| Universidad del Atlántico | **CÓDIGO:** FOR-DO-109 |
|---|---|
| | **VERSIÓN:** 0 |
| | **FECHA:** 03/06/2020 |

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO**

*Autor1*
Puerto Colombia, **15 de marzo del 2024**

Señores
**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**
Universidad del Atlántico
Puerto Colombia

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

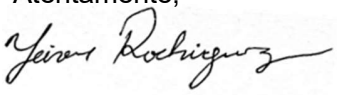
Cordial saludo,

Yo, **YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.192.916.308.** de Barranquilla, autor(a) del trabajo de grado titulado **Revisión Bibliográfica del Posible Efecto Cancerígeno de los Colorantes Azoicos Tartrazina (E 102), Fd&C Amarillo 5; Azorrubina o Carmoisina (E-122), Fd&C Rojo No. 5; y Amarillo Ocaso FCF (E 110), Amarillo Fd&C 6 Usados en la Industria de Alimentos** presentado y aprobado en el año **2024** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



**Firma**
**YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA.**
**C.C. No. 1.192.916.308.** de Barranquilla

| Universidad del Atlántico | **CÓDIGO:** FOR-DO-109 |
|---|---|
| | **VERSIÓN:** 0 |
| | **FECHA:** 03/06/2020 |

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO**

*Autor2*
Puerto Colombia, **15 de marzo de 2024**

Señores
**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**
Universidad del Atlántico
Puerto Colombia

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **FAISULY VARELA THERAN.**, identificado(a) con **C.C. No.1.143.267.440.** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **Revisión Bibliográfica del Posible Efecto Cancerígeno de los Colorantes Azoicos Tartrazina (E 102), Fd&C Amarillo 5; Azorrubina o Carmoisina (E-122), Fd&C Rojo No. 5; y Amarillo Ocaso FCF (E 110), Amarillo Fd&C 6 Usados en la Industria de Alimentos** presentado y aprobado en el año **2024** como requisito para optar al título Profesional de **QUIMICA FARMACEUTICA.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

**FAISULY VARELA THERAN.**
**C.C. No. 1.143.267.440.** de **BARRANQUILLA**

| Universidad del Atlántico | CÓDIGO: FOR-DO-110 |
|---|---|
| | VERSIÓN: 01 |
| | FECHA: 02/DIC/2020 |

# DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

*Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.*

Puerto Colombia, **15 de marzo de 2024**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

| | |
|---|---|
| **Título del trabajo académico:** | **Revisión Bibliográfica del Posible Efecto Cancerígeno de los Colorantes Azoicos Tartrazina (E 102), Fd&C Amarillo 5; Azorrubina o Carmoisina (E-122), Fd&C Rojo No. 5; y Amarillo Ocaso FCF (E 110), Amarillo Fd&C 6 Usados en la Industria de Alimentos** |
| **Programa académico:** | **FARMACIA** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Firma de Autor 1:** | | | | | | | | |
| **Nombres y Apellidos:** | **YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA** | | | | | | | |
| **Documento de Identificación:** | **CC** | **X** | **CE** | | **PA** | | **Número:** | **1.192.916.308** |
| **Nacionalidad:** | **COLOMBIANA** | | | | **Lugar de residencia:** | | | **BARRANQUILLA** |
| **Dirección de residencia:** | **CALLE 8 #27ª-10 COUNTRY CLUB VILLA** | | | | | | | |
| **Teléfono:** | | | | | **Celular:** | | | **3023101268** |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Firma de Autor 2:** | | | | | | | | |
| **Nombres y Apellidos:** | **FAISULY VARELA THERAN** | | | | | | | |
| **Documento de Identificación:** | **CC** | **X** | **CE** | | **PA** | | **Número:** | **1.143.267.440** |
| **Nacionalidad:** | **COLOMBIANA** | | | | **Lugar de residencia:** | | | **BARRANQUILLA** |
| **Dirección de residencia:** | **CALLE 108 #23A 20 PISO 2 APTO 1** | | | | | | | |
| **Teléfono:** | | | | | **Celular:** | | | **3003178651** |

| Universidad del Atlántico | **CÓDIGO:** FOR-DO-111 |
|---|---|
| | **VERSIÓN:** 0 |
| | **FECHA:** 03/06/2020 |

**FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO**

| | |
|---|---|
| **TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO** | **Revisión Bibliográfica del Posible Efecto Cancerígeno de los Colorantes Azoicos Tartrazina (E 102), Fd&C Amarillo 5; Azorrubina o Carmoisina (E-122), Fd&C Rojo No. 5; y Amarillo Ocaso FCF (E 110), Amarillo Fd&C 6 Usados en la Industria de Alimentos** |
| **AUTOR(A) (ES)** | **YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA**<br>**FAISULY VARELA THERAN** |
| **DIRECTOR (A)** | **ISRAEL BARROS PORTNOY** |
| **CO-DIRECTOR (A)** | **JAIRO VENGOECHEA PIÑERES** |
| **JURADOS** | **REINALDO SOTOMAYOR PINO**<br>**SIRCE SALAS OSPINO** |
| **TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE** | **QUÍMICO FARMACÉUTICO** |
| **PROGRAMA** | FARMACIA |
| **PREGRADO / POSTGRADO** | PREGRADO |
| **FACULTAD** | **QUÍMICA Y FARMACIA** |
| **SEDE INSTITUCIONAL** | **CIUDADELA UNIVERSITARIA** |
| **AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO** | **2024** |
| **NÚMERO DE PÁGINAS** | **125** |
| **TIPO DE ILUSTRACIONES** | **DESCRIBIR TIPO DE ILUSTRACIONES: Ilustraciones, Tablas, gráficos y diagramas.** |
| **MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)** | **NO APLICA** |
| **PREMIO O RECONOCIMIENTO** | **No Aplica** |

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL POSIBLE EFECTO CANCERÍGENO DE LOS COLORANTES AZOICOS TARTRAZINA (E 102), FD&C AMARILLO 5; AZORRUBINA O CARMOISINA (E-122), FD&C ROJO NO. 5; Y AMARILLO OCASO FCF (E 110), AMARILLO FD&C 6 USADOS EN LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS

**YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA**

**FAISULY VARELA THERAN**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PROGRAMA DE FARMACIA**

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO**

**PUERTO COLOMBIA**

**2024**

# REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL POSIBLE EFECTO CANCERÍGENO DE LOS COLORANTES AZOICOS TARTRAZINA (E 102), FD&C AMARILLO 5; AZORRUBINA O CARMOISINA (E-122), FD&C ROJO NO. 5; Y AMARILLO OCASO FCF (E 110), AMARILLO FD&C 6 USADOS EN LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS

**YEINER DAVID RODRIGUEZ PUSHAINA**

**FAISULY VARELA THERAN**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**ISRAEL BARROS PORTNOY**

**M.Sc. y Tecnología de los alimentos - Universidad de la Habana**

**JAIRO ENRIQUE VENGOECHEA PIÑERES**

**Químico Farmacéutico - Universidad del Atlántico**

**PROGRAMA DE FARMACIA**

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO**

**PUERTO COLOMBIA**

**2024**

NOTA DE ACEPTACION

_____

_____

_____

_____

DIRECTOR(A)

_____

JURADO(A)S

_____

_____

**AGRADECIMIENTOS (OPCIONAL)**

En primer lugar, agradecemos a Dios por permitirnos alcanzar este logro tan importante para nuestro desarrollo profesional. Agradecemos a nuestros padres por su apoyo incondicional y por acompañarnos en esta trayectoria, también queremos agradecer a nuestros hermanos y demás familiares que contribuyeron para que este logro fuera posible.

Agradecemos a nuestro **Equipo** 💚👩🏻‍⚕️🧑🏻🔬💪🏻 por su apoyo, quienes han sido además de compañeros, nuestros amigos, este logro también es suyo, ya que su compañía en este recorrido ha sido de gran importancia.

Damos gracias a nuestros directores por apoyarnos y guiarnos en este proceso, a nuestros evaluadores por aportar su conocimiento, dedicación y tiempo para poder llevar a cabo este proyecto fundamental para nuestra realización profesional.

Agradecemos infinitamente nuestros profesores quienes aportaron su granito de arena, a la universidad por todas las herramientas, conocimiento y momentos vividos, que aportaron no solo a nuestro desarrollo profesional sino también personal.

## 1. RESUMEN

Los aditivos alimentarios tartrazina (E 102), FD&C amarillo 5; azorrubina o carmoisina (E-122), FD&C rojo No. 5; y amarillo ocaso FCF (E 110), amarillo FD&C 6 son colorantes azoicos, usados en la industria de alimentos debido a sus propiedades de coloración, se encuentran en una gama amplia de productos, su uso generalizado ha generado preocupación sobre su posible relación con el cáncer y los mecanismos subyacentes que podrían afectar la salud humana, es por ello que el objetivo principal de esta revisión fue proporcionar información actualizada del posible efecto cancerígeno de estos colorantes alimentarios que permita evaluar la seguridad y su impacto en la salud pública. Bajo una metodología basada en la revisión bibliográfica de la literatura disponible en diferentes bases de datos que albergan artículos de investigación, de revisión e informes de seguridad alimentaria, entre otras fuentes. Los resultados de la literatura consultada demuestran alteración de los parámetros bioquímicos de la función hepática y renal, así como afectación en las estructuras de la histología de hígado, riñón, intestino y bazo; sobreexpresión de especies reactivas de oxígeno, generando estrés oxidativo; estimulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria, apoptosis y cáncer. Concluyendo que las investigaciones sugieren que los colorantes azoicos, en especial la tartrazina, a concentraciones que superan el rango de la Ingesta Diaria Admitida (IDA) establecida por la FAO/OMS generan: genotoxicidad, citotoxicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad. Considerando los hallazgos relevantes para mantener su consumo dentro del rango de la IDA y buscar como alternativa a los colorantes sintéticos, los colorantes naturales.

**Palabras Claves:** *Colorantes azoicos, industria alimentaria, toxicidad, carcinogenicidad.*

## 1.1. ABSTRACT

The food additives tartrazine (E 102), FD&C yellow 5; azorubin or carmoisine (E-122), FD&C red No. 5; and sunset yellow FCF (E 110), FD&C yellow 6 are azo dyes used in the food industry for their coloring properties. Food dyes are found in a wide range of products, and their widespread use has generated concern about their possible relationship with cancer. The main objective of this review is to provide updated information on the possible carcinogenic effect of these food dyes to assess their safety and impact on public health. Using a methodology based on a literature review of research articles, review articles, and food safety reports, among other sources, was employed. The consulted literature results indicate alterations in the biochemical parameters of hepatic and renal function, as well as changes in the histological structures of the liver, kidney, intestine, and spleen. Reactive oxygen species are overexpressed, leading to oxidative stress, and genes related to inflammatory response, apoptosis, and cancer are stimulated. Research indicates that azo dyes, particularly tartrazine, can cause genotoxicity, cytotoxicity, teratogenicity, and carcinogenicity when consumed in concentrations that exceed the Acceptable Daily Intake (ADI) established by FAO/WHO. To ensure safety, it is recommended to limit consumption within the ADI range and explore natural dyes as an alternative to synthetic ones.

**Keywords*:*** *Azo dyes, food industry, toxicity, carcinogenicity.*

# Tabla de contenido

**1. RESUMEN** ..... 6

**1.1. ABSTRACT** ..... 7

**2. GLOSARIO** ..... 6

**3. INTRODUCCIÓN** ..... 14

**4. OBJETIVOS** ..... 16

**4.1. Objetivo general** ..... 16

**4.2. Objetivos específicos** ..... 16

**5. JUSTIFICACIÓN** ..... 17

**6. MARCO CONCEPTUAL** ..... 20

**6.1. Aditivos alimentarios** ..... 20

**6.2. Color en la comida** ..... 20

**6.3. Percepción del color** ..... 21

**6.4. Química de los colorantes** ..... 21

**6.5. Colorantes azoicos** ..... 23

6.5.1. Tartrazina (E 102), FD&C Amarillo 5 ..... 24

6.5.2. Azorrubina o carmoisina (E-122), FD&C rojo No. 5 ..... 27

6.5.3. Amarillo ocaso FCF (E 110), Amarillo FD&C 6 ..... 29

**6.6. Normatividad de los colorantes azoicos** ..... 31

6.6.1. Normatividad en Colombia ..... 32

6.6.2. Normatividad Internacional ..... 33

**6.7. Efectos negativos** ..... 35

**6.8. Cáncer** ..... 35

6.8.1. Tipos de cáncer ..... 36

**7. METODOLOGÍA** ..... 39

**7.1. Buscadores de datos** ..... 39

**7.2. Criterios de selección** ..... 40

7.2.1. Ventana de observación ..... 40

7.2.2. Idioma ..... 40

7.2.3. Factor de impacto (FI) ..... 40

7.2.4. Índice H (IH) ..... 40

**7.3. Mecanismo de búsqueda** ..... 41

7.3.1. Palabras clave ..... 42

**7.4. Organización y redacción de la monografía.** ..... 43

**8. RESULTADOS** ..... 45

**9. EFECTOS TOXICOLÓGICOS Y CANCERÍGENO** ..... 51

**9.1. Reducción de los colorantes azoicos.** ..... 51

9.1.1. Interacción con proteínas ..... 57

**9.2. Biomarcadores bioquímicos y hematológicos** ..... 61

9.3. Citología e Histología ..... 67

9.4. Balance oxidación - reducción ..... 77

9.5. Inmunología ..... 80

9.6. Expresión genética ..... 84

10. IMPACTO Y CONSIDERACIONES ..... 92

10.1. Hacia los Colorantes Naturales ..... 97

**11. CONCLUSIONES** ..... 101

**12. RECOMENDACIONES** ..... 103

**13. BIBLIOGRAFÍA** ..... 104

## Listado de Tablas.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la tartrazina. ..... 25

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de la azorrubina. ..... 28

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del amarillo ocaso FCF. ..... 30

Tabla 4. límites de seguridad y de uso para los colorantes azoicos en alimentos y bebidas a nivel nacional e internacional. ..... 34

Tabla 5. Clasificación de agentes cancerígenos de acuerdo a IARC. ..... 37

Tabla 6. Palabras clave de búsqueda. ..... 42

Tabla 7. Combinaciones de búsqueda. ..... 42

Tabla 8. Resultados de búsqueda seleccionados. ..... 46

Tabla 9. Resultados que cumplieron a totalidad los criterios de selección. ..... 49

Tabla 10. Estado actual del conocimiento. ..... 50

Tabla 11. Azoreductasas bacterianas caracterizadas del tracto gastrointestinal. ..... 55

Tabla 12. Resultados de la alteración de biomarcadores del estrés oxidativo. ..... 79

Tabla 13. Resultados ingesta diaria por colorante en principales ciudades de Corea del sur. ..... 93

Tabla 14. Resultados de Ingesta diaria de colorante por estudiantes en Arabia Saudita. ..... 94

Tabla 15. Productos del mercado colombiano que contienen colorantes azoicos. ..... 95

## Listado de ilustraciones.

Ilustración 1. Fórmula estructural de la tartrazina**.** ..... 25

Ilustración 2. Fórmula estructural de la azorrubina. ..... 27

Ilustración 3. Formula estructural del amarillo ocaso FCF. ..... 29

Ilustración 4. Reducción enzimática del colorante azoico amaranto por una enzima azoreductasa. ..... 54

Ilustración 5. Función de biomarcadores hepáticos AST y ALT. ..... 61

Ilustración 6. Metabolismo de biomarcadores de la función renal. ..... 64

Ilustración 7. Principales procesos enzimáticos oxidativos. ..... 78

Ilustración 8. Mecanismo de la respuesta inflamatoria con relación al cáncer. ..... 81

Ilustración 9. Dinámica mitocondrial (fisión y fusión). ..... 84

Ilustración 10. Representación esquemática de la espermatogénesis en el ratón. ..... 86

Ilustración 11. Vías de iniciación de la apoptosis. ..... 89

## Listado de Gráficas.

Gráfica 1. Diagrama de aplicación de la metodología. ..... 44

Gráfica 2. Representación gráfica de barras resultados de búsqueda por combinación y base de datos. ... 45

Gráfica 3. Representación gráfica de Factor de impacto por revista. ..... 47

Gráfica 4. Representación gráfica de Índice H por autores principales. ..... 48

Gráfica 5. Diferencias cuantitativas entre géneros intestinales humanos y murinos. ..... 56

Gráfica 6. Modelo del cono entrópico. ..... 58

## 2. GLOSARIO

**Aditivos:** son sustancias de origen natural o sintético que se añaden intencionalmente a los alimentos con el propósito de mejorar su calidad, aspecto, sabor, textura, estabilidad o conservación. (13, 17, 19, 22)

**Aeróbicas:** en cuanto a condiciones se refiere a un estado en el cual un cuerpo utiliza o requiere oxígeno para producir energía o mantenerse durante un periodo de tiempo prolongado. (83)

**Alimento:** es cualquier sustancia que, debido a sus propiedades químicas y características organolépticas, puede ser consumida como parte de una dieta para mitigar el hambre, satisfacer el apetito y proporcionar los nutrientes esenciales requeridos para mantener la salud del organismo. (17)

**Aminas aromáticas:** son compuestos orgánicos que consisten en un grupo –NH-, –NH2 o nitrógeno unido a un hidrocarburo aromático que típicamente presenta uno o varios anillos de benceno en su estructura. (84)

**Anaeróbicas:** se refieren a un ambiente sin oxígeno o con niveles de oxígeno muy bajos. En tales condiciones, los organismos que dependen del oxígeno para su metabolismo no pueden sobrevivir, y las reacciones químicas que se llevan a cabo en las células se adaptan para funcionar en ausencia de oxígeno. (83)

**Apoptosis:** es un mecanismo de muerte celular en el que una secuencia de eventos moleculares dentro de la célula culmina en su fallecimiento. (83)

**Azoreducción:** se refiere a un proceso que hace parte del metabolismo de colorantes azoicos en el cuerpo humano, en el cual se reduce el grupo azo (-N=N-) presente en la molécula del

colorante a un grupo amino (-NH2) y es esencial para la degradación de los colorantes azoicos. (28)

**Biomarcador:** es una molécula biológica detectable en la sangre, fluidos corporales o tejidos, cuya presencia indica la presencia de un proceso fisiológico normal o anormal, una condición médica o una enfermedad. (83)

**Cáncer:** el cáncer es una enfermedad en la cual las células anormales crecen y se dividen sin control en el cuerpo, pudiendo invadir y dañar tejidos y órganos cercanos. (4)

**Cancerígeno/Carcinógeno:** es una sustancia o agente químico, físico o biológico que tiene el potencial de causar cáncer en los seres vivos expuestos a ella, dañando el ADN de las células, provocar cambios en su estructura o función que pueden llevar al desarrollo de células cancerosas o provocando inflamación crónica. (83, 85)

**Célula:** es la unidad básica de la vida y la estructura más pequeña y funcional de un organismo. (83)

**Células anormales:** son aquellas que presentan cambios en su estructura, función o comportamiento, en comparación con las células normales del mismo tipo en el cuerpo humano. (83)

**Citotoxicidad:** se refiere a la capacidad de una sustancia o célula para causar la muerte o daño en las células del organismo. (83)

**Cofactor:** se refiere a una molécula de tamaño reducido indispensable para el funcionamiento de una enzima. (86)

**Colorante:** es una sustancia química de origen natural o sintético que se utiliza para agregar color a una variedad de productos, incluyendo alimentos, medicamentos, cosméticos, textiles y otros productos fabricados. (6, 19)

**Colorante alimentario:** son sustancias químicas que se utilizan para agregar color a los alimentos y bebidas. (6, 22)

**Colorante azoico:** es un tipo de colorante sintético que contiene el grupo azo (-N=N-) en su estructura molecular, altamente usados en varias industrias para dar color a diversos productos. (21)

**Colorante natural:** son sustancias pigmentadas obtenidas mediante extracción de recursos naturales o derivadas de diversas sustancias presentes en la naturaleza, incluyendo pigmentos de origen animal, vegetal o mineral. (20)

**Colorante sintético:** se refiere a los colorantes que han sido creados artificialmente mediante la combinación de diferentes elementos o sustancias, en química se refiere a toda sustancia que ha sido fabricada a partir de compuestos químicos artificiales o modificados. (87)

**Cromatolisis:** se refiere al proceso de desintegración de material cromatófilo en el citoplasma de una célula, particularmente en células nerviosas. (88)

**Daño celular: s**e refiere a la alteración o lesión que afecta a una célula, resultando en cambios en su funcionamiento normal o incluso en su muerte. (89)

**Daño estructural:** se trata de la alteración en la integridad física de los tejidos u órganos, lo cual puede ocurrir como consecuencia de lesiones, enfermedades o procesos degenerativos. (89)

**Deformidad morfológica:** consiste en cambios anormales en la forma o estructura de un organismo, órgano o tejido. Estas alteraciones pueden ser congénitas o adquiridas, y pueden afectar tanto la apariencia externa como la anatomía interna del individuo. (89)

**Degeneración celular:** se refiere al proceso por el cual las células experimentan cambios progresivos que resultan en una disminución de su funcionalidad y en alteraciones en su estructura. (89)

**Degradación:** se refiere a un proceso de descomposición o deterioro. (88)

**Enzima:** es una proteína que aumenta la velocidad de las reacciones químicas en el organismo. (83)

**Estrés oxidativo:** es una condición que surge cuando hay un exceso de moléculas inestables conocidas como radicales libres en el cuerpo, y no hay antioxidantes suficientes para neutralizarlos. Esto puede provocar daños en las células y tejidos. (83)

**Etiquetado**: Los alimentos y bebidas que contienen colorantes azoicos deben estar debidamente etiquetados para informar a los consumidores sobre su presencia. Esto permite que las personas con alergias o sensibilidades a ciertos colorantes puedan identificar y evitar su consumo. (31)

**Gen:** es una secuencia específica de ADN que contiene información hereditaria y codifica la producción de una proteína específica u otro tipo de molécula funcional. (83)

**Genotoxicidad:** se refiere a la capacidad de ciertas sustancias o agentes físicos, como los productos químicos, las radiaciones ionizantes o las radiaciones ultravioleta, para dañar o alterar el material genético (ADN) de una célula. (90)

**Homeostasis:** es el estado en el cual todos los sistemas del cuerpo están en equilibrio, garantizando su supervivencia y funcionamiento óptimo. También conocido como equilibrio homeostático y homeostasia. (83)

**Límites máximos de uso:** Existen límites establecidos para cada colorante azoico específico, que determina la cantidad máxima permitida en alimentos y bebidas. Estos límites se establecen para garantizar la seguridad del consumidor y prevenir posibles efectos adversos para la salud. (31)

**Meiosis:** es un tipo específico de división celular en la cual cada célula hija recibe la mitad de la cantidad de ADN presente en la célula madre. En mamíferos, la meiosis ocurre durante la formación de óvulos y espermatozoides. (83)

**Microbiota/microbioma:** se refiere a la flora microscopica que habita dentro de un organismo. (86)

**Mutagénico:** se refiere a aquello que tiene la capacidad de producir cambios en el material genético de un organismo, lo que puede llevar a cambios en su ADN. (83)

**Necrosis:** se refiere a la destrucción de tejidos vivos. (83)

**Picnosis:** se refiere a la compactación irreversible de la cromatina en el núcleo de una célula que experimenta necrosis o apoptosis. (88)

**Teratogenicidad:** se refiere a la habilidad de una sustancia o agente para inducir deformaciones o anomalías en un embrión o feto durante su desarrollo. (88)

**Toxicidad:** se refiere a la capacidad de una sustancia o agente químico para causar daño o efectos negativos en un organismo vivo. (83)

**Tumor:** es un crecimiento anormal de células en el cuerpo que se producen cuando las células se dividen y se multiplican sin control. (83)

**Abreviaturas**

**ADN**: ácido desoxirribonucleico

**ADNss**: ADN de cadena sencilla

**ALT**: alanina aminotransferasa

**AO**: amarillo ocaso FCF

**ARN**: ácido ribonucleico

**ARNm**: ARN mensajero

**AST**: aspartato aminotransferasa

**AZ**: azorrubina o carmoisina

**Bcl-2**: B cell Lymphoma

**Bcl-x:** B-cell lymphoma-extra.

**BLG**: beta-lactoglobulina bovina

**BSA**: albúmina sérica bovina

**CASP-3/9**: Caspasa 3/9

**CAT**: catalasa

**DMBA**: 7, 12-dimetilbenzantraceno

**DMC1**: dosage suppressor of mck1 homolog

**FAD**: Flavín adenín dinucleótido

**FMN**: Flavín mononucleótido

**GPx**: glutatión peroxidasa

**GSH**: glutatión reducido

**GSH-Px**: Actividad de glutation peroxidasa

**Hb**: hemoglobina

**IDA**: Ingesta Diaria Admitida

**IFNγ**: Interferón gamma

**IL6/8/10**: interleuquina 6/8/10

**LDH**: Lactato deshidrogenasa

**LH**; Hormona Luteinizante

**LPO**: peroxidación lipídica

**MDA**: Malodialdéhido

**NADH**: Nicotinamida adenina dinucleótido

**NADPH**: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

**NFκB**: factor nuclear κB

**NO**: Óxido nítrico

**PCV**: volumen de células "packed"

**RBC**: Recuento de glóbulos rojos

**RONS**: especies reactivas de oxígeno y nitrógeno

**ROS:** especies reactivas de oxígeno

**SOD**: superóxido dismutasa

**STRA8**: stimulated by retinoic acid gene 8

**TAZ**: tartrazina

**TES**: Testosterona sérica

**TNFα**: factor de necrosis tumoral alfa

**TP53**: Proteína tumoral 53

**γ-GTP**: gamma glutamil transferasa

## 3. INTRODUCCIÓN

Los colorantes azoicos se caracterizan por tener uno o más enlaces azo -N=N- con más de 2000 variedades de colorantes azoicos, representando más del 50% de la producción total de colorantes. Los colorantes azoicos son utilizados en industrias como la de alimentos, farmacéutica, cosmética, textil, entre otras industrias. (1) Los colorantes azoicos son de gran importancia en la industria alimentaria, debido a su capacidad de dar una apariencia atractiva a los alimentos procesados para los consumidores, además de tener una alta estabilidad frente a distintos factores de procesamiento y medioambientales (2)

En términos generales, la molécula intacta de los colorantes azoicos no se considera tóxica para el ser humano, pero al ser ingeridos, se degradan por medio de enzimas como las azoreductasas u otros medios de reducción, produciendo sustancias consideradas en algunos casos mutagénicas y genotóxicas. (2) Una gran variedad de microorganismos tiene la capacidad de decolorar colorantes azoicos, entre ellos se encuentran las bacterias, principalmente las intestinales, que puede degradarlos en condiciones aeróbica como anaeróbica, por medio de la escisión de los enlaces azo. (3) pueden ser reducidos por bacterias intestinales los colorantes azoicos solubles e insolubles en agua. En el tracto gastrointestinal humano existe un microbiota diverso que comprende miles de especies. (2)

Dentro de los colorantes azoicos, la tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF son unos de los más utilizados en la industria de alimentos en una amplia gama de productos. Estos colorantes, con sus vibrantes tonos amarillos, rojos y dorados, respectivamente, han sido fundamentales en la creación de productos alimentarios visualmente atractivos. Sin embargo, su uso ha suscitado preocupaciones en torno a posibles efectos negativos en la salud humana, incluyendo la formación de aminas aromáticas consideradas carcinogénicas (2).

