






EFFECTO DE COLCHICINA A DIFERENTES CONCENTRACIONES Y TIEMPOS SOBRE TEJIDO MERISTEMÁTICO RADICULAR DE *Allium cepa*

EFFECT OF COLCHICINE AT DIFFERENT CONCENTRATIONS AND TIMES ON ROOT MERISTEMATIC TISSUE OF *Allium cepa*

Leandro Arturo Malca-Silva ^{1*}, Angie Nicole Quiñones-Beltrán ¹, Juan Anselmo Reaño-Torres ¹, Roberto Carlos Ríos-Sevillano ¹, Pablo Alberth Ildefonso-Alvarado ¹, Juan Carlos Rodríguez-Soto ^{1,2}

¹ Cátedra de Genética Humana, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú.

² Laboratorio de Citometría, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo, Av. Juan Pablo II s/n – Ciudad Universitaria, Trujillo, Perú.

Leandro Arturo Malca-Silva  <https://orcid.org/0009-0007-1784-1761>
Angie Nicole Quiñones-Beltrán  <https://orcid.org/0009-0002-7618-0418>
Juan Anselmo Reaño-Torres  <https://orcid.org/0009-0001-3154-3214>
Roberto Carlos Ríos-Sevillano  <https://orcid.org/0000-0002-4550-6246>
Pablo Alberth Ildefonso-Alvarado  <https://orcid.org/0009-0004-3507-9991>
Juan Carlos Rodríguez-Soto  <https://orcid.org/0000-0002-8166-8859>

Artículo Original

Recibido: 27 de setiembre de 2024
Aceptado: 30 de noviembre de 2024

Resumen

Se evaluó el efecto de la colchicina, aplicada como reactivo y como formulación farmacológica estándar, a diferentes tiempos de exposición, sobre el tejido meristemático radicular de *Allium cepa*. Se utilizaron bulbos fenotípicamente sanos, inducidos a la emisión radicular bajo condiciones controladas (22 °C, 80 % HR, oscuridad). Se establecieron cinco tratamientos: un control negativo y cuatro con colchicina, con exposiciones de 24, 48 y 72 h. Las raíces fueron fijadas en solución de Carnoy, teñidas con orceína acética y analizadas mediante microscopía óptica para determinar el índice mitótico y la frecuencia de aberraciones cromosómicas. Los resultados evidenciaron una reducción inicial del índice mitótico a las 24 h, seguida de un incremento a las 72 h, así como un aumento progresivo de aberraciones celulares en función del tiempo de exposición.

Palabras clave: colchicina, citogenética, índice mitótico, aberraciones cromosómicas.

Abstract

The effect of colchicine, applied as a chemical reagent and as a standard pharmaceutical formulation, at different exposure times, was evaluated on the root meristematic tissue of *Allium cepa*. Phenotypically healthy bulbs were induced to root under controlled conditions (22 °C, 80% RH, darkness). Five treatments were established, including a negative control and four colchicine-based treatments with exposure periods of 24, 48, and 72 h. Root tips were fixed in Carnoy's solution, stained with acetic orcein, and analyzed by light microscopy to determine the mitotic index and the frequency of chromosomal aberrations. Results showed an initial reduction of the mitotic index at 24 h, followed by a marked increase at 72 h, along with a progressive rise in chromosomal aberrations as exposure time increased.

Keywords: colchicine, cytogenetics, mitotic index, chromosomal aberrations.

*Autor para correspondencia: E. mail: T1050402821@unitru.edu.pe

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rebiol.2024.44.02.11>

Citar como:

Malca-Silva, L., Quiñones-Beltrán, A., Reaño-Torres, J., Ríos-Sevillano, R., Ildefonso-Alvarado, P., & Rodríguez-Soto, J. (2024). EFECTO DE COLCHICINA A DIFERENTES CONCENTRACIONES Y TIEMPOS SOBRE TEJIDO MERISTEMÁTICO RADICULAR DE *Allium cepa*. REBIOL, 44(2), 83-90.



