

Toxicidad subaguda oral del extracto acuoso de semilla de *Moringa oleifera* L. en ratas cepa Holtzman

Subacute oral toxicity of the aqueous extract of Moringa oleifera L. seed in Holtzman strain rats

Autores

José Luis Rodríguez-Cruz¹, Jorge Luis Arroyo-Acevedo¹, Rosa Elizabeth Carrera-Palao¹

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribuciones de autoría: JLRC: Conceptualización, investigación, análisis formal y redacción - borrador original. JLAA: Conceptualización, supervisión, análisis formal y redacción - revisión y edición. RECP: Conceptualización, investigación, validación y redacción - revisión y edición. Todos los autores aceptaron la versión final a publicar.

Financiamiento: Autofinanciado.

Correspondencia: José Luis Rodríguez Cruz.

Correo: jose.rodriguez56@unmsm.edu.pe

ORCID:

- José Luis Rodríguez-Cruz: <https://orcid.org/0000-0001-6337-1552>
- Jorge Luis Arroyo-Acevedo: <https://orcid.org/0000-0002-7695-1908>
- Rosa Elizabeth Carrera-Palao: <https://orcid.org/0000-0002-2507-7077>

Fechas

Recibido: 22 de julio del 2024

Aprobado: 27 de setiembre del 2024

RESUMEN

Introducción: *Moringa oleifera* L. tiene múltiples propiedades terapéuticas y un elevado valor nutricional. **Objetivo:** Determinar la toxicidad subaguda oral *in vivo* del extracto acuoso de semillas de *Moringa oleifera* L. (MO) en ratas. **Métodos:** Se realizó un estudio experimental con 24 ratas macho de la cepa Holtzman, distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos. El grupo I (G-I) recibió Solución Salina Fisiológica (SSF), mientras que los otros grupos recibieron MO a dosis de 400 mg/kg (G-II), 600 mg/kg (G-III) y 1 000 mg/kg (G-

IV) durante 28 días. Se controló semanalmente el peso corporal, se realizaron estudios hematológicos y bioquímicos, incluyendo hemoglobina, hematocrito, transaminasas (TGO, TGP) y glucosa. Además, se analizaron histopatológicamente los órganos. Los datos se analizaron mediante ANOVA y la prueba post hoc de Tukey ($p < 0,05$).

Resultados: No se observaron signos de toxicidad ni mortalidad en ningún grupo. Hubo disminución transitoria en el peso corporal en los grupos G-II y G-III hasta el día 14, pero al final del estudio, el peso promedio fue similar entre todos los grupos. El grupo G-IV mostró un aumento significativo de glucosa ($102,2 \pm 4,4$ mg/dL), colesterol ($67,8 \pm 1,7$ mg/dL), transaminasas (TGO: $69,0 \pm 2,8$ U/L, TGP: $35,0 \pm 1,4$ U/L), y urea ($27,0 \pm 1,8$ mg/dL). En G-III, también se observó un aumento en colesterol y glucosa ($p < 0,05$). No se observaron alteraciones histopatológicas significativas en los órganos. **Conclusión:** El MO no evidenció signos de toxicidad en las dosis evaluadas, pero se recomienda realizar estudios adicionales para evaluar su seguridad a largo plazo.

Palabras clave: Toxicidad; seguridad; dosificación; *Moringa oleífera*; ratas (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Introduction: *Moringa oleífera* L. possesses multiple therapeutic properties and high nutritional value. **Objective:** To determine the in vivo oral subacute toxicity of the aqueous extract of *Moringa oleífera* L. (MO) seeds in rats. **Methods:** An experimental study was conducted with 24 male Holtzman strain rats, randomly distributed into four groups. Group I (G-I) received Physiological Saline Solution (PSS), while the other groups received MO at doses of 400 mg/kg (G-II), 600 mg/kg (G-III), and 1,000 mg/kg (G-IV) for 28 days. Body weight was monitored weekly, and hematological and biochemical studies were performed, including hemoglobin, hematocrit, transaminases (AST, ALT), and glucose. Additionally, the organs were analyzed histopathologically. Data were analyzed using ANOVA and Tukey's post hoc test ($p < 0.05$). **Results:** No signs of toxicity or mortality were observed in any group. A transient decrease in body weight was seen in groups G-II and G-III until day 14, but by the end of the study, the average body weight was similar across all groups. Group G-IV showed a significant increase in glucose (102.2 ± 4.4 mg/dL), cholesterol (67.8 ± 1.7 mg/dL), transaminases (AST: 69.0 ± 2.8 U/L, ALT: 35.0 ± 1.4 U/L), and urea (27.0 ± 1.8 mg/dL). In G-III, increases in cholesterol and glucose were also observed ($p < 0.05$). No significant histopathological alterations were found in the organs. **Conclusion:** MO did not exhibit signs of toxicity at the evaluated doses, but additional studies are recommended to assess its long-term safety.

Keywords: Toxicity; safety; dosage; *Moringa oleífera*; rats (Source: MeSH NLM).

Introducción

Moringa oleífera L. es un árbol de la familia Moringaceae que ha sido reportado por sus múltiples propiedades terapéuticas, tales como actividad antiinflamatoria, antidiabética, antioxidante, antimicrobiana y neuroprotectora, entre otras. Además, es valorado por su

contenido nutricional, dado su elevado aporte de aminoácidos, vitaminas y minerales [1]. En nuestro entorno, se ha evaluado su uso para combatir la desnutrición y la anemia [2], y se ha investigado su posible efecto antibacteriano frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [3] y *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido [4]. Asimismo, estudios experimentales han analizado su efecto hipoglucemiante [5].

