

Mundo real: mezclas simples y complejas

Andrea Yatsil Aguilar Jiménez y Elia Roldán Reyes*

Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM
Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia: eliar@unam.mx, andyat.agujim21@gmail.com

Abstract— Urban dwellers are exposed to a myriad of compounds, many of which come as mixtures. Therefore, it is important to have knowledge about them, their daily life, potential for exposure and health risks. Basic concepts are addressed to understand the world of mixtures, the interactions between the components that integrate them, and their consequences. Characterizing a simple mixture in the line of safe or dangerous, is achieved relatively easily, however, complex mixtures involve greater difficulty of classification, some methods are mentioned in this work. The concepts and examples used in this research follow an approach directed towards genotoxicity and human health.

Keyword— *complex mixture, simple mixture, genotoxicity, human health, thalidomide, CYP450.*

Resumen— Los habitantes de zonas urbanas están expuestos a infinidad de compuestos, muchos de los cuales se presentan como mezclas; por lo tanto, es importante tener conocimiento sobre ellas, su cotidianidad, potencial de exposición y riesgos para la salud. Se abordan conceptos básicos para entender el mundo de las mezclas, las interacciones entre los componentes que las integran, y sus consecuencias. Caracterizar a una mezcla simple en la línea de lo seguro o peligroso, se logra de manera relativamente sencilla, sin embargo, las mezclas complejas implican mayor dificultad de clasificación, algunos métodos son mencionados en este trabajo. Los conceptos y ejemplos empleados en esta investigación siguen un enfoque dirigido hacia la genotoxicidad y salud humana.

Palabras claves— *genotoxicidad, mezcla compleja, mezcla simple, salud humana, talidomida, CYP450.*

I. INTRODUCCIÓN

Por lo general, los seres humanos estamos expuestos simultáneamente a una gran cantidad de compuestos (por ejemplo, alimentos, medicamentos, productos de consumo y uso personal, productos químicos industriales y agrícolas, agua potable, etc.), a varios niveles de exposición y mediante múltiples vías de exposición, y estos pueden ser dañinos o benignos. Muchos de estos son ejemplo del resultado de mezclas de varios componentes y las interacciones entre estos son difíciles de predecir. Hasta hace aproximadamente una década, los toxicólogos, evaluadores de riesgos y reguladores consideraban los riesgos de las mezclas químicas como insignificantes, siempre que las exposiciones a todos los componentes de la mezcla, de manera individual, estuvieran por debajo de los niveles considerados seguros. Sin embargo, hoy en día se han mostrado efectos de las mezclas en la salud, y asociaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconocen la necesidad de considerar las mezclas en la evaluación y regulación de riesgos químicos.

La relevancia de este trabajo es dar a conocer a la comunidad en general la importancia de comprender el riesgo de mezclas a las que cotidianamente estamos expuestos y concientizar su uso, así como reducir o evitar combinaciones nocivas para la salud y prevenir de su exposición.

II. MATERIAL Y MÉTODO

La literatura consultada para este trabajo fue obtenida de manera digital y con un periodo máximo de 10 años atrás, utilizando buscadores de artículos científicos como PubMed, ScienceDirect, Elsevier, etc., así como las páginas web de la FDA (Food and Drug Administration), EPA (Environmental Protection Agency), WHO (World Health Organization) y ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).

III. MEZCLAS

Una mezcla se define como la combinación de dos o más agentes [1].

A. Mezclas simples

Una mezcla simple es aquella que contiene un número bien definido de sustancias químicas (diez o menos), es decir, se conoce cuántos y cuáles son sus componentes [1]. Ejemplos: cócteles de pesticidas, combinación de medicamentos (polifarmacia), grupo de ésteres, micotoxinas, dioxinas, etc.

B. Combinaciones

Por definición, las interacciones medicamentosas ocurren cuando el efecto farmacológico de un medicamento se ve alterado por la presencia de otro medicamento o xenobiótico, que incluye remedios a base de hierbas, componentes bioactivos de alimentos, bebidas o cualquier otro agente químico, y se consideran clínicamente significativas porque suponen un riesgo para la salud humana ya que pueden tener un efecto directo sobre el resultado terapéutico e incluso provocar reacciones adversas potencialmente mortales [2].

Un ejemplo bien conocido de interacción fármaco-alimento es, entre el jugo de toronja y fármacos como ciclosporina (inmunosupresor) y felodipina (bloqueador de canal de calcio), que resulta en la inhibición de las enzimas citocromo CYP3A4 intestinales. Las furanocumarinas (como bergamotina y 6', 7'-dihidroxi-bergamotina) como componentes potenciales de la toronja son responsables de esta inhibición al formar un enlace covalente con CYP3A4, produciendo que los fármacos no se metabolizan de manera correcta, lo que da como resultado una mayor cantidad de fármaco y una mayor permanencia en el organismo. Además, se sabe que también tiene interacciones con transportadores de captación o salida como es el caso del fármaco fexofenadina, se confirmó que, si se bebe jugo de toronja 2 horas antes de tomar fexofenadina, disminuye su concentración plasmática, esto se da porque el jugo de toronja inhibe el transportador de captación por el péptido transportador de aniones orgánicos 1A2 (OATP1A2) lo que puede generar que el medicamento no funcione de manera correcta [3,4,5].

El extracto de *hierba de San Juan* es un extracto vegetal que se ha utilizado por siglos para tratar el insomnio y la depresión en Europa Central y Asia, muchos datos clínicos indican que la hiperforina (ingrediente activo) que posee propiedades antidepresivas, también es un potente inductor enzimático de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 y la glicoproteína P (P-gp) en el hígado y el intestino delgado, se han descrito muchas interacciones con diferentes fármacos (p. ej. Digoxina, talinolol, ciclosporina, anticonceptivos orales, anticoagulantes orales, benzodiazepinas, buspirona, metadona, simvastatina, omeprazol, etc.) y en todos los casos la interacción está ligada a una inducción del metabolismo y una eliminación acelerada del fármaco tomado simultáneamente [3,4].

El consumo de alcohol puede afectar los procesos de disolución y absorción, pero también puede tener efectos posteriores sobre el metabolismo y eliminación de un fármaco, por ejemplo, el etanol puede aumentar la absorción de fármacos BCS clase I (alta solubilidad, alta permeabilidad) y clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad) como es el caso del diazepam que pertenece a la clase I y en presencia del alcohol se disuelve y absorbe rápidamente. Después de la absorción sistémica, el etanol es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y el CYP2E1, por lo tanto, también puede producirse interacciones cuando se administran fármacos que son sustratos de estas enzimas como lo son el paracetamol o la teofilina [4].

La leche contiene muchos iones como Ca^{2+} y Mg^{2+} que tienden a quelarse con diferentes tipos de fármacos como los bisfosfonatos o tetraciclinas y los complejos resultantes son difíciles para la absorción, por ejemplo, el antibiótico ciprofloxacino reduce su absorción con la leche al formarse quelatos con calcio. Otra interacción fármaco-leche es la del fármaco citostático 6-mercaptopurina y su

metabolismo a través de la enzima xantina oxidasa, debido a las altas concentraciones de la enzima en la leche, podría conducir a una mayor inactivación del fármaco [4].

Por otro lado, también se ha probado que existen interacciones beneficiosas como es el caso de algunos jugos, por ejemplo, se le administró jugo de arándano a niños que recibían etanercept como tratamiento para la artritis idiopática juvenil y se mostró que el tratamiento mejoró los síntomas de la enfermedad y disminuyó los efectos secundarios de etanercept; en otro estudio se administró jugo de lima y artemisinina a niños con paludismo, el resultado fue que el jugo provocó una eliminación rápida de los parásitos, se cree que por las altas cantidades de vitamina C y flavonoides, además de su bajo pH, contribuyó a la actividad antioxidante. Estudios recientes demostraron que la tangerina y la nobiletina (flavonoides abundantes en el jugo de naranja), aumentaron las concentraciones intracelulares de fármacos anticancerosos *in vitro* debido a la inhibición de la **P-gp** y la proteína de resistencia al cáncer de mama (**BCRP**) [2,6].