En la actualidad la información disponible sobre la seguridad del uso prolongado de los colorantes azoicos, su efecto combinado y su mutabilidad dentro del organismo es limitada y controversial. Teniendo en cuenta que la respuesta individual no solo varía de acuerdo a la dosis, la edad, el sexo, el estado nutricional y factores genéticos, sino también conforme a la exposición prolongada a estos colorantes (4, 5), es por ello que se efectúa una revisión bibliográfica del posible efecto cancerígeno de los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF, considerando sus propiedades fisicoquímicas, regulación nacionales e internacionales actuales, evidencia disponible de riesgos que representan para la salud humana desde un punto de vista toxicológico y carcinogénico. (1, 2, 6)

# 4. OBJETIVOS

## 4.1. Objetivo general

- Revisar la evidencia disponible del efecto cancerígeno de los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina y amarillo ocaso FCF usados en alimentos por medio de una búsqueda bibliográfica en la literatura para proporcionar información relevante a futuras investigaciones.

## 4.2. Objetivos específicos

- Analizar la información científica relevante sobre el efecto cancerígeno de los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina y amarillo ocaso FCF utilizados en alimentos a través de la síntesis de la evidencia disponible para conocer su causalidad.

- Considerar alternativas a los colorantes azoicos que cumplan con los estándares de seguridad alimentaria para su aplicación en alimentos y aporten beneficios a la salud.

- Reportar los resultados relevantes de la investigación a través del informe final para proporcionar información actualizada relacionada al efecto cancerígeno de los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina y amarillo ocaso FCF usados en alimentos.

## 5. JUSTIFICACIÓN

Los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF se pueden encontrar en una gama amplia de productos de consumo desde la industria alimentaria, farmacéutica, cosmética hasta la industria textil. se utilizan en la fabricación de productos alimentarios, ya que poseen características físico químicas que les permiten ser resistentes a los tratamientos térmicos, pH extremos, y condiciones medioambientales como la luz, entre otros (7, 8, 9); asimismo, al ser obtenidos por medio de síntesis química a partir del petróleo, son rentables para la industria ya que se obtienen a un bajo costo, en comparación a los colorantes naturales, que además de ser más costosos no presentan las mismas condiciones de estabilidad que los colorantes azoicos, dado que estos conservan sus propiedades de coloración, por ende son usados para mejorar la apariencia visual de los alimentos, realzando la coloración natural o simplemente para dar una tonalidad que sea apetecible a la vista y hacerlos más atractivos para el consumidor sin generar o aportar un valor nutricional al consumidor (1,2), debido a su uso generalizado, existe una preocupación creciente acerca de su potencial impacto en la salud humana. (6)

De acuerdo a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por su siglas en inglés), se ha reportado que estos colorantes azoicos generan efectos secundarios como trastornos del comportamiento, hiperactividad, dificultades de aprendizaje y alergias en niños (1, 2); en las personas que sufren de asma o son sensibles al ácido acetilsalicílico, presentan intolerancia al consumir productos que contienen estos colorantes (6); de igual forma, estudios de investigación realizados en las diferentes áreas donde son utilizados los colorantes azoicos, han vinculado el uso y consumo de estos con el desarrollo patologías mutagénicas y/o cancerígenas, (10) al encontrar que estos

colorantes pueden ser biotransformados por enzimas hepáticas conocidas como azoreductasas y en la microbiota intestinal por bacterias, así como también pueden ser reducidos por otros microorganismos en diversas condiciones, produciendo compuestos tóxicos como aminas aromáticas, ácido sulfanílico y sus derivados, los cuales pueden provocar citotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad (6, 5), activando o bloqueando los mecanismos de reparación y la apoptosis celular lo que puede permitir la reproducción de células anormales o dañadas. (11)

El uso excesivo o abuso de estos colorantes por parte los consumidores y la superación de los límites legales de aditivos alimentarios que pueden añadirse a los alimentos según los niveles de Ingesta Diaria Admisible (IDA) (5, 10) podría atribuirse a esta problemática, debido a que se puede apreciar que en una variedad de productos alimentarios presenta una coloración que resalta muy por encima del color natural al que hace referencia el producto, aunque las entidades regulatorias de alimentos han fijado la Dosis Máxima en productos e Ingesta Diaria Admitida (IDA) para los consumidores, se podría  inferir que la IDA es superada, (12) debido a que están ampliamente distribuidos en variedad de productos de consumo diario, con la posibilidad de tener un impacto considerable en la salud de la población, ya que esto aumentaría los riesgos de desencadenar la aparición de cáncer, y teniendo en cuenta las limitaciones en investigación al respecto, se estaría pasando por alto una posible problemática de salud pública a nivel mundial. (13)

De acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS) y el Instituto Nacional del cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) quienes reportan un aumento significativo de cáncer en los últimos años en comparación a décadas anteriores, sus datos estadísticos indican que a nivel mundial para el 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones (4, 14);  según los datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en América, el cáncer es una de las

principales causas de muertes. Con una cifra de 1,4 millones de muertes, y un número de casos de cáncer estimado de 4 millones en el 2020 e indican una proyección de hasta 6 millones de casos para el 2040 (15); en este mismo sentido, el Ministerio de Salud y Prosperidad Social informa que el cáncer en Colombia tiene una incidencia estimada de 182 por 100.000 habitantes y una mortalidad cercana a 84 por 100.000 habitantes (16). Se podría contemplar una posible relación entre el consumo de productos que contienen estos colorantes y el aumento de los casos de cáncer reportados, cabe resaltar que la aparición del cáncer obedece a múltiples factores.

Una revisión bibliográfica sobre este tema permitiría conocer los datos disponibles sobre los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF y sus efectos en el organismo con relación al cáncer a causa de su consumo o exposición a largo plazo, teniendo en cuenta que la OPS estima que para el 2040 se tendrá un incremento mayor del 100% de casos de cáncer, haciendo una correlación entre el consumo masivo de productos que contienen colorantes azoicos se debe dar importancia a la investigación del posible efecto cancerígeno que generan estas sustancias para su determinación, establecimiento o descarte del potencial efecto, que permitan generar nuevas estrategias de concientización y regulaciones en cuanto a dosis máximas permitidas o prohibición de su uso en los productos alimentarios, con el fin de reducir la tasa de morbilidad y mortalidad a causa del cáncer, esta revisión podría abrir camino a otros estudios permitiendo la identificación de los factores que contribuyen al uso de estos colorantes, proporcionando información importante sobre los efectos negativos, análisis de las regulaciones actuales y los límites de seguridad en su uso que no comprometan la salud de los consumidores.

# 6. MARCO CONCEPTUAL

## 6.1. Aditivos alimentarios

De acuerdo al Decreto 2106 de 1983 “se define como aditivo alimentario a toda sustancia o mezcla de sustancias, dotadas o no de valor nutritivo, agregada intencionalmente en la mínima cantidad necesaria a los alimentos con el fin de impedir alteraciones, mantener, conferir o intensificar su aroma, color o sabor, modificar o mantener su estado físico general o ejercer cualquier función necesaria para una buena tecnología de fabricación del alimento”.

Estos aditivos alimentarios se clasifican de acuerdo a su función, tales como: acentuadores de sabor, acidulantes, antioxidantes, antiaglomerantes, antiaglutinantes, aromatizantes, colorantes, entre otros. Los aditivos alimentarios pueden ser de origen natural o sintético. (17)

Algunos aditivos son perjudiciales, otros inofensivos y otros pueden ser beneficiosos. De acuerdo al Comité de Protección de Alimentos de la Academia Nacional de Ciencias, que evalúa la seguridad de los aditivos en Estados Unidos, deben cumplir algunos de los siguientes propósitos o funciones: mejorar el valor nutricional; mejorar la calidad de los alimentos o la aceptabilidad del consumidor; mejorar las características de conservación; hacer que los alimentos sean más fácilmente accesibles; y facilitar su preparación. Aunque a nivel mundial los aditivos poseen una aceptación universal, hay desacuerdos en cuanto a que es exactamente y que no es un aditivo alimentario. (13)

## 6.2. Color en la comida

El color es una propiedad sensorial de los alimentos apreciada mediante el sentido de la vista. Se considera como un factor psicológico de aceptación y un criterio para la elección de los alimentos; por medio de esta, se puede distinguir el grado de maduración e idoneidad de los productos de origen natural, aunque esta correlación color-calidad no resulta válida en todas las

ocasiones, debido al uso, o quizá abuso, de aditivos colorantes que puede alterar esta apreciación. (17, 18, 19)

### 6.3. Percepción del color

La percepción del color es un fenómeno complejo que ha sido objeto de estudio en diversas disciplinas, como la psicología, la neurociencia y la física. La percepción del color es el resultado de una interacción compleja entre los estímulos visuales, los receptores en nuestros ojos y el procesamiento en el cerebro. A medida que la luz se refleja en los objetos, nuestros ojos captan diferentes longitudes de onda y las interpretan como diferentes colores. Esta interpretación subjetiva del color puede variar de una persona a otra, y factores como la edad, la salud visual y las diferencias individuales pueden influir en cómo percibimos y experimentamos los colores. Además, el color desempeña un papel importante en nuestras vidas y en nuestra cultura. Los colores se utilizan para comunicar información, transmitir emociones y crear estímulos visuales atractivos. (20)

### 6.4. Química de los colorantes

Para que una sustancia pueda considerarse colorante debe poseer la capacidad de transferirse al medio en el que se aplica, generalmente para colorear sustancias que serán sometidas a altas temperaturas en su proceso de fabricación y elaboración se usan colorantes de tipo óxidos inorgánicos y sales, la cuales retienen el color bajo los procesos de elaboración. Para la coloración de fibras, productos alimenticios, preparados farmacéuticos y cosméticos se emplean generalmente colorantes de tipo orgánicos. (20)

Cada uno de los colorantes poseen nomenclaturas internacionales para ser identificados; por ejemplo, el Colour Index (CI) es un catálogo de varios volúmenes editado por la Sociedad de Tintoreros y Coloristas de Inglaterra y la Asociación Americana de Químicos Textiles y

Coloristas, el cual es aceptado internacionalmente por los fabricantes y usuarios de los colorantes, cada sustancia cromogénica (colorante) posee un nombre y un número, el nombre es asignado de acuerdo a su clase o modo de aplicación, indica el tono y un numero secuencial relacionado al croma, por ejemplo, para la Tartrazina según el Colour Index es Acid Yellow 23, indicando que es colorante acido, amarillo de tonalidad 23; este catálogo presenta un número de cinco dígitos para cada colorante, el cual informa sobre la constitución química del cromóforo principal, para el ejemplo de Tartrazina es CI 19140. (20)

En el caso de los nombres comerciales casi siempre obvian la constitución química de los cromóforos principales en cada colorante, también existe el CAS registry number en el sistema de identificación internacional que es el número de registro en el Chemical Abstract; y otros sistemas de identificación internacional para los colorantes usados para los alimentos, drogas y cosméticos como la clasificación de la Comunidad Económica Europea y de la FDA (Foods and Drugs Administration) de los Estados Unidos. (20)

La química de los colorantes es un campo de estudio que se enfoca en la síntesis, estructura y propiedades de los compuestos químicos utilizados para agregar color a diversas sustancias, como textiles, cosméticos, plásticos y alimentos, existen diferentes tipos de colorantes, que se clasifican según su origen y composición química. Algunos colorantes son naturales y se extraen de fuentes vegetales, animales o minerales. Estos incluyen pigmentos como la clorofila de las plantas, el carotenoide de las zanahorias o el carmín derivado de los insectos. Otros colorantes son sintéticos y se obtienen mediante reacciones químicas en el laboratorio. Estos pueden ser compuestos orgánicos complejos, como los colorantes azoicos, o compuestos inorgánicos, como los pigmentos de óxido de hierro. (20, 21, 22) La estructura química de un colorante determina sus propiedades de color, los colorantes orgánicos suelen tener estructuras altamente conjugadas,

lo que les confiere la capacidad de absorber luz en el rango visible y producir colores intensos. Además, la presencia de grupos funcionales en la molécula del colorante puede influir en el tono y la solubilidad en diferentes medios. (20)

La estabilidad de los colorantes es fundamental, ya que los alimentos están sujetos a condiciones de procesamiento, almacenamiento y exposición a la luz, calor y oxidación. Los colorantes deben ser resistentes a estos factores para mantener su intensidad y tonalidad a lo largo de la vida útil del producto, además, la compatibilidad con los alimentos implica que los colorantes no deben interactuar negativamente con otros ingredientes, como ácidos, bases, enzimas o antioxidantes presentes en la formulación de alimentos. Esto garantiza que los colorantes no afectan la calidad, el sabor o la seguridad de los alimentos. Básicamente la química de los colorantes se centra en la síntesis, estructura y propiedades de los compuestos químicos utilizados para agregar color a diversas sustancias. (20)

### 6.5. Colorantes azoicos

Los colorantes azoicos son la clase más importante de colorantes usados a nivel mundial, se representan con la fórmula Ar-N=N-R, donde Ar es un derivado aromático y R que puede ser un derivado aromático u otro grupo capaz de conjugar con el principal grupo característico -N=N- conocido como grupo "azo" o "azoico"; son utilizados principalmente como colorantes alimentarios debido a sus aplicaciones, por ser solubles en agua, por su alta resistencia a la luz, a los cambios de pH, rentabilidad y capacidad de dar color. Pese a esto, genera preocupación por su uso en la industria textil, alimentaria e inclusive en juguetes, debido a la posible formación de aminas aromáticas cancerígenas. Teniendo en cuenta las propiedades físicas, biofísicas, bioquímicas y farmacéuticas, de estos colorantes, además del impacto biológico y médico, se debe investigar más a detalle sus efectos en la afectación de la salud. (1, 2, 6, 7, 8, 9)

La síntesis de colorantes azoicos implica la reacción entre un compuesto llamado diazocomponente y un compuesto aromático llamado acoplamiento. La diazocopia se forma a partir de la reacción de una amina primaria con ácido nitroso en condiciones ácidas. El acoplamiento, por otro lado, es un compuesto aromático que contiene grupos funcionales adecuados para reaccionar con la diazocopia. La reacción de acoplamiento ocurre en condiciones básicas, y el producto resultante es un colorante azoico. (20)

La síntesis de colorantes azoicos en la industria alimentaria se realiza bajo condiciones controladas de temperatura y pH para garantizar que se produzca el color deseado y se evite cualquier reacción no deseada. Una vez que se ha producido el colorante azoico, se somete a pruebas para garantizar su calidad y seguridad antes de su uso en los alimentos y bebidas. (20)

En la industria alimentaria, los colorantes azoicos se utilizan comúnmente para colorear alimentos como caramelos, bebidas, dulces, productos horneados, helados y más. Dentro de los colorantes azoicos más utilizados en la industria alimentaria a nivel nacional e internacional, se detallan a continuación las características generales, físicas y químicas de los tres seleccionados para esta investigación: tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF.

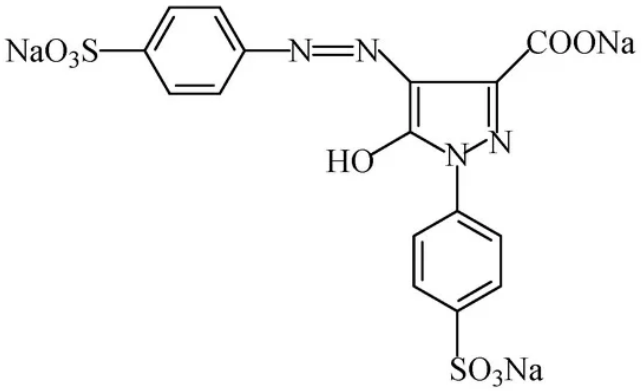
### 6.5.1. Tartrazina (E 102), FD&C Amarillo 5

La tartrazina es un colorante azoico, descubierto en 1884. Se usa ampliamente en productos alimenticios, farmacéuticos y cosméticos. En los alimentos se puede encontrar presente en refrescos, jugos, gelatinas, dulces, pasteles, cereales, entre otros productos. (6)

La síntesis de la tartrazina se realiza por condensación del ácido fenilhidrazina-p-sulfónico con el éster dietílico oxalacético que se une con el ácido sulfanílico diazotizado. El éster producto se hidroliza con hidróxido sódico. La tartrazina también se puede sintetizar al condensar dos moles

de ácido fenilhidrazina-p-sulfónico con un mol de ácido dihidroxitartárico formando 3- carboxi-5-hidroxi-1-(4'-sulfonatofenil)-4-(4'-sulfonatofenilazo)-H-pirazol-3-carboxilato. (7)

Ilustración 1. Fórmula estructural de la tartrazina**.**




**Fuente:** tomado de Silva M et al. (2022). (6)

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de la tartrazina.

| **Propiedades Fisicoquímicas** | |
|---|---|
| **Nombre químico** | 3-carboxi-5-hidroxi-1-(4'- sulfonatofenil)-4-(4'-sulfonatofenilazo)-H-pirazol-3- carboxilato |
| **Colour Índex** | C.I. No. 19140 |
| **Número CAS** | 1934-21-0 |
| **Fórmula molecular** | $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ |
| **Aspecto** | color naranja |
| **Solubilidad** | a 25°C: |

| | |
|---|---|
| | en agua - 20,0 g/100 mL<br><br>en glicerol - 18 g/100 mL<br><br>en propilenglicol - 7,0 g/100 mL<br><br>en etanol es de 0,8 mg/ml<br><br>en éter monometílico de etilenglicol - 20 mg/mL |
| **pH** | 6,8 a 22 °C |
| **Peso molecular** | 534,36 g/mol |
| **Estabilidad térmica** | >300°C |

**Fuente:** Elaboración propia. (7, 28)

Otros nombres:

Tartrazina, Amarillo 5 FD&C, Amarillo Ácido 23, Amarillo Alimentario 4, FD & C Yellow 5, Acid Yellow 23, Food Yellow 4. (23)

altas concentraciones de Tartrazina en los alimentos pueden ser perjudicial, incluso en una población en específico a pequeñas concentraciones puede generar complicaciones de salud, como es el caso de los niños en los que genera hiperactividad al ser combinada con benzoato de sodio, un conservante comúnmente usado en alimentos. (6, 18, 19, 22)

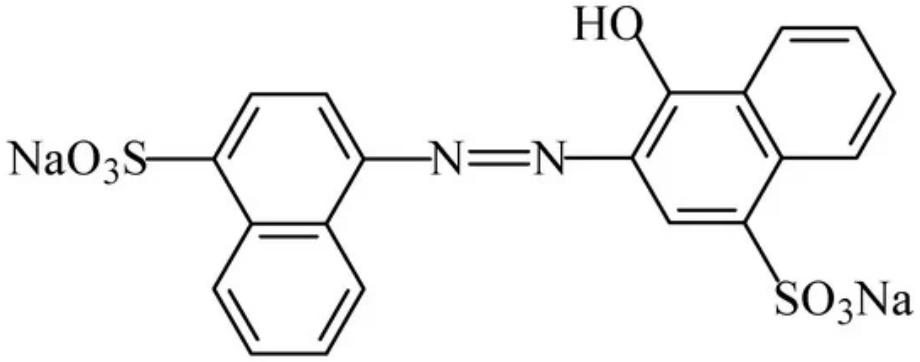
La absorción de tartrazina en el cuerpo humano es tan baja como el 5% y el resto de la fracción pasa sin digerir ni absorberse a través de la orina a través del riñón. (18)

### 6.5.2. Azorrubina o carmoisina (E-122), FD&C rojo No. 5

El colorante azoico azorrubina, también conocido como carmoisina, es un aditivo alimentario utilizado para agregar un color rojo intenso a los alimentos. Es ampliamente utilizado en la industria alimentaria en la fabricación de dulces, bebidas, postres, productos de panadería, helados y otros alimentos. (6,23)

La azorrubina es un colorante sintético que se produce mediante la síntesis de productos químicos derivados del petróleo. En términos de seguridad alimentaria, la Azorrubina ha sido evaluada por varias organizaciones, incluyendo la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), estableciendo sus límites de uso. (24)

Ilustración 2. Fórmula estructural de la azorrubina.




**Fuente**: tomado de Silva M et al. (2022). (6)

El colorante azoico sintético, químicamente, está compuesto por un grupo azo (-N=N-) unido a dos grupos naftaleno sustituidos, que le dan su característico color rojo anaranjado. Presenta una estructura plana. En su forma ionizada, la azorrubina presenta un grupo carboxilo (-COO-) en el

extremo de uno de los grupos naftaleno, lo que le confiere una carga negativa. Esta forma es la que se encuentra en la mayoría de los alimentos y bebidas que contienen azorrubina. (6, 8)

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de la azorrubina.

| **Propiedades Fisicoquímicas** | |
|---|---|
| **Nombre químico** | 4-hidroxi-3-(4-sulfonato-1-naftilazo) naftaleno-1-sulfonato disódico |
| **Colour Índex** | C.I. No.14.720 |
| **Numero CAS** | 3567-69-9 |
| **Formula molecular** | $C_{20}H_{12}N_2Na_2O_7S_2$ |
| **Aspecto** | polvo rojo |
| **Solubilidad** | insoluble en agua.<br>soluble en etanol y propilenglicol. |
| **Ph** | 7,14 a 24°C |
| **Peso molecular** | 502,44 g/mol |
| **Estabilidad térmica** | >300°C |

**Fuente:** Elaboración propia. (8, 30)

Otros nombres:

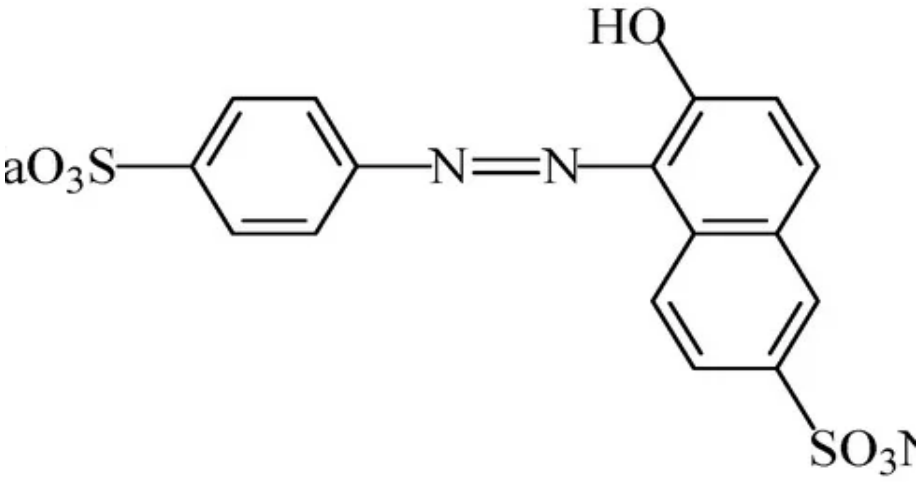
Azorrubina, carmoisina, Colorante de Fresa, Rojo 5, Food Red 3, Acid Red 14, Azo Rubin Coloring Dye, D&C Red 10. (23)

### 6.5.3. Amarillo ocaso FCF (E 110), Amarillo FD&C 6

El colorante amarillo ocaso FCF es un aditivo alimentario comúnmente utilizado en la industria alimentaria color naranja derivado del petróleo que da un color amarillo anaranjado a los productos alimenticios, es un polvo o gránulo de color rojo anaranjado. Se encuentra en una variedad de productos, como cereales, productos horneados, postres, bebidas y alimentos procesados como carnes y salsas. (6,23)

Se ha demostrado que este colorante puede causar reacciones alérgicas en algunas personas (22), daños en el ADN y aumento de tumores en animales, y retraso del crecimiento y pérdida grave de peso en animales (6) y ha sido prohibido en algunos países como Noruega, Finlandia y Suecia debido a preocupaciones de seguridad (19,23). Este puede ser sintetizado diazotizando el ácido 4-aminobencenosulfónico mediante ácido clorhídrico y nitrito sódico o ácido sulfúrico y nitrito sódico. (26)

Ilustración 3. Formula estructural del amarillo ocaso FCF.




**Fuente:** tomado de Silva M et al. (2022). (6)

El amarillo ocaso FCF es un compuesto orgánico azoico, lo que significa que contiene un grupo azo (-N=N-) que une dos grupos aromáticos. En particular, el amarillo ocaso FCF se compone de un anillo bencénico con un grupo amino (-NH2) y un grupo sulfónico (-SO3H) en posiciones específicas. Este anillo se une a otro anillo bencénico a través de un grupo azo (-N=N-). (27)

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del amarillo ocaso FCF.

| **Propiedades Fisicoquímicas** | |
|---|---|
| **Nombre químico** | 2-hidroxi-1-(4-sulfonatofenilazo) naftaleno-6-sulfonato disódico |
| **Colour Índex** | C.I. No. 15-985 |
| **Número CAS** | 2783-94-0 |
| **Fórmula molecular** | $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$ |
| **Aspecto** | Polvo amarillo-anaranjado |
| **Solubilidad** | a 25 °C:<br>En agua - 19,0 g/100 mL<br>en glicerol - 20,0 g/100 Ml<br>en propilenglicol - 2,2 g/100 mL |
| **pH** | 6,28 a 24ºC |
| **Peso molecular** | 452,37 g/mol |

| | |
|---|---|
| **Estabilidad térmica** | >330°C |

**Fuente:** Elaboración propia. (9, 26)

Otros nombres:

Amarillo 6, Amarillo Anaranjado S, Amarillo Crepúsculo, Amarillo Naranja RGL, Amarillo Ácido 17, Lissamine Fast Yellow 2G, Food Yellow 3, Sunset Yellow Coloring Dye, Yellow Food 5. (23)

### 6.6. Normatividad de los colorantes azoicos

En el año 1956 se creó un comité conjunto de expertos en aditivos alimentarios (JECFA), el cual es administrado conjuntamente por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), que desde la fecha han realizado un examen exhaustivo de 1.500 sustancias, donde se incluyen los colorantes alimentarios, estableciendo las normas para la evaluación de la seguridad a nivel mundial. Además, el Programa Internacional sobre Seguridad Química de la OMS evalúa el impacto en la salud de las sustancias químicas presentes en los alimentos. (13)

La Unión Europea y los Estados Unidos siguen un enfoque basado en el riesgo para la gestión y control de los colorantes alimentarios, sin embargo en cuanto a los colorantes aprobados por las entidades regulatorias en cada territorio hay una discordancia debido a que algunos colorantes aprobados por la FDA no se encuentran aprobados por la Unión Europea, lo que genera preocupación en salud pública sobre la evaluación del riesgo y la regulación en términos de seguridad alimentaria, además de ser un impedimento al comercio entre la Unión Europea y los

Estados Unidos ya que cada uno se debe ajustar a las distintas regulación del otro, de lo contrario se puede considerar que los productos son adulterados o mal etiquetados. (13)

De los tres colorantes azoicos seleccionados, la tartrazina y amarillo ocaso FCF están autorizados en la Unión Europea y Estados Unidos, mientras que la azorrubina o carmoisina está aprobada en la Unión Europea y prohibida en Estados Unidos (23)

### 6.6.1. Normatividad en Colombia

En Colombia, la normatividad vigente en relación al uso de colorantes azoicos en la fabricación y elaboración de productos alimentarios se encuentra regulada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), entidad encargada de garantizar la seguridad y calidad de los alimentos en el país. A continuación, se presentan las principales normas y regulaciones que abordan este tema:

**Resolución 13402 de 1985:** Mediante esta resolución, se realizan adiciones a la Resolución No. 10593 del 16 de julio de 1985, la cual regula la utilización de colorantes en alimentos destinados al consumo humano. (29)

**Resolución 10593 de 1985:** Esta resolución establece las pautas y regulaciones que rigen la utilización de colorantes en alimentos destinados al consumo humano. (30)

Estas son algunas de las normas más relevantes que regulan el uso de colorantes entre ellos los azoicos en la fabricación y elaboración de productos alimentarios en Colombia. Los colorantes azoicos, como el amarillo ocaso FCF, tartrazina, azorubina o carmonisina y otros, están sujetos a regulaciones y límites de seguridad en muchos países, incluyendo Colombia. Los colorantes azoicos utilizados en alimentos y bebidas en Colombia deben cumplir con algunos requisitos

como el establecimiento de límites máximos en su uso y etiquetado, es especial aquellos alimentos que contienen tartrazina, deben especificar su contenido en la etiqueta. (31)

### 6.6.2. Normatividad Internacional

A nivel internacional se presentan algunas de las aplicaciones más relevantes sobre el uso de colorantes azoicos en la fabricación y elaboración de productos alimentarios:

**Unión Europea (UE):** En la UE, los colorantes azoicos están regulados por el Reglamento (CE) nº 1333/2008 sobre aditivos alimentarios. Según este reglamento, se prohíbe la venta y el uso de ciertos colorantes azoicos debido a posibles efectos adversos para la salud, específicamente, se prohíbe el uso de 20 colorantes azoicos en alimentos y bebidas, conocidos como los "Colorantes AZO del Grupo 1", entre este grupo se encuentran el amarillo de tartrazina (E102), amarillo ocaso FCF (E110) y azorrubina (carmoisina) (E122). Además, se requiere que los colorantes azoicos autorizados estén etiquetados en el producto con el nombre específico del colorante, seguido de la etiqueta "E" y un número para designar los aditivos alimentarios permitidos en la Unión Europea y otros países. (32)

**Estados Unidos:** En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) es la encargada de regular los colorantes alimentarios. La FDA ha aprobado varios colorantes azoicos para su uso en alimentos, pero también ha establecido límites de uso y requisitos de etiquetado. Además, la FDA exige que los colorantes azoicos que pueden convertirse en aminas aromáticas cancerígenas en el cuerpo humano, sean certificados y sometidos a pruebas de seguridad antes de su uso. (33)

**Codex Alimentarius:** “El Codex Alimentarius es un conjunto de normas alimentarias internacionales establecidas por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la

Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Codex ha establecido límites máximos de residuos para ciertos colorantes azoicos en alimentos, lo que proporciona orientación a los países miembros sobre su seguro" (34).

