

Aplicaciones de la xenometabolómica para la identificación de biomarcadores de toxicidad: una revisión del tema

Juan Pablo Betancourt Arango¹
Alejandro Patiño Ospina²
Gonzalo Taborda Ocampo³
Jhon Alexander Fiscal Ladino⁴

Resumen

En el mundo de hoy se establece la importancia de identificar biomarcadores de toxicidad como una forma preventiva ante la presencia de diversos compuestos químicos contaminantes que actúan como agentes xenobióticos en diversos organismos, además de permitir la evaluación de la inocuidad alimentaria en diversas matrices por medio del desarrollo de nuevas metodologías exploratorias como la metabolómica y la xenometabolómica. De esta forma, el objetivo de esta revisión estriba en el análisis de la información reportada con respecto a la determinación de biomarcadores de toxicidad estudiados en plantas y diferentes productos alimentarios, además del análisis de las diferentes aplicaciones actuales de las ciencias ómicas para la determinación de metabolitos respuesta. Finalmente, se busca comprender la aplicación de la metabolómica y la xenometabolómica frente a la identificación de biomarcadores de toxicidad en el medio ambiente y en los alimentos, ante la presencia de agentes

contaminantes actuales como plaguicidas, metales pesados, plásticos y microplásticos, que permiten ver la importancia de estas ciencias en la identificación de biomarcadores mediante el desarrollo de las ómicas.

Palabras clave: contaminantes emergentes, ciencias ómicas, biomarcadores de toxicidad, xenometabolómica.

Applications of xenometabolomics for the identification of biomarkers of toxicity: a review of the topic.

ABSTRACT

In today's world lies the importance of identifying biomarkers of toxicity as a preventive way in the presence of various chemical contaminants that act as xenobiotic agents in various organisms, in addition to allowing the evaluation of food safety in various matrices, through the

¹ Licenciado en Biología y Química. Magister en Química. Departamento de Química. Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines. Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia.

juan.betancourt@ucaldas.edu.co  ORCID: 0000-0003-0409-5900. **Google Scholar**

² Ingeniero Químico. Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines. Universidad Nacional de Colombia. Manizales, Caldas, Colombia. apatinoo@unal.edu.co  ORCID: 0000-0002-1053-4669. **Google Scholar**

³ Doctor en Ciencias Químicas. Departamento de Química. Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines. Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia. gtaborda@ucaldas.edu.co  ORCID: 0000-0003-4358-1506

Google Scholar

⁴ Doctor en Ciencias Biomédicas. Departamento de Química. Grupo de Investigación en Cromatografía y Técnicas Afines. Universidad de Caldas. Manizales, Caldas, Colombia. jhon.fiscal@ucaldas.edu.co  ORCID: 0000-0002-2126-3956

Google Scholar

development of new exploratory methodologies such as metabolomics and xenometabolomics. In this way, the objective of this review lies in the analysis in relation to the information reported towards the determination of toxicity biomarkers studied in plants and different food products, in addition to the analysis of the different current applications of omics sciences for the determination of response metabolites. Finally, it seeks to understand the application of metabolomics and xenometabolomics to

the identification of biomarkers of toxicity in the environment and in food, in the presence of current pollutants such as pesticides, heavy metals, plastics and microplastics, which allow us to see the importance of these sciences in the identification of biomarkers through the development of omics.

Key words: emerging contaminants, omic sciences, toxicity biomarkers, xenometabolomics.

Introducción

El estudio de los biomarcadores se ha ampliado en la actualidad, puesto que ha tenido significados representativos en la predicción de resultados en la salud para diferentes tipos de enfermedades, tanto en seres humanos como en animales y plantas (Fan, 2014). Estos son entendidos como indicadores moleculares que dan información sobre el funcionamiento de un determinado sistema biológico (Budny, 2014), además se pueden clasificar como biomarcadores de exposición, biomarcadores de efecto, biomarcadores de seguridad, eficacia y biomarcadores de susceptibilidad y de respuesta (T.-P. Lu & Chen, 2015), aunque también se reportan biomarcadores circulares, biomarcadores de toxicidad y biomarcadores terapéuticos, pero dado el surgimiento y el constante desarrollo de las ciencias ómicas se está introduciendo el concepto de biomarcadores ómicos, los cuales son determinados a través de estudios genómicos, proteómicos, metabolómicos (Fan, 2014), y volatilómicos (Brendel et al., 2021), (Betancourt-Arango et al., 2024). Para la obtención de este tipo de compuestos es necesario establecer modelos estadísticos que permitan el análisis de los tipos de biomarcadores, además del desarrollo de modelos que validen procesos de identificación y caracterización de estos metabolitos (T.-P. Lu & Chen, 2015).

Estos biomarcadores generan información, con relación a la respuesta generada en las células animales o vegetales, ante la presencia de agentes externos al organismo como medicamentos o diferentes tipos de compuestos químicos, que son tóxicos e indican una señal de alerta para el mismo ser vivo, generando afectaciones en los procesos metabólicos frente al desarrollo de mecanismos de lesión celular o muerte celular (Fan, 2014). De esta manera, cuando se aplican los estudios metabolómicos para la identificación de este tipo metabolitos respuesta a la presencia de agentes xenobióticos -biomarcadores de toxicidad-, surge el concepto de xenometabolómica.

La problemática actual, con los biomarcadores, es que se solicita realizar procesos de validación completa que permitan confirmar la presencia de este tipo de compuestos cada vez que se presente un tipo de daño o contaminación en el organismo que se desea analizar (T.-P. Lu & Chen, 2015). Este proceso requiere de un trabajo colaborativo con relación a la presencia de información proporcionada por diferentes centros médicos, clínicas veterinarias y centros de control por envenenamiento, evaluado tanto en animales como en seres humanos; analizado la información obtenida a través de la exposición a diferentes tipos de anticoagulantes, herbicidas e insecticidas; además del uso inadecuado de diversos productos farmacéuticos y la

exposición a cosméticos, informando así los procesos de toxicidad generados (Capela E Silva et al., 2022).

Dentro de los estudios actuales, el área de la toxicología y la identificación de biomarcadores de toxicidad han sido ampliamente investigados con fines aplicativos a la salud de los seres humanos. Para lograr esto es necesario realizar ensayos biológicos sobre células animales tras su exposición a diversos agentes tóxicos, y así evaluar el grado de toxicidad y citotoxicidad en este tipo de células, un ejemplo de esto es la determinación de los procesos de alteración biológica con la presencia de agentes contaminantes como los plaguicidas, estudios demuestran que el clorpirifós es el plaguicida más utilizado, demostrando como el metabolito del clorpirifós (3,5,6-tricloro-2-piridinol) utiliza el citocromo P450 (CYP)2B6 para la bioactivación de este compuesto mediante un proceso catalítico polimórfico (Liem et al., 2022). Con ello, se identificó el polimorfismo del gen CYP2B6*6, el grado de susceptibilidad generado bajo la exposición de clorpirifós, logrando establecer este tipo de polimorfismo como un biomarcador de toxicidad (Liem et al., 2022).

Adicionalmente, el análisis de biomarcadores es indispensable para lograr identificar los diferentes cambios biológicos que pueden presentar los sistemas, tejidos y diferentes órganos en los seres vivos (Louden & Roberts, 2020). Hoy por hoy, en presencia de diversas sustancias tóxicas, es necesario estudiar los biomarcadores que se pueden presentar bajo la exposición o contacto con agentes químicos peligrosos, de forma *in vitro* para la valoración clínica (Costa et al., 2020).

Una de las razones por la cual las investigaciones para la determinación de biomarcadores son importantes, es que a partir de la presencia de marcadores biológicos es posible identificar una alteración en respuesta a la exposición generada por la presencia de un agente xenobiótico, y no solo es utilizada para

prevenir enfermedades de forma temprana en animales y seres humanos, sino que es también utilizada para evaluar el grado de calidad que posee una matriz alimentaria (Essers et al., 1998). Por ello, en la presente revisión se realiza un análisis sobre la información reportada con relación a la determinación de biomarcadores de toxicidad estudiados en plantas y diferentes productos alimentarios, además de identificar las diversas aplicaciones de las ciencias ómicas y el potencial de la xenometabolómica.

Biomarcadores de toxicidad

Actualmente, es importante evaluar el riesgo toxicológico que se puede presentar en la salud o el medio ambiente durante la exposición a compuestos químicos. Esto se logra analizando diversos estudios clínicos o histopatológicos, con el fin de evaluar el mecanismo de acción químico-biológico mediante el cual se puede dar indicios preventivos en el grado de toxicidad que se presente a causa de una exposición prolongada a diversos agentes contaminantes (Blaauboer et al., 2012).

Un biomarcador de toxicidad es definido como un indicador o compuesto representativo que proporciona información relacionada a un proceso de advertencia temprana de la fluctuación o perturbación de una homeostasis, como resultado de la presencia de un agente xenobiótico (Budny, 2014). Este compuesto da información con relación a un problema potencial, mientras que un biomarcador terapéutico es el inicio para resolver un problema. Por ello, los biomarcadores en general surgen como respuesta a las necesidades actuales para el tratamiento temprano de enfermedades, convirtiéndose en los motores que permiten la integración social, económica y farmacéutica para el desarrollo de terapias farmacológicas (Budny, 2014), representando un componente fundamental dentro de la toxicología para el desarrollo de la ciencia, la industria farmacéutica, la sociedad y la misma vida humana.

Agentes contaminantes actuales

La mayoría de las investigaciones actuales están enmarcadas en el análisis de contaminantes y la presencia de estos en plantas, animales, seres humanos y en el medio ambiente en general, un ejemplo de esto es la evaluación de la presencia de plaguicidas como glifosato, atrazina, fipronil y su rango potencial toxicológico en *Podocnemis expansa*. Para ello se realiza un análisis mutagénico y morfotoxicológico de este tipo de plaguicidas, a través de pruebas micronucleares y mediciones morfométricas de los eritrocitos circulares; modelos que fueron tomados como biomarcadores de toxicidad (De Oliveira et al., 2020).

