



## Efecto citotóxico y genotóxico de la dexametasona e ibuprofeno en radículas de cebolla (*Allium cepa* L.)

The cytotoxic and genotoxic effect of dexamethasone and ibuprofen on radicles of onion (*Allium cepa* L.)

Luis Felipe Gonzales-Llontop<sup>1,\*</sup>; Mariel del Rocío Chotón-Calvo<sup>1</sup>; Julio Chico-Ruiz<sup>2</sup>

1 Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas (UNTRM), Chachapoyas, Perú.

2 Universidad Nacional de Trujillo. Laboratorio de Cultivos Celulares. Facultad de Ciencias Biológicas. Trujillo, Perú.

\*Autor correspondiente: [luis.gonzales@untrm.edu.pe](mailto:luis.gonzales@untrm.edu.pe) (L. Gonzales-Llontop).

ID ORCID de los autores

L.F. Gonzales-Llontop: <https://orcid.org/0000-0001-7944-2642>

M. del R. Chotón-Calvo: <https://orcid.org/0000-0001-6870-9268>

J. Chico-Ruiz: <http://orcid.org/0000-0002-7287-321X>

### RESUMEN

En el tratamiento clínico que reciben los pacientes debido al consumo excesivo de dexametasona e ibuprofeno, no se evalúan los efectos tóxicos que estos fármacos podrían estar ocasionando. Esto estimuló a determinar el efecto citotóxico y genotóxico de la dexametasona e ibuprofeno en radículas de *Allium cepa* L. "cebolla". Se eligieron 30 raicillas de 3,0 cm., cada una, para promover una mitosis dinámica de la muestra. Los bulbos fueron divididos en tres grupos: control (150 mL de agua destilada), problema I (dexametasona 0,1%) y problema II (ibuprofeno 0,1%). Luego de 14 horas, se expusieron a la coloración de Tjio y Levan. Las raicillas tratadas con dexametasona 0,1% presentaron aberraciones cromosómicas de nivel clastogénico: puentes cromosómicos de nivel aneugénico: yema nuclear y sin aberraciones en proporciones de 3,7%, 2,1% y 84,2%. El tratamiento con ibuprofeno 0,1% mostró daños cromosómicos: puente y cromosomas aislados (clastogénico), cromosomas pegajosos (eneugénico) y sin aberraciones en proporción de 5,9%, 2,3%, 3,5% y 88,3% respectivamente. En las condiciones experimentales desarrolladas a una dosis de 0,1% del ibuprofeno se observó el mayor efecto citotóxico y genotóxico en radículas de *Allium cepa* L. "cebolla".

**Palabras clave:** Toxicidad; dexametasona; ibuprofeno; *Allium cepa* L.

### ABSTRACT

In the clinical treatment that patients receive due to excessive consumption of dexamethasone and ibuprofen, the toxic effects that these drugs could be causing are not evaluated. This stimulated the determination of the cytotoxic and genotoxic effect of dexamethasone and ibuprofen on radicles of *Allium cepa* L. "onion". 30 rootlets of 2.5cm., Each one, were chosen to promote a dynamic mitosis of the sample. The bulbs were divided into three groups: control (150 mL of distilled water), problem I (dexamethasone 0.1%) and problem II (ibuprofen 0.1%). After 14 hours, they were exposed to Tjio and Levan's stain. Roots treated with 0.1% dexamethasone presented clastogenic level chromosomal aberrations: aneupenic level chromosomal bridges: nuclear bud and without aberrations in proportions of 3.7%, 2.1% and 84.2%. Treatment with 0.1% ibuprofen showed chromosomal damage: bridging and isolated chromosomes (clastogenic), sticky chromosomes (eneupenic) and without aberrations in a proportion of 5.9%, 2.3%, 3.5% and 88.3% respectively. Under the experimental conditions developed at a dose of 0.1% of ibuprofen, the greatest cytotoxic and genotoxic effect was observed in radicles of *Allium cepa* L. "onion".

**Keywords:** Toxicity; dexamethasone; ibuprofen; *Allium cepa* L.

Recibido: 14-08-2020.

Aceptado: 11-09-2020.

