

Evaluación en modelos animales del efecto antiinflamatorio de las cápsulas de hojas secas de *Moringa oleifera*

Evaluation in animal models of the anti-inflammatory effect of capsules dried leaves *Moringa oleifera*

Vivian Lago Abascal^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3229-1872>

Roberto Menéndez Soto del Valle² <https://orcid.org/0000-0001-8917-1065>

Ernesto Almora Hernandez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1431-7004>

Teidy García Jimenez² <https://orcid.org/0000-0003-1059-962X>

Raisa Monteagudo Borges¹ <https://orcid.org/0000-0002-4926-8783>

Efraín Rodríguez Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0002-3577-4413>

¹Entidad de Ciencia Tecnología e Innovación (ECTI) “Sierra Maestra”. Departamento de Investigaciones. La Habana, Cuba.

²Instituto de Ciencias del Mar (ICIMAR). Departamento de Farmacología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: vlago@bionaturasm.cu

RESUMEN

Introducción: Las hojas de la planta de *Moringa oleifera* han sido utilizadas como medicina tradicional en diferentes países para el tratamiento de afecciones inflamatorias.

Objetivo: Evaluar el efecto antiinflamatorio de las cápsulas de hojas secas de *Moringa* a partir del extracto hidroalcohólico de su contenido.

Métodos: Se empleó para el estudio de cuantificación de la actividad antiinflamatoria de las hojas de moringa el modelo de granuloma inducido por la mota de algodón y el modelo de edema de la pata de ratón, inducido por la administración intraplantar de carragenina.

Resultados: Las capsulas de hojas secas en las dosis ensayadas redujeron significativamente el peso del granuloma en comparación con el grupo control en el modelo estudiado. Se observó también la reducción significativa del edema tanto en la fase inicial como en la fase más tardía, en el modelo de edema de la pata de ratón inducido por carragenina.

Conclusiones: Se demostró en modelos animales la efectividad que el uso etnobotánico le atribuye a esta planta en cuanto al efecto anti-inflamatorio. Las cápsulas mostraron el uso potencial de la moringa para fabricar suplementos fitoterapéuticos efectivos.

Palabras clave: actividad antiinflamatoria; metabolitos secundarios; *Moringa oleifera*.

ABSTRACT

Introduction: The leaves of the *Moringa oleifera* plant have been used in traditional medicine in different countries for the treatment of anti-inflammatory.

Objective: To evaluate the anti-inflammatory effect of Moringa dried leaves capsules as a finished form from the hydroalcoholic extract.

Methods: For the study of quantification of the anti-inflammatory activity of Moringa leaves, the model of granuloma induced by cotton wool and the model of edema of the mouse paw, induced by intraplantar administration of carrageenan, was used.

Results: Moringa dried leaves capsules, at the tested doses, significantly reduced the weight of the granuloma in comparison with the control group in the studied model. Significant reduction in edema in both the initial phase and the later phase was also observed, in the carrageenan-induced mouse paw edema model.

Conclusions: The effectiveness that ethnobotanical use attributes to this plant in terms of anti-inflammatory effect was demonstrated in animal models. The capsules showed the potential use of Moringa to make effective herbal supplements.

Introducción

Moringa oleifera es la especie más cultivada de la familia Moringaceae. Tiene un crecimiento rápido, y todas sus partes vegetativas (hojas, tallo, corteza, raíz) y reproductivas (flores, vainas y semillas) son beneficiosas de alguna manera para la salud. El cultivo prácticamente está en todas las regiones tropicales, subtropicales y semiáridas del mundo.