No solo se evalúa el grado de toxicidad en plantas o animales en presencia de agentes externos tóxicos para la salud y el bienestar de estos organismos, también se evalúa el mismo grado de toxicidad que puede presentar la misma planta dentro de su metabolismo, y cuando este tipo de compuestos entran en contacto con otros organismos de origen animal. Un ejemplo, es la evaluación del grado de toxicidad de *Morinda citrifolia* en ratones hembras (Mohamad-Shalan et al., 2017), mediante la cual se evaluó la toxicidad en una dosis de 2 mg.mL^{-1} , identificando una necrosis hepatocitaria por el aumento en una lesión hepática estimulada por la enzima de aspartato aminotransferasa e induciendo a una reducción de albúmina; más el desarrollo de una hipoactividad: ojos hundidos y postura encorvada –además de inducir a un porcentaje de mortalidad del 40% al realizar una evaluación de la fruta–, las hojas por el contrario, no mostraron generar un grado de toxicidad que sea detectable a simple vista (Mohamad-Shalan et al., 2017).

Pero no solamente los contaminantes actuales son los plaguicidas, sino que también se reportan compuestos químicos categorizados por ser los principales contaminantes atmosféricos (por su siglas en inglés *Main Atmospheric Pollutants*

MAP) (Gibson, 2015), dentro de los cuales se encuentran los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (Ríos-Sánchez et al., 2019), y algunos compuestos orgánicos volátiles (COV) (Puente & Ramarosan, 2006). Adicionalmente, están los algunos polímeros utilizados dentro de la industria de alimentos para la formación de plásticos y microplásticos, además de los diferentes metales pesados surgidos como consecuencia de los procesos de minería; todos ellos generan una afectación en diversos ecosistemas que forman parte de nuestro planeta tierra e inducen a una afectación en la salud de los seres humanos en vista de su presencia y bioacumulación.

Biomarcadores de toxicidad en el medio ambiente

Actualmente, se han identificado estudios que revelan la importancia de analizar la calidad del medio ambiente tras la presencia de agentes contaminantes en diversos ecosistemas. Así, en este tipo de estudios es importante la identificación de biomarcadores como indicativo en el incremento de contaminantes emergentes que generan diferentes tipos de desequilibrios dentro del entorno natural, por lo cual son diversos tipos de compuestos que actúan en respuesta a este tipo de agentes externos (Hassan et al., 2015). Un solo compuesto tipo biomarcador no puede ser indicativo de la presencia de este tipo de agentes contaminantes, sino que es un acople de varios tipos de biomarcadores que son complementarios entre sí, para la evaluación en general del grado de toxicidad al que se encuentra expuesto un determinado organismo. Por lo cual, son altamente utilizadas las enzimas de desintoxicación xenobiótica fase I y fase II como posibles biomarcadores de toxicidad, generando así un enfoque de biomarcadores múltiples como resultado de la evaluación del estrés (Hassan et al., 2015).

No solo los biomarcadores son utilizados para la detección temprana de enfermedades mortales

a nivel mundial, también son utilizados para la detección a la exposición de plaguicidas en ecosistemas acuáticos (Do Amaral et al., 2018), por ello, se reportan estudios que evalúan la presencia de bifentrina, el cual se caracteriza por ser un compuesto químico utilizado como insecticida de naturaleza piretroide, con un origen sintético, para el cual se ha reportado su uso con fines agrícolas (Ullah et al., 2022). En este estudio se analizó la presencia de biomarcadores que surgen como respuesta a la presencia de este compuesto en especies como *Ctenopharyngodon idella* -carpa china- (Ullah et al., 2022). Por lo cual se evalúa el grado de afectación sobre este organismo y el grado de toxicidad que se presenta por la presencia de este agente xenobiótico.

Otras investigaciones reportan la identificación de biomarcadores de neurotoxicidad en *Loricariichthys anus*, en Brasil, distinguiendo los plaguicidas que están presentes en el agua, sedimentos y en los músculos de dicho organismo. Se reconocen compuestos como atrazina, imidacloprid, simazina, azoxistrobina y propoxur, principalmente en el agua (Do Amaral et al., 2018). Además, durante temporadas de invierno, se identificaron estos compuestos más un aumento en la actividad de glutatión S-transferasa (GST) hepática y glutatión peroxidasa (GSH-Px), con una peroxidación lipídica (TBARS); mientras que en temporada de verano se aumenta la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) en tejido cerebral y muscular, relacionando este proceso con la carbonilación de proteínas en el cerebro e indicando un proceso de estrés oxidativo (Do Amaral et al., 2018).

La identificación de biomarcadores de toxicidad también se ha evaluado con la presencia de ofloxacina, la cual se caracteriza por ser un antibiótico sintético, el cual fue evaluado sobre lenteja de agua (*Spirodela polyrhiza*) con el fin de analizar su grado de toxicidad por medio de la medición de cambios en la biomasa de la planta, tasa de crecimiento relativa, fotopigmentos,

contenido de proteínas, enzimas antioxidantes, entre otras (Singh et al., 2019). De esta manera, la presencia de este compuesto en *Spirodela polyrhiza*, indica que una concentración alta de ofloxacina genera una reducción de biomasa (4.8 - 41.3%), y se induce un crecimiento relativo de la raíz (Singh et al., 2019). Con esto, se permitió analizar el proceso de fitodegradación residual con la presencia de ofloxacina como una forma de acción a la degradación antibiótica diferente a los mecanismos de hidrólisis y la fotodegradación (Singh et al., 2019).

La ecotoxicología también ha desarrollado la forma de generar biomarcadores de toxicidad, por ejemplo, se evaluó la presencia de contaminantes en microalgas (*Chlamydomonas reinhardtii*) para la identificación de biomarcadores sensibles a la presencia citotóxica de compuestos como benzofenona-3, bisfenol A, oxitetraciclina y atrazina, identificando como respuesta a la presencia de estos compuestos una reducción en la tasa de crecimiento, la vitalidad y eficiencia fotosintética, además de generar un aumento en la autofluorescencia y en el número de células con membrana citoplasmática despolarizadas (Míguez et al., 2021).

También existen investigaciones reportadas que analizan el efecto de toxicidad inducido por la presencia de microplásticos (MP), dado el alto consumo y acumulación de estos que se pueden generar dentro de un organismo (Chen et al., 2022). A nivel biológico, la presencia de estos MP puede generar diversas alteraciones en la microbiota intestinal de los organismos. Dada la acumulación de los MP es importante evaluar el grado de toxicidad que se induce por este tipo de compuestos. Por ello, se reporta estudios en especies como *Psychotria viridis*, en donde se evalúa la toxicidad a través de un modelo de respuesta multibiomarcador integrado mejorado (Jong et al., 2022). También se han reportado sustancias bioactivas que tienen el potencial de regular la microbiota intestinal a través de la prevención de las toxicidades

que son inducidas por microplásticos a base de poliestireno, por medio de la activación de mecanismos de autofagia en células de adenocarcinoma colorrectal humano (caco-2) y *Caenorhabditis elegans* (Chen et al., 2022).

De igual manera, es importante evaluar los biomicroplásticos y su grado de toxicidad, Malafaia et al., (2021) evaluaron la toxicidad en *Physalaemus cuvieri* a través de la presencia de biomicroplásticos a base de ácido poliláctico, a concentraciones de 760 y 15.020 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. La exposición indujo a una reducción en la cantidad de triglicéridos, identificando un aumento en la cantidad de oxígeno reactivo y óxido nítrico, además del desarrollo de un efecto colinesterasa relacionado a un incremento en la concentración de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa (Malafaia et al., 2021). Por ello, se demuestra el efecto nocivo que también es inducido por la presencia de bioplásticos sobre ambientes acuáticos, dejando a un lado el concepto que se tenía sobre la no afectación de este tipo de compuestos.

Adicionalmente, para en las plantas también es importante realizar investigaciones que permitan explorar el perfil metabólico de estas, el grado de toxicidad y los potenciales biomarcadores de toxicidad que pueden afectar la calidad de estas, por ello, la medicina tradicional china (MTC) es objeto de investigación actual, puesto que es una forma de realizar un tratamiento a diferentes enfermedades y patologías, en donde se utiliza como fuente natural las plantas de diferentes géneros, pero aún falta información con relación a los mecanismos de acción –también llamados modos de acción– de los diferentes extractos de plantas utilizadas (Aliferis, 2020), además de un conocimiento de los diferentes compuestos bioactivos que están presentes, la identificación del perfil toxicológico, los diferentes marcadores biológicos y los grados de toxicidad producida por el consumo de estas sustancias (Q. Li et al., 2022). Muchos de estos compuestos, con origen natural, también tienen asociado un grado de

toxicidad que es importante identificar, dado que es de estas fuentes naturales donde se obtienen diversos compuestos químicos que pueden ser considerados para la obtención de candidatos a fármacos, medicamentos, elaboración de cosméticos, entre otros. Por ende, estudiar compuestos químicos originarios de productos naturales (PN), también indica la existencia de sustancias químicas tóxicas que son biosintetizadas por estos organismos; como los alcaloides, que expresan cierto grado de toxicidad que representan un riesgo para la salud humana.

Un ejemplo de lo anterior es la matrina, la cual se caracteriza por ser un compuesto natural, tipo alcaloide, obtenido de la especie *Sophora flavescens* Aiton que presenta diversas aplicaciones para el tratamiento de enfermedades, pero también es el compuesto tóxico característico de esta planta (Z. Li et al., 2015). De esta forma, se han realizado estudios de toxicidad de matrina en ratones y células de tejido hepático de pacientes con carcinoma hepatocelular (HepG2), lo cual evidencia la presencia de altos niveles de taurina, N-óxido de trimetilamina y una disminución en compuestos como hipurato y otros intermediarios en el ciclo del ácido tricarbóxico –el 2-oxoglutarato, el citrato y el succinato en la orina– (Z. Li et al., 2015). Con un enfoque metabólico también se encuentra una disminución en alanina, colina, glutatión, lactato, fosfocolina y colesterol, además de presentar a nivel celular un aumento en taurina, ácidos grasos saturados e insaturados (Z. Li et al., 2015).

