

EFICACIA DE MIELES DE ABEJAS SIN AGUIJÓN Y ANÁLISIS RGB EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO⁵⁶

EFFICACY OF HONEY FROM STINGLESS BEES AND RGB ANALYSIS IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS

Julieta Grajales-Conesa⁵⁷

José Alfonso López García⁵⁸

Víctor Jesús Albores-Flores⁵⁹

Fernando Castañón Santizo⁶⁰

Jovani Ruíz-Toledo⁶¹

Pares evaluadores: Red de Investigación en Educación, Empresa y Sociedad – REDIEES.⁶²

⁵⁶ Derivado del proyecto de investigación: Epitelización de úlceras de pie diabético con miel de abejas sin aguijón

⁵⁷Dr., Profesor Investigador, SNI Nivel 1. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. julieta.grajales@unach.mx

⁵⁸ MVZ., Profesor Investigador. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. jose.lopez@unach.mx

⁵⁹ Dr., Profesor Investigador, SNI Nivel 1. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. victor.albores@unach.mx

⁶⁰Dr., Profesionista. Escuela de Medicina. Instituto de Estudios Superiores de Chiapas, calle 30 oriente, La Palma 1, 30727. Tapachula, Chiapas, México. andriod.fer12c@gmail.com

⁶¹ Dr. Profesor-Investigador. SNI(c), El Colegio de la Frontera Sur, Unidad Tapachula, Carretera Ant. Aeropuerto, Km. 2.5, 30700 y Escuela de Medicina. Instituto de Estudios Superiores de Chiapas, calle 30 oriente, La Palma 1, 30727. Tapachula, Chiapas, México. jonrut.88b@gmail.com

⁶² Red de Investigación en Educación, Empresa y Sociedad – REDIEES. www.rediees.org

6. EFICACIA DE MIELES DE ABEJAS SIN AGUIJÓN Y ANÁLISIS RGB EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO⁶³

Julieta Grajales-Conesa⁶⁴, José Alfonso López García⁶⁵, Víctor Jesús Albores-Flores⁶⁶,
Fernando Castañón Santizo⁶⁷, Jovani Ruíz-Toledo⁶⁸

RESUMEN

Introducción. En México se ha producido un aumento del 4.7% en el número de Diabetes Mellitus tipo II, equivalente al 0.003% de la población total, donde las úlceras en los pies van en aumento, y son susceptibles de infección y consecuentemente de amputación. Así, esto representa varios gastos financieros para las instituciones de Salud.

Objetivo. Determinar la eficacia de la miel de tarro de tres especies de abejas sin aguijón, *Melipona beecheii*, *M. solani* y *Scaptotrigona mexicana*, en la cicatrización de úlceras de pie diabético.

Material y métodos. De acuerdo con el protocolo aceptado por el comité de ética del hospital y el consentimiento escrito de cada paciente, se ingresaron en nuestro estudio pacientes con DM tipo II y grado 2 (según la clasificación de Wagner). Se aplicó miel tópicamente en cada región de la herida, recogiendo datos para elaborar la dinámica de epitelización y calcular la velocidad de la misma. Todos los datos se analizaron con ANOVA y Tukey realizó una comparación de medias.

Resultados. Nuestros resultados registraron del 80 al 90% de epitelización en pacientes que recibieron la aplicación de miel de *S. mexicana* o en combinación con ulcoderm. En estos mismos tratamientos se obtuvo una mayor velocidad de epitelización en

⁶³ Derivado del proyecto de investigación: Epitelización de úlceras de pie diabético con miel de abejas sin aguijón

⁶⁴Dr., Profesor Investigador, SNI Nivel 1. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. julieta.grajales@unach.mx

⁶⁵ MVZ., Profesor Investigador. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. jose.lopez@unach.mx

⁶⁶ Dr., Profesor Investigador, SNI Nivel 1. Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas, Boulevard Príncipe Akishino s/n. Col. Solidaridad 2000, 30798 Tapachula, Chiapas, México. victor.albores@unach.mx

⁶⁷Dr., Profesionista. Escuela de Medicina. Instituto de Estudios Superiores de Chiapas, calle 30 oriente, La Palma 1, 30727. Tapachula, Chiapas, México. andriod.fer12c@gmail.com

⁶⁸ Dr. Profesor-Investigador. SNI(c), El Colegio de la Frontera Sur, Unidad Tapachula, Carretera Ant. Aeropuerto, Km. 2.5, 30700 y Escuela de Medicina. Instituto de Estudios Superiores de Chiapas, calle 30 oriente, La Palma 1, 30727. Tapachula, Chiapas, México. jonrut.88b@gmail.com

los primeros 37 días, posteriormente se mantuvo constante, y los tratamientos de *M. becheeii* se acercaron a valores similares.

Conclusión. Por lo tanto, la miel sin aguijón podría considerarse un tratamiento rentable en los países en desarrollo debido a su eficacia clínica que la hace adecuada para todas las etapas de curación de las infecciones del pie diabético.

ABSTRACT

Introduction. In Mexico, there has been an increase of 4.7% in the number of diabetes Mellitus type II, equivalent to 0.003% of the total population, where foot ulcers are increasing, and susceptible to infection and consequently amputation. Thus, this represents several financial expenses for Health institutions.