En los últimos años han proliferado los estudios de las distintas actividades biológicas de los compuestos presentes en las diferentes partes de la planta, los cuales han demostrado su efecto en el tratamiento de la inflamación asociada a procesos crónicos. Tal es el caso de la capacidad antiinflamatoria de los extractos acuosos y etanólicos de las raíces, las hojas, las flores, las semillas y la corteza.^(1,2) Las hojas son excepcionalmente ricas en vitaminas y diferentes aminoácidos, por lo que se recomiendan para tratar problemas de malnutrición en niños.⁽³⁾

El proceso inflamatorio es una respuesta de los organismos a diferentes agresiones endógenas o exógenas. Tanto la respuesta inmune innata como la adquirida intervienen en este proceso que tiene numerosos efectos locales y sistémicos. Según el tiempo de evolución, puede ser aguda o crónica, aunque a veces los patrones convencionales no pueden detectar un suceso previo.⁽⁴⁾

Se pueden explorar modelos biológicos *in vivo* de actividad antiinflamatoria aguda y subcrónica, que convertiría a esta planta en promisoría para el desarrollo de fitopreparados eficientes y seguros en el tratamiento de la inflamación. Entre éstos existen los modelos de inducción de granuloma por la mota de algodón y el de inflamación inducido por la administración intraplantar de carragenina.

El modelo de inducción de granuloma por la mota de algodón es ampliamente empleado para determinar los efectos sobre la fase exudativa y proliferativa de la inflamación crónica. Se inicia con la presencia del antígeno (mota de algodón) que causa la estimulación del sistema inmune (la producción de anticuerpos, interleucinas y complementos, los cuales bajo la estimulación antigénica persistente contribuyen a la proliferación y formación del tejido granulomatoso en torno a la mota de algodón).

Por su parte, el modelo de inflamación inducido por la administración intraplantar de carragenina es una vía para la inflamación aguda en el ratón y es de los ensayos

in vivo más utilizados como parte del tamizaje farmacológico de compuestos con potencial anti-inflamatorio.⁽⁵⁾ Se caracteriza por presentar una fase inicial con un máximo inflamatorio que se produce al cabo de la primera h posterior a la administración del agente inflamatorio. Se mantiene hasta las 4-5 h posteriores a la administración,⁽⁶⁾ y la aparición de una segunda fase mucha más tardía de inflamación más severa, la cual alcanza un punto máximo a las 48 h, aproximadamente y se extiende hasta las 72 h.

De este modo, el presente trabajo presentó como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio de las cápsulas de hojas secas de moringa a partir del extracto hidroalcohólico de su contenido.

Métodos

Se empleó un extracto hidroalcohólico al 45 % (V/V) del contenido de las cápsulas de hojas secas de *Moringa oleifera* elaboradas como forma terminada.

En el estudio se emplearon dos modelos clásicos de evaluación de compuestos con presumible acción antiinflamatoria, el modelo de granuloma inducido por la mota de algodón, útil para investigar efectos en la fase crónica de la inflamación, y el modelo de edema de la pata inducido por la administración intraplantar de carragenina, empleado para evaluar los efectos en la fase aguda de la inflamación.

Preparación de las muestras

El contenido de las cápsulas de hojas secas de moringa, con la ayuda de un mortero, se suspendió en solución acuosa de carboximetil celulosa (CMC) al 0,15 % (P/V). La cantidad de material de partida se fijó considerando el contenido del principio activo en la hoja seca presente en la cápsula, de manera tal que se administraran dosis del extracto equivalentes a 50, 100, 150 y 300 mg/kg de peso. Se administraron suspensiones frescas preparadas diariamente.

Animales y administración

Se emplearon ratones machos OF-1, suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), con peso promedio al inicio

del experimento de $20,2 \pm 1,5$ g. Previo a la realización de los experimentos, los animales fueron mantenidos en las condiciones del bioterio durante 7 días, con ciclos de 12 h de luz/oscuridad, con suministro de agua y alimentación *ad libitum* con pienso suministrado por CENPALAB en el horario de la mañana, con volúmenes equivalentes a 0,01 ml/kg de peso, mediante sonda gástrica.

