Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA DE LA MIEL MONOFLORAL DE *PROSOPIS GLANDULOSA* EN UN MODELO DE DOLOR INDUCIDO POR FORMALINA EN RATAS WISTAR

M. Magdalena Hernández- Herrera[a], Perla B. Granados Colunga[a], O. Esaul Cervantes Coreno[b], Alan A. Castillo Cárdenas[b], Jorge A. Ortiz-Ramírez[c], Clara Alba Betancourt[a*], Osmar A. Jaramillo Morales[d*]

[a]Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato.
[b]Departamento de Medicina y Nutrición, División Ciencias de la Salud, Campus León.
[c]Departamento de Enfermería y Obstetricia, División Ciencias de la Salud, Campus León.
[d]Departamento de Enfermería, División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato.

*Correspondencia: oa.jaramillo@ugto.mx; c.albabetancourt@ugto.mx

Resumen

Introducción: El dolor crónico y la inflamación constituyen importantes problemas de salud y suelen tratarse con analgésicos y antiinflamatorios cuyo uso prolongado puede asociarse con distintos efectos adversos. En este contexto, los productos naturales han despertado un creciente interés como fuentes potenciales de nuevas alternativas terapéuticas. La miel posee diversas propiedades biológicas, entre ellas actividad antioxidante y antiinflamatoria, que podrían contribuir a la modulación del dolor. **Objetivo:** Evaluar la actividad antinociceptiva de la miel de mezquite (*Prosopis glandulosa*) en un modelo de nocicepción inducida por formalina en ratas Wistar. **Materiales y Métodos:** Se utilizaron 13 ratas Wistar macho distribuidas aleatoriamente en tres grupos experimentales: control, miel de mezquite (100 mg/kg) y ketorolaco (10 mg/kg). Los tratamientos se administraron por vía oral mediante cánula de gavage. Treinta minutos después, se indujo nocicepción mediante la inyección intraplantar de 50 µl de formalina al 5 % en la pata posterior derecha. La respuesta nociceptiva se evalúo mediante el conteo de sacudidas de la extremidad inyectada durante la fase neurogénica (0-10 min) y la fase inflamatoria (15-60 min). La actividad

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

antinociceptiva se determinó mediante el área bajo la curva (ABC) y el porcentaje de inhibición respecto al grupo control. Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía, seguido de la prueba post hoc de Bonferroni (p <0.05). **Resultados:** La miel de mezquite redujo significativamente la conducta nociceptiva inducida por formalina en comparación con el grupo control (p <0.05). En el análisis del ABC, la miel mostró una inhibición del 31.7 % en la fase neurogénica, 46.5 % en la fase inflamatoria y 43.9 % en la respuesta global, mientras que el ketorolaco produjo inhibiciones de 67 %, 67.9 % y 67.8 %, respectivamente. El mayor efecto de la miel durante la fase inflamatoria sugiere una acción predominante sobre mecanismos inflamatorios periféricos. **Conclusión:** La miel de mezquite mostró una actividad antinociceptiva significativa, particularmente durante la fase inflamatoria del ensayo de formalina. Estos hallazgos aportan evidencia preliminar que respalda su potencial como estrategia complementaria para el manejo del dolor inflamatorio y justifica la realización de estudios mecanísticos y de mayor alcance para confirmar su utilidad terapéutica.

Palabras clave: miel monofloral; efecto antinociceptivo; productos naturales.

ANALYSIS OF THE ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF MONOFLORARL *PROSOPIS GLANDULOSA* HONEY IN A FORMALIN-INDUCED PAIN MODEL IN WISTAR RATS

Abstract

Introduction: Chronic pain and inflammation represent major health challenges and are commonly managed with analgesic and anti-inflammatory drugs that may produce adverse effects following prolonged used. Consequently, natural products have gained increasing attention as potential sources of safer therapeutic alternatives. Honey exhibits a wide range of biological activities, including antioxidant and anti-inflammatory properties, which may contribute to pain modulation. **Objective:** To evaluate the antinociceptive activity of mesquite honey (*Prosopis glandulosa*) in a formalin-induced nociception model in Wistar rats. **Methods:** Thirteen male Wistar rats were randomly assigned to three experimental groups receiving control, mesquite honey (100 mg/kg), or ketorolac (10 mg/kg). Treatments were administered orally by gavage. Thirty minutes later, nociception was induced by intraplantar injection of 50 µl of 5 % formalin into the right hind paw. Nociceptive behavior was quantified by counting paw flinches during the neurogenic (0-10 min) and inflammatory (15-60 min) phases. Antinociceptive activity was assessed by

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

calculating the area under the curve (AUC) and the percentage of inhibition relative to the control group. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni´s post hoc test (p<0.05). **Results:** Mesquite honey significantly reduced formalin-induced nociceptive behavior compared with the control group (p <0.05). AUC analysis showed inhibition of 31.7 % during the neurogenic phase, 46.5 % during the inflammatory phase, and 43.9 % overall, whereas ketorolac produced greater inhibition (67 %, 67.9 % and 67.8 %, respectively). The greater effect observed during the inflammatory phase suggests that mesquite honey primarily modulates peripheral inflammatory mechanisms. **Conclusion:** Mesquite honey exhibited significant antinociceptive activity, particularly during the inflammatory phase of the formalin test. These findings provide preliminary evidence supporting its potential as a complementary approach for inflammatory pain management and justify further mechanistic and translational studies.

Keywords: monofloral honey; antinociceptive effect; natural products.

1. Introducción

El dolor es una experiencia compleja que involucra componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y conductuales, y constituye una de las principales causas de consulta médica a nivel mundial. Su impacto trasciende el ámbito clínico, ya que representa una carga significativa para los sistemas de salud y para la productividad económica, además de afectar de manera directa la calidad de vida de los pacientes (IASP, 2020).