C. Respuesta Adversa a las Drogas (ADR, por sus siglas en inglés)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha definido como "una respuesta a un fármaco que es nocivo y no intencionado, y que se produce en las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de una enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica" [7]. Se dice que se ha producido una respuesta adversa a las drogas o fármacos (ADR), cuando se considera que los síntomas y signos del paciente están definitivamente relacionados con la ingesta de un fármaco [8].

Las causas y naturalezas de los efectos adversos de los medicamentos suelen ser complejos y multifactoriales, y se clasifican en 3 categorías: ADR relacionadas con la dosis/fármaco, alérgicas, o idiosincrásicas [9]. A nivel mundial, las ADR son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y seguirán siendo una amenaza a la salud pública [7]. El desastre de la talidomida que se produjo a finales de los años 50 e inicios de los 60 marcó la necesidad de la OMS de establecer sistemas nacionales para monitorear la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización [10].

La talidomida fue sintetizada en 1953 por la compañía farmacéutica suiza Ciba, pero no completaron su desarrollo al no encontrar efectos farmacológicos apreciables, sin embargo, la compañía alemana Chemie Grünenthal continuó con su desarrollo en 1954 haciendo supuestos experimentos en animales, pero no encontraron efectos secundarios, por lo tanto, se aprobó la talidomida en humanos y la comercializaron con diferentes nombres en 46 países del mundo como sedante y calmante de náuseas durante los primeros tres meses de embarazo. En 1961 un genetista alemán reportó la posible relación entre la talidomida y malformaciones en 50 recién nacidos y posteriormente estableció que se producían deformidades fetales cuando las mujeres embarazadas ingerían talidomida entre las 4 y 8 semanas de gestación y una única dosis era suficiente. Un obstetra australiano también relacionó la talidomida con graves efectos teratogénicos y envió sus observaciones a la revista *Lancet*, pero la publicación se retrasó, mientras tanto más de 15,000 recién nacidos del mundo sufrieron las consecuencias del medicamento entre las que se encuentran la focomelia (desarrollo deficiente de las extremidades), malformaciones en la cara, los ojos, los oídos, los genitales y el tracto gastrointestinal [11, 12].

La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico que consta de dos anillos entrelazados, tiene un carbono quiral (el átomo del C3 del anillo de glutarimida*) que es inestable y permite que coexistan dos enantiómeros (R (+) y S (-)) (Fig. 1) que pueden intercambiarse rápidamente entre los dos estados en los fluidos corporales y en el agua. El enantiómero (R) tiene efectos sedantes mientras que el (S) es teratogénico. La talidomida puede hidrolizarse en los fluidos corporales o ser biotransformado por el citocromo P450 del hígado [11].

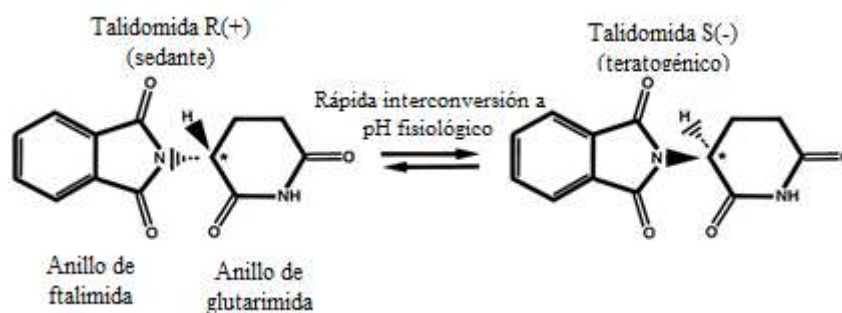


Fig. 1. Estructura de enantiómeros de talidomida (Modificado de Vargesson [11]).

Se sabe que tiene funciones antiangiogénicas, antiinflamatorias al inhibir la producción de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y antimieloma [11]. Se han planteado muchas hipótesis para explicar el mecanismo de la talidomida y muchas de ellas se centran en la alteración de las vías moleculares, incluida la intercalación del ADN y la acetilación de macromoléculas. Por ejemplo, se planteó que la talidomida se intercala con la caja GC de promotores de genes específicos, incluido el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (Igf1) y el factor de crecimiento fibroblástico-2 (Fgf2) que son importantes para el crecimiento de las extremidades [13].

Se ha demostrado que la talidomida genera especies reactivas de oxígeno (ROS) provocando estrés oxidativo en las células, que a su vez regula al alza la expresión de la proteína BMPs a través de actividad aberrante de NF-kB (factor de transcripción), esta alteración da como resultado el bloqueo de las vías Ffg (Factor de crecimiento de fibroblastos Fgf8 y Fgf10), Akt y Wnt, que son importantes para la proliferación celular (Fig. 2) [13, 14]. La talidomida se une directamente a la proteína cereblon (CRBN), el gen que codifica para CRBN se identificó originalmente como un gen candidato del retraso mental leve, el CRBN forma un complejo de ubiquitina E3 con Cul4A y proteínas de unión al ADN (DDB1) y juega un papel clave en el crecimiento de las extremidades y la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos. Hoy en día, la talidomida se utiliza ampliamente como potente fármaco inmunomodulador (IMiD) en el tratamiento de varias enfermedades, incluido el mieloma múltiple (MM) y la lepra (enfermedad de Hansen), así como la enfermedad de Crohn, el síndrome de Behcet y el VIH [11, 13, 14].

D. Sinergismo

Se produce cuando dos compuestos administrados de manera conjunta aumentan su efectividad, más que, cuando se administran por separado, produciendo un efecto farmacológico diferente (fármacos heterérgicos). Un sinónimo común de sinergismo es potenciación. Por ejemplo, si se combinan la amoxicilina (antibiótico) con ácido clavulánico (inhibidor de β -lactamasas) el resultado es el incremento del efecto de la amoxicilina. La mayoría de las combinaciones utilizadas en clínica emplean fármacos heterérgicos para aumentar efectos, puesto que un gran porcentaje de la población consume medicamentos a lo largo de su vida, sobre todo aquellas que sufren enfermedades crónicas o padecen más de una enfermedad [15, 16, 17].

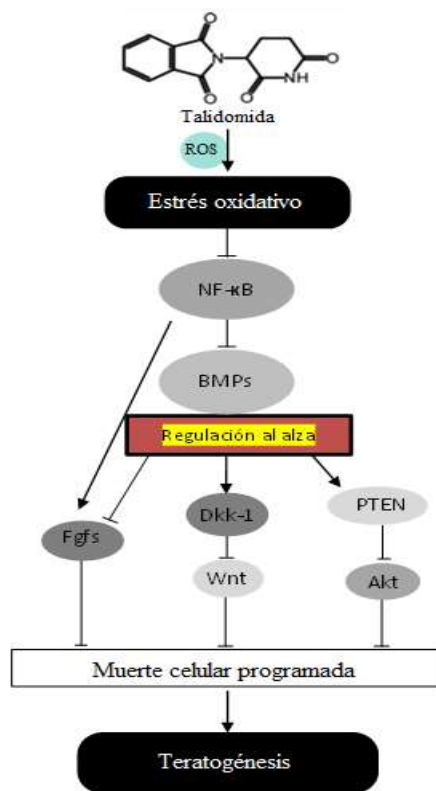


Fig. 2. Mecanismo de acción de talidomida (Modificado de Ito [13]).