Tabla 4. límites de seguridad y de uso para los colorantes azoicos en alimentos y bebidas a nivel nacional e internacional.

| **COLORANTE** | **Cantidad máxima de uso permitida en Colombia** | **Cantidad máxima de uso permitida internacionalmente por la FDA** | **IDA máxima permitida FAO/OMS** |
|---|---|---|---|
| **Tartrazina** | 100 mg/kg | < o =100 ppm | 7,5 mg/kg |
| **Azorrubina o Carmoisina** | 300 mg/kg | < o =100 ppm | 4,0 mg/kg |
| **Amarillo Ocaso FCF** | 200 mg/kg | < o = 100 ppm | 4,0 mg/kg |

**Fuente:** Elaboración propia. (31,33)

### 6.7. Efectos negativos

Se ha evidenciado a nivel mundial a través de estudios científicos los efectos perjudiciales y dañinos que causan este tipo de colorantes sintéticos y/o artificiales en los seres humanos, efectos que van desde alergias, inflamación y posiblemente desarrollo del cáncer. (21,24)

Estos efectos nocivos para la salud humana ciertamente se deben a las estructuras químicas que estos poseen y los productos de las reacciones al interactuar con el organismo humano.

Dentro de los factores que modifican la actividad toxicológica se encuentran:

- Las propiedades acumulativas: Resultan ser susceptibles a ser retenidas por el organismo debido a su liposolubilidad característica o bien sea por tener afinidad química con algunos tejidos dentro del organismo. (17).
- La suma de efectos: Resulta ser de gran importancia en aquellas sustancias que poseen ciertas actividades cancerígenas, ya que aun con ingestas mínimas pero frecuentes de estos aditivos puede alcanzar niveles críticos y además se pueden producir efectos totalmente irreversibles. (17).
- Los mecanismos indirectos: Estos pueden dar lugar a efectos tóxicos como producto de la reactividad que poseen algunas estructuras químicas de algunos aditivos, en otras palabras, los colorantes pueden reaccionar con sustancias producidas por el organismo y así mismo sintetizar nuevas sustancias nocivas para el organismo (17).

### 6.8. Cáncer

Se describe al cáncer de manera general, ya que este agrupa a distintos tipos de enfermedades que afectan a diferentes partes del organismo; se manifiesta en forma de tumores o neoplasias (malignos). (4)

Se define al cáncer como aquella característica que adoptan algunas células del cuerpo provocando una multiplicación rápida de las células, las cuales se extienden fuera de sus límites normales e invaden órganos o sistemas del cuerpo por medio de la metástasis. (5, 6) el cuerpo humano está conformado por billones de células, las cuales, en condiciones normales, se multiplican mediante la división celular para formar nuevas células, estas cuentan con un periodo de vida por lo que cuando envejecen o sufren daño, mueren y son reemplazadas por nuevas células. (14)

Cuando el proceso no sigue este orden, las células anormales o dañadas se multiplican, dando origen a la formación de tumores, los cuales se diseminan a tejidos cercanos y también pueden viajar a lugares más alejados del cuerpo. Los cánceres pueden formar tumores sólidos, pero hay tipos de cánceres en los que no se forman tumores sólidos, como la leucemia. (14)

El cáncer también puede producirse por diferentes procesos inflamatorios (Inflamación crónica), cuando una inflamación perdura por mucho tiempo daña numerosas células sanas que generan moléculas como radicales libres que son capaces de dañar al ADN. (35)

### 6.8.1. Tipos de cáncer

Existen varios tipos de cáncer. Dependiendo del sitio o parte del cuerpo donde se origine el cáncer, este tendrá una denominación, por ejemplo, el cáncer de próstata se origina en la próstata y aunque este llegue a propagarse a otras partes del cuerpo seguirá siendo cáncer de próstata. (36)

Existen dos categorías principales de cáncer:

**Cáncer hematológicos o cánceres de la sangre**: son los tipos de cáncer con origen en los glóbulos sanguíneos, como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple.

**Cáncer de tumor sólido:** son los tipos que se originan en cualquier órgano, tejido o parte del cuerpo humano. Como el cáncer de pulmón, próstata, colorrectal y de seno.

Los tipos de cáncer pueden ser similares en algunos aspectos, pero su desarrollo es propio de cada uno, así como su propagación y respuesta a los tratamientos. Algunos tipos de cánceres presentan una mayor velocidad al crecer y propagarse, mientras que otros son más lentos. Unos permanecen en el lugar donde se originan y otros son propensos a propagarse a distintos tejidos u órganos del cuerpo. (36)

### 6.8.2. Clasificación de compuestos cancerígenos y mutagénicos.

A nivel mundial se encuentran varias normas que proponen clasificaciones de las sustancias mutagénicas y cancerígenas, varias entidades u organizaciones consideran los riesgos de exposición a sustancias que afecten negativamente la salud, siendo las de mayor importancia a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) integrada por distintas subdivisiones como la International Agency for Research on Cancer (IARC), que han clasificado a estas sustancias de acuerdo a la evidencia reportada, como se observa en la tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de agentes cancerígenos de acuerdo a IARC.

| Agentes clasificados por las monografías de la IARC, volúmenes 1 a 134 | | |
|---|---|---|
| **Grupo** | **Categoria** | **Agentes** |
| 1 | Cancerígeno para los humanos | 127 |
| 2A | Probablemente cancerígeno para los humanos | 95 |
| 2B | Posiblemente cancerígeno para los humanos | 323 |
| 3 | No clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos. | 500 |

**Fuente:** Adaptado de CLASSIFICATIONS IARC.

De acuerdo a la clasificación de la IARC en su volumen 8, sup 7 de 1987, los colorantes alimentarios azorrubina y amarillo ocaso FCF se encuentran clasificado en el Grupo 3, debido a que la información o evidencia sobre su carcinogenicidad es inadecuada en humanos e inadecuada o limitada en los animales de experimentación, o que la evidencia en animales es suficiente pero no aplica para humanos. En cuanto al colorante alimentario Tartrazina no se encuentra clasificado en ninguno de los grupos de acuerdo a la IARC.

# 7. METODOLOGÍA

## 7.1. Buscadores de datos

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, para la cual se tuvo en cuenta como fuente de información los siguientes documentos: artículos científicos, artículos de revisión, tesis (Pregrado, Maestría, Doctorado). Los cuales se consultaron en bases de datos, se seleccionaron las siguientes: *PubMed, Scielo, Science Direct, Springer Link* y Google Académico.

**Bases de datos**

***PubMed*:** *PubMed Central* ® (PMC) es un archivo gratuito de texto completo de literatura de revistas biomédicas y de ciencias biológicas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. (NIH/NLM). (93)

***Scielo*: *Scientific Electronic Library Online*.** *SciELO* Data es un repositorio multidisciplinario para depositar, preservar y difundir datos de investigación de artículos enviados, aprobados para publicación o ya publicados en revistas de la Red *SciELO* o depositados en *SciELO Preprints*. (94)

***Science Direct*:** *ScienceDirect* es la fuente líder mundial de investigación científica, técnica y médica. Exploración de revistas, libros y artículos. (95)

***Springer Link*:** *SpringerLink* es la plataforma de lectura elegida por cientos de miles de investigadores en todo el mundo, *SpringerLink* brinda acceso rápido a la profundidad y amplitud de una colección en línea de revistas, libros electrónicos, trabajos de referencia y protocolos en una amplia gama de disciplinas temáticas. (96)

**Google Académico:** *Google Scholar* proporciona una forma sencilla de realizar búsquedas amplias de literatura académica. Búsqueda en una amplia variedad de disciplinas y fuentes: artículos, tesis, libros, patentes, documentos relativos a congresos y resúmenes. (97)

## 7.2. Criterios de selección

Se establecieron criterios de criterios de selección que garantizaron evaluar la calidad de las fuentes documentales, su validez y fiabilidad. Se contempló dentro de los criterios de selección que la información contenida guardara relación con el uso de los colorantes azoicos en la industria alimentaria.

### 7.2.1. Ventana de observación

Se definió una ventana de observación de 6 años.

### 7.2.2. Idioma

Se estableció que las fuentes estuvieran en idioma inglés y español.

### 7.2.3. Factor de impacto (FI)

Se estableció un Factor de Impacto mayor o igual a 3.

### 7.2.4. Índice H (IH)

Se estableció un Índice H mayor o igual a 5.

El Factor de impacto e índice H se consultó mediante la búsqueda de clasificaciones y métricas de revistas gratuitas y consulta del perfil de autor gratuito ofrecida por *Scopus*, respectivamente. Así como también se consultó el perfil de Google académico (para el índice H) y las métricas

ofrecidas por las revistas (para Factor de impacto) donde se encuentran publicados los artículos considerados para la presente investigación.

***Scopus:*** es una base de datos de resúmenes y citas de literatura revisada por pares que incluye revistas científicas, libros y actas de congresos. *Scopus* ofrece una visión general completa de la producción de investigación mundial en los campos de la ciencia, la tecnología, la medicina, las ciencias sociales y las artes y las humanidades. (98)

### 7.3. Mecanismo de búsqueda

Se hizo uso de los operadores Booleanos AND, OR y NOT, los cuales se ajustaron de acuerdo a los sistemas de búsqueda de cada base de datos seleccionada.

**Operadores booleanos**

Los operadores de búsqueda AND, OR y NOT fueron utilizados para realizar combinación de términos a fin de ampliar, delimitar y refinar la búsqueda.

**AND:** se usó AND para buscar registros que incluyeron todos los términos separados por el operador.

**OR:** se usó OR para buscar registros que incluyeron cualquiera de los términos separados por el operador.

**NOT:** se usó NOT para excluir registros que incluyeron las palabras de la búsqueda seleccionadas.

### 7.3.1. Palabras clave

Se seleccionaron las palabras clave de busqueda de acuerdo a la revisión previa de la información y delimito la búsqueda de información de acuerdo al tema o subtema de interés las cuales se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Palabras clave de búsqueda.

| Palabras Clave de Busqueda | | |
|---|---|---|
| **Colorantes** | **Toxicidad y Carcinogenicidad** | **Impacto en la salud** |
| Additive,<br>food dyes,<br>azo dyes,<br>Classifications,<br>properties,<br>applications. | Tartrazine,<br>azorubine,<br>carmoisine,<br>sunset yellow FCF,<br>Food industry,<br>Cancer,<br>Carcinogenic. | Azo dyes,<br>food,<br>health,<br>consumption. |

**Fuente:** elaboración propia.

Se realizaron las combinaciones que permitieron delimitar la búsqueda bajo el enfoque de la investigación. Se realizó la búsqueda en las bases de datos con las combinaciones establecidas de las palabras clave en el idioma inglés, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 7. Combinaciones de búsqueda.

| Combinaciones de Busqueda | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Colorantes** | **Toxicidad y Carcinogenicidad** | | | **Impacto en la salud** |
| **C1** | **C2** | **C3** | **C4** | **C5** |
| Additive AND food dyes AND azo dyes AND Classifications AND properties AND applications | Tartrazine AND Food industry AND Cancer OR Carcinogenic | azorubine OR carmoisine AND Food industry AND Cancer OR Carcinogenic | sunset yellow FCF AND Food industry AND Cancer OR Carcinogenic | Azo dyes AND food AND health AND consumption. |
| NOT environmental NOT textil NOT pharmaceutical NOT cosmetic | | | | |

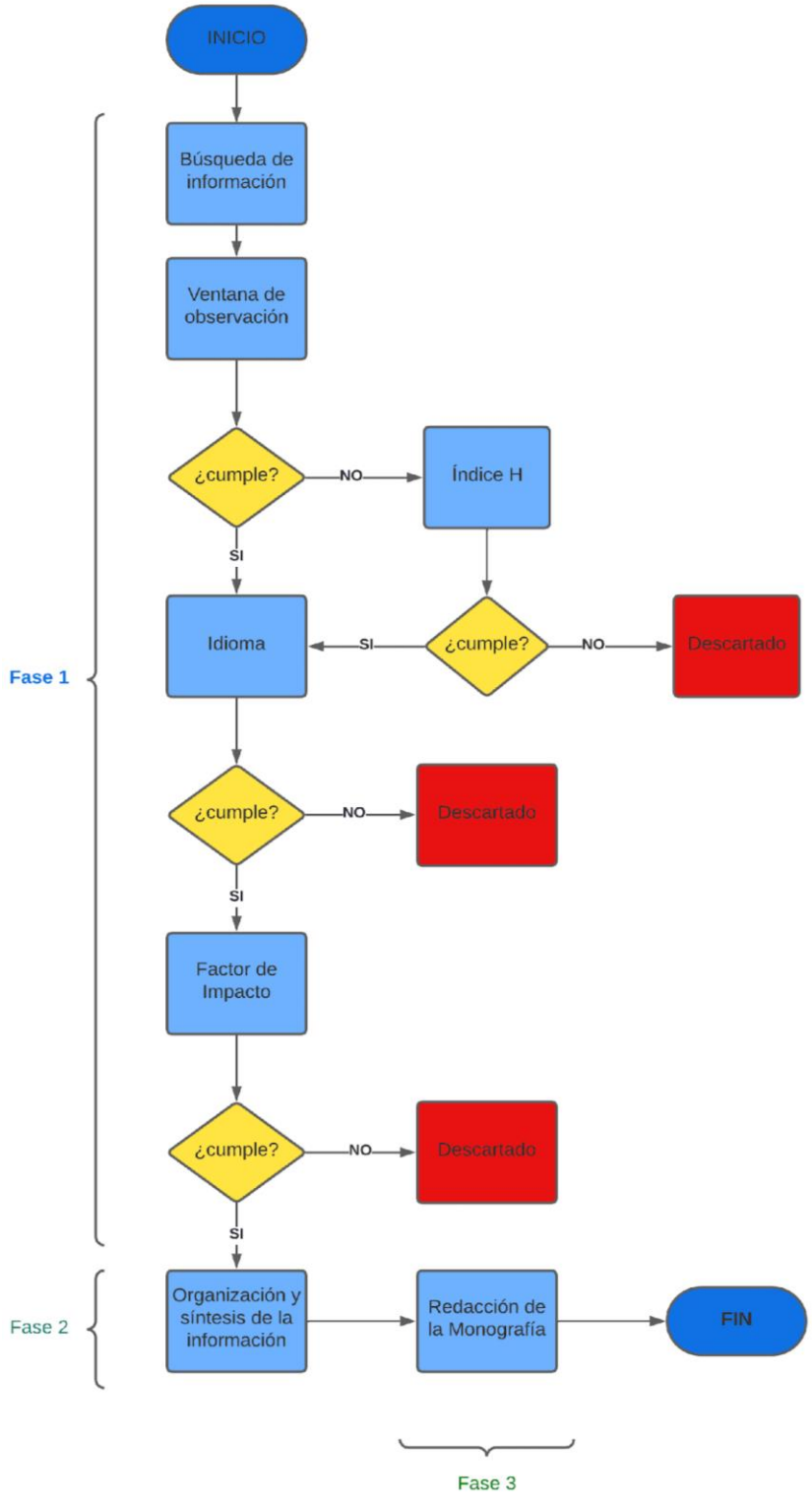
**Fuente:** elaboración propia.

Para delimitar aún más los resultados de búsqueda, en los casos necesarios de acuerdo a la cantidad de documentos arrojados se aplicó las combinaciones de búsqueda con el operador NOT como se observa en la parte inferior de la tabla 7.

### 7.4. Organización y redacción de la monografía.

En concordancia a los objetivos planteados y en cumplimientos a los mismos, basados en la evidencia científica encontrada de acuerdo a los criterios de selección establecidos, al revisar el contenido y metodología propuesto en cada documento de investigación, se organizó la información partiendo desde lo general hacia lo específico, identificando los conceptos claves, categorizando los temas relacionados de manera concisa. Se redactó la monografía siguiendo una estructura clara y coherente, reportando los resultados que se consideraron relevantes relacionados con la toxicidad y el posible efecto cancerígeno de los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarrillo ocaso FCF y su impacto en la población debido a su uso en la industria alimentaria.

Gráfica 1. Diagrama de aplicación de la metodología.

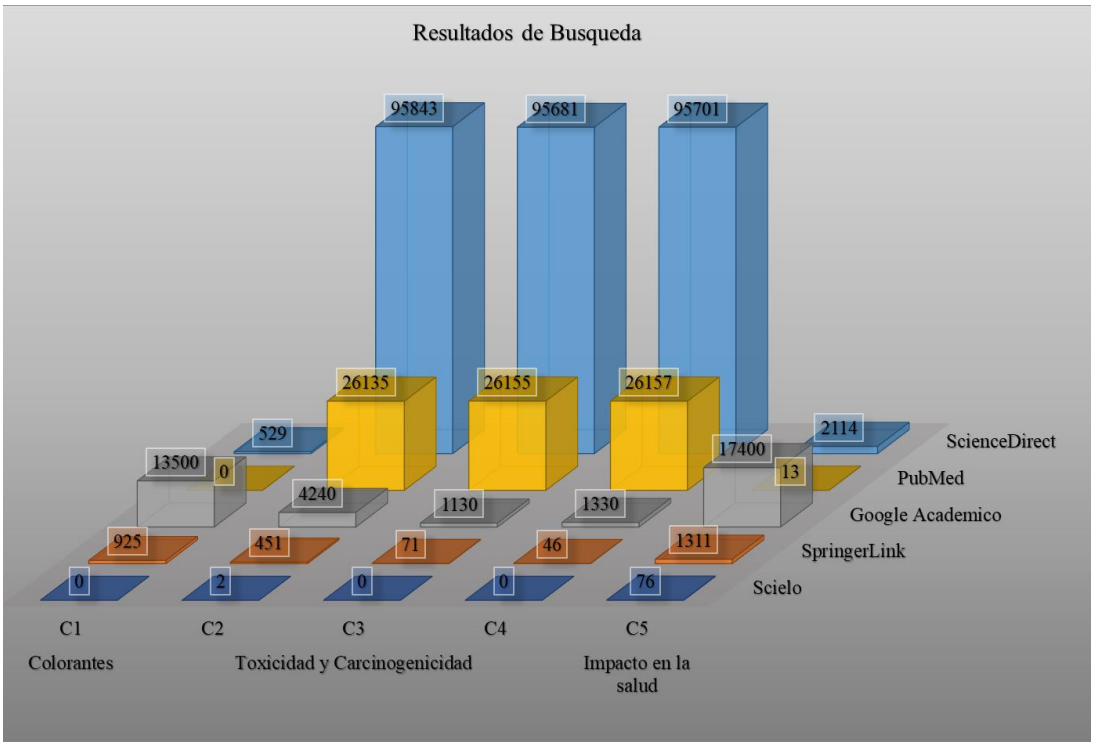



**Fuente:** elaboración propia.

## 8. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de información aplicando primeramente el filtro de la ventana de observación e idiomas seleccionados, obteniendo los resultados de búsqueda dispuestos en la siguiente ilustración. Para aquellas fuentes que no cumplieron con la ventana de observación, se sometieron a evaluación de aceptación por medio del índice H, teniendo en cuenta que la información contenida cumpliera los demás criterios establecidos.

Gráfica 2. Representación gráfica de barras resultados de búsqueda por combinación y base de datos.




**Fuente:** elaboración propia.

Al analizar los resultados de búsqueda dispuestos en la gráfica 2, se puede observar que en forma descendente los resultados arrojados en las bases consultadas obedecen el siguiente orden: *ScienceDirect, PubMed*, Google Académico, *SpringerLink* y *Scielo*. De los cuales Google

Académico y *ScienceDirect* fueron los más acertados al arrojar resultados con relación a los colorantes azoicos en la industria alimentaria, sin embargo, en general se encontró que en mayor proporción las investigaciones encontradas correspondían a: la detección de los colorantes azoicos en alimentos por técnicas analíticas, investigaciones sobre la degradación de los colorantes azoicos en el medio ambiente, especialmente en la contaminación por efluentes, así como estudios relacionados a la industria textil, dicha información no correspondía al tema de interés de la presente revisión.

De los resultados arrojados se revisó los títulos y resúmenes de los artículos y documentos y se descartaron aquellos que no se ajustaban a lo requerido de acuerdo al tema de investigación, de igual forma se revisó y descarto aquellos resultados que se encontraban duplicados, lo que permitió disminuir los resultados y seleccionar los de interés, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 8. Resultados de búsqueda seleccionados.

| **Resultados seleccionados** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Colorantes** | **Toxicidad y Carcinogenicidad** | | | **Impacto en la salud** |
| **C1** | **C2** | **C3** | **C4** | **C5** |
| 22 | 48 | 18 | 12 | 20 |

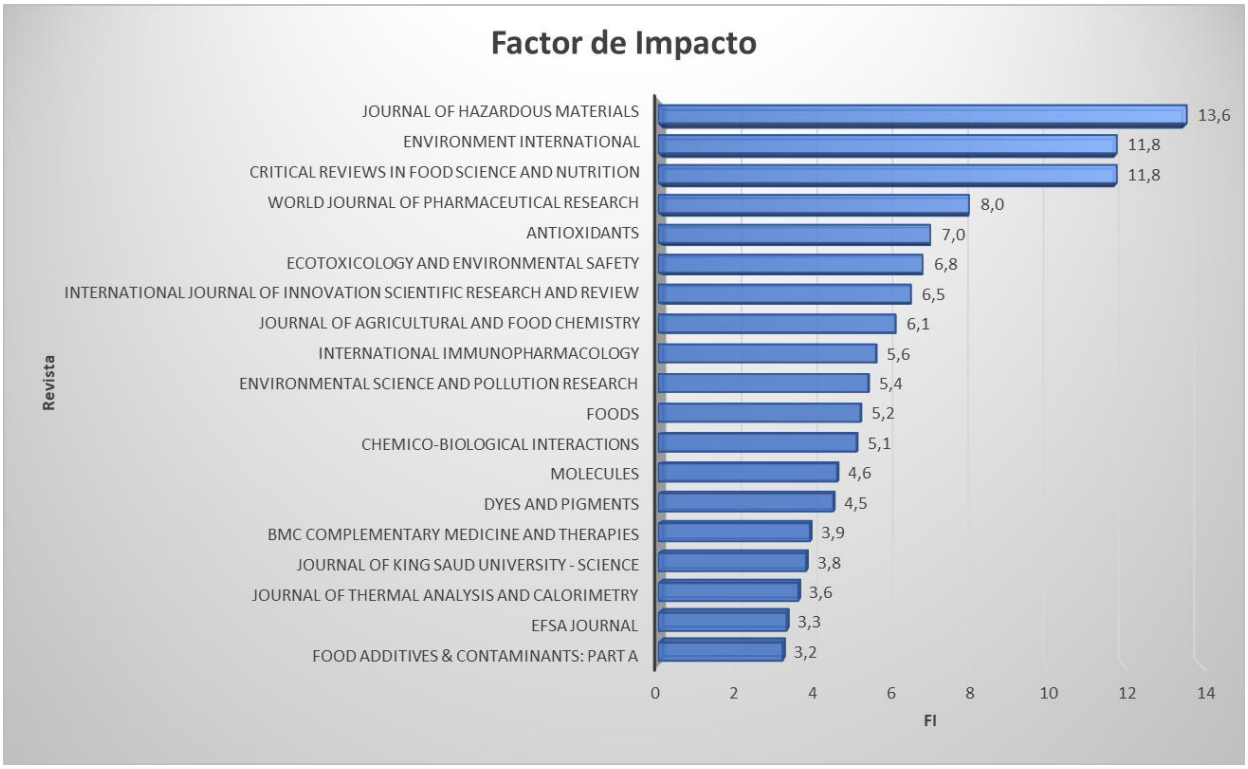
**Fuente:** elaboración propia.

En la tabla 8 se puede observar que hubo mayores resultados en cuanto a toxicidad y carcinogenicidad para C2 con 48 resultados seleccionados que corresponde a la combinación de búsqueda para el colorante alimentario tartrazina, seguido de C3 con 18 resultados que corresponde a Azorrubina o Carmoisina y por último con 12 resultados para C4 que corresponde al Amarillo Ocaso FCF. demostrando así que, los estudio se han desarrallo mayormente

enfocados en el colorante alimentario tartrazina, lo que podria deberse al hecho de que es el colorante más utilizado y posee evidencia cientifica de generar efectos adversos en la poblacion que lo consume.

En la gráfica 3 se encuentran dispuestos el factor de impacto (IF) de las revistas donde se encuentran publicados los artículos que cumplieron con los criterios de selección establecidos. De los cuales destaca *J Hazard Mater* con un FI 13,6, seguido de *Environ Int* con 11,8 y *Crit Rev Food Sci Nutr* con 11,8.

