

Evaluación cicatrizante y antiinflamatoria de miel de *Prosopis Glandulosa* en un modelo murino

Marlen Alcalá Camarillo ¹, Dafne Tamara Guadalupe Colin Leal ¹, Vanesa Aranzazú Gutiérrez Meza ², Ramona Guadalupe Hernández Medina ², Nereida Violeta Vega-Cabrera, Osmar Antonio Jaramillo Morales*¹

¹Departamento de enfermería y Obstetricia, ²Departamento de Medicina Veterinaria y Zootecnia, División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato.
oa.jaramillo@ugto.mx*

Resumen

Las heridas incisas representan un problema relevante en salud pública debido a su prevalencia. En este contexto, surge la necesidad de explorar alternativas terapéuticas naturales con potencial para acelerar la cicatrización. La miel, ampliamente estudiada por sus propiedades biológicas, en particular, la miel de abeja obtenida de mezquite (*Prosopis glandulosa*) ha mostrado efectos positivos en la reparación muscular tras lesiones por contusión, sugiriendo su capacidad para modular procesos biológicos implicados en la cicatrización de heridas incisas. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la actividad cicatrizante y antiinflamatoria de la miel de abeja de mezquite en un modelo murino. Se realizó un estudio de tipo experimental en un modelo murino. Se emplearon 18 ratas Wistar machos a los cuales se les realizó una incisión cutánea (herida) estándar de 1 cm en el lomo de la rata bajo condiciones asépticas. Se tuvieron 3 tratamientos: control, experimental (miel de mezquite) y fármaco de referencia (Sulfadiazina de plata al 1%). Los tratamientos fueron aplicados tópicamente durante 22 días consecutivos. Los días 1, 6 y 22 después de la intervención se calculó el % de cicatrización utilizando la medición de fotografías digitales mediante el programa ImageJ y se evaluaron parámetros histopatológicos (inflamación) empleando la tinción de hematoxilina/eosina. La miel de mezquite mejoró significativamente la cicatrización, disminuyendo la inflamación en comparación con el grupo control y fármaco de referencia ($p < 0.05$). Estos resultados sugieren que la miel de mezquite tiene una eficacia cicatrizante y antiinflamatoria en el tratamiento de heridas.

Palabras clave: Miel de abeja, *Prosopis glandulosa*, actividad antiinflamatoria, cicatrización de heridas, análisis histológico, modelos animales, terapias alternativas.

Introducción

La Secretaría de Salud (México) define las heridas como el daño o ruptura de la piel y/o estructuras subyacentes (músculos y ligamentos), causado por un traumatismo o intervención quirúrgica. De esta forma, las heridas incisas o por incisión (HI) se presentan como una de las lesiones más comunes dentro del hogar y en ambiente laboral, convirtiéndose en un problema de salud pública (Ramírez *et al.*, 2024).

Las HI muestran una buena evolución si se tratan de manera oportuna, mediante limpieza, desinfección y un ambiente adecuado (Kirsner y Marston, 2021). No obstante, existen diversos factores que retrasan el proceso de cicatrización como son: la inflamación constante, mala vascularización y la presencia de microorganismos patógenos (Bacterias).

Para que la piel sane correctamente, debe de cumplir las tres etapas del proceso de cicatrización: inflamación, proliferación celular y remodelación de la matriz extracelular (Eming *et al.*, 2014). La inflamación tiene como objetivo eliminar los agentes patógenos y restos celulares por medio de la fagocitosis, abriendo paso a la regeneración tisular. Sin embargo, este proceso puede verse afectado por la presencia de infecciones persistentes (El-Seedi *et al.*, 2024). Los macrófagos y neutrófilos, quienes son importantes en la eliminación de agentes patógenos, también pueden ser dañinos para las células sanas del tejido circundante. Esto se debe principalmente a la liberación de radicales libres y el desencadenamiento del estrés oxidativo (Kirsner y Marston, 2021).