Las actividades terapéuticas de *Moringa oleifera* L. están asociadas a sus metabolitos secundarios, que se distribuyen en diversas partes de la planta y pueden ser aislados dependiendo del solvente utilizado. Hasta la fecha, se han identificado aproximadamente 163 componentes químicos, de los cuales 42 se encuentran en las semillas. Estos incluyen glucosinolatos, flavonoides, taninos y alcaloides, entre otros [1,6].

A pesar de que el uso de plantas medicinales se considera generalmente seguro dentro de la medicina tradicional, es importante señalar que algunos de sus componentes pueden ser tóxicos con un uso prolongado. Se han reportado casos de reacciones alérgicas, problemas gastrointestinales, efectos neurotóxicos, hepatotoxicidad, hemólisis y carcinogenicidad asociados al consumo de plantas medicinales [7,8].

Los estudios de toxicidad en *Moringa oleifera* L. se han centrado principalmente en las hojas. En ratas Sprague-Dawley, la administración oral de extracto acuoso a una dosis de 2 000 mg/kg ha demostrado ser segura [9]. No obstante, otros estudios han señalado que el polvo de hojas de *Moringa oleifera* L., a dosis de 500 y 1 000 mg/kg, genera alteraciones en parámetros bioquímicos e histológicos, relacionados con las funciones hepáticas y renales en ratones [10]. En cuanto a las semillas, la evidencia es más limitada. Algunos estudios han observado mortalidad en ratas tras la administración de extracto metanólico de semillas a dosis de 5 000 mg/kg [11].

Asimismo, otro reporte destaca la necesidad de precaución al administrar aceite de semilla de *Moringa oleifera* L. a dosis superiores a 200 mg/kg, debido a la presencia de efectos adversos, como necrosis coagulativa e inflamación en los riñones e hígado de ratones expuestos a dosis de 400 y 800 mg/kg [12]. Además, existe la posibilidad de que *Moringa oleifera* L. posea toxicidad reproductiva, ya que se ha demostrado que el extracto acuoso de las hojas puede aumentar la contracción del miometrio e inducir el aborto en ratas [13]. De manera similar, el extracto metanólico de las semillas de *Moringa stenopetala* ha mostrado impedir el desarrollo embrionario y aumentar la mortalidad fetal en estudios realizados en ratas [14].

Dado lo anterior, el presente estudio tiene como objetivo determinar la toxicidad subaguda oral del extracto acuoso de semillas de *Moringa oleifera* L., administrado de manera repetida durante 28 días en ratas macho de la cepa Holtzman.

METODOLOGÍA

Diseño y área de estudio

Este estudio fue de tipo experimental in vivo para la evaluación de la toxicidad subaguda oral del extracto acuoso de semillas de *Moringa oleifera* L. Las semillas de *Moringa oleifera* L. fueron adquiridas en el mercado Aviación (La Parada), ubicado en el distrito de La Victoria, Lima, en junio de 2022.

Población y muestra

Para la evaluación de toxicidad subaguda, se utilizaron 24 ratas macho de la cepa Holtzman, adquiridas del Instituto Nacional de Salud (INS, Lima-Perú), con Certificado Sanitario N° 055-2022. Los animales, de aproximadamente tres meses de edad y un peso promedio de 250±20 g, se trasladaron al bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Las ratas fueron alojadas en condiciones controladas de temperatura (22 °C-25 °C), humedad ambiental, y un ciclo de luz/sombra de 12 horas, con acceso libre a agua y alimento balanceado. Se les permitió un periodo de adaptación de siete días antes del inicio del experimento. Tras el periodo de adaptación, las ratas fueron distribuidas aleatoriamente en cuatro grupos de seis animales cada uno. El grupo I (G-I) recibió solución salina fisiológica (SSF) a una dosis de 2 ml/kg, mientras que los grupos II (G-II), III (G-III) y IV (G-IV) recibieron extracto acuoso de *Moringa oleífera* L. a dosis de 400 mg/kg, 600 mg/kg y 1 000 mg/kg, respectivamente.

Variables e instrumentos

Las principales variables del estudio incluyeron las manifestaciones clínicas de toxicidad, tales como cambios en piel, pelaje, membranas mucosas, secreciones, excreciones, lagrimeo, piloerección, así como alteraciones en la marcha, postura o comportamiento. El peso corporal de los animales fue medido semanalmente durante todo el estudio. Al finalizar el ensayo, se realizaron estudios hematológicos, que incluyeron la evaluación de hemoglobina (g/dL), hematíes ($\times 10^3/\text{mm}^3$), hematocrito (%), leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, %), hemoglobina corpuscular media (HCM, pg), volumen corpuscular medio (VCM, fl), plaquetas ($\times 10^3/\text{uL}$) y amplitud de distribución eritrocitaria (RDW-CV, %). Además, se realizaron estudios bioquímicos para medir albúmina (g/dL), colesterol (mg/dL), creatinina (mg/dL), glucosa (mg/dL), proteínas totales (g/dL), transaminasa glutámico oxalacética (TGO, U/L), transaminasa glutámico pirúvica (TGP, U/L), triglicéridos (mg/dL) y urea (mg/dL).

También se registró el peso de órganos como el hígado, pulmón derecho, riñón derecho, corazón, cerebro, bazo y testículo derecho, medido en gramos. Finalmente, se realizaron estudios anatomopatológicos, tanto macroscópicos como microscópicos, en los órganos extraídos tras la eutanasia, para evaluar posibles cambios morfológicos asociados a la toxicidad.

