

Efecto toxicológico del fluconazol y del traconazol en una prueba de *Allium cepa*

Toxicological effect of fluconazole and traconazole in an *Allium cepa* test

Luis Felipe Gonzales-Llontop^{1*}; Mariel del Rocío Chotón-Calvo¹; Julio Chico-Ruiz²;
Miguel García-Torres¹; Álvaro Castañeda Mesía¹

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

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

* Autor corresponsal: luis.gonzales@untrm.edu.pe (L. F. Gonzales-LLontop).

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>

M. García-Torres: <http://orcid.org/0000-0002-5487-3689>

RESUMEN

Los antimicóticos son consumidos, frecuentemente, sin receta médica y en exceso ocasionando casos de toxicidad, manifestado como cefaleas, vómitos, dermatitis o hepatotoxicidad, etc. Con lo expuesto se realizó la experiencia de evaluar el efecto toxicológico del fluconazol y del traconazol en raicillas de *Allium cepa*. Se establecieron cuatro tratamientos: testigo (100 ml de agua destilada), problema 1 (fluconazol 0,8%), problema 2 (traconazol 0,8%) y problema 3 (fluconazol 0,8% más traconazol 0,8%). Se usó 20 bulbos de cebolla de las cuales se obtuvieron raicillas de 3,0 cm y estas fueron expuestas a los diferentes tratamientos. Posteriormente se hizo un "squash" con las raicillas y se hizo la tinción de Tjio y Levan (1956). El grupo que recibió fluconazol 0,8% presentó aberraciones cromosómicas clastogénicas como: puentes simples (2,3%) y puentes múltiples (3,3%) y aneugénicas: cromosoma pegajoso (1,8%) y cromosoma en espiral (1,9%) y sin aberraciones (90,7%) mientras el grupo con fluconazol 0,8% más traconazol 0,8% exhibió aberraciones cromosómicas tipo puente simple (2,6%), cromosoma en espiral (2,4%) y sin aberraciones (94,8%). Se concluye que fluconazol 0,8% y traconazol 0,8% mostraron un efecto toxicológico en ápices de raíces de *Allium cepa*.

Palabras clave: Toxicológico; fluconazol; traconazol; aberración cromosómica.

ABSTRACT

Antifungals are frequently consumed without prescription and in excess, causing cases of toxicity, manifested as headaches, vomiting, dermatitis or hepatotoxicity, etc. Based on the above, an experiment was carried out to evaluate the toxicological effect of fluconazole and traconazole on *Allium cepa* roots. Four treatments were established: control (100 ml of distilled water), problem 1 (fluconazole 0.8%), problem 2 (traconazole 0.8%) and problem 3 (fluconazole 0.8% plus traconazole 0.8%). 20 onion bulbs were used from which 3.0 cm roots were obtained and these were exposed to different treatments. Later, a "squash" was made with the roots and the Tjio and Levan stain was performed (1956). The group receiving fluconazole 0.8% presented clastogenic chromosomal aberrations such as: single bridges (2.3%) and multiple bridges (3.3%) and aneugenic: sticky chromosome (1.8%) and spiral chromosome (1.9%) and without aberrations (90.7%) while the group with fluconazole 0.8% plus traconazole 0.8% exhibited chromosomal aberrations such as single bridge (2.6%), spiral chromosome (2.4%) and without aberrations (94.8%). It is concluded that fluconazole 0.8% and traconazole 0.8% showed a toxicological effect on root tips of *Allium cepa*.

Keywords: Toxicological; fluconazole; traconazole; chromosomal aberration.

Recibido: 28-10-2024.

Aceptado: 02-03-2025.



Esta obra está publicada bajo la licencia [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antiinflamatorios, considerados como no esteroideos (AINES) son los más empleados por la población en el tratamiento de sus enfermedades. Pero sus características químicas respecto a su toxicidad no son bien conocidas por lo que en varios países se ha suspendido su uso sin prescripción médica (Cano et al., 2017; Santos et al., 2019; Quintero, 2022).

El tratamiento, durante un largo tiempo, con antifúngicos no da una respuesta óptima a la mayoría de los pacientes. Varios estudios evalúan la eficacia del tratamiento (especialmente con itraconazol), cercano al 65% y a esto se suma las recurrencias, que se da en el 10-15% de los pacientes bajo tratamiento con este agente (Hun et al., 2013). Una de las posibles causas de esta baja eficacia, así como de las recurrencias en el tratamiento, podría ser un deficiente nivel plasmático, una disminución de la sensibilidad del patógeno al agente antifúngico, lo cual podría explicar la aparición de recurrencias en los pacientes adherentes al tratamiento (Romero et al., 2019). Además, los niveles mayores a los recomendados posiblemente generen efectos adversos y toxicidad que pueden terminar con el abandono del tratamiento por parte del paciente o la discontinuación por parte del médico tratante (Ashbee et al., 2014). El monitoreo terapéutico de drogas es importante, para asegurar una exposición adecuada a los medicamentos, con el fin de aumentar la eficacia, minimizar la resistencia y reducir los efectos secundarios.

