

ARTÍCULO ORIGINAL

LA TARTRAZINA INDUCE GENOTOXICIDAD EN LINFOCITOS DE *Mus musculus* BALB/CRubby Vega-Cabanillas^{1,a}; Manuel Sisniegas^{1,b}; Fátima Zavala^{1,c}¹ Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo, Perú.^a Bióloga, bachiller en Ciencias Biológicas; ^b estadístico, máster en Administración de Programas y Proyectos de Integración Latinoamericana; ^c bióloga, doctora en Ciencias Biológicas.El presente estudio forma parte de la tesis: Vega-Cabanillas, R. Efecto genotóxico de la tartrazina a diferentes concentraciones en linfocitos de *Mus musculus* BALB/c evaluado mediante el test de micronúcleos [tesis de pregrado]. Trujillo: Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo; 2018.

RESUMEN

Objetivos. Determinar el efecto genotóxico de la tartrazina en linfocitos de sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio experimental, a través de cinco grupos, con cinco ratones en cada uno. Se les registró el peso durante 17 semanas y, en la semana 15 se les administró suero fisiológico (control negativo), dicromato de potasio 25 mg/kg de peso corporal (pc) (control positivo) y tartrazina a dosis de 0,75 mg/kg pc, 7,5 mg/kg pc y 75 mg/kg pc, durante siete días, a excepción del control positivo que fue en dosis única. Luego, cada 24 h se obtuvo una muestra de sangre periférica de la cola y se realizó el frotis, secado y coloración. Posteriormente, se realizó el conteo de 1000 linfocitos por muestra de cada ratón, en todos los tratamientos. **Resultados.** Los tres tratamientos con tartrazina no causaron diferencias significativas en el peso de ratones a la semana 15, pero sí produjeron diferencias significativas en la frecuencia de linfocitos micronucleados, siendo el tratamiento con tartrazina de 75 mg/kg pc el de mayor efecto genotóxico, induciendo un promedio de $1,63 \pm 0,08$ linfocitos micronucleados, comparado con el control positivo que generó un promedio de $1,42 \pm 0,08$ linfocitos micronucleados. **Conclusiones.** La tartrazina produjo un efecto genotóxico, incrementando el número de linfocitos micronucleados, a dosis de 0,75; 7,5 y 75 mg/kg pc y no afecta el peso corporal durante siete días de administración en *M. musculus* BALB/c.

Palabras clave: Tartrazina; Ensayos de Micronúcleos; Genotoxicidad; *Mus musculus*; Linfocitos; Pruebas de Toxicidad; Ratones Endogámicos; Aditivos Alimentarios; Micronúcleo con Defecto Cromosómico; Dosis Diaria Recomendada (fuente: DeCS BIREME).

TARTRAZINE INDUCES GENOTOXICITY IN LYMPHOCYTES OF BALB/C *Mus musculus*

ABSTRACT

Objectives. To determine the genotoxic effect of tartrazine on peripheral blood lymphocytes of BALB/c *Mus musculus*. **Materials and methods.** An experimental study was carried out using five groups, with five mice in each group. Their weight was registered for 17 weeks, and at week 15 they were administered physiological saline solution (negative control), potassium dichromate at 25 mg/kg body weight (bw) (positive control) and tartrazine at doses of 0.75 mg/kg bw, 7.5 mg/kg bw and 75 mg/kg bw, for seven days, with the exception of the positive control which was a single dose. Then, every 24 hours, a peripheral blood sample was obtained from the tail, which was then smeared, dried and stained. Subsequently, 1000 lymphocytes were counted for each sample from each mouse, for all treatment groups. **Results.** The three tartrazine treatments did not cause significant differences in the weight of mice at week 15, but did produce significant differences in the frequency of micronucleated lymphocytes, with the 75 mg/kg bw tartrazine treatment having the greatest genotoxic effect, inducing an average of 1.63 ± 0.08 micronucleated lymphocytes, compared to the positive control which obtained an average of 1.42 ± 0.08 micronucleated lymphocytes. **Conclusions.** Tartrazine produced a genotoxic effect, increasing the number of micronucleated lymphocytes, at doses of 0.75; 7.5 and 75 mg/kg bw and did not affect body weight during seven days of administration to BALB/c *M. musculus*.

Keywords: Tartrazine; Micronucleus Assays; Genotoxicity; *Mus musculus*; Lymphocytes; Toxicity Tests; Endogamic Mice; Food Additives; Chromosome Defect Micronucleus; Recommended Dietary Allowances (source: MeSH NLM).

Citar como: Vega-Cabanillas R, Sisniegas M, Zavala F. La tartrazina induce genotoxicidad en linfocitos de *Mus musculus* BALB/c. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):587-94. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9356>.

Correspondencia: Fátima Zavala De La Cruz; fat_zdc@hotmail.com

Recibido: 26/08/2021
Aprobado: 17/11/2021
En Línea: 20/12/2021

INTRODUCCIÓN

En la industria alimentaria, los aditivos colorantes son sustancias que normalmente no se consumen como alimento ni tampoco se usan como ingrediente básico, pero cuya adición resalta la apreciación visual de los productos o aumenta su estética ⁽¹⁾. Uno de los colorantes artificiales azoicos más utilizados en esta industria es la tartrazina; se encuentra como aditivo en bebidas, dulces congelados, mezclas en polvo, productos de gelatina, dulces, glaseados, especias, aderezos, salsas, pescados, productos pesqueros, horneados y lácteos ⁽²⁾.