Procedimientos

Preparación del material vegetal

Una vez adquiridas las semillas, se les realizó la identificación taxonómica por un biólogo consultor botánico colegiado; posteriormente, fueron sometidas a un proceso de secado natural y luego molidas en un molino mecánico hasta obtener un polvo uniforme. El extracto acuoso se preparó a partir de este polvo en una proporción de 1:10 (P/V) con agua a temperatura de ebullición durante diez minutos. La solución fue filtrada y el filtrado se llevó a sequedad total en una estufa a 37 °C. El extracto seco se almacenó en un frasco de vidrio ámbar a 4 °C hasta su uso.

Medición de la toxicidad subaguda

Las administraciones se realizaron una vez al día durante 28 días. Se monitorearon las manifestaciones clínicas en los animales diariamente para identificar signos de toxicidad. Al finalizar el estudio (día 28), los animales fueron anestesiados con éter, y se extrajo

sangre mediante punción cardiaca para estudios de hematología y bioquímica. Luego, se les administró pentobarbital a una dosis de 100 mg/kg para realizar la eutanasia y se procedió a la extracción de los órganos correspondientes para los estudios anatomopatológicos tomando como referencia la norma 407 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD).

Análisis estadístico

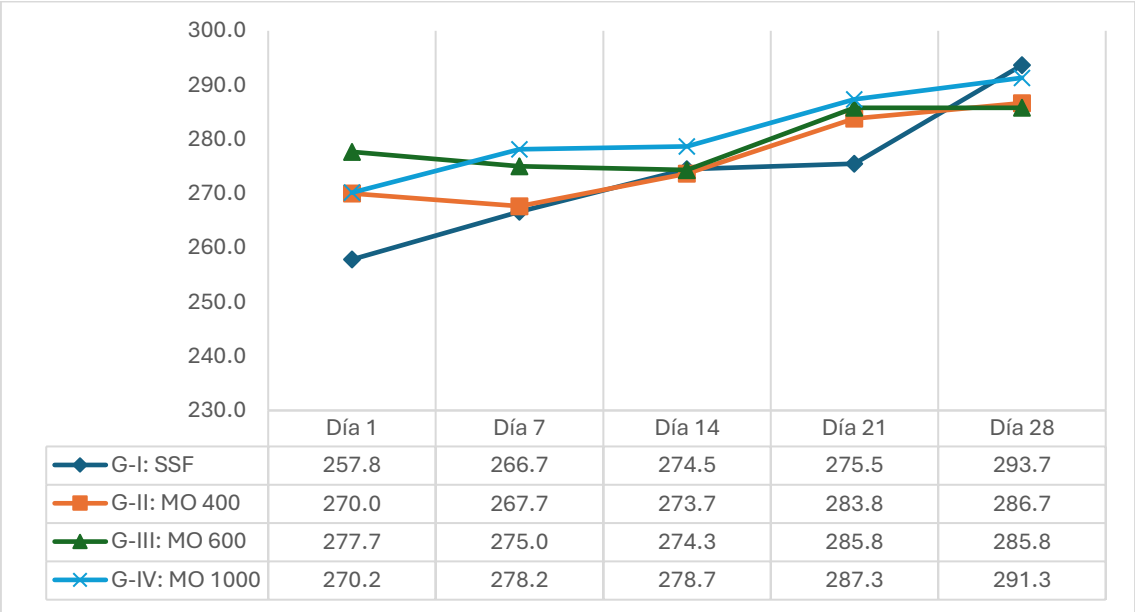
El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando la prueba ANOVA para comparar las diferencias entre los grupos experimentales. Posteriormente, se aplicó la prueba post hoc de Tukey para identificar diferencias significativas entre los grupos, considerando un nivel de significancia del 95% ($p < 0,05$).

Aspectos éticos

Todos los procedimientos experimentales con animales se llevaron a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la Office of Animal Care and Use, así como con la Ley Nacional de Protección y Bienestar Animal (Ley N° 30407) de Perú, garantizando el bienestar y manejo ético de los sujetos experimentales. Además, el proyecto de investigación que dio origen a este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, bajo el registro N° 005-CE-UDI-FFB-2022.

RESULTADOS:

El peso promedio corporal de los animales en G-II (400 mg/kg) y G-III (600 mg/kg) disminuyó ligeramente al día 7 (267,7 g y 275,0 g, respectivamente), pero se recuperó progresivamente desde el día 14, alcanzando 286,7 g y 285,8 g al día 28. El grupo control (G-I) mostró un aumento constante de 257,8 g a 293,7 g, mientras que G-IV (1000 mg/kg) tuvo un incremento similar de 270,2 g a 291,3 g. En general, todos los grupos mostraron una ganancia de peso al final del estudio (Figura 1). Asimismo, no se observaron signos físicos de toxicidad a las dosis administradas, los animales tuvieron un comportamiento normal para su especie en todos los grupos; al final del estudio no se presentó mortalidad.



SSF: Solución Salina Fisiológica. MO: Extracto acuoso de *Moringa oleifera* L. G-I: SSF, 2 ml/kg; G-II: MO, 400 mg/kg; G-III: MO, 600 mg/kg; G-IV: MO, 1 000 mg/kg.

Figura 1. Variación de peso corporal en gramos (g) de las ratas Holtzman durante el ensayo

Los resultados de los exámenes bioquímicos (Tabla 1) evidenciaron un aumento significativo en el G IV (MO 1000 mg/kg) en la mayoría de los parámetros salvo la albúmina, respecto al grupo control ($p < 0,05$); similar situación ocurrió en el G III (MO 600 mg/kg) con los parámetros colesterol, glucosa y TGP, por el contrario, el G II (MO 400mg/kg) presentó disminuciones significativas para TGO y TGP.