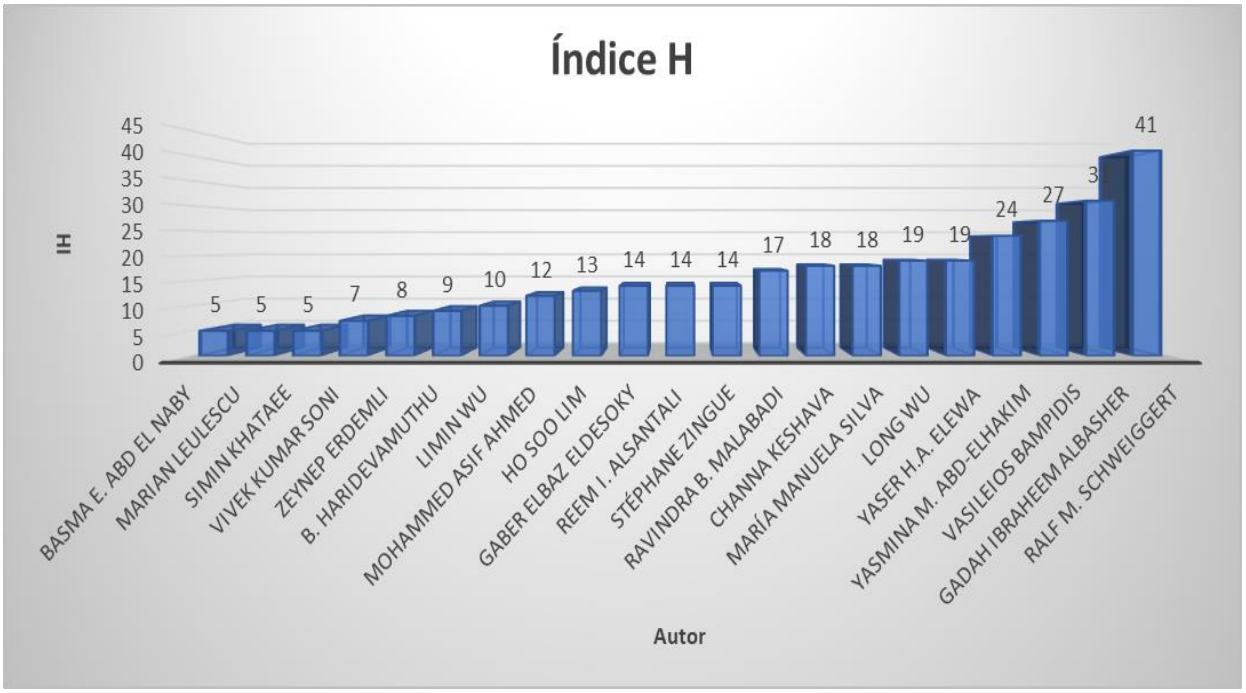
Gráfica 3. Representación gráfica de Factor de impacto por revista.




**Fuente:** elaboración propia.

De igual forma en la gráfica 4 se muestra el Índice H de los autores principales de los artículos considerados para la monografía. De los cuales destacan Schweiggert R. con un IH 41, seguido de Albasher GI. con 31, Bampidis V. con 27 y Abd-Elhakim YM. con 24.

Gráfica 4. Representación gráfica de Índice H por autores principales.




**Fuente:** elaboración propia.

por último, se aplicó el criterio de selección factor de impacto, el cual se muestran en la gráfica 3, por medio del cual se determinó los documentos definitivos que cumplieron con todos los criterios de selección para la redacción de la monografía, categorizados por temas, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 9. Resultados que cumplieron a totalidad los criterios de selección.

| Resultados que cumplieron criterios de selección | | |
|---|---|---|
| **Colorantes** | **Toxicidad y Carcinogenicidad** | **Impacto en la salud** |
| 11 | 22 | 2 |

**Fuente:** elaboración propia.

Con la finalidad de complementar la información, cabe mencionar que para la redacción final no solo se hizo uso de artículos, tesis y libros, sino que además se consultó documentos normativos, páginas web de revistas y entidades reconocidas tales como: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Minsalud), organización mundial de salud (OMS), Organización panamericana de salud (OPS), Instituto Nacional del Cáncer (NCI), Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Administración de Medicamento y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), entre otros que aportaron información importante para la investigación.

Para la redacción final de la presente monografía se incluyeron: 23 artículos de Investigación, 18 artículos de revisión, 4 tesis de pregrado y postgrado, 12 libros y capítulos de libros, 5 documentos normativos, 2 dictámenes científicos y 28 publicaciones de páginas web.

en la tabla **10** se muestran los estudios realizados sobre los colorantes azoicos tartrazina (TAZ), azorrubina o carmoisina (AZ) y amarillo ocaso FCF (AO) considerados para la monografía.

Tabla 10. Estado actual del conocimiento.

| Investigaciones realizadas sobre los colorantes azoicos considerados para la presente revisión | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Colorante** | **Dosis/ Concentración** | **Modelo** | **Parámetros considerados** | **Tipo** | **Autores** | **Año** |
| TAZ y AO | NA | NA | Estudios en humanos, animales e *in vitro.* | Rev. | Keshava et al. | 2023 |
| TAZ, AZ y AO | NA | Métodos analíticos | Datos de consumo de alimentos, análisis de muestra de alimentos, estimación de la IDA. | invest. | Ahmed et al. | 2023 |
| TAZ | 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200, 400 y 800 mg/L | pez cebra adultos de tipo salvaje (*Danio rerio* ) | Anomalías morfológicas, detección de colorante en larvas de pez cebra y solución de ensayo, análisis e imágenes fluorescentes, cambios bioquímicos, locomoción, respuesta táctil evocada ( TER) y expresión génica. | invest. | Haridevamuthu et al. | 2023 |
| AO | NA | NA | Seguridad y eficacia. | Dict. Sc. | FEEDAP de la EFSA | 2022 |
| TAZ, AZ y AO | NA | NA | Usos, características y efectos secundarios. | Rev. | Silva y Rebodero. | 2022 |
| AO | NA | Métodos analíticos | Propiedades físicas, químicas, térmicas y biofísicas. | invest. | Leulescu et al. | 2022 |
| TAZ | 7,5,15 y 30 mg/kg | ratas albinas macho adultas | Parámetros bioquímicos de la función hepática y renal. | invest. | Naby et al. | 2022 |
| TAZ, AZ y AO | NA | NA | Beneficios colorantes naturales, Toxicidad colorantes sintéticos. | Rev. | Malabadi, Kolkar y Chalannavar. | 2022 |
| TAZ y AO | NA | NA | Riesgos asociados a los aditivos, papel de la microflora intestinal en el cáncer colorrectal. | cap. | Soni et al. | 2022 |
| TAZ | NA | Cepas bacterianas de *O. splanchnicus* 22-5 | Cuantificación del ADN genómico, bioinformática, amplificación genética, clonación de gen, transformación, expresión de proteínas recombinantes. | Tesis MSc | Hoynes G. | 2021 |
| TAZ | 50 mg/kg pc | ratas Wistar hembra prepúberes (*Rattus norvegicus* ) | Incidencia, morfología, biomarcadores, estado oxidativo y la histomorfología de los tumores. | invest. | Zingue et al. | 2021 |
| TAZ | 0, 1,4, 5,5 y 10 mg/kg pc | carpa cruciana (*Carassius auratus* ) | Histopatología del intestino e hígado, estrés oxidativo, expresión de genes inmunológicos, microbiota intestinal. | invest. | Wu et al. | 2021 |
| AZ | NA | Métodos analíticos | Propiedades físicas, químicas, térmicas y biofísicas. | invest. | Leulescu et al. | 2021 |
| TAZ | 0,1 a 10,0 mM | beta-lactoglobulina bovina (BLG) | Concentración de stock de proteínas, turbidez y dispersión de Rayleigh, Cinética de agregación, dicroicas circulares (CD), Microscopio de transmisión por electrones, acoplamiento molecular. | invest. | Al-Shabib et al. | 2020 |
| TAZ | 2,5 y 5 mg/kg | ratones blancos suizos machos y hembras | comportamiento, histología, estrés oxidativo, hematología. | invest. | Albasher et al. | 2020 |
| TAZ | 7,5 mg/kg pc | Ratas Wistar macho, albinas | Histología de hígado y riñón, biomarcadores de estrés oxidativo, proteínas totales, actividad transcripcional de genes relacionados con el estrés y la apoptosis, genotoxicidad. | invest. | El-Desoky et al. | 2020 |
| TAZ | 500 mg/kg | ratas Wistar hembra | Bioquímica e histopatología del páncreas. | invest. | Erdemli et al. | 2020 |
| TAZ | 75 mg/kg pc | Ratas albinas macho Sprague-Dawley | Análisis bioquímico sérico, examen bioquímico homogeneizado de tejido hepático y renal, inmunohistoquímica, histopatología, PCR-RT. | invest. | Abd-Elhakim et al. | 2019 |
| AO | 0, 0,7, 3,6, 7,3, 11,05, 14,7, 18,4, 22,1, 25,7 µM | catalasa de hígado bovino | Cinética de la catalasa, actividad de catalasa en eritrocitos, estudios espectroscópicos de la catalasa, estabilidad de complejo, acoplamiento molecular, acoplamiento simultaneo. | invest. | Khataee et al. | 2019 |
| TAZ y AO | NA | Métodos analíticos | Evaluación de seguridad por medio de la identificación de peligros, la caracterización de peligros, la evaluación de la exposición y la caracterización de riesgos. | invest. | Lim et al. | 2019 |
| TAZ y AO | NA | NA | Perspectiva sobre el reemplazo de colorantes alimentarios artificiales por pigmentos de origen natural en alimentos y bebidas. | Rev. | Ralf M. Schweigert | 2018 |
| TAZ | 1,35 mg/kg pc | ratas Sprague Dawley macho adultas | Perfiles de eritrograma y leucograma, niveles de lisozima , óxido nítrico , actividad fagocítica y niveles de inmunoglobulina, histológia e inmunohistoquímicas de tejidos esplénicos, expresión de ARNm de interleucina. | invest. | Abd-Elhakim et al. | 2018 |
| TAZ | 500 mg/kg pc | ratas Wistar macho | Motilidad espermática, recuento y anomalías morfológicas, hormonas esteroides, ensayo enzimático, histología, inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, Histoplanimetría. | invest. | Elewa et al. | 2018 |
| TAZ | NA | Métodos analíticos | Propiedades físicas, químicas, térmicas y biofísicas. | invest. | Leulescu et al. | 2018 |

**Fuente:** Elaboración propia. NA: No Aplica, Abreviaturas: invest.: Investigación, Rev.: Revisión, Dict. Sc.: Dictamen científico, cap.: capítulo de libro.

## 9. EFECTOS TOXICOLÓGICOS Y CANCERÍGENO

Los colorantes sintéticos se usan ampliamente debido a sus propiedades de coloración, uniformidad, estabilidad y bajo costo. Sin embargo, estos tienden a ser tóxicos posteriores a su consumo prolongado, generando problemas de salud como indigestión, anemia y reacciones alérgicas como asma y urticaria, lesiones patológicas en cerebro, riñón, bazo e hígado, tumores y cáncer, retraso en el crecimiento, entre otros. Representando riesgos genotóxicos y cancerígenos. (10) V. K. Soni et al. manifiestan que los colorantes tartrazina y amarillo ocaso están asociados a posibles riesgos sanitarios como: carcinógenos, daño en el ADN, cáncer intestinal y reacciones alérgicas. (5) por lo que surge el interés de determinar el potencial efecto toxicológico y cancerígeno de los colorantes azoicos, por medio de su descripción de acuerdo a los estudios realizados, sus resultados y los mecanismos de acción propuestos.

### 9.1. Reducción de los colorantes azoicos.

Se han propuesto diferentes posibles mecanismos de reducción de los colorantes azoicos, siendo la azoreducción el factor principal, esta puede ocurrir por dos vías consideradas en la actualidad; por medio de enzimas denominadas azoreductasas a nivel hepático o a través de reductores biogénicos; bacterias intestinales. (28) Los colorantes azoicos son susceptibles a la reducción mediante agentes reductores, lo que provoca la decoloración del colorante. (21) La reacción se puede dar en condiciones aérobicas como anaeróbicas. (3)

En el tracto gastrointestinal se encuentra un microbiota diverso con un estimado de hasta 100 billones de bacterias que habitan el intestino. (3, 5) Estas especies se encuentran distribuidas a lo largo del tracto gastrointestinal variando los tipos y su concentración, su prevalencia se ve afectada por factores como el pH, peristaltismo, el potencial redox, la adhesión bacteriana, la cooperación bacteriana, la secreción de mucina, la disponibilidad de nutrientes, la dieta y el

antagonismo bacteriano. (24) Las bacterias intestinales presentan interacciones mutuas con el ser humano y tienen funciones como la mejora de la eficiencia digestiva del huésped, proporcionar señales instructivas para varios aspectos del desarrollo intestinal y proteger a sus huéspedes contra infecciones patógenas, también desempeñan una función importante, de interés para el presente estudio, la degradación de diversos xenobióticos a metabolitos, de los cuales algunos están relacionados con genotoxicidad y carcinogenicidad. Cabe aclarar que las funciones metabólicas del microbiota intestinal no se han establecido concretamente, sin embargo, su capacidad metabólica se considera más amplia que la de los mamíferos. (3)

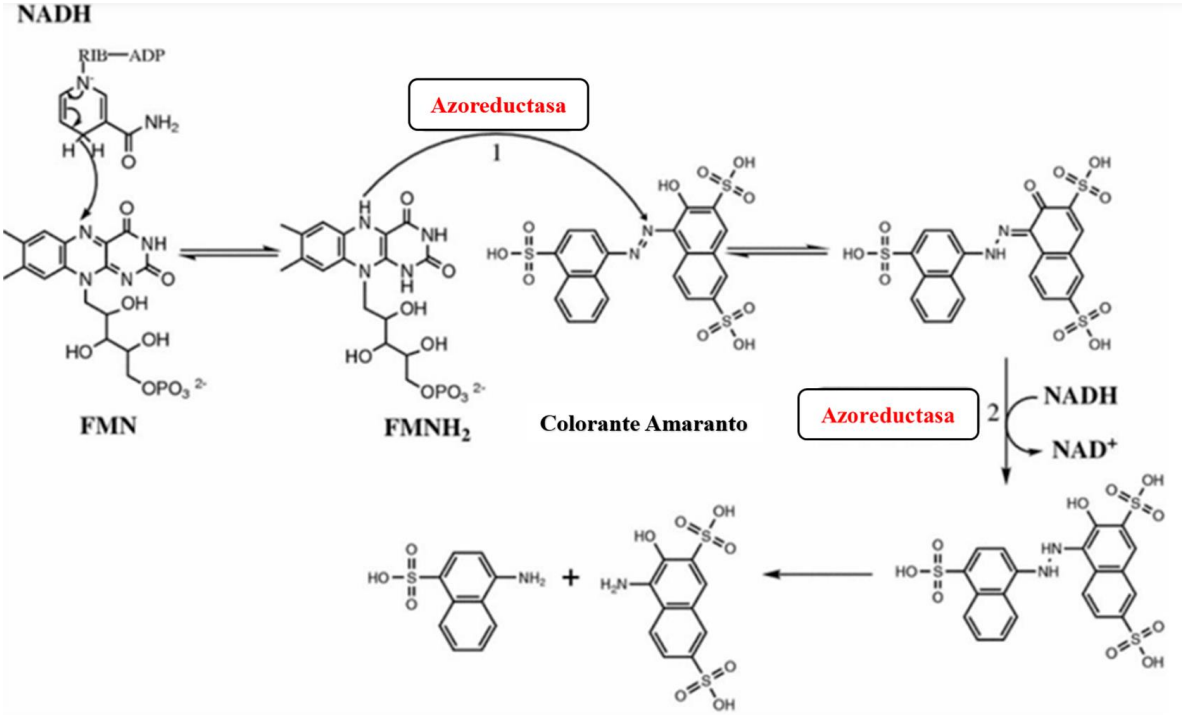
La degradación de los colorantes azoicos se da principalmente por medio de una reacción reductora al momento de ingresar estos colorantes azoicos al cuerpo mediante la ingestión. Se ha demostrado que la acción de las reductasas bacterianas intestinales es más importante que las enzimas hepáticas para el metabolismo de los colorantes azoicos. Las azoreductasas se distribuyen ampliamente en las bacterias que se encuentran en el tracto gastrointestinal, por otro lado, en algunos casos la reducción o degradación se puede dar mediante reacciones oxidativas catalizadas por oxidasas y peroxidasas. (37)

La reducción de los compuestos azo implica la ruptura del enlace –NN– presente en su estructura molecular, dando origen a la formación de metabolitos o aminas aromáticas, las cuales se van dispersando, y teniendo en cuenta que estas aminas son sustancias consideradas altamente peligrosas y tóxicas para el cuerpo humano (28), es importante analizar la reducción de los colorantes azoicos, ya que sus productos de degradación podrían desempeñar un papel fundamental en la mutagenicidad y carcinogenicidad. De acuerdo a V. K. Soni et al. y a las investigaciones, para el colorante TAZ su metabolito es el ácido sulfanilico, de igual forma para

el colorante AO que, además presenta otro metabolito, el ácido 1-amino-2-naftol-6- sulfónico, considerando que los colorantes contienen un potente carcinógeno. (5)

Los estudios realizados sobre la reducción de los compuestos azo revelaron que una enzima era capaz de reducirlos, identificándola como una flavoproteína soluble dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido (fosfato) (NAD(P)H) unida a un mononucleótido de flavina (FMN) o a un dinucleótido de flavina adenina (FAD). Las flavoproteínas pertenecen a una clase más amplia de enzimas denominadas azoreductasas, identificadas en un gran número de especies bacterianas, en humanos y plantas. Caracterizadas por su capacidad para metabolizar compuestos azo mediante un mecanismo bi-bi ping pong en el que se utiliza NAD(P)H para reducir la flavina unida a la enzima; FMN o FAD. Lo que permite la unión de la azoreductasa al colorante azo, que recibe un hidruro del FMN reducido, convirtiéndolo en una hidracina. Para escindir completamente el enlace entre los grupos azo, se repite el ciclo dos veces, lo que a su vez convierte ambas hidrazinas en dos aminas, como se observa el ejemplo de la reducción enzimática del amaranto en la ilustración 4. (3)

Ilustración 4. Reducción enzimática del colorante azoico amaranto por una enzima azoreductasa.




**Fuente:** adaptado de Misal & Gawai, (2018) citado en (3)

investigaciones han demostrado que diversos microorganismos poseen azoreductasas, entre estos se encuentran Clostridium, Pseudomonas, Bacillus, Enterococcus, Eubacterium y Escherichia, no obstante, estas se comportan de manera diferente, en un mismo microorganismo para diferentes colorantes azoicos y, son muy pocas las enzimas que se han caracterizado. Debido a que se tratan de un proceso que involucran distintos agentes que intervienen en la reducción como enzimas y cofactores que no siguen una estructura o patrón de degradación específico, el papel real de las azoreductasas se desconoce aún, es muy limitado su estudio, por lo que no se puede inferir o proponer un mecanismo de degradación concreto para cada colorante azoico. Ha habido avances en la identificación de azoreductasas, pero teniendo en cuenta lo expuesto y de acuerdo a su variabilidad, la acción que ejerza sobre un colorante no será la misma para otro, además al

considerar la vía metabólica de los colorantes azoicos, se debe tener en cuenta que el tracto digestivo humano es muy complejo, su capacidad metabólica tiene una estrecha relación con el microbiota intestinal que varía por diversos factores como el mismo huésped, la dieta, edad y genética. (3) Hasta la fecha según lo expuesto por Hoynes G. se han caracterizado azoreductasas bacterianas de microorganismos, de las cuales solo tres de ellas han sido a partir de cepas bacterianas tomadas del tracto gastrointestinal: AzoR de E. *coli*, AzoA de *Enterococcus faecalis* y AzoC de C. *perfringens*, como se puede observar en la siguiente tabla.

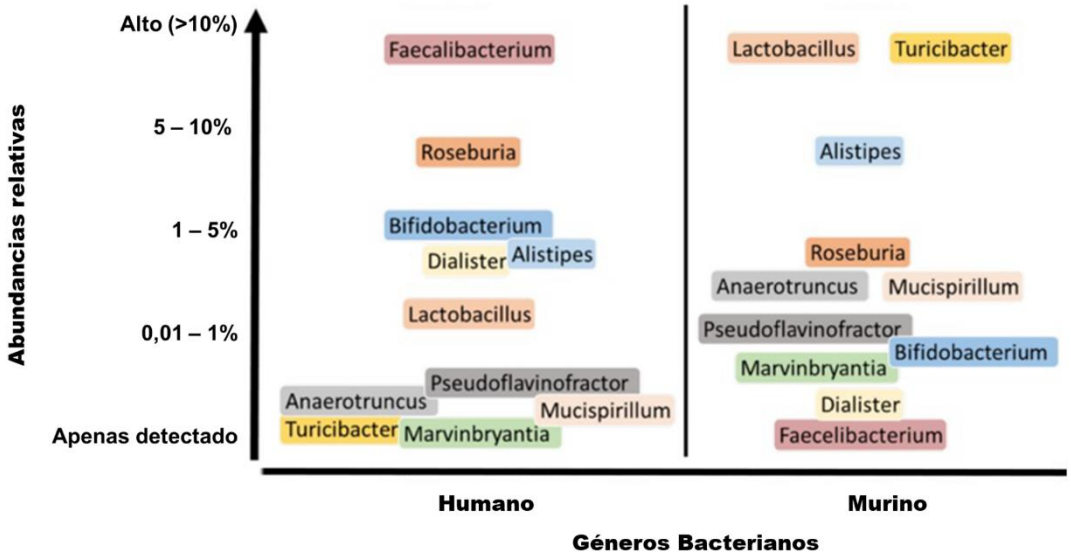
Tabla 11. Azoreductasas bacterianas caracterizadas del tracto gastrointestinal.

| **Microorganismo** | **aérobica/ anaeróbica** | **Cofactor** | **Masa molecular (*kDa*)** |
|---|---|---|---|
| *Escherichia coli* | aérobica | FMN/NADH | 23 |
| *Enterococcus faecalis* | aérobica | FMN/NADH | 23 |
| *Clostridium perfringens* | anaeróbica | FMN/NADH | 90.4 (monómero) |

**Fuente:** adaptado de Hoynes G. (3)

AzoC es una azoreductasa bien caracterizada, se ha informado de su capacidad de reducir colorantes azoicos incluido la TAZ. Sin embargo, cabe resaltar que los estudios se han realizado en su mayoría en murinos, y teniendo en cuenta que el microbioma intestinal murino puede verse afectado por factores ambientales, dietéticos y genéticos, lo que es de importancia ya que el microbioma intestinal de un ratón no representa con precisión el de un ser humano, como se muestra en la siguiente gráfica las amplias diferencias en la abundancia de géneros bacterianos intestinales en murinos y humanos. (3)

Gráfica 5. Diferencias cuantitativas entre géneros intestinales humanos y murinos.




**Fuente:** adaptado de (Hugenholtz y de Vos, 2017) citado en (3)

Al analizar la gráfica 5, se puede apreciar que, aunque hay una similitud en cuanto a los géneros bacterianos intestinales humanos y murinos, existe una gran diferencia en la abundancia relativa, por ejemplo: se puede apreciar como en los murinos hay una abundancia relativa de Lactobacillus mayor al 10% mientras que en el humano se encuentra en un 1% aproximadamente.

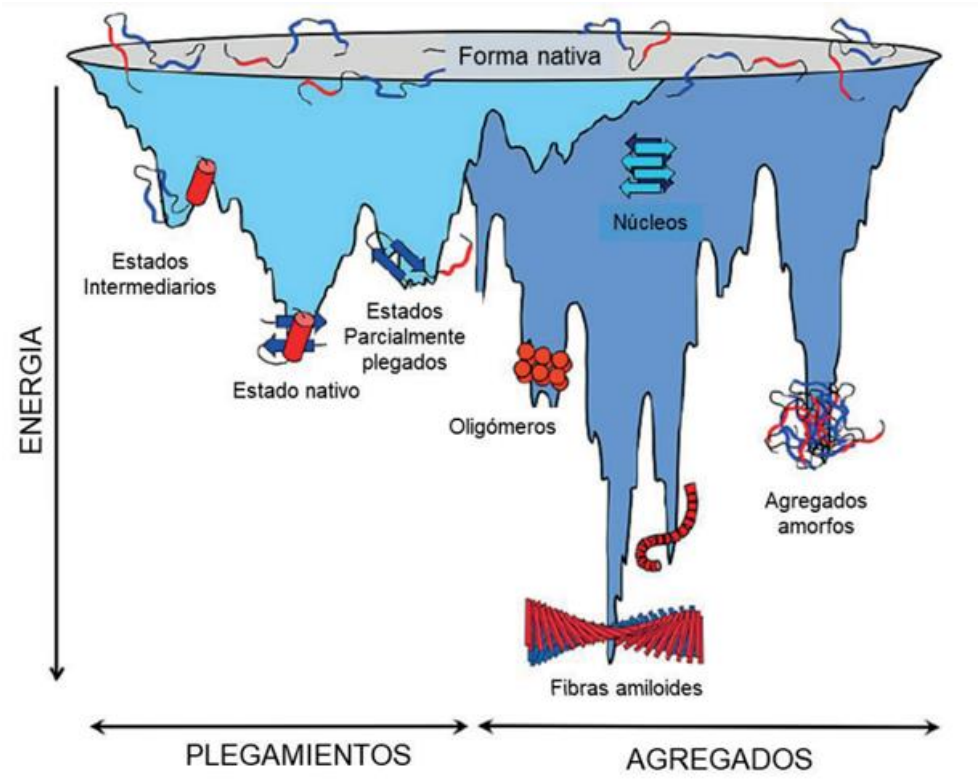
Por otro lado, en el estudio realizado por Wu *et al.* al analizar los efectos sobre el microbiota intestinal de la carpa cruciana, encontraron un total de 32 filos, de los cuales *Proteobacteria, Actinobacteriota, Chloroflexi, Firmicutes, Fusobacteria, Bacteroidota, Verrucomicrobiota, Planctomycetota* y *Patescibacteria* fueron los más abundantes, al administrar la TAZ observaron un aumento significativo de *Proteobacteria* y *Actinobacteriota*, mientras que *Planctomycetota* y *Fusobacteriota* disminuyeron considerablemente. También detectaron 679 géneros, de los cuales

*Chloroplast*, *Cetobacterium*, *Gemmobacter*, *Rhodobacter* y *Rhodobacteraceae* fueron los dominantes, y al administrar TAZ hubo una disminución de probióticos: *Roseomonas*, *Rhodococcus* y *Bacillus* mientras que hubo un aumento de patógenos: *Bdellovibrio* y *Shewanella.* También observaron una disminución de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta: *Bacteroides* y *Clostridium sensu stricto 1*. Lo que indica que la exposición a TAZ altera la estructura del microbioma intestinal. (38) V. K. Soni et al. manifiestan que de acuerdo a las investigaciones se ha descubierto que los cambios generados en el microbioma intestinal afectan su fisiología y podrían ser un importante factor de riesgo de cáncer colorrectal. (5)

### 9.1.1. Interacción con proteínas

Las proteínas poseen propiedades y funcionalidades a nivel biológico que están ligadas a su estructura. Cada proteína tiene una o más estructuras en las que mantiene su actividad biológica o estado nativo. Las estructuras pueden experimentar modificaciones. Cualquier cambio conformacional, por mínimo que sea, genera grandes alteraciones en las funciones biológicas y propiedades fisicoquímicas. Entre ellas la agregación de las unidades proteicas, que consiste en la unión de varias proteínas que han experimentado una pequeña modificación en su forma nativa. Los agregados pueden no tener formas definidas, a las que se conocen como coágulos o precipitados. Por otro lado, aunque no muy frecuente, pueden generarse agregados con formas definidas, con estructuras alineadas que al unirse miles de pequeñas moléculas crecen, dando origen a una estructura de tipo fibra, manifestación conocida como fibrilación. La fibrilación puede suceder in vivo e in vitro. En términos médicos, las fibras se denominan amiloides, los cuales dan lugar a un conjunto de enfermedades llamadas amiloidosis. (39)

Gráfica 6. Modelo del cono entrópico.