Objective. To determine the efficacy of the pot honey of three stingless bee species, *Melipona beecheii*, *M. solani* and *Scaptotrigona mexicana* at healing diabetic foot ulcers.

Material and methods. Based on the protocol accepted by the hospital's ethics committee and the written consent of each patient, patients with DM type II and grade 2 were admitted in our study (according to Wagner classification). Honey was applied topically in each wound region, collecting data to elaborate the epithelization dynamics and calculate the speed of the same. All the data were analyzed with ANOVA and a mean comparison was made by Tukey.

Results. Our results registered 80 to 90% of epithelization in patients who received the application of *S. mexicana* honey or in combination with ulcoderm. In these same treatments, a higher epithelialization speed was obtained in the first 37 days, subsequently it remained constant, and *M. becheeii* treatments approached similar values.

Conclusion. Therefore, stingless honey could be considered a cost-effective treatment in developing countries because of its clinical efficacy that makes it suitable for all stages of healing in diabetic foot infections.

PALABRAS CLAVE: Epitelización, miel, rapidez, cicatrización

KEYWORDS: Epithelization, honey, speed, healing.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II (DM) es una enfermedad crónica con un aumento dramático en su incidencia en todo el mundo. En México, ha habido un aumento de 4.7%, en el número de casos en la última década, ocupando en el 2014 un 24.7 % de los casos de muerte, con 358.2 casos por 100,000 habitantes; se espera que para 2030 alcance el 37.8% en el número de nuevos casos [Inegi, 2013; Rice et al., 2014]. La DM aumenta el riesgo de varios problemas de salud graves, por lo que suele ir acompañada de varias complicaciones clínicas, como glaucoma, neuropatía, nefropatía y úlceras. En realidad, las úlceras del pie diabético son responsables de más hospitalizaciones que cualquier otra complicación [Deshpande et al., 2008]. Además, las úlceras del pie con frecuencia se infectan y pueden causar amputación de extremidades bajas, lo que podría significar una carga financiera considerable para el paciente y las instituciones de salud [Annual Report, 2015; Jiftcoate et al., 2003; Singh et al., 2005; Organization diabetes, 2016]. En los países de bajos ingresos, la mayoría de los pacientes con úlceras del pie diabético asisten al hospital hasta que presentan una infección avanzada, y se hace necesario el uso de antibióticos y tratamientos costosos; sin embargo, muchos pacientes no pueden pagar tales tratamientos y pierden parte de la extremidad. Por lo tanto, es necesario encontrar alternativas de bajo costo [Al-Waili et al., 2011].

La miel se ha utilizado desde la antigüedad como un remedio natural y está bien referenciada en las literaturas médicas más antiguas del mundo debido a su propiedad antimicrobiana y su actividad de curación de heridas [Mandal et al., 2011]. Se cree que la actividad biológica de la miel está relacionada con su contenido de peróxido de hidrógeno, pH, flavonoides, compuestos fenólicos y enzimas [Paul et al., 2007; Simon et al., 2006; Pimentel et al., 2013; Cauich et al., 2015]. Los estudios modernos han demostrado la eficacia de la miel para curar heridas; por ejemplo, las mieles de Manuka, que son producidas por la miel de abeja *Apis mellifera*, están consideradas como medicamento certificadas para el cuidado profesional de heridas en Europa y Australia [Simon et al., 2006]. Además, reducen los síntomas de inflamación después de la aplicación tópica en la herida, permitiendo que continúe el proceso de curación paralelo a la disminución del edema y exudado (Schencke et al. 2016). Están bien documentados los mecanismos implicados en el proceso de curación de

las heridas con este tipo de mieles, variando la respuesta de curación acorde a las condiciones del paciente, grado de herida y cantidad utilizada (García Felipe, 2019).

Por otro lado, estas mieles son costosas y son pocas las áreas productoras en América. Afortunadamente, estudios recientes resaltan la importancia de las mieles producidas en América, nativas sin aguijón, para la terapia antimicrobiana. En realidad, las abejas sin aguijón son consideradas desde la antigüedad para el tratamiento de cataratas oculares y pterigio, fatiga, gastritis, úlceras, debilidad pulmonar, tos, heridas y contusiones [Vit et al., 2004]. La mayoría de los estudios antimicrobianos con miel de olla se han realizado in vitro, y su actividad es mayor que la de las mieles de *A. mellifera* [Vit et al., 2004]. Al combinar las poderosas propiedades antimicrobianas de la miel de olla, su bajo costo y la aceptación cultural de la miel en México como remedio natural, llevamos a cabo el presente estudio para determinar la eficacia de la miel de olla de tres especies de abejas sin aguijón, *Melipona beecheii*, *Scaptotrigona mexicana* y *M. solani* en la curación de las úlceras del pie diabético. Estas especies fueron elegidas porque son abundantes en Chiapas, actualmente son manejadas por apicultores locales y había suficientes cantidades de miel disponibles para los experimentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestras de miel de abeja sin aguijón.