Por ello se han buscado alternativas terapéuticas ya sean de origen animal o herbolario que ayuden como tratamiento para reducir el proceso inflamatorio de la cicatrización. Uno de los productos utilizados para este tipo de procedimientos es la miel. La miel es una sustancia dulce natural producida por las abejas (*Apis mellifera*) a partir del néctar de flores (Díaz *et al.*, 2008; Velnar *et al.*, 2009). La miel antes de adicionarse debe ser evaluada de acuerdo con su origen botánico. El origen botánico determina tanto sus compuestos,

como su efecto biológico, y a su vez, determina las diversas apariencias, texturas, sabores y aromas de la miel, de ahí se puede clasificar en florales; uniflorales o multiflorales y de mielada (Avila *et al.*, 2013; SADER, 2015). Para determinar si una miel es monofloral o unifloral, el tipo de polen que la caracteriza debe estar presente en el sedimento en un 45 %, salvo algunas excepciones, en las cuales la miel provenga de plantas cuyas flores son pobres en polen, como en algunos casos de cítricos o de alfalfa (Saínz y Gómez, 2000; Ramírez y Díaz, 2011; Córdova *et al.*, 2013).

Los beneficios de la miel se pueden atribuir a sus diferentes moléculas bioactivas, cuyo porcentaje varía entre los diferentes tipos de miel. La miel tiene una actividad antiinflamatoria directa, esta actividad antiinflamatoria incluye varios mecanismos, entre los cuales se encuentran la inhibición del complemento, la infiltración de leucocitos, la producción de citoquinas inflamatorias, inhibición de la producción de óxido nítrico y fagocitosis por los macrófagos (Ashagrie, 2021). La miel reduce la actividad de las ciclo oxigenasas 1 y 2 (COX1 y COX2) que intervienen en la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas participan en la respuesta inflamatoria produciendo vasodilatación, aumentando la permeabilidad de los vasos sanguíneos y permitiendo el paso de los leucocitos, actuando como un agente antiagregante plaquetario y estimulando las terminaciones nerviosas (Velmar *et al.*, 2009; Yaghoobi *et al.*, 2013; Molan, 2014; Oryan *et al.*, 2016).

En la última década, se han publicado numerosos estudios de experimentos con modelos preclínicos (animales) y ensayos clínicos que aportan una gran cantidad de pruebas convincentes que explican los buenos resultados de la miel en heridas agudas y crónicas (Vega, 2008; Velmar *et al.*, 2009; Rodríguez *et al.*, 2012; Ashagrie, 2021). En este sentido, se ha descubierto que la miel de mezquite (*Prosopis glandulosa*) contiene fotoquímicos con acción antiinflamatoria y regenerativa en heridas (George *et al.*, 2015) originadas por contusión (estimulo mecánico). Sin embargo, no se ha probado en un tipo diferente de heridas. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue evaluar si la miel de mezquite (*Prosopis glandulosa*) posee propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias sobre heridas cutáneas.

Materiales y métodos

El experimento se realizó en el laboratorio de Farmacología preclínica ubicado en la Universidad de Guanajuato División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato-Salamanca.

Animales

Se utilizaron 18 ratas Wistar machos, con un peso corporal de 180-200 gramos. Los animales fueron obtenidos del bioterio del Departamento de Farmacia de la División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, de la Universidad de Guanajuato. Los sujetos de experimentación fueron alojados en cajas de policarbonato, bajo condiciones ambientales estandarizadas, temperatura (22 ± 2°C) y luz (ciclos de luz/oscuridad de 12 horas) e ingesta de agua y alimento *ad libitum*. El manejo y el empleo de los animales se llevó a cabo bajo la aprobación del comité de ética de la Universidad de Guanajuato (CEPIUG-A02-2024). Todos los procedimientos experimentales se ajustaron a las regulaciones establecidas por la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el uso y cuidado de los animales de laboratorio. Al término de la experimentación, a los animales fueron sacrificados de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-033-SAG/ZOO-2014 mediante una sobredosis de dióxido de carbono.

