

Terapia combinada con miel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) y ácido ascórbico en úlceras venosas¹

Mariano del Sol Calderon²
Carolina Schencke Figueroa³
Jessica Salvo Arias⁴
Alejandra Hidalgo Sandoval⁵
Felipe Ocharan Torre⁶

Objetivo: evaluar el efecto clínico del tratamiento con miel de Ulmo tópico asociado a ácido ascórbico oral en pacientes portadores de úlceras venosas. Método: estudio cuantitativo descriptivo longitudinal. Durante el período de un año se evaluaron 18 pacientes diagnosticados clínicamente de úlcera venosa en sus diferentes estadios, de ambos sexos, adultos, con 13 meses promedio de antigüedad de la lesión. Se realizó la aplicación tópica diaria de miel de Ulmo con curación según la norma técnica de curaciones avanzadas, combinada con el consumo oral diario de 500 mg de ácido ascórbico. El instrumento de seguimiento es la tabla de valoración de úlceras venosas. Resultados: se logró la cicatrización total en el 100% de las úlceras venosas. No se observaron signos de complicación, tales como alergias o infección. Conclusión: el tratamiento propuesto mostró excelentes resultados clínicos en la cicatrización de úlceras venosas, presentando la miel propiedades debridantes, no adherentes, fácil de aplicar, remover y aceptación del usuario. Los resultados descritos generaron una línea investigativa en el tratamiento de heridas crónicas.

Descriptores: Úlcera Venosa; Miel; Ácido Ascórbico; Terapia Combinada.

¹ Apoyo financiero da Universidad de La Frontera, Temuco, Chile, proceso n° DI13-0044.

² PhD, Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Estudiante de doctorado, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Becado de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

⁴ MSc, Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Temuco, Chile.

⁵ Enfermera, Hospital Makewe-Pelale, Temuco, Chile.

⁶ Matron, Hospital Makewe-Pelale, Temuco, Chile.

Correspondencia:

Mariano del Sol Calderon
Universidad de La Frontera
Av. Francisco Salazar 001145
Región de La Araucanía, Temuco, Chile
E-mail: mariano.delsol@ufrontera.cl

Copyright © 2015 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-No Comercial (CC BY-NC). Esta licencia permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de tu obra de modo no comercial, y a pesar de que sus nuevas obras deben siempre mencionarte y mantenerse sin fines comerciales, no están obligados a licenciar sus obras derivadas bajo las mismas condiciones.

Introducción

Las úlceras vasculares generan repercusiones en diferentes ámbitos. Además de afectar la salud, provocan el deterioro en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores responsables. Poseen evolución lenta, duración indefinida o recurrencias que se extienden por meses o años. Estas lesiones presentan un predominio de tipo venoso, de lesión única, exudativas, de gran extensión, generando limitaciones funcionales en los individuos y una posterior repercusión multidimensional⁽¹⁾. Generan pérdida de días de trabajo, jubilación anticipada y gastos en el tratamiento prolongado, con gran impacto en la calidad de vida de las personas que la presentan. La alta prevalencia de la úlcera venosa tiene un alto impacto en los recursos en salud. Se estima que el manejo de las úlceras venosas utiliza entre el 1% y el 3% del presupuesto anual en países con sistema de salud desarrollado. En Chile, el gasto en 2008 fue de miles de millones de pesos⁽²⁾.

En los años sesenta se comenzaron a desarrollar apósitos para el tratamiento de heridas crónicas en ambiente húmedo (APCAH), iniciando una vertiginosa carrera en el proceso de investigación a nivel clínico describiéndose variados tratamientos, factores de crecimiento, aplicación de microcorriente⁽³⁾, uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores⁽⁴⁾.