Modelo del granuloma inducido por la mota del algodón en ratones

Para la implantación del granuloma se siguió la metodología descrita por Bertollo.⁽⁷⁾ Los animales fueron distribuidos en 6 grupos experimentales, de manera aleatoria teniendo en cuenta el peso corporal, a razón de 7 animales/grupo.

-Grupo I (Control): Administrado con agua destilada durante todo el periodo experimental.

-Grupo II (Tratado con dexametazona): Suministrada en dosis de 3 mg/kg de peso

-Grupos III, IV, V y VI administrados con el extracto, a dosis equivalentes de 50, 100, 150 y 300 mg/kg de peso, respectivamente.

La administración comenzó tres días antes del inicio del experimento, a razón de una administración diaria en el horario de la mañana, incluyendo el día de la implantación del granuloma, en que fueron administrados como mínimo 1 h antes de la operación. Para la implantación, los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal de tiopental sódico (40 mg/kg, 0,01 ml/g). A cada animal se le implantó subcutáneamente en la región dorsal y bajo condiciones asépticas, una mota de algodón de 10 mg de peso previamente esterilizada. Al concluir la operación, los animales fueron colocados en sus cajas y a las 24 h comenzó nuevamente la administración a los diferentes grupos experimentales. Al cabo de 7 días, los animales fueron nuevamente anestesiados por administración intraperitoneal de tiopental sódico y los granulomas fueron extraídos cuidadosamente junto al tejido conjuntivo formado. El peso del granuloma fue calculado y empleado para el análisis estadístico.

Modelo del edema plantar por la administración de carragenina

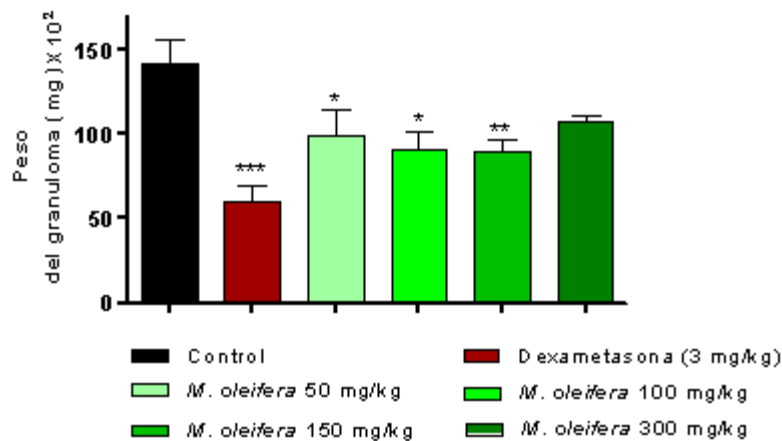
Para este estudio se empleó una metodología similar a la descrita previamente por Jung-Chun.⁽⁸⁾ Los animales fueron distribuidos en grupos experimentales a razón de 6 animales por grupo y se administraron con solución salina (Grupo I), infusión de romero (Grupo II) e indometacina 15 mg/kg (Grupo III), durante los 8 días previos a la realización del experimento. Al concluir la administración, los animales fueron administrados en la pata derecha con 20 µl de una suspensión 1 % (P/V) λ-carragenina en solución salina fisiológica y al cabo de 5 h se determinó el volumen de edema, para calcular el incremento del peso de la pata tratada en comparación con el de la pata izquierda administrada con la solución salina solamente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPadPrism, versión 5. Los valores fueron expresados como las medias con su error estándar (S.E.M.) de los 6 o 7 animales por grupo experimental, según correspondió. Para comparar las medias de los datos obtenidos se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple. Cuando se obtuvieron diferencias intra grupos experimentales, se aplicó la prueba de Dunnett's *a posteriori*. Los valores probabilísticos (p) inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente insignificativos.