1.1 Fisiopatología del dolor

Los sistemas de dolor están constituidos por circuitos neuronales especializados encargados de la detección, transmisión, modulación y percepción de los estímulos nocivos. Estos circuitos incluyen neuronas aferentes primarias con terminaciones nerviosas libres denominadas *nociceptores*, las cuales establecen sinapsis en la asta dorsal de la médula espinal con neuronas de segundo orden e interneuronas. Estas últimas modulan la transmisión nociceptiva mediante mecanismos excitatorios e inhibitorios a diferentes niveles del neuroeje, contribuyendo al procesamiento de la información dolorosa (Karcz y col., 2024).

Los nociceptores poseen características moleculares y biofísicas que les permiten detectar selectivamente estímulos potencialmente lesivos, activándose únicamente cuando estos alcanzan un umbral

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

nocivo. Las principales fibras nociceptivas corresponden a las fibras Aδ, mielinizadas y de diámetro intermedio, responsables de la transmisión del dolor agudo, rápido y bien localizado, y a las fibras C, amielínicas y de pequeño diámetro. Estas conducen el dolor difuso, persistente y de aparición tardía. En contraste las fibras Aβ, son de gran diámetro y de rápida conducción, responden principalmente a estímulos mecánicos inocuos como el tacto, y no participan en la nocicepción en condiciones fisiológicas (Basbaum y col., 2009).

La información nociceptiva es transmitida desde los nociceptores hacia las neuronas de proyección de la asta dorsal y posteriormente asciende a través de vías como el tracto espinotalámico hasta el tálamo y la corteza somatosensorial, donde se procesa la localización e intensidad del estímulo doloroso. Paralelamente, otras proyecciones alcanzan estructuras como la corteza cingulada, la corteza insular, la amígdala y el tronco encefálico, responsables del componente afectivo y motivacional del dolor. Finalmente, los sistemas moduladores descendentes regulan la transmisión nociceptiva a nivel medular mediante mecanismos inhibitorios y facilitadores, modulando la intensidad de la percepción dolorosa (Camacho-Navas y col., 2026).

1.1.1 Clasificación del dolor

Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo es la forma más común de dolor y constituye un mecanismo fisiológico de protección frente a estímulos potencialmente lesivos. Se origina por la activación de nociceptores periféricos en respuesta a estímulos mecánicos, térmicos o químicos capaces de producir daño tisular real o potencial, desencadenando respuestas reflejas y conductuales orientadas a minimizar la lesión y favorecer la protección del organismo. El dolor inflamatorio representa uno de los principales subtipos de dolor nociceptivo (Cao y col., 2024).

Dolor inflamatorio

La inflamación es una respuesta biológica del tejido vascularizado frente a una lesión o infección, cuyo objetivo es eliminar el agente agresor e iniciar la reparación tisular. Diversos estímulos pueden desencadenarla, entre ellos traumatismos físicos, agentes químicos, factores ambientales, alérgenos, microorganismos patógenos y otros estímulos capaces de ocasionar daño celular (Subudhi y col., 2025).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Cuando la respuesta inflamatoria es adecuada y se encuentra estrictamente regulada, contribuye al restablecimiento de la homeostasis tisular. Este proceso involucra la participación coordinada de células residentes y leucocitos infiltrantes, así como la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que regulan fenómenos como la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular, la quimiotaxis, la migración celular y los procesos de reparación tisular (Tasneem y col., 2019).

El dolor inflamatorio se define como el dolor originado por la sensibilización de los nociceptores periféricos inducida por mediadores inflamatorios, entre ellos citocinas, prostanoides, bradicinina y otros mediadores liberados por células residentes y leucocitos reclutados durante la respuesta inflamatoria. Como consecuencia, disminuye el umbral de activación de los nociceptores, favoreciendo el desarrollo de hiperalgesia y dolor espontáneo (Manchope y col., 2022).

Dolor neuropático

Se define como el dolor causado por una lesión o enfermedad que afecta directamente al sistema nervioso somatosensorial. Su fisiopatología implica alteraciones estructurales y funcionales en las vías de transmisión y procesamiento de dolor, lo que favorece la aparición de sensibilización periférica y central. Clínicamente, se caracteriza por síntomas positivos como, alodinia, hiperalgesia y parestesias. Así como por síntomas negativos derivados de la pérdida de función sensorial, entre ellos hipoestesia e hipoalgesia (Karcz y col., 2024).

1.2 Fisiopatología de la inflamación

La inflamación es una respuesta coordinada del sistema inmunitario frente a estímulos nocivos de origen infeccioso o no infeccioso. Tiene como objetivo eliminar el agente agresor e iniciar la reparación tisular. Este proceso implica la activación de células inmunitarias y la liberación de mediadores inflamatorios, entre ellos prostaglandinas, leucotrienos, citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β e IL-6) y especies reactivas de oxígeno (ROS), los cuales participan tanto en la respuesta defensiva como en la sensibilización de los nociceptores. Clínicamente la inflamación se caracteriza por los signos cardinales de rubor, calor, tumor, dolor y pérdida de la función. Se clasifica en aguda, subaguda y crónica, según su duración y evolución (Dubin & Patapoutian, 2010).

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

2. Tratamiento farmacológico convencional para el dolor y sus limitaciones

El manejo eficaz del dolor constituye un pilar fundamental del tratamiento ambulatorio, particularmente en los servicios de atención secundaria, donde los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan de forma rutinaria. Fármacos como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco son ampliamente empleados para el tratamiento de dolor musculoesquelético, cefaleas, dolor visceral, dolor postoperatorio y enfermedades articulares agudas y crónicas. Su capacidad para reducir el dolor y la inflamación ha consolidado a los AINE como una de las principales estrategias farmacológicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes (Saeed y col., 2025).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ejercen su principal acción farmacológica mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), responsables de catalizar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y otros eicosanoides. Estos mediadores participan en la regulación de diversos procesos fisiológicos y desempeñan un papel central en la inflamación, el dolor y la fiebre (Karcz y col., 2024).