La mayoría de las investigaciones actuales, sobre niveles de toxicidad, están determinadas por extractos de plantas aplicados a células animales para verificar grados de toxicidad, citotoxicidad, entre otras. Por ejemplo, se reporta un estudio de *Xanthii Fructus*, caracterizada por ser una MTC utilizada principalmente para dolores de cabeza, reumatismo, sinusitis, entre otros (F. Lu et al., 2013). El uso de esta medicina

es restringido debido a su alta toxicidad, Lu *et al.*, (2013), identificaron potenciales biomarcadores en ratones al ser expuestos a *Xanthii Fructus*, a través de metodologías metabolómicas urinarias y utilizando cromatografía líquida de ultra alta eficiencia, acoplada a espectrometría de masas con tiempo de vuelo cuadrupolo (UHPLC - QTOF - MS). Por ello, se logra expresar diferencias en el perfil metabólico cuando se utiliza una dosis alta de esta MTC, presentando diez metabolitos como potenciales biomarcadores de toxicidad, como resultado de la expresión de una alteración en la peroxidación lipídica y en la ruta asociada a la oxidación de ácidos grasos (F. Lu *et al.*, 2013).

Aconitum carmichaelii es otro tipo de MTC utilizada para el tratamiento de diversas enfermedades, pero presenta un alto grado de toxicidad, por ello, a través de estudios metabolómicos, se ha identificado las perturbaciones fenotípicas y los diferentes mecanismos potenciales en toxicidad, que son generados a partir del uso de este tipo de medicina alternativa (Dong *et al.*, 2015). Por ello, a través de técnicas de espectrometría de masas de alta resolución UHPLC-QTOF-HDMS, se identificaron 17 biomarcadores con relación al consumo de *Aconitum carmichaelii*, los cuales están relacionados con procesos de interconversión de pentosa y glucuronato, alanina, aspartato, glutamato, entre otros (Dong *et al.*, 2015). Otra especie que se ha estudiado es el ajo (*Allium sativum*), analizado la hepatotoxicidad y el estrés oxidativo en ratones de la especie *Rattus norvegicus* inducida por carcinógenos sobre la alicina caracterizado por ser un compuesto bioactivo del ajo, en combinación con en compuestos carcinógenos como el p-dimetilaminobenceno y el fenobarbital (Pathak *et al.*, 2020).

Por otro lado, es necesario establecer herramientas que permitan el cuidado de los diferentes ecosistemas frente a los procesos de contaminación actual (Lozano *et al.*, 2014), por ejemplo, en los ecosistemas acuáticos es

necesario realizar controles sobre los diferentes agentes contaminantes que generan una destrucción del entorno natural de forma temprana, para establecer acciones correctivas utilizando procesos de biorremediación. Para este caso, las microalgas se han utilizado en bioensayos de toxicidad de forma rápida y sensible, puesto que, actualmente son manipuladas como organismos de control frente a la presencia de agentes tóxicos para la salud y afectación del entorno natural (Lozano *et al.*, 2014).

La creación de aguas residuales, provenientes del sector alimentario, también genera un impacto ecotoxicológico sobre la vida marina, por lo cual es necesario establecer puntos de pretratamiento y tratamiento, además de implementar investigaciones para la identificación de esta variedad de contaminantes emergentes y los diferentes procesos de biorremediación que son necesarios llevar a cabo para una mitigación de este tipo de daños ambientales (Patange *et al.*, 2018), expresado bajo la presencia de compuestos tipo plaguicidas, oligoelementos, plásticos, metales pesado, entre otros. Por ejemplo, en la investigación de Gallego & Olivero-Verbel (2021) se realizó una determinación de biomarcadores citogenéticos en *Allium cepa L.*, con una mezcla de plaguicidas y oligoelementos, utilizando cromatografía de gases con detector de espectrometría de masas (GC-MS), y cromatografía líquida con detección de espectrometría de masas (LC-MS), para dar seguimiento a los plaguicidas y la espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), para la identificación de arsénico, cadmio, plomo y zinc, además del análisis de cromo, cobre, níquel, mercurio y selenio por medio de espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) (Gallego & Olivero-Verbel, 2021).

Generalmente, las investigaciones actuales están enmarcadas en la determinación de biomarcadores de toxicidad ante la presencia

de metales pesados como contaminantes peligrosos, por ejemplo, se ha reportado investigaciones sobre la toxicidad en suelo en presencia de un aumento o disminución sobre la concentración de plata (Vasileiadis et al., 2018). Adicionalmente, el cadmio es un metal que se ha expandido por el medio ambiente a consecuencia de los procesos de minería ilegal, las fundiciones, la aplicación de fertilizantes fosfatados, más los diferentes usos a nivel industrial que afectan el desarrollo de las plantas, su germinación, la distribución de biomasa, crecimiento de embriones, además de las diferentes actividades enzimáticas; de allí la importancia en el estudio de los biomarcadores en plantas, dado el alto grado de fitotoxicidad asociado a la presencia de este tipo de elementos y sustancias xenobióticas (Jaskulak & Grobelak, 2019), revelando la expresión en los genes de metalotioneínas (MT) y fitoquelatina (PC) como genes utilizados a manera de herramientas de fitorremediación y biomarcadores de toxicidad (Jaskulak & Grobelak, 2019).

El enfoque de estudio actual, está enmarcado en los análisis ecotóxicos medioambientales expresados en el desafío de los nuevos materiales y nanomateriales a base de elementos tóxicos (Capitão et al., 2022). Un ejemplo de esto está en la investigación reportada por Capitão et al., (2022), donde se analiza la supervivencia y reproducción de la especie *Enchytraeus crypticus* durante 28 días, y una evaluación bioquímica a los 14 días, cuando son expuestos estos organismos al contacto con nanopartículas de vanadio y boro; además de evaluar la exposición combinada de estos, logrando identificar bioquímicamente una mayor toxicidad en presencia de nanopartículas de vanadio que de boro, lo cual genera alteraciones en la acetilcolinesterasa, glutatión S-transferasa, catalasa, glutatión reductasa y niveles de peroxidasa lipídica que inducen a procesos de neurotoxicidad.

Biomarcadores de toxicidad en alimentos

Los procesos de investigación actual, que se reportan con relación a la calidad y seguridad de diferentes productos alimentarios, se caracterizan principalmente por la respuesta obtenida a través de pruebas cualitativas de detección, pero no se centran en la toxicidad, los procesos de alteración bioquímica, los metabolitos respuesta, las diferentes moléculas expresadas y las diferentes rutas bioquímicas implicadas a través de la alteración de los procesos normales durante la exposición a este tipo de agentes xenobióticos (Yebeben et al., 2015). García de Yebeben et al., (2015) establecen que la investigación en toxicidad está sesgada, debido a que la medición de toxicidad tiene dificultad por la falta de estandarización del procedimiento, por ello, la mayoría de investigaciones reportan marcadores de toxicidad genéticos.

Estudios que se han realizado actualmente, están centrado en la identificación de compuestos que son tóxicos para la salud, a través de la evaluación de la inocuidad alimentaria. Una demostración de esto es el análisis de diferentes micotoxinas como la aflatoxina B1 (AFB1) (Rushing & Selim, 2019), estos compuestos se caracterizan por ser tóxicos y generados a partir del metabolismo secundario de los hongos, que afectan principalmente alimentos como cereales, frutas, frutos secos, especias, maíz, soja, sorgo, cacahuetes, entre otros (Iqbal et al., 2020). Estas micotoxinas son originarias de microorganismos tipo fúngicos que dependen de condiciones como el pH, la humedad y la temperatura para su crecimiento; la presencia o ausencia de estos compuestos varían por todo el mundo (Dey et al., 2022), lo que puede desencadenar una toxicidad aguda o crónica según el grado de exposición a estos (El-Sayed et al., 2022).

Microorganismos de los géneros *Aspergillus*, *Fusarium* y *Penicillium*, son los más reportados

frente a la producción de este tipo de compuestos, reportándose alrededor de 300 micotoxinas, de las cuales seis de ellas –aflatoxinas, tricotecenos, zearalenona, fumonisinas, ocratoxinas y patulina– son detectadas en la mayoría de los alimentos, lo que genera problemas de seguridad alimentaria en todo el mundo (El-Sayed et al., 2022). De esta manera, por la presencia de contaminantes como micotoxinas, metales pesados, plaguicidas, entre otros, y dependiendo de la concentración en la que se encuentren, se ha expresado una normatividad nacional e internacional para el control de los niveles máximos de contaminantes en los alimentos destinados para el consumo humano. Por medio de la resolución 4506 de 2013, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, para el caso de aflatoxinas establece como criterio de calidad la suma de los compuestos B1, B2, G1 y G2 –dependiendo de la matriz de análisis– los niveles máximos de contaminantes en los alimentos (NM) varía; pero para el caso de cereales, este NM es de 4.0 µg/Kg.

En la actualidad es poca la información que se tiene con relación a los diferentes agentes tóxicos y sus mecanismos de toxicidad (Capela E Silva et al., 2022). Existe información de plantas, que dentro de su estructura metabólica se encuentra la presencia de sustancias tóxicas para los seres humanos, y en donde se crea la presencia de agentes más implicados en los diferentes procesos de intoxicación. Esto también se ve correlacionado con la gran variedad de agentes sintéticos que se están utilizando para el control de plagas, como los plaguicidas (endosulfán, lindano, malatión, entre otros), al igual que la presencia de diferentes tipos de metales pesados (plomo, cobre, etc.) y productos químicos industriales (dibenzofuranos, dioxinas, bifenilos...) que son tóxicos para la salud (Capela E Silva et al., 2022), además del grado de contaminación generado por las aguas residuales, entre otras cosas (Afsa et al., 2022). De igual manera, existen microcontaminantes emergentes, como

el triclosán, que representan un riesgo para la salud humana y medioambiental (Dang et al., 2022), además de plaguicidas, como el metomilo, que se ha reportado por presentar un grado de toxicidad elevado generando diversos casos de envenenamiento, donde se ha desarrollado su proceso de evaluación de toxicidad en ratones con diferentes estados *post mortem* (Nusair et al., 2022).

Para el caso de la presencia de metales pesados en diversos alimentos, se ha presentado esta temática como una problemática a nivel mundial. Por ejemplo, se reportan investigaciones con relación al estudio del estrés inducido por la presencia de plomo en plantas de trigo, generando en respuesta un incremento en los compuestos tipo carotenoides y antocianos; además del aumento en osmolitos como prolina, azúcares, proteínas y diferentes enzimas de defensa antioxidante, en respuesta a la presencia del plomo (Pirzadah et al., 2020). De igual forma, se ha evaluado la exposición de otros metales como cadmio y zinc, analizando el impacto de exposición subcrónica a estos (Köhler et al., 1996). El cromo, por su parte, también está presentando una alta acumulación en cadenas alimentarias (Yang et al., 2021). Investigaciones evalúan el efecto fitotóxico del cromo sobre plantas de arroz y el plan de acción de biorremediación, además de evaluar diversas estrategias para el control de toxicidad mediante el efecto individual y combinado de ácido salicílico y silicio, los cuales cumplen un papel fundamental en el rendimiento de la planta y el control de la resistencia al estrés inducido por la presencia de cromo (Yang et al., 2021).