**Fuente:** Adaptado de Salahuddin (2015) citado en (39).

Una forma útil de explicar los fenómenos de agregación es la del cono entrópico como se muestra en la gráfica 6. El cual muestra el frágil balance entre diversas posibilidades estructurales en proteínas. Partiendo de la fase nativa, en la que pueden sufrir cambios reversibles por el aumento de su energía, los sutiles (estados intermedios). Algunos estados de menor energía son parecidos al nativo (parcialmente plegados). Hasta ese punto al ser solo cambios por plegamiento son considerados de estado nativo. Sin embargo, al continuar los procesos, las uniones más grandes se denominan núcleos. En los cuales puede variar su destino: generar agregados amorfos, formar oligómeros parcialmente estructurados o formar fibras amiloides. (39)

En los estudios realizados por Leulescu et al. sobre las propiedades biofísicas de los colorantes TAZ, AZ y AO reportaron que interactúan con la albúmina sérica bovina (BSA) al observar por técnicas espectroscópicas que la proteína se puede unir a los colorantes formando un complejo BSA-colorante. Estudiaron la interacción con el colágeno de piel, donde reportaron que AZ y AO pueden interactuar y generar un efecto indeseado sobre el colágeno de la piel, representando un riesgo potencial para la piel. También observaron que la TAZ provocó alteraciones sobre el colágeno. (7, 8, 9)

Por otro lado, en el estudio realizado por Al-Shabib et al. para conocer el efecto de la TAZ sobre la fibrilación de beta-lactoglobulina bovina (BLG) realizaron el acoplamiento molecular con TAZ en el sitio de unión primario de BLG. Sus resultados demuestran que la TAZ encaja fácilmente en la cavidad hidrofóbica de BLG, sugiriendo que la interacción es espontánea. También reportaron que a una concentración de 0,1 mM de TAZ y a un pH 2 empezó a agregarse los monómeros protonados de BLG a través de enlaces de hidrógeno predominantemente, así como de interacciones hidrofóbicas y posiblemente interacciones electrostáticas. Además, observaron que al aumentar la concentración la agregación se completa en menor tiempo. Por otro lado, sus observaciones en la turbidez y la dispersión de luz de Rayleigh en BLG a 0,1 mM de TAZ concuerda con la transición de la estructura secundaria de la lámina β a la estructura de lámina β cruzada, considerada un comportamiento común observado en la formación de amiloide. También manifiestan que la fibrilación de BLG monomérico y protonado podría completarse incluso a 0,5 mM de TAZ.  De acuerdo a su análisis manifestaron una muy buena unión de TAZ al sitio de unión principal de BLG. Sugiriendo que debido a que la TAZ posee 12 aceptores de enlaces de hidrógeno. La TAZ puede formar fácilmente un puente entre los

monómeros BLG mediante enlaces de hidrógeno, sin embargo, debió compensar las repulsiones catiónicas entre los monómeros BLG durante el proceso. (40)

Mientras que en el estudio realizado por Khatee et al. sobre el efecto del AO en la actividad catalasa bovina, observaron que conforme aumentaba la concentración de AO inhibía significativamente la actividad catalasa. Al observar el complejo AO-catalasa, evidenciaron que AO es un inhibidor no competitivo de la catalasa al no interferir con la unión del sustrato. También analizaron el efecto de AO en la actividad de catalasa eritrocitaria humana, observando el mismo comportamiento que con la catalasa bovina, una inhibición considerable conforme aumenta las concentraciones de AO. Los estudios espectroscópicos sobre los efectos de AO sobre la estructura de la catalasa, reportaron que AO puede unirse a la enzima catalasa y generar cambios estructurales, también manifiestan que existe una fuerte interacción entre AO y la catalasa, sugiriendo que la reacción es espontanea, indicando cambios en la estructura secundaria de la catalasa y perdida de su funcionalidad. Por otro lado, reportaron que la coadministración de AO y curcumina aumenta la estabilidad del complejo AO-catalasa y potencia la inhibición de la actividad catalasa por parte de AO. Los resultados indican que el sitio de unión principal de la catalasa se encuentra alejado del grupo hemo, en el centro del barril β y del dominio envolvente de la catalasa. Por otro lado, la interacción AO-catalasa se da a través de fuerzas van der Waals y enlaces de hidrógeno, siendo dominantes los enlaces de hidrógeno. (41)

Si bien algunas proteínas como la albúmina de suero, pueden fibrilarse no se asocian a una patología. En efecto, proteínas como el colágeno y la lactina tienen que formar fibras. Sin embargo, los resultados sugieren que los colorantes pueden unirse a las proteínas y en especial el colorante alimentario TAZ induce fibrillas de amiloide en la proteína BLG, por lo que se debe tener en cuenta que este tipo de proteínas pueden acumularse en un área específica y provocar

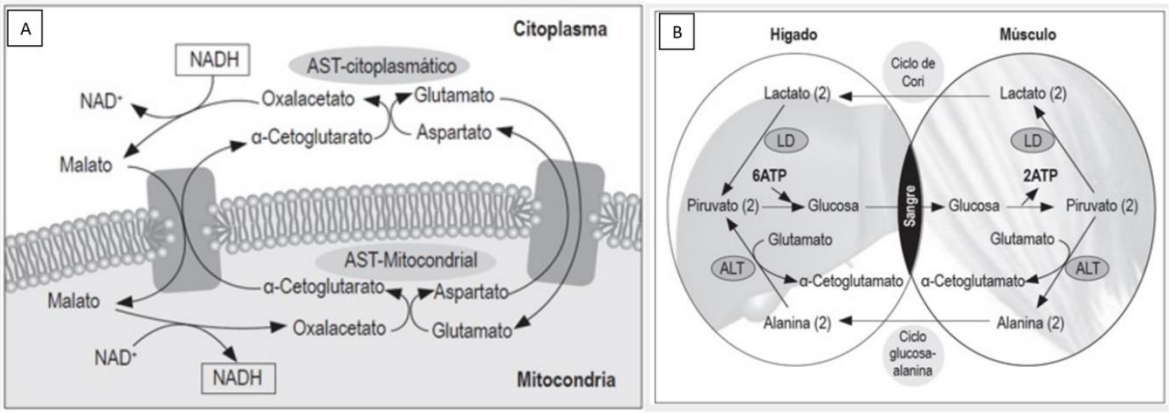
leves síntomas o comprometer varios órganos y causar insuficiencia multiorgánica grave. Lo que indica la importancia de analizar la interacción del colorante con las proteínas y sus riesgos asociados a la salud. (42)

## 9.2. Biomarcadores bioquímicos y hematológicos

### Función hepática

El hígado es un órgano complejo con múltiples funciones dentro del organismo entre ellas la síntesis y destrucción de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, excreción de productos de desecho a través de la bilis y modulación de la respuesta inmunitaria. Los exámenes sobre función hepática miden la concentración de bilirrubina en sangre y la actividad enzimas presentes en el hígado (ALT, AST). Un aumento en sus valores indica que existe una lesión del hígado. (43)

Ilustración 5. Función de biomarcadores hepáticos AST y ALT.




**Fuente:** Adaptado de (Botros M, 2013) citado en (44). A: función de las isoformas de AST en el citoplasma y mitocondria; B: función de ALT en el ciclo de glucosa-alanina.

La ALT solo se encuentra presente en el citoplasma, mientras que la AST presenta dos isoformas, la citoplasmática (cAST) y la mitocondrial (mAST); las cuales son inmunológicamente diferentes, la mAST es la isoenzima más prevalente, con un 80% aproximadamente de la actividad en hígado humano. En la ilustración 5 se puede observar que la actividad de estas transaminasas es reflejo de la actividad metabólica en los tejidos en los cuales se expresan, y representan la relación significativa entre el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Cuando hay daño o muerte hepatocelular aumentan los niveles séricos de AST y ALT. (44)

En los estudios realizados sobre el efecto de la TAZ en la función hepática en ratas, El Naby *et al*. reportaron una disminución significativa en los niveles de proteínas totales (PT) y un aumento significativo en los niveles de ALT, AST, bilirrubina total (TBIL) y Albúmina. (45) dato que se confirma con lo reportado por Abd-Elhakim *et al*. que observaron un aumento de las enzimas AST y ALP. (46) por el contrario, en el estudio realizado por El-Desoky *et al*. reportaron un aumento significativo de PT. (11)

La bilirrubina es un producto de desecho generado por la degradación de los glóbulos rojos, que el hígado elimina por la bilis hacia el intestino. Sometiendo a la bilirrubina a los procesos de conjugación y excreción y, seguidamente, la bilis recorre la vía biliar encargándose de conducirla al intestino. El aumento de los niveles de bilirrubina en sangre puede ocasionarse por la sobreproducción de la misma al perder capacidad de eliminación el hígado, por un fallo en los procesos hepáticos de conjugación y/o excreción o a algún tipo de problema en la vía biliar. La bilirrubina incrementa al generarse un aumento de la destrucción de glóbulos rojos, como la hemólisis. El fallo en los procesos de conjugación o excreción puede presentarse a causa de un problema hepático, como hepatitis aguda. En cuanto a la obstrucción al flujo de la bilis que

impide su eliminación al intestino se puede asociar a trastornos como la cirrosis biliar primaria, tumores de la cabeza de páncreas, la presencia de cálculos en la vía biliar, entre otros. (43)

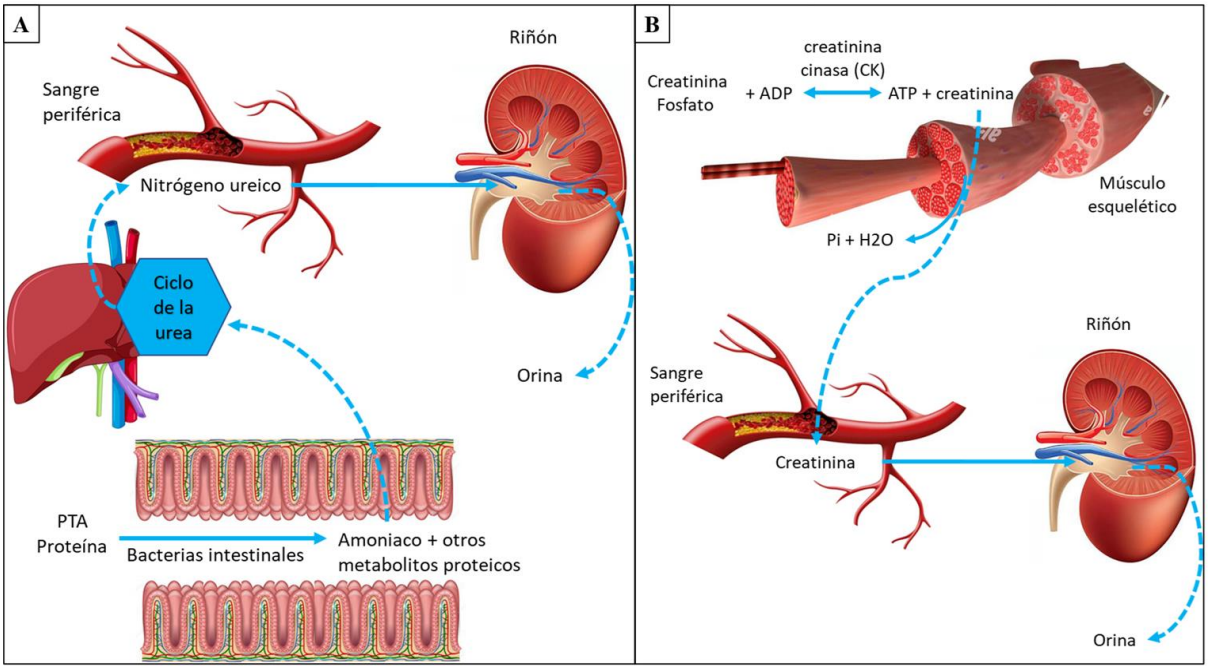
La aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y la alanina aminotransferasa (ALT o GPT) son enzimas con la función de transferir grupos amino. Al destruirse una célula que contiene transaminasas provoca la liberación de estas enzimas a la sangre, lo que indica que su aumento se debe a una lesión de aquellos tejidos en los que se encuentran. Un aumento significativo de ALT acompañado de AST, integran un patrón de citólisis, indicando destrucción de las células hepáticas; procesos característicos de la hepatitis vírica aguda, la hepatitis isquémica aguda o la hepatitis tóxica. (43)

**Función renal**

Para conocer el estado de la función renal, se realizan un conjunto de pruebas bioquímicas a partir de muestras de sangre. Estas pruebas ayudan a detectar posibles alteraciones en las funciones del riñón. (47,48) La concentración sérica de creatinina y de urea, son marcadores de disfunción renal, al generarse un cambio en los valores normales de estas variables indica que la función fisiológica del riñón no se desarrolla adecuadamente. (49)

La urea resulta del metabolismo de las proteínas en el intestino. Al digerir la proteína, se descompone en aminoácidos, los cuales contienen nitrógeno que al separarse forman ión amonio ($NH_4^+$) y los otros componentes de la molécula se usan para generar energía u otra sustancia necesaria para la célula. El amoniaco es metabolizado en el hígado mediante el ciclo de la urea, la cual es transportada en la sangre y excretada en la orina por medio de los riñones como se observa en la ilustración 6A. (50)

Ilustración 6. Metabolismo de biomarcadores de la función renal.




**Fuente:** adaptado de (Harvey y Meyer) citado en (50). A: Metabolismo hepático del amoniaco; B: Metabolismo de la creatinina.

La creatinina es un producto nitrogenado no proteico del metabolismo muscular. Se forma de forma irreversible partiendo de la creatina mediante su deshidratación no enzimática, que a su vez es un producto de la reacción reversible de creatina fosfato y ATP gracias a la creatina cinasa como se observa en la ilustración 6B. (50)

En cuanto al efecto de la TAZ en la función renal, en los estudios realizados en ratas, El Naby *et al*. reportaron una elevación significativa de los niveles de urea, creatinina y Ácido úrico. (45) lo que concuerda con los resultados reportados por Abd-Elhakim *et al*. que observaron un aumento significativo de los niveles de creatinina y urea. (46)

El aumento de creatinina sérica puede indicar un recambio muscular patológico, así como por la disminución de la filtración glomerular. (47, 50) sucede esto último de igual forma en el aumento de urea en sangre, que a su vez indica el mal funcionamiento renal globalmente. también está relacionado con la diuresis baja, debido a que aumenta su reabsorción y por ende su concentración sérica. (47) por otro lado se debe tener en cuenta que el uso de la creatinina como biomarcador de la función renal está sujeto a limitaciones ya que su aumento no depende únicamente del filtrado glomerular, sin embargo, al depender de la función hepática que es la responsable de su metabolismo y al observar alteraciones en los parámetros de la función hepática, se correlacionan los resultados y sugieren el daño sobre la función renal provocada por la exposición a los colorantes azoicos. Además de esto, existe una relación entre el aumento de creatinina y el aumento en las condiciones de respuesta inflamatoria sistémica. (49)

**Perfil lipídico**

El perfil lipídico o panel de lípidos mide las concentraciones de distintos tipos de grasas en sangre: el colesterol total, la lipoproteína de alta densidad o colesterol HDL, la lipoproteína de baja densidad o colesterol LDL y los triglicéridos. Permitiendo conocer el riesgo de una persona a desarrollar algunas enfermedades cardíacas o aterosclerosis (endurecimiento, estrechamiento u obstrucción de las arterias).

En el estudio realizado por Erdemli et al. reportaron que TAZ provoco un aumento significativo de Glucosa, triglicéridos, LDL, VLDL y colesterol total, mientras que hubo una reducción en los niveles de HDL. (51)

los resultados indican dislipidemia, caracterizada por presentar niveles anormalmente altos de colesterol total, LDL y triglicéridos en sangre, así como niveles bajos de HDL, los cuales son

considerados factores de riesgo modificables para la enfermedad cardiovascular. La dislipidemia obedece a múltiples factores, en este caso se asocia al consumo o exposición del colorante alimentario TAZ, lo que representa un riesgo para la salud debido a que las alteraciones presentadas en el perfil lipídico pueden generar la acumulación de grasa en las arterias, lo que a su vez conduce a una respuesta inflamatoria, muerte celular y en consecuencia el endurecimiento de la pared arterial. Son el inicio de algunas enfermedades cardiacas y cerebrovasculares. La elevación crónica de colesterol en sangre y la inflamación a largo plazo se relacionan con el desarrollo de enfermedades como el cáncer. (52)

**Hemograma y leucograma**

En el estudio realizado por Albasher *et al*. por exposición perinatal de 2,5 y 5 mg/kg de TAZ, en los ratones recién nacidos observaron un aumento significativo en el recuento de glóbulos rojo, Hb, glóbulos blancos y plaquetas. (53) Este aumento puede sugerir una respuesta hematopoyética estimulada o un efecto directo sobre la producción y función de las células sanguíneas. Por el contrario, en el estudio realizado por Abd-Elhakim *et al*. por medio de la administración 1,35 mg/kg de TAZ a ratas reportaron que en los efectos sobre los parámetros hematológicos hubo una disminución significativa en los valores medios de RBC, Hb, PCV y recuento de plaquetas, mientras que concuerdan en cuanto al leucograma al reportar un aumento significativo de glóbulos blancos, linfocitos, neutrófilos y monocitos. (37) lo que podría indicar una respuesta inflamatoria o una alteración en el sistema inmunológico. Ambos estudios sugieren efectos significativos de TAZ en los parámetros hematológicos, pero con resultados opuestos en algunos aspectos. Es importante tener en cuenta que las dosis administradas y las condiciones experimentales pueden influir en las respuestas observadas.

## 9.3. Citología e Histología

### Hígado

El hígado, la víscera más grande del cuerpo humano, se destaca como uno de los órganos fundamentales para el funcionamiento humano, participando en funciones importantes como la eliminación de sustancias perjudiciales absorbidas por el organismo, es importante tener en cuenta que, durante el proceso de desintoxicación, se generan metabolitos intermedios reactivos que pueden atacar las macromoléculas, dando lugar a lesiones directas e hipersensibilidad. El hígado se caracteriza por su división morfológica en dos lóbulos mediante el ligamento falciforme. En la porción inferior derecha del hígado se halla la vesícula biliar, encargada de recibir y almacenar la bilis generada por el hígado, esencial para facilitar el proceso digestivo. (54)

Desde el punto de vista histológico, el hígado se compone principalmente de dos tipos celulares: los hepatocitos y las células de Kupffer. Dichas células adoptan una organización particular junto con el sistema arterial y venoso, provocando la formación del "ácido hepático", que constituye la unidad estructural y funcional de la fisiología hepática. Los hepatocitos desempeñan funciones clásicas del hígado, como la síntesis y metabolización, mientras que las células de Kupffer tienen un papel crucial en las funciones inmunológicas y de defensa del organismo. (54)

En el estudio realizado por Wu *et al*. sus resultados sobre el efecto de la TAZ en la histología del hígado de la carpa cruciana, mostraron que la disposición de los hepatocitos alrededor de la vena central presentó diferentes grados de desorden, los núcleos mostraron migración y disolución, y algunas de las células se vacuolaron, igualmente se observó el comportamiento dependiente de la dosis ya que a mayor concentración hubo más daño en el tejido. (38) estos datos se asemejan a

los reportados por Abd-Elhakim *et al*. que observaron que la TAZ indujo cambios degenerativos severos en el hígado de las ratas, como algunos hepatocitos agrandados con núcleos necróticos, mientras que otros estaban sin núcleo y evidenciaban vacuolización citoplasmática. También observaron dilatación y engrosamiento de la pared de la vena central. Además, proliferación de tejido conectivo fibroso y conducto biliar hiperplásico. (46) por otro lado, en el estudio realizado por Elewa *et al*. observaron que la administración de AO en ratas aumentó significativamente las actividades de γ-GTP y β-glucuronidasa. (27)

Tomando como punto de partida los parámetros bioquímicos de la función hepática, se puede corroborar la alteración presentada con los hallazgos histopatológicos de los tejidos del hígado, confirmando así el daño generado por los colorantes azoicos sobre este órgano diana. los resultados sugieren un impacto directo en la integridad celular, también indican estrés o daño celular, así como daño estructural. Posible afectación de la circulación sanguínea en el tejido hepático y manifestación de signos de respuesta inflamatoria y reparativa en el hígado. Además, el aumento en las actividades enzimáticas de γ-GTP y β-glucuronidasa están comúnmente asociadas con estrés o disfunción en el hígado. La lesión hepatocelular y la perturbación en la estructura del hígado suceden cuando el sistema de conjugación del glutatión se satura o cuando la producción de metabolitos tóxicos supera la disponibilidad de glutatión. (54)

**Páncreas**

El páncreas, un órgano singular, desempeña roles tanto exocrinos como endocrinos. En su función exocrina, produce y libera enzimas digestivas en el duodeno del intestino delgado. Su función endocrina implica la liberación de insulina y glucagón al torrente sanguíneo, hormonas cruciales para regular el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas. Las glándulas endocrinas y exocrinas son las principales responsables de las funciones pancreáticas. Las glándulas exocrinas

sintetizan enzimas digestivas pancreáticas inactivas (zimógenos) que se liberan en los sistemas glandular y de conductos pancreáticos. Los islotes de Langerhans, encargados de la función endocrina, son glándulas endocrinas que secretan hormonas directamente al torrente sanguíneo. Están compuestos por tres tipos de células principales: alfa, beta y delta; las células alfa secretan glucagón, las betas liberan insulina y las deltas producen somatostatina. Estas hormonas desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo de la glucosa y en las funciones gastrointestinales. (48)

En el estudio realizado por Erdemli et al. Observaron que la TAZ provocó variaciones histopatológicas significativas en las secciones del páncreas. En la estructura histológica del páncreas identificaron lesiones en las células acinares pancreáticas, necrosis acinar, infiltración de células inflamatorias y vacuolización de las células acinares pancreáticas. Mientras que en los islotes de Langerhans observaron degeneración celular, el daño celular se caracterizó por núcleos picnoticos y citoplasma eosinófilo. (51)

Estos hallazgos sugieren que la tartrazina puede inducir daño tisular y disfunción pancreática, así como afectar la producción de insulina.

**Riñón**

Los riñones se encuentran conformados por la corteza, médula y pelvis renal, la arteria renal lleva la sangre a través de las capas, ramificándose en arterias más pequeñas que terminan en unidades de filtración llamadas nefronas. Un riñón sano tiene alrededor de 1,200,000 nefronas, compuestas por el glomérulo, la cápsula de Bowman y el túbulo contorneado. Las nefronas están compuestas por varios segmentos, desempeñan funciones relacionadas con la homeostasis. Los

vasos sanguíneos renales irrigan elementos glomerulares y tubulares, regulando el gradiente iónico. (55)

La lesión en la membrana basal glomerular o el endotelio capilar puede permitir la filtración de albúmina a la orina, indicando lesión glomerular o tubular. Los túbulos colectores proximales absorben el 80% de sodio, agua y cloruro, y el 100% de urea. La exposición a xenobióticos, especialmente en el segmento P-3 del túbulo proximal, puede dañar las células y afectar la capacidad de concentración del riñón. (55)

En el estudio realizado por Abd-Elhakim *et al*. sobre la histopatología del riñón reportaron que la administración de TAZ en ratas generó cambios degenerativos en los túbulos renales y glomérulos tales como pérdida de la integridad de los túbulos renales y la incidencia de epitelio vacuolado o descamado, necrosis tubular. Además, observaron reducción de los glomérulos e hipercelularidad con membranas basales engrosadas. Infiltración de células focales y mononucleares con proliferación de tejido fibroso intersticial. (46)

La evidencia sobre la pérdida de integridad en los túbulos renales, manifestada por la presencia de epitelio vacuolado o descamado y necrosis tubular, indican claramente una degeneración celular considerable. La reducción de los glomérulos y la hipercelularidad con membranas basales engrosadas indican cambios patológicos en la estructura de los glomérulos, que podrían afectar la función renal. Además, la observación de infiltración de células focales y mononucleares, indican una respuesta inflamatoria, posiblemente vinculada a una reacción del sistema inmunológico o respuesta a la lesión tisular y la presencia de proliferación de tejido fibroso intersticial sugiere una respuesta reparativa, aunque la formación excesiva de este tejido podría contribuir a la fibrosis, comprometiendo aún más la función renal; en otras palabras los

cambios degenerativos en los túbulos renales y glomérulos, la presencia de células inflamatorias y la proliferación de tejido fibroso sugieren un daño estructural y funcional en el riñón.

Este órgano al no poder eliminar adecuadamente los desechos del cuerpo, los agentes tóxicos como los colorantes azoicos o sus metabolitos seguirán en la circulación sanguínea generando daño a nivel celular, de tejidos y órganos que pueden llevar al desarrollo de enfermedades crónicas a largo plazo. (55)

**Intestino**

A nivel macroscópico el intestino delgado es un tubo estrecho que se extiende desde el estómago hasta el colon. Lo conforman el duodeno, yeyuno e íleon. A nivel de su estructura microscópica, la mucosa y la submucosa del intestino delgado están dispuestas en forma de pliegues circulares que se localizan sobre toda su superficie interna con proyección a la luz intestinal. A su vez, los pliegues circulares, están cubiertos de minúsculas proyecciones de la mucosa, en forma de dedo, denominadas vellosidades intestinales o villi. Cuya superficie está formada por un epitelio columnar simple con las células unidas fuertemente entre sí, cada una de las cuales presenta en su superficie apical un borde en cepillo formado por unas 600 prolongaciones citoplasmáticas, llamadas microvellosidades. (56)

En el estudio realizado por Wu *et al.* sus resultados sobre los efectos del tratamiento con TAZ sobre la histología y las características del intestino de la carpa cruciana, evidenciaron que a medida que aumentaba las dosis en los grupos tratados hubo un mayor daño. En todos los grupos tratados con TAZ la altura de las vellosidades intestinales y el grosor de la capa muscular disminuyeron, a la dosis de 10 mg/kg la morfología histológica del intestino se destruyó aún más

y el borde estriado y las células epiteliales estaban desordenados, con el margen estriado fusionado. (38)

El intestino hace parte del aparato digestivo. Cumple funciones sobre el proceso de la digestión de los alimentos provenientes del estómago, para absorber los nutrientes presentes en ellos (vitaminas, minerales, carbohidratos, grasas y proteínas) necesarios para el funcionamiento del cuerpo, de acuerdo a los estudios se genera daño en las estructuras del intestino a dosis ligeramente por encima del valor de la IDA, lo que indica el potencial efecto tóxico sobre este, que además se debe tener en cuenta que en él se encuentra una microbiota intestinal indispensable para distintos proceso en especial la degradación de alimentos, por lo que cualquier daño sobre el intestino lo afecta directamente, impidiendo de esta manera degradar y absorber correctamente los nutrientes presentes en los alimentos, lo que a su vez conlleva a otros problemas de salud.