Los AINEs se encuentran disponibles en múltiples formulaciones, incluidas presentaciones orales, inyectables y tópicas. No obstante, su eficacia clínica se acompaña de un riesgo significativo de efectos adversos principalmente gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hematológicos. El tracto gastrointestinal superior es especialmente vulnerable debido a la disminución de prostaglandinas con función citoprotectora, lo que favorece el desarrollo de gastritis, úlceras y hemorragia digestiva. El riesgo aumenta en pacientes mayores de 60 años, con comorbilidades cardiovasculares, hepáticas o renales (Al-Azayzih y col., 2020).

Si bien el desarrollo de formulaciones gastroprotectoras y sistemas de liberación modificada ha reducido la incidencia de lesiones en el tracto gastrointestinal superior, también se ha descrito un incremento de complicaciones en segmentos más distales como el intestino delgado y el colon. En conjunto, los AINEs constituyen una herramienta terapéutica esencial para el manejo del dolor y la inflamación, sin embargo, su uso prolongado o inadecuado requiere una evaluación individualizada de la

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

relación riesgo-beneficio y un empelo racional para minimizar la aparición de eventos adversos (Bindu y col., 2020).

En este escenario, la investigación biomédica ha dirigido un creciente interés hacia compuestos de origen natural con propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Estos productos representan una alternativa prometedora debido a su potencial terapéutico y a la posibilidad de ofrecer un perfil de seguridad más favorable, lo que podría complementar o, en determinados casos, reducir la dependencia de los AINES en el tratamiento del dolor y la inflamación (Lawag y col., 2022).

3. Origen, variabilidad química y compuestos bioactivos de la miel de abeja

La miel es un producto natural elaborado por *Apis mellifera* a partir del néctar floral, el cual es transformado mediante procesos enzimáticos y de deshidratación dentro de la colmena. Durante este proceso, enzimas como la invertasa, la glucosa oxidasa, y la diastasa convierten los azúcares complejos en azúcares simples y favorecen la formación de compuestos con actividad biológica. Su composición está integrada principalmente por fructosa y glucosa, agua, aminoácidos, minerales, vitaminas, enzimas y una amplia variedad de metabolitos secundarios, entre los que destacan los compuestos fenólicos y los flavonoides (Ahmed y col., 2024).

La composición química de la miel presenta una notable variabilidad, determinada principalmente por el origen botánico, la ubicación geográfica, las condiciones ambientales, y la época de cosecha. En función de la fuente floral, la miel se clasifica en monofloral y multifloral. La miel monofloral procede predominantemente de una sola especie vegetal y suele presentar un perfil químico más homogéneo, mientras que la miel multifloral deriva del néctar de diversas especies, lo que le confiere una composición más compleja y variable. Estas diferencias influyen directamente en sus características fisicoquímicas, sensoriales y , especialmente, en sus propiedades biológicas (Bankova y col., 2018).

Los carbohidratos constituyen aproximadamente el 80 % de la composición de la miel; sin embargo, sus propiedades biológicas dependen principalmente de la fracción minoritaria de compuestos bioactivos. Entre ellos destacan los polifenoles, particularmente los ácidos fenólicos (ácido gálico, cafeico, P-cumarínico y ferúlico) y los flavonoides

(quercetina, kaempferol, luteolina, apigenina, catequina, naringenina y pinocembrina). Asimismo, la miel contiene otros componentes bioactivos, como ácidos orgánicos, enzimas, peróxido de hidrógeno y, en algunas variedades, metilglioxal. Cuya concentración depende de su origen floral (Figura 1) (Cianciosi y col., 2018).

Los compuestos fenólicos representan uno de los principales determinantes del potencial biológico de la miel. Diversos estudios han demostrado que estos metabolitos poseen actividad antioxidante al neutralizar especies reactivas de oxígeno y reducir el estrés oxidativo.

Además, ejercen efectos antiinflamatorios mediante la modulación de mediadores y vías de señalización implicadas en la respuesta inflamatoria, entre ellas, NF-κB, COX-2 e iNOS.

En conjunto, la variabilidad química de la miel condiciona su actividad biológica y constituye la base de su creciente interés como fuente de compuestos con potencial terapéutico para el manejo de procesos inflamatorios y del dolor (El-Seedi y col., 2022).