Por otro lado, el interés en terapias complementarias ha aumentado en los últimos años, lo que ha llevado a la investigación de productos tradicionalmente conocidos como beneficiosos en la cicatrización de úlceras venosas. Varios artículos han reportado rapidez y efectividad en la cicatrización de heridas tratadas con miel, además de su bajo costo. Se han realizado estudios para reintroducir su uso en el tratamiento de heridas, analizando sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y cicatrizantes⁽⁵⁻⁷⁾. La miel polifloral de abeja se ha demostrado eficaz en el tratamiento de quemaduras, úlceras por presión y heridas⁽⁸⁻⁹⁾. Actualmente, se han desarrollado apósitos para curaciones en base a miel de Manuka, proveniente de Nueva Zelanda (Bio18+Manuka Honey, Medihoney® y L-Mesitran®). Por otro lado, en Chile se ha patentado el uso del extracto de miel unifloral de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) como bactericida y fungicida⁽¹⁰⁾.

Es sabido que el ácido ascórbico resulta un factor esencial en el proceso de regeneración, ya que promueve la proliferación de fibroblastos, síntesis de ADN y metabolismo mitocondrial, estimula el desarrollo de la membrana basal, reduciendo la contracción de una

herida⁽¹¹⁻¹²⁾. Se ha estudiado la acción de esta vitamina en la cicatrización de heridas en cobayos, administrada oralmente. Los resultados mostraron que la vitamina C oral mejoró la colagenización de la lesión al compararlo con grupo control de animales (en régimen normal pero sin dosis extra de la vitamina en estudio)⁽¹³⁾. La acción de la vitamina C oral fue estudiada en heridas de ratas, demostrando que su administración aumentó los niveles de hidroxiprolina tisular, mejorando la cicatrización del tejido y la fuerza tensil a nivel cicatrizal⁽¹⁴⁾.

Existen pocos estudios que demuestren el efecto sinérgico de la miel de Ulmo asociado a ácido ascórbico. Este efecto fue evaluado experimentalmente por nuestro equipo de investigación en quemaduras tipo B en cobayos (*Cavia porcellus*), observando histológicamente sus efectos regenerativos⁽¹⁵⁾. En este estudio, se demostró que el solo uso de miel de Ulmo disminuye la posibilidad de infección, inflamación y edema, logrando rapidez en la cicatrización. Sin embargo, la formación de tejido granular, activación de fibroblastos, formación de lámina basal y queratinización fueron más rápidas y de mejor calidad con la terapia asociada a ácido ascórbico.

Es necesario destacar el rol de la enfermera universitaria, profesional a cargo de las curaciones, la cual debe estar capacitada en la gestión del cuidado de los pacientes con heridas, lo que implica la utilización de un criterio estándar en el proceso de curar y valorar integralmente la evolución de las lesiones. Para cumplir con estos criterios, desde el año 2000 ha cobrado relevancia en Chile la incorporación ministerial de una serie de guías clínicas seriadas para el manejo y tratamiento de las heridas y úlceras⁽²⁾, que responde a la necesidad de formar monitores especializados. Según el artículo N°113 del Código Sanitario Chileno⁽¹⁶⁾ y la Norma General Administrativa N°19, "la gestión del cuidado debe estar a cargo de un profesional enfermera/o, con formación y competencias técnicas". Se suma a esto la especialización en instituciones autorizadas para impartir las capacitaciones, ya sean Fundaciones o Universidades.

Frente a la problemática presentada, se desarrolló este estudio que tuvo como objetivo principal la evaluación clínica del efecto del tratamiento con miel de Ulmo y vitamina C oral en pacientes portadores de úlceras venosas.