Fluconazol, es un compuesto triazólico, y utilizado en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas específicas. Actúa inhibiendo la enzima lanosterol 14- α demetilasa en el complejo citocromo P-450 de los hongos, así inhibe la conversión de lanosterol a ergosterol, lo cual permite una pérdida de la integridad de la membrana fúngica (Ghannoum & Kuhn, 2002). Este compuesto tiene una alta biodisponibilidad luego de su administración oral, alcanzado concentraciones plasmáticas \geq 80% de las obtenidas en comparación a una dosis endovenosa y es el único preparado triazólico que

se excreta mayoritariamente por el riñón (Muhl et al., 2000).

El traconazol es un antimicótico triazólico sintético que interfiere en la actividad del citocromo P-450, el cual es necesario para la desmetilación de los 14-alfa-metilesteroles a ergosterol. Por este mecanismo, el ergosterol, sufre depleción, acción que daña a la membrana celular, y se trastornan sus funciones y permeabilidad. En dosis terapéuticas tiene actividad antiandrógena. Se absorbe rápido a través de la mucosa gastrointestinal cuando se administra con los alimentos, y al igual que su metabolito activo, se une extensamente a las proteínas plasmáticas (90%). Se metaboliza en el hígado, donde se forman diversos productos, incluyendo el hidroxitraconazol, que también tiene actividad antimicótica. Sus metabolitos se eliminan en la orina y en las heces.

La presencia de diversos productos farmacológicos asociados con metales y el prolongado tratamiento de diferentes patologías debe preocuparnos en sus efectos secundarios, especialmente en el ADN de las diversas células que conforman el cuerpo humano (Banti & Hadiikakou, 2019), detectándose daños cromosómicos irreversibles de diversas formas lo que implica que el conjunto de genes humanos sigue siendo vulnerados lo que nos conducirá posiblemente a nuevas enfermedades crónicas y cancerígenas (Parvan et al; 2020; Quintero, 2022). coadyuvando a la gravedad de otras patologías humanas (Valentim et al., 2019; Ibañez & Angulo 2022).

Existe una gran variedad de bioensayos toxicológicos para sustancias farmacéuticas, dentro de los cuales el ensayo de toxicidad aguda con bulbos de *Allium cepa* "cebolla" (aceptado como biomonitor ecotoxicológico) se caracteriza por su bajo costo y fácil manipulación (Ortiz de García et al., 2017; Bhat et al., 2018).

Ante el desconocimiento sobre la toxicidad de estos fármacos se planteó el objetivo de calcular el efecto toxicológico del fluconazol y el traconazol en un test de *Allium cepa*.

METODOLOGÍA

Se manejó 20 bulbos de cebolla que fueron sumergidas en agua en recipientes plásticos de volumen 200 ml. en un cuarto oscuro y a una temperatura de 20 ± 22 °C. Luego 3 días se seccionaron los ápices con una longitud de 3, cm con la finalidad de garantizar un ciclo celular notable.

Se ensayó como "tiempo cero" la exhibición de las raicillas de *A. cepa* en cafeína 0,1% La cafeína anhidra fue adquirida en el Laboratorio Insumos químicos, Lima, Perú. Los grupos de raicillas fueron inmersos en una solución de cafeína 0,1% usado como registrador de células y el "tiempo cero" por 3600 segundos (1 hora), con el propósito de lograr una agrupación de células binucleadas.

Se aplicó un esquema clásico (Figura 1), para las 4 agrupaciones: 1 agrupación testigo (T) y 3 agrupaciones problema (A, B y C) (Beltrán, 2015;