Las mieles de abeja sin aguijón se recolectaron de febrero a marzo de 2016 en los meliponarios de la "Asociación de Meliponicultores del Soconusco S.C. del R. L.". Recolectamos muestras de las abejas sin aguijón *Melipona beecheii*, *M. solani* y *Scaptotrigona mexicana* que se alojaron en colmenas racionales; Las ollas de cera cerradas que contenían la miel se abrieron asépticamente con un bisturí estéril y se extrajo un litro de miel con 5 ml de jeringas estériles; a continuación, las mieles se mantuvieron en matraces etiquetados estériles y se almacenaron a -4 ° C hasta su uso.

Pacientes

El estudio se realizó de junio a noviembre de 2016 en el "Hospital General Tapachula" en Chiapas, México. El comité de ética del hospital aprobó el protocolo y se obtuvo el consentimiento por escrito de cada paciente después de que se les informara completamente

sobre los detalles del estudio. Del total de pacientes diabéticos que asistieron al hospital para el tratamiento de úlceras en el pie, solo se admitieron en nuestro estudio pacientes con DM tipo 2 y grado 2 (según la clasificación de Wagner). Comparamos la eficacia de dos tratamientos: 1) solo miel de abeja sin aguijón, 2) miel de abeja sin aguijón mezclada con un tratamiento convencional (U = colágeno y cloranfenicol) y el tratamiento convencional (testigo); así terminamos siete grupos: a) M1, miel *Melipona beecheii* (n = 5 pacientes), b) M1 + U, miel *M. beecheii* y U (n = 5 pacientes), c) M2, miel *M. solani* (n = 5 pacientes), d) M2 + U, *M. solani* y U (n = 5 pacientes), e) M3 +U, *S. mexicana* y U (n= 5 pacientes), f) M3, miel de *Scaptotrigona mexicana* (n= 5 pacientes) y U, Ulcoderma (n= 5 pacientes).

El estudio duró 20 semanas; algunos pacientes fueron dados de alta antes de este tiempo, ya que alcanzaron más del 80% de cicatrización, mientras que otros continuaron con el tratamiento. Ningún paciente logró una cicatrización del 100% al final del estudio (Tabla 1). Se determinó la dinámica de epitelización de la herida, considerando el área de herida inicial menos el área al momento de la cita entre el área inicial, x 100.

2) Para conocer la velocidad de epitelización se consideró la ecuación base de desarrollo celular:

$$\mu(d^{-1}) = (\ln X - \ln X_0) / \Delta t$$

donde X es el área de herida en proceso de epitelización, en cualquier tiempo; X₀ es el área de la herida a tiempo cero y Δt es el tiempo transcurrido.

3) Para obtener la eficacia del mejor tratamiento, ésta se determinó a través de la ecuación:

$$IE = \sum[(Ta-Tb)/ti]$$

Donde IE: índice de eficacia, Ta: porcentaje de la herida del tratamiento “a”, Tb: porcentaje de la herida del tratamiento “b”, ti: tiempo en que se realizó la evaluación. Valores negativos indican eficacia.

Análisis de Fotos con Pie Diabético.

Se utilizó el valor de intensidad (In) del color rojo, verde y azul de cada fotografía para comparar el contenido de piel por pie en los cuatro tratamientos. El conjunto de tres colores que componen la imagen se denominó RGB (Triana et al. 2013) utilizando el software Zen, versión 2011. Se registraron los valores de RGB de cada fotografía.

Los datos se analizaron con una prueba de ANOVA y donde existió deferencia se efectuó una prueba de medias por Tukey. Se utilizó una relación de Spearman para determinar el valor de r. Se utilizó el software Infostat 2018 con conversión a R.

RESULTADOS

Área de herida

En la figura 1 y 2, se observa la dinámica de curación de las heridas de pacientes de pie diabético que muestra un comportamiento sigmoideal en la mayoría de los tratamientos. El tiempo de curación mínima fue de 63 días (equivalente a 9 semanas) y se observó que entre el día 22 y 30, los tratamientos correspondientes a miel de *S. mexicana*, sola o combinada con ulcoderma, la de miel de *M. beecheii* con ulcoderma y de *M. solani* con ulcoderma presentaron valores de porcentaje de curación (equivalente a menor área de herida) mayores al tratamiento con solo ulcoderma. La miel de *M. beecheii* y *M. solani* solas, presentaron el mismo efecto a partir de los días 30 y 37 del proceso de curación.

Al final de la evaluación (63 días), en promedio el porcentaje de área de herida final obtenida fue de 10.48, 17.33, 4.32, 12.37, 7.27, 18.30 y 18.61 % para los tratamientos *M. beecheii*, *M. solani*, *S. mexicana*, ulcoderma + *M. beecheii*, ulcoderma + *S. mexicana*, ulcoderma + *M. solani* y ulcoderma, respectivamente. Lo que equivale a tener 1.66, 6.87, 33.53, 43.68, 60.81 y 76.78 % más cicatrización de la herida comparado con el tratamiento testigo, en los tratamientos ulcoderma + *M. solani*, *M. solani*, ulcoderma + *M. beecheii*, *M. beecheii*, ulcoderma + *S. mexicana* y *S. mexicana*. Lo anterior permite diferenciar a *S. mexicana* con y sin ulcoderma, como los mejores tratamientos.

Con excepción del tratamiento de *S. mexicana* sin ulcoderma, los demás necesitaron, dependiendo del tratamiento, de 11 a 16 semanas de curación (equivalente a 77 y 112 días).