## INTRODUCCIÓN

Las sustancias químicas, creadas por el hombre, acrecientan la toxicidad celular, poniendo en riesgo millones de vidas y que al actuar sobre el material genético inducen mutaciones puntuales con el deterioro morfológico y fisiológico de los cromosomas (Haq *et al.*, 2017; Khalid, 2015).

Los consumos de ciertas sustancias químicas producen efectos indeseables como el cáncer y su diversidad de clases los cuales causan lesiones celulares irreparables, como nucleares, comprometiendo a los cromosomas somáticos y sexuales (De Robertis y De Robertis, 2012; Gonzales y Díaz, 2016) y con el tiempo conducen al surgimiento de una proliferación de células anormales que tienen la capacidad de trasladarse a otros órganos del cuerpo humano (metástasis) e iniciar una escalada maligna (Lozano, 2014).

Dentro de estas sustancias químicas, es necesario investigarlas por su uso frecuente y excesivo. Por ejemplo, la dexametasona que es un corticosteroide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroides que son producidas por las glándulas suprarrenales. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor; su mecanismo es actuar inhibiendo la biosíntesis de los derivados del ácido araquidónico (Katzung y Trevor, 2016). También se debe considerar al ibuprofeno que es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), cuyo nombre químico es el ácido 2-(p-isobutilfenil propiónico) actúa bloqueando la síntesis de prostaglandinas e inhibe de manera reversible la agregación plaquetaria aumentando las hemorragias

(Rang *et al.*, 2016).

Se conocen de plantas, cuyas raíces son muy sensibles a los niveles de toxicidad de una sustancia química, sus respuestas son rápidas y se pueden observar los cambios producidos a nivel nuclear. Entre ellas está la cebolla, *Allium cepa*, que se adapta al trabajo de laboratorio y sus raíces son fáciles de manipular.

Experiencias sobre el tema están los de Malca *et al.* (2020) quienes evaluaron la toxicidad del metotrexato en raicillas de *A. cepa* L. (cebolla) detectando una alta citotoxicidad en los promedios del índice mitótico que disminuían según aumentaba la dilución de metotrexato (0,1, 1 y 2,5 mg/mL). También Causil *et al.* (2017) usando hipoclorito de sodio en radículas de cebolla concluyó que la lejía es una sustancia altamente citotóxica, ya que generó anomalías celulares en concentraciones inferiores a 5 ppm. En otra experiencia realizado por Huamancayo y Perales (2018) determinaron el efecto tóxico de 3 AINES (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) en células meristemáticas de *A. cepa* L. encontrando una acción citotóxica en el crecimiento radicular de 85,71%, 94,28% y 97,71% respectivamente, así como también daño cromosómico.

Existen escasos estudios experimentales con test de toxicidad que comprueben los efectos tóxicos de los AINES, por este motivo nos planteamos el objetivo de evaluar el efecto citotóxico y genotóxico de la dexametasona e ibuprofeno en radículas de *Allium cepa* L. "cebolla".

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó 30 bulbos de *A. cepa* L., los cuales se acondicionaron en un recipiente con agua y aireación para inducir la formación de raíces. Después de 03 días se seleccionó aquellas radículas con longitudes promedio de 3,0 cm a fin de garantizar un ciclo celular estable (Ulloa *et al.*, 2015).

Para evaluar los índices interfásico y mitótico se tomó como base la duración de la onda celular binucleada, usando para ello la cafeína 0,1% (1, 3, 7 - trimetilxantina). Aquí se consideró la "hora cero" para todos los grupos. Las células se marcaron con cafeína para el seguimiento de una onda celular binucleada (Delgado, 2017).

Se trabajó con 10 bulbos de cebolla para cada uno de los tratamientos y éstos fueron los siguientes: en el grupo testigo se sumergieron las raicillas por 14 horas en agua destilada; en el grupo problema I, las radículas fueron tratadas a partir de la cuarta hora hasta la octava con la dexametasona 0,1% (anexando las subfases temprana y terminal del período duplicativo "S"). De allí desde la novena hora hasta la onceava se tuvieron en agua destilada para su reposición. En el grupo problema II, las

raicillas de fueron tratadas por cuatro horas con ibuprofeno 0,1%. Luego dos horas estuvieron en agua destilada para su restablecimiento. Terminado el tiempo prudente del ciclo celular (14 horas), todos los grupos fueron sometidos en agua pura.