1. Introducción

La colchicina es un alcaloide bioactivo derivado de *Colchicum autumnale*, planta empleada con fines terapéuticos desde aproximadamente 1550 a. C. y actualmente asociada principalmente al tratamiento de la gota y otras enfermedades inflamatorias (Hermosa et al., 2020). Este compuesto fue identificado en 1919 por Pelletier y Caventou como el principal alcaloide presente en las semillas y bulbos de la especie. Debido a la inestabilidad de su estructura frente a la exposición prolongada a la luz, la colchicina se conserva en envases opacos para preservar su actividad biológica (Caballero, 2016).

Desde el punto de vista farmacológico, la colchicina se utiliza por sus propiedades antiinflamatorias, estando indicada en el tratamiento de la gota en fases aguda y crónica, en la profilaxis posterior a terapias hipouricemiantes, en la fiebre mediterránea familiar y en manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet (Hermosa et al., 2020). No obstante, su uso clínico presenta limitaciones importantes, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática severa, debido a su estrecho margen terapéutico y potencial toxicidad sistémica (Sadiq et al., 2017).

Históricamente, el tratamiento de la gota implicaba la administración de dosis elevadas de colchicina; sin embargo, durante el siglo XX se demostró que concentraciones significativamente menores conservaban eficacia terapéutica, reduciendo la incidencia de efectos adversos (Buckley & Libby, 2024). En la práctica clínica actual, la colchicina se administra por vía oral en dosis profilácticas de 0,6 mg una o dos veces al día, o hasta 1,8 mg durante una hora en episodios agudos (Saqid et al., 2025; Deftereos et al., 2022). Su mecanismo de acción antiinflamatorio se asocia principalmente a la inhibición de la polimerización de microtúbulos, lo que limita la migración leucocitaria y la respuesta inflamatoria (Machado-Duque et al., 2021). A pesar de su bajo costo y amplia accesibilidad, la toxicidad potencial de la colchicina continúa siendo un aspecto de preocupación clínica.

A nivel celular, el mecanismo de acción de la colchicina no se encuentra completamente dilucidado; no obstante, se ha propuesto que involucra la alteración de funciones citoesqueléticas mediante la inhibición de la unión de la β -tubulina, impidiendo la formación y estabilidad de los microtúbulos (Hermosa et al., 2020). Este efecto antimitótico se manifiesta por la interrupción del ensamblaje del huso mitótico, lo que bloquea la correcta segregación cromosómica durante la anafase. En

modelos vegetales, esta interferencia conduce frecuentemente a eventos de poliploidía, al impedir la separación de cromosomas duplicados y generar células con duplicación del número cromosómico (Caballero, 2016).

En el tejido meristemático radicular de *Allium cepa*, diversos estudios han documentado los efectos citotóxicos y genotóxicos de la colchicina. Barman et al. (2020) y Chakraborty y Ray (2022) reportaron que exposiciones continuas a concentraciones de 0,4 mg/mL provocan retraso en el crecimiento radicular, reducción del índice mitótico, detención en metafase y la aparición de anomalías cromosómicas, incluyendo cromosomas rezagados, pegajosos, puentes anafásicos, micronúcleos y poliploidía. De forma concordante, Alam et al. (2022) observaron en células meióticas de *Triticum aestivum* tratadas con colchicina irregularidades cromosómicas, disminución de la germinación y reducción de la viabilidad de las semillas.

Evidencias similares se han reportado en modelos animales y celulares humanos. Okada et al. (2022) demostraron que la administración oral de colchicina en ratones induce un incremento significativo de micronúcleos en tejidos digestivos, hígado y sangre periférica, junto con una marcada supresión de la proliferación celular en médula ósea. Asimismo, Hölzel et al. (2020) confirmaron su potencial carcinogénico in vitro mediante un aumento dosis-dependiente de micronúcleos en células madre de carpa koi y fibroblastos humanos. Más recientemente, Munakata et al. (2023) evidenciaron que la exposición de tejido respiratorio humano a concentraciones bajas de colchicina provoca daño en el ADN, alteraciones en la integridad tisular y pérdida de cohesión celular, reforzando la hipótesis de su potencial genotóxico.

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la colchicina, aplicada como formulación farmacológica estándar y como reactivo químico, sobre poblaciones celulares meristemáticas radiculares de *Allium cepa*, analizando su impacto sobre el índice mitótico y la frecuencia de aberraciones cromosómicas, con el fin de aportar evidencia experimental relevante para la comprensión de los riesgos citogenéticos asociados a su uso terapéutico.