Hernández et al., 2018). Se aceptó que las alteraciones cromosómicas fueron inducidas en el tiempo final de la replicación del ADN (Alberts et al., 2022). El traconazol (100 mg/capsula) fue fabricado por el laboratorio Salud Care PVT.LTD. Plot N° 435, India. El fluconazol (150 mg/capsula) fue elaborado por laboratorios Farminindustria (Línea Genérica), Lima, Perú. En las agrupaciones problema 1 y problema 2, los ápices de cebolla se pusieron por 4 horas con fluconazol 0,8% y traconazol 0,8% (considerando el estadio prematuro y final del ciclo duplicativo "S"). Desde la novena hasta la 11ava hora estuvieron en agua pura para su restauración. En problema 3, se enfrentó desde la 4ta hora hasta la 8ava hora, una combinación de fluconazol 0,8% y el traconazol 0,8%. Finiquitada la 11ava hora a la 13ava hora,

todos los grupos se pusieron en agua pura. Terminado el ensayo con los antimicóticos, los ápices fueron cortados, se aplicó el método de tinción rápida (Tjio & Leván, 1956) (orceína acética clorhídrica 1%). La orceína acética clorhídrica es un producto importado de la India y fue adquirida en el laboratorio Bio Genics Lab, Lima, Perú. La visualización en microscopio a mayor aumento (100X) y tomas fotográficas de las etapas analizadas. Las variables respuesta que se estimaron fueron la actividad toxicológica de

fluconazol 0,8% y el traconazol 0,8%. y el deterioro citotóxico y genotóxico inducido por los antimicóticos mencionados. Se ensayaron cinco bulbos de cebolla para cada uno de los procesos.

Se observaron dos mil áreas microscópicas y se hizo el contraste entre los lotes de estudio por el test no paramétrico U de Mann-Whitney, usando el modelo probabilístico y en SSPS v. 27,0. Posteriormente se estimó las medidas de media, varianza, desviación estándar; con anticipación a la variación arc sen de las proporciones genuinas.

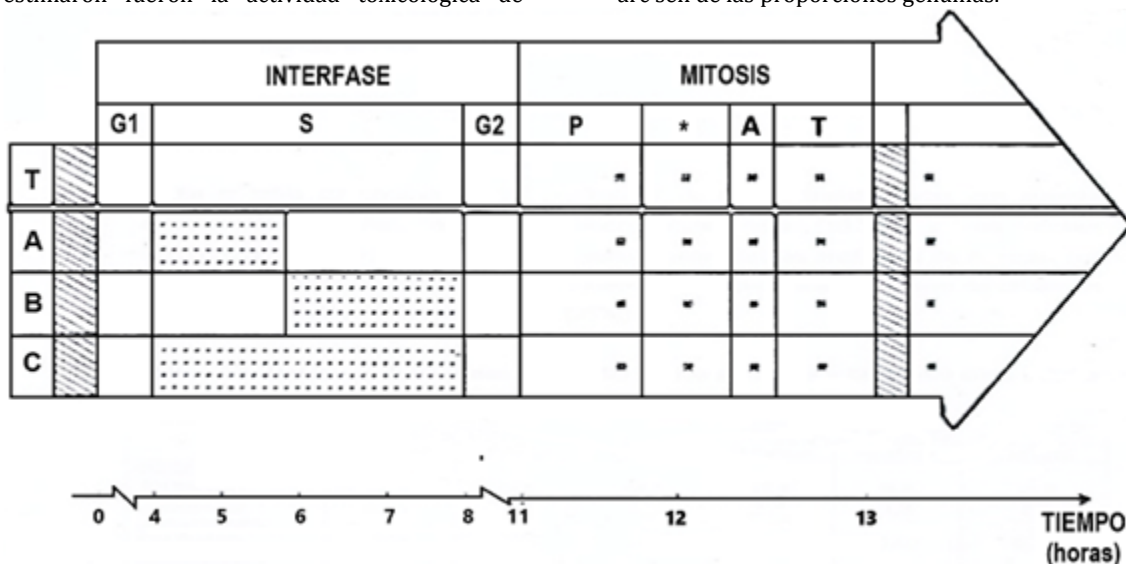


Figura 1. Diseño Experimental usado para la inducción toxicológica en *A. cepa* L. T= Testigo; A, B y C = Sistemas experimentales; = Tratamiento con caféina 0.1%; = sistema A: fluconazol 0,8%; sistema B: traconazol 0,8%, sistema C: fluconazol 0,8% más traconazol 0,8%; * = fijación o sujeción de raicillas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se presentan los promedios (%) del parámetro mitótico (PM) y de los parámetros de fase (PP = parámetro profásico; PMe = parámetro metafásico; PA = parámetro anafásico; PT = parámetro telofásico) de la agrupación tisular de *Allium cepa* en los cuatro tratamientos probados. Las tabulaciones de la agrupación testigo indican a los parámetros del grupo embrionario de *A. cepa* utilizados como comparación para ejecutar el enfrentamiento con los procesos sucesivos. El conjunto testigo presenta un parámetro mitótico (PM) de $10,4\% \pm 0,31$ y un parámetro interfásico de 89,6%. Luego el lote tisular mitótico exhibe un parámetro profásico (PP) de 77,9%; parámetro metafásico (PMe) de 8,3%; parámetro anafásico (PA) de 6,6 y el parámetro telofásico (PT) de 7,2%. Los parámetros generales del ciclo celular observadas en el lote testigo son similares a los determinados por Beltrán & Beltrán (2016) y Gonzales et al. (2024).