Como resultado del proceso de biorremediación, se demuestra la recuperación del efecto tóxico generado por cromo en hojas y raíces, además de inducir a un mejoramiento en la retención de agua, bioacumulación osmótica tanto de proteínas solubles en agua, como azúcares totales, y un respectivo aumento de la biomasa. Así mismo, la presencia de ácido

salicílico y silicio permite la obtención de un equilibrio iónico y un balance en el transporte de nutrientes, regulación enzimática, equilibrio del ciclo glutatión-ascorbato, generando así una minimización en la acumulación de especies reactivas de oxígeno y una estabilización de membrana en las plantas de arroz (Yang et al., 2021). Por lo cual, estas alteraciones ayudan a la identificación de biomarcadores de toxicidad para la evaluación de un cultivo de arroz libre de cromo, utilizando estos indicadores a nivel de osmoprotección y defensa sistemática antioxidante, generada en respuesta al estrés oxidativo (Yang et al., 2021).

No solamente los plaguicidas, las micotoxinas y los metales son preocupantes para la industria alimenticia –en cuanto a factores de calidad–, también es importante analizar la presencia de compuestos tipo acrilamidas (ACR) y los diferentes procesos genotóxicos, neurotóxicos y carcinogénicos con los que está asociado (Yesildag et al., 2022), además de los límites permitidos de benzoatos, como el benzoato de bencilo (BB), el cual se utiliza como agente alimentario y agente farmacéutico, dado que se puede absorber y ser hidrolizado a ácido benzoico y a alcohol bencílico, generando alteraciones de inmunolocalización (Süloğlu et al., 2022).

Los compuestos orgánicos, también se han analizado el nivel de toxicidad y su afectación a la salud, por ejemplo, el fullereno (C_{60}) ha sido expuesto a ratones, en una dosis alta entre 1 y 10 mg/kg, con la cual se pudo identificar un aumento en la distribución de las células CD106(+) hepáticas y una acumulación de gránulos citoplasmáticos, los cuales fueron identificados como macrófagos de kupffer y como principales bioindicadores sensibles a la exposición en este compuesto (Shipelin et al., 2015). Adicionalmente, muchas enfermedades también son inducidas por procesos de sobredosis en el consumo de medicamentos, como el paracetamol que induce a una insuficiencia hepática aguda (Dear & Antoine,

2014), sin embargo, el mecanismo de lesión hepática inducida por paracetamol es desconocido, pero hasta el momento se conoce la existencia de biomarcadores circulares como el microARN-122, la queratina-18 y la caja de grupo de alta movilidad-1, los cuales poseen información con relación a la base mecánica de la lesión hepática, que es inducida por la presencia de fármacos en humanos (Dear & Antoine, 2014).

Es importante comprender la demanda actual sobre el consumo de los alimentos naturales, la cual genera un aumento en la bioconservación, a través de la aplicación de compuestos antimicrobianos naturales y de la nanotecnología; es por esto que se está incursionando en el uso de sistemas antimicrobianos nanoestructurados en diversos tipos de alimentos (Brandelli et al., 2017). Muestra de esto, es la gran variedad de compuestos que se han obtenido a partir de los microorganismos generados para la obtención de probióticos, los cuales se caracterizan por ser otro tipo de alimentos que son regulados dentro de la salud alimentaria, puesto que, no solo han contribuido en el desarrollo de suplementos alimenticios sino también en el desarrollo combinado de fármacos, a partir de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Enterococcus* como fuente primaria para el desarrollo de alimentos y nuevos medicamentos (Putta et al., 2018).

En la industria de los alimentos otro aspecto que es preocupante es la ingesta de compuestos químicos tóxicos provocados por un proceso de migración en los envases de los alimentos. Se ha identificado el tensioactivo surfynol, el cual está presente en diferentes envases alimentarios, logrando su presencia en gran concentración (García-Calvo et al., 2020). La presencia de surfynol en células germinales NTERA-2, de forma *in vitro*, indica una alta concentración de glutamina, L-treonina, propanoato, octadecanoato, carbamatos y la inhibición de valina, oxalato, fosfato,

fenilalanina, mioinositol, además de un inhibición significativa de adenosin trifosfato (ATP), adenosin difosfato (ADP) y nicotinamida adenina dinucleótido en su forma oxidada (NAD⁺) (García-Calvo et al., 2020).

De igual forma, matrices alimentarias como las carnes y los mariscos han sido temáticas de alto interés por el grado de toxicidad que están adquiriendo, debido a diferentes factores domésticos, de agricultura, acuicultura, industriales, procesamiento de alimentos, entre otros, afectando la calidad de estos e impactando sobre la salud humana (Marques et al., 2011). En este tipo de alimentos se está identificando, también, una gran cantidad de grasas saturadas, colesterol, presencia de contaminantes químicos como dioxinas, bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, además de la obtención de diferentes productos cárnicos ahumados que son procesados a partir de diversos tipos de carnes (Marques et al., 2011). En los mariscos se ha detectado el problema de acumulación por contaminantes microbiológicos y químicos, como la presencia de elementos tóxicos a base de mercurio, cadmio, plomo y arsénico, más los efectos sinérgicos o antagónicos de este tipo de contaminantes (Marques et al., 2011). Por ello, es importante el desarrollo de nuevas metodologías que permitan evaluar la seguridad alimentaria y garantizar un buen procesamiento de los alimentos frente a tantos cambios inducidos por la resistencia microbiana y errores humanos; resaltando la importancia de establecer nuevas metodologías de análisis que sean rápidas, sensibles y precisas, con el fin de determinar la inocuidad alimentaria y garantizar la salud en la sociedad (D Josić et al., 2017).

Por ello, se demuestra el rol representativo del uso de la ciencias ómicas dentro de los procesos de seguridad alimentaria tras el uso de la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, volatilómica (Betancourt-Arango et al., 2024) y la misma foodómica para

evaluar la calidad e inocuidad alimentaria (D Josić et al., 2017), de la presencia de diversos tipos de enfermedades generadas a partir de bacterias, endotoxinas y exotoxinas (Djuro Josić et al., 2017). Por lo tanto, es importante realizar un control de este tipo de microorganismos, que pueden afectar la calidad de los alimentos por la expresión de toxinas en general. Los métodos ómicos actuales permiten la detección de estos compuestos, mediante el uso de técnicas instrumentales como GC-MS, LC-MS, LC-MS/MS y ICP-MS, las cuales han generado el desarrollo de metodologías cualitativas y cuantitativas asertivas frente a la detección de estos compuestos resaltando su sensibilidad para la detección de este tipo de contaminantes emergentes a nivel traza y ultratrazo (Djuro Josić et al., 2017).

Metabolómica y xenometabolómica

A partir de los diferentes avances científico-tecnológicos se dio origen a las ciencias ómicas, las cuales se caracterizan por interpretar gran cantidad de información a través del uso de herramientas tecnológicas, para inducir la conexión de estos datos con procesos biológicos y sus respectivas afectaciones (Burdisso et al., 2017). Una de las tantas ciencias ómicas, que han surgido en el mundo de hoy, es la metabolómica, la cual se caracteriza por estudiar el perfil metabólico obtenido en una determinada matriz para la identificación de los diferentes metabolitos secundarios y el rol representativo que poseen estos dentro de las rutas metabólicas (Zuluaga et al., 2016). En la metabolómica se encuentran varias subramas de estudio, como la lipidómica, peptidómica y la volatilómica (Lytou et al., 2019), esta última se caracteriza por estudiar los diferentes compuestos orgánicos volátiles (COVs) que son emitidos por una matriz de forma natural y de forma alterada con la presencia de agentes externos (Lytou et al., 2019). Tanto la metabolómica como la volatilómica han tenido una gran aplicación en el análisis composicional de los alimentos determinando sus propiedades

nutricionales –que son benéficas para la salud tras el consumo– e involucrando los procesos de extracción, identificación y clasificación, además de permitir la incorporación de estudios integrales para el análisis de sabor, textura, aromas y color, correlacionándolos con diferentes alteraciones o cambios en los procesos biológicos convencionales.

El uso de estas ciencias, permite realizar un control sobre la seguridad alimentaria, una regulación sanitaria, además de una determinación de los límites de residualidad, evaluación de contaminantes químicos, efecto de productos transgénicos, alteraciones toxicológicas, control de agentes contaminantes emergentes, entre otros, los cuales representan un punto clave de estudio con el fin de evitar riesgos en la salud, a través de la prevención de enfermedades inducidas por el consumo de alimentos (Medina, 2020). La metabolómica y la volatilómica son ciencias con un alto potencial de estudio, puesto que han permitido el desarrollo de investigaciones que estudian el metaboloma y la volatiloma en matrices naturales y los cambios que pueden presentar bajo la presencia de agentes contaminantes externos llamados xenobióticos, dando origen a nuevos enfoques de estudio a través de la identificación y análisis del xenometaboloma y xenovolatiloma con enfoque de investigación *targeted*.

Estos nuevos enfoques de estudio hacen uso de tecnologías muy avanzadas de análisis instrumental y química analítica, ya que requieren del uso de la cromatografía de gases (GC por sus siglas en inglés) y cromatografía líquida (LC) con diversos detectores, siendo el más universal el uso de la espectrometría de masas (MS) (Zuluaga et al., 2016). Además de permitir la implementación de nuevas tecnologías como la cromatografía líquida de nanoflujo con ionización nanoelectrosplumización y espectrometría de

masas con tiempo de vuelo (nUHPLC-nESI-TOF/MS) (Chetwynd et al., 2014; David et al., 2014). Posteriormente, es requerido el uso de diferentes herramientas estadísticas que permitan validar los resultados obtenidos a través de estas metodologías, para la obtención de los metabolitos respuesta ante la presencia de este tipo de agentes xenobióticos tóxicos para la salud (Southam et al., 2014). De allí la importancia de la identificación de los biomarcadores de toxicidad en la industria de los alimentos, pues permite vigilar el cambio en el metabolismo a partir de la presencia de este tipo de compuestos químicos (Zuluaga et al., 2016). La xenometabolómica, también reportada como (xeno)metabolómica (David et al., 2014), es una ciencia relativamente nueva, se caracteriza por ser una metabolómica dirigida (*Target*) hacia la identificación de metabolitos respuesta generados a partir del cambio de los diferentes subproductos como consecuencia de una alteración en las diferentes trayectorias metabólicas involucradas (Zuluaga et al., 2016).