Compuestos

Miel de mezquite (*prosopis glandulosa*) fue adquirida de la asociación de apicultores de la ciudad de Celaya, unión ganadera local especializada en abejas. El medicamento Sulfadiazina de plata al 1% y los anestésicos Ketamina al 10 % y xilazina al 2% fueron obtenidos comercialmente.

Herida por incisión

Los animales se anestesiaron con una mezcla de ketamina al 10% (75 mg/kg de peso corporal) y xilazina al 2% (10 mg/kg de peso corporal) vía intramuscular. Se afeitó el dorso de las ratas en un área aproximada de 2.5 cm² utilizando una afeitadora eléctrica (Philips), a un ángulo de 45° con respecto a la superficie cutánea. Se limitó un máximo de dos por pasadas por zona para minimizar el traumatismo dérmico. La profundidad de la sedación fue verificada mediante estímulos nociceptivos (pellizcos suaves) aplicados en las extremidades. Una vez confirmada la pérdida de respuesta, se elevó cuidadosamente la piel dorsal separándola de las

vísceras subyacentes mediante una pinza manual formada con los dedos pulgar e índice de ambas manos, generando así una superficie plana. Posteriormente, se realizó una herida circular de aproximadamente 1 cm de diámetro, siguiendo la técnica descrita por Alsareii *et al.*, 2023.

Diseño Experimental

Tras la realización de la herida, los animales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos experimentales, cada uno conformado por 6 ratas, con una n total de 18.

1. **Grupo control negativo:** No recibió tratamiento alguno.
2. **Grupo control positivo:** Se aplicaron diariamente 50 mg de ungüento de sulfadiazina de plata al 1 % sobre la herida, durante un periodo continuo de 22 días.
3. **Grupo experimental:** Recibió una aplicación tópica diaria de 50 mg de miel de abeja proveniente de mezquite (*Prosopis glandulosa*) durante 22 días consecutivos.

Posteriormente 2 animales de cada grupo experimental fueron sacrificados por sobredosis de CO₂ a los días 1, 6 y 22 después de su tratamiento correspondiente; con el fin de evaluar el porcentaje de cicatrización y la realización de pruebas histológicas de la piel.

Evaluación de heridas con imágenes digitales

Las fotografías fueron tomadas a las 24 horas pos-intervención, así como en los días 6 y 22. Las imágenes obtenidas fueron procesadas digitalmente: se convirtieron a escala de grises y la zona de la herida fue seleccionada utilizando la herramienta *Magic Wand Tool* de Adobe Photoshop®. La herida seleccionada fue transformada a color negro para facilitar su cuantificación. Posteriormente, se exportó al software de análisis de imágenes ImagenJ®, donde se calibró la escala de medición utilizando la referencia de 1,000 mm². El área de la herida fue delimitada con la herramienta *Wand (tracing) tool* y expresada en milímetros cuadrados (mm²).

El porcentaje de cicatrización fue calculado con la siguiente fórmula:

Porcentaje de cicatrización = $1 - (WSt/WS0) \times 100$

WSt: Área de la herida en un día de evaluación WS0: Área inicial de la herida (día 0)

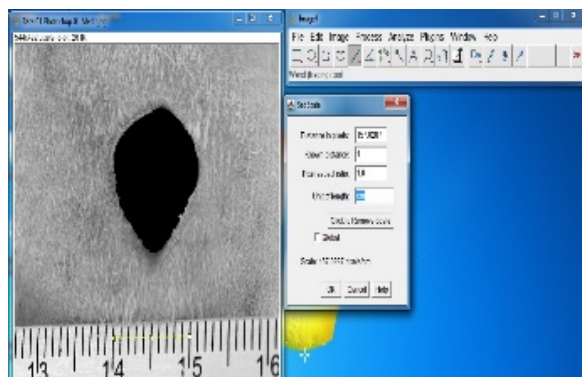


Imagen 1. Imagen procesada digitalmente en escalas de grises
Fuente: Elaborada mediante el programa ImageJ

Evaluación Histológica

Las muestras de la piel se fijaron en formalina al 10 %, se deshidrataron en alcohol, se moldearon en parafina y se prepararon secciones de 3 µm. Las muestras se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E). Para la evaluación histomorfológica, se evaluó la inflamación en todos los puntos temporales (1, 6, y 22 postratamiento). El análisis consistió en una exploración de portaobjetos y un análisis comparativo de los grupos, diferenciando puntuaciones de 0 a 3 para cada parámetro evaluado. Cero (0) representaba Nula. Piel entera, integra-ausencia de inflamación; 1, discreto (presencia de pocas células inflamatorias); 2, moderado (muchas células inflamatorias); y 3, severo (celularidad inflamatoria exagerada).