En la Tabla 2 se observó un detenimiento de la longitud de las raicillas de *A. cepa*; entendiéndose que los antifúngicos ensayado serían los culpables de que las células ingresaron a un periodo de letargo tisular al interaccionar con un ambiente completamente desfavorable impidiendo el progreso de un ciclo reproductivo normal (Sabeen et al., 2020; Mota et al., 2022; Boumaza et al., 2024).

En el grupo testigo se observó un ciclo celular normal con todas sus fases progresivas (Figura 2); probándose una interfase normal donde el ciclo reproductivo (CR) de *A. cepa* se desarrolló normalmente. En las agrupaciones problema 2 y problema 3, quienes estuvieron involucrados a la acción de los fármacos se notó que dichos grupos señalaron unos parámetros mitóticos de (PM) de 6,9% y 7,9% incluyéndose el producto del grupo 3 (8,1%) que en contraste con el grupo testigo que exhibió un porcentaje de 10,8%; demostrándose que las sustancias ensayadas disminuyeron considerablemente la población celular de *A. cepa* comprobándose la alta citotoxicidad de las sustancias (Lagos et al., 2018; Mota et al., 2022; Arias et al., 2022).

En la tabla 3 se señala que se logró inducir con el fluconazol 0,8% (FLZ) con un 2,3% (Figura 2), la formación de puentes cromosómicos múltiples, lo que originó un mecanismo llamado translocación cromosómica, infiriéndose el elevado nivel de daño cromosómico con el que las células partieron a la siguiente división celular (Karp, 2019; Alberts et al., 2022; Ustundag et al., 2023). De la misma manera se asigna en la Tabla 4 se aprecia la generación de un cromosoma aislado (Figura 3) el cual se produjo por la alteración de la doble molécula de ADN (Kesti et al., 2024).

Tabla 1

Valores de citotoxicidad del fluconazol y del traconazol verificados con la media de los Parámetros interfásico (P.I.) y mitótico (P.M.) y Parámetros de fases de *Allium cepa*

GRUPO	P.I.	P.M.	P.P.	P.Me	P.A.	P.T.
TESTIGO	89,2	10,8±0,32 ^a	78,5	8,2	6,7	6,6
FLUCONAZOL (P1)	96,1	6,9±0,21 ^b	81,3	7,4	6,2	5,1
TRACONAZOL (P2)	92,1	7,9±0,22 ^a	79,9	7,1	6,4	6,6
FLUCZ + TRACONZ (P3)	91,9	8,1±0,14	81,1	8,2	6,1	4,6

a, b: p < 0,05 respecto al testigo. PI: parámetro interfásico. PM: parámetro mitótico. PP: parámetro profásico, PMe= parámetro metafásico. PA: parámetro anafásico. PT: parámetro telofásico. Los parámetros se expresaron en porcentajes (%). Se examinaron 2000 células de *A. cepa* por proceso.

Tabla 2

Disparidad de promedios de largura de radículas de *Allium cepa* antes y después de los procesos

GRUPOS	T1		T2		T3		T4		T5	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
TESTIGO (T)	3,0	3,4	2,9	3,4	3,2	3,7	2,8	3,3	2,7	3,2
FLUCONAZOL (P1)	3,2	3,3	3,5	3,7	3,4	3,6	3,4	3,5	3,8	3,9
TRACONAZOL (P2)	2,5	2,6	2,3	2,5	2,2	2,2	2,4	2,5	3,0	3,1
FLZ + TRACZ (P3)	2,7	2,8	3,0	3,1	2,9	3,0	2,6	2,8	2,9	3,0

Leyenda: T (grupo testigo), P1 (grupo problema 1), P2 (grupo problema 2) y P3 (grupo problema 3); FLZ (fluconazol), TRACZ (traconazol).

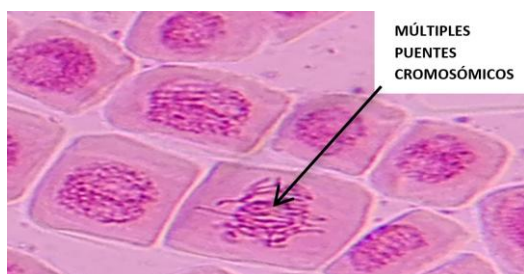


Figura 2. Célula de radícula de *Allium cepa* presentando múltiples puentes cromosómicos inducidos por fluconazol 0,8% (1000X).