Dentro de las aplicaciones de la xenometabolómica por ejemplo, la investigación realizada por Al-Salhi et al., (2012), reportan el uso de la metabolómica como una forma innovadora para la identificación de compuestos xenobióticos y sus respectivos metabolitos (xenometaboloma), como resultado de la exposición de *Oncorhynchus mykiss* hacia aguas residuales, los resultados permitieron la identificación de tensioactivos acumulados, xilenoles, naftoles, clorofenos, fenoxigenoles, ácido mefenámico, oxibenzona, alcaloides esteroideos, además de demostrar la complejidad de los xenobióticos en este tipo de organismos estudiados, permitiendo identificar biomarcadores plasmáticos bioquímicos para el monitoreo de efluentes y la contaminación de estos por aguas residuales, generando impactos negativos en la salud de este tipo de organismos (Al-Salhi et al., 2012).

Identificación de biomarcadores de toxicidad mediante ciencias ómicas

Actualmente se están utilizando enfoques ómicos, puesto que ofrecen ventajas sobre la comprensión de los aspectos biológicos aplicables en la ciencia de los alimentos (Afzaal et al., 2022). Ciencias como la genómica, epigenómica (Sahu, 2022), proteómica, metabolómica y la volatilómica (Lytou et al., 2019), han presentado información relevante con base en la presencia de agentes tóxicos que evalúan la calidad de los alimentos, analizando la autenticidad, seguridad alimentaria y la trazabilidad de estos (Afzaal et al., 2022). Por ejemplo, la proteómica es una ciencia con el potencial para ser un indicador de las propiedades de los alimentos, su originalidad, composición, propiedades nutricionales, entre otras (Afzaal et al., 2022).

Diversas ciencias ómicas han permitido identificar y elucidar diferentes compuestos químicos que se generen en respuesta a las alteraciones que ocurran en un entorno biológico, por ejemplo, la metabolómica permite identificar diversos compuestos endógenos tipo metabolitos secundarios, lo cual concede analizar y descubrir nuevos compuestos tipo biomarcadores (Beyoğlu et al., 2018). Hoy en día, los enfoques metabolómicos permiten el descubrimiento de una gran variedad de metabolitos que responden a las necesidades actuales, tales como la determinación de modos de acción, evaluación fitosanitaria, biomarcadores de toxicidad, etc (Aliferis, 2020), mediante enfoques metabolómicos y metabonómicos apoyados por técnicas como LC-MS, GC-MS y la resonancia magnética nuclear (RMN) (Khoo et al., 2018).

Se ha reportado la identificación de biomarcadores de toxicidad determinados bajo la presencia de compuestos como la deltametrina en orina de conejo, los cuales fueron caracterizados mediante el uso de

la LC - MS y la ionización por electrospray (Cao et al., 2018). En esta investigación, los analitos de estudio fueron la deltametrina y los metabolitos el ácido (1R-cis)-3-(2,2-dibromoetenil)-2,2-dimetilciclopropano carboxílico (ácido dibromocrisantémico) y el ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA), para la obtención de cinco biomarcadores de toxicidad identificados como el clorhidrato de serotonina (5-HT), el ácido 5-hidroxiindol-3-acético (5-HIAA), ácido 3-nitropropiónico (3-NPA), 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y el 6-metoxiguanina (Cao et al., 2018). Investigaciones similares identificaron biomarcadores de toxicidad para el paracetamol (APAP) evaluando procesos de sobredosis a partir de su consumo, mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) para interpretar la relación de biomarcadores y dosis de APAP máxima permitida para la aparición de este tipo de biomarcadores de toxicidad (Mason et al., 2018).

Otras investigaciones reportan cómo el Brodifacoum, un compuesto tipo plaguicida utilizado para el control de roedores, genera un proceso de intoxicación tanto para seres humanos como animales, con grado de exposición a dosis alta (Yan et al., 2016). Cuando se analiza el perfil de exposición de ratas a este compuesto, mediante GC-MS y UHPLC-MS/MS, se identifica una variación en 24 metabolitos, los cuales pasan a ser denominados "potenciales biomarcadores de toxicidad" o "biomarcadores de envenenamiento" tras su identificación en el perfil xenometabolómico, relacionándolos con una alteración en el metabolismo de la glucosa, lípidos, aminoácidos, la nefrotoxicidad y la inducción a un daño hepático (Yan et al., 2016).

De igual manera, la genómica es altamente utilizada en la actualidad, y representa un punto de partida para el inicio de un momento ideal, que manifiesta una mejor información tanto para pacientes como para la misma industria farmacéutica, logrando el desarrollo de biomarcadores genómicos, permitiendo

avances hacia una medicina más personal, concediendo el descubrimiento, desarrollo y diagnóstico de medicamentos, enfermedades, grado de toxicidad, entre otros (Budny, 2014). Por ello, la era de los biomarcadores genómicos es el inicio a un proceso de revolución en el diagnóstico, tratamiento e información toxicológica con relación a la alteración que puede presentar un determinado paciente (Budny, 2014), puesto que, el objetivo en el desarrollo de biomarcadores radica hacia el diagnóstico temprano para identificar procesos de disfunción o alteraciones a nivel celular, logrando su caracterización a través de tecnologías de *microarrays*, a partir del control de una gran variedad de genes; además, esta tecnología, en combinación con la farmacogenómica, permite la determinación de biomarcadores en muestras de tejidos sólidos y células sanguíneas (Mendrick, 2008).

Tambiénehadesarrolladoalternativasrápidas al uso de las ciencias ómicas de forma *in situ*, puesto que, el uso de métodos electroquímicos ha inducido al desarrollo adaptativo para medir la presencia de microorganismos como *Escherichia coli* cuando están en contacto con un tóxico, esto se logra haciendo una modificación de un electrodo con el fin de generar una transferencia del analito hacia el electrodo, aumentando la señal de corriente impuesta; se utilizó el 3,5-diclorofenol (DCP) como tóxico de referencia, para ser comparado y evaluado con relación a la toxicidad generada por el nitrato de sodio, bórax, sulfato de aluminio y potasio (Yu et al., 2013).

Muchassonlasaplicacionesdelosbiomarcadores de toxicidad, puesto que atienden a un análisis exploratorio, pero es importante pasar de un proceso experimental a una validación analítica (Beger et al., 2017). Para el caso de la metabolómica es trascendental desarrollar métodos de validación analítica para ensayos cuantitativos y semicuantitativos, pues permite evaluar la medición del metaboloma endógeno y xenobiótico (xenometaboloma) (Beger et al.,

2017). Para el conocimiento de estos procesos de validación por técnicas instrumentales como GC-MS, LC-MS, RMN y la desorción-ionización láser asistida por matriz (MALDI), requiriendo el desarrollo de una buena precisión, selectividad, sensibilidad, además de criterios de reproducibilidad y estabilidad; por ende, no solo estos criterios de validación son importantes de analizar, también es necesario tener en cuenta la presencia de un rango de concentración, un material de control, una trazabilidad de calibradores, un límite de detección y un porcentaje de recuperación (Beger et al., 2017).

Análisis bibliométrico

Para la realización del análisis bibliométrico se estableció una búsqueda de investigaciones primarias, en la base de datos Scopus, con el fin de generar una obtención global sobre la detección de biomarcadores de toxicidad en diversas investigaciones aplicadas hacia los análisis alimentarios, de esta forma, se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda:

("toxicity biomarkers" OR "biomarkers of toxicity" OR biomarkers OR toxicity OR "metabolites response" OR "response metabolites") AND (xenometabolomic OR xenovolatilomic OR food OR foods)

Con esta información se obtuvieron un total de 82.997 documentos, para los cuales se establecieron criterios de inclusión y exclusión de los diferentes artículos científicos obtenidos. Como criterios de exclusión de información se aplicaron filtros por tipo de documentos -artículos-, lenguaje -inglés- y país de publicación -Colombia-, con un periodo de análisis entre los años 2004-2024, logrando la obtención de 133 artículos que cumplen con estos criterios de selección. Como información adicional, se obtuvieron artículos con enfoque de interés -análisis en alimentos-, frente a la selección de biomarcadores de toxicidad, además de una orientación hacia el uso de diferentes

agentes xenobióticos como plásticos, fármacos, plaguicidas, microplásticos, bioplásticos o metales. Adicionalmente, se centró la búsqueda en investigaciones que utilizan un análisis volatilómico en dichos estudios (**Figura 1**). De esta manera, se puede observar en la **Figura 2** un gráfico sobre el número de documentos por año entre el tiempo seleccionado, en donde se permite ver un aumento en el número de documentos a partir del año 2006, por lo cual se puede identificar un incremento en el interés por generar contribuciones hacia el estudio de biomarcadores de toxicidad, generando así investigaciones en diversas áreas de trabajo que hacen contribuciones en la exploración, determinación y validación de biomarcadores en presencia de un agente xenobiótico.

Por ello, se puede observar una tendencia dentro del aumento de la cantidad de investigaciones primarias que se han venido publicando actualmente, centrandose este tipo de estudios en la identificación de biomarcadores de toxicidad en diferentes tipos de matrices alimentarias, generados en respuesta a la presencia de agentes xenobióticos. La información obtenida fue exportada en formato (CSV) para ser analizada mediante el programa VOSviewer, en donde se logró la construcción de un gráfico de coocurrencia de palabras claves mediante teoría de grafos, lo que permitió observar una ocurrencia de los principales términos que son utilizados en la mayoría de documentos, con el fin de identificar tendencias dentro de estas investigaciones.