E. Antagonismo

Se produce cuando la actividad combinada de los compuestos es menor que la respuesta de los agentes individuales [17] o cuando un compuesto interfiere en la acción de otro provocando una disminución del efecto [15]. Por ejemplo, la ingesta aguda de alcohol puede producir una reacción de hipoglucemia grave en pacientes tratados con un antidiabético, especialmente si está en ayunas, debido a la actividad hipoglucemiante intrínseca del etanol (inhibe la gluconeogénesis) sumado a la interacción farmacocinética de que puede inhibir el metabolismo de los hipoglucemiantes orales. Esto se aprovecha clínicamente para evitar efectos colaterales adversos por la administración simultánea de otro *fármaco*, *plantas medicinales* o *alimentos*. Por ejemplo, en el caso particular de pacientes que cursan por procesos infecciosos en los que se debe administrar más de un antibiótico, antes de seleccionar una combinación adecuada es importante conocer las posibles interacciones, ya que las consecuencias se reflejarán no sólo en los microorganismos, sino también en el paciente [15,16].

F. Evaluación de Riesgo

Se realiza para caracterizar la naturaleza y magnitud de los riesgos para la salud de los seres humanos y los receptores ecológicos de los contaminantes químicos, y otros factores de estrés que pueden estar presentes en el medio ambiente [18]. Es un proceso de 4 pasos: (1) Identificación de riesgo: comprende la recolección de datos de diferentes fuentes con el propósito de determinar si una sustancia es tóxica. Comprende la recopilación y el examen de datos derivados de estudios toxicológicos y epidemiológicos; (2) Evaluación dosis-respuesta: se realiza una vez que se ha descubierto la evidencia de un peligro y el propósito es calcular la dosis a la cual se presentan efectos nocivos, generalmente enfermedad o muerte; (3) Evaluación de la exposición: se realiza con el fin de identificar a la población afectada y, si es posible, se calcula la cantidad, frecuencia, periodo de tiempo y ruta de exposición. La exposición se expresa en

unidades de “concentración por tiempo” y los factores que se consideran son la información general de cada sustancia (composición química, propiedades físicas y químicas), fuentes (producción, distribución, uso, eliminación y emisión ambiental, etc.), transporte y transformación (vías principales de exposición y pronóstico de la distribución en el medio ambiente), concentraciones medidas o calculadas y las poblaciones humanas expuestas (tamaño, características, ubicación y hábitos); (4) Caracterización de riesgo: el objetivo es resumir e integrar la información de los pasos anteriores para dar una conclusión general sobre el riesgo, y determinar si se es tolerable y aceptable para la salud [19, 20, 21].

Durante décadas, la evaluación de los peligros toxicológicos en el contexto de la evaluación de riesgos reglamentarios se ha basado en gran medida en la experimentación con animales, a menudo descrita en las directrices de prueba reconocidas internacionalmente (por ejemplo, la **OECD**). Los experimentos con animales suelen estar diseñados para indicar la dosis a la que se observan por primera vez efectos inducidos por compuestos, después de una duración definida de tratamiento o para inferir la dosis por debajo de la cual no se produce ningún efecto. Entonces, a través de un proceso de extrapolación, el evaluador puede llegar a varios valores de referencia de peligro, útiles para una evaluación de riesgo ecológico o para la salud humana [22].

G. Índice de Riesgo (IR) (HI, por sus siglas en inglés)

Las evaluaciones de riesgos para la salud ambiental a menudo implican evaluar los posibles efectos en la salud de la exposición a múltiples sustancias químicas a la vez (es decir, mezclas complejas). Debido a que el número posible de combinaciones químicas es muy grande, pocos estudios toxicológicos controlados *in vivo* con mezclas químicas son relevantes o prácticos. En lugar de los datos específicos de toxicidad de la mezcla, se ha utilizado el enfoque de *índice de riesgo (HI)* para determinar si las exposiciones simultáneas pueden justificar una mayor investigación debido a sus efectos adversos combinados [23]. El HI es la suma de los cocientes de riesgo para los tóxicos que afectan al mismo órgano o sistema de órganos diana. El cociente de riesgo es el nivel de exposición máximo razonable en miligramos por kilogramo (mg/kg) de masa corporal por día, dividido por la dosis de referencia oral (ingesta máxima segura definida por la EPA) para una sustancia tóxica. En general, cuando se utiliza el enfoque HI, un HI menor o igual a 1 indica que el riesgo combinado es aceptable, mientras que cuando excede 1, existe un riesgo potencial [23, 24, 25].

H. Dioxinas

Las dioxinas son una clase de hidrocarburos aromáticos polihalogenados relacionados estructural y químicamente, que incluyen principalmente **dibenzo-para-dioxinas policloradas (PCDD o dioxinas)** y **dibenzofuranos policlorados (PCDF o furanos)** y los “*compuestos similares a dioxinas*” **bifenilos (PCB)** (Fig. 3). Son compuestos aromáticos tricíclicos, son sustancias químicas no polares, insolubles en agua, lipofílicas y estables. Hay 75 posibles congéneres diferentes de PCDD, 135 de PCDF y 209 de PCB, sus propiedades físicas y químicas varían según el grado y la posición del sustituto del cloro [26, 27].

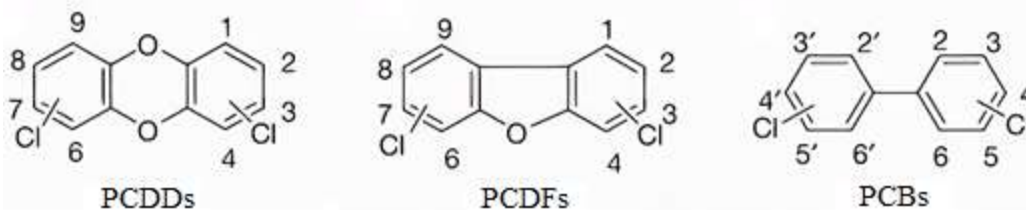


Fig. 3. Estructura química de PCDDs, PCDFs y PCBs (Tomado de Kulkarni [27]).

El isómero **2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD)** ha sido el compuesto sintético más tóxico conocido, su valor de LD50 por exposición aguda en ratas es de **10 a > de 9600 µg/kg**. Las dioxinas son subproductos de varios procesos químicos industriales (como la producción de herbicidas y pesticidas, el uso de fertilizantes, blanqueador de papel, etc.) y subproductos de combustión de material orgánico. Son contaminantes ambientales persistentes en el ecosistema y presentan resistencia a la degradación biológica y ambiental, además se pueden bioacumular. Todos los organismos vivos están expuestos a ellos como parte de la cadena alimentaria, sobre todo los humanos, ya que se encuentran en alimentos ricos en grasas como productos lácteos, huevos y grasas animales, así como de algunos pescados. Las dioxinas se depositan en el tejido graso y se almacenan, teniendo una vida media en el organismo de entre 7 y 11 años [26, 27, 28, 29].

La exposición de la población a las dioxinas se produce a través de una mezcla de diferentes congéneres, y es difícil determinar los efectos de cada uno de manera individual. Sin embargo, los efectos están mediados por una interacción de dioxinas con el receptor de aril hidrocarburo (**AhR**) que se presenta dentro de la célula. El receptor AhR es un miembro de la familia de factores de transcripción de hélice-bucle-hélice-básica (bHLH) (una proteína que se une a secuencias de ADN específicas y por lo tanto controla la transferencia o transcripción de información genética del ADN al ARN), este es propenso a unirse a los hidrocarburos aromáticos halogenados y pueden provocar cambios en la expresión génica y afectar el crecimiento, la forma y función de la célula [27].