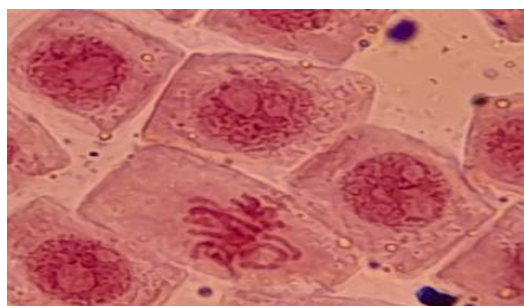


Figura 3. Aberración clastogénica tipo cromosoma aislado inducido por traconazol 0,8 % (1000X).

La otra posibilidad de la configuración de estas dos anomalías cromosómicas (Makar & Makar, 2024) se debería al fracaso de los sistemas de reparación nuclear ante la fuerte agresión de las sustancias genotóxicas puestas en acción y no cabe duda de que este daño podría solaparse y las células continuarían reproduciéndose y en cualquier momento se desatarían una cascada de

ciclo celulares anormales e incontrolables (Morales & García, 2019). La presencia de estas dos aberraciones clastogénicas podrían haber causado estrés oxidativo permitiendo un grave deterioro genético (Mesnage et al., 2021).

En la Figura 4 la ordenación de los cromosomas en la metafase, pareciera que el efecto del fluconazol 0,8% interrumpió la unión de las fibras del huso a las zonas centroméricas permitiendo el caos espacial de los cromosomas seccionándolos y promoviendo la adhesión o conexión de los cromosomas afectados y por ende la construcción de un cromosoma adhesivo o pegajoso (Chowdhary et al., 2022; Animasaun et al., 2024). Aunque los cromosomas en metafase han llegado al máximo punto de su condensación, pareciera que las fuerzas equilibrantes de las fibras del huso y las dos placas cinetocóricas opuestas que están mirando hacia los polos están completamente perturbadas (Wijeyaratne & Wickramasinghe, 2020).

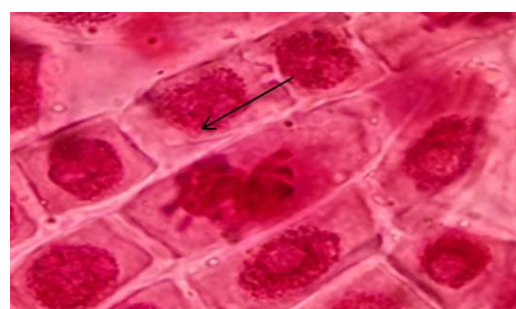


Figura 4. Aberración aneugénica tipo cromosoma pegajoso inducido por fluconazol 0,8% y traconazol 0,8% (1000X).

Tabla 3

Promedio de trastornos cromosómicos producidos por el fluconazol 0,8% en radículas de *Allium cepa*

	Anomalías cromosómicas					
	Clastogénicas				Aneugénicas	
	PCm	PCs	CA	CP	CE	SA
CÉLULAS EN ANAFASE	*2,3	*3,3	-	*1,8	1,9	90,7
VARIANZA	0,05	0,17	-	0,03	0,07	0,5
ERROR STANDARD	0,02	0,06	-	0,5	0,3	0,2

Leyenda: PCs: puente cromosómico simple, PCm: puente cromosómico múltiple, CA: cromosoma aislado, CP: cromosoma pegajoso, CE: cromosoma en espiral; SA: sin aberraciones. Se tabularon 2000 células de *A. cepa* por procedimiento.

Tabla 4Promedio de trastornos cromosómicos producidos por traconazol 0,8% en radículas de *Allium cepa*

	Anomalías cromosómicas					
	Clastogénicas			Aneugénicas		
	PCm	PCs	CA	CP	CE	SA
CÉLULAS EN ANAFASE	-	*2,2	3,5	-	2,4	91,9
VARIANZA	-	0,06	0,18	-	0,07	0,3
ERROR STANDARD	-	0,02	0,07	-	0,03	0,1

Leyenda: PCs: puente cromosómico simple, PCm: puente cromosómico múltiple, CA: cromosoma aislado, CP: cromosoma pegajoso, CE: cromosoma en espiral; SA: sin aberraciones. Se estimaron 2000 células de *A. cepa* por procedimiento.

El estudio de la Figura 5 donde se estructuró el cromosoma en hélice o espiral, indicaría que la síntesis de los microtúbulos (ejecutada por enzimas que promueven la síntesis y el ensamblaje de tubulina) provenientes del huso mitótico quedó interrumpida por la actividad del fluconazol 0,8%, comprometiéndose también la condensación de los cromosomas (Altamirano, 2019; Parveen et al., 2023). El ciclo celular está controlado por un sistema molecular que vigila cada paso realizado. En regiones concretas del ciclo, la célula comprueba que se cumplan las condiciones moleculares y celulares y para pasar a la fase siguiente, si esto no se cumple el ciclo se detiene. Aquí destaca el avance de la metafase hacia al anafase en células meristemáticas vegetales, este evento está estimulado por las fitohormonas auxinas y citoquininas (López et al., 2019; Vera, 2020).