Figura 1. Dinámica de epitelización en área de herida de úlcera de pie diabético con mieles de *Melipona beecheii* (MB), *Scaptotrigona mexicana* (SC) y *Melipona solani* (MS) y *Ulcoderm* (U)

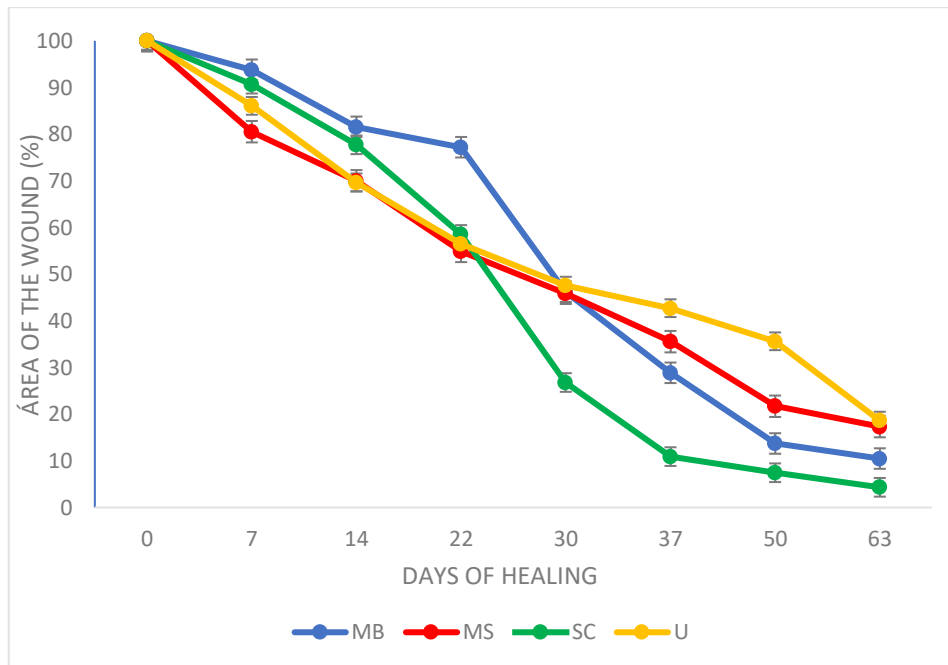
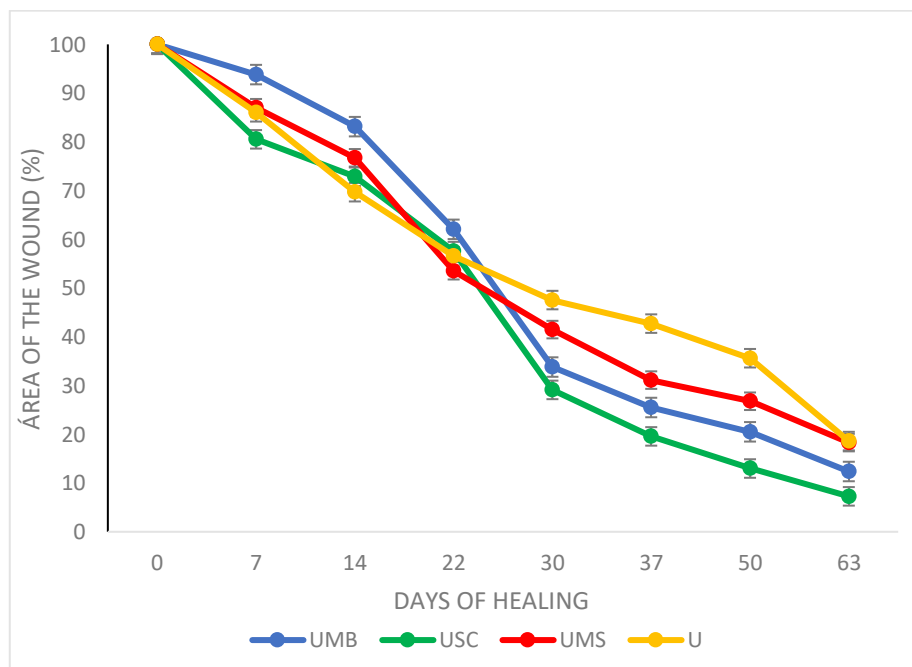


Figura 2. Dinámica de epitelización en área de herida de úlcera de pie diabético con *Ulcoderm* (U) combinado con cada tipo de miel; *Melipona beecheii* (UMB), *Scaptotrigona mexicana* (USC) y *M. solani* (UMS).



Velocidad de epitelización

La velocidad de epitelización se observa en las figuras 3 y 4, donde entre los días 22 al 30, los valores tendieron a ser similares en los tratamientos de mieles sin combinación con ulcoderma, a diferencia de los tratamientos de mieles con ulcoderma que este efecto se observó entre los días 14 al 22, posteriormente en ambos casos se mantuvo una velocidad constante. El valor de la velocidad en los días que permaneció constante en todos los tratamientos, fue de 2.1 mm²/día.

A los 7 días del inicio de la aplicación de los tratamientos, la miel de *M. solani* sola y la combinación de ulcoderma + *S. mexicana* mostraron mayor velocidad de epitelización. El tratamiento de *M. beecheii* sola y combinada con ulcoderma, mostraron los valores más bajos en velocidad.