El mecanismo de acción inicia con la unión de las dioxinas (por ejemplo, TCDD) al receptor AhR en el citoplasma, que está asociado con dos moléculas de proteínas chaperonas de choque térmico (Hsp90) y la proteína que interactúa con el receptor AhR. Las dioxinas requieren tres o cuatro átomos de cloro laterales en la estructura de dibenzo-p-dioxina o dibenzofuranos para unirse a este receptor. La unión da como resultado la liberación de Hsp90 que es seguida por la translocación del complejo TCDD- AhR al núcleo. La asociación con la proteína transferasa nuclear del receptor AhR (ARNT) en el núcleo, activa el complejo TCDD-AhR-ARNT. Además, este complejo heterodímero se une a secuencias de ADN específicas adyacentes al gen *CYP1A1*, lo que conduce al aumento de la accesibilidad del promotor y el aumento de las tasas de inicio de la transcripción del gen *CYP1A1*, con la posterior acumulación de ARNm específico del citocromo P4501A1 (Fig. 4) [27].

Por lo tanto, las dioxinas pueden propiciar un amplio espectro de respuestas biológicas como la inducción de la expresión génica del citocromo P450, además se han identificado como inmunosupresores que conducen a una interrupción en el crecimiento y desarrollo fundamental de las células, por lo tanto; afectan el neurodesarrollo y los sistemas reproductivos [26, 27, 29]. Se ha demostrado la presencia de dioxinas en la leche materna y las hormonas sexuales de la sangre del cordón umbilical en recién nacidos [30], así como la disminución del recuento de espermatozoides en estudios experimentales y en humanos [28].

I. Factor de Equivalencia Tóxico (FET)(TEF, por sus siglas en inglés)

El factor de equivalencia tóxico (**FET**), es un parámetro estimativo que relaciona la toxicidad de un compuesto con un componente de referencia relacionado química y estructuralmente, y su objetivo es evaluar la toxicidad y el riesgo de diversas sustancias cuando se encuentran en mezcla [31, 32]. La metodología de FET ha evolucionado desde que fue propuesta por primera vez por el Ministerio de Medio Ambiente de Ontario en 1983. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido la agencia reguladora principal involucrada en el desarrollo de esta metodología [33].

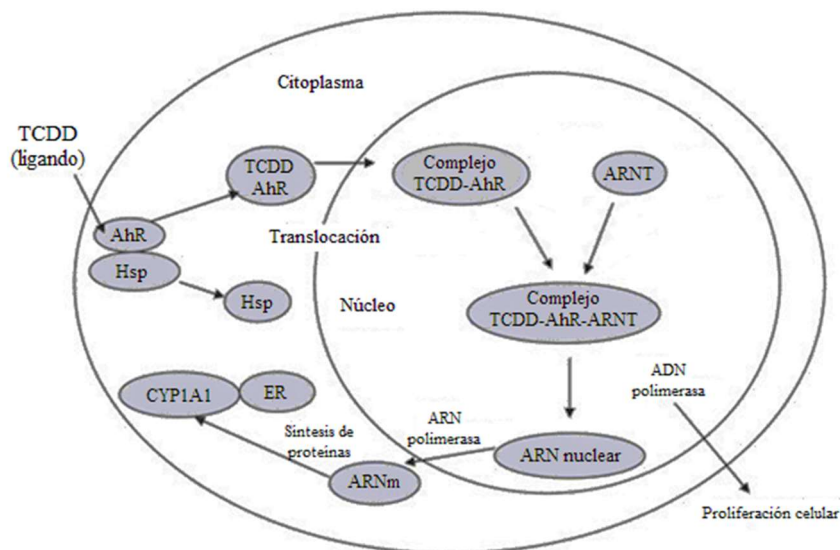


Fig. 4. Mecanismo de acción de las dioxinas (Modificado de Kulkarni [27]).

Dado que la toxicidad de las dioxinas está mediada por el receptor aril hidrocarburo (**AhR**), se utiliza un FET, asumiendo que los efectos son aditivos y actúan a través de un mecanismo común para causar toxicidad. La toxicidad de las dioxinas se expresa como cantidades equivalentes tóxicas (EQT) donde el congénere más tóxico TCDD se califica como 1.0 y los congéneres menos tóxicos como fracciones de este. Muchos de los otros PCDD, PCDF y algunos PCB son menos potentes que TCDD, pero varían considerablemente en sus respectivas concentraciones. A cada grupo afín se le puede asignar un valor de potencia en relación con la TCDD. Cuando un FET se multiplica por el nivel de concentración del grupo afín, se obtiene un valor de equivalencia tóxica (EQT). A principios de la década de 1990, la OMS agregó FET para PCB. Los bifenilos policlorados tienen menos potencia, pero sus concentraciones suelen ser mucho más altas que las concentraciones de TCDD, por lo que su contribución relativa al EQT total es potencialmente considerable. Los siete congéneres de dioxinas, 10 congéneres de furanos y los 12 PCB que exhiben "actividad similar a las dioxinas" se clasificaron con FET (Tabla 1) [27, 34]

J. Mezcla Compleja

Una mezcla compleja es una mezcla que contiene decenas, cientos o miles de sustancias químicas por lo que su composición exacta no suele estar completamente caracterizada [1]. Ejemplos: Humo de cigarro, humos de soldadura, aromatizante natural, polvo, aceites esenciales, saborizantes como el extracto de vainilla, contaminación de aire, etc.

K. Complejos de Saborizantes Naturales (SCN)

Los seres humanos han estado produciendo alimentos nutritivos durante miles de años al tomar ingredientes básicos (carne, pescado y verduras) y secarlos, hervirlos, freírlos o asarlos para hacerlos comestibles y seguros de almacenar, un factor crítico para hacer que estos alimentos sean atractivos y en algunos casos mejorar la seguridad, ha sido el uso de potenciadores culinarios, que incluyen hierbas, especias, aceites y otros ingredientes para impartir sabor. Los *complejos de saborizantes naturales* (CSN) son mezclas naturales derivadas de plantas y otras fuentes mediante la aplicación de métodos de separación física, que se utilizan para dar sabor a los alimentos para el consumo humano. Muchos CSN de especias y hierbas de uso común como la pimienta negra, la canela, el clavo, el romero, el orégano y la albahaca, se han utilizado para dar sabor a los alimentos. A principios del siglo XX los CSN se usaban

para una variedad de aplicaciones, como el uso de la menta y otros aceites, para dar sabor a gomas de mascar y dulces y el uso de aceites cítricos en bebidas carbonatadas, hoy en día son importantes en casi todas las categorías de alimentos [35, 36].

Tabla 1. Factores de equivalencia tóxica para dioxinas, furanos y bifenilos.

Grupos afines	FETs, OMS 1998	FETs, OMS 2005
PCDD		
2,3,7,8-TCDD	1.0	1.0
1,2,3,7,8-PeCDD	1.0	1.0
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01	0.01
OCDD	0.0001	0.0003
PCDF		
2,3,7,8-TCDF	0.1	0.1
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5	0.3
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05	0.03
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01	0.01
OCDF	0.0001	0.0003
PCB		
3,4,4',5-TrCB	0.0001	0.0003
3,3',4,4'-TrCB	0.0001	0.0001
3,3',4,4',5-PeCB	0.1	0.1
3,3',4,4',5,5'-HxCB	0.01	0.03
2,3,3',4,4'-PeCB	0.0001	0.00003
2,3,4,4',5'-PeCB	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5-PeCB	0.0001	0.00003
2',3,4,4',5-PeCB	0.0001	0.00003
2,3,3',4,4',5-HxCB	0.0005	0.00003
2,3,3',4,4',5'-HxCB	0.0005	0.00003
2,3',4,4',5,5'-HxCB	0.00001	0.00003

Tomado de Kulkarni [27]

El Panel de Expertos de la Asociación de Fabricantes de Sabores y Extractos (**FEMA**) ha sido el organismo independiente principal que evalúa la seguridad de los CSN en alimentos humanos en Estados Unidos y los determinan “generalmente reconocido como seguro” (**GRAS**). En el transcurso de 50 años, se ha publicado una serie de listas GRAS que detallan el estado de seguridad de FEMA GRAS de aproximadamente 300 CSN [35, 37].