Tabla 1. Parámetros bioquímicos (media $\pm$ DE) en ratas tras la administración de extracto acuoso de *Moringa oleifera* L., n=6

Parámetro	G-I (SSF 2 ml/Kg)	G-II (MO 400 mg/Kg)	G-III (MO 600 mg/Kg)	G-IV (MO 1000 mg/Kg)
Albúmina (g/dL)	3,2 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2
Colesterol (mg/dL)	51,3 $\pm$ 2,3	50,7 $\pm$ 2,1	61,3 $\pm$ 0,9*	67,8 $\pm$ 1,7*
Creatinina (mg/dL)	0,61 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,02	0,62 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,02*
Glucosa (mg/dL)	88,5 $\pm$ 2,2	92,9 $\pm$ 2,1	97,2 $\pm$ 1,1*	102,2 $\pm$ 4,4*
Proteínas totales (g/dL)	7,5 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,4	8,1 $\pm$ 0,4*
TGO (U/L)	51,5 $\pm$ 1,3	46,0 $\pm$ 1,7*	54,0 $\pm$ 2,6	69,0 $\pm$ 2,8*
TGP (U/L)	17,5 $\pm$ 1,3	14,5 $\pm$ 3,2*	32,5 $\pm$ 1,8*	35,0 $\pm$ 1,4*
Triglicéridos (mg/dL)	39,9 $\pm$ 2,1	40,3 $\pm$ 1,6	39,3 $\pm$ 2,7	53,1 $\pm$ 2,1*
Urea (mg/dL)	23,7 $\pm$ 2,1	22,6 $\pm$ 1,7	26,1 $\pm$ 1,9*	27,0 $\pm$ 1,8*

DE: Desviación estándar. SSF: Solución Salina Fisiológica. MO: Extracto acuoso de *Moringa oleifera* L. TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética. TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica. G-I: SSF, 2 ml/kg; G-II: MO, 400 mg/kg; G-III: MO, 600 mg/kg; G-IV: MO, 1 000 mg/kg.

*: Diferencia significativa respecto al control ($p < 0,05$) según la prueba ANOVA y prueba *post hoc* de Tukey

La Tabla 2 muestra los valores medios de los indicadores hematológicos. Destaca las variaciones significativas en los G-III (MO 600mg/kg) y G-IV (MO 1000 mg/kg) incrementando los valores de hematíes, pero disminuyendo la de leucocitos, VCM y la RDW-CV. Por otro lado, el G-II (MO 400mg/kg) evidenció una disminución significativa del hematocrito y VCM así como aumento de leucocitos.

Tabla 2. Parámetros hematológicos (media $\pm$ DE) en ratas tras la administración de extracto acuoso de *Moringa oleifera* L., n=6

Parámetro	G-I (SSF 2 ml/Kg)	G-II (MO 400 mg/Kg)	G-III (MO 600 mg/Kg)	G-IV (MO 1000 mg/Kg)
Hemoglobina (g/dL)	15,1 $\pm$ 0,6	14,7 $\pm$ 1,1	15,9 $\pm$ 0,3	15,4 $\pm$ 0,5
Hematíes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6247,0 $\pm$ 151,5	6392,0 $\pm$ 114,3	6618,0 $\pm$ 83,1*	6832,0 $\pm$ 29,6*
Hematocrito (%)	45,6 $\pm$ 0,9	41,7 $\pm$ 1,4*	45,3 $\pm$ 1,4	45,8 $\pm$ 0,8
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13,8 $\pm$ 0,8	16,5 $\pm$ 0,5*	8,7 $\pm$ 1,2*	10,7 $\pm$ 0,8*
CHCM (%)	33,6 $\pm$ 1,1	34,3 $\pm$ 1,4	34,5 $\pm$ 1,1	33,3 $\pm$ 1,0
HCM (pg)	24,3 $\pm$ 1,2	24,0 $\pm$ 1,1	23,0 $\pm$ 1,3	23,0 $\pm$ 1,3

VCM (fl)	72,5±1,9	65,0±0,6*	68,3±0,8*	66,7±1,2*
Plaquetas (x10³/μL)	498,7±12,3	540,0±45,6	520,0±50,9	483,3±38,8
RDW-CV (%)	16,0±0,9	15,5±1,1	14,3±1,0*	13,7±1,0*

DE: Desviación estándar. SSF: Solución Salina Fisiológica. MO: Extracto acuoso de *Moringa oleifera* L. CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media. HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. VCM: Volumen Corpuscular Medio. RDW-CV: Amplitud de distribución eritrocitaria. G-I: SSF, 2 ml/kg; G-II: MO, 400 mg/kg; G-III: MO, 600 mg/kg; G-IV: MO, 1 000 mg/kg.

*: Diferencia significativa respecto al control ($p<0,05$) según la prueba ANOVA y prueba *post hoc* de Tukey

El peso de los órganos (Tabla 3) muestra una diferencia significativa en el peso promedio del hígado y pulmón en el G-IV (MO 1000 mg/kg), respecto al grupo control. No hay diferencias de consideración estadística para los demás órganos al realizar la comparación entre grupos.