2. Materiales y Métodos

Instalación del sistema biológico

Se seleccionaron 20 bulbos de *Allium cepa* L. adquiridos en un centro de abastos de la ciudad de Trujillo (Perú), con un peso promedio de 78 g y sin evidencias de daño mecánico o fitosanitario. Previo al establecimiento experimental, se retiraron las catáfilas externas y las raíces secas. El disco radicular fue estimulado mediante una incisión superficial utilizando un bisturí estéril (hoja N.º 21). Los bulbos fueron colocados individualmente en vasos de vidrio con agua declorinada, manteniendo contacto directo entre el disco radicular y el medio acuoso, e incubados en condiciones de oscuridad durante 72 h para inducir el desarrollo radicular (Escobedo et al., 2020; Rodríguez-Soto et al., 2018).

Diseño experimental y aplicación de tratamientos

Se establecieron cinco tratamientos experimentales: un control negativo consistente en agua declorinada; dos controles positivos correspondientes a la aplicación de colchicina como reactivo químico a una concentración de 50 µg/mL, con tiempos de exposición de 24 y 48 h (Barman et al., 2020); y dos tratamientos experimentales basados en la aplicación de colchicina en formulación farmacológica (tabletas de 0,5 mg), con tiempos de exposición de 48 y 72 h.

Del sistema biológico previamente establecido, se seleccionaron los bulbos que presentaron un crecimiento radicular uniforme, con raíces de longitud promedio de 2,5 cm. Las raíces fueron expuestas directamente a las soluciones correspondientes a cada tratamiento. Finalizado el tiempo de exposición, los bulbos fueron sometidos a un período de recuperación de 8 h en agua declorinada. Posteriormente, las raíces fueron colectadas y fijadas en solución de Carnoy (etanol:ácido acético, 3:1) en frascos opacos, según la metodología descrita por Rodríguez-Soto et al. (2018).

Tinción citogenética y montaje de láminas

Las raíces fijadas fueron lavadas tres veces con agua destilada, secadas con papel filtro y colocadas en lunas de reloj para su procesamiento citogenético. Se aplicó la técnica de Tjio y Levan, modificada por Rodríguez-Soto et al. (2018), utilizando una mezcla de orceína acética (9 gotas) y HCl 1 N (3 gotas). Para la evaluación de inflamaciones radiculares inducidas por la colchicina, se repitió dos veces la prueba de los "tres humos". Posteriormente, los ápices radiculares fueron aislados y montados en portaobjetos mediante la técnica de aplastamiento ("squash") (Escobedo et al., 2020; De La Cruz et al., 2013).

Análisis microscópico

Por cada tratamiento se evaluaron 2000 células meristemáticas radiculares, empleando un microscopio óptico con aumento de 40×. El análisis se realizó mediante la técnica de barrido sistemático, contabilizando células en interfase, profase, metafase, anafase y telofase, así como la presencia de aberraciones cromosómicas, tales como puentes anafásicos y telofásicos, micronúcleos, cromosomas rezagados y células binucleadas (Escobedo et al., 2020; Rodríguez-Soto et al., 2018; Prieto et al., 2005).

Análisis de datos

A partir de los datos obtenidos se calcularon el índice mitótico, los índices de las fases mitóticas y el índice de aberraciones cromosómicas. Los resultados fueron organizados en tablas para su posterior análisis e interpretación.

3. Resultados

La exposición del tejido meristemático radicular de *Allium cepa* a colchicina, tanto en forma de reactivo químico como en formulación farmacológica, produjo cambios marcados en la frecuencia de aberraciones

cromosómicas y en la dinámica del ciclo celular, dependientes del tiempo de exposición y del tipo de tratamiento.

Frecuencia de aberraciones cromosómicas

La Tabla 1 muestra la población celular evaluada y la frecuencia absoluta de células con aberraciones cromosómicas por tratamiento. El tratamiento control negativo (T1) presentó una frecuencia mínima de aberraciones (2 células afectadas de 2284 analizadas), indicando estabilidad citogenética basal. De manera similar, el tratamiento con colchicina como reactivo químico a 24 h (T2) no evidenció incrementos relevantes en el número de aberraciones, manteniéndose comparable al control.