El uso de tartrazina está permitido en la Unión Europea, Japón, Estados Unidos y otras regiones como Latinoamérica; el comité mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) determinó en 1964 una ingesta diaria aceptable (IDA) de 0–7,5 mg/kg de peso corporal; sin embargo, en el 2016, la modificó y estableció una IDA de 0 a 10 mg/kg de peso corporal, sustentado por un nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) de 984 mg/kg de peso corporal por día, en un estudio de reducciones en el peso corporal en ratas y sobre la estimación de la exposición dietética para los niños europeos de 1 a 10 años que se encuentra por debajo del límite superior de la IDA (4–73%), por lo que concluyeron que la exposición dietética a la tartrazina para la población general, incluidos los niños, no representa ningún problema de salud ⁽²⁾.

Sin embargo, en el Perú se ha reportado que existen productos que exceden las dosis determinadas por la JECFA, tales como cereales caseros expendidos en el mercado mayorista de la ciudad de Trujillo y papillas procesadas para bebés, en la ciudad de Arequipa, los cuales superan el límite permitido de 500 ppm asignado por el Codex Alimentarius ^(3,4); aun cuando la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA) emitió un comunicado sobre las disposiciones para el uso de la tartrazina ⁽⁵⁾ y en el 2014, el Congreso de la República del Perú aprobó el Proyecto de Ley 165/2011 de etiquetado de productos que contienen tartrazina ⁽⁶⁾.

Actualmente, este colorante ha causado controversia y su uso ha sido prohibido en Noruega y Austria ⁽⁷⁾, por sus efectos tóxicos como aberraciones cromosómicas en mamíferos ^(8,9); formación de micronúcleos en células sanguíneas humanas ⁽¹⁰⁾; potencial mutagénico en cultivos de células de estómago humano ⁽¹¹⁾ y en células radicales meristemáticas de *Allium cepa* ^(12,13) y carcinógeno en roedores ⁽¹⁴⁾. No obstante, existen reportes que sostienen la inocuidad de la tartrazina en ratas, en las que no genera aumento de la frecuencia de células micronucleadas en el colon, en concentraciones de 1000 mg/kg, 200 mg/kg y 20 mg/kg ^(15,16).

Esta controversia científica es un estímulo para continuar con investigaciones sobre el efecto de la tartrazina en modelos animales que tengan semejanza bioquímica y metabólica con el ser humano ⁽¹⁷⁾; como por ejemplo, los ratones de la especie

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: se han reportado dosis superiores de tartrazina a las permitidas por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA, por sus siglas en inglés) en productos alimenticios; además, existen controversias de sus efectos tóxicos sobre las células y organismos de experimentación.

Principales hallazgos: las tres dosis de tartrazina de 0,75; 7,5 y 75,0 mg/kg de peso corporal indujeron micronúcleos en linfocitos de sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c en la misma o mayor magnitud que el dicromato de potasio.

Implicancias: implicancias en salud pública y/o políticas sanitarias. La tartrazina genera toxicidad, aun en las dosis permitidas por el JECFA, por lo que se sugiere un control exhaustivo de su uso como colorante artificial y aditivo alimentario.

Mus musculus que son usados para investigar y comprender las causas, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan al hombre; así como en el biomonitorio y control de medicamentos, alimentos y otros insumos, que hasta la fecha son insustituibles ^(18,19). Asimismo, los biomarcadores son importantes para el biomonitorio citogenético de poblaciones expuestas a riesgos potenciales de agentes químicos ⁽²⁰⁾; el ensayo de micronúcleos es uno de los más utilizados debido a su alta sensibilidad a agentes mutagénicos presentes en la dieta. Estos biomarcadores permiten medir daños clastogénicos y aneugénicos en células indicadoras como linfocitos y está respaldada por el proyecto «The HUMAN Micronucleus (HUMN)» ^(21,22).

Frente a las controversias sobre el posible daño al material genético o el efecto cancerígeno de la tartrazina, así como a su uso como colorante sintético en la industria alimentaria y farmacéutica, además de la ineficiente regulación de su uso en diferentes países, el presente trabajo se planteó el objetivo de determinar el efecto genotóxico de la tartrazina mediante la inducción de micronúcleos en linfocitos de *Mus musculus* BALB/c, permitiendo definir y cuantificar el daño en el material genético.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio experimental siguiendo las directrices ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). La preparación de las soluciones de tartrazina y lectura de frotis sanguíneo se llevó a cabo en el Laboratorio de Genética de Poblaciones de la Universidad Nacional de Trujillo (UNT). Se consideraron tres dosis de tartrazina 0,75 mg/kg pc; 7,5 mg/

kg pc y 75 mg/kg pc, suero fisiológico como control negativo y dicromato de potasio como control positivo, administrado en dosis única de 25 mg/kg de pc.