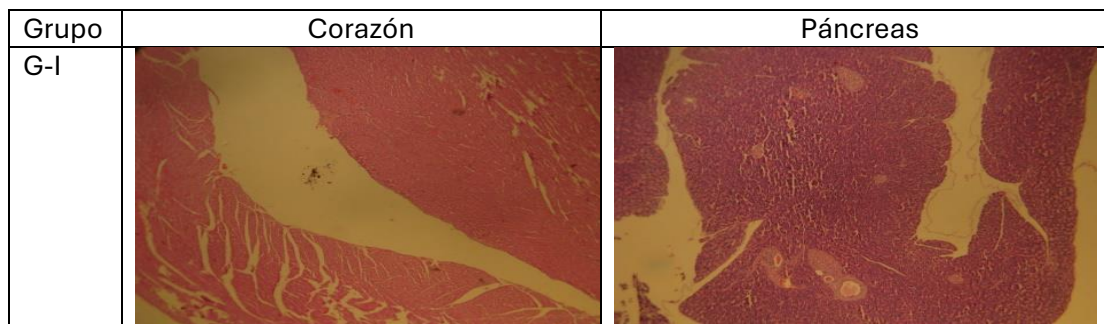
Tabla 3. Peso de órganos (media±DE) en ratas tras la administración de extracto acuoso de *Moringa oleifera* L., n=6

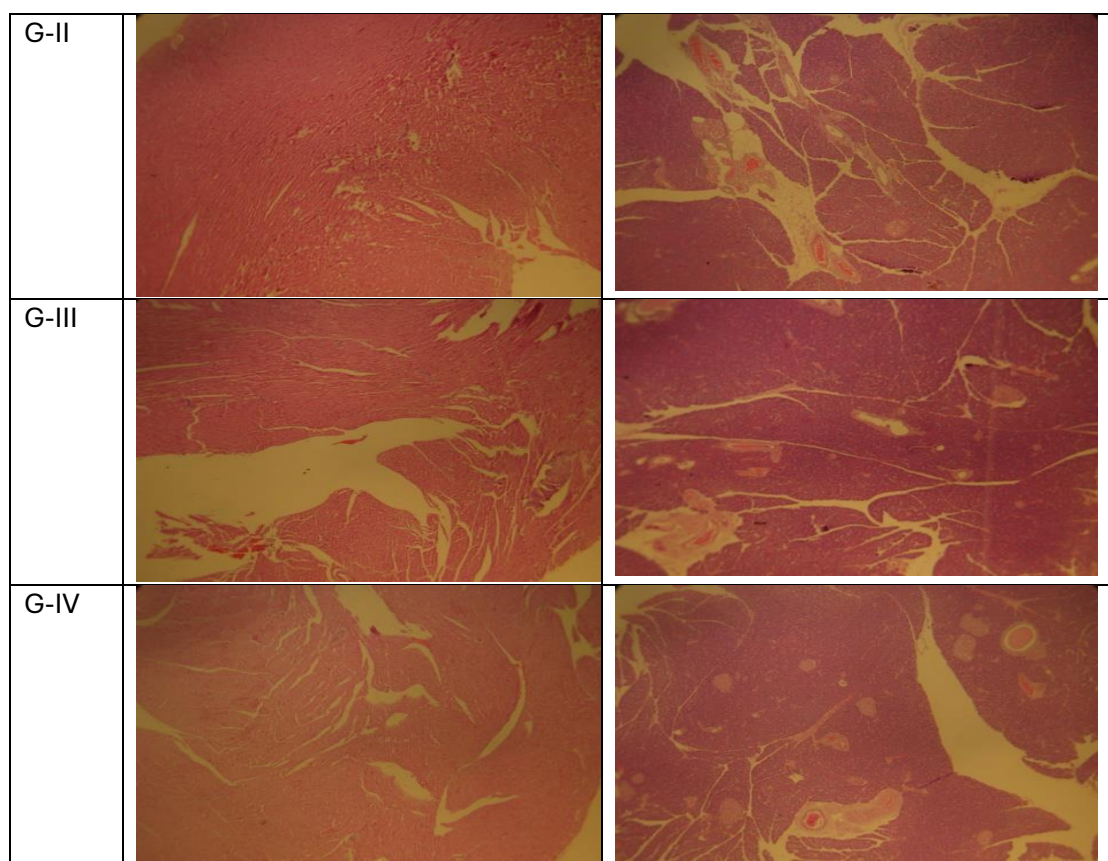
Órgano	G-I (SSF 2 ml/Kg)	G-II (MO 400 mg/Kg)	G-III (MO 600 mg/Kg)	G-IV (MO 1000 mg/Kg)
Bazo (g)	1,0±0,1	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2
Corazón (g)	1,1±0,0	1,0±0,2	1,1±0,1	1,0±0,1
Cerebro (g)	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1
Hígado (g)	9,5±0,9	9,4±0,8	9,3±0,4	10,6±0,9*
Pulmón Der (g)	2,0±0,2	2,2±0,2	2,3±0,4	2,4±0,4*
Riñón Der (g)	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	1,1±0,1
Testículo Der (g)	1,9±0,1	1,9±0,2	2,1±0,3	2,0±0,2

DE: Desviación estándar. SSF: Solución Salina Fisiológica. MO: Extracto acuoso de *Moringa oleifera* L. Der: Derecho. G-I: SSF, 2 ml/kg; G-II: MO, 400 mg/kg; G-III: MO, 600 mg/kg; G-IV: MO, 1 000 mg/kg.

*: Diferencia significativa respecto al control ($p<0,05$) según la prueba ANOVA y prueba *post hoc* de Tukey

El estudio anatomopatológico muestra que los órganos, al ser evaluados macroscópicamente, no han presentado cambios significativos. Asimismo, la microscopía (Figura 2) no evidencia cambios morfológicos relevantes en ninguno de los grupos de la investigación, al compararlos con los del grupo control (G-I) con SSF.





SSF: Solución Salina Fisiológica. MO: Extracto acuoso de *Moringa oleifera* L. Der: Derecho.
G-I: SSF, 2 ml/kg; G-II: MO, 400 mg/kg; G-III: MO, 600 mg/kg; G-IV: MO, 1 000 mg/kg

Figura 2. Estudio histopatológico para la evaluación de toxicidad de las semillas de *Moringa oleifera* L.