L. ¿Tendrán los CSN, impacto en la Salud Humana?

Para la evaluación de la seguridad de los alimentos e ingredientes alimentarios, las agencias nacionales o regionales relevantes incluyen la FDA de los EE. UU., la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), Health Canada, la Agencia Food Standards Australia New Zeland (FSANZ), el Ministerio de Salud de Japón Labor and Welfare (JMHLW) y el Centro Nacional Chino para la Evaluación de Riesgos de Seguridad Alimentaria (CFSA), además del Comité mixto FAO/ OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA). Su objetivo es identificar las sustancias que contienen el potencial para causar daño genotóxico en humanos [36].

El Panel de Expertos de FEMA considera que el potencial genotóxico es un elemento crítico que debe abordarse adecuadamente antes de poder llegar a una conclusión de seguridad. En 2005 se desarrolló y publicó un procedimiento de base científica para la evaluación de la seguridad de los CSN basado en su composición química. El procedimiento de Smith *et al.* (2005) emplea un enfoque de grupos congéneres para la clasificación y evaluación de los constituyentes identificados (conocidos) de los CSN y compara la ingesta de cada grupo con el umbral de riesgo toxicológico (TTC), el TTC para la evaluación de riesgo de genotoxicidad de 0.15 µg/persona/día, fue propuesto por Kroes y col., (citado en Gooderham [36]). Existen 36 grupos congéneres (Tabla 2), los constituyentes de cada grupo están relacionados por estructura química, bioquímica, metabolismo y potencial toxicológico. El potencial tóxico de cada estructura de cada constituyente se evalúa utilizando el árbol de decisiones de Cramer, que clasifica sustancias químicas en las siguientes clases: Clase I (baja toxicidad oral esperada), Clase II (menos inocuo que la Clase I pero no contiene características estructurales que causen preocupación por la toxicidad oral) o Clase III (contiene características estructurales que no permiten una presunción de seguridad) [35, 36].

El procedimiento para la evaluación de la seguridad de los CSN consta de 14 pasos. El paso 1 requiere la recopilación de datos y evalúa el consumo de CSN como el sabor en relación con la ingesta de la fuente natural cuando se consume como alimento. De los pasos 2 a 6 se evalúa la exposición y la toxicidad potencial de los componentes identificados (organizados por grupos afines) basándose en datos sobre metabolismo y toxicidad y en la aplicación del enfoque de TTC. Del paso 7 a 12 se aborda toxicidad potencial, incluida la genotoxicidad de los componentes no identificados; por último, en el paso 13 y 14 se evalúa la seguridad general junto con consideraciones de posibles interacciones sinérgicas o antagonistas biológicamente relevantes entre los componentes [37].

Sólo el 2% de los CSN que FEMA ha evaluado fueron positivas para mutagenicidad o genotoxicidad, pero fueron eliminadas de la lista FEMA GRAS [36], por lo tanto, las evaluaciones de toxicidad que se usan hoy en día aseguran que los complejos de saborizantes naturales que se usan actualmente no son un riesgo para la salud humana.

Tabla 2. Clasificación de grupos afines de los CSN.

GRUPO	
1	Alifáticos saturados, acíclicos, alcoholes primarios lineales, aldehídos, ácidos carboxílicos y ésteres.
2	Alifáticos saturados, acíclicos, alcoholes primarios de cadena ramificada, aldehídos, ácidos carboxílicos y ésteres.
3	Alifáticos lineales y de cadena alfa ramificada, aldehídos beta insaturados y ácidos alcohólicos y ésteres relacionados.
4	Ésteres alílicos alifáticos.
5	Alifáticos lineales y de cadena ramificada, aldehídos no conjugados, alcoholes primarios, ácidos carboxílicos y ésteres.
6	Alcoholes alifáticos primarios, aldehídos, ácidos carboxílicos, acetales y ésteres que contienen un grupo funcional oxigenado adicional.
7	Alcoholes primarios alicíclicos saturados, aldehídos, ácidos y ésteres.
8	Alcoholes secundarios acíclicos alifáticos saturados e insaturados, cetonas y ésteres.
9	Alifáticos acíclicos y alfa-dicetonas acíclicas y alfa-hidroxicetonas.
10	Cetonas acíclicas, alcoholes secundarios y ésteres.
11	Pulegona y sustancias relacionadas estructural y metabólicamente.
12	Alcoholes terciarios alifáticos y aromáticos y ésteres.
13	Lactonas de anillo alifáticas, alicíclicas, alicíclicas fusionadas y aromáticas fusionadas.
14	Derivados de bencilo.
15	Derivados de bencilo sustituidos con hidroxilo y alcoxi.
16	Alcohol cinámico, cinamaldehído, ácido cinámico y ésteres.
17	Alcoholes primarios fenil-sustituido, aldehídos, ácidos carboxílicos y ésteres.
18	Alcoholes secundarios fenil-sustituidos, cetonas y ésteres.
19	Hidrocarburos alifáticos y aromáticos.
20	Derivados de fenol.
21	Hidroxiálilbencenos y derivados de hidroxipropenilbenceno.
22	Alcohol fenético, fenilacetaldehído y acetales y ésteres.
23	Éteres alifáticos y aromáticos.
24	Alcohol furfúrico, furfural y sustancias relacionadas.
25	Derivados del furano.
26	Sulfuros y tioles alifáticos y aromáticos.
27	Derivados de furano sustituidos con azufre.
28	Derivados heterocíclicos y heteroaromáticos que contienen azufre.
29	Dioles alifáticos acíclicos, trioles y sustancias relacionadas.
30	Aminas alifáticas y aromáticas y amidas relacionadas.
31	Sustancias heterocíclicas y heteroaromáticas que contiene nitrógeno.
32	Derivados de pirazina.
33	Derivados de antranilato.
34	Aminoácidos.
35	Derivados de maltol.
36	Derivados epóxidos.

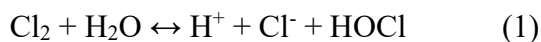
Tomado de Cohen [35]

M. *Desinfectantes para el Tratamiento del Agua* (como ejemplo de mezcla compleja).

En la última década, la contaminación del agua se ha convertido en una preocupación mundial ya que la demanda de agua potable se ha multiplicado. Los contaminantes del agua pueden ser físicos (sabor, color, olor, sólidos en suspensión, temperatura, etc.), químicos (nitratos, cloruros, fluoruros, metales pesados, tintes, etc.) y biológicos (patógenos como bacterias, hongos, virus, protozoos, etc.) y naturalmente causan el deterioro de la calidad del agua potable. Su adición al agua se debe principalmente a la lixiviación de materiales de desechos sólidos municipales, efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales, etc. Para que el agua sea apta para beber, el tratamiento del agua se ha vuelto esencial. Aparte de los tóxicos químicos, la contaminación biológica del agua potable por microbios ha causado muchos problemas agudos relacionados con la salud y por lo general la materia fecal es el principal contribuyente de contaminación biológica que puede causar enfermedades mortales en los seres humanos como: fiebre tifoidea, disentería, infecciones intestinales, hepatitis A, etc. [38]. El uso de técnicas para desinfectar el agua como medida de salud pública reduce la propagación de enfermedades al utilizar varias tecnologías para satisfacer la demanda de inactivación de patógenos. Las tecnologías

convencionales son los procesos más utilizados para la desinfección del agua y se clasifican en procesos que incluyen cloro, dióxido de cloro, ozono y ácido peracético, además de estos también se ha utilizado la radiación UV [39].