Resultados

La fig. 1 muestra los efectos de la administración oral del extracto durante 10 días sobre el peso del granuloma en el modelo inducido por la mota de algodón. La administración oral del extracto de hojas secas en las dosis ensayadas redujo significativamente el peso del granuloma en comparación con el grupo control. Las dosis de 50, 100 y 150 mg/kg produjeron una reducción porcentual de este parámetro que alcanzó un 42,1, un 52,9 y un 42,9 %, respectivamente. La reducción alcanzada por la dosis máxima ensayada (300 mg/kg) fue de 18,0 %, menor que la observada en las dosis inferiores ensayadas, sin alcanzar niveles de significación en comparación con el grupo control.

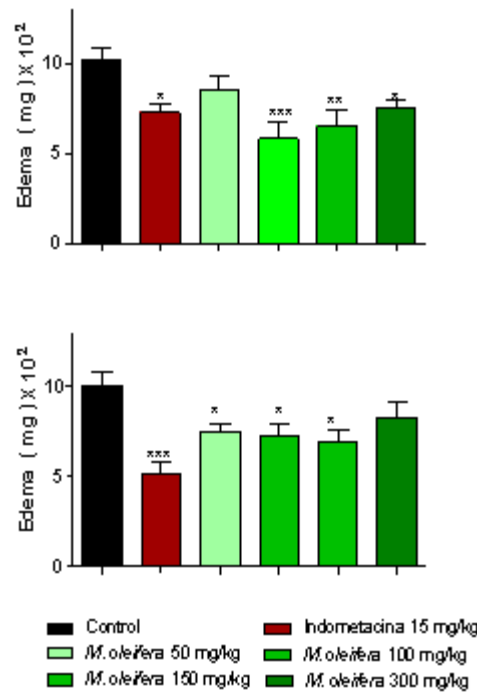


Los datos de las barras representan los valores medios \pm EEM para $n=7$ animales por grupo experimental. *** $p<0,001$; ** $p<0,01$; * $p<0,05$.

Fig. 1. Efectos de la administración oral del extracto de *Moringa oleifera* en el modelo de granuloma de la mota de algodón.

La fig. 2 muestra los efectos del extracto administrado durante 10 días en el modelo de edema de la pata inducido por carragenina. Se muestra la reducción significativa del edema tanto en la fase inicial (1,5 h posterior a la administración) como en la fase más tardía (5 h). En la primera fase el extracto a las dosis de 100, 150 y 300 mg/kg produjo una disminución equivalente al 43,7, al 36,3 y al 26,5 %, respectivamente, en comparación con el control. En este caso, la dosis inferior ensayada no disminuyó significativamente la formación del edema ya que alcanzó solo un 16,3 %. En la fase más tardía, se observaron efectos más moderados y a diferencia de lo ocurrido en la fase previa, la disminución significativa se observó a partir de la dosis inferior ensayada, en la cual el edema disminuyó en un 25,6 %, mientras que para las dosis de 100 y 150 mg/kg la disminución también fue significativa y equivalente a 28,2 y 31,6 %, en cada caso. Sin embargo, la dosis de 300 mg/kg no inhibió significativamente la formación del edema. En ambas fases la indometacina, fármaco empleado como control positivo, produjo una inhibición superior del edema, tanto en la fase inicial (28,2 %) como en la fase más tardía (48,6 %).

Los resultados muestran los efectos 1 h tras la administración del agente inflamatorio (panel superior) y 5 h posteriores a la administración de carragenina (panel inferior).



Los datos de las barras representan los valores medios \pm EEM para una N = 6 animales por grupo experimental. ***P < 0,001, * P < 0,05.

Fig. 2. Efectos de la administración oral del extracto de *Moringa oleifera* en el modelo de inflamación aguda inducida por la administración intraplantar de carragenina en ratones.

La comparación de las medias se realizó mediante un análisis de varianza (ANOVA) de clasificación simple seguido de la prueba de Dunnett´s.