DISCUSIÓN

El uso de plantas medicinales es una parte fundamental de la medicina tradicional, influenciada por factores culturales y socioeconómicos [15]. La literatura reporta numerosas investigaciones sobre las propiedades terapéuticas de *Moringa oleifera* L., pero los estudios sobre su toxicidad son limitados [1,6]. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve la realización de estudios toxicológicos que respalden la seguridad y eficacia del uso de plantas medicinales [7].

Un estudio en *Cyprinus carpio* determinó que la CL50 del extracto acuoso de semillas de *Moringa oleifera* es de 124 mg/L [16], lo que indica toxicidad a altas concentraciones. En la presente investigación, la dosis máxima administrada fue de 1 000 mg/kg y no se observó mortalidad en los animales durante el periodo de evaluación. Esto da a entender que se debe seguir investigando para determinar si existen efectos adversos a largo plazo o a concentraciones más bajas. Además, la ausencia de mortalidad sugiere una posible ventana terapéutica segura en las condiciones experimentales utilizadas.

En los estudios toxicológicos, el peso corporal es un indicador importante, ya que refleja efectos adversos de las sustancias evaluadas [17]. Durante el periodo de observación, se observó una disminución en el peso corporal de las ratas de los G-II (400 mg/kg) y G-III (600 mg/kg) el día siete, que continuó en el G-III hasta el día catorce. Sin embargo, esta disminución no es un signo de toxicidad, ya que no fue dependiente de la dosis. Al final

del estudio, los valores de peso corporal fueron similares entre todos los grupos [17,18]. Las semillas de *Moringa oleifera* contienen taninos, solubles en agua, que pueden reducir la palatabilidad de los alimentos y disminuir su consumo. Además, los taninos pueden unirse a proteínas como las enzimas digestivas, reduciendo la digestibilidad y la absorción de nutrientes [19]. Sin embargo, las semillas también contienen proteínas (40 %), lípidos (39 %), vitaminas y minerales, lo que puede contribuir al aumento de peso, aunque este efecto depende de la dosis y del procesamiento de la semilla [20,21].

Los parámetros bioquímicos son fundamentales para evaluar alteraciones hepatobiliares y en la función renal [22]. En el presente estudio, se observó un aumento estadísticamente significativo de los parámetros bioquímicos, excepto la albúmina, en el G-IV (1 000 mg/kg de extracto acuoso de *Moringa oleifera*). Aunque muchos de estos valores se encuentran dentro del rango normal para la especie [23], los resultados coinciden con estudios previos que también reportaron elevaciones en marcadores bioquímicos, particularmente TGO [10,24,25], TGP [10,24,25] y marcadores renales [26], en una relación dosis-dependiente. Sin embargo, se ha atribuido a *Moringa oleifera* propiedades hepatoprotectoras [27] y mejoras en la función renal [28], lo que sugiere que estas propiedades deben evaluarse en función de variables como el tipo de extracto, la forma de cultivo y el origen geográfico de la planta, que pueden influir en la concentración y tipo de metabolitos secundarios presentes [29].

En cuanto a los parámetros hematológicos, se observó un aumento en el número de glóbulos rojos en los G-III y G-IV, lo que podría explicarse por la presencia de componentes hematínicos como hierro, vitamina A y vitamina E en la semilla [1]. Asimismo, se registró una disminución en el VCM en los grupos con las dosis más altas (G-III y G-IV), lo que concuerda con lo reportado por Nurhayati et al. [30]. Esto podría atribuirse a la presencia de antinutrientes, como el ácido fítico, que inhibe la absorción de hierro [1,30]. No obstante, los valores obtenidos no difieren significativamente del rango normal para *Rattus norvegicus* [23]. Los cambios observados en el G-II (400 mg/kg), como la disminución del hematocrito y el aumento de leucocitos, podrían estar asociados a una posible infección no detectada, ya que estos efectos no fueron dosis-dependientes.

El análisis del peso de los órganos, comparado con el grupo control, es un indicador clave para identificar posibles efectos tóxicos de las sustancias estudiadas [31]. En este estudio, se observó un aumento estadísticamente significativo en el peso del hígado y los pulmones. Sin embargo, al no haber correlación con los hallazgos bioquímicos o histológicos, no se puede inferir que dichas variaciones se deban a la administración de *Moringa oleifera* L. Además, la evaluación macroscópica e histopatológica no mostró alteraciones estructurales en los órganos analizados, lo que contrasta con lo reportado por Olayemi et al. [32], quienes informaron lesiones moderadas y dosis-dependientes en hígado, pulmón y riñón de ratas tratadas con extracto etanólico de *Moringa oleifera* L. La diferencia podría deberse al tipo de extracto utilizado en cada investigación [33].

Las limitaciones del estudio incluyen el uso exclusivo de ratas macho de la cepa Holtzman, lo que impide evaluar posibles diferencias en toxicidad en otras cepas o especies. Además, las semillas de *Moringa oleifera* L. fueron adquiridas en un mercado local, lo que introduce variabilidad en su composición química y podría afectar la reproducibilidad de los resultados. Finalmente, el estudio no evaluó la toxicidad genética, lo cual sería relevante para una comprensión más completa de los posibles efectos adversos del extracto.