- **Cloro:** es el desinfectante más utilizado para la inactivación de patógenos, generalmente se usa en forma de cloro gaseoso, cloraminas (combinación de cloro y amoníaco) y sobre todo hipoclorito de sodio. Cuando el cloro gaseoso se disuelve en agua, se hidroliza rápidamente en ácido clorhídrico (HCl) y ácido hipocloroso (HOCl), como se muestra en la reacción (1):



La principal acción del cloro es modificar la estructura química de las enzimas que son base de los mecanismos de nutrición de la bacteria, inactivándolas e inhibiendo así su desarrollo y vida. Los factores que pueden influir son la temperatura, el pH y el contenido orgánico del agua [39].

Se utilizan diversas técnicas de cloración, como la cloración a punto de quiebre, en la que la dosis de cloro es suficiente para oxidar rápidamente todo el nitrógeno de amonio presente en el agua y dejar una concentración suficiente de cloro libre residual que protege el agua de la recontaminación desde el punto de cloración hasta el punto de consumo; la cloración marginal se utiliza en abastecimientos de agua de calidad alta y consiste simplemente en añadir una dosis de cloro que produzca la concentración deseada de cloro libre residual, en este tipo de aguas, la demanda de cloro es muy baja y es posible que ni siquiera se alcance el punto de quiebre; y la supercloración-decloración que consiste en añadir una dosis grande de cloro para lograr una reacción química y desinfección rápida, después se hace una reducción del exceso de cloro libre residual; es importante eliminar el exceso de cloro para evitar problemas de sabor y se emplea principalmente cuando la carga bacteriana es variable o el tiempo de retención en un depósito es insuficiente [40].

- **Dióxido de cloro (ClO₂):** es un potente oxidante con actividad biocida de amplio espectro. En la desinfección de agua potable y residual, ha demostrado ser una excelente tecnología alternativa a la cloración convencional. El ClO₂ inactiva las amenazas microbianas por oxidación selectiva donde generalmente se extrae un solo electrón. Esto da como resultado la formación de clorito (ClO₂⁻) y clorato (ClO₃⁻), los principales subproductos, constituyendo el clorito aproximadamente el 70% del total de la reacción [41].
- **Ozono:** el proceso de ozonización en agua consta de dos mecanismos principales: (I) la producción de radicales libres en la reacción del ozono con el anión OH⁻ en el agua y (II) la eliminación de microbios y materias orgánicas en el agua mediante la oxidación de ciertos patógenos como sustancias basadas en carbono. Durante la ozonización del agua, la concentración de ozono y, en consecuencia, los radicales hidroperoxilo (HO₂), hidroxilo (OH) como oxidantes, aumentan continuamente provocando el incremento del potencial redox (ORP) del agua, debido a esto los patógenos que se encuentran en el agua pueden ser eliminados [42].
- **Radiación ultravioleta (UV):** incluye radiaciones electromagnéticas entre los rayos X y la luz visible en el rango de longitud de 100 a 400 nm. La radiación ultravioleta, emitida por una lámpara de arco de mercurio de baja o media presión, es biocida en longitudes de onda de 180 y 320 nm, aunque varios estudios revelan que en una longitud de onda de 265nm se tiene un efecto de inactivación relativamente mayor de organismos que otras longitudes de onda. Su efecto se vincula con la energía asociada a la longitud de onda que es capaz de producir daños fotoquímicos en los ácidos nucleicos de los microorganismos. Se puede usar para inactivar protozoos, bacterias, bacteriófagos, levaduras, virus, hongos y algas. La radiación UV puede actuar como un catalizador

en reacciones de oxidación, cuando se utiliza junto con el ozono o peróxido de hidrógeno [39, 40, 43]

- **Ácido peracético (PAA):** se ha utilizado en la desinfección del agua y la sanitización de alimentos desde principios de la década de 1940. Se produce por la reacción entre peróxido de hidrogeno (H_2O_2) y el ácido acético (CH_3COOH). El PAA tiene un amplio espectro desinfectante y es eficaz contra muchos microorganismos como bacterias, virus y protozoarios, presenta una eficiencia similar o superior a la de la radiación UV y se ha informado que es más eficaz que el cloro y el dióxido de cloro. Recientemente, la combinación de PAA y radiación UV resulta muy eficaz [39, 44, 45].

N. ¿Tendrán las mezclas de Desinfectantes para el Tratamiento del Agua, impacto en la Salud Humana?

Los desinfectantes químicos que se utilizan para producir agua potable, como el cloro, ozono, dióxido de cloro, etc., son potentes oxidantes que pueden oxidar no solo a los patógenos, sino también a los compuestos orgánicos del agua. Algunas de estas sustancias químicas liberadas se denominan subproductos de la desinfección (DBP, por sus siglas en inglés), y pueden perjudicar la salud humana. Hay dos formas en las que se observan los DBP, es decir, orgánicos e inorgánicos, las formas orgánicas incluyen cloroformo y otras especies de trihalometano, mientras que las formas inorgánicas incluyen bromato, clorato y clorito [38, 46, 47].

La EPA comenzó a regular los DBP en 1979, inició con los trihalometanos (THM), que se definieron como cloroformo, bromodichlorometano, dibromoclorometano y bromoformo, en 1998 se regularon los ácidos haloacéticos (HAA) se definieron como ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido dibromoacético y ácido tricloroacético, además de bromato y clorito. Estos once DBP fueron regulados inicialmente debido a algunos datos de efecto adversos para la salud (Tabla 3) [46].

Hay aproximadamente 70 DBP que no están regulados y ocurren en niveles similares a los otros 11, algunos exhiben características toxicológicas similares a los regulados. Algunos de estos DBP no regulados se forman cuando el agua se desinfecta por métodos distintos a la cloración, por ejemplo, la cloraminación u ozonización pueden generar niveles reducidos de THM, pero también pueden resultar en la formación de DBP yodados o bromados, que son generalmente más tóxicos que los DBP clorados [46].

El daño al ADN por DBP se puede generar por rupturas de cadena sencilla o doble, o por la formación de aductos en las bases nitrogenadas o nucleótidos. Más de la mitad de los DBP regulados han sido caracterizados por su posible carcinogenicidad para los seres humanos por la EPA, pero ninguno se ha colocado en la categoría más alta de carcinógeno humano (Clase 1 o A) [46]. Por lo tanto, la generación de DBP es una gran desventaja para el uso de desinfectantes clorados y con ozono. Hoy en día la desinfección con PAA y luz UV son procesos que están ganando terreno con respecto a los demás, debido a su bajo potencial para formar DBP, pues estos no reaccionan con la materia orgánica [43, 45].

Tabla 3. Presencia, genotoxicidad y carcinogenicidad de DBP regulados.

DBP	Genotoxicidad			Carcinogenicidad				
	Mutación		Daño al ADN	Roedor ^b		Humano ^c		
	Concentración ^a	Gene		Cromosoma	Ratón	Rata	IARC	EPA
Bromodichlorometano	3	+	-	+	±	±	2B	B2
Bromoformo	4	+	+	+	-	+	3	B2
Clorodibromometano	4	+	+	-	+	-	3	C
Cloroformo	5	-	-	+	±	+	2B	
Ácido cloroacético	3	+		-	-	-		
Ácido bromoacético	3	+		+				
Ácido dibromoacético	5	+		+	+	+		
Ácido dicloroacético	5	+	+	-	+	+	2B	B2
Ácido tricloroacético	5	-		-	+	-	3	
Bromato	3	+	+	+	+	+	2B	B2
Clorito	6				-	-		

(Tomado de DeMarini [46]).