Animales

Se consideraron 25 ejemplares de *Mus musculus* BALB/c machos y de tres semanas de edad obtenidos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud; dichos ejemplares fueron transportados por vía terrestre en una jaula plástica debidamente implementada y adecuada, hacia el Laboratorio de Genética de Poblaciones de la Escuela de Ciencias Biológicas de la UNT, cumpliendo con las normas éticas exigidas internacionalmente.

Para asegurar la adaptación conductual y fisiológica, los ratones fueron criados durante 14 semanas en canastillas de plástico de 26 cm de alto x 29 cm de ancho x 40 cm de largo, a una temperatura ambiente promedio de 20,1 °C, humedad relativa de 67%, 12 h de ciclo día-noche, con recambio diario de viruta, alimento balanceado y agua mineral *ad libitum*, cumpliendo con las directrices de la «Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón»⁽¹⁹⁾.

Registro de peso corporal

El peso corporal (pc) de cada uno de los individuos de *M. musculus* se registró semanalmente usando una balanza digital (Ferton) hasta las 17 semanas de edad; para el reporte se consideraron los pesos corporales de los individuos una semana anterior al inicio de los tratamientos (14 semanas de edad), durante el tratamiento (15 semanas de edad) y después del tratamiento (16 y 17 semanas de edad).

Administración de tratamiento

Para determinar el daño al material genético mediante la presencia de micronúcleos en linfocitos a través del ensayo de genotoxicidad, se consideró 25 ejemplares machos de *M. musculus* BALB/c de 15 semanas de edad, seleccionados luego del periodo de adaptación, con peso promedio de 35,13 g \pm 1,89 los cuales fueron divididos al azar en cinco grupos experimentales de cinco individuos cada uno. A los cinco individuos del grupo experimental de control negativo se les administró oralmente 0,5 mL de suero fisiológico por día mediante sondeo intragástrico; a los cinco individuos del grupo experimental de control positivo se les administró una dosis única de dicromato de potasio (Riedel-de Haen AG 12257) de 25 mg/kg pc⁽²³⁾; los tres grupos experimentales restantes fueron tratados con soluciones de tartrazina (SIGMA T0388) a dosis de 0,75 mg/kg pc; 7,5 mg/kg pc y 75 mg/kg pc por sondeo intragástrico diario^(23,24).

Toma de muestra sanguínea y obtención de preparados citológicos para el recuento de micronúcleos

Las muestras de sangre periférica de 25 individuos *M. musculus* BALB/c de 15 semanas de edad fueron colectadas durante siete días mediante un corte transversal de la vena lateral de la cola

usando una navaja estéril. Consecuentemente, se obtuvo una gota de sangre la cual se colocó en una lámina portaobjetos, se realizó un extendido y se dejó secar a temperatura ambiente para luego ser coloreada con Wright⁽²³⁾.

Recuento de linfocitos e identificación de micronúcleos

El recuento de linfocitos fue realizado por el personal investigador del Laboratorio de Genética de Poblaciones debidamente entrenado, utilizando un microscopio Olympus CX21 a 1000X de magnificación; se tomó en cuenta 1000 células por muestra de cada individuo en todos los grupos experimentales, por día y durante siete días. Se consideraron como micronúcleos aquellos que no fueron refractarios, con intensidad de tinción similar al núcleo principal, no unidos al núcleo de la célula de origen o que podían tocar el núcleo de la célula de origen, pero no superponerse con él y de membrana nítida visualmente⁽²⁵⁾. Al finalizar, todos los ejemplares fueron criados durante ocho semanas más, según la «Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón»⁽¹⁹⁾; posteriormente, fueron donados progresivamente a los alumnos con fines educativos.

Análisis estadístico

Para determinar la distribución normal de los datos se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Luego, con los datos de pesos corporales de las semanas 14, 15, 16 y 17 se calculó la media y error estándar. Además, los datos de linfocitos micronucleados, por ser una variable que toma valores cero y positivos (variable Poisson), fueron transformados con el método Ln (conteo+1) a fin de corregir los valores del coeficiente de variación mayores al 30%. Seguidamente, se calculó la media, error estándar y ANOVA para un modelo estadístico de medidas repetidas continuas para contrastar la significancia del efecto principal de cada tratamiento y tiempo de tratamiento, así como el efecto en la interacción entre las variables tratamiento-tiempo. Finalmente, se aplicó la prueba de Tukey de comparación de medias, considerando un nivel de confianza del 95%. Se utilizó el *software* estadístico Statgraphics Centurion XVI.I, versión gratuita demostrativa.

Criterios éticos

Los procedimientos fueron sometidos a los criterios del manual de procedimientos de la oficina del Comité de Ética de Investigación (MAPRO) de la Universidad Nacional de Trujillo y aprobados por el Comité de Ética en investigación de la Facultad de Ciencias Biológicas (aprobación 007-2017/CE-FAC. CC.BB.).