Método

Diseño del estudio y selección de pacientes

El presente estudio, parte del proyecto DIUFRO DI13-0044, fue desarrollado en el Hospital Intercultural

de Makewe, Padre Las Casas, Región de La Araucanía, Chile. Entre enero 2012 y diciembre de 2012, se evaluaron 18 pacientes, todos pertenecientes al programa de curaciones ambulatorias trisemanales, de ambos sexos, con 64 años de edad promedio, 13 meses promedio de antigüedad de la lesión, quienes fueron diagnosticados clínicamente como pacientes con úlcera venosa secundaria a insuficiencia venosa superficial no tratada por el médico cirujano del hospital, quien prescribió el tratamiento. Los pacientes permanecieron hospitalizados debido a la ruralidad del sector y difícil acceso a sus hogares. Presentaban las siguientes patologías crónicas agregadas: los dos pacientes con UV tipo 1 presentaban hipertensión arterial (HTA). De los tres pacientes con UV tipo 2, uno reportó diabetes mellitus II (DM-II) y dos HTA. Para las úlceras venosas tipo 3, uno reportó DM-II y cinco HTA. Las UV tipo 4, uno presentó DM-II y dos HTA. Del total de los pacientes, tres presentaban DM-II y 12 HTA.

Para la clasificación de las úlceras venosas se utilizó el Diagrama de valoración establecido en la Guía Clínica de manejo integral avanzado de úlcera venosa⁽²⁾, la cual especifica la clasificación de los siguientes parámetros: aspecto de la úlcera, extensión, profundidad, cantidad de exudado, calidad de exudado, tejido esfacelado o necrótico, tejido de granulación, edema, dolor y piel circundante. Las posibles resultantes en creciente complejidad son: Úlcera Tipo 1 (10-15 puntos), Tipo 2 (16-21 puntos), Tipo 3 (22-27 puntos) y Tipo 4 (28-40 puntos).

El consentimiento informado fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur, Chile, (Protocolo N°1121). Tras el previo consentimiento informado se inició el tratamiento. A cada paciente que ingresó al programa de curaciones se le realizó una anamnesis y examen clínico que evidenció que la principal ubicación de estas úlceras fue en la cara anterolateral interna y supramaleolar de la pierna. En aquellos pacientes con UV tipo 4, la extensión tuvo una tendencia circular o en pulsera. Del total de pacientes con úlceras venosas, el 61% ingresó con infección localizada.

El análisis melisopalinológico de la miel de Ulmo seleccionada para este trabajo presentó un 91% de pureza, determinándola como miel monofloral de Ulmo según la norma chilena NCh 2981.Of 2005.

Una vez seleccionado el paciente, se aplicó el protocolo de acuerdo a las normas técnicas de curaciones de heridas del Ministerio de Salud del gobierno de Chile. Al inicio del tratamiento se obtuvo un registro

digital de la úlcera y control adecuado de la infección bacteriana (si la hubiere). Para las curaciones, se realizó aplicación tópica de miel de Ulmo y consumo oral diario de ácido ascórbico de 500 mg. Todos los pacientes presentaron una función renal apta. El protocolo de tratamiento incluyó además manejo del edema por elasto-compresión simple y posición venosa, hidratación oral de dos litros de agua diaria y humectación de piel peri úlcera con crema dermatológica neutra sin alcohol. Luego de la cicatrización de las lesiones y finalización del tratamiento, se realizó un control del paciente al sexto mes en forma ambulatoria. Los principales criterios usados para evaluar la herida fueron: presencia de eritema y edema de la piel circundante, presencia de tejido granulatorio, esfacelado y necrótico, aplicando la tabla de valoración de úlceras venosas a cada tres semanas.

Mientras duró el tratamiento se realizó a cada paciente "Educación en el autocuidado en medidas de prevención de recidivas". Las sesiones de tratamiento se realizaron diariamente, hasta lograr el cierre total de las úlceras. Estas acciones fueron efectuadas por la enfermera especialista en manejo integral de pacientes con heridas.

La presentación y análisis de los resultados se manejaron bajo la estadística descriptiva, como son promedios y porcentajes, registros en planilla Excel y presentación en tabla de contingencia.