El efecto citotóxico de la dexametasona y el ibuprofeno se midió calculando el Coeficiente Mitótico (CM) y la media de longitud de radículas afectadas. El CM se define por el conjunto de células en división. En cambio, el efecto genotóxico se estimó por el nivel y las proporciones de aberraciones cromosómicas (Malca *et al.*, 2020). Se comparó con el grupo testigo y los grupos problemas I y II (que recibieron dexametasona e ibuprofeno).

Para elaborar el análisis estadístico se recolectó información en una hoja de observación, en la cual se anotaron datos de 1,000 campos microscópicos. Obtenidos los datos originales se aplicó la prueba de ANVA, utilizándose el programa estadístico SSPS versión 26,0. Posteriormente se evaluó las medidas de tendencia central (media) y de dispersión (varianza, desviación estándar) previa transformación arco seno de los porcentajes originales.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se observa que el Coeficiente Mitótico (C.M.) del grupo control es 9,9%, este

valor señala que, por cada 100 células, 10 ingresaron a división. Entonces valores reducidos

señalan un elevado nivel de citotoxicidad del ibuprofeno, pues perjudica la cantidad de células que entran a una siguiente división. Estos valores altos indican un incremento celular desenfrenado (De Robertis y De Robertis, 2012; Malca et al., 2020).

El Coeficiente Mitótico (9,9%) del grupo control comparado con el grupo problema I (6,7%), apreciamos que la dexametasona (Rang *et al.*, 2016) obstaculiza en un 67,7% la entrada de células en división, lo que demuestra una alta citotoxicidad del fármaco. La reducción del CM podría sospecharse que es debido a que las radículas de *A. cepa* L. soportan una fuerte actividad tóxica de la dexametasona, suceso que se verifica en la interrupción del desarrollo radicular observado en el grupo problema I (tabla 2) (Figura 1 y Figura 2). El CM del grupo problema II (85,4%) nos señala que los controles del ciclo celular se interrumpieron más drásticamente que lo sucedido con el grupo problema I quizá por una agresión más fuerte del ibuprofeno 0,1% contra las proteínas que regulan el ciclo celular (Huamancayo y Perales, 2018).

Los coeficientes de fases que se visualizan en la Tabla 1 analizamos que el Coeficiente Profásico (CP) presenta valores superiores respecto a los grupos problema I y problema II. La razón sería por la acción inhibitoria causada por ambos fármacos. Los AINES ensayados producen un alto C.P. (93,3% y 94,8%), evidenciando que los controles normales del ciclo celular, en contraste al grupo control (90,1%), fueron inhibidos en esta etapa de la mitosis (Lozano, 2014; Karp, 2014).

En la Tabla 2 se señalan los promedios de la longitud de las radículas de *Allium cepa* L. de los grupos tratados, confirmando que en el grupo problema I hubo una moderada interrupción del ciclo celular (desarrollo radicular se detuvo) por efecto de la dexametasona 0,1% en cambio en el grupo problema II, la interrupción del crecimiento radicular fue más intensa por acción del ibuprofeno 0,1%.

Tabla 2 y que fueron confrontados con la dexametasona 0,1% y el ibuprofeno 0,1% demostraron el potente efecto inhibitorio y/o citostático de estos AINES, al analizar macroscópicamente la escasa longitud de las radículas que confrontados con el grupo control (que solo recibió agua destilada) estas se desarrollaron normalmente. Posiblemente