Análisis de resultados

Los datos están representados como la media $\pm$ el error estándar. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) seguido por la prueba de Tukey (post-hoc) para comparaciones múltiples. Las diferencias entre las medias serán consideradas estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados empleando el programa GraphPad Prism 8.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Se observaron diferencias significativas entre los tres grupos experimentales durante los 22 días postratamiento. Al día 1, 6 y 22 no se presentaron tejido macerado en la zona de aplicación del grupo experimental tratado con miel de mezquite, en comparación con el grupo control (sin tratamiento) y el grupo tratado con sulfadiazina de plata al 1 %. (imagen 2). El progreso de las heridas del grupo experimental tratado tópicamente con miel de mezquite (*Prosopis glandulosa*) mostró de forma macroscópica: menor enrojecimiento, mayor reducción en los bordes epiteliales, escasa presencia de exudado y una cicatriz de menor tamaño (Imagen 2).

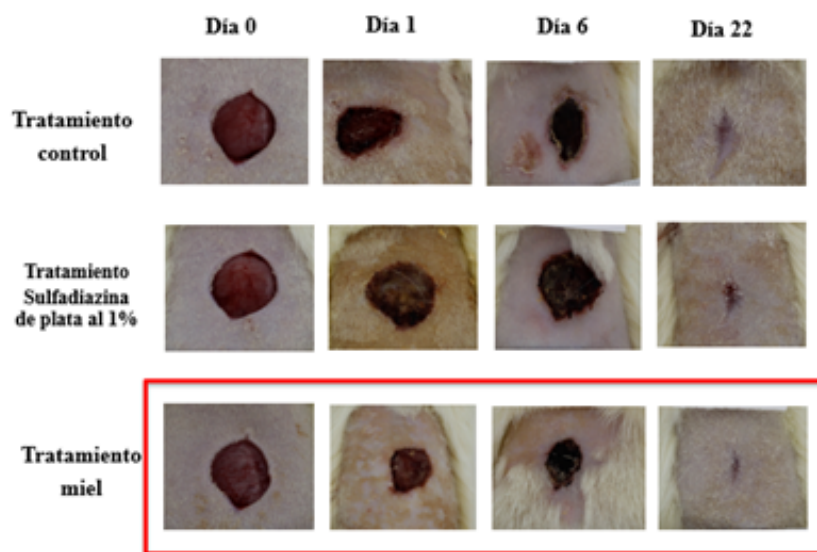


Imagen 2. Evaluación del efecto cicatrizante de la miel de mezquite a escala macroscópica a los días 0, 1, 6 y 22 en los diferentes tratamientos.

Fuente: Elaboración propia

El área de las heridas fue medida con el programa ImageJ con la finalidad de determinar el porcentaje de cicatrización. Se observó que el área de la herida disminuyó en todos los grupos durante el estudio favoreciendo así el proceso de cicatrización; sin embargo, fue significativamente más pronunciada en el grupo que fue tratado con la miel de abeja obtenida del mezquite desde el día 1 con un 39 ± 2 % en comparación con el grupo control con un 27 ± 1.9 % y el fármaco de referencia con un 20 ± 4.6 % (sulfadiazina de plata al 1%), esta tendencia significativa se mantuvo a los 6 días (43 ± 3.1 % miel de mezquite, 25 ± 2.3 % control y 20 ± 6.4 % sulfadiazina de plata al 1%), y 22 (94 ± 0.9 % miel de mezquite, 88 ± 0.5 % control y 84 ± 7.0 % sulfadiazina de plata al 1%) días después de la herida postratamiento con la miel de mezquite ($p > 0.05$).