Resultados

Se logró la curación total de las úlceras venosas en el total de los pacientes introducidos en el estudio. En los pacientes tratados bajo el protocolo propuesto no se observaron signos de complicaciones, tales como alergias, extensión de la herida o infección. Los pacientes que ingresaron con infección localizada reportaron un promedio de dolor subjetivo de 5 según *Escala de Valoración Análoga del Dolor (EVA)*, no existiendo relación directa de aumento de éste ante la aplicación de la miel. Al ceder el proceso infeccioso también cedió el dolor.

Después del período de seguimiento, cinco pacientes presentaron una recidiva ulcerosa, con un tiempo medio de aparición de la úlcera de seis meses, cuya causa principal fue la no adherencia a las medidas de prevención de recidivas post alta. El tiempo de cicatrización según clasificación de úlcera venosa se indica en la Tabla 1. Todas las lesiones formaron islotes de epitelización que luego dieron paso a puentes de cicatrización.

Tabla 1 - Tiempo promedio de cicatrización en días para cada tipo de úlcera venosa (UV) con tratamiento en base a miel de Ulmo de uso tópico y administración oral de ácido ascórbico. Hospital Intercultural de Makewe, Padre Las Casas, Región de La Araucanía, Chile, 2012

Clasificación UV	n	Promedio (días)	DE
Tipo 1	2	20	0,89
Tipo 2	3	24	0,77
Tipo 3	8	45	1,1
Tipo 4	5	60	0,96

En las Figuras 1 y 2, se presentan imágenes del tratamiento en base a miel de Ulmo y ácido ascórbico de un paciente de sexo femenino, con úlcera venosa

(UV) tipo 3. La herida tenía aproximadamente un año de antigüedad. Veinte días después del tratamiento, la lesión presentó tejido esfacelado menor al 50%. Al término del tratamiento, con alta hospitalaria del paciente al mes, presentó un área 100% reepitelizada, sin edema periúlcera. En las Figuras 3 y 4, se presentan imágenes del tratamiento en base a miel de Ulmo y vitamina C de un paciente de sexo masculino, con úlcera venosa (UV) tipo 3. Al término del tratamiento, con alta hospitalaria al mes, presentó un área 100% reepitelizada. Todos los pacientes tratados presentaron un mecanismo de cierre por segunda intención, con curaciones según el protocolo establecido, no siendo necesario recurrir a injertos dermoepidérmicos.

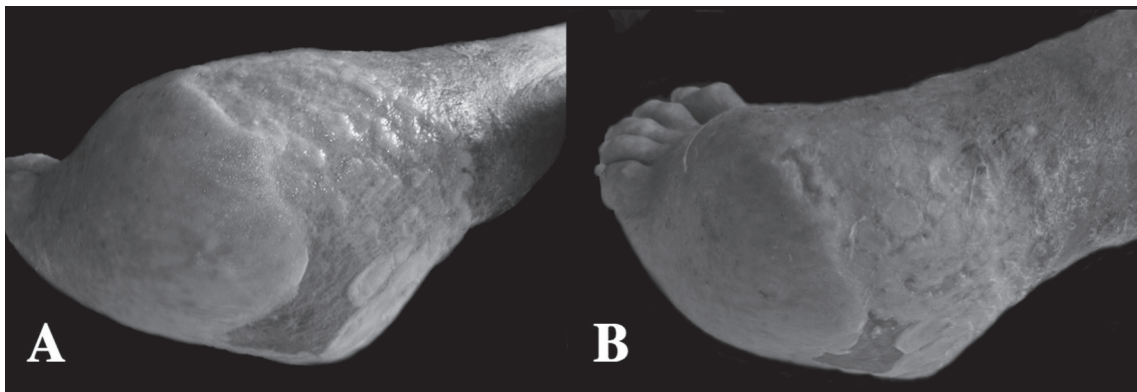


Figura 1 - Tratamiento con miel de Ulmo y ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 en paciente sexo femenino. A. Herida inicial que presentó tejido esfacelado mayor al 75%, tejido granulatorio menor al 25%, y edema periúlcera (++). B. Herida después de 20 días de tratamiento, tejido esfacelado menor al 50%, tejido granulatorio de 50%, edema periúlcera (+), y puentes de granulación y epitelización.