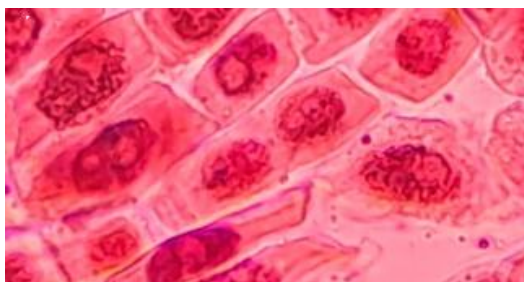


Figura 5. Aberración aneugénica tipo cromosoma en espiral inducido por fluconazol 0,8% (1000X).

La Figura 6 presenta una célula radicular con numerosos nucleolos dismórficos inducido por la actividad citotóxica del fluconazol 0,8% y esto puede ser una de las causas de las diversas formas de cáncer. Las alteraciones morfológicas y funcionales del nucleolo examinadas en las células de una estirpe tumoral son producto de una elevada demanda de ribosomas y de permutaciones en los procesos de monitoreo de la multiplicación celular que cualifican a estas células. El trastorno de la función de dos proteínas, pRb y p53, que tienen un rol supresor

tumoral, inducen en las células tumorales un desajuste en la producción de ribosomas. La correlación entre cáncer e hipertrofia nucleolar recomienda un rol notable de ésta última en la formación de tumores.

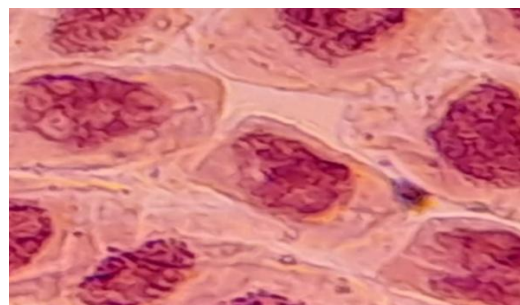


Figura 6. Célula de radícula de *A. cepa* presentando numerosos nucleolos dismórficos estimulados por actividad del fluconazol 0,8% (1000X).

El caos en la síntesis de ribosomas y las permutaciones moleculares de los mismos inciden al mismo tiempo en la alteración neoplásica de las células mediante el trastorno de las proteínas sintetizadas (Vega et al., 2021; Barrionuevo & Dueñas, 2019; Cipriano, 2023). Se debe recalcar el hallazgo de otras anomalías nucleares utilizando metalofármacos (Banti & Hadjikakou, 2019) donde se encontró formación de micronúcleos con la consecuente inducción de malformaciones cromosómicas.

Esta experiencia verifica el poder citotóxico y genotóxico del fluconazol 0,8% y traconazol 0,8%, semejante a lo investigado por Banti & Hadjikakou, (2019); y Zurita et al. (2017) lo cual debe interesar a la comunidad médica cuando se realiza tratamientos muy prolongados.

Se concluye que a una concentración de fluconazol 0,8% más traconazol 0,8% se presenta un efecto toxicológico en ápices de *A. cepa*, recomendando revisar las concentraciones utilizadas y el tiempo de tratamiento en el caso de enfermedades fúngicas.

CONCLUSIONES

A una dosis de fluconazol 0,8% más traconazol 0,8% se comprobó un notable efecto toxicológico en ápices de *Allium cepa*. En las agrupaciones problema 2 y problema 3, señalaron unos parámetros mitóticos de (PM) de 6,9% y 7,9% que en contraste con el grupo testigo exhibió un 10,8%; esto demuestra que los fármacos ensayados disminuyeron considerablemente la población celular de *A. cepa* comprobándose la alta toxicidad de estas sustancias. La agrupación problema 2 que percibió fluconazol 0,8% presentó aberraciones clastogénicas como puentes simples (2,3%) y puentes múltiples (3,3%) y aneugénicas

como cromosoma pegajoso (1,8%) y cromosoma en espiral (1,9%) y sin aberraciones (90,7%); mientras el grupo que aceptó fluconazol 0,8% más traconazol 0,8% exhibió aberraciones tipo puente simple (2,6%), cromosoma en espiral (2,4%) y sin aberraciones (94,8%). Las dosis empleadas de fluconazol 0,8% y traconazol 0,8% impidieron el desarrollo en longitud de las raicillas de *Allium cepa*.