**Bazo**

Desde el tejido conectivo denso irregular de la cápsula hasta el parénquima del bazo se extiende numerosos tabiques conocido como trabéculas. El parénquima (pulpa) del bazo, de acuerdo a su color en los cortes frescos de tejido, puede distinguirse tanto la pulpa blanca como la roja. La pulpa blanca es el tejido linfático principal del bazo, es la concentración de linfocitos en torno a un vaso arterial, esta acumulación de linfocitos representa el tejido linfático conocido como vaina linfática periarterial encargado de reaccionar ante la presencia de microorganismos en el bazo que llegan a través del torrente sanguíneo. La arteria esplénica se ramifica en los vasos arteriales centrales de los ganglios. La pulpa roja la conforman los senos venosos esplénicos y cordones (de Billroth), cubierta de macrófagos esplénicos alrededor de los senos. La arteria central se extiende desde la pulpa blanca hasta entrar en la pulpa roja como capilares. dichos

capilares acaban en los cordones esplénicos, donde los eritrocitos viejos y dañados son fagocitados por los macrófagos. A partir de allí, la sangre fluye hacia los senos esplénicos, retornando así a la circulación venosa. (57)

En el estudio realizado por Abd-Elhakim *et al*. reportaron que la administración de TAZ a ratas provocó un aumento significativo del 19% en el índice esplénico. Por otro lado, en el estudio histopatológico encontraron efectos de la TAZ como: esplenomegalia, así como cambios marcados en el tejido esplénico al observar una expansión prominente de la pulpa roja a causa de una congestión venosa grave con senos venosos marcadamente dilatados. Además, observaron que en la pulpa blanca presentaba hiperplasia focal, consistente en una mezcla de linfocitos y agregados de macrófagos. Así como zonas necróticas en el folículo linfoide debido a la degeneración de linfocitos con núcleos picnóticos. (37)

El bazo es un órgano que hace parte del sistema linfático. Es de gran importancia debido a que es el encargado de producir linfocitos, filtrar la sangre, almacenar las células sanguíneas y destruir las células sanguíneas viejas. Teniendo en cuenta los resultados de la investigación se evidencia claramente la afectación sobre las estructuras del bazo lo que genera que este no cumpla sus funciones y aunque otros órganos podrían suplir sus funciones, en cuanto a las infecciones el cuerpo perdería su capacidad de combatirlas. Por otro lado, al observar efectos de esplenomegalia y teniendo en cuenta que esta es una manifestación conocida de enfermedades severas que involucran el hígado, al sistema inmunitario y al sistema hematopoyético. Es un hallazgo de importancia clínica que puede estar presente en linfomas y otros procesos neoplásicos primarios y metastásicos, la esplenomegalia más pronunciada se asocia con linfoma, leucemia, mononucleosis infecciosa, anemia hemolítica y mielofibrosis. (58) además al reportar hiperplasia focal en la pulpa blanca que corresponde a un aumento del número de células en el

tejido u órgano, considerando que estas pueden volverse cancerosas y con la formación de núcleo picnoticos, es un indicio de respuesta a lesión o daño celular por genotoxicidad inducida por el colorante alimentario TAZ.

**Testículo**

El testículo es un órgano que cumple dos funciones principales: producir hormonas y gametos masculinos (espermatozoides). Se compone de células somáticas y germinales, las cuales sufren cambios morfológicos y funcionales durante el desarrollo. En el testículo se identifica el compartimiento tubular y el intersticial. Los túbulos seminíferos están formados por el epitelio germinal y las células de Sertoli. Mientras que, en el compartimiento intersticial, predominan las células de Leydig sumidas en una matriz de tejido conectivo. (59)

Por otro lado, el testículo hace parte del eje hipotálamo-hipófiso gonadal. Donde el hipotálamo es el encargado de la liberación de gonadotrofinas de la hipófisis a través de la secreción de GnRH. Las gonadotrofinas producidas por la hipófisis, LH y FSH, son transportadas por el torrente sanguíneo hacia el testículo donde se unen sus respectivos receptores y actúan sobre las células de Leydig y las células de Sertoli. En las células de Leydig se da la producción de testosterona estimulada por LH a partir del colesterol. (59)

En el estudio realizado por Elewa *et al*. observaron que la administración de AO en ratas redujo significativamente los niveles de la testosterona sérica (TES) y la hormona luteinizante (LH). Además, el recuento de espermatozoides y el porcentaje de motilidad disminuyeron significativamente, por otro lado, reportaron que el porcentaje de anomalías de los espermatozoides del epidídimo aumentó sustancialmente, mientras que los túbulos seminíferos

fueron afectados, observaron células espermatogénicas desprendidas en el lumen, así como un epitelio espermatogénico desorganizado. (27)

Existe una dependencia entre la meiosis y los andrógenos, y teniendo en cuenta una coincidencia entre el inicio de la meiosis y el aumento intratesticular de testosterona, se ha reportado que la falta de inicio de la meiosis se relaciona con la incapacidad de producción de testosterona, lo que indica la relevancia de los andrógenos en el inicio de la meiosis testicular. La testosterona es esencial para la masculinización de los órganos genitales, en cuanto al desarrollo de los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales, a partir de los conductos de Wolff. Por lo que al generarse una disminución de LH que a su vez se relaciona con la disminución de TES, y las alteraciones y anomalías en espermatozoides y testículos indica un daño generado que impide el inicio de la meiosis y el desarrollo adecuado de las estructuras del órgano genital. (59)

**Sistema nervioso**

El sistema nervioso lo integra una red de neuronas encargadas de generar, modular y transmitir información. Implicadas en la regulación de funciones vitales, sensación y movimientos corporales. Las neuronas, son las principales unidades estructurales y funcionales del sistema nervioso. Formadas por un cuerpo (soma) y una serie de proyecciones (neuritas). El soma contiene los organelos celulares; donde se originan los impulsos neuronales. Las proyecciones interconectan a las neuronas, y conectan con otras células del cuerpo, posibilitando el flujo de impulsos neuronales. Las proyecciones neuronales se dividen en dos tipos que se distinguen por su estructura y función; axones: largos que conducen impulsos lejos del cuerpo neuronal y dendritas: cortas que reciben impulsos de otras neuronas, permitiendo la conducción de la señal

eléctrica en dirección al cuerpo de la célula nerviosa. (60) Por su lado, el cerebelo es de gran importancia en el sistema nervioso central (SNC), ya que participa en la correcta realización de actos motores eficaces y ajustados. Su corteza se divide en tres capas: molecular, intermedia (o de las células de Purkinje) y de los granos. (61)

En el estudio realizado por Albasher *et al*. Reportaron que con la exposición perinatal a 2,5 y 5 mg/kg de TAZ, observaron degeneración neuronal cerebral, picnosis neuronal y cromatolisis en la corteza cerebral, así como degeneración de las células de Purkinge en la dosis más alta particularmente, en los ratones recién nacidos. (53)

Las lesiones neuronales se pueden generar por diversas causas, con frecuencia debido a isquemia, así como por otras como; traumatismo, infecciones, enfermedades tóxicas y/o genéticas. De acuerdo a los estudios patológicos al observarse núcleos picnoticos se debe a que las neuronas sufren muerte celular aguda. También pueden sufrir apoptosis. (62) La observación de cromatólisis indica lesión en el axón de la neurona, conocido como reacción axonal. La reacción axonal consiste en el agrandamiento del cuerpo neuronal, desplazamiento del núcleo de la célula o neurona hacia la periferia del cuerpo celular y desaparición de los cuerpos de Nissl. (62, 63) Dentro de los componentes neuronales algunas subpoblaciones, como las células de Purkinje, en especial son sensibles a anoxia y a menudo presentan lesión selectiva. (63) en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer se observa que provoca daño en las neuronas de la corteza cerebral, por lo que al analizar los resultados sugieren daño neuronal inducido por el colorante alimentario TAZ. (62)

**Desarrollo embrionario**

En el estudio realizado por Haridevamuthu *et al*. observaron que en los embriones/larvas de pez cebra posterior a la administración de TAZ presentaron columna vertebral doblada a una dosis de 50 mg/L, así como una observación significativa de cola doblada, edema pericárdico y edema del saco vitelino en las concentraciones más altas. También reportaron que a una concentración de 25 mg/L de TAZ provocó una disminución significativa en la eclosión de embriones/larvas. Por otro lado, observaron que, al aumentar la dosis, en las dosis más elevadas hubo una disminución significativa de la frecuencia cardiaca. Además, reportaron deformidades morfológicas durante la embriogénesis, observaron una disminución drástica en la longitud del cuerpo de las larvas, así como un aumento dosis dependiente del área pericárdica y área del saco vitelino. (64)

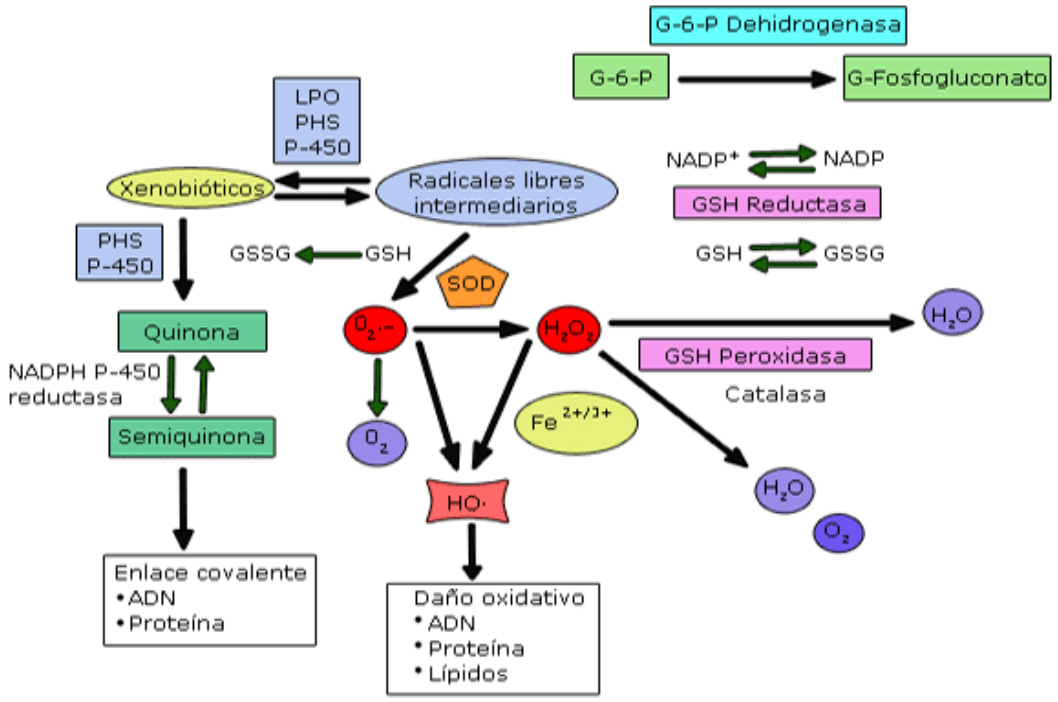
El pez cebra comparte algunas vías de señalización y las rutas metabólicas más importantes relacionadas con el desarrollo del embrión en humanos. (65) Debido a que es un vertebrado, resulta útil para el estudio de la embriología, es ventajoso como modelo experimental, gracias a que el embrión se encuentra en un huevo transparente que permite observar y cuantificar las alteraciones. (65, 66) facilita la determinación de los efectos provocados al exponerse a agentes tóxicos en el retraso del desarrollo, de igual forma permite identificar los términos de la toxicidad, frecuencia cardiaca, edema del saco vitelino, eclosión, longitud y deformidades de la cola. (66) por lo que, al analizar los resultados reportados por los investigadores, estos indican un efecto teratogénico inducido por la exposición a TAZ, al observar una interrupción en el desarrollo normal de los embriones, causando anormalidades estructurales y funcionales como: edema pericárdico, edema del saco vitelino, deformidades morfológicas y cola doblada.

### 9.4. Balance oxidación - reducción

**Estrés oxidativo**

La ilustración 7 muestra el balance redox del organismo humano, se pueden observar las vías de formación de las diferentes especies reactivas de oxígeno (ROS), reguladas por diferentes procesos enzimáticos que regulan los mecanismos endógenos de defensa antioxidante. La alteración de este balance redox a favor de la sobreproducción de ROS genera el estrés oxidativo. (67)

Ilustración 7. Principales procesos enzimáticos oxidativos.




**Fuente:** tomado de Núñez Sellés A. (67)

En el estudio realizado por Haridevamuthu *et al*. reportaron que a una dosis de 50 mg/L de TAZ hubo un aumento significativo en la actividad SOD y CAT, sin embargo, al aumentar la dosis se produjeron los cambios observados en la tabla 12. (64) por otro lado, el estudio realizado por Wu *et al*. reportaron que inclusive en la dosis más baja administrada hubo alteración de los

biomarcadores del estrés oxidativo. (38) Los estudios realizados sobre el estrés oxidativo fueron evaluados en tejidos de regiones del cerebro, cerebelo y bulbo raquídeo (53); hígado e intestino (38); hígado y riñón. (11); y tejido pancreático. (51) sus resultados se encuentran dispuestos en la siguiente tabla:

Tabla 12. Resultados de la alteración de biomarcadores del estrés oxidativo.

| Colorante | Biomarcadores | | | | | | | | | Autor(es) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Antioxidantes | | | | | Oxidativos | | LDH | NO | |
| | SOD | CAT | GPx | GSH | GSH-Px | MDA | LPO | | | |
| TAZ | ↓ | ↓ | - | ↓ | - | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | Haridevamuthu *et al* . |
| TAZ | ↓ | ↓ | - | ↓ | - | ↑ | - | - | - | Zingue *et al* |
| TAZ | ↓ | - | - | - | ↓ | ↑ | - | - | - | Wu *et al* . |
| TAZ | ↓ | - | - | ↓ | - | ↑ | ↑ | - | - | Albasher *et al* . |
| TAZ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | - | ↑ | ↑ | - | - | El-Desoky *et al* . |
| TAZ | ↓ | ↓ | - | ↓ | - | ↑ | - | - | - | Erdemli *et al* . |
| TAZ | ↓ | ↓ | - | ↓ | - | ↑ | - | - | - | Abd-Elhakim *et al* . |
| AO | - | - | - | - | - | - | - | ↓ | - | Elewa *et al* . |

**Fuente**: elaboración propia. ↓: disminución, ↑: aumento, -: no reportado. (11, 38, 46, 51, 53, 64, 68, 69)

La disminución significativa en la actividad de las enzimas antioxidantes, superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), junto con la reducción en el nivel de glutatión reducido (GSH), indica que existe un desequilibrio en el sistema antioxidante del organismo, lo que podría aumentar la susceptibilidad al estrés oxidativo y daño celular. Por otro lado, el aumento del nivel de malondialdehído (MDA) sugiere un incremento en la peroxidación lipídica, lo que es indicativo de daño celular por radicales libres y la disminución de la actividad de SOD y glutatión peroxidasa (GSH-Px) acentúa aún más esta situación, ya que estas enzimas son cruciales para neutralizar especies reactivas de oxígeno. (70) las células necesitan de energía para combatir el estrés oxidativo, cuando no pueden satisfacer esta necesidad, las células se someten a una vía

anaeróbica lo que provoca el aumento en los niveles de LDH para convertir el piruvato y lactato y satisfacer su demanda energética, por lo que al observar el aumento de los niveles de LDH es otro indicador de daño celular inducido por la exposición a los colorantes azoicos. La elevación de los niveles de NO indican un aumento del daño celular y posible activación de la respuesta inflamatoria. (64)

Los efectos adversos de los colorantes azoicos en el sistema antioxidante y el estrés oxidativo tienen implicaciones notables en la salud, particularmente en la función de diferentes órganos. Los estudios revelan que el hígado, el riñón y el intestino parecen ser órganos particularmente vulnerables a los efectos nocivos de estos colorantes. La disminución significativa en la actividad de las enzimas antioxidantes, junto con la reducción de los niveles de GSH y el aumento de la peroxidación lipídica, sugieren una amenaza real para la integridad celular y la homeostasis de estos órganos. Estos hallazgos también subrayan un aspecto importante: la dosis-dependencia de los efectos. A dosis más altas de colorantes azoicos, los efectos perjudiciales en el sistema antioxidante son más pronunciados, lo que implica que la exposición crónica o la ingesta excesiva de estos colorantes podrían ser especialmente dañinas para las células.

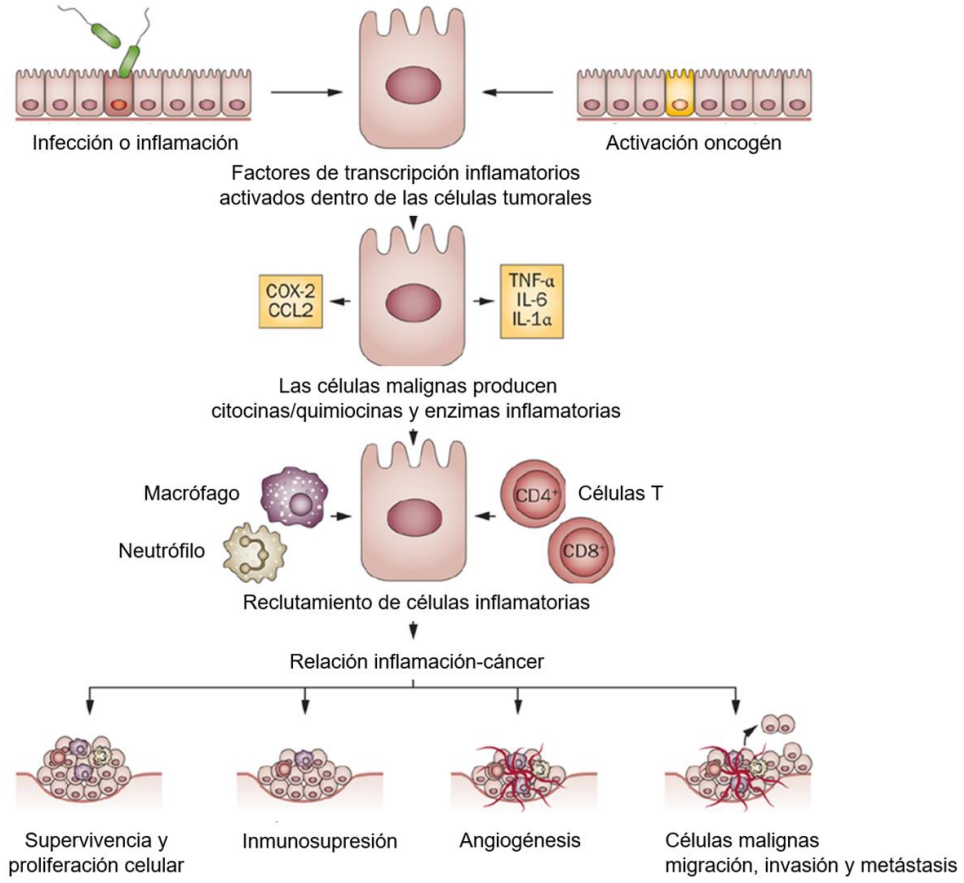
## 9.5. Inmunología

### Inflamación

La inflamación crónica contribuye al desarrollo del cáncer y enfermedades crónicas de múltiples maneras; la inflamación crónica puede modificar los perfiles de expresión genética a través de efectos epigenéticos y la regulación de factores de transcripción. Esto puede resultar en la activación de genes pro-tumorigénicos y la supresión de genes supresores de tumores; y/o producir daño al ADN y ARN, de manera que la producción de especies reactivas de oxígeno y

nitrógeno (RONS) durante la inflamación crónica puede dañar directamente el ADN y el ARN. Este daño puede causar mutaciones genéticas, aumentando el riesgo de transformación celular y desarrollo de cáncer. (35)

Ilustración 8. Mecanismo de la respuesta inflamatoria con relación al cáncer.




**Fuente:** Adaptado de Chrysanthakopoulos, NA y  Nikolitsa, D. (2018). (35)

De acuerdo a la ilustración 8, lo que sucede con la inflamación en relación con el cáncer es lo siguiente:

- Activación de Oncogenes y Factores de Transcripción Pro-Inflamatorios: Cuando los oncogenes se activan, se desencadena una cascada de eventos que incluye la expresión de

factores de transcripción pro-inflamatorios como NF-κβ y STAT3 dentro de las células tumorales. Estos factores de transcripción son cruciales para regular genes relacionados con la inflamación y la supervivencia celular. (35)

- Expresión de Citoquinas, Quimiocinas y COX-2: La activación de oncogenes y los factores de transcripción pro-inflamatorios también conducen a la expresión de citocinas y quimiocinas, así como de la enzima COX-2. Estas moléculas desencadenan respuestas inflamatorias en el microambiente tumoral, creando un entorno propicio para el desarrollo y la proliferación de células cancerosas. (35)
- Reclutamiento de Células Inmunes: Las quimiocinas producidas en respuesta a la inflamación atraen células del sistema inmunitario al sitio del tumor. Sin embargo, en lugar de combatir las células cancerosas, estas células inmunitarias pueden ser manipuladas por el microambiente inflamatorio para promover la progresión tumoral. (35)

En el estudio realizado por Haridevamuthu *et al*. observaron sobre los genes inflamatorios que la exposición a TAZ provoco un aumento significativo en la expresión de NF-kB, TNF-a y IL-1β. Estos genes están relacionados con la regulación y mediación de respuestas inflamatorias. El incremento en la expresión de estos genes sugiere una activación del sistema inmunológico, particularmente la vía del factor nuclear kappa B (NF-κB) y la producción de citocinas proinflamatorias. (64) de igual manera en el estudio realizado por Abd-Elhakim *et al*. al administrar 1,35 mg/kg de TAZ a ratas encontraron que los niveles medios de expresión de ARNm de IL-1β, IL-6 e IL-10 aumentaron significativamente en tejidos esplénicos. Estas interleucinas son moléculas clave en la regulación de respuestas inflamatorias y tienen roles distintos en el sistema inmunológico. El aumento de la expresión de IL-1β e IL-6 sugiere una

respuesta inflamatoria proinflamatoria, mientras que el aumento de IL-10 podría indicar un intento de contrarrestar la inflamación, ya que IL-10 a menudo actúa como un regulador antiinflamatorio. Sin embargo, es crucial tener en cuenta que un aumento en IL-10 no siempre indica una respuesta antiinflamatoria eficaz, ya que también puede estar asociado con procesos inmunosupresores. (37)

por otro lado en el estudio realizado por Wu, *et al*. para la evaluación del impacto de la absorción de TAZ en la respuesta inflamatoria en la carpa cruciana ( Carassius auratus ) reportaron que la exposición prolongada al colorante TAZ está asociada con la regulación positiva de citocinas proinflamatorias, como IFN-γ, TNF-α, IL6 e IL8, así como citocinas antiinflamatorias como IL10. Estas citocinas son moléculas de señalización que desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunológica del cuerpo. IFN-γ y TNF-α son citocinas proinflamatorias que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria en el cuerpo, mientras que IL6, IL8 e IL10 tienen diferentes funciones en la modulación de la inflamación y la respuesta inmunológica. En cuanto a la regulación positiva de genes relacionados con el sistema inmunológico innato en el hígado se asocia con el consumo de TAZ. El sistema inmunológico innato es la primera línea de defensa del cuerpo contra infecciones y amenazas externas. Incluye la producción de proteínas como defensinas y otras moléculas que pueden estar involucradas en la respuesta inmunológica y la inflamación. (38)

La regulación de genes relacionados con el sistema inmunológico y la inflamación en el hígado sugiere que la exposición a colorantes alimentarios como los azoicos puede provocar cambios en la respuesta inmunológica del cuerpo, lo que puede incluir una mayor inflamación y estrés en el sistema inmunológico. Estos cambios pueden tener implicaciones para la salud y pueden estar relacionados con los efectos adversos observados en otros órganos, como el intestino y el hígado,

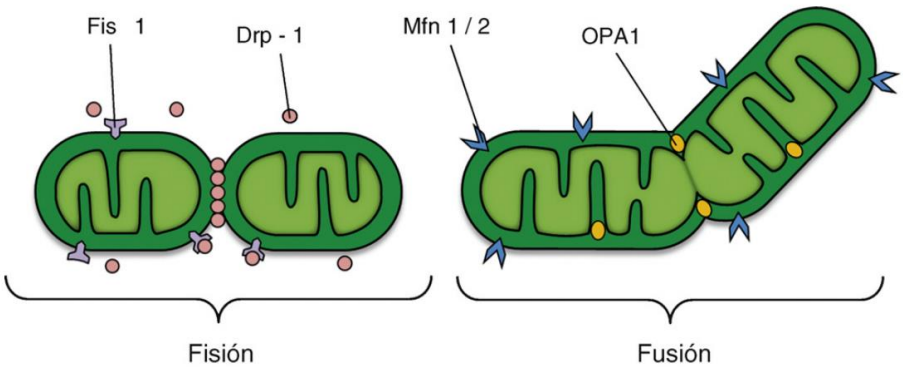
como se menciona en los diferentes artículos, así mismo, estudios han demostrado que los colorantes azoicos, como sus productos de degradación, tienen la capacidad de inducir inflamación crónica en el cuerpo de diferentes maneras. Además, existe la posibilidad de que la ingesta de estos colorantes provoque modificaciones genéticas que dañen el ADN, dando lugar a mutaciones genéticas que aumenten el riesgo de cáncer, lo que también se ha observado en investigaciones previas.

## 9.6. Expresión genética

**Dinámica mitocondrial**

Las mitocondrias, juegan un papel clave en la muerte y el envejecimiento celulares, además de ser el compartimento para numerosas reacciones bioquímicas esenciales en la homeostasis energética. La red compleja, interconectada y altamente dinámica de este organelo está mantenida por eventos de fusión y fisión mitocondrial opuestos y balanceados. (71)

Ilustración 9. Dinámica mitocondrial (fisión y fusión).



**Fuente:** Tomado de J. Kuzmicic *et al.* (48) factores que regulan la morfología mitocondrial. Drp-1: proteína relacionada con la dinamina-1; Fis1: proteína de fisión 1; Mfn 1/2: mitofusinas 1 y 2; OPA1: proteína de la atrofia óptica 1.