Figura 2 - Fase final del tratamiento con miel de Ulmo y ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 en paciente sexo femenino. Se reepitelizó completamente la lesión, sin formación de edema periulceroso.

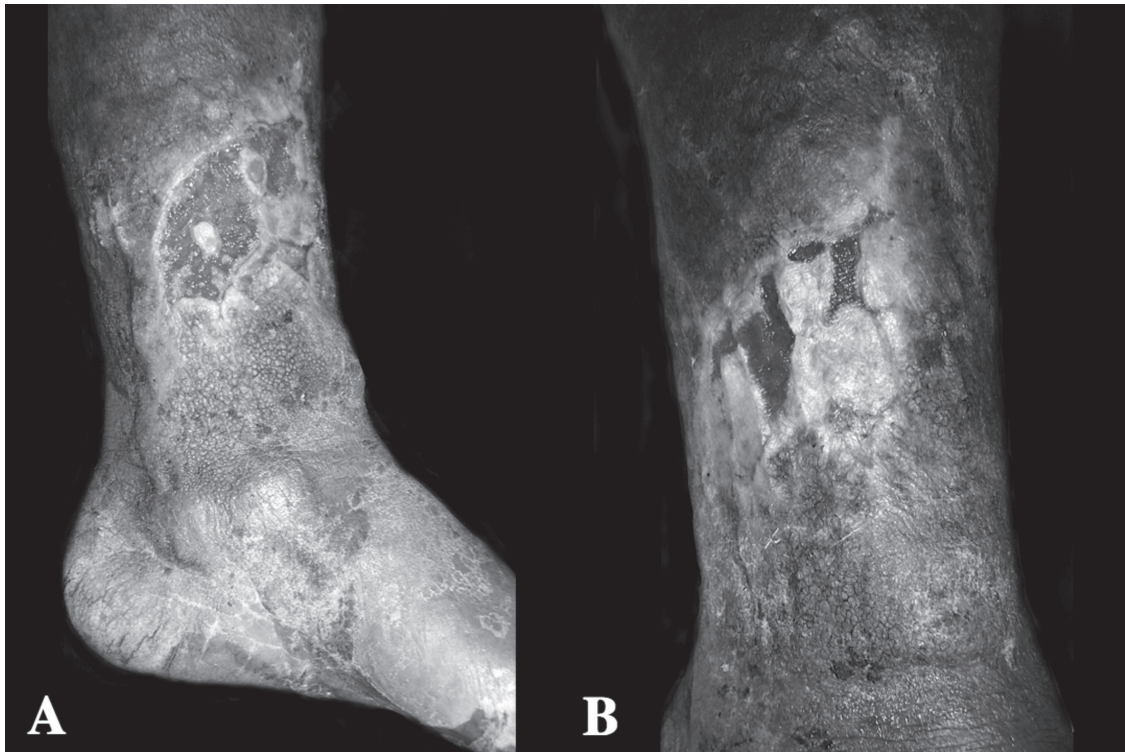


Figura 3 - Tratamiento con miel de Ulmo y ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 en paciente sexo masculino. A. Herida inicial que presentó proceso infeccioso con exudado moderado, tejido periulceral exematoso e inflamado. B. Tercera semana de tratamiento, úlcera con amplios puentes de epitelización, tejido granulatorio sin infección, piel circundante con disminución de proceso inflamatorio.