Deberá ampliarse el presente estudio en un modelo de animales con dosis y tiempos de ensayo diferentes que demuestre el nivel toxicológico de los medicamentos antifúngicos ensayados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science.
- Animasaun, D., Adedibu, A., Afolabi, Saheed, O., Khadijah, A., Abdulkareem, Sarafadeen Ibrahim, S., & Krishnamurthy, R. (2024). Hazard assessment and cytogenotoxic effect of different concentrations of mercury chloride sterilant using the *Allium cepa* assay. *Discov Toxicol*, 1(2), <https://doi.org/10.1007/s44339-024-00002-w>
- Altamirano, C. (2019). Evaluación de la genotoxicidad y toxicidad general de extractos acuosos de *Acanthospermum australe* Loeffl. Kuntze (Asteraceae) por medio del test de *Allium cepa*. *Dominguezia*, 35(2), 23-28.
- Arias, L., Peláez F., Echavarría, D., & Méndez, G. (2022). Manejo agudo de la intoxicación medicamentosa. *Medicina Legal de Costa Rica*, 38(1), 101-118.
- Ashbee, H., Barnes, R., Johnson, E., Richardson, M., Gorton, R., & Hope, W. (2014). Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*, 69(5), 1162-76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt508>
- Banti, C., & Hadjidakou, S. (2019). Evaluation of genotoxicity by micronucleus assay in vitro and by *Allium cepa* test in vivo. *Bio Protoc*, 9(14), e3311. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.3311>
- Barrionuevo, C., & Dueñas, D. (2019). Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horiz Med (Lima)*, 19(4), 74-83.
- Bhat, A., Singh, J., Singh, K., & Vig, A. P. (2018). Genotoxicity monitoring of industrial wastes using plant bioassays and management through vermitechnology: A review. *Agriculture and Natural Resources*, 51(5), 325-337.
- Beltrán, R. (2015). Metodología de la Investigación Científica. Edit. CONCYTEC. Lima. Perú.
- 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.
- Boumaza, A., Ergüç, A., & Orhan H. (2024). The cytotoxic, genotoxic and mitotoxic effects of *Atractylis gummifera* extract in vitro. *Afr Health Sci*, 24(1), 295-306. <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i1.35>
- Cano, A., Cifuentes, L., & Amariles, P. (2017). Structured literature review of hepatic toxicity caused by medicines. *Rev Colomb Gastroenterol*, 32(4), 337-348. <https://doi.org/10.22516/25007440.177>
- Chowdhary, P., Singh, A., Chandra, R., Kumar, P., Raj, A., & Bharagava R. (2022). Detection and identification of hazardous organic pollutants from distillery wastewater by GC-MS analysis and its phytotoxicity and genotoxicity evaluation by using *Allium cepa* and *Cicer arietinum* L. *Chemosphere*, 6(297), 134123. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134123>
- Cipriano, A. (2023). Tumores cardíacos (II). Tumores primitivos malignos. Tumores metastásicos. Tumor carcinoide. *Rev Esp Cardiol*, 51(1), 103-114.
- Ghannoum, M., & Kuhn, D. (2002). Voriconazole -- better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res*, 7(5), 242-256.
- Gonzales, L., Chotón, M. & Chico, J. (2024). Efecto antitóxico de *Aloe vera* L. "sábila" frente al piroxicam en *Allium cepa* L. *Revista ALFA*, 8(22), 164-175.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2018). Metodología de la Investigación. 6ta. Edición. Edit. Mc Graw Hill Education. México.
- Hun, B., Jeon, K., Eom, J., Lee, J., Suh, G., Kwon, O., & Koh, W. (2013). Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*, 51(8), 811-7. <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.806826>
- Ibañez D. & Angulo R. (2022). Evaluación del riesgo genotóxico de aguas superficiales y sistemas de riego mediante estudios ecotoxicológicos empleando células de raíces de *Allium cepa*. *Acta Nova*, 10(4), 430-442.
- Karp, G. (2019). *Biología Celular y Molecular*. Ediciones Mc Graw S.A. México.
- Kesti, S., Macar, O., Macar, K., Çavuşoğlu, K., & Yalçın E. (2024). Investigation of the protective role of *Ginkgo biloba* L. against phytotoxicity, genotoxicity and oxidative damage induced by Trifloxystrobin. *Sci Rep*, 14(1), 19937. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70712-z>
- Lagos, D., Morales, M., Sanchez, S., Nieto, C., Lanza, E., Donaire, J., García, L., & Andrade, L. (2018). Reacciones sistémicas causadas por la toxicidad del diclofenaco. *Revista Ciencias de la Salud*, 5(1), 41-49.