el ambiente donde se desarrollaron las radículas de los grupos problemas I y II fue desfavorable permitiendo un detenimiento de la proliferación celular (Hemachandra y Pathiratne, 2015). López *et al.* (2016) afirman que el tratamiento de *A. cepa* L. por efecto de un agente citotóxico se observó un incremento de la toxicidad, dada la menor elongación de las raíces desarrolladas en los efluentes tratados y/o diluciones. Esta sintomatología en las raíces es igual a la reportada por Chico *et al.* (2020) hallaron alteraciones morfológicas en las raíces de frejol panamito, al sembrarlas en ambientes hidropónicos contaminados con plomo observando que las raíces estuvieron flácidas, delgadas, perdieron su color blanco lentamente hasta tomar un color marrón a la vez que proliferaban numerosas raíces secundarias. También coincidimos con el estudio ejecutado por Santa Cruz y Cabrejo (2019) quienes aplicando diferentes concentraciones de "aguaymanto" en raicillas de *A. cepa* L. lograron una notable disminución de la longitud de las raicillas respecto al grupo testigo y además observaron externamente cambios en la estructura de las raíces (como tumores en las puntas, pérdida de la rigidez y consistencia).

La longitud de las radículas que se presentan en la Tabla 3 se manifiesta que los puentes cromosómicos (Figura 1) fueron inducidos en un 3,7% de células en anafase de *A. cepa* L.; exhibiéndose el efecto genotóxico de la dexametasona 0,1%. Si contrastamos este resultado con la actividad del ibuprofeno 0,1% (Tabla 4 y Figura 1) en el cual se descubrió un 5,9% de puentes cromosómicos se aprecia que la agresión fue más intensa. También Gonzales *et al.* (2013) usando aspirina 1% (AINES) logró inducir la formación de puentes cromosómicos en raicillas de *A. cepa* L. en un porcentaje de 15,8% mayor a lo obtenido con el ibuprofeno 0,1% que fue 5,9% pero superior a lo encontrado con la dexametasona (3,7%). Nuestros resultados también concuerdan con los hallados por Causil *et al.* (2017) y Beltrán y Gonza (2016) quienes utilizando una solución de hipoclorito de sodio y muestras de aguas contaminadas del río Moche con metales pesados descubrieron puentes cromosómicos y otras aberraciones.

**Tabla 1**

Niveles de citotoxicidad de la dexametasona y del ibuprofeno comprobados con la media de los coeficientes interfásico (C.I.) y mitótico (C.M.) y coeficientes de fases de *A. cepa* L. "cebolla"

GRUPO	C.I.	C.M.	C.P.	C. Me	C.A.	C.T.
CONTROL	90,1	9,9±0,21*	80,2	7,9	6,4	5,5
PROBLEMA I	93,3	6,7±0,21*	84,9	6,1	4,0	5,0
PROBLEMA II	94,8	5,2±0,17*	85,4	6,3	4,4	3,9

\* p < 0,05 respecto al control. CI = Coeficiente interfásico, CM = coeficiente mitótico, CP = Coeficiente profásico, CMe = Coeficiente metafásico, CA = Coeficiente anafásico, CT = Coeficiente telofásico. Los coeficientes se expresan en porcentajes. Se contabilizaron 1000 células de *A. cepa* L. en cada tratamiento.

**Tabla 2**

Promedio de longitud de raicillas

GRUPO	*T1	T2	T3	T4	T5
TESTIGO	0,86	0,82	0,76	0,89	0,94
PROBLEMA I	0,18	0,15	0,16	0,20	0,25
PROBLEMA II	0,06	0,08	0,09	0,05	0,10

\* T1, T2, T3, T4 y T5 indican los tratamientos ejecutados.

**Tabla 3**Promedio de alteraciones cromosómicas producidas por dexametasona 0,1% en radículas de *A. cepa* L. "cebolla"

	Clastogénicas		Aneugénicas	
	PC	YN	SA	
CÉLULAS ANAFÁSICAS	*3,7	*2,1	84,2	
VARIANZA	0,4	0,3	0,4	
ERROR STANDARD	0,13	0,16	0,21	

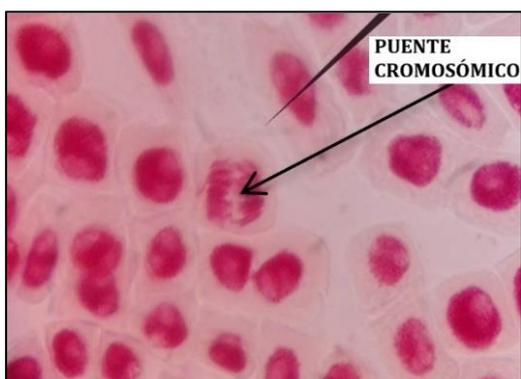
\* Porcentaje de aberración detectada en células monofásicas de *A. cepa* L.; Leyenda: PC: puente cromosómico, YN: yema nuclear, SA: sin alteraciones. Se contabilizaron 1000 células de *A. cepa* L. por tratamiento.