RESULTADOS

Los resultados observados en linfocitos de sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c de 15 semanas de edad tuvieron

una media de 0,96 linfocitos con micronúcleos, para el grupo control negativo que fue expuesto a suero fisiológico; promedios mayores a este se observaron en los grupos administrados con tartrazina, en la que el grupo expuesto a 75 mg/kg pc mostró un promedio de 1,63, sobrepasando al grupo control positivo que fue expuesto a dicromato de potasio que tuvo 1,42 linfocitos micronucleados, en promedio (Tabla 1).

Se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos aplicados (Tabla 1), tanto en el efecto particular de los tratamientos (Figura 1A), tiempos de tratamiento (Figura 1B) e interacción tratamiento-tiempo (Figura 1C). Asimismo, se encontró que los tratamientos con 0,75 y 7,5 mg de tartrazina/kg pc y control positivo correspondieron al mismo grupo estadístico teniendo un mayor promedio de linfocitos micronucleados con respecto al grupo del control negativo; sin embargo, el grupo tratado con 75 mg de tartrazina/kg pc tuvo el mayor promedio de inducción de linfocitos micronucleados, constituyendo otro grupo estadístico (Tabla 1, Figura 1A y Figura 2).

Del mismo modo, se observó que a medida que transcurre más tiempo de tratamiento con tartrazina se genera mayor promedio de linfocitos micronucleados, distinguiéndose tres grupos estadísticos, de los cuales, el día 1 constituye un grupo estadístico con el menor promedio de linfocitos micronucleados ($0,53 \pm 0,09$), seguidamente los días 2,3,4,5 y 6 constituyen otro grupo estadístico de iguales efectos en la inducción de linfocitos micronucleados superiores al día 1, y el tercer grupo estadístico correspondió al día 7 que presentó el mayor promedio de linfocitos micronucleados ($1,69 \pm 0,09$) (Tabla 1, Figura 1b y Figura 2).

Asimismo, el efecto de interacción entre las variables dosis de tartrazina y tiempo de administración también generaron diferencias significativas en las que contrastan los efectos de inducción de linfocitos micronucleados del control negativo y la mayor dosis de tartrazina durante los siete días de tratamiento (Figura 1C y Figura 2).

Con relación al peso corporal de *Mus musculus* BALB/c, no se observaron diferencias significativas ni en la semana previa a la aplicación de tratamientos (semana 14) ni en la semana donde se aplicaron los tratamientos (semana 15) ni en la semana 17. Sin embargo, en la semana 16 se observaron diferencias significativas del peso corporal solo entre los grupos de individuos tratados con suero fisiológico y los tratados con tartrazina a 0,75 mg/kg pc, siendo estos últimos, los que mostraron un mayor promedio de peso corporal comparado con el grupo control negativo (Tabla 2).