IV. CONCLUSIONES

Las mezclas las podemos encontrar en todos lados, es decir, en alimentos, bebidas, productos de uso doméstico o químico, medicamentos, e incluso en el agua potable y el aire. Teniendo en cuenta la información recabada en este trabajo, concluimos que es importante conocer el comportamiento de las mezclas con las que día a día estamos en contacto o expuestos, algo tan sencillo como tomar un medicamento con jugo o leche, podría causar que el efecto o eficacia aumente, disminuya o se pierda. Además de conocer las interacciones y consecuencias, es importante tener en cuenta la capacidad de daño que pueden generar a la salud humana, en este caso se discutió el daño genotóxico de diferentes compuestos y su mecanismo de acción, en muchos de los casos sólo una exposición prolongada y excesiva puede causar realmente un daño significativo. Por último, pretendemos generar consciencia en los lectores y, en general en la población, para tratar de evitar en lo posible la generación de ciertas mezclas, para mantener la salud y, evitar los efectos al ADN, objetivo principal de este trabajo.

RECONOCIMIENTOS

- Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (*PAPIIT-UNAM IN221919-3*).
- Programa de Servicio Social-Biología “Evaluación de la genotoxicidad de agentes químicos de riesgo para la salud en células somáticas y gaméticas de mamíferos” **Clave** 2022-12/48-2779. UNAM.

REFERENCIAS

- [1] Silins I., Högberg J. (2011). Combined toxic exposures and human Health: biomarkers of exposure and effect. *International journal of environment research and public health*, 8(3): 629-647. Recuperado el 21 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.3390/ijerph8030629>
- [2] Petric Z., Žuntar I., Putnik P. y Bursać K. D. (2020). Food-Drug Interactions with Fruit Juices. *Foods*, 10(1): 33. Recuperado el 27 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.3390/foods10010033>
- [3] Mouly S., Lloret-Linares C., Sellier P. O., Sene D., Bergmann J. F. (2017). Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort? *Pharmacological Research*, 118: 82-92. Recuperado el 28 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
- [4] Koziolok M., Alcaro S., Augustijns P., Basit A.W., Grimm M., Hens B., Hoad C. L., Jedamzik P., Madla C. M., Maliepaard M., Marciani L., Maruca A., Parrot N., Pávek P., Porter C. J. H., Reppas C., Van Riet-Nales D., Rubbens J., Statelova M., Trevaskis N. L., Valentová K., Vertzoni M., Čepo D. V., Cosetti M. (2019). The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions: A perspective from the UNGAP group. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134: 31-59. Recuperado el 28 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
- [5] FDA. (2021). *El jugo de toronja y algunos medicamentos son una mala combinación*. Recuperado el 28 de Julio de 2021, de <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/el-jugo-de-toronja-y-algunos-medicamentos-son-una-mala-combinacion>
- [6] Gerber W., Steyn J. D., Kotzé A. F., Hamman J. H. (2018). Beneficial Pharmacokinetic Drug Interactions: A Tool to Improve the Bioavailability of Poorly Permeable Drugs. *Pharmaceutics*, 10(3): 106. Recuperado el 27 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030106>
- [7] Hadi M. A., Neoh C. F., Zin R. M., Elrggal, M. E., & Cheema, E. (2017). Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integrated pharmacy research & practice*, 6: 91–98. Recuperado el 13 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.2147/IPRP.S105881>
- [8] Schurig, A. M., Böhme, M., Just, K. S., Scholl, C., Dormann, H., Plank-Kiegele, B., Seufferlein, T., Gräff, I., Schwab, M., & Stingl, J. C. (2018). Adverse Drug Reactions (ADR) and Emergencies. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(15):251-258. Recuperado el 26 de Febrero de 2021, de <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0251>
- [9] Khalil H., Huang C. (2020). Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Services Research*, 20(5): 1-13. Recuperado el 19 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7>
- [10] Aagaard, L., Strandell J., Melskens L., Petersen P. S. G., Holme H. E. (2012). Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. *Drug Saf*, 35(12): 1171-1182. Recuperado el 22 de febrero de 2021, de <https://doi.org/10.1007/BF03262002>
- [11] Vargesson N. (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth defects research. Part C, *Embryo today: reviews*. 105(2): 140–156. Recuperado el 21 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- [12] Gatti C. F. (2018). La talidomida y su tragedia. *Med Cutan Iber Lat Am*, 46(3): 233-235. Recuperado el 23 de Febrero de 2021, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc183r.pdf>
- [13] Ito T., Ando H., Handa. (2011). Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68: 1569-1579. Recuperado el 15 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0619-9>
- [14] Mori, T., Ito, T., Liu, S., Ando, H., Sakamoto, S., Yamaguchi, Y., Tokunaga, E., Shibata, N., Handa, H., Hakoshima, T. (2018). Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon. *Scientific reports*, 8(1): 1-14. Recuperado el 22 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19202-7>
- [15] Flores-Ramos J. M., Ochoa-Zaragoza M. G., López-Rodríguez L. L., Trejo-Partida E. A., Morelos-Valencia A. G. (2016). Interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos.

- Revista ADM*, 73(5): 227-234. Recuperado el 03 de Marzo de 2021 de <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2016/od165c.pdf>
- [16] Colareda G. A., Díaz R. G., Pedro M., Quiroga P., Wikinski S. (2017). *Farmacodinámica general e interacciones medicamentosas: mecanismos de acción de fármacos y metodologías de estudios experimental*. Buenos Aires: Argentina 214 pp. Recuperado el 04 de Marzo de 2021, de http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/67056/Documento_completo__pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [17] Pemovska, T., Bigenzahn J. W., Superti-Furga G. (2018). Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Current Opinion in Pharmacology*, 42: 102-110. Recuperado el 02 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.008>
- [18] EPA. (2021). *Risk Assessment*. Recuperado el 04 de Marzo de 2021, de <https://www.epa.gov/risk>
- [19] EPA. (2017). *Risk Assessment: Conducting a Human Health Risk Assessment*. Recuperado el 26 de Mayo de 2021, de <https://www.epa.gov/risk/conducting-human-health-risk-assessment>
- [20] ATSDR. (2019). *Toxicology Curriculum for Communities Trainer's Manual: What is Risk Assessment*. Recuperado el 27 de Mayo de 2021, de <https://www.atsdr.cdc.gov/training/toxmanual/modules/3/lecturenotes.html>
- [21] WHO. (2020). *Glossary of Health Emergency and Disaster Risk Management Terminology*. Recuperado el 05 de Marzo de 2021, de <https://www.who.int/publications/i/item/glossary-of-health-emergency-and-disaster-risk-management-terminology>
- [22] Sturla S. J., Boobis A. R., FitzGerald R. E., Hoeng J., Kavlock R. J., Schirmer K., Whelan M., Wilks M. F., Peitsch M. C. (2014). Systems Toxicology: From Basic Research to Risk Assessment. *Chemical Research in Toxicology*, 27: 314-329. Recuperado el 08 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1021/tx400410s>
- [23] Adams V. H., McAtee M. J., Johnson M. S. (2017). Implementation of the basic hazard index screening for health risks associated with simultaneous exposure to multiple chemicals using a standardized target organ and systems framework. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 13(5): 852-860. Recuperado el 08 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1002/ieam.1899>
- [24] EPA. (2018). *NATA Glossary of Terms*. Recuperado el 08 de Marzo de 2021, de <https://www.epa.gov/national-air-toxics-assessment/nata-glossary-terms>
- [25] EFSA Scientific Committee, More S. J., Bampidis V., Benford D., Bennekou S. H., Bragard C., Halldorsson T. I., Hernández-Jerez A. F., Koutsoumanis K., Naegeli H., Schlatter J. R., Silano V., Nielsen S. S., Schrenk D., Turck D., Younes M., Benfenati E., Castle L., Cedergreen N., Hardy A., Laskowski R., Leblanc J. C., Kortenkamp A., Ragas A., Posthuma L., Svendsen C., Solecki R., Testai E., Dujardin B., Kass G. E. N., Manini P., Jeddi M. Z., Dorne J. -L. C. M., Hogstrand C. (2019). Guidance on harmonized methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *Efsa Journal*, 17(3): 5634–5677. Recuperado el 26 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>
- [26] OMS. (2016). *Las dioxinas y sus efectos en la salud humana*. Recuperado el 06 de Mayo de 2021, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dioxins-and-their-effects-on-human-health>
- [27] Kulkarni P. S. (2019). *Dioxins*. En J. Nriahu (Ed). *Encyclopedia of Environmental Health*. 125-134. Elsevier. Recuperado el 07 de Junio de 2021, de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11832-9>
- [28] Pilsner J. R., Mikhail P., Sergeyeve O., Suvorov A. (2017). Spermatogenesis disruption by dioxins: Epigenetic reprogramming and windows of susceptibility. *Reproductive Toxicology*, 26: 221-229. Recuperado el 11 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.03.002>
- [29] Rathna R., Varjani S., Nakkeeran E. (2018). Recent developments and prospects of dioxins and furans remediation. *Journal of Environmental Management*, 223: 797-806. Recuperado el 16 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.06.095>
- [30] Boda H., Ngoc N. T., Nishijo M., Ngoc T. P., The T. P., Van L. H., Hai A. T., Morikawa Y., Nishino Y., Nishijo H. (2018). Prenatal dioxin exposure estimated from dioxins in breast milk and sex hormone levels in