En el estudio realizado por Haridevamuthu *et al*. reportaron que la TAZ altera la dinámica mitocondrial al observar en los niveles de expresión de los genes de fusión mitocondrial una disminución significativa para Mfn2 y un aumento significativo para OPA1, así como un aumento significativo en la expresión del gen de fisión mitocondrial Fis1. (64)

La fisión mitocondrial está regulada por distintos mecanismos, entre ellos la actividad de la proteína relacionada con la dinámica 1 (Drp-1) y la proteína de fisión 1 (Fis1). Drp-1 posee homología de secuencia con las dinaminas, que regulan el tráfico vesicular y la endocitosis. Su mecanismo molecular aún es controversial. Sin embargo, un modelo postula a estas proteínas como mecano enzimas con participación activa en el corte de membranas por constricción. Drp1 no posee una secuencia de destino mitocondrial, debido a esto se recluta a la membrana a través de Fis1, la cual participa en el ensamblaje de complejos de fisión de alta masa molecular. El proceso de fisión ocurre habitualmente en las células, sin embargo, al generarse un aumento en la expresión de Fis1 se debe tener en cuenta que se ha asociado a condiciones de estrés metabólico, autofagia y apoptosis. (71)

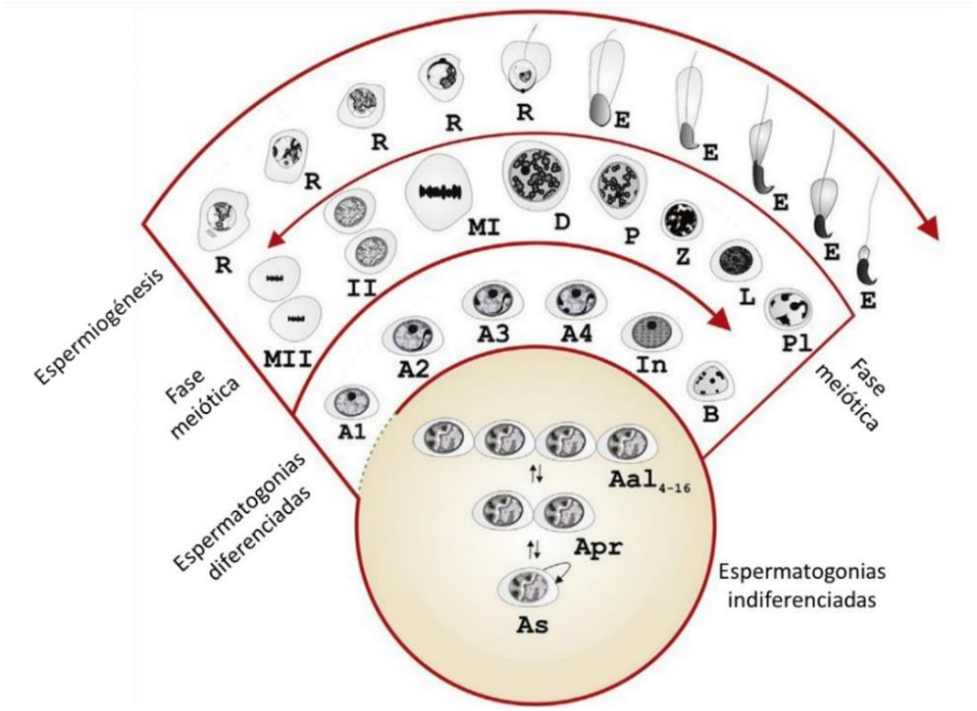
Por otro lado, la proteína mitofusina (Mfn) y la proteína de la atrofia óptica 1 (OPA1) son las principales reguladoras de la fusión mitocondrial. Mfn tiene dos isoformas (Mfn1 y Mfn2) las cuales interactúan entre sí para coordinar la fusión de la membrana mitocondrial externa de mitocondrias opuesta, mientras que OPA1 participa en el remodelado de las crestas mitocondriales y el acercamiento y la fusión de la membrana mitocondrial interna. Se ha

observado recientemente que la fusión mitocondrial regula directamente el metabolismo mitocondrial, por lo que una disminución de la concentración de las proteínas OPA1 o Mfn mediante ARN de interferencia conduce a la formación de mitocondrias fragmentadas con menor consumo de oxígeno y menor potencial de membrana mitocondrial (ψmt). (71)

**Espermatogénesis**

La espermatogénesis, bajo criterios morfológicos y funcionales, se puede dividir en tres etapas: la fase espermatogonial o proliferativa, la fase espermatocítica o meiótica y la fase espermiogénica o de diferenciación. De las cuales, la fase espermatogonial puede subdividirse en fase de espermatogonias indiferenciadas y fase de espermatogonias diferenciadas. (59)

Ilustración 10. Representación esquemática de la espermatogénesis en el ratón.




**Fuente:** Modificado de (Lara et al., 2018) citado en (59). "La fase espermatogonial o proliferativa, puede subdividirse en fase de espermatogonias indiferenciadas (As, Apr, Aal) y diferenciadas (A1, A2, A3, A4, In,

B). Las espermatogonias As consideradas verdaderas células madre y las tipo Apr y Aal células madre de amplificación. Espermatogonias: As, simples; Apr, pareadas; Aal, alineadas; In, intermedias. Espermatocitos: Pl, pre-leptoténico; L: leptoténico; Z, zigoténico; P, paquiténico y D, diploténico. MI: Meiosis I, MII: Meiosis II. II: Espermatocito secundario. Espermátide: R, redonda; E: elongada" (59).

Para que pueda darse la espermatogénesis, actúan diversos factores de transcripción y crecimiento en los procesos clave de desarrollo postnatal testicular, como el mantenimiento de la competencia meiótica y la transición de espermatogonias A indiferenciadas a A1. Entre los marcadores característicos del inicio de la meiosis cuya expresión indica la entrada en profase por parte de los espermatocitos primarios son STRA8 (stimulated by retinoic acid gene 8) y DMC1 (dosage suppressor of mck1 homolog), que son un factor respondedor a ácido retinoico necesario para la replicación pre-meiótica del ADN y una proteína de reparación del ADN respectivamente. Por lo que una disminución de los niveles de marcadores de diferenciación de células germinales STRA8 y DMC1 indican un retraso en el inicio de la meiosis, ya que son genes característicos de espermatogonias diferenciadas. (59)

En el estudio realizado por Elewa *et al*. observaron que la administración de 500mg/kg de AO en ratas que sobre los efectos a los espermatocitos reportaron una disminución de las reacciones positivas para STRA8 en los núcleos de los espermatocitos en las etapas de preleptoteno y leptoteno temprano. Así como una disminución significativa de las células positivas para DMC1 en los núcleos de los espermatocitos en las etapas de desarrollo leptoteno y cigoteno. También reportaron sobre la apoptosis en los testículos de ratas que detectaron abundantes células apoptóticas positivas para ADNss en los túbulos seminíferos. (27) de igual forma en el estudio realizado por Haridevamuthu *et al*. reportaron un aumento significativo en el incremento de las células apoptóticas de manera dosis dependiente a partir de una dosis de 12,5 mg/L de TAZ., observándose en gran medida en el sistema nervioso y cerca de la región del cerebro. (64)

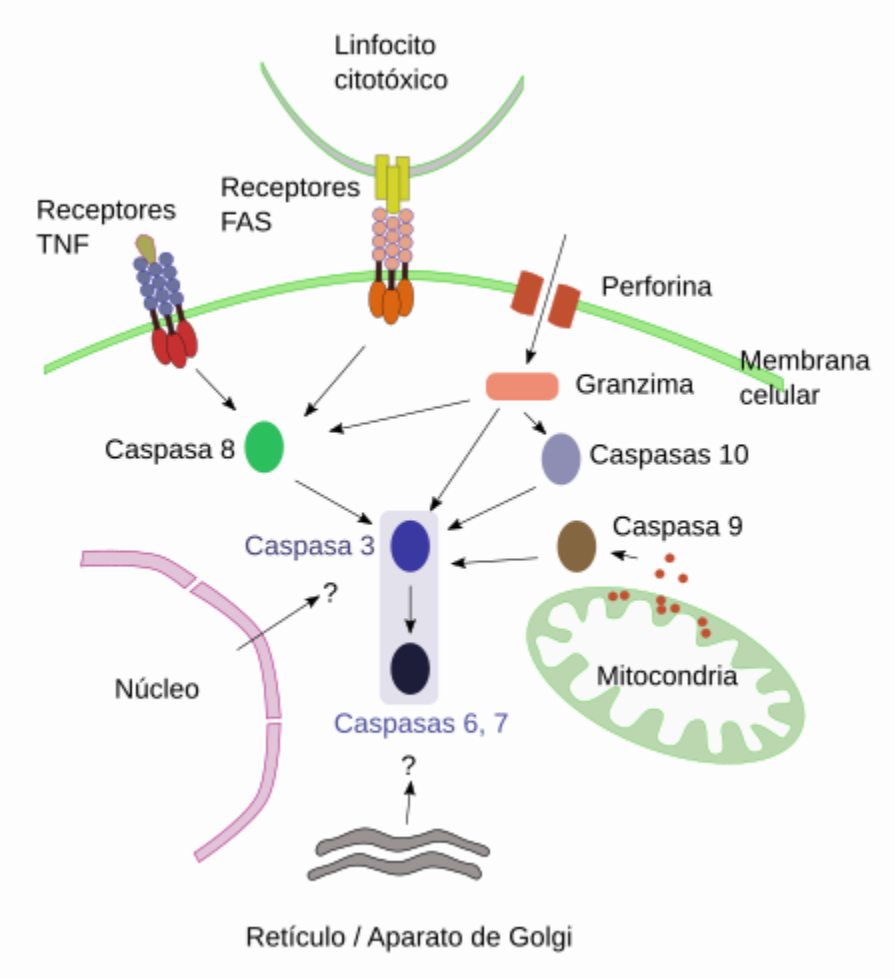
**Apoptosis**

Para todo organismo multicelular adulto, debe haber un equilibrio entre la generación o proliferación y la desaparición o muerte de las células que lo componen. La alteración de este equilibrio puede resultar en condiciones patológicas como el cáncer, donde se produce un aumento en la proliferación, o enfermedades degenerativas, donde se produce un aumento en los procesos de muerte celular o apoptosis. (68) Las células pueden morir por factores externos o por muerte regulada. La apoptosis es un mecanismo molecular regulado que se produce en las células eucariotas y tiene como objetivo la propia muerte de la célula. Se trata de un suicidio celular, en el que señales extracelulares o intracelulares desencadenan un proceso autodestructivo. La muerte celular regulada (o programada) significa que las etapas de degeneración celular están establecidas, pero no significa que la célula esté predestinada a morir, es decir, que la apoptosis no se produce si no hay una señal para iniciarla. (72)

En el estudio realizado por El-Desoky *et al*. reportaron sobre la expresión de genes relacionados con estrés y apoptosis, que la administración de TAZ aumentó significativamente la expresión de los genes TP53, CASP-3 y CASP-9. Sobre el efecto genotóxico se demostró que la TAZ posee efecto genotóxico sobre las células de la médula ósea de ratas, aumentando significativamente el porcentaje de ADN de las colas de cometa en los núcleos de las células de la médula ósea. (11) lo que se confirma con lo reportado por Haridevamuthu *et al*. al evidenciar un aumento significativo en los niveles de expresión de ARNm de P53 y Bax, así como una reducción significativa en la expresión del nivel de bcl2 posterior a la administración de TAZ. (64) resultado similar reportó Abd-Elhakim *et al*. al observar un aumento significativo de capasa-3 tanto en hígado como en riñón. (46)

La apoptosis, o muerte celular programada, implica dos vías apoptóticas principales: la vía intrínseca (o mitocondrial) y la vía extrínseca (o del receptor de la muerte). en ambas vías, causada por una serie de proteasas (caspasas), que se activan durante los procesos apoptóticos y se clasifican como caspasas iniciadoras (CASPS-9) y caspasas efectoras (CASPS-3). La activación de las caspasas iniciadoras conduce a que el ADN se descomponga y, en consecuencia, se produce la muerte celular apoptótica. y la caspasa ejecutora que induce la activación de los inductores de la muerte celular, como la degradación de las proteínas del citoesqueleto, la membrana nuclear, la degradación del ADN, etc. (68)

Ilustración 11. Vías de iniciación de la apoptosis.



**Fuente:** tomado de Megías M et al. (72). ?: vías que podrían también ser activas.

Se han identificado varios genes de la familia bcl-2, y esta familia se divide en una clase proapoptótica y una clase antiapoptótica (Bcl-2, Bcl-x). El producto del gen Bcl-x existe en dos formas: Bcl-xL (largo), que bloquea la apoptosis en muchos sistemas, y el Bcl-xS (corto) empalmado, que actúa como un inhibidor dominante de Bcl-2. (68, 72) Por su parte el gen p53 es un tipo de gen supresor de tumores, también conocido como gen de la proteína tumoral p53 o gen TP53, da origen a una proteína que se encuentra en el núcleo de las células y cumple una función importante en el control de la división y destrucción de las células, de gran importancia en las células cancerosas al impedir multiplicación y diseminación por el cuerpo. (68)

De acuerdo con los resultados de las investigaciones, el aumento en la expresión de P53, CASP-3 y CASP-9 se puede relacionar con el efecto genotóxico provocado por los colorantes azoicos, al activar estos mecanismos celulares frente a la actividad tóxica de los colorantes o sus metabolitos. Por otro lado, la disminución en la expresión de Bcl-2 y el aumento en la expresión de Bax, se relacionan con la activación de la apoptosis celular como respuesta ante la generación de daño celular, sugiriendo el potencial efecto genotóxico de los colorantes azoicos al afectar la expresión de genes relacionados con la apoptosis o muerte celular programada.

**Marcador tumoral**

En el estudio realizado por Zingue *et al*. Sus resultados mostraron que la administración de TAZ + DMBA aumentó el desarrollo de tumores significativamente más grandes en comparación del grupo tratado solo con DMBA. En cuanto a los biomarcadores, en los grupos tratados con DMBA+TAZ se evidenció un nivel mayor de α-fetoproteína (AFP) así como también se evidenció un aumento en el nivel de CA 15-3. (69)

la α-fetoproteína (AFP), es una proteína producida por el hígado durante el desarrollo fetal por lo que es alta en los bebés por nacer, pero va disminuyendo después del nacimiento. En los niños sanos y personas adultas la AFP se encuentra muy poco en la sangre, los niveles altos de AFP en personas sanas no embarazadas pueden ser signo de cáncer por lo que se usa como marcador tumoral de valor diagnóstico. (74) por otro lado, CA 15-3, es una proteína localizada en las células epiteliales y es parte de una proteína más grande denominada MUC 1. Está asociada a tumor que se desprende de las células tumorales, se puede detectar en la circulación periférica, como en el cáncer de mama. El análisis de CA 15-3 en la sangre resulta útil para determinar la eficacia del tratamiento o reaparición del cáncer. Es utilizado rutinariamente como un tipo de marcador tumoral y se encuentra elevado en aproximadamente un 65% de pacientes con cáncer de mama metastásico. (75) de acuerdo a los resultados de la investigación se considera que la TAZ induce al desarrollo de tumores en presencia de un carcinógeno, lo que podría sugerir un efecto potencializador de la TAZ sobre estas sustancias cancerígenas.

## 10. IMPACTO Y CONSIDERACIONES

De acuerdo al dictamen científico publicado por la EFSA sobre el aditivo de alimentario AO para animales, en el que expuso que de acuerdo a los estudios realizados y analizados por medio del Panel de Aditivos y Productos o Sustancias utilizadas en la Alimentación Animal (FEEDAP) de la EFSA, se considera seguro dentro de los límites máximos establecidos por la IDA para cada uno de los animales solicitados en revisión para este colorante, ya que la información de los estudios considerados para la revisión no era adecuada y presentaban algunas inconsistencias que no permitieron determinar el efecto negativo sobre la salud, por lo que el panel FEEDAP no llegó a una conclusión sobre la eficacia de este aditivo. (81)

Anteriormente se había presentado una situación similar donde la EFSA emitió una declaración sobre Allura Red AC y otros colorantes azoicos en un dictamen científico, en él se incluyen AO, TAZ y AZ, analizando diferentes aspectos toxicológicos y su posible efecto cancerígeno por medio de ensayos y  reportes de investigaciones, con una fecha de corte para el año 2012, concluyendo que los datos encontrados o analizados a la fecha por sí solos no eran suficientes para dar conclusiones con respecto a la seguridad de estos colorantes sugiriendo una mayor investigación ya que hasta ese momento, según la entidad, no se consideran cancerígenos los colorantes Tartrazina, Azorrubina y Amarillo Ocaso FCF de acuerdo a los ensayos realizados y la validez de los resultados de otras investigaciones. la EFSA manifiesta que los datos encontrados sobre la mutagenicidad fueron limitados y aunque la información estaba encaminada principalmente al colorante Allura red AC, teniendo en cuenta que otros colorantes sulfonados estaban relacionados estructuralmente, también se recogieron a estos, concluyendo además que no se haría una nueva reevaluación de la IDA. (24)

en concordancia con lo manifestado por la EFSA, en el estudio realizado por Lim et al. analizaron 9 colorantes sintéticos incluidos TAZ y AO presentes en productos alimentarios en las principales ciudades de Corea del sur, de las muestras de productos analizados AO se encontró en 148 muestras y TAZ en 265 muestras. Reportaron que TAZ presento la tasa de detección más alta y fue el tercero con el contenido más alto en especias, sin embargo, ninguno de los colorantes analizados supero las concentraciones de los estándares establecidos en el Código de Aditivos Alimentarios de Corea. En cuanto al efecto en la salud humana manifestaron que de acuerdo a su revisión los colorantes TAZ y AO en los estudios los relacionan con hiperactividad en niños y asma, sin embargo, consideran que dichos estudios presentan inconsistencias y son limitados. (76)

En cuanto a la caracterización de peligro y al evaluar la exposición y seguridad reportaron que, al comparar los grupos etarios, los niños y adolescentes presentaron una IDE mayor que los adultos, como se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 13. Resultados ingesta diaria por colorante en principales ciudades de Corea del sur.

| **colorante** | **IDA (mg kg bw-1 día-1)** | **IDE Niños y adolecentes (µg kg bw-1 día-1)** | **Producto** |
|---|---|---|---|
| TAZ | 10 | 1,14 | bebidas, galletas y dulces |
| AO | 4 | 5,35 | |

**Fuente**: elaboración propia. IDA: ingesta diaria admitida, IDE: ingesta diaria estimada. bw: peso corporal. (76)

Los resultados dispuestos en la tabla 13 demuestran que los valores de la IDE de los colorantes se encontraron por debajo de los de la IDA, los investigadores afirman que sus resultados demuestran un margen de seguridad muy amplio en el consumo de los colorantes AO y TAZ, siendo así seguros para la población coreana. Sin embargo, concluyen que se debe reducir su consumo excesivo debido a sus posibles efectos adversos para la salud. (76)

Por el contrario, en el estudio realizado por Ahmed et al. para conocer la ingesta diaria promedio de colorantes artificiales por parte de los estudiantes entre 6 y 17 años de Arabia Saudita, observaron que, en relación a los colorantes, los más consumidos por los niños son: AZ y AO, mientras que hubo un menor consumo de TAZ. También observaron que, en los productos consumidos con mayor frecuencia por los niños se encuentra AZ, AO y TAZ de mayor a menor proporción respectivamente. Reportaron que la IDA fue superada por los niños, como puede observarse los datos dispuesto en la siguiente tabla: (12)

Tabla 14. Resultados de Ingesta diaria de colorante por estudiantes en Arabia Saudita.

| **colorante** | **ID (mg)** | | **Contenido** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **niños** | **niñas** | **%** | **Producto** | **[mg/kg]** |
| AZ | 423 - 1101 | 396 - 855 | 9,80% | jugos y bebidas | 0 - 114,03 |
| AO | 382 - 944 | 395 - 825 | 34,20% | Chocolate, jugos y bebidas. | 0 - 225 |
| TAZ | 62 - 154 | 58 - 127 | 3,40% | dulces, jugos y bebidas, jaleas y helados. | 0 - 26,26 |

**Fuente**: elaboración propia. ID: Ingesta Diaria. (12)

De igual forma, en la revisión efectuada por Malabadi et al. en uno los estudios consultados encontraron que, en Lucknow, India. En zonas urbanas hubo un exceso de la IDA de AO y TAZ en un 8 y 20 veces la IDA, respectivamente en muestras de hielo triturado; alimento consumido

mayormente por niños. Mientras que en las zonas rurales AO, TAZ y AZ exceden en un 23, 16 y 15 veces la IDA, respectivamente. (10)

Los estudios reflejan el alto consumo de los colorantes azoicos, donde se puede observar que los niños son consumidores frecuentes de productos que contienen tartrazina, azorrubina o carmoisina y amarillo ocaso FCF y que, además, su consumo excede la IDA permitida por la FAO/OMS en dos de los estudios. Lo que sugiere el posible riesgo de sufrir los efectos toxicológicos y cancerígenos descritos sobre la exposición a los colorantes azoicos.

Debido a que las condiciones pueden variar de una zona geográfica a otra, como se puede apreciar entre los estudios realizados por Ahmed et al. y Lim et al. En el contexto colombiano, se podría presentar un comportamiento similar, por lo que se consultó la etiqueta de algunos productos de consumo frecuente encontrando que contienen los colorantes antes mencionados como se observa en la tabla 15.

Tabla 15. Productos del mercado colombiano que contienen colorantes azoicos.

| Colorante | Bebidas artificiales | | Postres | Confiteria y Dulces | Snacks | Salsas y Condimentos |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Embotellada | Sobre | | | | |
| Tartrazina | Postobón® Manzana<br>Gatorade® Manzana<br>Quatro® Toronja | Frutiño® Mandarina | ND | BON BON BUM®<br>Trululu®<br>Gomitas Grissly®<br>Bubbalo®<br>Barrilete®<br>Tic Tac® | De todito®<br>Margarita® Pollo<br>Doritos®<br>Cheese Tris®<br>Cheetos® Flamin Hot | Colorey®<br>Don color®<br>Trifogón®<br>Tricompleto® |
| Azorrubina o Carmoisina | Jugo Hit ® Mora<br>Jugo del valle® | Frutiño® Frutos Rojos<br>Frutiño® Mandarina | Gelatina Frutiño® Cereza | ND | ND | Salsa de Tomate Zev® |
| Amarillo Ocaso FCF | Jugo del valle® | Frutiño® Mandarina<br>Panelada | Gelatina Frutiño® Cereza | BON BON BUM®<br>Tipitin® | De todito®<br>Doritos®<br>Cheese tris®<br>Cheetos® Flamin Hot | ND |

**Fuente:** elaboración propia. ND: No disponible.

En la tabla 15 se presentan algunos de los productos que contienen estos colorantes. Puede notarse que estos aditivos se encuentran en una amplia variedad de alimentos y bebidas que se

consumen a diario. Ejemplos de estos productos incluyen bebidas azucaradas y artificiales, que a menudo se utilizan como sustitutos de los jugos naturales en los hogares de escasos recursos. Además, los colorantes azoicos son comunes en postres como las gelatinas con una amplia gama de sabores, así como en confiterías y snacks como los Cheetos, Doritos y otros aperitivos. También se utilizan en el hogar para la preparación de comidas, en salsas y condimentos, lo que implica que estos aditivos se encuentran en una multiplicidad de colores y son empleados ampliamente por la industria alimentaria.

Es importante destacar que los productos de mayor consumo, como las bebidas azucaradas artificiales, los dulces y los snacks, son consumidos en su mayoría por la población infantil. Esto plantea preocupaciones adicionales, ya que, a largo plazo, podría haber repercusiones en la salud de los consumidores.

Por información proporcionada por el DANE, en el año 2022, el promedio de consumo individual de bebidas carbonatadas en Colombia llegó a 52 litros al año, equivalente a alrededor de 140 mililitros diarios. Según un estudio de Valora Analitik, el 61.8% de los habitantes de Colombia incluyeron este tipo de productos en su dieta. Dentro de este grupo, el 31.5% los consumió dos o tres veces por semana, mientras que el 26.7% lo hizo una vez a la semana. Se observó que el 63.7% de los hombres afirmó consumir gaseosas, en comparación con el 56.7% de las mujeres. En relación al escenario actual de consumo de gaseosas en 2023, según la encuesta 'Realidad económica de los colombianos 2023' realizada por Mobimetrics, el 78% de la población colombiana consume este tipo de bebidas. (77)

En cuanto al mercado de Confitería y Dulces en Colombia, según el más reciente informe del Ministerio de Salud y Protección Social, se observa que el 76% de la población disfruta de dulces, y dentro de este grupo, aproximadamente el 36.6% los consume a diario. (76)

De acuerdo al más reciente reporte anual de “State of Snacking”, el 65% de individuos optan por consumir Snacks con el propósito de mejorar su interacción social. (79) Según el sondeo efectuado por Mobijob en 2020, aproximadamente el 95.9% de la población colombiana afirmó que incorpora salsas y condimentos en sus comidas, mientras que un 4.1% indicó que prescinde de estos en su alimentación. (80)

De este modo, se evidencia el riesgo potencial que enfrenta la población en general al incorporar la mayoría de los productos que pueden contener diversos colorantes azoicos en su dieta cotidiana. Teniendo en cuenta que en los estudios se ha observado que los efectos negativos aumentan de manera dosis-dependiente y conforme avanza los días de tratamiento en los modelos de experimentación, sugiere que el efecto tóxico generado por los colorantes azoicos tiende a ser acumulativo, por lo cual el consumo diario de productos que contiene estos colorantes por parte de la población podría desencadenar los efectos evidenciados en las investigaciones.