En contraste, el tratamiento con colchicina como reactivo a 48 h (T3) mostró un aumento moderado en la frecuencia de aberraciones (11 células alteradas de 2247), sugiriendo un efecto citogenético dependiente del tiempo de exposición. Sin embargo, los efectos más pronunciados se observaron en los tratamientos con colchicina en formulación farmacológica. El tratamiento T4 (48 h) registró 307 células con aberraciones de un total de 2012 analizadas, mientras que el tratamiento T5 (72 h) presentó el mayor nivel de alteraciones cromosómicas, con 1058 células aberrantes de 2126 evaluadas, evidenciando un incremento drástico y progresivo de daño citogenético.

Las aberraciones observadas incluyeron puentes anafásicos y telofásicos, micronúcleos, células binucleadas, poliploidías y masas nucleares irregulares.

Tabla 1

Población celular y frecuencia de aberraciones en Allium cepa

Tratamientos	Reactivos	Tiempo de exposición	Número de células contadas	Número de células con aberraciones
T1	Agua	-	2284	2
T2	Colchicina 1	24hs	2216	2
T3	Colchicina 2	48hs	2247	11
T4	Fármaco 1	48hs	2012	307
T5	Fármaco 2	72hs	2126	1058

Leyenda: La frecuencia de aberraciones (puente anafásico, puente telofásico, micronúcleos, células binucleadas, poliploidías, masas nucleares) representa el número total de células que presentaron alteraciones cromosómicas.

Índices mitóticos y fases del ciclo celular

Los índices de las fases del ciclo celular y el índice de aberraciones cromosómicas se presentan en la Tabla 2. El tratamiento control (T1) mostró un índice mitótico (IM) de 39,11 %, con una distribución normal de las fases mitóticas y un índice de aberraciones extremadamente bajo (0,22 %).

El tratamiento T2 evidenció una disminución del índice mitótico a 27,26 %, acompañado de un incremento del índice interfásico, sin variaciones sustanciales en la frecuencia de aberraciones. En el tratamiento T3, el índice mitótico se incrementó a 38,81 %, junto con un aumento del índice telofásico y del índice de aberraciones (0,87 %).

En los tratamientos con colchicina farmacológica se registraron los cambios más significativos. El tratamiento

T4 presentó un índice mitótico reducido (29,17 %), asociado a un incremento marcado del índice de aberraciones cromosómicas (52,30 %). Por su parte, el tratamiento T5 exhibió el índice mitótico más alto del estudio (78,17 %), acompañado de una drástica disminución de células en interfase (21,83 %) y el mayor índice de aberraciones cromosómicas (83,24 %), indicando una profunda alteración del ciclo celular.

Tabla 2.

Índices de fases y de aberraciones producto de los tratamientos evaluados en *Allium cepa*

TRAT.	I	IM	P	M	A	T	Ab	N° células
T1	60.89%	39.11%	90.60%	3.80%	4.92%	0.45%	0.22%	2284
T2	72.74%	27.26%	89.12%	4.40%	4.40%	1.81%	0.26%	2216
T3	61.19%	38.81%	89.21%	4.37%	2.22%	3.33%	0.87%	2247
T4	70.83%	29.17%	39.86%	4.09%	3.24%	0.51%	52.30	2012
T5	21.83%	78.17%	16.76%	0.00%	0.00%	0.00%	83.24	2126

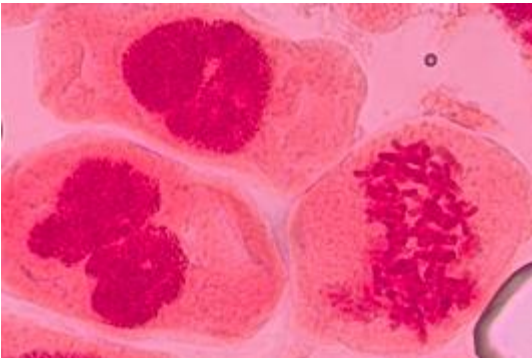
Nota. I = índice interfásico; IM = índice mitótico; P = índice profásico; M = índice metafásico; A = índice anafásico; T = índice telofásico; Ab = índice de aberraciones cromosómicas.