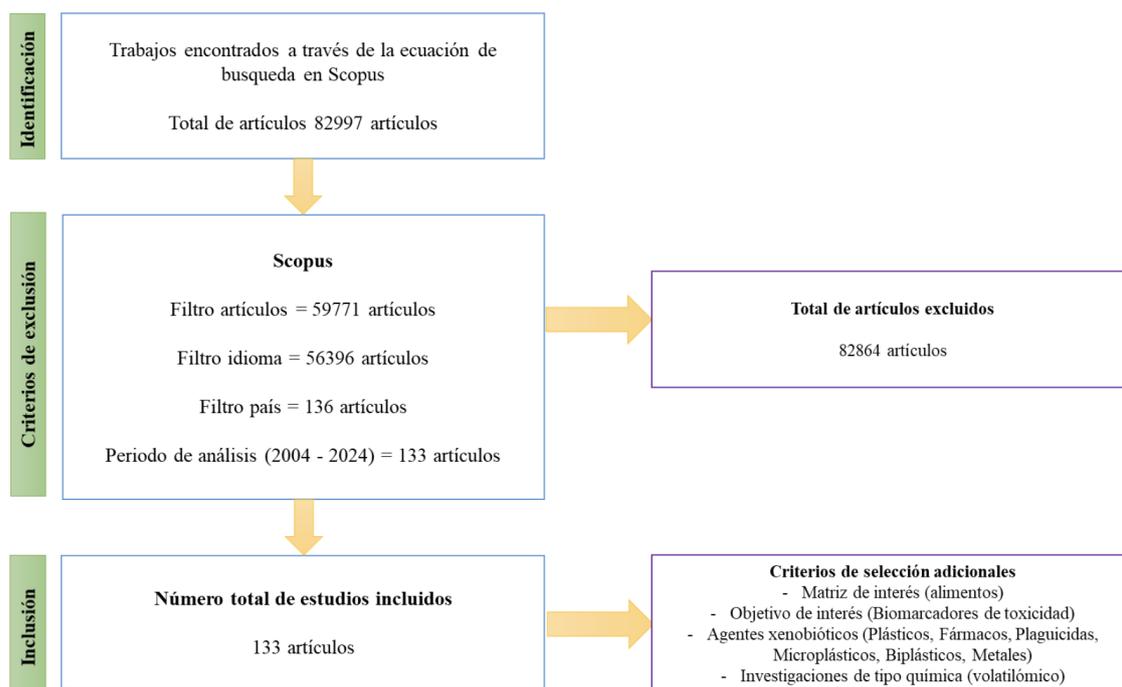


Figura 1. Esquema criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda de artículos científicos sobre biomarcadores de toxicidad.

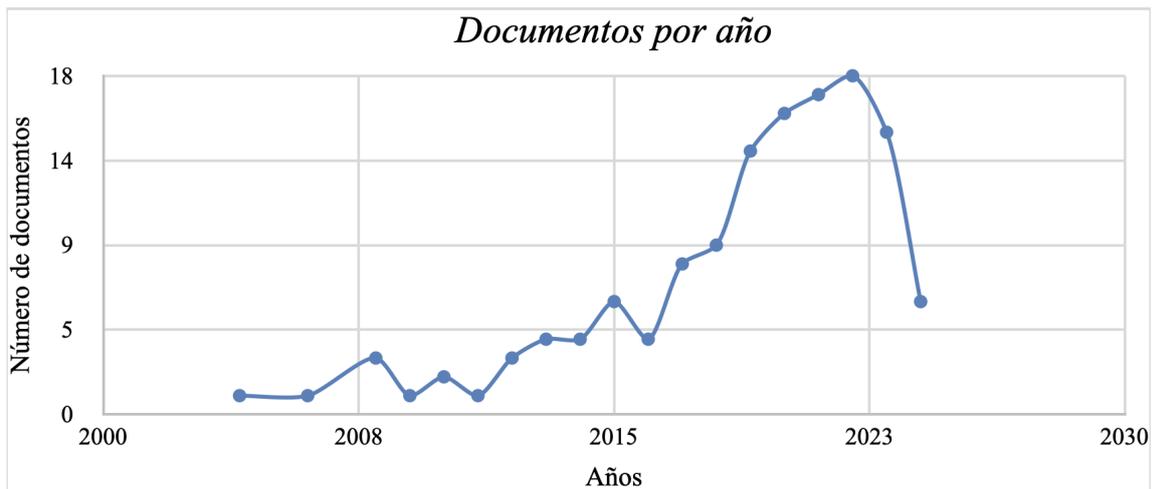


Figura 2. Número de artículos por año obtenido a partir del análisis bibliométrico en la base de datos Scopus.

El gráfico de co-ocurrencia de palabras clave muestra la formación de tres *clusters* principales que se conectan hacia el concepto de biomarcador y toxicidad. Esto muestra el desarrollo de investigaciones de biomarcadores centradas en el estado de la nutrición, la epidemiología, estudios clínicos que hacen relación a la alteración del metabolismo por la presencia de compuestos tóxicos, evaluación de estudios frente a la presencia de agentes contaminantes como cadmio, mercurio, zinc, cobre, metales pesados, entre otros, y el efecto

en el medio ambiente que estos generan. Sin embargo, el desarrollo de biomarcadores de toxicidad está determinado por la presencia de estos agentes contaminantes externos que, para este caso, dependiendo si estos se encuentran a una baja o alta concentración, se va a generar una expresión mayoritaria de algunos compuestos y una disminución en otros, generando así alteraciones en los perfiles metabolitos normales y surgiendo el xenometaboloma en respuesta a la exposición de este tipo de agentes externos.

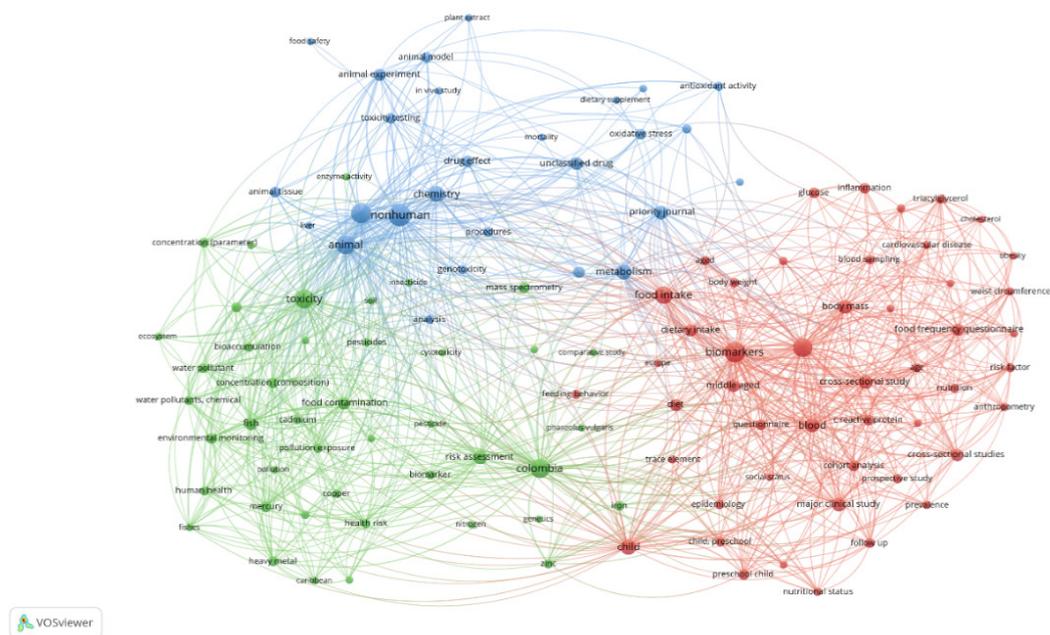


Figura 3. Gráfico de co-ocurrencia de palabras clave elaborado a través del programa VOSviewer (Perianes-Rodriguez et al., 2016).

Es importante resaltar que el uso de metodologías instrumentales como GC-MS, LC-MS, RMN, MALDI e IMS-MS, son indispensables para la adquisición de información con un sentido biológico, con el fin de entender las potencialidades de estas herramientas dentro del top de metodologías refinadas para el análisis químico en alimentos que permitan una determinación temprana de biomarcadores de toxicidad. De igual forma, la combinación de información entre cada una de estas técnicas hace que se obtenga un panorama más global sobre los diferentes tipos de matrices alimentarias, logrando así que estas técnicas combinadas con métodos estadísticos permitan obtener una buena correlación con los diferentes tipos de variables –metabolitos– obtenidas mediante estas técnicas, y generar una exploración de estas para la explicación de la variabilidad entre muestras y la discriminación entre muestras naturales y alteradas por la presencia de un agente xenobiótico.

Conclusiones

Toda la información obtenida, para la presente revisión, permitió identificar las aplicaciones de la metabolómica y la xenometabolómica para la obtención de biomarcadores de toxicidad bajo la presencia de agentes contaminantes como plaguicidas, metales pesados, plásticos, microplásticos y diversos compuestos orgánicos obtenidos para el desarrollo de medicamentos. De igual forma, se realiza un análisis sobre la información reportada hasta el momento, con relación a la determinación de biomarcadores de toxicidad estudiados en plantas y diferentes productos alimentarios, además de identificar las aplicaciones actuales de las ciencias ómicas tras el desarrollo de la metabolómica y la xenometabolómica.

Todo este tipo de agentes contaminantes son compuestos alarmantes para la salud en general, induciendo al desarrollo de diversas

alteraciones biológicas que conducen a patologías que afectan la vida de los seres vivos. Por ello, la obtención de potenciales biomarcadores de toxicidad es una alternativa para la realización del control de este tipo de agentes tóxicos, pero es importante establecer metodologías válidas para la determinación de este tipo de metabolitos respuesta ante la presencia de compuestos químicos fitotóxicos y citotóxicos. De esta forma, el uso de las ciencias ómicas responde a estas necesidades de los mercados para el control de la inocuidad alimentaria en gran variedad de alimentos tipo exportación; sin embargo, es importante seguir controlando el uso de este tipo de compuestos, puesto que no solo afectan la vida de los seres vivos sino el mismo ambiente en general.

Esta revisión enfatiza la importancia en el desarrollo de estudios para la determinación de biomarcadores de toxicidad estudiados en plantas y diferentes productos alimentarios, además de lograr identificar investigaciones primarias que demuestran la aplicación de las ciencias ómicas para la determinación de metabolitos respuesta, comprendiendo así la importancia de la metabolómica y la xenometabolómica frente a la identificación de biomarcadores de toxicidad, bajo la presencia

de agentes xenobióticos, además del desarrollo de la xenometabolómica como una nueva subrama de la metabolómica dirigida.