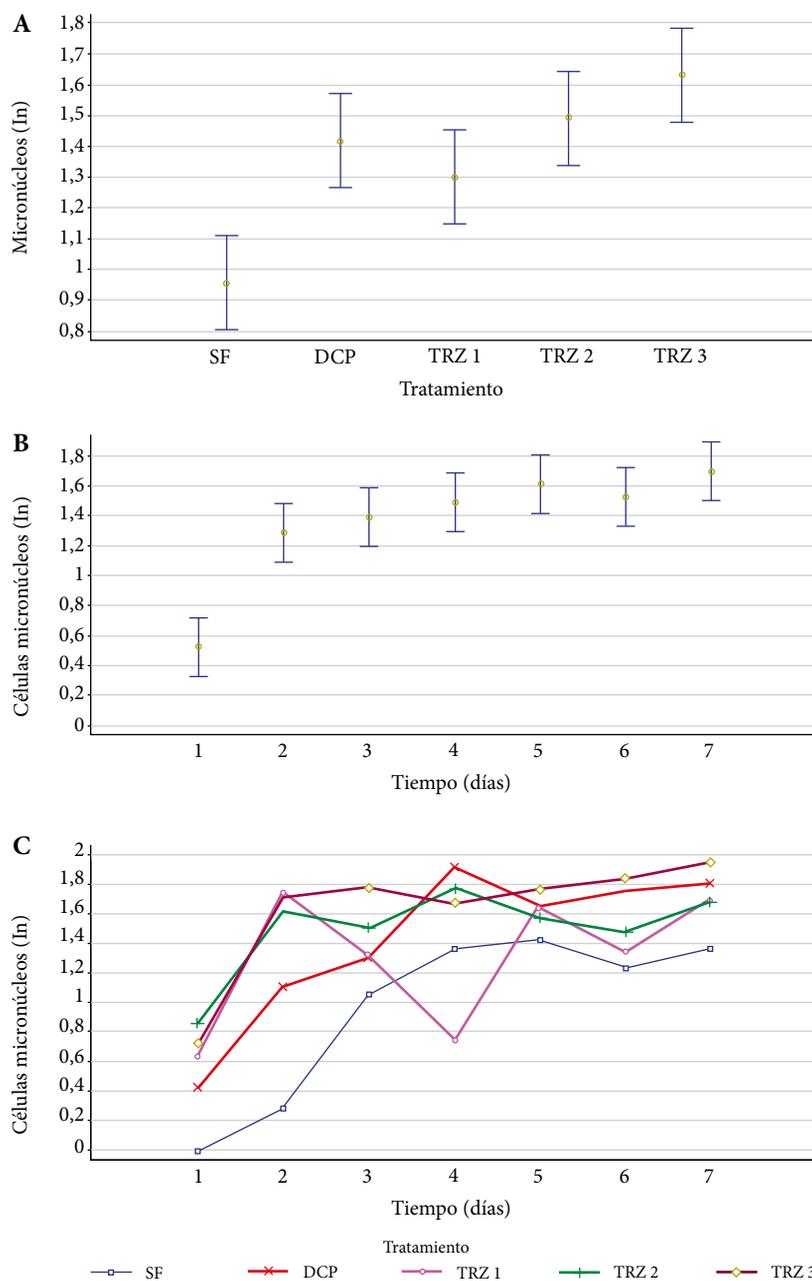
DISCUSIÓN

En la presente investigación se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de linfocitos con micronúcleos observados en sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c tratados con tres dosis de tartrazina respecto al control negativo; siendo las dosis de 0,75 y 7,5 mg/kg pc las que generan similar efecto en la inducción de micronúcleos, comparado al control positivo y la dosis de 75,0 mg/kg pc, lo supera. Estos resultados sugieren que las tres dosis de tartrazina ensayadas generan genotoxicidad, incluso las dosis de 0,75 y 7,5 mg/kg pc que se encuentran dentro de

Tabla 1. Estimadores estadísticos y clasificación estadística de los tratamientos y tiempos de administración de tartrazina según su efecto en la generación de linfocitos con micronúcleos en sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c.

Nivel	Número de individuos	Media	Valor de p ^d	Error estándar (EE)	Límite inferior	Límite superior
Tratamiento			0,003			
SSF	35	0,98 ^a		0,07	0,80	1,11
DCP	35	1,42 ^b		0,07	1,26	1,57
TRZ 1	35	1,30 ^b		0,07	1,15	1,45
TRZ 2	35	1,49 ^b		0,07	1,34	1,65
TRZ 3	35	1,63 ^c		0,07	1,48	1,78
Tiempo (días)			< 0,001			
1	25	0,53 ^a		0,09	0,34	0,71
2	25	1,29 ^b		0,09	1,11	1,47
3	25	1,39 ^b		0,09	1,20	1,57
4	25	1,49 ^b		0,09	1,31	1,67
5	25	1,61 ^b		0,09	1,43	1,79
6	25	1,53 ^b		0,09	1,34	1,71
7	25	1,69 ^c		0,09	1,51	1,88

DCP: dicromato de potasio (25 mg/kg pc); SF: suero fisiológico; TRZ 1: 0,75 mg/kg pc de tartrazina; TRZ 2: 7,5 mg/kg pc de tartrazina; TRZ 3: 75,0 mg/kg pc de tartrazina.
^{a,b,c} Igual letra representa igual efecto estadístico según la prueba de Tukey, ^dPrueba de ANOVA.



SF: suero fisiológico, DCP: dicromato de potasio (25 mg/kg pc), TRZ 1: tartrazina 0,75 mg/kg pc, TRZ 2: tartrazina 7,5 mg/kg pc, TRZ 3: tartrazina 75 mg/kg pc.

Figura 1. Comparación de medias de linfocitos con micronúcleos (MN) según A) el tratamiento (prueba de Tukey, $p = 0,003$), B) el tiempo de administración (prueba de Tukey, $p < 0,001$) y C) la interacción tratamiento-tiempo en sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c (prueba de Tukey, $p = 0,001$).

los valores de IDA de 0 a 10 mg/kg pc recomendados por la OMS ⁽²⁾.

Similares resultados han sido reportados sobre la genotoxicidad dosis-dependiente que causa la tartrazina, a la cual se le atribuye la inducción de diversas aberraciones cromosómicas como la ruptura de cromátides de fibroblastos de *Muntiacus muntjac* expuestos entre 3-20 ug/mL ⁽⁹⁾; micronúcleos, ruptura de

cromátides y cromosomas a 1250 y 2500 ug/mL ⁽¹⁰⁾ y degradación de la doble hebra del ADN desde 0,25 hasta 64 mM en linfocitos humanos ⁽²⁶⁾, células binucleadas, y puentes cromosómicos en *Allium cepa* expuestas a 5 ng/mL ⁽²⁷⁾.

Sin embargo, existen reportes que contrastan con los resultados obtenidos en la presente investigación, al considerar a la tartrazina como un colorante inocuo y sin

Tabla 2. Comparación de medias del peso corporal de *Mus musculus* BALB/c entre los individuos de los cinco grupos experimentales registrados desde la semana de crianza 14 hasta la semana 17.

Semana de crianza	Media del peso corporal (g)	Error estándar (EE)	Valor de p ^a
14	41,75	0,46	0,073
15	42,20	0,44	0,091
16	42,74	0,47	0,041 ^b
17	42,74	0,44	0,064

^a Prueba de ANOVA.