Figura 3. Velocidad de epitelización de la herida de pie diabético con aplicaciones de miel de abeja (*Melipona beecheii*, *Scaptotrigona mexicana* y *Melipona solani*) y ulcoderma.

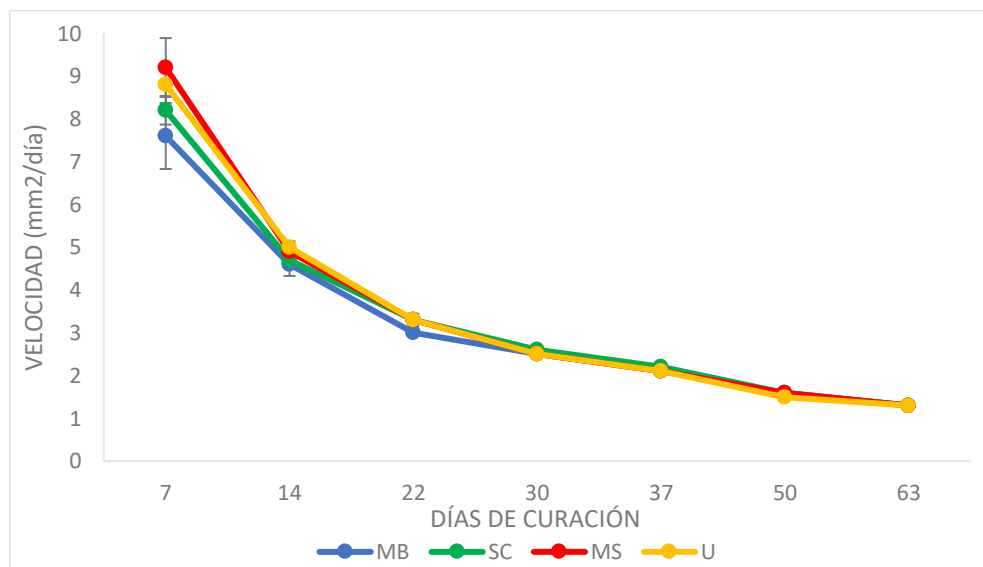
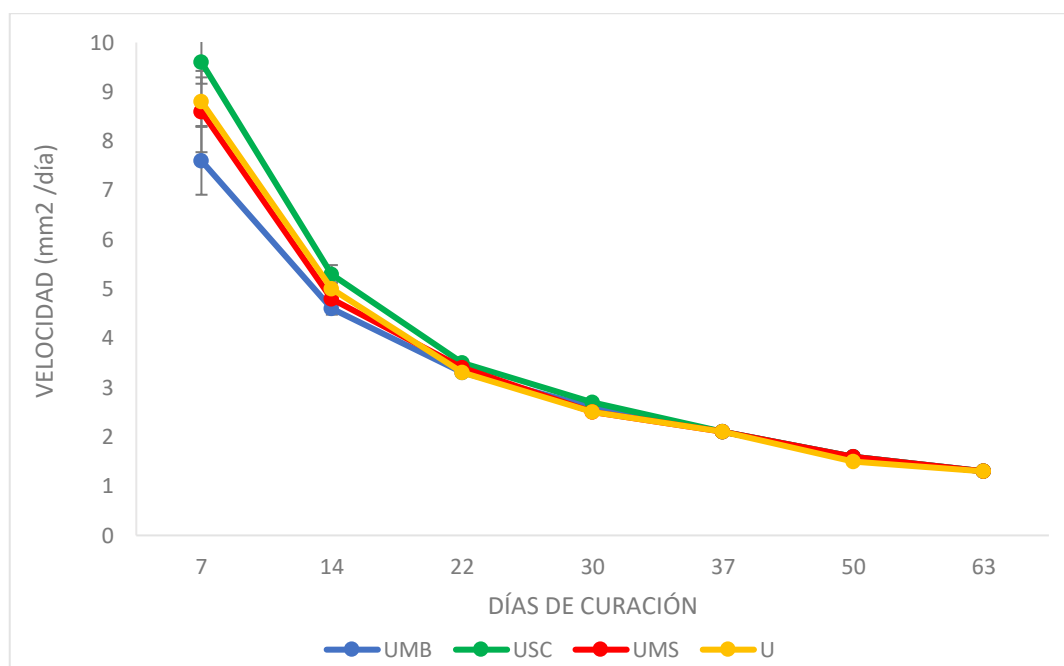


Figura 4. Velocidad de epitelización de la herida de pie diabético con aplicaciones de ulcoderma en combinación con cada miel de abeja (*Melipona beecheii*, *Scaptotrigona mexicana* y *Melipona solani*).



Eficacia de los tratamientos

El tratamiento más eficaz en el proceso de epitelización (o curación) de la herida, fue el de ulcoderma + miel de *S. mexicana*, que supera en un 200 % al tratamiento de solo ulcoderma (Figura 5). Los otros dos tratamientos que también fueron eficaz respecto al antes mencionado son *S. mexicana* y *M. solani*, sin ulcoderma. Entre los tratamientos con miel, se encontró un resultado similar a lo antes mencionado, donde ulcoderma + miel de *S. mexicana* superó en eficacia a todos los demás, en un 50 y 100 % (Figura 6). Seguido por los tratamientos *S. mexicana* y *M. solani*, sin ulcoderma.