Agradecimientos

Los autores manifiestan agradecimiento al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación por el apoyo recibido a través de la convocatoria 907: *Convocatoria jóvenes investigadores e innovadores en el marco de la reactivación económica 2021*, y a la Vicerrectoría de Investigaciones y Posgrados de la Universidad de Caldas.

Contribuciones de los autores

JPBA: Búsqueda y síntesis de los artículos de investigación. APO: Redacción del documento. JAFL: Revisión y síntesis de información. GTO: Redacción, revisión y edición del documento. Los autores aceptaron la versión final de la revisión y todos los autores han leído y aceptado la versión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses con respecto al contenido de este artículo.

Referencias

1. Afsa, S., Vieira, M., Nogueira, A., Mansour, H., & Nunes, B. (2022). A multi-biomarker approach for the early assessment of the toxicity of hospital wastewater using the freshwater organism *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(13), 19132–19147. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16977-7>
2. Afzaal, M., Saeed, F., Hussain, M., Shahid, F., Siddeeg, A., & Al-Farga, A. (2022). Proteomics as a promising biomarker in food authentication, quality and safety: A review. *Food Science and Nutrition*, 10(7), 2333–2346. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2842>
3. Al-Salhi, R., Abdul-Sada, A., Lange, A., Tyler, C., & Hill, E. (2012). The xenometabolome and novel contaminant markers in fish exposed to a wastewater treatment works effluent. *Environmental Science & Technology*, 46(16), 9080–9088. <https://doi.org/10.1021/es3014453>
4. Aliferis, K. (2020). Chapter 6 - Metabolomics in plant protection product research and development: discovering the mode(s)-of-action and mechanisms of toxicity. En D. Álvarez-Muñoz & M. B. T.-E. M. Farré (eds.). *Environmental Metabolomics*. (pp. 163–194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-03345-9>
5. Beger, R., Yu, L. R., Daniels, J., & Mattes, W. B. (2017). Exploratory biomarkers: Analytical approaches and their implications. *Current Opinion in Toxicology*, 4, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.06.008>
6. Betancourt-Arango, J. P., Villaroel-Solis, E. E., Fiscal-Ladino, J. A., & Taborda-Ocampo, G. (2024). Volatilomics: An emerging discipline within Omics Sciences - A systematic review [version 1; peer review: awaiting peer review]. *F1000Research*, 13(991). <https://doi.org/10.12688/f1000research.149773.1>
7. Beyoğlu, D., Zhou, Y., Chen, C., & Idle, J. R. (2018). Mass isotopomer-guided decluttering of metabolomic data to visualize endogenous biomarkers of drug toxicity. *Biochemical Pharmacology*, 156, 491–500. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.09.022>
8. Blaauboer, B. J., Boekelheide, K., Clewell, H. J., Daneshian, M., Dingemans, M. M. L., Goldberg, A. M., Heneweer, M., Jaworska, J., Kramer, N. I., Leist, M., Seibert, H., Testai, E., Vandebriel, R. J., Yager, J. D., & Zurlo, J. (2012). The use of biomarkers of toxicity for integrating in vitro hazard estimates into risk assessment for humans. *Altex*, 29(4), 411–425. <https://doi.org/10.14573/altex.2012.4.411>
9. Brandelli, A., Lopes, N. A., & Boelter, J. F. (2017). 2 - Food applications of nanostructured antimicrobials. In A. M. B. T.-F. P. Grumezescu (Ed.), *Nanotechnology in the Agri-Food Industry* (pp. 35–74). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804303-5.00002-X>
10. Brendel, R., Schwolow, S., Rohn, S., & Weller, P. (2021). Volatilomic Profiling of Citrus Juices by Dual-Detection HS-GC-MS-IMS and Machine Learning—An Alternative Authentication Approach. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(5), 1727–1738. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07447>
11. Budny, J. A. (2014). Commentary: The French revolution, toxicity biomarkers and digging holes. *International Journal of Toxicology*, 33(4), 268–270. <https://doi.org/10.1177/1091581814537036>
12. Burdisso, P., Zoni, J., Raisa, R. M., & Vila, A. J. (2017). Metabolómica: Aplicaciones clave en salud y producción de alimentos. *Revista BCR*, 22–28.
13. Cao, W., Wu, Z., Liang, C., Jing, P., Cui, S., Yang, G., & Lin, L. (2018). Determination of deltamethrin and its toxicity biomarkers in rabbit urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Chinese Journal of Chromatography (Se Pu)*, 36(6), 523 – 530. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2018.03002>
14. Capela E Silva, F., Sousa, A. C., Pastorinho, M. R., Mizukawa, H., & Ishizuka, M. (2022). Editorial: Animal Poisoning and Biomarkers of Toxicity. In *Frontiers in veterinary science* (Vol. 9, p. 891483). <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.891483>
15. Capitão, A., Santos, J., Barreto, A., Amorim, M. J. B., & Maria, V. L. (2022). Single and Mixture Toxicity of Boron and Vanadium Nanoparticles in the Soil Annelid *Enchytraeus crypticus*: A Multi-Biomarker Approach. *Nanomaterials*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nano12091478>

16. Chen, W., Zhu, R., Ye, X., Sun, Y., Tang, Q., Liu, Y., Yan, F., Yu, T., Zheng, X., & Tu, P. (2022). Food-derived cyanidin-3-O-glucoside reverses microplastic toxicity via promoting discharge and modulating the gut microbiota in mice. *Food Funct.*, *13*(3), 1447–1458. <https://doi.org/10.1039/D1FO02983E>
17. Chetwynd, A. J., David, A., Hill, E. M., & Abdul-Sada, A. (2014). Evaluation of analytical performance and reliability of direct nanoLC-nanoESI-high resolution mass spectrometry for profiling the (xeno) metabolome. *Journal of Mass Spectrometry : JMS*, *49*(10), 1063–1069. <https://doi.org/10.1002/jms.3426>
18. Costa, C., Briguglio, G., Catanoso, R., Giambò, F., Polito, I., Teodoro, M., & Fenga, C. (2020). New perspectives on cytokine pathways modulation by pesticide exposure. *Current Opinion in Toxicology*, *19*, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2020.01.002>
19. Dang, Q., Zhao, X., Yang, T., Gong, T., He, X., Tan, W., & Xi, B. (2022). Coordination of bacterial biomarkers with the dominant microbes enhances triclosan biodegradation in soil amended with food waste compost and cow dung compost. *Science of The Total Environment*, *824*, 153837. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153837>
20. David, A., Abdul-Sada, A., Lange, A., Tyler, C. R., & Hill, E. M. (2014). A new approach for plasma (xeno) metabolomics based on solid-phase extraction and nanoflow liquid chromatography-nanoelectrospray ionisation mass spectrometry. *Journal of Chromatography. A*, *1365*, 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.09.001>
21. De Oliveira, J. S. P., Vieira, L. G., Carvalho, W. F., de Souza, M. B., de Lima Rodrigues, A. S., Simões, K., de Melo De Silva, D., dos Santos Mendonça, J., Hirano, L. Q. L., Santos, A. L. Q., & Malafaia, G. (2020). Mutagenic, genotoxic and morphotoxic potential of different pesticides in the erythrocytes of *Podocnemis expansa* neonates. *Science of The Total Environment*, *737*, 140304. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140304>
22. Dear, J. W., & Antoine, D. J. (2014). Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *7*(2), 181–189. <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.880650>
23. Dey, D. K., Kang, J. I., Bajpai, V. K., Kim, K., Lee, H., Sonwal, S., Simal-Gandara, J., Xiao, J., Ali, S., Huh, Y. S., Han, Y. K., & Shukla, S. (2022). Mycotoxins in food and feed: toxicity, preventive challenges, and advanced detection techniques for associated diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *0*(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2059650>
24. Do Amaral, A., Costa-Gomes, J., Weimer, G., Marins, A., Loro, V., & Zanella, R. (2018). Seasonal implications on toxicity biomarkers of *Loricariichthys anus* (Valenciennes, 1835) from a subtropical reservoir. *Chemosphere*, *191*, 876–885. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.114>
25. Dong, H., Yan, G. L., Han, Y., Sun, H., Zhang, A. H., Li, X. N., & Wang, X. J. (2015). UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomic studies on the toxicity mechanisms of traditional Chinese medicine Chuanwu and the detoxification mechanisms of Gancao, Baishao, and Ganjiang. *Chinese Journal of Natural Medicines*, *13*(9), 687–698. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(15\)30067-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(15)30067-4)
26. El-Sayed, R. A., Jebur, A. B., Kang, W., & El-Demerdash, F. M. (2022). An overview on the major mycotoxins in food products: characteristics, toxicity, and analysis. *Journal of Future Foods*, *2*(2), 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.002>
27. Essers, A. J. A., Alink, G. M., Speijers, G. J. A., Alexander, J., Bouwmeister, P. J., van den Brandt, P. A., Ciere, S., Gry, J., Herrman, J., Kuiper, H. A., Mortby, E., Renwick, A. G., Shrimpton, D. H., Vainio, H., Vittozzi, L., & Koeman, J. H. (1998). Food plant toxicants and safety: Risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *5*(3), 155–172. [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(98\)00003-9](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(98)00003-9)
28. Fan, A. M. (2014). Chapter 64 - Biomarkers in toxicology, risk assessment, and environmental chemical regulations. *Biomarkers in Toxicology*, pp. 1057–1080. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00064-6>
29. Gallego, J. L., & Olivero-Verbel, J. (2021). Cytogenetic toxicity from pesticide and trace element mixtures in soils used for conventional and organic crops of *Allium cepa* L. *Environmental Pollution*, *276*, 116558. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116558>