**Tabla 4**Promedio de alteraciones cromosómicas producidas por ibuprofeno 0,1% en radículas de *Allium cepa* L. "cebolla"

	Clastogénicas		Aneugénicas	
	PC	CA	CP	SA
CÉLULAS ANAFÁSICAS	*5,9	*2,3	*3,5	88,3
VARIANZA	0,6	0,4	0,2	0,6
ERROR STANDARD	0,8	0,11	0,15	0,23

\*porcentaje de aberración detectada en células monofásicas de *A. cepa* L. Leyenda: PC: puente cromosómico, CA: cromosoma aislado, CP: cromosoma pegajoso, SA: sin alteraciones. Se contabilizaron 1000 células de *A. cepa* L. por tratamiento.

Respecto a las Tablas 3 y 4, las alteraciones cromosómicas de nivel aneugénico tipo yema nuclear (Figura 2) y cromosoma pegajoso (Figura 3); el grupo problema I al que se administró dexametasona 0,1% se obtuvo una proporción de 2,1% mientras que el grupo problema II que recibió ibuprofeno 0,1% presentó una proporción de 3,5%. Discrepamos con Beltrán y Beltrán (2016) quienes usando el colorante tartrazina 0,1% en *Vicia faba* L. "haba" no hallaron ninguna aberración cromosómica. Según se observa en la Figura 2 la célula muestra un núcleo descondensado irregular y la yema que aparece en el área del núcleo con un citoplasma amorfo (Kuchy *et al.*, 2016). La formación de la yema nuclear expresaría el nivel grave de la alteración cromosómica que padeció la célula frente al efecto agresivo de la dexametasona 0,1% y donde los sistemas de reparación fracasaron pasando a la siguiente onda de división celular.



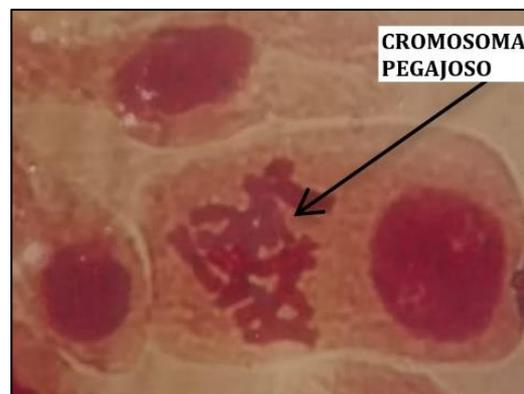
**Figura 1.** Células de *A. cepa* L. con un puente cromosómico (alteración clastogénica) inducidas por dexametasona 0,1%.

Según Fradkin y Budnik (2016), la yema nuclear también apareció en células normales sin que estas hayan sido sometidas a productos tóxicos; lo que se entiende que se trataría de algún mecanismo nuclear desconocido donde múltiples factores nucleares son trasladados hacia el citoplasma "traspasando" la carioteca.

Referente al cromosoma pegajoso mostrado en la Figura 3, este es un caso donde el aparato mitótico ha sido desorganizado por el ibuprofeno 0,1%. Este daño cromosómico aparece durante la metafase donde los cromosomas son ubicados en la placa ecuatorial; sin embargo, apreciamos que dichos cromosomas están desubicados posiblemente a una o muchas alteraciones sufridas por los microtúbulos los cuales normalmente no pueden mantener en el ecuador a los cromosomas y tampoco podrían traccionarlos o "jalarlos" hacia los polos en la anafase (López y Valentine, 2015; Vicente y Wordeman, 2015; Malca *et al.*, 2020).



**Figura 2.** Célula de *A. cepa* L. presentando una yema nuclear (alteración aneugénica) inducidas por dexametasona 0,1%.



**Figura 3.** Célula de radículas de *A. cepa* L. mostrando cromosomas pegajosos (alteración aneugénica) por acción del ibuprofeno 0,1%.