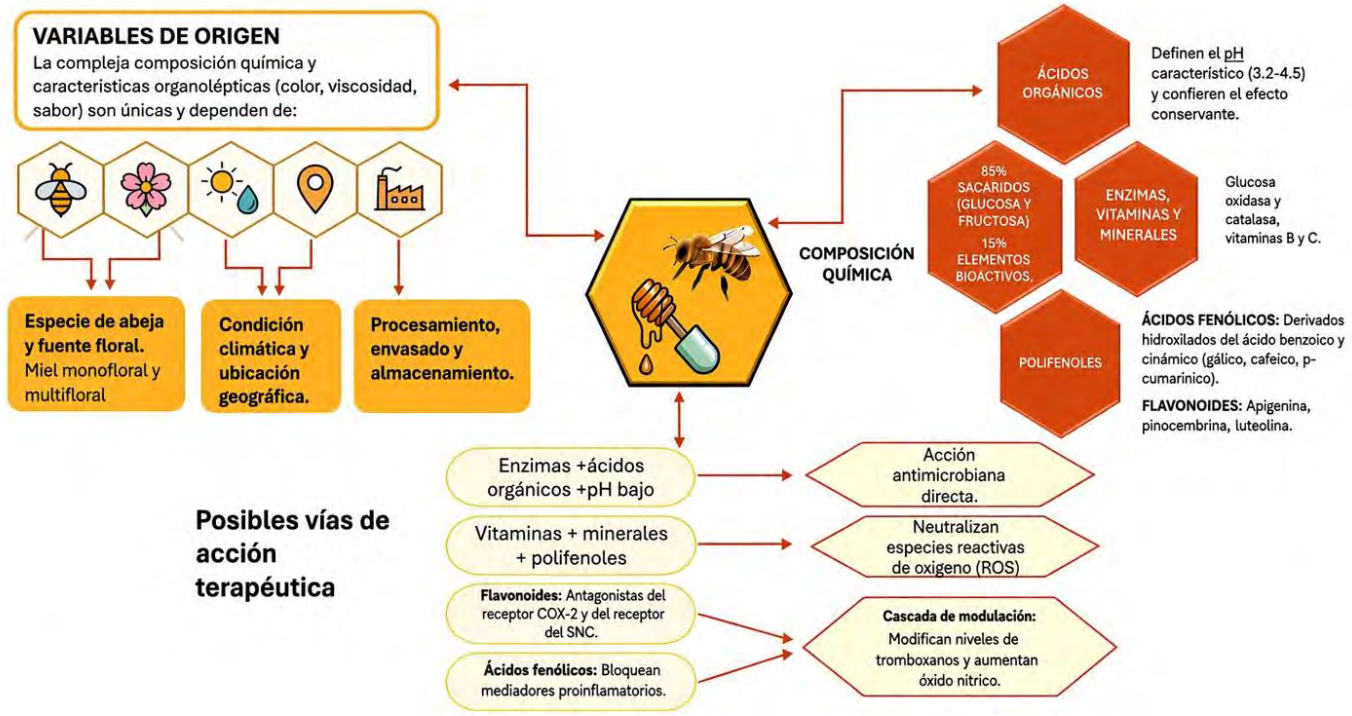


Figura 1. Origen, composición química y las posibles vías de acción terapéuticas de la miel.

4. Actividad antinociceptiva de la miel

La miel ha despertado un creciente interés como fuente de compuestos bioactivos con potencial terapéutico en el manejo del dolor. Aunque sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas han sido documentadas, la evidencia sobre su actividad antinociceptiva continúa en desarrollo y proviene principalmente de estudios preclínicos. En este contexto, la miel representa una alternativa prometedora como estrategia complementaria para el tratamiento del dolor, especialmente ante las limitaciones y efectos adversos asociados al uso prolongado de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Hasitha y col., 2025).

La actividad antinociceptiva de la miel se atribuye a la acción sinérgica de sus compuestos bioactivos, particularmente polifenoles y flavonoides, capaces de modular procesos inflamatorios y oxidativos relacionados con la nocicepción. Diversos estudios experimentales sugieren que estos compuestos disminuyen la sensibilización periférica y central que la regulación de mediadores proinflamatorios, la inhibición de vías de señalización como NF-κB y COX-2, la reducción del estrés oxidativo y la atenuación de la producción de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias. En conjunto, estos hallazgos respaldan el potencial de la miel como fuente de moléculas bioactivas para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al control del dolor. Aunque aún se requieren estudios mecanísticos y ensayos clínicos que confirmen su eficacia y seguridad (Jimoh-Abdulghaffaar & Owoyele, 2021).

Por lo anterior descrito, nuestro objetivo de estudio fue evaluar la actividad antinociceptiva de la miel de mezquite (*Prosopis glandulosa*) en un modelo de nocicepción inducida por formalina en ratas Wistar.

5. Materiales y métodos

El diseño de estudio fue de tipo experimental, comparativo, transversal y prospectivo.

5.1 Animales

El modelo de estudio fueron ratas macho de la cepa Wistar (n=13 ratas), obtenidas del bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato. Con un peso promedio de 300 g y una edad aproximada de 3.5 meses. Los cuales estaban acondicionadas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h, temperatura ambiente entre los 22º-

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

24º C, alimentadas con una dieta estándar (LabDiet 5001) y agua *ad libitum*.

5.2 Grupos de estudio

La muestra fue distribuida en 3 grupos: un grupo control (n=3), un grupo miel 100 mg/kg (n=5) y un grupo ketorolaco 10 mg/kg (n=5).

5.3 Metodología

Previamente al experimento, se registró el peso corporal de cada rata para calcular individualmente las dosis correspondientes de los tratamientos. La miel monofloral de *Prosopis glandulosa*, obtenida de la Asociación de Apicultores de Celaya (Guanajuato, México) y conservada en un recipiente herméticamente sellado, se administró a una dosis de 100 mg/kg, seleccionada como una dosis exploratoria para evaluar preliminarmente su posible actividad antinociceptiva en el modelo de formalina. Dado el carácter de prueba de concepto del estudio, se evaluó una única dosis con el objetivo de determinar la existencia de actividad biológica antes de realizar estudios farmacológicos orientados a establecer una relación dosis-respuesta. Como control positivo se utilizó ketorolaco (tabletas de 30 mg, AMSA, México) a una dosis de 10 mg/kg.

Para la administración, la miel y el ketorolaco se prepararon inmediatamente antes de su uso utilizando agua inyectable estéril (PISA, México) como vehículo. La suspensión de ketorolaco y la solución de miel se homogeneizaron mediante agitación en vórtex hasta obtener una preparación uniforme. Asimismo, la solución de formalina al 5 % se preparó mediante la dilución de formaldehído al 37 % con agua inyectable estéril.