^b En la semana 16 se observaron diferencias significativas en el peso corporal solo entre los grupos de individuos tratados con suero fisiológico y los tratados con tartrazina a 0,75 mg/kg pc según la prueba de Tukey.

efecto en la incidencia de micronúcleos en células del colon de ratones macho suizos de seis semanas de edad tratados por vía oral con tartrazina a 20, 200 y 1000 mg/kg pc⁽¹⁵⁾ que, notoriamente, son dosis mayores a las usadas en esta investigación. Asimismo, también hay controversia en cuanto a la citotoxicidad que podría causar este colorante, ya que existen reportes que muestran la no significancia estadística del efecto de la tartrazina sobre el índice mitótico⁽¹⁰⁾ y la viabilidad celular en linfocitos humanos⁽²⁶⁾; contrastando con la disminución del índice mitótico de *Allium cepa* a medida que aumenta las concentraciones de tartrazina, desde 0,1 hasta 5,0 mg/mL, durante 8 y 24 h de exposición⁽¹³⁾ y la disminución

del índice mitótico de linfocitos humanos cultivados durante 72 h y expuestos a 4 y 8 mM de tartrazina⁽²⁴⁾.

El incremento de las frecuencias de células micronucleadas generadas por la tartrazina con respecto al control negativo, observadas en esta investigación, evidenciaría su genotoxicidad, que, probablemente, estaría asociada a su capacidad intercalante entre los pares de bases nitrogenadas del ADN⁽²⁴⁾ y a la producción de especies de oxígeno reactivo que se generan a partir de la interacción de nitritos o nitratos producidas por el metabolismo de la tartrazina por la flora intestinal⁽⁸⁾. Las especies de oxígeno reactivo (ROS), tales como el peróxido de hidrógeno, superóxido y radicales libres, pueden oxidar a las macromoléculas de los seres vivos como lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, siendo esta última, oxidada en la base nitrogenada guanina generándose consecuentemente 8-oxoguanina, la cual es una de las principales bases oxidadas en el ADN o en la reserva de nucleótidos con alto nivel de mutagenicidad. Esto causa acumulación de rupturas de hebra simple del ADN a través de un ineficiente sistema de reparación por escisión de nucleótidos en la que está comprometida la ADN glicosilasa de adenina codificada por el gen mutY DNA glycosylase (MUTYH)⁽²⁸⁾.

Con relación al peso corporal, no se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos de individuos durante la semana 14, que fue previa al ensayo, ni durante la semana 15 en la que fueron aplicados todos los tratamientos, ni en la semana 17. Sin embargo, en la semana 16 solo se encontraron diferencias significativas entre el control negativo y el grupo tratado con

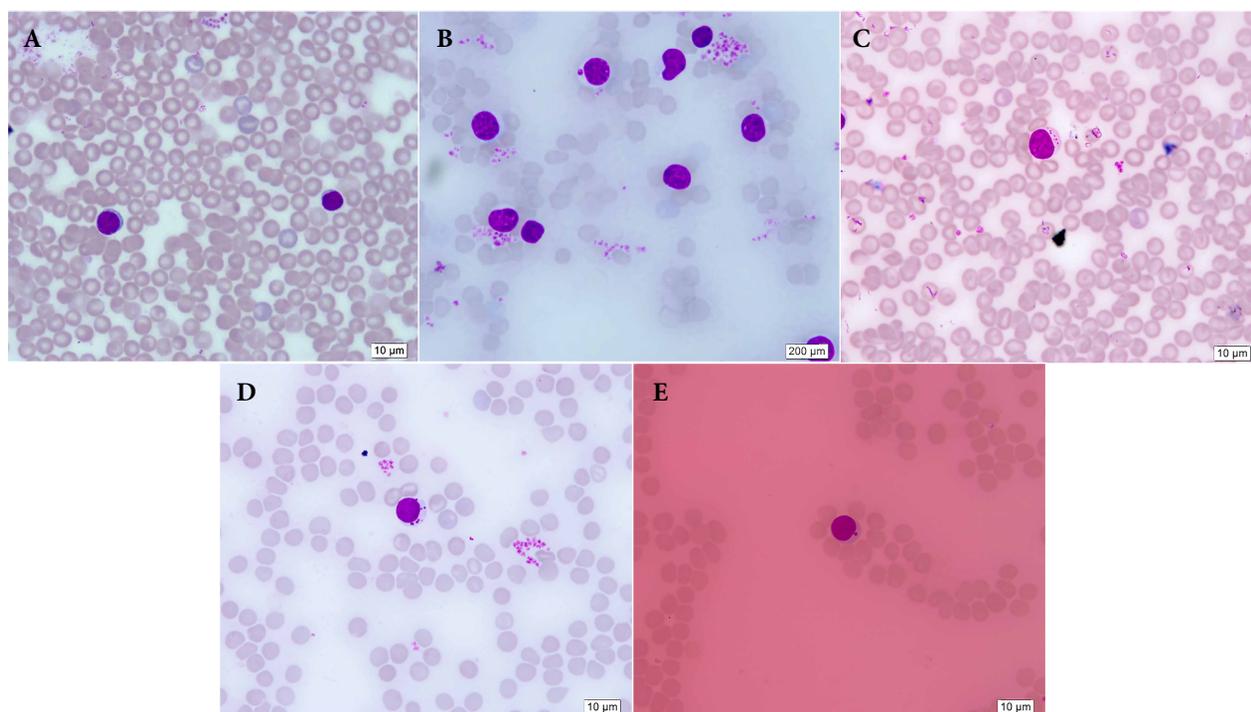


Figura 2. Microfotografía de linfocitos de sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c mostrando: A) ausencia de micronúcleos en el control negativo y B) presencia de micronúcleos en el control positivo y en los tratamientos con tartrazina a C) 0,75 mg/kg, D) 7,5 mg/kg y E) 75 mg/kg de peso corporal durante siete días. 1000X de magnificación (Olympus BX41TF). Coloración Wright.

