchos de los estudios incluidos en esta revisión muestran resultados positivos en relación con los efectos de la miel sobre la cicatrización de estas lesiones (10,12, 13, 15, 16) y sobre el control de la infección (9, 10, 11, 16), incluyendo ciertas infecciones por gérmenes resistentes a los antibióticos. Sin embargo, uno de los estudios (14) mostró que el tratamiento no era efectivo frente a ciertas infecciones como, por ejemplo, las producidas por enterococos o frente a infecciones mixtas (14).

Otros estudios destacan que el tratamiento con miel disminuye el dolor durante el cambio de apósitos, el edema y el olor de las úlceras (11, 14), las tasas de amputación (16) e incluso los costes sanitarios (9, 10, 11).

Sin embargo, los resultados de esta revisión no permiten asegurar que el uso de miel sea una alternativa efectiva para el tratamiento de úlceras de pie diabético. Por una parte, tan solo se localizaron cinco ensayos clínicos aleatorizados y, dos de ellos (14, 17) encontraron que no había diferencias significativas entre los

resultados del grupo control y los del experimental. Además, los estudios analizados eran muy heterogéneos en relación con aspectos tan importantes como el tipo de estudio, tamaño muestral, tiempo de seguimiento, indicadores de resultados, tipo de miel utilizada o la intervención con la que se comparaba el uso de la miel. También se han detectado diferencias relativas a los criterios de inclusión y exclusión; por ejemplo, en varios de los estudios se excluyó a pacientes con comorbilidades (9,14), que tomaran fármacos que puedan influir en la curación de la úlcera (9, 14, 15,17) o que estuviesen pendientes de una amputación (11,15).

Resulta muy llamativo el hecho de que, a pesar de que se sabe que realizar una correcta descarga del pie afectado es una parte crucial del tratamiento del pie diabético, tan solo tres estudios (12, 16, 17) aportasen información al respecto.

Estos resultados están en consonancia con lo hallado en una revisión Cochrane de 2015 (18) sobre el uso de la miel como tratamiento tópico para heridas y con los resultados de otra revisión sistemática publicada en 2016 (19).

Por otra parte, una revisión con metaanálisis realizada por Wang en 2018 (20) concluía que el uso de miel estimula la cicatrización de úlceras de pie diabético, pero es importante tener en cuenta que un artículo publicado en 2019 (21) cuestiona la validez de ese metaanálisis.

También es muy importante destacar que, debido a las rigurosas legislaciones de control de los productos sanitarios vigentes en nuestro país y en la unión europea (22), la validez externa de buena parte de los estudios revisados se ve gravemente comprometida y que, por lo tanto, para valorar la aplicabilidad de esta intervención en nuestro entorno solo se deberían considerar los dos estudios realizados con miel de grado médico (9, 10). El estudio de Nair (10) mostraba resultados positivos, pero era una serie de casos y por lo tanto el nivel de evidencia aportado es muy bajo. Por su parte, el ECA de Karamatos (9) no encontró ninguna diferencia entre el uso de miel de grado médico y el tratamiento convencional con gasas húmedas.

Los estudios de Moghazy (11) y Karimi (15) destacaban entre sus conclusiones el hecho de que la miel comercial sea un tratamiento accesible y costo-efectivo que se debe considerar en países en vías de desarrollo. Con respecto a su seguridad, ninguno de los estudios incluidos en esta revisión alertó sobre efectos adversos relacionados con el uso de miel comercial. Además, una revisión de 2008 (8) aporta más información al respecto y dice que «El riesgo potencial más grave del uso de la miel es la presencia de esporas, como *Clostridium* o *Bacillus*. Estas esporas no germinan en la miel, pero teóricamente podrían provocar una infección de la herida si la miel se diluye en el exudado de la herida. Este riesgo parece ser bajo, y posiblemente inexistente. Se ha demostrado repetidamente que la miel impide el crecimiento de una amplia variedad de organismos, incluso cuando se diluye 10 veces o más. Las esporas de *Clostridium* se suprimen fácilmente por la presencia de otras bacterias que frecuentemente colonizan las úlceras del pie diabético. Las condiciones necesarias para el crecimiento de las esporas de *Clostridium* incluyen ausencia de flora bacteriana competidora, entorno poco ácido, alto contenido de humedad, y contenido de azúcar <56%. Además, más de 2000 informes de casos de tratamiento tópico con miel en la literatura médica no han revelado ni un solo caso de infección de heridas causada por estas bacterias».

El tratamiento con miel comercial, aparte de ser asequible, resulta accesible para la mayoría de la población, teniendo como única contraindicación la presencia de alergia a la miel y, como inconveniente más notable frente a los productos sanitarios que contienen miel de grado médico, el hecho de que las curas deban realizarse diariamente.

Las principales limitaciones de esta revisión se deben a que tanto la búsqueda y selección de artículos como la extracción de resultados los realizó una única investigadora y a que solo se buscaron artículos publi-

cados en inglés o español y que fuesen accesibles de forma online a través de bases de datos. Además, tampoco se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados.

La autora declara que no existen conflictos de interés que puedan haber influido en los resultados o conclusiones del estudio.