Figura 5. Índice de Eficacia (IE) de epitelización de los tratamientos comparados con el de ulcoderma.

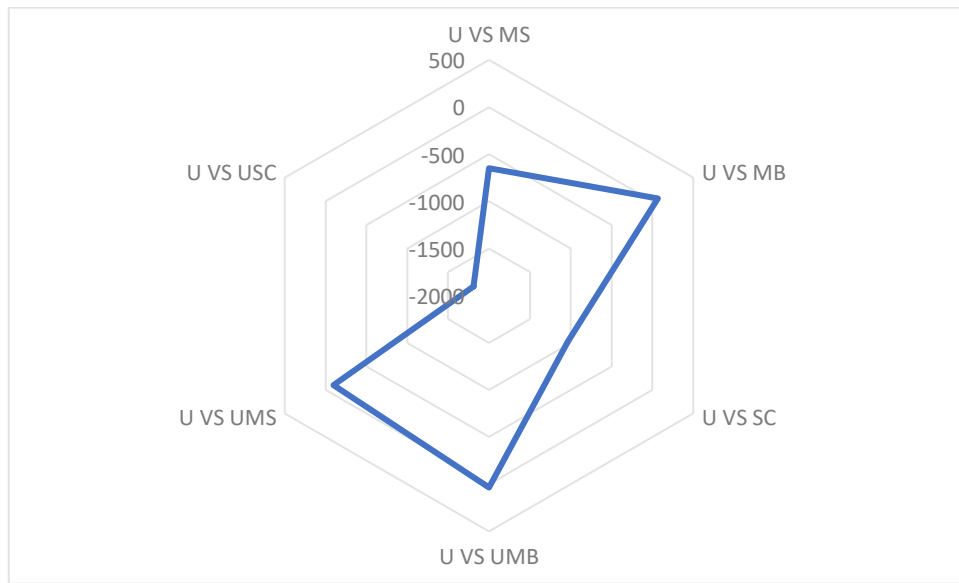
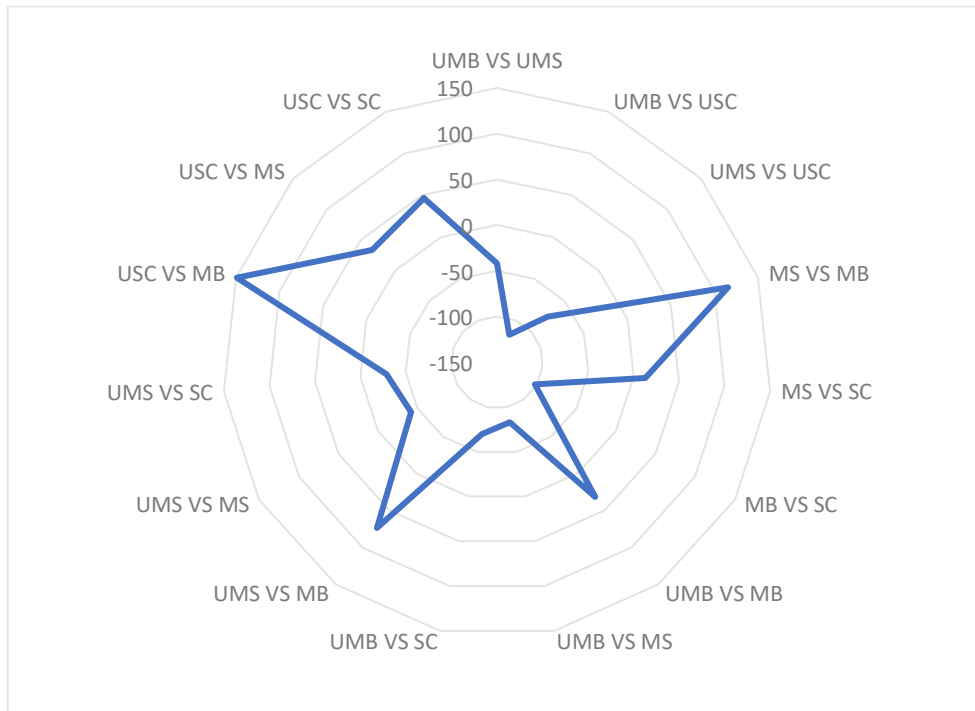


Figura 6. Índice de Eficacia (IE) de epitelización entre los tratamientos



Análisis RGB de las imágenes de heridas

Las heridas de pie diabético, en análisis de imagen, al inicio de cada tratamiento no mostraron diferencias significativas en la intensidad acorde a los tres valores de colores, R, G, B (F: 1.81, gl: 6.0, $p=0.1077$). Lo anterior significa que tanto el área como la gravedad de la herida a tratar entre todos los tratamientos fueron similares.

El análisis estadístico de los valores de R, G, B de cada tratamiento, por paciente, al final del estudio, indicaron que la mezcla de Ulcoderma con la miel de *S. mexicana* es mejor en el proceso de curación de heridas de pie diabético. Por otro lado, los tratamientos de *M. beecheii*, *M. solani*, *S. mexicana* sin Ulcoderma y los de *M. beecheii* y *M. solani* con Ulcoderma fueron similares al final del estudio. Estadísticamente, hay diferencias altamente significativas entre tratamientos (F: 6.96, gl: 6.0, $p < 0.0001$) y entre las intensidades de RGB (F: 4.9, gl: 2.0, $p = 0.0097$), donde el valor de R fue el que más influyó en el análisis de imagen, quedando la distribución de la siguiente manera: $R > G > B$.