- López, D., Becerra, L., & Díaz, C. (2019). Efecto antigenotóxico de las semillas de *Salvia hispánica* "chia" utilizando la prueba de *Allium cepa*. *Acta Med Peru*, 36(2), 79-87.
- Macar, K., & Macar, O. (2024). A study on the effect of *Hypericum perforatum* L. extract on vanadium toxicity in *Allium cepa* L. *Sci Rep*, 14, 28486. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79535-4>
- Mesnager, R., Brandsma, I., Moeliker, N., Zhang, G., & Antoniou M. (2021). Genotoxicity evaluation of 2,4-D, dicamba and glyphosate alone or in combination with cell reporter assays for DNA damage, oxidative stress and unfolded protein response. *Food Chem Toxicol*, 11(157), 112601. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112601>
- Morales, M., & García, A. (2019). Reacciones adversas evitables graves por antivirales. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2008-2017. *Horizonte sanitario*, 1(17), 57-66.
- Mota, T., Sampaio, A., Vasconcelos, M., & de Castilhos, G. (2022). *Allium cepa* test vs. insecticides: A scientometric and meta-analytical review. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29(28), 42678-42691. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15953-5>
- Muhl, E., Martens, T., Iven, H., Rob, P., & Bruch, H. (2000). Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*, 56(9-10), 671-678. <https://doi.org/10.1007/s002280000216>
- Ortiz de García, S., García-Encina, P. A., & Irujo-Mata, R. (2017). The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtox™ characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Science of the Total Environment*, 609(1), 429-445.
- Parvan, L., Leite, T., Freitas, T., Pedrosa, P., Calixto, J., & Agostinho L. (2020). Bioensayo con *Allium cepa* revela genotoxicidad de herbicida con flumioxazin. *Rev Pan Amaz Saude*, 11, e202000544. <https://doi.org/10.5123/S2176-6223202000544>
- Parveen, N., Mondal, P., Vanapalli, K., Das, A., & Goel S. Phytotoxicity of trihalomethanes and trichloroacetic acid on *Vigna radiata* and *Allium cepa* plant models. *Environ Sci Pollut Res Int*, 31(4), 5100-5115. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-31419-2>
- Quintero, C. (2022). Ecotoxicología del acetaminofén. Efectos citotóxicos producidos en el *Allium cepa* (cebolla roja). Seccional Bucaramanga, Colombia. 57 pp.
- Sabeen, M., Mahmood, Q., Ahmad, Z., Muhhammad F., Bilal, M., Tahir M., Irshad, U., Arslan, M., & Shahid, N. (2021). *Allium cepa* assay based comparative study of selected vegetables and the chromosomal aberrations due to heavy metal accumulation. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(5), 1368-1374. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.12.011>
- Romero, M., Messina, F., Marin, E., Arechavala, A., Depardo, R., Walker, L., Negroni, R., & Santiso, G. (2019). Antifungal resistance in clinical isolates of *Aspergillus* spp.: When local epidemiology breaks the norm. *J Fungi (Basel)*, 5(2), 41. <https://doi.org/10.3390/jof5020041>
- Santos, L., García, A., & Álvarez, A. (2019). Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017. *Revista Médica Electrónica*, 41(3), 641-654.
- Tjio, J., & Levan, A. (1956). The chromosome number of man. *Hereditas*, 42, 1-6.
- Ustundag, U., Macar, O., Macar, K., T. Yalçın, E., & Çavuşoğlu K. (2023). Effect of *Melissa officinalis* L. leaf extract on manganese-induced cyto-genotoxicity on *Allium cepa* L. *Sci Rep*, 13(22). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49699-6>
- Valentim, L., Veiga, D., Mário, R., & Elmeç, A. (2019). Água potável e resíduos de agrotóxicos no estado de São Paulo. *BEPA*, 16(186), 43-53.
- Vega, R., Sisniegas, M., & Zavala, F. (2021). La tartrazina induce genotoxicidad en linfocitos de *Mus musculus* BALB/c. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 38(4), 589-96.
- Vera, O. (2020). Uso racional de medicamentos y normas para las buenas prácticas de prescripción. *Revista Médica La Paz*, 26(2), 78-93.
- Wijeyaratne, W., & Wickramasinghe, P. (2020). Chromosomal abnormalities in *Allium cepa* induced by treated textile effluents: Spatial and temporal variations. *J Toxicol*, 3, 8814196. <https://doi.org/10.1155/2020/8814196>
- Zurita-Cruz, J., Barbosa-Cortés, L., & Villasis-Keever, M. (2019). De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. *Revista alergia México*, 66(2), 246-253.