El examen histopatológico de las muestras de piel, realizado 24 horas después de la inducción de la herida y posterior al tratamiento, mostró una inflamación moderada en el grupo que recibió aplicación tópica de miel de abeja proveniente de mezquite, con una menor presencia de neutrófilos en comparación con el grupo control y el grupo tratado con el fármaco de referencia, en los cuales se observó inflamación severa, caracterizada por una mayor infiltración de neutrófilos (imagen 3). Al sexto día postoperatorio, el grupo tratado con miel de mezquite presentó una inflamación discreta, con menor infiltración de linfocitos, células

plasmáticas y macrófagos, en comparación con los grupos control y con sulfadiazina de plata al 1 %, donde se observó una inflamación moderada con mayor presencia de dichas células.

Finalmente, en el día vigésimo segundo del postoperatorio, las muestras del grupo tratado con miel de mezquite y del grupo con sulfadiazina de plata al 1 % no mostraron signos de inflamación, mientras que en el grupo control se evidenció una inflamación discreta.

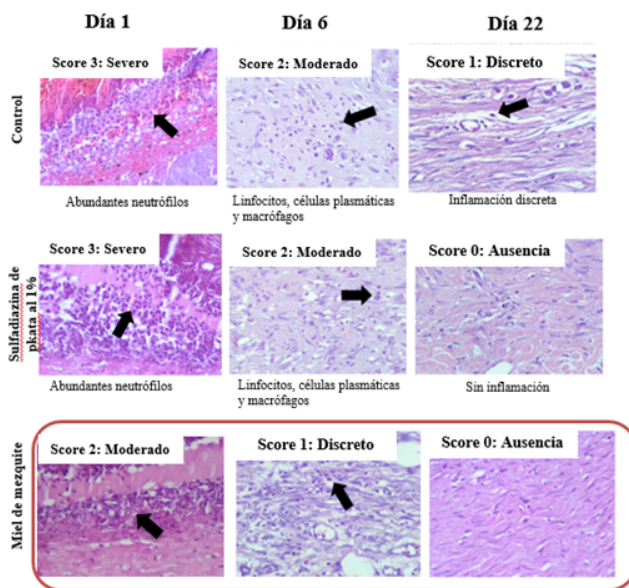


Imagen 3. Fotomicrografías representativas que muestran la progresión de la inflamación de los días 1,6 y 22 (HE,40x) en los diferentes tratamientos.

Fuente: Elaboración propia

Discusión

Las heridas cutáneas pueden ser categorizadas de acuerdo con su agente causal. Así como, las incisas, contusas, laceradas, punzantes, abrasivas y avulsivas que son las más destacadas. (Martínez, 2014). Las heridas incisas se distinguen por ser causadas por instrumentos afilados como bisturís o cuchillas el cual presentan bordes lineales y regulares, con menor destrucción tisular caracterizándolas por ser lesiones limpias (Rivas Martínez, 2014). Esta morfología contribuye a que facilita una curación más rápida, además de una formación de cicatriz más baja en comparación con otras clases de heridas más irregulares o contaminadas (Schenke *et al.*, 2016). El modelo experimental utilizado, basado en heridas incisas en piel de rata, facilitó estandarizar el daño y la comparación objetiva de los efectos de la miel de mezquite. El progreso visto, con una disminución gradual de la inflamación y una adecuada aproximación de los bordes, concuerda con la evidencia clínica que indica un mejor pronóstico de cicatrización en este tipo de heridas cuando el manejo es el adecuado. (Smith y Nephew, 2011).

La acción cicatrizante de la miel se justifica por un mecanismo de acción multifactorial. La acción antibacteriana se atribuye parcialmente a su alta osmolaridad, por su pH reducido, la liberación de peróxido de hidrógeno y la existencia de sustancias como metilglioxal y defensina-1 (Martínez Girao, 2014; Schenke *et al.*, 2016). Adicionalmente, promueve el crecimiento de fibroblastos, queratinocitos, la angiogénesis y la producción de colágeno, procesos esenciales en la consolidación del tejido restaurado (Rivas, 2014; Morales *et al.*, 2022).