Caracterización morfológica de las aberraciones

Las Figuras 2 y 3 ilustran las principales aberraciones cromosómicas inducidas por los tratamientos con colchicina. Se observaron células binucleadas, núcleos fragmentados y células en condición de poliploidía, así como células con micronúcleos bien definidos. Estas alteraciones reflejan fallas en la segregación cromosómica y en la citocinesis, coherentes con la interferencia del huso mitótico inducida por la colchicina.

Figura 2

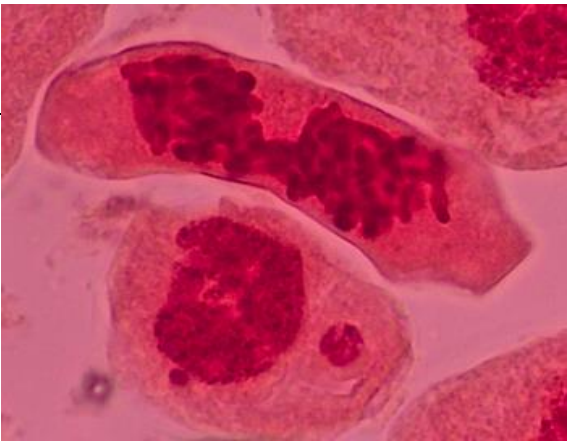
Aberraciones: célula binucleada, célula con número fragmentado y célula en condiciones de poliploidía.



Nota: Elaboración Propia

Figura 3

Aberraciones: célula en condiciones de poliploidía y celular con micronúcleo



4. Discusión

Los resultados obtenidos evidencian que la exposición del tejido meristemático radicular de *Allium cepa* a colchicina induce alteraciones significativas en la dinámica del ciclo celular y en la estabilidad cromosómica, dependientes tanto del tiempo de exposición como de la forma de aplicación del compuesto. El análisis integrado de las Tablas 1 y 2 demuestra una relación directamente proporcional entre el incremento del tiempo de exposición y el aumento del índice mitótico y de la frecuencia de aberraciones

cromosómicas, particularmente en los tratamientos con colchicina en formulación farmacológica.

El tratamiento control presentó valores basales esperables para tejidos meristemáticos no expuestos, con un índice mitótico del 39,11 % y una frecuencia mínima de aberraciones cromosómicas (0,22 %), lo que confirma la estabilidad citogenética del sistema experimental. En contraste, la aplicación de colchicina como reactivo químico a 50 µg/mL (T2 y T3) produjo inicialmente una disminución del índice mitótico, coherente con la acción antimitótica clásica de la colchicina descrita en literatura farmacológica y citogenética (Hermosa et al., 2020; Deftereos et al., 2022). Este efecto temprano se asocia a la inhibición de la polimerización de microtúbulos y al bloqueo del huso mitótico, lo que impide la progresión normal de la mitosis.

Sin embargo, el incremento posterior del índice mitótico observado a las 48 h (T3) sugiere un efecto compensatorio del tejido meristemático, probablemente relacionado con la acumulación de células bloqueadas en fases mitóticas tempranas y la reentrada forzada al ciclo celular. Este comportamiento ha sido reportado previamente en modelos vegetales expuestos a agentes antimitóticos, donde la alteración prolongada del huso mitótico genera asincronía celular y mitosis aberrantes (Barman et al., 2020; Chakraborty & Ray, 2022).

Los efectos fueron notablemente más intensos cuando la colchicina fue aplicada en su formulación farmacológica (T4 y T5). A las 48 h (T4), el índice mitótico disminuyó significativamente, acompañado de un aumento abrupto del índice de aberraciones cromosómicas (52,30 %), mientras que a las 72 h (T5) se registró el índice mitótico más alto del estudio (78,17 %), junto con una drástica reducción del índice interfásico y una frecuencia extremadamente elevada de aberraciones (83,24 %). Este patrón sugiere una disrupción severa del control del ciclo

celular, con proliferación mitótica desregulada y pérdida de los mecanismos de vigilancia genómica.

El marcado incremento del índice profásico en todos los tratamientos con colchicina confirma la acumulación de células en fases tempranas de la mitosis, lo que concuerda con la interferencia del ensamblaje del huso mitótico. La ausencia de células en metafase, anafase y telofase en el tratamiento T5 refuerza la hipótesis de un bloqueo mitótico prolongado, seguido de eventos aberrantes de salida mitótica o mitosis incompleta, fenómeno asociado a inestabilidad cromosómica y poliploidización.