El valor de relación de Spearman entre el área de herida y el análisis RGB fue de 0.93.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La miel como producto de curación es reconocida por ser una sustancia que elimina rápidamente la infección, desodoriza y reduce la inflamación, el edema y la exudación, además de aumentar la velocidad de curación al promover la regeneración epitelial, debido a sus componentes bio-activos [Molan, 2006; Pérez Sánchez, 2013].

Recientemente, Mohamed et al. (2015) informaron que los pacientes con úlceras en el pie tratados con mieles de *A. mellifera* mostraron una tasa de epitelización máxima de 1,9 mm² / día durante ocho semanas, que es cinco veces menor a la obtenida en el presente estudio y a lo reportado por Julieta et al. 2016. Por otro lado, en un estudio diferente, Eddy y Gideonsen (2005) registraron úlceras en el pie diabético similares en el tamaño de la herida al presentado en nuestro estudio, donde el proceso de curación fue de 6 a 12 meses, mientras que en nuestro estudio el proceso fue de al menos 3 meses.

La eficacia de la miel sobre la curación de heridas crónicas ha sido de mucho interés, por ser una sustancia natural y de fácil obtención (Rodríguez et al., 2011), que estimula la actividad antiinflamatoria y la proliferación de células del cuerpo, para generar el desarrollo de nuevos capilares en el tejido herido junto con la multiplicación celular que promueve el cierre de la herida a través del crecimiento de fibroblastos y células epiteliales junto con la proliferación de linfocitos B, T y activación de fagocitos (Perdomo et al., 2018; Hernández Contreras, 2019). En el presente estudio, la miel de *S. mexicana*, sola o con ulcoderma, fue la de mayor eficacia en el proceso de reparación del daño de la herida comparado con el tratamiento tradicional de aplicar solo ulcoderma, donde los componentes de esta miel (Espinoza-Toledo et al. 2017) fueron los principales actores, denominados bioactivos, que ayudaron al proceso de epitelización.

Varios autores reportan que los componentes de la miel utilizada para efectos de curación de heridas, son complementos alimenticios nutritivos celulares que mejoran el ambiente epitelial y contribuyen a la angiogénesis, promoviendo el aumento de la tasa de crecimiento de tejido denominada epitelización, más rápido que otros tratamientos (Saavedra Torres et al., 2017; Paniagua Asensio, 2020). Los componentes que tuvieron cada una de las mieles utilizadas, aportaron beneficios al proceso de curación de las heridas de pie diabético, sobresaliendo la de *S. mexicana*, donde se hace hincapié a que la efectividad de las mieles en

los procesos de curación y salud humana, va a depender el tipo u origen de la miel (García Felipe, 2019).

El análisis de imagen como herramienta de apoyo en el área de salud está siendo una prioridad. En el presente estudio nos apoyamos para estudiar el efecto de los tratamientos, encontrando que puede ser una herramienta para facilitar el análisis del proceso de curación de este tipo de heridas. Lo anterior depende fuertemente de la pureza del color acorde a su intensidad, como es el uso de RGB que facilitó el proceso de análisis en los métodos de curación, siendo la mezcla de ulcoderma con la miel de *S. mexicana* la más apropiada y eficiente. La intensidad de color más influyente fue el rojo (R), apoyados por los otros dos, traduciendo al avance de proceso de generación de células de piel que generaran el tejido sano, similar a lo que reporta Juárez – Salinas et al., (2014).

Por lo tanto, las mieles de abejas sin aguijón podrían considerarse un tratamiento rentable en los países en desarrollo debido a su eficacia clínica que lo hace adecuado para todas las etapas de cicatrización en las infecciones del pie diabético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Waili, N.S., K. Salom, and A.A. Al-Ghamdi. (2011). Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *The Scientific World Journal*, 11: p. 766-787.
- Cauich Kumul, R.; Ruíz Ruíz, J.C.; Ortiz Vázquez, E. y Segura Campos, M.R. (2015) p Potencial antioxidante de la miel de *Melipona beecheii* y su relación con la salud: una Revisión. *Nutrición Hospitalaria*, 32(4): 1432-1442.
- Cimolai, N., *Sweet success? Honey as a topical wound dressing*. *Medical Journal* 2007. 49: p. 64-67.
- Deshpande, A., M. Harris-Hayes, and M. Schootman. (2008) *Epidemiology of diabetes-related complications*. *Journal of the American Physical Therapy Association*, 88: p. 1254-1264.
- Eddy, I. and M.D. Gideonsen. (2005). Topical honey for diabetic foot ulcers. *The Journal of family practice*, 54: p. 533-535.
- Espinoza-Toledo, C., Vázquez-Ovando, A., Torres de los Santos, R., López-García, J.A., Albores-Flores, V.J. and Grajales-Conesa, J. (2017) Miel de abejas nativas del Soconusco, Chiapas (Ed) Culebro-Mandugano, M.E., Magaña-Ochoa, J., Gil-Domínguez, M.C. *La investigación Universitaria y su contribución en Mesoamérica*. Publisher, CLACSO. P. 41-56.
- Federation, I.D., *Annual Report 2015*. 2015.
- García Felipe, Sara. (2019). La miel como alternativa a los tratamientos tópicos en el proceso de curación de quemaduras, heridas y úlceras. *Ene*, 13(1), 1312. Epub 01 de octubre de 2019. Recuperado en 30 de julio de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000100002&lng=es&tlng=es.
- Hernández Contreras, D. A. (2019). Determinación temprana de riesgo de ulceración en el pie diabético mediante el análisis de imagen térmica. Tesis doctoral. Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica Coordinación de Electrónica. P. 106.