El proceso de cicatrización abarca tres etapas que se entrelazan parcialmente: la inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Smith y Nephew, 2011; Journal of Wound Care, 2021). Guo y DiPietro mencionan que, en la primera etapa, el exudado y la actividad de células fagocíticas son los más destacados ya que preparan el tejido para la regeneración. Aunque una inflamación prolongada en esta etapa puede obstaculizar la proliferación celular y favorecer la aparición de cicatrices hipertróficas (Eming *et al.*, 2007). La decisión de

seleccionar el día 22 como el momento final de la observación se basó en que, en ese momento, todas las lesiones se encontraban cerradas macroscópicamente, aunque persistía la ausencia de pelo, lo que indicaba que la reepitelización estaba progresando, pero la regeneración total todavía no estaba presente. Este periodo se relaciona histológicamente con el comienzo de la etapa de remodelación, que se distingue por la reestructuración de la matriz extracelular y la reestructuración de las fibras de colágeno (Singer y Clark, 1999; Eming *et al.*, 2014). Esta fase puede extenderse por semanas o meses, sin embargo, el monitoreo hasta el día 22 permitió registrar el paso de una inflamación intensa a una consolidación de los tejidos más estable. La inflamación es una etapa crucial en la cicatrización, ya que prepara el lecho de la lesión a través de la eliminación de microorganismos y tejidos desvitalizados (García, 2008). Este proceso conlleva alteraciones vasculares, aumento de la permeabilidad capilar y la incorporación de células inflamatorias como neutrófilos y macrófagos (Vega, 2008; López *et al.*, 2018).

No obstante, varios autores como González y Padrón (2019) sostienen que una respuesta inflamatoria desmedida o prolongada puede extender el daño tisular y retrasar el comienzo de la fase proliferativa, facilitando la aparición de cicatrices anómalas o heridas crónicas. En esta investigación, los resultados evidenciaron que las heridas tratadas con miel de mezquite lograron primero una resolución inflamatoria, en contraste con el tratamiento control y la sulfadiazina de plata, lo que indica un efecto modulador significativo (Cabrero *et al.*, 2015; Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

La miel contiene más de 200 componentes bioactivos, incluyendo flavonoides, ácidos fenólicos, enzimas y péptidos antimicrobianos, que se han vinculado con su capacidad para disminuir la inflamación y promover la cicatrización (García *et al.*, 2022). Se ha evidenciado que estos elementos pueden inhibir la liberación de mediadores proinflamatorios, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, y también de limitar la migración de leucocitos al sitio de la lesión (Ranneh *et al.*, 2021; El-Seedi *et al.*, 2022).

Las investigaciones actuales registran que la aplicación tópica de la miel acelera la cicatrización de la herida, reduce el edema y promueve la epitelización (Assaggaf *et al.*, 2022; Ramírez *et al.*, 2024). Estos efectos concuerdan con los descubrimientos de este estudio, donde la miel de mezquite promovió una reducción inflamatoria más temprana y propició el avance hacia fases posteriores de reparación.

Si bien este estudio proporciona información importante sobre los efectos cicatrizantes e inflamatorios de la miel de mezquite en un modelo de herida por incisión, presenta algunas limitaciones. Dado que se realizó en un modelo animal, el número de animales fue pequeña, los hallazgos podrían no extrapolarse directamente a humanos debido a diferencias fisiológicas y farmacocinéticas. El diseño experimental empleó una vía, dosis y duración de tratamiento específicas, lo que podría no reflejar otros regímenes clínicamente relevantes.

Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, se sugiere que la miel de abeja derivada de *Prosopis glandulosa* presenta una actividad antiinflamatoria y cicatrizante en un modelo de incisión cutánea en ratas Wistar. Estos hallazgos sugieren que la miel de mezquite puede constituir una estrategia terapéutica prometedora en el tratamiento de heridas. Sin embargo, se requieren estudios preclínicos y clínicos más profundos que exploren la seguridad de la miel de mezquite a largo plazo, la dosis efectiva y los mecanismos moleculares implicados en su acción antiinflamatoria y cicatrizante.

Bibliografía/Referencias

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 11(5), 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Alsareii, S.A., Ahmad, J., Umar, A., Ahmad, M. Z., Shaikh, I. A. Enhanced in Vivo Wound Healing Efficacy of a Novel (2023). Piperine-Containing Bioactive Hydrogel in Excision Wound Rat Model. *Molecules*, 28, 545-559. <https://doi.org/10.3390/molecules28020545>.
- Ashagrie, T. D. (2021). Chemical composition and uses of honey: A review. *Journal of Food Science and Nutrition Research* 04(03), 194-201. <https://cdn.fortunejournals.com/articles/chemical-composition-and-uses-of-honey-a-review.pdf>

- Assaggaf, H. M., Naceiri Mrabti, H., Rajab, B. S., Attar, A. A., Hamed, M., Sheikh, R. A., Bouyahya, A. (2022). Singular and Combined Effects of Essential Oil and Honey of Eucalyptus Globulus on Anti-Inflammatory, Antioxidant, Dermatoprotective, and Antimicrobial Properties: In Vitro and In Vivo Findings. *Molecules*, 27(16), 5121. <https://doi.org/10.3390/molecules27165121>
- Avila, R. F., Martínez, P. A., Sosa, M. E., García, C. M., Becerril, P. C., Figueroa, V. J., Ruiz, F. C., Hernández, C. A., Y Narciso D, C. (2013). Dietary supplemented and meat-added antioxidants effect on the lipid oxidative stability of refrigerated and frozen cooked chicken meat. *Poultry Science*, 92(1), 243–249. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02409>
- Cabrerizo M, E., Villanueva Torre, H., & Salguero V, M. (2015). Estudio histopatológico de la evolución temporal de las lesiones. *Cuadernos de Medicina Forense*, 21(3–4), 127–134. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062015000200005
- Córdova, C. I., Ramírez, A. E., Martínez, H. E., y Zaldivar, C. J. (2013). Caracterización botánica de miel de abeja (*Apis mellifera* L.) de cuatro regiones del estado de Tabasco, México, mediante técnicas melisopalinológicas. *Universidad y ciencia*, 29(2), 163–178. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-29792013000200006
- Díaz, J., Pérez, L., & Ramírez, M. (2008). Propiedades fisicoquímicas y aplicaciones terapéuticas de la miel en medicina tradicional. *Revista Mexicana de Fitomedicina*, 12(2), 45–53.
- El-Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., Khalifa, S. A. M. (2022). Honey Bee Products: Preclinical and Clinical Studies of Their Anti-inflammatory and Immunomodulatory Properties. *Frontiers in Nutrition*, 8, 761267. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.761267>
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265), 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- García B, P. (2008). Inflamación. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, 102(1), 91–159.
- García M. E., Armenteros R. E., Escobar, M. C., García J. A., Méndez M, J., & Ramos, C, G. (2022). Composición química de la miel de abeja y su relación con los beneficios a la salud. *Revista Médica Electrónica*, 44(1), 155–162.
- George, C., Smith, C., Isaacs, A. W., & Huisamen, B. (2015). Chronic *Prosopis glandulosa* treatment blunts neutrophil infiltration and enhances muscle repair after contusion injury. *Nutrients*, 7(2), 815–830. <https://doi.org/10.3390/nu7020815>
- González C. M & Padrón G. A. (2019). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1), 30–44.
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Journal of Wound Care. (2021). The Science of Wound Healing. *Journal of Wound Care*, 30(Sup9a), V–VI. <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.Sup9a.V>
- Kirsner, R. S., & Marston, W. A. (2021). *Wound healing: The role of acute and chronic inflammation*. *Advances in Wound Care*, 10(4), 187–194. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1294>
- López B. A., González R. E., Ruiz J. E., & Rivera J. J. (2018). Inmunidad e inflamación en el proceso quirúrgico. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 61(4), 77–88.
- Martínez G. A. (2014). La miel en el tratamiento de heridas (Trabajo Fin de Grado, Universidad de Cantabria).
- Molan, P. C. (1999). The role of honey in the management of wounds. *Journal of Wound Care*, 8(8), 415–418. <https://doi.org/10.12968/jowc.1999.8.8.25904>
- Molan, P. C. (2006). The Evidence Supporting the Use of Honey as a Wound Dressing. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 5(1), 40–54. <https://doi.org/10.1177/1534734605286014>
- Morales, I., Mast, A., & Mejías, M. (2022). Tratamiento de heridas crónicas con miel de abejas. *Revista del Grupo de Investigaciones en Comunidad y Salud*, 7(2), 102–107.
- Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2016) Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *J. Tissue Viability*.
- Ramírez, E. A., Navarro, C. L. y Díaz, C. E. (2011) Botanical characterization of mexican honeys from a subtropical region (oaxaca) based on pollen analysis. *Grana*, 50(1), 40–54. <https://doi.org/10.1080/00173134.2010.537767>
- Ramírez Miranda, I., Acevedo-Fernandez, J., Negrete-Leon, E., Betancur-Ancona, D. A., & Moguel-Ordoñez, Y. B. (2024). In Vivo Wound-Healing and Anti-Inflammatory Activities of Honey Produced by *Melipona beecheii* Bees. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 19(2), e143682. <https://doi.org/10.5812/jjnpp-143682>
- Ranneh, Y., Md Akim, A., Ab. Hamid, H., Khazaai, H., Fadel, A., Zakaria, Z. A., ... & Abu Bakar, M. F. (2021). Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03170-5>
- Rivas M. R. (2014). Efectos de la miel en la cicatrización de las heridas: revisión bibliográfica (Trabajo Fin de Grado, Universidad de Valladolid).
- Rodríguez, S. J. & De León, M. J. (2015). La miel como antibiótico tópico en las úlceras por presión. *Actualización. Medicina Naturista*, 9(2), 93–102.
- Sáinz, L. C y Gómez, F. C. (2000). Mielles Españolas. Características e identificación mediante el análisis de polen. Editorial Mundi-Prensa
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research. *Pharmacognosy Research*, 9(2), 121–127. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.204647>
- Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. (22 de junio de 2015). *El exquisito sabor de la miel mexicana*. Gobierno de México. Recuperado el día 15 de noviembre del 2023 de <https://www.gob.mx/agricultura/es/articulos/el-exquisito-sabor-de-la-miel-mexicana>

- Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural y Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. (2015). Manual de buenas prácticas pecuarias en la producción de miel. (3ra ed). https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewip9ePpldeCAxVQnWoFHV3mD_kQFnoECAGQAQ&url=http%3A%2F%2Fpublico.senasica.gob.mx%2Fincludes%2Fasp%2Fdownload.asp%3FIdDocumento%3D21454%26IdUrl%3D83336&usq=AOvVaw1tEmetLEabMwPI4jhS1ERr&opi=89978449.
- Schencke, C., Vásquez, B., Sandoval, C., & Del Sol, M. (2016). El rol de la miel en los procesos morfofisiológicos de reparación de heridas. *International Journal of Morphology*, 34(1), 385–395. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022016000100060>
- Singer, A. J., & Clark, R. A. F. (1999). Cutaneous wound healing. *New England Journal of Medicine*, 341(10), 738–746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
- Smith & Nephew. (2011). Wound Healing: Physiology and Principles. *Clinical Education Series*. 9(4):58-62. 3
- Vega, G. B. (2008). Inflamación. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 51(5), 220–224.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Yaghoobi, R. M., Kazerouni, A. T., y Kazerouni, O.S. (2013). Evidence for clinical use of honey in wound healing as an anti-bacterial, anti-inflammatory anti-oxidant and anti-viral agent: a review. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 8(3):100-4.