CONCLUSIÓN

Los datos sugieren que la administración del extracto acuoso de semillas de *Moringa oleifera* no evidencia signos y síntomas de toxicidad, sin embargo, se recomienda realizar mayores investigaciones al respecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Camilleri E, Blundell R. A comprehensive review of the phytochemicals, health benefits, pharmacological safety and medicinal prospects of *Moringaoleifera*. Heliyon. 2024;10(6):e27807. doi:[10.1016/j.heliyon.2024.e27807](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27807)
2. Davila Cartagena A. Efecto de la suplementación con galletas de harina de *Moringa oleifera* en los niveles de hemoglobina en niños con anemia en la Urbanización Independencia – Cusco [Tesis de grado]. Cusco, Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2022 [citado el 26 de agosto de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12918/7144>
3. Cristina AND, Delgado EMM. Efecto Antibacteriano del extracto acuoso de la semilla de *Moringa oleifera* (Moringaceae) «moringa» sobre *Staphylococcus aureus*. Metililino resistente comparado con oxacilina in vitro. Rev Peru Med Integrativa. 2020;5(1):28–36. doi:[10.26722/rpmi.2020.v5n1.553](https://doi.org/10.26722/rpmi.2020.v5n1.553)
4. Arce Z, Barrera Aguinaga A, Herrera Sanchez E, Suárez Zulueta MG, Rojas Acuña D, Suclupe Farro E, et al. Efecto inhibitorio del extracto de semilla de *Moringa oleifera* sobre *Escherichia coli* β -lactamasas de espectro extendido. Med Natur. 2020;14(1):91–4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7248982>
5. Vargas-Tineo OW, Segura-Muñoz DM, Becerra-Gutiérrez LK, Amado-Tineo JP, Silva-Díaz H, Vargas-Tineo OW, et al. Efecto hipoglicemiante de *Moringa oleifera* (moringa) comparado con *Smallanthus sonchifolius* (yacón) en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus inducida. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(3):478–84. doi:[10.17843/rpmesp.2020.373.5275](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.5275)
6. Liu R, Liu J, Huang Q, Liu S, Jiang Y. *Moringa oleifera*: a systematic review of its botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicity. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2022;74(3):296–320. doi:[10.1093/jpp/rgab131](https://doi.org/10.1093/jpp/rgab131)
7. Kharchoufa L, Merrouni IA, Yamani A, Elachouri M. Profile on medicinal plants used by the people of North Eastern Morocco: Toxicity concerns. Toxicon. 2018;154:90–113. doi:[10.1016/j.toxicon.2018.09.003](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.09.003)
8. Wen C, Zhou T, Chang Y, Wei Y, Zhang H, Yang Z. Exposure to *Gynura japonica* (Thunb.) Juel plants induces hepatotoxicity in rats and Buffalo rat liver cells. J Ethnopharmacol. 2024;335:118692. doi:[10.1016/j.jep.2024.118692](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118692)
9. Adedapo AA, Mogbojuri OM, Emikpe BO. Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. Journal of Medicinal Plants Research. 2009;3(8):586–91. doi:[10.5897/JMPR.9001097](https://doi.org/10.5897/JMPR.9001097)
10. de Barros MC, Silva AGB, Souza TGDS, Chagas CA, Machado JCB, Ferreira MRA, et al. Evaluation of acute toxicity, 28-day repeated dose toxicity, and genotoxicity of

Moringa oleifera leaves infusion and powder. J Ethnopharmacol. 2022;296:115504. doi:[10.1016/j.jep.2022.115504](https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115504)

11. Ajibade TO, Arowolo R, Olayemi FO. Phytochemical screening and toxicity studies on the methanol extract of the seeds of *Moringa oleifera*. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2013;10(1):11–6. doi:[10.1515/jcim-2012-0015](https://doi.org/10.1515/jcim-2012-0015)
12. Abdulahi SK, Dada EO, Adebayo RO. Histopathological effects of seed oil of *Moringa oleifera* Lam. on albino mice infected with *Plasmodium berghei* (NK65). Advanced Journal of Graduate Research. 2022;11(1):71–9. doi:[10.21467/ajgr.11.1.71-79](https://doi.org/10.21467/ajgr.11.1.71-79)
13. Attah AF, Moody JO, Sonibare MA, Salahdeen HH, Akindele OO, Nnamani PO, et al. Aqueous extract of *Moringa oleifera* leaf used in Nigerian ethnomedicine alters conception and some pregnancy outcomes in Wistar rat. South Afr J Bot. 2020;129:255–62. doi:[10.1016/j.sajb.2019.07.041](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.07.041)
14. Teshome D, Tiruneh C, Berihun G. Toxicity of methanolic extracts of seeds of *Moringa stenopetala*, Moringaceae in rat embryos and fetuses. BioMed Research International. 2021;2021(1):5291083. doi:[10.1155/2021/5291083](https://doi.org/10.1155/2021/5291083)
15. Corroto F, Rascón J, Barboza E, Macía MJ. Medicinal plants for rich people vs. medicinal plants for poor people: a case study from the Peruvian Andes. Plants. 2021;10(8):1634. doi:[10.3390/plants10081634](https://doi.org/10.3390/plants10081634)
16. Kavitha C, Ramesh M, Kumaran SS, Lakshmi SA. Toxicity of *Moringa oleifera* seed extract on some hematological and biochemical profiles in a freshwater fish, *Cyprinus carpio*. Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol. 2012;64(7–8):681–7. doi:[10.1016/j.etp.2011.01.001](https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.01.001)
17. Torres Rodríguez ML, García Chávez E, Soto Peña GA, Aradillas García C, Cubillas Tejeda AC. Evaluación de la toxicidad aguda in vivo del extracto etanólico y acuoso de *Calea urticifolia*. Bot Sci. 2016;94(1):133–40. doi:[10.17129/botsci.191](https://doi.org/10.17129/botsci.191)
18. Aliyu A, Shaari MR, Ahmad Sayuti NS, Reduan FH, Sithambaram S, Mohamed Mustapha N, et al. *Moringa oleifera* hydorethanollic leaf extract induced acute and sub-acute hepato-nephrotoxicity in female ICR-mice. Sci Prog. 2021;104(4):00368504211004272. doi:[10.1177/00368504211004272](https://doi.org/10.1177/00368504211004272)
19. Winiarska-Mieczan A, Muszyński S, Tomaszewska E, Kwiecień M, Donaldson J, Tomczyk-Warunek A, et al. The impact of tannic acid consumption on bone mineralization. Metabolites. 2023;13(10):1072. doi:[10.3390/metabo13101072](https://doi.org/10.3390/metabo13101072)
20. Liang L, Wang C, Li S, Chu X, Sun K. Nutritional compositions of Indian *Moringa oleifera* seed and antioxidant activity of its polypeptides. Food Sci Nutr. 2019;7(5):1754–60. doi:[10.1002/fsn3.1015](https://doi.org/10.1002/fsn3.1015)
21. Afolayan M, Iliya MM, Bawa GS, Alayande L. Performance of broiler chickens fed graded dietary inclusion levels of moringa (*Moringa oleifera*) seed cake. Niger J Anim Prod. 2020;47(2):107–14. doi:[10.51791/njap.v47i2.108](https://doi.org/10.51791/njap.v47i2.108)
22. Mapfumo M, Lembede BW, Ndhlala AR, Chivandi E. Effect of crude *Moringa oleifera* Lam. seed extract on the blood markers of metabolic syndrome in high-fructose diet-