INEGI, 2013.

Jeffcoate, W. and K. Harding, *Diabetic foot ulcers*. The lancet, 2003. 361: p. 1545-1551.

Juarez Salinas, J.J., Solis Sánchez, L.O, Castañeda Miranda, R., Ortíz Rodríguez, J.M., Gamboa Rosales, H. (2014). Algoritmo de procesamiento digital de imágenes para la detección y evaluación de heridas de pie diabético. *Revista Electronica de Ingenieria y Tecnologias*. Universidad Autónoma de Zacatecas. 8: <http://www2.uaz.edu.mx/web/www/publicaciones>

Mandal, M. and S. Mandal. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 1: p. 154-160.

Mohamed H, Salma MA, Al Lenjawi B, Abdi S, Gouda Z, Barakat N, Elmahdi H, Abraham S, Hamza AH, Al Khozaei D, Al Majid S, Al Majid H, Abdini J, Al Jaber M, Al Maseh F, Al Ali AA. (2015). The efficacy and safety of natural honey on the healing of foot ulcers: a case series. *Wounds*. 27(4):103-114. PMID: 25855854.

Molan, P. (2006). The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Lower Extremity Wounds*, 5: p. 40-54.

Organization, W.H., *Diabetes*. 2016.

Paniagua Asensio, M. L. (2020). Lesiones relacionadas con la dependencia: Prevención, Clasificación y Categorización. *SafeCreative* pgs. 117.

Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. (2007). Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 161(12):1140–1146. doi:10.1001/archpedi.161.12.1140.

Pérez Sánchez, J.A. (2013) Caso clínico: aplicación de miel para el tratamiento de úlceras basado en literatura científica. *Hygia*. 83: 48-55.

Perdomo Pérez, E., Pérez Rodríguez, M.F., Benítez Gil, M.D., Ruíz Perdomo, C.R. (2018). Los detritos en el proceso de cicatrización y su eliminación para una correcta preparación del lecho de la herida. *Helcos* 29(3): 141–144.

- Pimentel RB, da Costa CA, Albuquerque PM, Junior SD. (2013). Antimicrobial activity and rutin identification of honey produced by the stingless bee *Melipona compressipes manaosensis* and commercial honey. *BMC Complement Altern Med.* 13:151. doi: 10.1186/1472-6882-13-151. PMID: 23815879; PMCID: PMC3702439.
- Rice JB, Desai U, Cummings AK, Birnbaum HG, Skornicki M, Parsons NB. (2014). Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care.* 37(3):651-8. doi: 10.2337/dc13-2176. PMID: 24186882.
- R.D.C.T. (2012). A language and environment for statistical computing computer program version By R Development Core Team, Vienna, Austria.
- Rodríguez-Ramírez R, González-Tuero JH. (2011). Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. *MEDISAN.* 15(4):503– 14
- Saavedra Torres, J.S., Zúñiga Cerón, L.F., Freyre Bernal, S.I., Muñoz Ordoñez, G.W., Salguero, C. (2017). El rol del VEGF en la angiogénesis fisiológica y tumoral. *Med.* 39(3): 190-209.
- Schencke, Carolina, Vásquez, Bélgica, Sandoval, Cristian, & del Sol, Mariano. (2016). El Rol de la Miel en los Procesos Morfofisiológicos de Reparación de Heridas. *International Journal of Morphology*, 34(1), 385-395. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022016000100056>
- Simon A, Traynor K, Santos K, Blaser G, Bode U, Molan P. (2009). Medical honey for wound care--still the 'latest resort'? *Evid Based Complement Alternat Med.* 6(2):165-73. doi: 10.1093/ecam/nem175. PMCID: PMC2686636.
- Singh, N., D. Armstrong, and B. Lipsky. (2005). Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* P.293.
- Tellechea, Ana & Teixeira, Vera & Ribeiro, Fatima & Tellechea, Oscar. (2013). Efficacy of honey gel in the treatment of chronic lower leg ulcers: A prospective study. *European Wound Management Association Journal.* 13: 35-39.
- Triana, J.G., Constanza Romero, L., Gerardo Roldán, D. (2013). DIGITAL IMAGE RESTORATION BY PARTIAL DIFFERENTIAL EQUATIONS. *Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient.* 16(2): 511-518.

Vit, P., M. Medina, and M.E. Enríquez. (2004). Quality standards for medicinal uses of Meliponinae honey in Guatemala, Mexico and Venezuela. *Bee World*, 85: p. 2-5.

Wheeler, B. and M. Torchiano. (2016). *ImPerm: Permutation test for linear models v 2.1.0*.