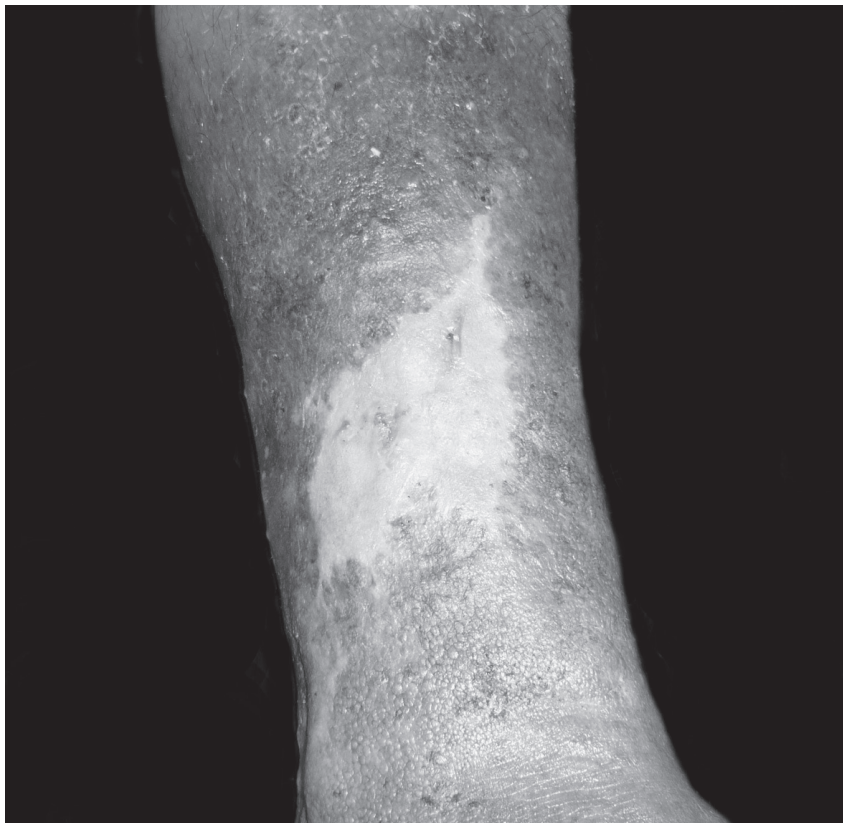


Figura 4 - Fase final del tratamiento con miel de Ulmo y ácido ascórbico de úlcera venosa tipo 3 en un paciente sexo masculino. Lesión 100% reepitelizada

Discusión

Las úlceras venosas son un padecimiento común que representa un reto terapéutico, ya que provocan discapacidad y la consecuente afección en la calidad de vida. De la misma forma, incide en el consumo de recursos que debe aportar el sistema de salud. El problema mencionado lleva a buscar soluciones en terapias que tengan un beneficio costo-eficiente. Nuestra experiencia demostró que el tratamiento con miel de Ulmo y vitamina C oral estimula la formación de tejido granular y la proliferación de tejidos adyacentes a la úlcera, reduciendo la formación de edema tisular, con disminución de los niveles bacterianos locales. De esta forma, se logró una cicatrización rápida y de buena calidad, siendo además efectiva en el cuidado de la piel perilesional.

Los tratamientos para las úlceras venosas deben lograr una buena debridación de la herida para permitir la formación de tejido granular y la consecuente epitelización, existiendo varios métodos, incluyendo debridamiento autolítico, químico, mecánico y quirúrgico. En el presente estudio, la utilización de miel de Ulmo mostró excelentes resultados en el debridamiento autolítico de las úlceras venosas. La acción debridante de la miel podría deberse a la activación de proteasas y metaloproteasas, las que pueden ser activadas por procesos de oxidación junto con la inhibición de serinas, ayudando así a la debridación de las heridas⁽¹⁷⁾.