Las ratas permanecieron en restricción de alimento durante 30 min antes del inicio del procedimiento experimental. Posteriormente, la miel o el ketorolaco se administraron por vía oral mediante una cánula metálica para gavage (Cadence Science®, 16 G x 3"), ajustando el volumen administrado de acuerdo con el peso corporal de cada rata (1.5 ml aproximadamente). Tras la administración, las ratas fueron colocadas individualmente en cámaras cilíndricas de plexiglás provistas de espejos laterales para permitir su habituación al entorno de observación.

Treinta minutos después del tratamiento, se indujo el dolor inflamatorio mediante la administración intraplantar de formalina al 5 % (50 µl) en la pata posterior derecha. La inyección se realizó con la aguja orientada aproximadamente a 15º respecto a la superficie plantar, verificando la formación de una pequeña pápula como indicador de una administración adecuada. Inmediatamente después, cada rata se colocó nuevamente en el tubo cilíndrico y se registró el número de sacudidas (flinches) de la extremidad inyectada durante un minuto cada cinco minutos, hasta completar un periodo total de observación de 60 min.

5.4 Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media ± error estándar de la media (EEM) para cada grupo experimental. Previamente al análisis inferencial, se evalúo la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. A partir del seguimiento temporal del efecto antinociceptivo se calculó el área bajo la curva (ABC) para cada grupo experimental. Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con su prueba *post hoc* de Bonferroni. Se consideró estadísticamente significativa una diferencia cuando $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism 9.0.

5.5 Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de la Universidad de Guanajuato (CICUAL-P09-2025). El estudio se realizó de acuerdo con NOM-062-ZOO-1999, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (investigación en animales) y los principios éticos de la The Physiological Society. La realización y reporte de los experimentos siguieron las recomendaciones del ARRIVE 2.0.

6. Resultados

Curso temporal de la actividad antinociceptiva de Prosopis glandulosa en la prueba de formalina

El número de sacudidas mostró un comportamiento temporal diferente entre los grupos experimentales (Figura 2). El grupo control presentó el mayor número de sacudidas durante todo el período de valoración, con un valor inicial de 20.8 ± 1.2 sacudidas al minuto cero, seguido de una disminución a los cinco minutos y posteriormente una elevación que se mantuvo

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

relativamente estable entre 13 y 15 sacudidas durante la mayor parte del seguimiento. Hacia los 50 min se observó una disminución transitoria con un ligero incrementó hacia el final la evaluación.

El grupo tratado con miel (100 mg/kg) presentó un número menor de sacudidas durante el seguimiento en comparación con el grupo control. Después de una disminución inicial, los valores permanecieron relativamente estables entre los 15 y 40 min, para posteriormente mostrar un descenso gradual hasta alcanzar aproximadamente cinco sacudidas al final del período de observación.

Por su parte, el grupo tratado con ketorolaco mostró los valores más bajos de sacudidas a lo largo del seguimiento. Tras una reducción marcada en los primeros 10 min los valores permanecieron bajos durante toda la evaluación, con ligeras fluctuaciones entre las dos y seis sacudidas. De manera descriptiva, el grupo tratado con ketorolaco presentó la menor respuesta nociceptiva durante los 60 min de la evaluación.

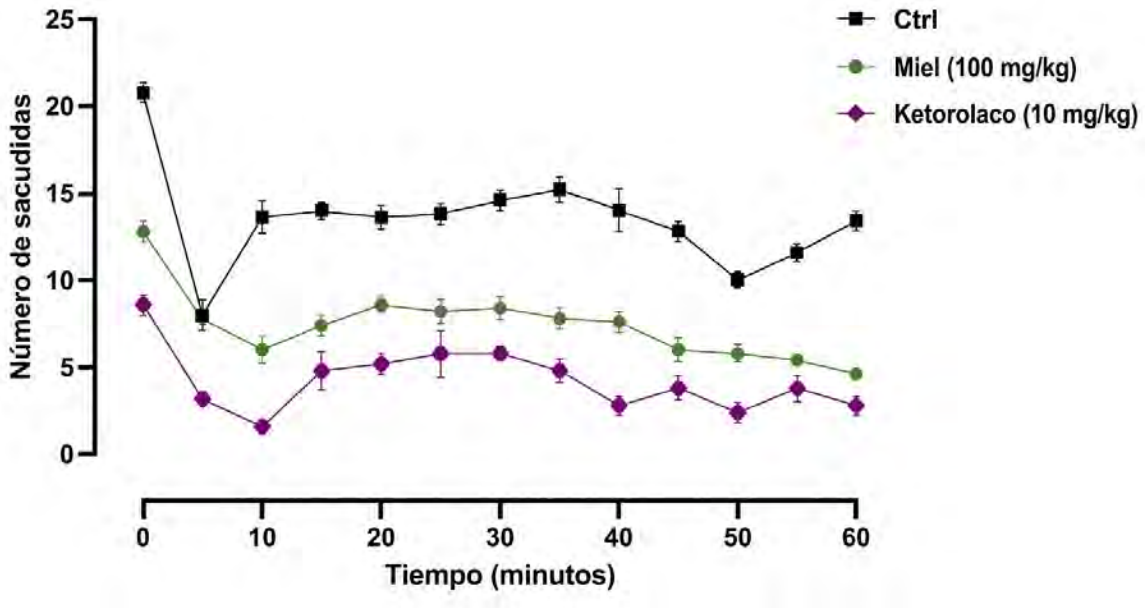


Figura 2. Evolución temporal del número de sacudidas durante la prueba de formalina.
Los datos se presentan como media ± error estándar de la media. El número de sacudidas se registró cada cinco minutos durante un período de 60 min. El ketorolaco produjo la mayor reducción de la conducta nociceptiva, mientras que la miel mostró un efecto intermedio respecto al grupo control.