Conclusiones

Algunos estudios sugieren que el uso de miel en el tratamiento de úlceras de pie diabético tiene efectos positivos, pero los resultados de esta revisión muestran que la calidad de la evidencia disponible sobre su efectividad es baja. Se necesitan más estudios experimentales bien diseñados que incluyan mayor número de pacientes, más tiempo de seguimiento y que comparen la efectividad de la miel de grado médico con productos de cura en ambiente húmedo para poder recomendar su uso en nuestro país. El uso de otros tipos de miel, aunque parece seguro, debería restringirse a países donde haya serias dificultades para acceder a materiales convencionales de cura o que contengan miel de grado médico.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th ed [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Valenzuela AR, Barreno DP, Clemente PI, Caballero MAN, Moratilla CA, Imas GE, et al. Guía de Práctica Clínica [Internet]. 2017. Disponible en: <https://aeevh.org/wp-content/uploads/2020/04/Guia-de-Practica-Clinica-web.pdf>
3. Gómez Hoyos E, Levy AE, Díaz Perez A, Cuesta Hernández M, Montañez Zorrilla C, Calle Pascual AL. Pie diabético. *Sem Fund Es Reumatol* [Internet]. 2012 [citado el 14 de abril de 2022];13(4): 119–29. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-pie-diabetico-S1577356612000309>
4. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. *The EURODIALE Study. Diabetologia*. 2008 May; 51(5):747-55. doi: 10.1007/s00125-008-0940-0. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18297261/>
5. Lambrini K, Aikaterini R, Evangelos F, Christos I. The Therapeutic Use of Honey from Greek Antiquity until Today. *Balkan Military Medical Review*. 2013; 16 (4): 456–61. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.academia.edu/6989657/The_Therapeutic_Use_of_Honey_from_Greek_Antiquity_until_Today

6. Naylor IL. Ulcer care in the middle ages. *J Wound Care* [Internet]. 1999; 8 (4): 208–12. [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: [Ulcer care in the Middle Ages - PubMed \(nih.gov\)](#)
7. Tsang KK, Kwong EW, Woo KY, To TS, Chung JW, Wong TK. The anti-inflammatory and antibacterial action of nanocrystalline silver and manuka honey on the molecular alternation of diabetic foot ulcer: A comprehensive literature review. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015 [citado el 14 de abril de 2022]. 2015:218283. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290672/>
8. Eddy JJ, Gideonsen MD, Mack GP. Practical considerations of using topical honey for neuropathic diabetic foot ulcers: a review. *WMJ* [Internet]. 2008 [citado el 14 de abril de 2022];107(4):187–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18702435/>
9. Kamaratos AV, Tzirogiannis KN, Iraklianiou SA, Panoutsopoulos GI, Kanellos IE, Melidonis AI. Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. *Int Wound J* [Internet]. 2014 [citado el 14 de abril de 2022];11(3):259–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985336/>
10. Nair HKR, Tatavilis N, Pospíšilová I, Kučerová J, Cremers NAJ. Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria and prevents amputation in diabetics with infected ulcers: A prospective case series. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020 [citado el 14 de abril de 2022];9(9):529. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825100/>
11. Moghazy AM, Shams ME, Adly OA, Abbas AH, El-Badawy MA, Elsakka DM, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010 [citado el 14 de abril de 2022];89(3):276–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646771/>
12. Imran M, Hussain MB, Baig M. A randomized, controlled clinical trial of honey-impregnated dressing for treating diabetic foot ulcer. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2015 [citado el 14 de abril de 2022];25(10):721–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454386/>
13. Surahio AR, Khan AA, Farooq M, Fatima I. Role of honey in wound dressing in diabetic foot ulcer. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2014 [citado el 14 de abril de 2022];26(3):304–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671933/>
14. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia* [Internet]. 2008 [citado el 14 de abril de 2022];63(1):44–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18935732/>
15. Karimi Z, Behnammoghadam M, Rafiei H, Abdi N, Zoladl M, Talebianpoor MS, et al. Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: a randomized controlled trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2019 [citado el 14 de abril de 2022];12:347–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190942/>
16. Al Saeed M. Therapeutic efficacy of conventional treatment combined with manuka honey in the treatment of patients with diabetic foot ulcers : A randomized controlled study. *Egypt J Hosp Med* [Internet]. 2013 [citado el 14 de abril de 2022];53(1):1064–71. Disponible en: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_15864.html
17. Siavash M, Shokri S, Haghghi S, Mohammadi M, Shahtalebi MA, Farajzadehgan Z. The efficacy of topical Royal Jelly on diabetic foot ulcers healing: A case series. *J Res Med Sci* [Internet]. 2011 [citado el 14 de abril de 2022];16(7):904–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22279458/>
18. Castellanos-Ramirez DK, Gonzalez-Villordo D, Garcia-Bravo LJ. Manejo de heridas. *Cir gen* [Internet]. 2014 [citado el 14 de abril de 2022];36(2):112–20. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-manejo-heridas>
19. Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, Ullal S. Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2016 [citado el 14 de abril de 2022]; 24:130–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502813/>
20. Wang C, Guo M, Zhang N, Wang G. Efectividad del apósito de miel en el tratamiento de las úlceras del pie diabético: una revisión sistemática y metanálisis. *Complemento Ther Clin Pract*. 2018; 34:123-131. Doi: 10.1016/j.ctcp.2018.09.004.
21. Chu KVV, Huang WC, Bay CH, Chen C, Hsu YP. Comments on: “Effectiveness of honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis” *Evid Based Complement Alternat Med*. [Internet]. 2019; 35: 381-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.03.019>
22. Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. [Consultado el 14/06/23]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2013-808>