En la Figura 4 se evidencia cromosomas aislados producidos por el ibuprofeno 0,1%, estos experimentaron una fractura de su doble hélice y/o sufrieron daño durante su etapa duplicativa. Esta anomalía fue corroborada por Delgado (2017) al poner en contacto raicillas de *A. cepa* L. con lauril sulfato de sodio.

El ibuprofeno 0,1% administrado a *A. cepa* L. superó a la dexametasona 0,1% en mantener un alto coeficiente profásico con coeficientes metafásico, anafásico y telofásico reducidos coincidiendo con lo obtenido por Aybar (2015), Correa *et al.* (2016) y Mamani (2017).

Se comprueba el alto nivel de toxicidad de la dexametasona 0,1% y el ibuprofeno 0,1%, siendo este último el de mayor efecto. Se necesita ensayar estos dos fármacos (AINES) en modelos de animales para tener un enfoque del grado de toxicidad que podría afectar la salud del ser humano.



**Figura 4.** Célula de radículas de *A. cepa* L. mostrando cromosomas aislados (alteración clastogénica) por efecto del ibuprofeno 0,1%.

### CONCLUSIONES

En las condiciones experimentales desarrolladas a una dosis de 0,1% del ibuprofeno se observó el mayor efecto citotóxico y genotóxico en radículas de *A. cepa* L. “cebolla”.

Las radículas de *A. cepa* L. tratados con dexametasona 0,1% presentaron injuria cromosómica de nivel clastogénico: puentes cromosómicos y nivel aneugénico: yema nuclear y sin aberraciones en porcentajes de 3,7 %, 2,1 % y 84,2% mientras el

grupo que recibió ibuprofeno 0,1% mostró daño cromosómico: puente y cromosomas aislados (clastogénico), cromosomas pegajosos (eneugénico) y sin aberraciones en proporción de 5,9%, 2,3%, 3,5% y 88,3% respectivamente