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

Comparación del ABC de la actividad antinociceptiva de Prosopis glandulosa en la prueba de formalina

Con el fin de evaluar el efecto global de los tratamientos sobre la conducta nociceptiva, se calculó el ABC del número de sacudidas para las fases 1 (neurogénica) y 2 (inflamatoria) de la prueba de formalina. En la fase 1, tanto la administración de miel (100 mg/kg) como de ketorolaco (10 mg/kg) presentaron diferencias significativas respecto al control ($p < 0.001$). Al comparar el grupo de la miel vs ketorolaco, este último presentó una diferencia significativa ($p < 0.001$). De manera similar durante la fase 2 se observó una diferencia significativa respecto al grupo control ($p < 0.001$). Al comparar la miel vs el ketorolaco, este último presentó una diferencia significativa ($p < 0.001$) (Figura 3).

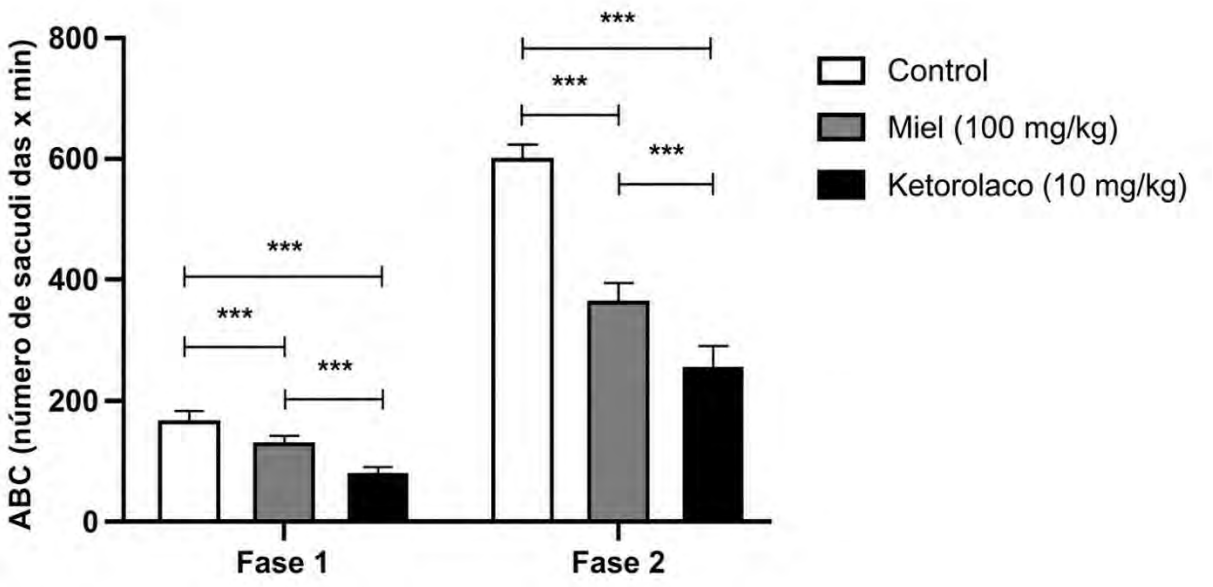


Figura 3. ABC del número de sacudidas durante la fase 1 (neurogénica) y fase 2 (inflamatoria) de la prueba de formalina. Ambos tratamientos, ketorolaco y miel, presentaron diferencias significativas respecto al control en ambas fases, mientras el ketorolaco presentó una diferencia significativa respecto a la miel en ambas fases. Los datos se presentan como media ± error estándar de la media. Los datos fueron analizados mediante ANOVA de una vía y su prueba *post hoc* de Bonferroni (*** $p < 0.001$).

Porcentaje de inhibición del dolor a partir del ABC

Se calculó el porcentaje de inhibición del dolor para la fase 1 (neurogénica), fase 2 (inflamatoria) y el período global de la prueba

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

de formalina a partir del ABC, mediante la fórmula: % de inhibición= [(ABCcontrol−ABCtratamiento/ABCcontrol)× 100], (Tabla 1).

Las diferencias respecto al grupo control fueron estadísticamente significativas $p < 0.001$ en ambas fases. Además, el efecto inhibitorio del ketorolaco fue significativamente mayor que el de la miel $p < 0.001$ en ambas fases.

Al comparar el cambio en la inhibición entre fases, la miel mostró un incremento de 14.8 puntos porcentuales, al pasar de 31.7 % fase 1 a 46.5 % en la fase 2. En contraste, el ketorolaco mostró un cambio mínimo de 0.9 puntos porcentuales pasando de 67.1 % a 68 %, respectivamente. Estos resultados indican que el efecto inhibitorio de la miel aumenta para la fase 2, mientras que el efecto del ketorolaco se mantiene prácticamente constante.

Tabla 1. Porcentaje de inhibición del dolor a partir del ABC

Tratamiento	ABC Fase I, media ± SEM	Inhibición Fase I (%)	ABC Fase II, media ± SEM	Inhibición Fase II (%)	ABC Global, media ± SEM	Inhibición Global (%)
Control	126.0 ± 7.57	0	596.5 ± 14.16	0	722.5 ± 19.40	0
Miel 100 mg/kg	86.0 ± 8.90	**31.7% * ✤**	319.0 ± 8.72	**46.5% * ✤**	405.0 ± 14.60	**43.9% * ✤**
Ketorolaco 10 mg/kg	41.5 ± 6.25	**67.1% ***	191.0 ± 17.56	**68.0% ***	232.5 ± 20.02	**67.8% ***

Los datos se expresan como media ± SEM (n = 5 por grupo). La significancia estadística se determinó mediante ANOVA de dos vías con medidas repetidas para las fases I y II, así como el ABC global, con su respectivo post hoc de Tukey para comparaciones múltiples. *$p < 0.001$, comparado con el control, ✤ $p < 0.001$ Miel 100 mg/kg vs Ketorolaco 10 mg/kg.