0,75 mg/kg de peso corporal. Estos resultados coinciden con la ausencia de diferencias significativas del peso corporal de hembras y machos *Mus musculus* albinos Swiss tratados durante 13 semanas con 0,005 y 0,05% de tartrazina⁽²⁹⁾.

Como limitación del estudio se debe mencionar que la evaluación de micronúcleos evidencia efectos clastogénicos y aneugénicos a nivel celular; en tanto, existen otros ensayos, por ejemplo, el ensayo el cometa que es mucho más sensible a la detección del daño del ADN y que podrían determinar, con mucha más precisión, los rangos de concentraciones de tartrazina que estarían provocando genotoxicidad.

En conclusión, los resultados indican que la tartrazina produce daño en el ADN induciendo la formación de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica de *Mus musculus* BALB/c. Además, la dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal provocó la misma magnitud de genotoxicidad que el dicromato de potasio (control positivo), a una dosis que se encuentra dentro del rango de dosis permitida por el comité mixto FAO/OMS

de expertos en aditivos alimentarios. En tanto, la tartrazina no afecta los valores del peso corporal en el tiempo de duración del ensayo. Sugerimos tomar en cuenta este estudio para los planes de vigilancia y control de la tartrazina en su uso como aditivo alimentario en mejora de la calidad de salud de las personas.

Contribución de los autores. todos los autores participaron en la concepción del artículo, la recolección de datos, redacción y aprobación de la versión final. Además, MS realizó el análisis de datos, y todos los autores obtuvieron el financiamiento.

Agradecimientos: agradecemos al personal técnico del Departamento Académico de Ciencias Biológicas y a los miembros del Laboratorio de Genética y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Trujillo, por su apoyo en la asistencia técnica de la presente investigación.

Financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations/Organización Mundial de la Salud. FAO/OMS Codex alimentarius normas internacionales de los alimentos: codex stan 2018; 192-1995.
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations & Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (80th: 2015, Rome, Italy). Evaluation of certain food additives and contaminants: eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [Internet]. Rome: Who; 2016 [citado el 22 de julio de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204410>.
3. Caruajulca Saldaña LH, Camilo Alayo HR. Concentración de tartrazina en cereales caseros expendidos en el Mercado Mayorista, Trujillo-La Libertad. Tesis I, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de Trujillo; 2015 [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3621>.
4. Coaquira Pari FY. Determinación de la concentración del colorante tartrazina (E-102) en papillas procesadas para bebés expendidas en la ciudad de Arequipa – 2017. Tesis, Título Profesional de Licenciado en Nutrición Humana. Facultad de Ciencias Biológicas Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018 [citado 20 de julio de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/8008?show=full>
5. Dirección General de Salud Ambiental. Comunicado: Disposiciones para colorante tartrazina. Lima: DIGESA; 2012 [citado 20 de agosto de 2021]. Disponible en: <http://www.digesa.minsa.gob.pe/orientacion/comunicado-tartracina.asp>.
6. Ley de etiquetado de productos que contienen tartrazina [Internet]. Congreso de la República del Perú. 20 noviembre 2014 [citado 22 de julio de 2021]. Disponible en: [https://www2.congreso.gob.pe/Sicr/ApoyComisiones/comision2011.nsf/333817849C7BB83405257D-9D0053E505/\\$FILE/DEFENSA.CONSUMIDOR_165-2011-CR_Txt.Fav.Sust.Unanimidad.pdf](https://www2.congreso.gob.pe/Sicr/ApoyComisiones/comision2011.nsf/333817849C7BB83405257D-9D0053E505/$FILE/DEFENSA.CONSUMIDOR_165-2011-CR_Txt.Fav.Sust.Unanimidad.pdf).
7. Ragged University [Internet]. Edinburgh: RU; 2021 [citado el 30 de julio del 2021]. Food Additives Banned by One or More Countries; Disponible en: <https://www.raggeduniversity.co.uk/2014/03/19/food-additives-banned-countries-alex-dunedin/>.
8. Feng J, Cerniglia CE, Chen H. Toxicological significance of azo dye metabolism by human intestinal microbiota. *Frontiers in Bioscience*. 2012; 4(1): 568–586. doi: 10.2741/400.
9. Patterson RM, Butler JS. Tartrazine-induced chromosomal aberrations in mammalian cells. *Food Chem Toxicol*. 1982; 20(4): 461–465. doi: 10.1016/S0278-6915(82)80113-0.
10. Şekeroğlu ZA, Güneş B, Yedier SK, Şekeroğlu V, Aydın B. Effects of tartrazine on proliferation and genetic damage in human lymphocytes. *Toxicol Mech Methods*. 2017; 27(5): 370–375. doi: 10.1080/15376516.2017.1296051.
11. Polônio ML, Peres F. Consumo de aditivos alimentares e efeitos à saúde: desafios para a saúde pública brasileira. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(8):1653–1666. doi: 10.1590/S0102-311X2009000800002.
12. Silva GK, Goncalves de Oliveira MA, Carvalho FR, Carvalho MC, Peron AP. Citotoxicity of food dyes sunset yellow (E-110), bordeaux red (E-123), and tartrazine yellow (E-102) on *Allium cepa* L. root meristematic cells. *Food Sci Technol Campinas*. 2013;33(1):218–223. doi: 10.1590/S0101-20612013005000012.
13. Ulloa L, Zavala DLCE, Sisniegas M. Efecto citotóxico de Tartrazina en el índice mitótico de células meristemáticas de *Allium cepa*. *REBIOL*. 2015; 35(1): 43 – 48. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/facccbiol/article/view/874/803>.
14. Moutinho IL, Bertges LC, Assis RVC. Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow N° 5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. *Braz J Biol*. 2007; 67(1):141–145. doi: 10.1590/S1519-69842007000100019.
15. Poul M, Jarry G, Elhkim MO, Poul JM. Lack of genotoxic effect of food dyes amaranth, sunset yellow and tartrazine and their metabolites in the gut micronucleus assay in mice. *Food Chem Toxicol*. 2009; 47(2): 443–448. doi: 10.1016/j.fct.2008.11.034.
16. Maekawa A, Matsuoka C, Onodera H, Tanigawa H, Furuta K, Kanno J. Lack of carcinogenicity of tartrazine (FD & C Yellow N° 5) in the F344 rat. *Food Chem Toxicol*. 1987; 25(12): 891–896. doi: 10.1016/0278-6915(87)90281-x.
17. Moreira DEE. Fundamentos metodológicos de los bioensayos de oxidación/carcinogenicidad. *Rev Cubana Enfermer*. 1995;11(3):1-2.
18. Zuñiga J, Tur M, Milocco S, Piñeiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. España: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
19. Fuentes PFM, Mendoza YRA, Rosales FAL, Cisneros TRA. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. Lima. Repositorio Científico del Instituto Nacional de Salud; 2008 [citado 16 de julio de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/117>.
20. Bonassi S, Neri M, Lando C, Ceppi M, Lin YP, Chang WP, et al. Effect of smoking habit on the frequency of micronuclei in human lymphocytes: results from the Human MicroNucleus project. *Mutation Research*. 2003; 543(2): 155–166. doi: 10.1016/S1383-5742(03)00013-9.

21. Larrea PM, Tirado BN, Ascarrunz GME. Daño genotóxico por exposición a plaguicidas en agricultores del Municipio de Luribay. *BIOFARBO*. 2010;18(2):31-43.
22. Fenech M, Holland N, Zeiger E, Chang WP, Burgaz S, Thomas P, *et al*. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells—past, present and future. *Mutagenesis*. 2011; 26(1): 239–245. doi: 10.1093/mutage/geq051.
23. Villamil RAA. Efecto del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* frente a la genotoxicidad del dicromato de potasio en linfocitos de *Mus musculus* Balb-C. Tesis, Título Profesional de Biólogo. Facultad de Ciencias Biológicas Universidad Nacional de Trujillo. 2016 [citado 22 de julio de 2021]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/8897>.
24. Mpountoukas P, Pantazaki A, Kostareli E, Christodoulou P, Kareli D, Poliliou S. Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(10): 2934-1944. doi: 10.1016/j.fct.2010.07.030.
25. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res*. 2000;455(1):81–95. doi: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8.
26. Soares BM, Araújo TM, Ramos JA, Pinto LC, Khayat BM, De Oliveira Bahia M, *et al*. Effects on DNA repair in human lymphocytes exposed to the food dye tartrazine yellow. *Anticancer Res*. 2015; 35(3): 1465-1474. PMID: 25750299.
27. Lerda D. The Effects of Tartrazine in *Allium Cepa L*. *J Food Nutr* [Internet]. 2017 [citado el 15 de setiembre de 2021]; 3: 1–5. Disponible en: http://www.jscholaronline.org/full-text/JFN/3_101/The-Effects-of-Tartrazine.php.
28. Nakabeppu Y. Cellular Levels of 8-Oxoguanine in either DNA or the Nucleotide Pool Play Pivotal Roles in Carcinogenesis and Survival of Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1): 12543-12557. doi: 10.3390/ijms150712543.
29. Ameer FZ, Mehedi N, Soler-Rivas C, Gonzalez A, Kheroua O, Saidi D. Effect of tartrazine on digestive enzymatic activities: in vivo and in vitro studies. *Toxicol Res*. 2020; 36: 159–166. doi: 10.1007/s43188-019-00023-3.