Discusión

Como mostró el presente estudio, la dexametosona disminuyó el peso del granuloma, con magnitud superior y niveles de significación también superior ($p < 0,001$) a los del extracto, lo cual está en correspondencia con su perfil de acción farmacológico y con resultados informados previamente.⁽⁹⁾

Como es conocido, en el modelo de inducción de granuloma por la mota de algodón, la inflamación y la formación del granuloma es un proceso gradual en el que se produce la proliferación y migración de células inflamatorias, macrófagos y neutrófilos, así como fibroblastos. En éste se induce también un proceso de angiogénesis inflamatoria y el incremento de citosinas, quimiocinas y eicosanoides,⁽¹⁰⁾ por lo que los efectos en este modelo del extracto de hojas secas

de moringa indicó que su acción inhibidora de la formación del tejido fibrovascular pudiera estar relacionada a un efecto sobre la angiogénesis y la respuesta proliferativa, así como a efectos sobre la liberación y/o acción de algunos de los mediadores que intervienen en este proceso. También podría estar vinculada a su interacción en las fases iniciales de formación del granuloma, en que la migración de macrófagos y neutrófilos juega un papel esencial.

Por su lado, en la primera fase del modelo de inflamación inducido por la administración intraplantar seleccionada para el estudio con extracto de hojas secas de moringa, numerosos mediadores han sido involucrados. Así se reportó la elevación de la sustancia P o serotonina en el sitio de la inflamación, entre los 15 minutos y las 2 posteriores a la inyección de carragenina⁽¹¹⁾ y asimismo, se reconoce la importancia de la serotonina, la histidina y la bradikina (BK). Las dos primeras son importantes por su papel en la inducción de la permeabilidad vascular y el incremento del volumen de exudado, mientras que la BK juega un papel preponderante en la liberación posterior, a través de los receptores B1 y/o B2, de prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, el factor activador de plaquetas (PFA) y citosinas, entre otros; mediadores que son inducidos por la migración/activación de leucocitos, macrófagos y células endoteliales y que pueden en su conjunto inducir la extravasación de fluido plasmático y el incremento del volumen de exudado⁽¹²⁾. Los resultados en este estudio fueron análogos a los informados por *Jain*⁽¹³⁾ en esas dosis. También indicaron que el extracto de hojas secas de moringa puede inhibir el desarrollo del edema desde las etapas más tempranas (1,5 h), lo que sugiere una posible interacción sobre mediadores tales como la BK, la histidina, la sustancia P o serotonina. Fue evidente la acción en la fase más tardía (5 h), en la cual la migración y la activación de las células inflamatorias indujeron la liberación de prostaglandinas y otros mediadores.

La administración oral del extracto de hojas secas de moringa ejerció efectos antiinflamatorios, tanto en el modelo de inflamación crónica como en el modelo de inflamación aguda, lo que sugiere su acción simultánea sobre varios eventos involucrados en el proceso inflamatorio. Sin embargo, debido a los disímiles mediadores implicados en la compleja cascada de eventos que se desencadenaron a partir del estímulo inflamatorio en los modelos empleados, fue imposible

discernir los mecanismos involucrados en los efectos observados. No obstante, estos resultados concuerdan con otros trabajos previos, en los que se demostró la inhibición del edema en el modelo de inflamación aguda por carragenina en ratas tras la administración de un extracto etanólico proveniente de las hojas de esta planta.⁽¹⁴⁾

Otras investigaciones demostraron la capacidad antiinflamatoria a través de extractos acuosos y etanólicos de las hojas.⁽²⁾ Entre los elementos con efectos antiinflamatorios debemos mencionar agentes citoprotectores, por sus acciones regulatorias sobre la activación del factor de transcripción nuclear kappa-beta (NFκB), que es un paso esencial para desencadenar el proceso inflamatorio.^(15,16) Junto a ello, la caracterización fitoquímica del extracto de *M. oleifera* empleado en este estudio mostró que dentro de sus componentes activos se encontró la isoquercetina (1,98 % P/V), lo que sustenta al menos de manera parcial los efectos farmacológicos hallados.