No se presentaron signos de infección en los pacientes estudiados, lo que si se ha presentado en otros tratamientos, como el auto-injerto, donde la tasa de infección llega al 3%⁽¹⁸⁾. Para lograr esta acción antibacteriana son importantes la osmolaridad, acidez y presencia de compuestos fitoquímicos. Además, la enzima glucosa-oxidasa presente en la miel se activa catalizando una lenta generación de H₂O₂, lo que inhibiría el crecimiento bacteriano. Esta capacidad varía en los distintos tipos de miel. Los principales azúcares de las miel de abeja en general son la fructosa y la glucosa, con un 20% de humedad, proteínas, vitaminas y enzimas; posee treinta y cinco minerales, lípidos y flavonoides, además de otra serie de elementos, entre los que destacan la germicida y la inhibina que actúan como antibióticos naturales⁽¹⁹⁾. La miel proveniente del árbol Manuka (*Leptospermum spp.*) sería la más efectiva al compararlo con el tratamiento con Hidrogel, donde se demostró su excelente efecto antibacteriano⁽²⁰⁾, sin embargo, estudios comparativos entre la miel de Manuka y de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) demostraron

que esta última lograba un mejor efecto antibacteriano para especies como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*⁽²¹⁾. Dentro del grupo de pacientes tratados incluimos a diabéticos, hipertensos y pacientes que presentaron heridas infectadas, lo que no fue motivo de exclusión ni implicancia en la cicatrización de las heridas tratadas, ya que estas enfermedades fueron controladas y estabilizadas medicamente.

No se han encontrado evidencias indicando cual es la mejor opción en el tratamiento tópico de úlceras venosas. La mayoría de los autores coinciden sobre los beneficios de la miel sobre la cicatrización de heridas, presentando evidencias estadísticas de su superioridad en cuanto al tiempo de cicatrización con respecto a otros productos⁽²²⁾. Los estudios sugieren que la alternativa ideal es una cobertura simple, de bajo costo, no adherente y aceptable por el paciente⁽²³⁾, propiedades con las que cumplió el tratamiento propuesto en base a miel de Ulmo y vitamina C. Se ha avalado la capacidad antioxidante de la miel de abeja, además de activar la línea monocítica, con la consecuente liberación de citoquinas, factor tumoral alfa e interleucinas⁽²⁴⁾. Si a estas cualidades de la miel le sumamos los beneficios del ácido ascórbico, como son su alto poder antiinflamatorio, estimulación directa de la síntesis de fibras colágenas y el aumento de la proliferación de fibroblastos en cuatro veces⁽²⁵⁾, se podría inferir que estamos potenciando el tratamiento en base a miel con el consumo diario de esta vitamina.

Conclusión

El tratamiento planteado cumple la finalidad clínica esperada según el objetivo propuesto y de acuerdo a la literatura consultada. Esta terapia evidenció excelentes resultados en la cicatrización de heridas en el 100% de los pacientes portadores de úlceras venosas en todos sus tipos, con un promedio de 37 días de recuperación, siendo éste rápido al compararlo con el tiempo documentado para tratamientos convencionales. La miel de Ulmo y ácido ascórbico combinados pueden ser considerados como sustancias ideales para el tratamiento de heridas crónicas como las úlceras venosas, presentando la miel propiedades, antibacterianas, debridantes, no adherentes, fácil de aplicar y remover, siendo aceptado por el paciente por sus características indoloras y neutralizante de olores.

Es importante mencionar que, para obtener una más rápida y correcta cicatrización de las úlceras venosas, fue favorecedora la aplicación de una técnica

de curación protocolizada, supervisión del reposo en posición venosa, control del edema por elastocompresión y humectación de la piel periulceral, las que en su conjunto son parte de la gestión del cuidado de enfermería realizada por la enfermera especialista en manejo de heridas que, apoyada con un plan educativo de autocuidado basado en la prevención de recidivas, hizo posible el exitoso tratamiento de estas lesiones. Finalmente, los resultados clínicos descritos generaron una línea investigativa histológica en el tratamiento de heridas crónicas con una terapia alternativa de miel de Ulmo combinada con ácido ascórbico.