Se necesita ensayar estos dos fármacos (AINES) en modelos de animales para tener un enfoque del grado de toxicidad que podría afectar la salud del ser humano.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aybar, J. 2015. Efecto citotóxico y genotóxico del extracto acuoso del pericarpio de *Caesalpinia pinosa* “tara” en células meristemáticas de *Allium cepa* L. var Arequipeña. Tesis Bachiller. Universidad Nacional de Trujillo. 70 pp.
- Beltrán, R.; Gonza, K. 2016. Citotoxicidad y genotoxicidad de las aguas de los ríos Jequetepeque y Moche mediante el bioindicador ambiental *Vicia faba* L. “haba”. *Scientia Agropecuaria* 8(3): 203-213.
- Beltrán, R.; Beltrán, P. 2016. Regulación del ciclo celular (CC) de *Vicia faba* L. por el extracto alcohólico de *Annona cherimola* Mill “chirimoya”. *Scientia Agropecuaria* 7(3): 245-251.
- Causil, L.; Coronado, J.; Verbel, L.; Veja, J.M.; Donado, E.K.; Pacheco, G.C. 2017. Efecto citotóxico del hipoclorito de sodio (NaClO), en células ápicas de raíces de cebolla (*Allium cepa*). *Revista colombiana de ciencias hortícolas* 11(1): 97-104.
- Chico, J.; Cerna, L.; Gonzales, L.; *et al.* 2020. Estrés inducido por plomo en el crecimiento de *Phaseolus vulgaris* L. variedades canario y panamito. *Campus* 25: 27-40.
- Correa, N.; Ventura, V.; da Silva, T. 2016. Cytotoxic, genotoxic and mutagenic effects of sewage sludge on *Allium cepa*. *Chemosphere* 148: 481-486.
- De Robertis, E.D.P.; De Robertis, E.M.F. 2012. *Biología Celular y Molecular*. Edit. Ateneo. Buenos Aires. Argentina. 463 pp.
- Delgado, C. 2017. Efecto citotóxico y genotóxico del lauril sulfato de sodio sobre el ciclo celular en meristemas radicales de *Allium cepa* “cebolla”. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional de Trujillo. 77 pp.
- Fradkin, L.G.; Budnik, V. 2016. This bud's for you: mechanisms of cellular nucleocytoplasmic trafficking via nuclear envelope budding. *Current opinion in Cell Biology* 41: 125-131.
- Gonzales, L.; Díaz, C. 2016. Efecto citoreparador de *Aloe vera* L. “sábila” en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. “cebolla” con daño cromosómico inducido por amoxicilina. *Acc Cietna* 2(2): 1-10.
- Gonzales, L.; Hernández, E.; Beltrán, R. 2013. Efecto citoreparador sinérgico de *Solanum tuberosum* L. “papa” y *Croton lechleri* L. “sangre de grado” en tejidos de *Allium cepa* L. “cebolla” con daño cromosómico inducido por ácido acetilsalicílico “aspirina”. *Conocimiento para el desarrollo* 4(1): 101-108.
- Haq, I.; Kumar, S.; Raj, A. *et al.* 2017. Genotoxicity assessment of pulp and paper mill effluent before and after bacterial degradation using *Allium cepa* test. *Chemosphere* 169: 642-650.
- Hemachandra, C.K.; Pathiratne A. 2015. Assessing toxicity of copper, cadmium and chromium levels relevant to discharge limits of industrial effluents into inland surface waters using common onion, *Allium cepa* bio-assay. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 94(2): 199-203.
- Huamancayo, W.; Perales, P. 2018. Efecto tóxico de AINES en meristemas radicales de *Allium cepa*. Tesis de Licenciatura. Universidad Privada de Huancayo. 65 pp.
- Karp, G. 2014. *Biología Celular y Molecular*. Ediciones Mc Graw S.A. México.
- Katzung, B.; Trevor, A. 2016. *Farmacología Básica y Clínica*. (13<sup>o</sup> ed.). Mc Graw Hill S.A. México. 1141 pp.
- Kuchy, A.H.; Wani, A.A.; Kamili, A.N. 2016. Cytogenetic effects of three commercially formulated pesticides on somatic and germ cells of *Allium cepa*. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23(7): 6895-6906.
- López, E.; García, B.; Larroudé, V.; Picicelli, R.; Reynoso, C.; Ramírez, E. (2016). Uso de *Allium cepa* test como indicador de eficacia para el tratamiento de efluentes. *Ciencia y Tecnología*, N<sup>o</sup> 16, pp. 81-89.
- López, J.; Valentine, M.T. 2015. Molecular control of stress transmission in the microtubule cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta* 1853: 3015-3024.
- Lozano, J. 2014. *Bioquímica y Biología Molecular en Ciencias de la Salud*. Editorial Mc Graw S.A. México.
- Khalid, M. 2015. Forskolín: Genotoxicity assessment in *Allium cepa*. *Mutation Research* 777: 29-32.
- Malca, J.; Incio, M.; Ñique, C.; Rodríguez, L.; Manchay, R.; Malca, J. 2020. Evaluación del índice mitótico de meristemas radicales de *Allium cepa* “cebolla” expuestos a diferentes concentraciones de metotrexato. *Medicina Naturista* 14(2): 117-122.

- Mamani, D. 2017. Efecto de cuatro concentraciones del extracto acuoso de hojas y flores de *Brassica rapa* L. en el ciclo celular de meristemos radiculares de *Allium sativum* L. Tesis Bach. UNA. Puno. Perú. 58 pp.
- Rang, H.; Flower, R.; Ritter, M.; Anderson, G. 2016. Farmacología. Studentconsult. Edit. Elsevier.
- Santa Cruz, Y.; Cabrejo, J. 2019. Efecto citotóxico y genotóxico del extracto acuoso de hojas de *Physalis peruviana* L. (Aguaymanto) sobre células meristemáticas de *Allium cepa* (cebolla). Rev. Cienc. Tecnol. 15(1): 137-145.
- Ulloa, L.; Zavala, F.; Sisniegas, M. 2015. Efecto citotóxico de tartrazina en el índice mitótico de células meristemáticas de *Allium cepa*. REBIOL 35(1): 43-48.
- Vicente, J.; Wordeman, L. 2015. Mitosis, microtubule dynamics and the evolution of kinesins. Experimental Cell Research 334: 61-69.