- fed growing Sprague-Dawley rats. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2020;17(1):20190045. doi:[10.1515/jcim-2019-0045](https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0045)
23. Mamani JJV. Parámetros bioquímicos y sanguíneos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*): revisión de la literatura. Rev Médica Basadrina. 2020;14(1):52–5. doi:[10.33326/26176068.2020.1.927](https://doi.org/10.33326/26176068.2020.1.927)
 24. Galvão Silva NR, Costa WK, Assunção Ferreira MR, Breitenbach Barroso Coelho LC, Lira Soares LA, Napoleão TH, et al. 13-Week repeated-dose toxicity study of optimized aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves in mice. J Ethnopharmacol. 2024;335:118637. doi:[10.1016/j.jep.2024.118637](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118637)
 25. Palomino-Pacheco M, Rojas-Armas JP, Ortiz-Sánchez JM, Arroyo-Acevedo JL, Justil-Guerrero HJ, Martínez-Heredia JT. Assessment of oral toxicity of *Moringa oleifera* Lam aqueous extract and its effect on gout induced in a murine model. Vet World. 2024;17(7):1449-1458. doi:[10.14202/vetworld.2024.1449-1458](https://doi.org/10.14202/vetworld.2024.1449-1458)
 26. Ezemagu UK, Okafor CC, Anibeze CP, Ojobo CM, Okechukwu GN, Ezemagu EI. Evaluating the renal toxicity profile of *Moringa oleifera* seed: associating its wide consumption with renal failure – subacute in vivo study. J Anat Soc India. 2023;72(2):98-104. doi:[10.4103/jasi.jasi_22_22](https://doi.org/10.4103/jasi.jasi_22_22)
 27. Nurhayati T, Ridho MF, Santoso PTR, Setiawan S, Goenawan H, Tarawan VM. Effects of *Moringa oleifera* Leaf extract on liver histopathology: a systematic review. J Nutr Metab. 2024;2024(1):6815993. doi:[10.1155/2024/6815993](https://doi.org/10.1155/2024/6815993)
 28. Wen Y, Liu Y, Huang Q, Liu R, Liu J, Zhang F, et al. *Moringa oleifera* Lam. seed extract protects kidney function in rats with diabetic nephropathy by increasing GSK-3 β activity and activating the Nrf2/HO-1 pathway. Phytomedicine. 2022;95:153856. doi:[10.1016/j.phymed.2021.153856](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153856)
 29. Kim Y, Jaja-Chimedza A, Merrill D, Mendes O, Raskin I. A 14-day repeated-dose oral toxicological evaluation of an isothiocyanate-enriched hydro-alcoholic extract from *Moringa oleifera* Lam. seeds in rats. Toxicology Reports. 2018;5:418–26. doi:[10.1016/j.toxrep.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.02.012)
 30. Nurhayati T, Fathoni MI, Fatimah SN, Tarawan VM, Goenawan H, Dwiwina RG. Effect of *Moringa oleifera* leaf powder on hematological profile of male Wistar Rats. J Blood Med. 2023;14:477–85. doi:[10.2147/JBM.S407884](https://doi.org/10.2147/JBM.S407884)
 31. Sheikh WM, Jadhav I, Shafi M, Muzamil Bashir S, Jan J, Kalam MA, et al. Acute and sub-acute toxicity profiles of *Anchusa strigosa* and *Zataria Multiflora*: Insights from Wistar albino rats. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 2024;249:108051. doi:[10.1016/j.toxicon.2024.108051](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.108051)
 32. Ajayi T, Moody J, Christopher A. Toxicological evaluation of *Moringa oleifera* Lam seeds and leaves in Wistar rats. Pharmacogn Commun. 2016;6:100–11. doi:[10.5530/pc.2016.2.8](https://doi.org/10.5530/pc.2016.2.8)
 33. García-Beltrán JM, Mansour AT, Alsaqufi AS, Ali HM, Esteban MÁ. Effects of aqueous and ethanolic leaf extracts from drumstick tree (*Moringa oleifera*) on gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) leucocytes, and their cytotoxic, antitumor, bactericidal

and antioxidant activities. Fish Shellfish Immunol. 2020;106:44–55.
doi:[10.1016/j.fsi.2020.06.054](https://doi.org/10.1016/j.fsi.2020.06.054)