De esta forma, una revisión realizada por *Chambi*⁽¹⁷⁾ aportó elementos a favor de los resultados obtenidos en el presente trabajo, aunque no se puede descartar la contribución de otros componentes farmacológicos activos presentes en el extracto. Un aspecto importante que se reveló en el presente estudio fue la ausencia de las clásicas curvas dosis respuestas lineales descritas en la literatura para la acción de numerosos fármacos. En el caso del modelo de inflamación crónica, se observó una tendencia a la dosis respuesta dentro del intervalo de dosis entre 50 y 150 mg/kg de peso, y la disminución del efecto tras la administración de la dosis máxima ensayada (300 mg/kg). Este hecho sugiere estar en presencia de una respuesta en forma de “U”, que caracteriza a las respuestas horméticas en que se describen comportamientos bifásicos dependientes de la dosis⁽¹⁸⁾ de diversos fármacos compuestos y extractos de origen natural, y en mezclas de varias estructuras farmacológicas activas con diferente eficacia y potencia farmacológica. Tampoco, se observó una clara relación dosis respuesta en ninguna de las fases estudiadas en el modelo de inflamación aguda, en el cual la dosis de 300 mg/kg de peso mostró al igual que en el modelo crónico, menor efecto que las dosis inferiores ensayadas.

Coincidentemente, un estudio *in vivo*, en ratones, donde se investigaron los efectos inmunomoduladores de un extracto metanólico de la misma planta,⁽¹⁹⁾

mostró que dosis inferiores ensayadas fueron más eficaces farmacológicamente que las superiores, lo que hace suponer que este tipo de respuesta farmacológica no fue un hallazgo fortuito en el presente estudio y que merece su atención en futuras evaluaciones farmacológicas por la importancia clínica de este tipo de fenómeno.

Finalmente, se demostró la efectividad como agente antiinflamatorio de la *M. oleifera* en modelos animales. Las cápsulas mostraron el uso potencial de dicha especie para fabricar suplementos fitoterapéuticos efectivos y seguros.

Referencias bibliográficas

1. Paika BK, Dhongade HKJ, Gidwani B. Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Lam. J Pharmacopuncture. 2017 [acceso: 18/06/2021];20(3):194-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5633671>
2. Kou X, Li B, Olayanju JB, Drake JM, Chen N. Nutraceutical or pharmacological potential of *Moringa oleifera* Lam. Nutrients. 2018 [acceso: 18/06/2021];10(3):343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872761/>
3. Ben S, Makkar H. Desengrasado de harina de semilla de *Moringa oleifera* como aditivo para piensos para las ovejas. Cienc Tecn Alim Anim. 2019 [acceso: 18/06/2021];1(1):150. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/>
4. Arts RW, Joosten L, Netea M. The potential role of trained immunity in autoimmune and autoinflammatory disorders. Front Immunol. 2018 [acceso: 18/06/2021];9:298. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00298/full>
5. Lucca LG, De Matos SP, Kreutz T, Teixeira HF, Veiga VF, de Araujo BV. Anti inflammatory effect from a hydrogel containing nanoemulsified copaiba oil (*Copaifera multijuga* Hayne). AAPS PharmSciTech. 2018;19(2):522-530. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0862-6>
6. Castardo JC, Prudente AS, Ferreira J, Guimaraes CL, Monache FD, Filho VC, et al. Anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract and two biflavonoids