- umbilical cord blood in Vietnamese newborn infants. *Science of The Total Environment*, 615: 1312-1318. Recuperado el 11 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.214>
- [31] Vargas M., Romero G., Palencia A., Rivero E., Piñero S. (2013). Equivalentes tóxicos de hidrocarburos aromáticos policíclicos en particulado atmosférico en Valencia, Venezuela. *Acta Toxicol. Argent*, 21(2): 69-77. Recuperado el 09 de Marzo de 2021, de https://www.toxicologia.org.ar/bibliotecavirtual/acta_toxicologica/vol_21_2/vargas.pdf
- [32] Kienzler A., Berggren E., Bessems J., Bopp S., Van der Linden S., Worth A. (2014). *Assessment of Mixtures: Review of Regulatory Requirements and Guidance*, Recuperado el 09 de Marzo de 2021, de <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/assessment-mixtures-review-regulatory-requirements-and-guidance>
- [33] Van den Berg M., Denison M. S., Birnbaum L. S., DeVito M. J., Fiedler H., Falandysz J., Rose M., Schrenk D., Safe S., Tohyama C., Tritscher A., Tysklind M., Peterson R. E. (2013). Polybrominated Dibenzo-p-Dioxins, Dibenzofurans, and Biphenyls: Inclusion in the Toxicity Equivalency Factor Concept for Dioxin-Like Compounds. *Toxicological Sciences*, 133(2) :197-208. Recuperado el 10 de Marzo de 2021, de <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft070>.
- [34] Roldán R. E. (2016). *Introducción a la toxicología*. UNAM, FES Zaragoza. Recuperado el 19 de Junio de 2023, de <https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/publicaciones/libros/cbiologicas/libros/Toxico-ago18.pdf>
- [35] Cohen S. M., Eisenbrand G., Fukushima S., Gooderham N. J., Guengerich F. P., Hecht S. S., Rietjens I. M. C. M., Davidsen J. M., Harman C. L., Taylor S. V. (2018). Updated procedure for the safety evaluation of natural flavour complexes used as ingredients in food. *Food and Chemical Toxicology*, 113: 171-178. Recuperado el 23 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.021>
- [36] Gooderham N. J., Cohen S. M., Eisenbrand G., Fukushima S., Guengerich P. F., Hecht S. S., Rietjens I. M. C.M., Rosol T. J., Bastaki M., Linman M., J., Taylor S. V. (2020). The safety evaluation of food flavouring substances: the role of genotoxicity studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(1): 1-27. Recuperado el 10 de Junio de 2021, de <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1712589>
- [37] Rietjens I. M. C. M., Cohen S. M., Eisenbrand G., Fukushima S., Gooderman N. J., Guengerich F. P., Hetch S. S., Rosol T J., Davisen J. M., Harman C. L., Murray I. J., Tyalor S. V. (2020). FEMA GRAS assessment of natural flavors complexes: Cinnamomum and Myroxylon-derived flavoring ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 135: 1-16. Recuperado el 26 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110949>
- [38] Srivastav A. L., Patel N., Chaudhary V. K. (2020). Disinfection by-products in drinking water: Occurrence, toxicity, and abatement. *Environmental Pollution*, 267: 1-19. Recuperado el 27 de Abril de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115474>
- [39] Collivignarelli M. C., Abbà A., Benigna I., Sorlini S., Torreta V. (2017). Overview of the Main Disinfection Processes for Wastewater and Drinking Water Treatment Plants. *Sustainability*, 10(1): 1-21. Recuperado el 03 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.3390/su10010086>
- [40] OMS. (2018). *Guías para la calidad del agua de consumo humano: cuarta edición que incorpora la primera adenda. ANEXO 5. Métodos de tratamiento y eficacia*. 566-585. Recuperado el 06 de Mayo de 2021, de https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/gdwq-4-anexo5-spa.pdf?ua=1
- [41] Ofori I., Maddila S., Lin J., Jonnalagadda S. B. (2018). Chlorine dioxide inactivation of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus in water: *The kinetics and mechanism*. *Journal of Water Process Engineering*, 26: 46-54. Recuperado el 24 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2018.09.001>
- [42] Hoang N. N., Cao C. L., Vinh D. T., Ngu T., Yen O. D T. (2018). Ozonation process and water disinfection. *Vietnam Journal of Chemistry*, 56(6): 717-720. Recuperado el 11 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.1002/vjch.201800076>
- [43] Rossel-Bernedo L. J., Rossel-Bernedo L. A., Mayhua F. P., Ferro-González A. L., Zapana-Quispe R. R. (2020). Radiación ultravioleta-C para desinfección bacteriana (coliformes totales y termotolerantes) en el

- tratamiento de agua potable. *Revista De Investigaciones Altoandinas*, 22(1):68-77. Recuperado el 12 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.18271/ria.2020.537>
- [44] Du P., Liu W., Cao H., Zhao H., Huang C.-H. (2018). Oxidation of amino acids by peracetic acid: Reaction kinetics, pathways, and theoretical calculations. *Water Research X*, 1: 1-8. Recuperado el 19 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.wroa.2018.09.002>
- [45] Da Silva P. S., Carlos T. D., Cavallini G.S., Pereira D. H. (2020). Peracetic acid: Structural elucidation for applications in wastewater treatment. *Water Research*, 168:1-10. Recuperado el 19 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115143>
- [46] DeMarini D. M. (2019). *Genotoxicity of Disinfection By-Products: Comparison to Carcinogenicity*. En J. Nriahu (Ed). *Encyclopedia of Environmental Health*. (245-251) Elsevier. Recuperado el 17 de Mayo de 2021, de <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11192-3>
- [47] Sharma, V. K., Yang, X., Cizmas, L., McDonald, T. J., Luque, R., Sayes, C. M., Yuan, B., Dionysiou, D. D. (2017). Impact of metal ions, metal oxides, and nanoparticles on the formation of disinfection byproducts during chlorination. *Chemical Engineering Journal*, 317:777-792. Recuperado el 25 de Julio de 2021, de <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.02.071>