7. Discusión y Conclusiones

El modelo de formalina constituye uno de los métodos experimentales más ampliamente aceptados para evaluar la actividad antinociceptiva, ya que permite diferenciar la participación de mecanismos neurogénicos e inflamatorios involucrados en la generación de dolor (Tjølsen y col., 1992). En el presente estudio, la administración oral de miel monofloral de *Prosopis glandulosa* (100 mg/kg) produjo una disminución significativa del comportamiento nociceptivo inducido por formalina, evidenciada por la reducción del número de sacudidas de la extremidad afectada durante el período de observación y por la disminución representada en el ABC en ambas fases del ensayo. Aunque el efecto fue inferior al observado con el ketorolaco,

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

empleado como control positivo, los resultados demuestran que esta variedad de miel posee actividad antinociceptiva en un modelo ampliamente validado para el estudio del dolor inflamatorio.

El mayor efecto observado durante la fase inflamatoria resulta consistente con el mecanismo fisiopatológico de esta etapa, la cual depende principalmente de la liberación de prostaglandinas, bradicinina, serotonina, histamina y citocinas proinflamatorias que inducen sensibilización periférica y central. En este contexto, los resultados sugieren que la miel de *Prosopis glandulosa* ejerce su actividad antinociceptiva principalmente mediante la modulación de la respuesta inflamatoria más que por efecto directo sobre la activación inicial de los nociceptores. Este comportamiento coincide con varios estudios experimentales (Masad y col., 2022) que atribuyen a diferentes variedades de miel una importante capacidad para regular la inflamación y limitar el daño tisular asociado.

La evidencia disponible indica que los mecanismos responsables de estos efectos son complejos y no se limitan a una acción exclusivamente antiinflamatoria. Estudios realizados con miel de Manuka (Gasparrini y col., 2018) han demostrado que, durante las etapas iniciales de la respuesta inmunitaria, la miel puede inducir una activación controlada de la inmunidad innata mediante el reclutamiento de neutrófilos y la activación de macrófagos, fenómeno observado incluso en modelos con alteraciones en la vía de señalización de TLR4. Posteriormente, conforme progresa la respuesta inflamatoria, la miel ejerce un efecto regulador que limita la inflamación excesiva mediante la disminución de citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-6, favoreciendo la resolución del proceso inflamatorio.

Otro mecanismo que probablemente contribuye a la actividad antinociceptiva observada es la elevada capacidad antioxidante de la miel. Diversos estudios han demostrado que sus compuestos fenólicos y flavonoides neutralizan especies reactivas de oxígeno (ROS) y disminuyen el estrés oxidativo, uno de los principales factores implicados en la amplificación de la inflamación y en la sensibilización de los nociceptores. Mieles como Manuka y Ohia Lehua (Adeniyi y col., 2023) han demostrado incrementar la capacidad antioxidante total y reducir marcadores de daño oxidativo en modelos experimentales, efectos

estrechamente relacionados con su contenido de polifenoles.

Considerando que la miel monofloral de *Prosopis glandulosa* también presenta un importante contenido de compuestos fenólicos, es razonable proponer que la actividad observada en este estudio podría estar mediada, al menos parcialmente, por mecanismos similares de regulación del equilibrio redox.

La actividad biológica de la miel no depende de un único compuesto, sino de la interacción sinérgica entre múltiples metabolitos presentes en su matriz química. Flavonoides como quercetina, kaempferol, luteolina y apigenina, junto con ácidos fenólicos como el ácido cafeico, gálico y ferúlico, han demostrado modular vías de señalización inflamatoria relacionadas con NF-κB, COX-2 e iNOS, reduciendo la producción de prostaglandinas y otros mediadores proinflamatorios involucrados en la sensibilización nociceptiva. Aunque el presente estudio no evalúo directamente estos biomarcadores, la mayor inhibición observada durante la fase inflamatoria concuerda con un posible efecto sobre estas vías moleculares.

La miel logró reducir cerca de una tercera parte de la respuesta antinociceptiva global, lo que representa un efecto biológico relevante tratándose de un producto natural complejo cuya acción depende de múltiples mecanismos y no de un blanco farmacológico específico. Esto puede sugerir que la miel podría considerarse una estrategia complementaria en el manejo del dolor inflamatorio más que un sustituto de los antiinflamatorios convencionales.

Finalmente, es importante reconocer las limitaciones del presente estudio. Se evalúo únicamente una dosis de miel y un solo modelo experimental de dolor, sin determinar biomarcadores inflamatorios u oxidativos que permitieran corroborar los mecanismos propuestos. Estudios futuros deberían incluir análisis cromatográficos, evaluación de diferentes dosis y modelos adicionales de dolor, así como la cuantificación de citocinas, prostaglandinas, ROS y proteínas de señalización inflamatoria. Estas aproximaciones permitirán comprender con mayor precisión el potencial farmacológico de la miel monofloral de *Prosopis glandulosa* y respaldar su posible desarrollo como fuente de compuestos bioactivos para el tratamiento del dolor.

8. Agradecimientos

A Pedro Galván-Chía por su apoyo en el cuidado y mantenimiento de las ratas Wistar y a la División de Ciencias Naturales y Exactas por el desarrollo del Verano de la Ciencia 2026.