- from *Garcinia gardneriana* leaves in mouse paw oedema. J Ethnopharmacol. 2008 [acceso: 18/06/2021];118:405-11. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18555627/>
7. Bertollo CM, Oliveira AC, Rocha LT, Costa KA, Nascimento EB, Coelho MM. Characterization of the antinociceptive and anti-inflammatory activities of riboflavin in different experimental models. Eur J Pharmacol. 2006;547(1-3):184-91. PubMed: PMID 16962092
8. Jung Chun L, Jen Chieh T, Wen Huang P, Yung Jia C, Ping Jyun S, Minoru T, *et al.* Anti-inflammatory activity of N-(3- florophenyl) ethylcaffeamide in mice. Int J Mol Sci. 2013 [acceso: 18/06/2021];14:15199-211. Disponible en:
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3759856/&ved=2ahUKewiZtMO_iNb0AhUAVTABHb3nCPQQFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw2ojSBWaBltd4BL5IW4NQb3
9. Muñiz Ramírez A, Flores Cotera LB, Perez Gutiérrez RM. Anti-inflammatory activity of the hexane extract of *Byrsonima crassifolia* seeds in experimental animal models. Altern Ther Health Med. 2013;19(1):26-36. PubMed PMID: 23341424
10. Hasan MM, Uddin N, Hasan MR, Islam AF, Hossain MM, Rahman AB, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of leaf extract of *Mallotus repandus* (Willd.) Muell. Arg. Bio Med Res Inter. 2014;539807. PubMed: PMID 25629031
11. Gilligan JP, Lovato SJ, Erion MD, Jeng AY. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. Inflammation. 1994 [acceso: 18/06/2021];18:285-92. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7522223>
12. Cruwys SC, Garrett NE, Perkins MN, Blake DR, Kidd BL. The role of bradykinin B1 receptors in the maintenance of intra-articular plasma extravasation in chronic antigen-induced arthritis. Br J Pharmacol. 1994 [acceso: 18/06/2021];113:940-4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7858889/>
13. Jain M, Parmar HS. Evaluation of antioxidative and anti-inflammatory potential of hesperidin and naringin on the rat air pouch model of inflammation. Inflammation Res. 2011;60:483-91. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181230/>

14. García R, Enrique L. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Moringa oleifera* Lam. (moringa) en ratas inducidas a inflamación aguda. [tesis de grado]. Universidad de La Habana, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica; 2019.
15. Brilhante SN, Sales JA, Pereira VS, Castelo Branco CM, Cordeiro RA, Sampaio CMS, *et al.* Research advances on the multiple uses of *Moringa oleifera*: A sustainable alternative for socially neglected population. Asian Pacif J Trop Med. 2017 [acceso: 18/06/2021];10(7):621-30. Disponible en: <https://www.escavador.com/sobre/4401317/>
16. Vergara Jiménez M, Almatrafi MM, Fernández ML. Bioactive Components in *Moringa oleifera* leaves protect against chronic disease. Antioxidants. 2017;6(4):91. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox6040091>
17. Chambi Zamata MM. Avances en el conocimiento del efecto terapéutico de la *Moringa oleifera* (moringa) [tesis de grado] Universidad Privada Autónoma del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud; 2020.
18. Calabrese EJ, Baldwin LA. HORMESIS: The dose-response revolution. An Rev Pharmacol Toxicol. 2003 [acceso: 18/06/2021];43:175-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195028/>
19. Sudha P, Asdaq SM, Dhamingi SS, Chandrakala GK. Immunomodulatory activity of methanolic leaf extract of *Moringa oleifera* in animals. Ind J Physiol Pharmacol. 2010 [acceso: 18/06/2021];54:133-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21090530/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Vivian Lago Abascal: Conceptualización, curación de datos, metodología, administración del proyecto, visualización y redacción-borrador original.

Ernesto Almora Hernández: Conceptualización, curación de datos, metodología y visualización.

Roberto Menéndez Soto del Valle: Curación de datos y metodología.

Teidy García Jiménez: Curación de datos y metodología.

Raisa Monteagudo Borges: Metodología y revisión.

Efraín Rodríguez Jiménez: Redacción-borrador original.