Referencias

1. Malaquias SG, Bachion MM, Sant'Ana SMSC, Dallarmi CCB, Junior RDLS, Ferreira PS. Pessoas com úlceras vasculogénicas em atendimento ambulatorial de enfermagem: estudo das variáveis clínicas e sociodemográficas. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(2):302-10.
2. Fundación e Instituto Nacional de heridas. Manejo integral avanzado de la úlcera venosa. Santiago, Chile; 2011.
3. Korelo RIG, Valderramas S, Ternoski B, Medeiros DS, Andres LF, Adolph SMM. La aplicación de microcorriente como tratamiento en las úlceras venosas: un estudio piloto. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2012;20(4):753-60.
4. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(6):597-604.
5. Dunford CE, Hanano R. Acceptability to patients of a honey dressing for non healing venous leg ulcers. *J Wound Care*. 2004;13(5):1-5.
6. Gethin G, Cauman S. Manuka honey vs. Hydrogel-a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2008;18:466-74.
7. Ghaderi R, Afshar M, Akhbarie H, Golalipour MJ, Ghaderi R, Afshar M. Comparison of the efficacy of Honey and Animal Oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *Int J Morphol*. 2010;28(1):193-8.
8. Aykut M, Eroglu S, Karacaoglan N, Akan M, Akoz T, Yildirim S. Use of honey as an adjunct in the healing of split-thickness skin graft donors site. *Dermatol Surg*. 2003; 29(2):168-72.
9. Estrada H, Gamboa M, Chaves C, Arias M. Evaluación de la actividad antimicrobiana de la miel de abeja contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* y *Aspergillus niger*. Evaluación de su carga microbiológica. *Arch Latin Nutr*. 2005;55(2):167-71.
10. Montenegro G, Ortega X, inventores. Usos del extracto de miel unifloral de ulmo como bactericida y fungicida. Patente: WO/2011/057421. 19-05-2011.
11. Rasik A, Shucla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int J Exp Pathol*. 2000;81(4):257-63.
12. Boyce ST, Supp AP, Swope VB, Warden GD. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):565-72.
13. Krámer GM, Fillios LC, Bowler EC. Ascorbic acid treatment on early collagen production and wound healing in the ginea pig. *J Periodontol*. 1979;50(4):189-92.
14. Kamer E, Recai HU, Gunogan O, Diniz G, Ortac R, Olukman M. Effect of ascorbic acid on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Wounds*. 2010; 22(2):27-31.
15. Schencke C, Salvo J, Veuthey C, Hidalgo A, del Sol M. Cicatrización en quemaduras tipo AB-B utilizando miel de ulmo asociada a vitamina C oral. *Int J Morphol*. 2011;29(1):69-75.
16. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Código Sanitario. D.F.L. N°725/67. Santiago: Diario Oficial; 1968.
17. Molan PC. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care*. 1999; 8(8):415-8.
18. Cambolor-Santervás L, Meana-Infiesta A, Llanesa-Coto JM, Vaquero-Lorenzo F, Gómez-Llames S, López-García D, et al. Tratamiento de úlceras vasculares crónicas con equivalentes cutáneos obtenidos mediante ingeniería tisular. *Angiología*. 2003;55(1):21-33.
19. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. The sensitivity to honey of gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds. *J Appl Microbiol*. 2002;93(5):857-63.
20. Gethin G, Cowman S. Manuka honey vs. hidrogel-a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs*. 2009;18(3):466-74.
21. Sherlock O, Dolan A, Athman R, Power A, Gethin G, Cowman S, et al. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey

against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Alternat Med*. 2010;10(1):47.

22. Morris C. The use of honey in wound care and the Mesitran product range. *Wounds UK*. 2008;4(3):84-7.

23. Borges EL, Caliri MHL, Haas VJ. Systematic review of topic treatment for venous ulcers. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007;15(6):1163-70.

24. Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine*. 2003;21(5):242-7.

25. Burke K. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(3):149-55.