Referencias bibliográficas

Adeniyi, I. A., Babalola, K. T., Adekoya, V. A., Oyebanjo, O., Ajayi, A. M., & Onasanwo, S. A. (2023). Neuropharmacological effects of honey in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, cognitive impairment, anxiety and motor impairment. Nutritional Neuroscience, 26(6), 511–524. https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2063578

Ahmed, M. W., Asif, M., Ahmed, R., Khan, A. S., & Raza, R. (2024). Pharmacology, nutrition value and therapeutic potential of honey: A review. ~ 40 ~ Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 13(1), 40–47. https://doi.org/10.22271/phyto.2024.v13.i2a.14868

Al-Azayzih, A., Al-Azzam, S. I., Alzoubi, K. H., Jarab, A. S., Kharaba, Z., Al-Rifai, R. H., & Alnajjar, M. S. (2020). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. Saudi Pharmaceutical Journal, 28(4), 504–508. https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2020.03.001

Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. Phytochemistry, 155, 1–11. https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2018.07.007

Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell, 139(2), 267–284. https://doi.org/10.1016/J.CELL.2009.09.028

Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochemical Pharmacology, 180, 114147. https://doi.org/10.1016/J.BCP.2020.114147

Camacho-Navas, C., Li, L., Poply, K., Mehta, V., & Kyriacou, P. (2026). Pain assessment using physiological responses/markers in different types of pain: a scoping review. Npj Digital Medicine 2025 9:1, 9(1), 64-. https://doi.org/10.1038/s41746-025-02241-6

Cao, B., Xu, Q., Shi, Y., Zhao, R., Li, H., Zheng, J., Liu, F., Wan, Y., & Wei, B. (2024).

Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. Signal Transduction and Targeted Therapy 2024 9:1, 9(1), 155-. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01845-w

Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboredo-Rodriguez, P., Manna, P. P., Zhang, J., Lamas, L. B., Flórez, S. M., Toyos, P. A., Quiles, J. L., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Phenolic Compounds in Honey and Their Associated Health Benefits: A Review. Molecules 2018, Vol. 23, 23(9). https://doi.org/10.3390/MOLECULES23092322

Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. The Journal of Clinical Investigation, 120(11), 3760–3772. https://doi.org/10.1172/JCI42843

El-Seedi, H. R., Eid, N., Abd El-Wahed, A. A., Rateb, M. E., Afifi, H. S., Algethami, A. F., Zhao, C., Al Naggar, Y., Alsharif, S. M., Tahir, H. E., Xu, B., Wang, K., & 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/FULL

Gasparrini, M., Afrin, S., Forbes-Hernández, T. Y., Cianciosi, D., Reboredo-Rodriguez, P., Amici, A., Battino, M., & Giampieri, F. (2018). Protective effects of Manuka honey on LPS-treated RAW 264.7 macrophages. Part 2: Control of oxidative stress induced damage, increase of antioxidant enzyme activities and attenuation of inflammation. Food and Chemical Toxicology, 120, 578–587. https://doi.org/10.1016/J.FCT.2018.08.001

Hasitha Maduranga Karunarathne, W. A., Na, S., Lee, M. H., Kang, C. H., Choi, Y. H., & Kim, G. Y. (2025). Hovenia dulcis Thunb. monofloral honey attenuates LPS-induced inflammation and endotoxemia through the activation of the Nrf2/HO-1 axis. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 15(6), 647–658. https://doi.org/10.1016/J.JTCME.2024.09.003

Jimoh-Abdulghaffaar, H. O., & Owoyele, B. V. (2021). Honey reverses disease progression, has anti-nociceptive and anti-inflammatory effects in a rat model of knee osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. Clinical Nutrition Open Science,

ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

36, 14–25. https://doi.org/10.1016/J.NUTOS.2021.01.001

Karcz, M., Abd-Elsayed, A., Chakravarthy, K., Aman, M. M., Strand, N., Malinowski, M. N., Latif, U., Dickerson, D., Suvar, T., Lubenow, T., Peskin, E., D'souza, R., Cornidez, E., Dudas, A., Lam, C., Farrell, M., Sim, G. Y., Sebai, M., Garcia, R., … Deer, T. (2024). Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). Journal of Pain Research, 17, 3757–3790. https://doi.org/10.2147/JPR.S475351

Lawag, I. L., Lim, L. Y., Joshi, R., Hammer, K. A., & Locher, C. (2022). A Comprehensive Survey of Phenolic Constituents Reported in Monofloral Honeys around the Globe. Foods 2022, Vol. 11, 11(8). https://doi.org/10.3390/FOODS11081152

Manchope, M. F., Ferraz, C. R., Borghi, S. M., Rasquel-Oliveira, F. S., Franciosi, A., Bagatim-Souza, J., Dionisio, A. M., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2022). Therapeutic role of naringenin to alleviate inflammatory pain. Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics, 443–455. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820237-1.00038-7

Masad, R. J., Nasser, R. A., Bashir, G., Mohamed, Y. A., Al-Sbiei, A., Al-Saafeen, B. H., Fernandez-Cabezudo, M. J., & Al-Ramadi, B. K. (2022). Characterization of immunomodulatory responses induced by manuka honey. Frontiers in Immunology, 13, 1020574. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.1020574/TEXT

Saad, B. (2025). Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Properties of Honey and Bee Products. Immuno 2025, Vol. 5, 5(2). https://doi.org/10.3390/IMMUNO5020019

Saeed, Z. M., Sridhar, S. B., Shareef, J., & Rashed Alsereidi, A. M. (2025). From prescription patterns to drug safety: a closer look at non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics in outpatient pharmacy. Frontiers in Pharmacology, 16, 1558830. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2025.1558830

Subudhi, L., Thatoi, H., & Banerjee, A. (2025). Anti-inflammatory activity of essential oil from medicinal plants: An insight into molecular mechanism, in-silico studies and signaling pathways.

Phytomedicine, 138, 156364. https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2025.156364

Tasneem, S., Liu, B., Li, B., Choudhary, M. I., & Wang, W. (2019). Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. Pharmacological Research, 139, 126–140. https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2018.11.001

Terminología | Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. (n.d.). Retrieved April 26, 2026, from https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/

Tjølsen, A., Berge, O. G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., & Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. Pain, 51(1), 5–17. https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90003-T