### 10.1. Hacia los Colorantes Naturales

Se ha evidenciado que los colorantes naturales generan un efecto positivo o protector ante los efectos tóxicos generados por los colorantes azoicos. En el estudio realizado por El Naby et al. reportaron que la curcumina mostró un efecto mejorador sobre las alteraciones de los parámetros bioquímicos de la función hepática y renal provocada por la TAZ. (45) dato similar reportó El-Desoky et al. al observar que la nano-curcumina regula los efectos nocivos generados por la TAZ. (11) Por otro lado, Abd-Elhakim et al. reportaron que la clorofila presenta una menor tendencia a provocar impactos nocivos mientras que la TAZ induce fibrosis, apoptosis y perturbaciones histopatológicas en hígado y riñón. (46) De igual forma en un estudio anterior los

investigadores reportaron que la clorofila indujo una respuesta inmunitaria mínima mientras que TAZ induce inmunosupresión. (37)

Por otro lado, Ralf M. Schweigert en 2018, llevó a cabo una exhaustiva revisión comparativa entre los colorantes alimentarios sintéticos y sus homólogos de origen natural. El objetivo principal de su análisis fue evaluar la idoneidad de los colorantes naturales como alternativa segura en la producción de alimentos y bebidas, con el propósito de mejorar su aspecto visual. El autor destacó la controversia que rodea a los colorantes azoicos, pertenecientes a uno de los grupos en cuestión, debido a las preocupaciones sobre sus posibles efectos toxicológicos y cancerígenos en la salud humana. En respuesta a estas inquietudes, investigaron alternativas naturales, siendo los carotenos, luteínas, licopenos y otros compuestos identificados como opciones más seguras. Además de garantizar la seguridad, estos componentes naturales presentaron ventajas comparables a los colorantes artificiales. (82)

Así mismo en la revisión efectuada por Malabadi et al. indican que se pueden obtener colorantes de origen natural a través de las frutas o verduras y sus subproductos o desechos vegetales como cascaras o semillas, que representan una rica fuente de antocianinas, betalainas, carotenoides y clorofila, los cuales no son tóxicos, son renovables y además poseen muchos beneficios para la salud, que de acuerdo a estudios presentan actividades biológicas y farmacológicas: incluidas las propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antivirales, antibacterianas, antiinflamatorias, antialérgicas, antitrombóticas, cardioprotectoras, hepatoprotectoras, neuroprotectoras, antipalúdicas, antileishmaniales, antitripanosómicas y antiamebianos. lo que representa una amplia perspectiva de aplicación en las industrias alimentaria, al poder utilizarse en el desarrollo de alimentos funcionales y nutracéuticos. (10)

Sin embargo, Malabadi et al. también mencionan que los colorantes de origen natural presentan limitaciones en comparación a los de origen sintético, de las cuales destaca principalmente el costo, donde es más rentable para la industria producir gran cantidad de colorante sintético a menor costo que los naturales, también es de importancia resaltar el hecho de la estabilidad del color y su variedad, las cuales representan una limitación para los colorantes naturales, que además, ante la exposición a factores como la luz, aire, temperatura, humedad y condiciones de almacenamiento, tienden a perder su color con mayor facilidad que los colorantes sintético. (10)

Mientras que Schweigert en sus conclusiones resalta que su perspectiva tiene como objetivo proporcionar una visión general precisa de los avances tanto académicos como industriales en el ámbito de la coloración alimentaria. Dada la creciente demanda de ingredientes alimentarios naturales por parte de los consumidores, se espera que el uso de pigmentos naturales siga esta tendencia. Aunque los pigmentos naturales pueden no alcanzar la misma intensidad de color que los colorantes azoicos, la tendencia general hacia alimentos más naturales y orgánicos podría alterar las expectativas de los consumidores con respecto al color de los alimentos. (82)

Es notable el crecimiento del mercado de los productos naturales a nivel internacional, gracias al surgimiento de nuevos productos derivados de fuentes naturales que poseen una gran aceptación por la creencia de su seguridad y efectos positivos en la salud. De acuerdo a las estadísticas se estima que a nivel mundial el mercado de los colorantes genera unos 940 millones de dólares. Mas posee una tasa de aumento anual del 7% aproximadamente. Dentro ello, el sector de los colorantes naturales se encuentra en crecimiento, debido a que los fabricantes buscan producir colorantes seguros, lo que se ve reflejado en el aumento de la producción de colorantes naturales. (22)

Las investigaciones se están centrando en la búsqueda de colorantes naturales que sean estables, así como de nuevos extractos naturales. Teniendo en cuenta que la industria de los colorantes naturales ha presentado un crecimiento entre el 10 y 15% anual, se observa un aumento en la demanda de colorantes naturales. Para el periodo comprendido entre el año 2013-2014 hubo un aumento del 4,25% en el consumo de colorantes naturales en la industria alimentaria. Esta aceptación y notable crecimiento se debe a que en los consumidores ha despertado la preocupación de los efectos negativos que pueden generar los colorantes alimentarios sintéticos, en especial es evidente en los países desarrollados; Estados Unidos, La Unión Europea y Japón. Una limitación en el uso de los colorantes naturales es su alto costo en comparación a los colorantes sintéticos, por lo que pueden consumirse en aquellos países donde se generan mayores ingresos. Además de esto, como en el caso de varios países europeos, han prohibido la producción e incluso la importación de colorantes artificiales. (22)

## 11. CONCLUSIONES

de acuerdo con los resultados reportados en las investigaciones revisadas, en el presente trabajo se concluye que:

- Los colorantes azoicos tartrazina, azorrubina y amarillo ocaso FCF son ampliamente usados en la industria alimentaria, se encuentran distribuidos en una gran variedad de productos como: bebidas, confitería, postres, snacks, salsas y condimentos, que son utilizados diariamente por las personas, lo que refleja una exposición prolongada a estos colorantes sintéticos.
- los colorantes azoicos se encuentran regulados, sin embargo, a nivel de normatividad tanto nacional como internacional, no se ha establecido una armonización entre los entes regulatorios de alimentos en los diferentes países o regiones en cuanto a la aceptación o prohibición de los colorantes azoicos, lo que representa no sólo inconvenientes a nivel comercial sino también conflictos en términos de seguridad alimentaria.
- La aceptación de los colorantes azoicos en las industrias se debe a la alta estabilidad que poseen ante diversos factores medioambientales y de procesamiento, sin embargo, al ingerirse y entrar en contacto con el microbioma intestinal, sufren el proceso de reducción por medio de enzimas llamadas azoreductasas dando origen a diferentes metabolitos como aminas aromáticas poco caracterizadas, consideradas tóxicas y cancerígenas.
- Los resultados de los estudios sugieren que a concentraciones que sobrepasan la Ingesta Diaria Admitida de los colorantes azoicos azorrubina, amarillo ocaso FCF y en especial tartrazina, generan genotoxicidad, citotoxicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad.

- Teniendo en cuenta que las dosis y/o concentraciones utilizadas en varios de los estudios superan las dosis máximas permitidas por el comité mixto de la FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios y al no poseer un conocimiento preciso del consumo real de los colorantes azoicos por parte de la población, así como también los parámetros evaluados en los estudios de manera individual se consideran limitados al no representar adecuadamente el comportamiento o interacción de los colorantes con el humano, no es posible determinar concretamente los efectos toxicológicos y cancerígeno dentro de los límites de utilización y rango de la IDA permitidos en la actualidad.
- Debido a que incluso a dosis dentro del rango de la IDA se observaron alteración y respuestas negativas en algunos de los parámetros evaluados, y al observar en varios de los estudios un comportamiento dosis-dependiente que podría estar relacionado a un efecto acumulativo, la información recolectada es considerada suficiente para mantener precaución y fomentar su consumo dentro del rango de la IDA por parte de la población, así como dentro de los límites de utilización en los alimentos por parte de la industria, también permite considerar la aceptabilidad de estos colorantes en la industria en términos de seguridad alimentaria.
- Se recomienda la incorporación de otras opciones de colorantes a la dieta que sean más saludable y no representen riegos a la salud, como los colorantes de origen natural aprobados para consumo humano que, además de dar coloración a los alimentos, aportan beneficios a la salud humana.

## 12. RECOMENDACIONES

- ·**Cumplimiento regulatorio**: garantizar el cumplimiento de las regulaciones establecidas por parte de la industria a través de controles y supervisión del contenido de los colorantes sintéticos en los productos alimentarios por parte de las autoridades sanitarias.
- **Consumo dentro del rango de la IDA:** se aconseja conservar su consumo dentro de los límites de la Ingesta Diaria Admisible (IDA) establecidos por las autoridades sanitarias. Hasta disponer de evidencia científica que respalde completamente la seguridad de los colorantes azoicos.
- **Estrategias de concientización:** mediante la inclusión de información detallada en las etiquetas de los productos, especificando la concentración del colorante. Lo que permitiría a los consumidores tomar decisiones informadas y mantener su consumo dentro del rango de la IDA.
- **Considerar alternativas seguras y rentables:** Se sugiere evaluar la viabilidad y rentabilidad de utilizar colorantes naturales como alternativa a los colorantes azoicos. Teniendo en cuenta aspectos como la disponibilidad, estabilidad, impacto en la calidad organoléptica de los alimentos y seguridad para el consumo humano.

## 13. BIBLIOGRAFÍA


1. Alsantali RI, Raja QA, Alzahrani AYA, Sadiq A, Naeem N, Mughal EU, et al. Miscellaneous azo dyes: a comprehensive review on recent advancements in biological and industrial applications. Dyes Pigm [Internet]. 2022;199(110050):110050. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143720821009165

2. Corradini MG. Synthetic food colors. En: Melton L, Shahidi F, Varelis P, editores. Encyclopedia of Food Chemistry. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier; 2019. p. 291–6.

3. Hoynes, Gemma. Investigating the metabolism of tartrazine by the human gut microbiome. (MSc(R) thesis), Kingston University; 2021. Disponible en: https://eprints.kingston.ac.uk/id/eprint/53423/

4. Cáncer [Internet]. Who.int; 2022 [citado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

5. Soni VK, Amit A, Chandra V, Singh P, Singh PK, Singh RP, et al. Role of food additives and intestinal microflora in colorectal cancer. En: Colon Cancer Diagnosis and Therapy Vol 3. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 307–24.

6. Silva MM, Reboredo FH, Lidon FC. Food colour additives: A synoptical overview on their chemical properties, applications in food products, and health side effects. Foods [Internet]. 2022 [citado el 24 de abril de 2023];11(3):379. Disponible en: https://www.mdpi.com/2304-8158/11/3/379

7. Leulescu, M., Rotaru, A., Pălărie, I. et al. Tartrazina: propiedades físicas, térmicas y biofísicas del colorante azoico colorante alimentario amarillo sintético más utilizado. J Therm Anal Calorim 134 , 209–231 (2018). https://doi.org/10.1007/s10973-018-7663-3
8. Leulescu, M., Rotaru, A., Moanţă, A. et al. Azorrubina: propiedades físicas, térmicas y bioactivas del colorante azo rojo ampliamente utilizado en alimentos, productos farmacéuticos y cosméticos. J Therm Anal Calorim 143 , 3945–3967 (2021). https://doi.org/10.1007/s10973-021-10618-4

9. Leulescu, M., Pălărie, I., Rotaru, A. et al. Amarillo ocaso: propiedades físicas, térmicas y bioactivas del colorante azoico naranja ampliamente utilizado en alimentos, productos farmacéuticos y cosméticos. J Therm Anal Calorim 148 , 1265–1287 (2023). https://doi.org/10.1007/s10973-022-11617-9
10. Malabadi R et al. Plant natural pigment colorants-health benefits: Toxicity of synthetic or artificial food colorants. Journalijisr [Internet]. 2022; Volume 04, Issue 10, pp 3418-3429. Available from: https://journalijisr.com/issue/plant-natural-pigment-colorants-health-benefits-toxicity-synthetic-or-artificial-food

11. El-Desoky GE, Wabaidur SM, AlOthman ZA, Habila MA. Regulatory role of Nano-Curcumin against tartrazine-induced oxidative stress, apoptosis-related genes expression, and genotoxicity in rats. Molecules [Internet]. 2020 [citado el 14 de octubre de 2023];25(24):5801. Disponible en: https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5801
12. Ahmed MA, Al-Khalifa AS, Al-Nouri DM, Fekry Serag El-din M. Average daily intake of artificially food color additives by school children in Saudi Arabia. J King Saud Univ Sci [Internet]. 2023;35(4):102596. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364723000587

13. Keener L. Food safety and regulatory survey of food additives and other substances in human food. En: Martinović A, Oh S, Lelieveld H, editores. Ensuring Global Food Safety. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier; 2022. p. 259–73.
14. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 1980 [citado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es
15. Cáncer - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. www.paho.org. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/cancer
16. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Incidencia del cáncer se redujo en los últimos 3 años [Internet]. Minsalud.gov.co. 2019. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Incidencia-del-cancer-se-redujo-en-los-ultimos-3-anos.aspx
17. Gutierrez JB. CIENCIA BROMATOLÓGICA: principios generales de los alimentos [Internet]. Diaz de Santos; 2000. Disponible en: https://fcen.uncuyo.edu.ar/upload/ciencia-bromatologica.pdf
18. Dutta K, Nath R. Application of Colorimetry in Food Industries. En: Samanta PAK, editor. Advances in Colorimetry [Working Title]. Londres, Inglaterra: IntechOpen; 2023.
19. Wu L, Zhang C, Long Y, Chen Q, Zhang W, Liu G. Food additives: From functions to analytical methods. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 2022;62(30):8497–517. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1929823
20. Marcano D. Introducción a la Química de los Colorantes [Internet]. Ucv.ve. [citado el 2 de junio de 2023]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/bitstream/10872/19390/1/colorantes%20listo%20%2Bisbn.pdf

21. Wong DWS. Mechanism and theory in food chemistry, second edition. Cham: Springer International Publishing; 2018.
22. Dikshit R, Tallapragada P. Comparative study of natural and artificial flavoring agents and dyes. En: Grumezescu AM, Holban AM, editores. Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier; 2018. p. 83–111.
23. Aditivos Alimentarios [Internet]. Aditivos Alimentarios. [citado el 5 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.aditivos-alimentarios.com/
24. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Statement on Allura Red AC and other sulphonated mono azo dyes authorised as food and feed additives: Allura Red AC and other sulphonated mono azo dyesa. EFSA J [Internet]. 2013 [citado el 22 de abril de 2023];11(6):3234. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3234
25. Centro Nacional de Información Biotecnológica (2023). Resumen de compuestos de PubChem para CID 135436509, Azorubin. Recuperado el 23 de junio de 2023 de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azorubin
26. Centro Nacional de Información Biotecnológica (2023). Resumen de compuestos de PubChem para CID 17730, Sunset Yellow FCF. Recuperado el 23 de junio de 2023 de https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sunset-Yellow-FCF
27. Elewa YHA, Mohamed AA-R, Galal AAA, El-naseery NI, Ichii O, Kon Y. Food Yellow4 reprotoxicity in relation to localization of DMC1 and apoptosis in rat testes: Roles of royal jelly and cod liver oil. Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2019;169:696–

706. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651318312284

28. Keshava C, Nicolai S, Vulimiri SV, Cruz FA, Ghoreishi N, Knueppel S, et al. Application of systematic evidence mapping to identify available data on the potential human health hazards of selected market-relevant azo dyes. Environ Int [Internet]. 2023;176(107952):107952. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412023002258
29. Resolucion 13402 de 1985. Colombia: Ministerio de salud y Proteccion social; 1985.
30. Resolucion 10593 de 1985. Colombia: Ministerio de salud y Proteccion social; 1985.
31. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1754577/Resolucion+2674+de+2013.pdf/
32. Comisión Europea. Reglamento (CE) nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 2008 sobre aditivos alimentarios. [En línea] Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32008R1333 [Accedido el 28 de junio de 2023]
33. Administración de Drogs y Alimentos de los Estados Unidos. Aditivos de color: proceso regulatorio de la FDA y perspectivas históricas. [En línea] Disponible en: https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/color-additives-fdas-regulatory-process-and-historical-perspectives [Accedido el 28 de junio de 2023]
34. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Codex Alimentarius. [En línea] Disponible en: http://www.fao [Accedido el 28 de junio de 2023]

35. Chrysanthakopoulos NA, Nikolitsa D. An exploration of the inflammation-cancer association - part I. Clin Case Rep Rev 4 [Internet]. 2018 [citado el 24 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.oatext.com/an-exploration-of-the-inflammation-cancer-association-part-i.php
36. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Cancer.org; 2020 [citado el 20 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html
37. Abd-Elhakim YM, Hashem MM, El-Metwally AE, Anwar A, Abo-EL-Sooud K, Moustafa GG, et al. Comparative haemato-immunotoxic impacts of long-term exposure to tartrazine and chlorophyll in rats. Int Immunopharmacol [Internet]. 2018;63:145–54. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918303795
38. Wu L, Xu Y, Lv X, Chang X, Ma X, Tian X, et al. Impacts of an azo food dye tartrazine uptake on intestinal barrier, oxidative stress, inflammatory response and intestinal microbiome in crucian carp (Carassius auratus). Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2021;223(112551):112551. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321006631
39. Segura K, Malagón EA. Fibrilación de proteínas: Lo bueno, lo malo y lo feo. saywa [Internet]. 2019 [citado el 25 de enero de 2024];1(1). Disponible en: https://revistas.uan.edu.co/index.php/saywa/article/view/674
40. Al-Shabib NA, Khan JM, Malik A, Rehman MT, AlAjmi MF, Husain FM, et al. Investigating the effect of food additive dye “tartrazine” on BLG fibrillation under in-vitro condition. A biophysical and molecular docking study. J King Saud Univ Sci

[Internet]. 2020;32(3):2034–40. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364720300665

41. Simin khataee, Dehghan G, Rashtbari S, Yekta R, Sheibani N. Synergistic inhibition of catalase activity by food colorants sunset yellow and curcumin: An experimental and MLSD simulation approach. Chem Biol Interact [Internet]. 2019;311(108746):108746. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108746
42. Berk JL, Sanchorawala V. Amiloidosis [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 25 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es-co/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/amiloidosis/amiloidosis

43. Busto Bea V, Herrero Quirós C. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2015 [citado el 17 de enero de 2024];107(10):648–648. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015001000017

44. Lambis L et al. Factores de riesgo asociados a hígado graso de origen no alcohólico en una población del Caribe Colombiano. Revista Colombiana de Gastroenterología [Internet]. 2016 [citado el 17 de enero de 2024]; vol. 31, núm. 2, pp. 89-95. Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/3377/337746646001/html/

45. El Naby* BEA, Shalaby RA, Fouda FM, Ebiya* RA. EVALUATION OF BIOCHEMICAL EFFECTS OF TARTRAZINE AND CURCUMIN IN MALE ALBINO RATS [Internet]. 2022 [citado el 9 de enero de 2024]. Disponible en: https://wjpr.net/abstract_show/20300

46. Abd-Elhakim YM, Moustafa GG, Hashem MM, Ali HA, Abo-EL-Sooud K, El-Metwally AE. Influence of the long-term exposure to tartrazine and chlorophyll on the fibrogenic signalling pathway in liver and kidney of rats: the expression patterns of collagen 1-α, TGFβ-1, fibronectin, and caspase-3 genes. Environ Sci Pollut Res Int [Internet]. 2019;26(12):12368–78. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s11356-019-04734-w
47. Análisis de la función renal [Internet]. https://www.cun.es. [citado el 18 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/analisis-funcion-renal
48. Dds ML, Serrano C. Conductos pancreáticos. 2021.
49. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. Med Intensiva [Internet]. 2014 [citado el 18 de enero de 2024];38(6):376–85. Disponible en: https://www.medintensiva.org/es-definicion-biomarcadores-dano-renal-agudo-articulo-S0210569113002106
50. Villamil AM, David J, Moncada B. Variaciones hematológicas y bioquímicas en equinos sanos con experimentación por administración de Opium 30 [Tesis doctoral]. Universidad de La Salle, Facultad de Ciencias Agropecuarias [Internet]. Edu.co. [citado el 18 de enero de 2024]. Disponible en: https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1124&context=medicina_veterinaria
51. Erdemli Z, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Bag HG, Gul S. Ameliorative effects of crocin on tartrazine dye–induced pancreatic adverse effects: a biochemical and

histological study. Environ Sci Pollut Res Int [Internet]. 2021;28(2):2209–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-10578-6

52. Rev UniNorte Med 2021 10(1): 19-34 – Dirección de Investigación y Vinculación con el Entorno [Internet]. Edu.py. [citado el 14 de febrero de 2024]. Disponible en: https://investigacion.uninorte.edu.py/rev-uninorte-med-2021-01-02/
53. Albasher G, Maashi N, Alfarraj S, Almeer R, Albrahim T, Alotibi F, et al. Perinatal exposure to tartrazine triggers oxidative stress and neurobehavioral alterations in mice offspring. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2020 [citado el 9 de enero de 2024];9(1):53. Disponible en: https://www.mdpi.com/2076-3921/9/1/53

54. El hígado [Internet]. Asscat-hepatitis.org. [Citado el 23 de enero de 2024]. Disponible en: https://asscat-hepatitis.org/consecuencias-hepaticas/el-higado/

55. Hemstreet GP, Partanen T, Vainio H, Boffetta P, Weiderpass E. SISTEMAS RENAL Y URINARIO EL CUERPO HUMANO [Internet]. Cso.go.cr. [Citado el 23 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.cso.go.cr/temas_de_interes/higiene/enciclopedia/04_condiciones_riesgo_aparato_renal_urinario.pdf

56. SISTEMA DIGESTIVO: ANATOMÍA. Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona. Infermeravirtual.com. [citado el 19 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/98/Sistema%20digestivo.pdf?1358605461

57. Laguna M. Introducción al sistema linfático. 2021. disponible en: https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/bazo

58. Motta-Ramírez GA, Montes-Salcedo KE, Martínez-Utrera MJ, Ma L-R, Pereyra-Talamantes A, Ontiveros-Rodríguez A. El bazo: cementerio de leucocitos y de conocimientos radiológicos [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 12 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2016/arm161k.pdf

59. Edelsztein ND. Estudio de los mecanismos regulatorios de la maduración funcional de las células de Sertoli en respuesta a andrógenos durante el desarrollo postnatal [Tesis doctoral]. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales [Internet]. Uba.ar. [citado el 16 de enero de 2024]. Disponible en: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n6614_Edelsztein.pdf

60. Vélez J, Lcp BN. Columna vertebral y nervios espinales. 2021.

61. J.M. Delgado-García. Estructura y función del cerebelo. REV NEUROL [Internet]. 2001 [citado el 29 de enero de 2024]; 33 (7): 635-642. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Delgado-Garcia/publication/11573292_Structure_and_function_of_the_cerebellum/links/553768420cf2058efdeabad9/Structure-and-function-of-the-cerebellum.pdf

62. Armao DM, Bouldin TW. Patología del sistema nervioso. En: McGraw Hill Medical.

63. Rembao-Bojórquez D, Vega-Orozco R, Salinas-Lara C. Neuropatología quirúrgica: Parte III. Patología celular básica. Arch - Inst Nac Neurol Neurocir [Internet]. 2005 [citado el 29 de enero de 2024];10(3):185–90. Disponible en:

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052005000300011

64. Haridevamuthu B, Murugan R, Seenivasan B, Meenatchi R, Pachaiappan R, Almutairi BO, et al. Synthetic azo-dye, Tartrazine induces neurodevelopmental toxicity via mitochondria-mediated apoptosis in zebrafish embryos. J Hazard Mater [Internet]. 2024;461(132524):132524. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389423018071

65. Téllez Mora A, Ramírez Sánchez E, Ayala Garduño L. Alteraciones en el desarrollo embrionario del pez cebra Danio rerio causadas por factores químicos. Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación [Internet]. 2016 [citado el 30 de enero de 2024];3(1):5–8. Disponible en: https://repositorio.lasalle.mx/handle/lasalle/1898

66. Cervantes RE, Ramírez MTM, del Carmen García Contreras A. Los embriones de pez cebra Danio rerio: un modelo animal en la ecotoxicología Zebrafish embryos Danio rerio: an animal model in ecotoxicology. Sociedades Rurales, Producción y Medio Ambiente [Internet]. 2020 [citado el 30 de enero de 2024];20(39):18–18. Disponible en: https://sociedadesruralesojs.xoc.uam.mx/index.php/srpma/article/view/438

67. Sellés N, Alberto J. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2011 [citado el 24 de enero de 2024];37:644–60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500013

68. Jordán J. Apoptosis: muerte celular programada. Offarm [Internet]. 2003 [citado el 17 de enero de 2024];22(6):100–6. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112

69. Zingue S, Mindang ELN, Awounfack FC, Kalgonbe AY, Kada MM, Njamen D, et al. Oral administration of tartrazine (E102) accelerates the incidence and the development of 7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA)-induced breast cancer in rats. BMC Complement Med Ther [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12906-021-03490-0

70. Carvajal Carvajal Carlos. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Oct 18] ; 36( 1 ): 91-100. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en.

71. Kuzmicic J, del Campo A, López-Crisosto C, Morales PE, Pennanen C, Bravo-Sagua R, et al. Dinámica mitocondrial: un potencial nuevo blanco terapéutico para la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2011;64(10):916–23. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893211005537

72. Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. Ampliaciones. Apoptosis. Atlas de Histología Vegetal y Animal [Internet]. Uvigo.es. [citado el 17 de enero de 2024]. Disponible en: https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/8-apoptosis.php

73. Zingue S, Mindang ELN, Awounfack FC, Kalgonbe AY, Kada MM, Njamen D, et al. Oral administration of tartrazine (E102) accelerates the incidence and the development of

7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA)-induced breast cancer in rats. BMC Complement Med Ther [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s12906-021-03490-0

74. Maldonado Mercado María Guadalupe, Pereyra Morales Mohamed Alí, Zenteno Galindo Edgar Arturo. Estructura y función de la alfa-fetoproteína. Rev. Fac. Med. (Méx.) [revista en la Internet]. 2015 Ago [citado 2023 Oct 08]; 58(4): 5-13. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422015000400005&lng=es

75. Arnanz F, Valenzuela P, Rodríguez JM, Sánchez C, Alonso M, Cortés J. Utilidad del CA 15.3 como factor pronóstico independiente en el cáncer de mama. Rev Senol Patol Mamar [Internet]. 1999 [citado el 8 de octubre de 2023];12(1):12–8. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-articulo-utilidad-del-ca-15-3-como-13007566

76. Lim HS, Kim M, Lee G, Shin J-W. Dietary exposure assessment of synthetic food colours using analytical concentrations in Korea. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess [Internet]. 2019;36(10):1453–66. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2019.1640896

77. Sectorial. El 78% de los Colombianos Consume Gaseosas [Internet]. Sectorial.co. Sectorial; 2023 [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.sectorial.co/informativa-bebidas-itemlist/item/706521-consumo-de-caseosas-en-colombia

78. Muñoz DR. Así está el mercado de dulces en Colombia [Internet]. IAlimentos. 2023 [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.revistaialimentos.com/es/noticias/asi-esta-el-mercado-de-dulces-en-colombiaConsumo de salsas por los colombianos [Internet]. Mobimetrics - Portal de información de mercado de fuente móvil en LATAM. Mobimetrics; 2020 [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://mobimetrics.co/stats/consumo-de-salsas-por-los-colombianos/

79. Snacks de productos naturales y caseros ganan terreno entre las tendencias de gasto [Internet]. Diario La República. [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.larepublica.co/consumo/snacks-de-productos-naturales-y-caseros-ganan-terreno-entre-las-tendencias-de-gasto-3418027

80. Consumo de salsas por los colombianos [Internet]. Mobimetrics - Portal de información de mercado de fuente móvil en LATAM. Mobimetrics; 2020 [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://mobimetrics.co/stats/consumo-de-salsas-por-los-colombianos/

81. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis V, Azimonti G, Bastos M de L, Christensen H, Dusemund B, et al. Safety and efficacy of a feed additive consisting of Sunset Yellow FCF for cats and dogs, ornamental fish, grain-eating ornamental birds and small rodents (Sensient Colours Europe GmbH). EFSA J [Internet]. 2022;20(5). Disponible en: http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7266

82. Schweiggert RM. Perspective on the ongoing replacement of artificial and animal-based dyes with alternative natural pigments in foods and beverages. J Agric Food Chem [Internet]. 2018;66(12):3074–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05930

83. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 24 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ejercicio-aerobico

84. Investigación sobre la incidencia de aminas aromáticas tóxicas en productos infantiles [Internet]. AIJU. 2019 [cited 2024 Feb 24]. Available from: https://www.aiju.es/proyectos/investigacion-sobre-la-incidencia-de-aminas-aromaticas-toxicas-en-productos-infantiles/

85. Glosario: Cancerígeno [Internet]. Europa.eu. [citado el 24 de abril de 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/es/campos-electromagneticos/glosario/abc/cancerigeno.htm

86. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.7 en línea].[Citado el 24 de febrero de 2024]. disponible en: <https://dle.rae.es>

87. Ornelas erik alejandro M. Quimica de los alimentos [Internet]. Monografias.com. 2011 [citado 24 de Abril de 2023]. Disponible en: https://www.monografias.com/trabajos90/la-quimica-alimentos/la-quimica-alimentos

88. RedKiwi - English listening with your all-time favorites [Internet]. RedKiwi_App Web Page. [cited 2024 Feb 24]. Available from: https://redkiwiapp.com/

89. Reisner HM. Lesión celular, muerte celular y envejecimiento. In: McGraw Hill Medical.

90. ¿Qué es la genotoxicidad? - Artículos - IntraMed [Internet]. www.intramed.net. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=47111

91. Cancer Topics – IARC [Internet]. www.iarc.who.int. Available from: https://www.iarc.who.int/cancer-topics/

92. Norma Codex Stan 192 – 1995

93. Nih.gov. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/

94. (http://scielo.org/) S. Sobre el SciELO [Internet]. Scielo.org. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://scielo.org/es/sobre-el-scielo

95. Sciencedirect.com. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/

96. Home [Internet]. Springer.com. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://link.springer.com/

97. Google.com. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://scholar.google.com/

98. Scopus.com. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.scopus.com/home.uri