Las aberraciones observadas —micronúcleos, células binucleadas, masas nucleares, poliploidía, puentes anafásicos y telofásicos— constituyen biomarcadores clásicos de genotoxicidad. La presencia de micronúcleos refleja fragmentación cromosómica o pérdida de cromosomas completos, mientras que las células binucleadas y las masas nucleares evidencian fallas en la citocinesis y segregación cromosómica defectuosa. La poliploidía observada es consistente con la inhibición del huso mitótico y la duplicación cromosómica sin división celular, fenómeno ampliamente documentado en modelos vegetales tratados con colchicina (Caballero, 2016; Rodríguez-Soto et al., 2018).

Estos hallazgos concuerdan con estudios realizados en modelos vegetales, animales y humanos, donde la colchicina ha mostrado un claro potencial citotóxico y genotóxico, manifestado por aumento de micronúcleos, daño en el ADN y alteraciones proliferativas (Hölzel et al., 2020; Okada et al., 2022; Munakata et al., 2023). La elevada frecuencia de aberraciones observada en los tratamientos farmacológicos sugiere que la formulación clínica de la colchicina no reduce su capacidad de inducir daño citogenético cuando la exposición es prolongada.

En conjunto, los resultados de este estudio evidencian que la colchicina, especialmente en su formulación farmacológica y a tiempos de exposición prolongados, induce alteraciones profundas en el ciclo celular y una elevada inestabilidad cromosómica en *Allium cepa*. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de considerar los riesgos genotóxicos asociados al uso crónico o inadecuado de la colchicina en contextos terapéuticos, subrayando la importancia de una administración estrictamente controlada y del monitoreo de sus efectos celulares a largo plazo.

5. Conclusiones

La exposición del tejido meristemático radicular de *Allium cepa* a colchicina produjo alteraciones significativas en la dinámica del ciclo celular y en la estabilidad cromosómica, dependientes del tiempo de exposición y de la forma de aplicación. La colchicina indujo una disminución inicial del índice mitótico a las 24 h, seguida de un incremento marcado a las 72 h, superando los valores observados en el tratamiento control. Asimismo, la frecuencia de aberraciones cromosómicas — incluyendo puentes anafásicos y telofásicos, micronúcleos, células binucleadas, núcleos fragmentados y poliploidía— aumentó de manera progresiva con el tiempo de exposición. Estos resultados confirman el potencial citotóxico y genotóxico de la colchicina y evidencian que su formulación farmacológica, bajo exposiciones prolongadas, puede inducir una desregulación severa del ciclo celular, aportando evidencia experimental relevante para la evaluación de los riesgos asociados a su uso terapéutico.

6. Contribución de los autores

LAMS: Adquisición, análisis e interpretación de datos, elaboración del borrador del artículo.
ANQB: Adquisición, análisis e interpretación de datos, elaboración del borrador del artículo.
JART: Adquisición, análisis e interpretación de datos, elaboración del borrador del artículo.

RCRS: Adquisición, análisis e interpretación de datos, elaboración del borrador del artículo.

PAIA: Adquisición, análisis e interpretación de datos, elaboración del borrador del artículo.

JCRS: concepción y diseño del estudio, interpretación de resultados, redacción y revisión crítica del contenido, aprobación definitiva del manuscrito.

7. Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

8. Referencias Bibliográficas

- Alam, Q., Khah, M., & Azad, Z. (2022). Comparative analysis of different chemical mutagens in inducing chromosomal aberrations in meiotic cells of *Triticum aestivum* L. *Cytologia*, 87(2), 99–105. <https://doi.org/10.1508/cytologia.87.99>
- Barman, M., Roy, S., & Ray, S. (2020). Colchicine-like metaphase and cell cycle delay inducing effects of leaf aqueous extract of *Clerodendrum inerme* L. Gaertn. in *Allium cepa* root apical meristem cells. *Cytologia*, 85(3). <https://doi.org/10.1508/cytologia.85.197>
- Buckley, L., & Libby, P. (2024). Colchicine's role in cardiovascular disease management. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 44(5), 1031–1041. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.319851>
- Caballero, D. (2016). *Determinación de la concentración y tiempo de exposición de la colchicina para la duplicación del número cromosómico de Physalis peruviana L. en condiciones in vitro* [Tesis de grado, Universidad Nacional de San Agustín]. Repositorio Institucional UNSA. <https://repositorio.unsa.edu.pe/server/api/core/bitstreams/ab69c776-756d-4dd7-bdf3-eff3e3c3d40d/content>
- Chakraborty, T., & Ray, S. (2022). Cytotoxic effects of *Scutellaria discolor* Colebr. aqueous extract in *Allium cepa* root tip cells. *Cytologia*, 87(2), 87–91. <https://doi.org/10.1508/cytologia.87.87>
- Deftereos, S., Beerens, F., Shah, B., Giannopoulos, G., Vrachatis, D., Giotaki, S., Siasos, G., Nicolas, J., Arnott, C., Patel, S., Parsons, M., Tardif, J.-C., Kovacic, J. C., & Dangas, G. D. (2022). Colchicine in cardiovascular disease: In-depth review. *Circulation*, 145(1), 61–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056171>

- De La Cruz, F. Z., Morey, J. C. M., Jiménez, J. A. S., Espejo, G. Z., & Gonzáles, F. L. (2013). Efecto citotóxico y genotóxico del aspartame a diferentes tiempos y concentraciones en el ciclo celular de *Allium cepa*. *REBIOL*, 33(2), 34–41.
- Escobedo, C., Rodríguez, J., Contreras, M., Aspajo, C., Calderón, A., León, E., Cornejo, B., Aldama, C., Agreda, J., & Valverde, M. (2020). Cytotoxicity and genotoxicity of copper nanoparticles on *Allium cepa* L. (Amaryllidaceae). *Arnaldoa*, 27(1), 181–190. <http://www.scielo.org.pe/pdf/arnal/v27n1/2413-3299-arnal-27-01-181.pdf>
- Hermosa, J., Cruz, L., & Tejedor-Varillas, A. (2020). Utilidad de la colchicina en reumatología. *FMC – Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 27(8), 415–418. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.11.015>
- Hölzel, B., Pfannkuche, K., Allner, B., Allner, H., Hescheler, J., Derichsweiler, D., Hollert, H., Schiwy, A., Brendt, J., Schaffeld, M., Froschauer, A., & Stahlschmidt-Allner, P. (2020). Following the adverse outcome pathway from micronucleus to cancer using H2B-eGFP transgenic healthy stem cells. *Archives of Toxicology*, 94, 3265–3280. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02821-3>
- Machado-Duque, M., Montes-Montoya, M., Serna-Echeverri, L., Manrique-Castaño, S., & Machado-Alba, J. E. (2021). Estudio de utilización de fármacos antigotosos en población colombiana, 2016. *Revista Colombiana de Reumatología*, 28(1), 11–15. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232021000100011
- Munakata, S., Watanabe, T., & Takahashi, T. (2023). Development of a micronucleus test using the EpiAirway™ organotypic human airway model. *Genes & Environment*, 45, Article 14. <https://doi.org/10.1186/s41021-023-00269-2>
- Okada, E., Fujiishi, Y., Narumi, K., & Ohyama, W. (2022). Evaluation of a 4-day repeated-dose micronucleus test in rat glandular stomach and colon using aneugens and non-genotoxic non-carcinogens. *Genes & Environment*, 44, Article 12. <https://doi.org/10.1186/s41021-022-00241-6>
- Prieto, Z., Fernández, R., Polo, E., Quijano, C., León, J., Villegas, A., & Gallardo, J. (2005). Daño cromosómico en meristemos radiculares de *Allium cepa* L. por efecto de azida de sodio. *REBIOL*, 25(1–2), 31–36.
- Rodríguez-Soto, J., Barazorda, C., Pollack, L., Contreras, M., & Aldama, C. (2018). Cytotoxicity and genotoxicity of gold nanoparticles synthesized by laser ablation on *Allium cepa* L. (Amaryllidaceae). *Arnaldoa*, 25(3), 1015–1026. <http://www.scielo.org.pe/pdf/arnal/v25n3/a13v25n3.pdf>
- Sadiq, M., Robinson, K., & Terrell, J. (2025). *Colchicine*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431102/>