30. Garcia-Calvo, E., Machuca, A., Nerín, C., Rosales-Conrado, N., Anunciação, D. S., & Luque-Garcia, J. L. (2020). Integration of untargeted and targeted mass spectrometry-based metabolomics provides novel insights into the potential toxicity associated to surfynol. *Food and Chemical Toxicology*, *146*, 111849. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111849>
31. Gibson, J. (2015). Air pollution, climate change, and health. *The Lancet. Oncology*, *16*(6), e269. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70238-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70238-X)
32. Hassan, I., Jabir, N. R., Ahmad, S., Shah, A., & Tabrez, S. (2015). Certain Phase I and II Enzymes as Toxicity Biomarker: An Overview. *Water, Air, and Soil Pollution*, *226*(5). <https://doi.org/10.1007/s11270-015-2429-z>
33. Iqbal, M., Abbas, M., Adil, M., Nazir, A., & Ahmad, I. (2020). Aflatoxins Biosynthesis, Toxicity and Intervention Strategies: A Review. *SSRN Electronic Journal*, *5*(3), 168–191. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3407341>
34. Jaskulak, M., & Grobelak, A. (2019). Chapter 6 - Cadmium Phytotoxicity—Biomarkers. En M. Hasanuzzaman, M. N. Vara Prasad, & K. Nahar (Eds.), *Cadmium Tolerance in Plants*. (pp. 177–191). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815794-7.00006-0>
35. Jong, M.-C., Li, J., Noor, H. M., He, Y., & Gin, K. Y.H. (2022). Impacts of size-fractionation on toxicity of marine microplastics: Enhanced integrated biomarker assessment in the tropical mussels, *Perna viridis*. *Science of The Total Environment*, *835*, 155459. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155459>
36. Josić, D., Peršurić, Ž., Rešetar, D., Martinović, T., Saftić, L., & Kraljević Pavelić, S. (2017). Chapter Six - Use of Foodomics for Control of Food Processing and Assessing of Food Safety. *Advances in Food and Nutrition Research*, *81*, 187–229. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2016.12.001>
37. Josić, Djuro, Rešetar, D., Peršurić, Ž., Martinović, T., & Kraljević Pavelić, S. (2017). Chapter 29 - Detection of Microbial Toxins by -Omics Methods: A Growing Role of Proteomics. En M. L. Colgrave (Ed.), *Proteomics in Food Science*. (pp. 485–506). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804007-2.00029-1>
38. Khoo, L. W., Kow, A. S. F., Maulidiani, M., Lee, M. T., Tan, C. P., Shaari, K., Tham, C. L., & Abas, F. (2018). Hematological, biochemical, histopathological and ¹H-NMR Metabolomics application in acute toxicity evaluation of *clinacanthus nutans* water leaf extract. *Molecules*, *23*(9). <https://doi.org/10.3390/molecules23092172>
39. Köhler, H. R., Hiittenrauch, K., Berkus, M., Gräff, S., & Alberti, G. (1996). Cellular hepatopancreatic reactions in *Porcellio scaber* (Isopoda) as biomarkers for the evaluation of heavy metal toxicity in soils. *Applied Soil Ecology*, *3*(1), 1–15. [https://doi.org/10.1016/0929-1393\(95\)00073-9](https://doi.org/10.1016/0929-1393(95)00073-9)
40. Li, Q., Yan, X., Zhang, Y., Zhou, J., Yang, L., Wu, S., Peng, C., & Pan, X. (2022). Risk compounds, potential mechanisms and biomarkers of traditional Chinese medicine-induced reproductive toxicity. *Journal of Applied Toxicology*, *42*(11), 1734–1756. <https://doi.org/10.1002/jat.4290>
41. Li, Z., Zheng, L., Shi, J., Zhang, G., Lu, L., Zhu, L., Zhang, J., & Liu, Z. (2015). Toxic markers of matrine determined using ¹H-NMR-based metabolomics in cultured cells in vitro and rats in vivo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/598412>
42. Liem, J. F., Suryandari, D. A., Malik, S. G., Mansyur, M., Soemarmo, D. S., Kekalih, A., Subekti, I., Suyatna, F. D., & Pangaribuan, B. (2022). The Role of CYP2B6 Gene Polymorphisms in 3,5,6-Trichloro-2-pyridinol Levels as a Biomarker of Chlorpyrifos Toxicity Among Indonesian Farmers. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, *55*(3), 280–288. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.641>
43. Louden, C., & Roberts, R. A. (2020). Validating In Vitro Toxicity Biomarkers Against Clinical Endpoints. In *Biomarkers in Drug Discovery and Development* (pp. 379–388). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119187547.ch19>
44. Lozano, P., Trombini, C., Crespo, E., Blasco, J., & Moreno-Garrido, I. (2014). ROI-scavenging enzyme activities as toxicity biomarkers in three species of marine microalgae exposed to model contaminants (copper, Irgarol and atrazine). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *104*, 294–301. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.03.021>

45. Lu, F., Cao, M., Wu, B., Li, X., Liu, H., Chen, D., & Liu, S. (2013). Urinary metabonomics study on toxicity biomarker discovery in rats treated with *Xanthii Fructus*. *Journal of Ethnopharmacology*, *149*(1), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.06.040>
46. Lu, T. P., & Chen, J. J. (2015). Identification of drug-induced toxicity biomarkers for treatment determination. *Pharmaceutical Statistics*, *14*(4), 284–293. <https://doi.org/10.1002/pst.1684>
47. Lytjou, A. E., Panagou, E. Z., & Nychas, G. J. E. (2019). Volatilomics for food quality and authentication. *Current Opinion in Food Science*, *28*, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.10.003>
48. Malafaia, G., Nascimento, Í. F., Estrela, F. N., Guimarães, A. T. B., Ribeiro, F., Luz, T. M. da, & Rodrigues, A. S. de L. (2021). Green toxicology approach involving polylactic acid biomicroplastics and neotropical tadpoles: (Eco)toxicological safety or environmental hazard? *Science of The Total Environment*, *783*, 146994. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146994>
49. Marques, A., Lourenço, H. M., Nunes, M. L., Roseiro, C., Santos, C., Barranco, A., Rainieri, S., Langerholc, T., & Cencic, A. (2011). New tools to assess toxicity, bioaccessibility and uptake of chemical contaminants in meat and seafood. *Food Research International*, *44*(2), 510–522. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.12.003>
50. Mason, C. L., Leedale, J., Tasoulis, S., Jarman, I., Antoine, D. J., & Webb, S. D. (2018). Systems Toxicology Approach to Identifying Paracetamol Overdose. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, *7*(6), 394–403. <https://doi.org/10.1002/psp4.12298>
51. Medina, E. (2020). Aplicación de la metabolómica al control de la seguridad de los alimentos y la prevención de las enfermedades. [tesis de Maestría, Universitat Politècnica de València]. [https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/157877/Medina - Aplicación de la metabolómica en el control de la seguridad de los alimentos y en la pre....pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/157877/Medina%20-%20Aplicaci3n%20de%20la%20metabol3mica%20en%20el%20control%20de%20la%20seguridad%20de%20los%20alimentos%20y%20en%20la%20pre....pdf?sequence=1&isAllowed=y)
52. Mendrick, D. L. (2008). Genomic and genetic biomarkers of toxicity. *Toxicology*, *245*(3), 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.013>
53. Míguez, L., Esperanza, M., Seoane, M., & Cid, Á. (2021). Assessment of cytotoxicity biomarkers on the microalga *Chlamydomonas reinhardtii* exposed to emerging and priority pollutants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *208*, 111646. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111646>
54. Mohamad-Shalan, N. A. A., Mustapha, N. M., & Mohamed, S. (2017). Chronic toxicity evaluation of *Morinda citrifolia* fruit and leaf in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *83*, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.022>
55. Nusair, S. D., Ananbeh, M., Zayed, A., Ahmad, M. I., & Qinna, N. A. (2022). Postmortem sampling time effect on toxicity biomarkers in rats exposed to an acute lethal methomyl dose. *Toxicology Reports*, *9*, 1674–1680. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.08.010>
56. Patange, A., Boehm, D., Giltrap, M., Lu, P., Cullen, P. J., & Bourke, P. (2018). Assessment of the disinfection capacity and eco-toxicological impact of atmospheric cold plasma for treatment of food industry effluents. *Science of The Total Environment*, *631–632*, 298–307. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.269>
57. Pathak, S., Catanzaro, R., Vasan, D., Marotta, F., Chabria, Y., Jothimani, G., Verma, R. S., Ramachandran, M., Khuda-Buksh, A. R., & Banerjee, A. (2020). Benefits of aged garlic extract in modulating toxicity biomarkers against p-dimethylaminoazobenzene and phenobarbital induced liver damage in *Rattus norvegicus*. *Drug and Chemical Toxicology*, *43*(5), 454–467. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1499773>
58. Perianes-Rodríguez, A., Waltman, L., & van Eck, N. J. (2016). Constructing bibliometric networks: A comparison between full and fractional counting. *Journal of Informetrics*, *10*(4), 1178–1195. <https://doi.org/10.1016/j.joi.2016.10.006>
59. Pirzadah, T. B., Malik, B., Tahir, I., Hakeem, K. R., Alharby, H. F., & Rehman, R. U. (2020). Lead toxicity alters the antioxidant defense machinery and modulate the biomarkers in Tartary buckwheat plants. *International Biodeterioration & Biodegradation*, *151*, 104992. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2020.104992>

60. Puente, C., & Ramarosan, R. (2006). Medicion y analisis de los compuestos organicos volatiles en la atmosfera: Ultimas tecnicas, aplicabilidad y resultados a nivel europeo. *Revista ION*, 19(1), 43–47. <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistaion/article/view/539>
61. Putta, S., Yarla, N. S., Lakkappa, D. B., Imandi, S. B., Malla, R. R., Chaitanya, A. K., Chari, B. P. V., Saka, S., Vechalapu, R. R., Kamal, M. A., Tarasov, V. V, Chubarev, V. N., Siva Kumar, K., & Aliev, G. (2018). Chapter 2 - Probiotics: Supplements, Food, Pharmaceutical Industry. En A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.). *Therapeutic, Probiotic, and Unconventional Foods*. (pp. 15–25). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814625-5.00002-9>
62. Ríos-Sánchez, E., González-Zamora, A., Olivas-Calderón, E. H., Anguiano-Vega, G. A., & Pérez-Morales, R. (2019). Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos: Una revisión actualizada de un problema antiguo. *Química Farmacéutica y Clínica*. 2(9), 36–47.
63. Rushing, B. R., & Selim, M. I. (2019). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 81–100. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>
64. Sahu, S. C. (2022). Genomic and Epigenomic Biomarkers for Predictive Toxicity and Disease. In *Genomic and Epigenomic Biomarkers of Toxicology and Disease* (pp. 1–5). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119807704.ch1>
65. Shipelin, V. A., Smirnova, T. A., Gmoshinskii, I. V., & Tutelyan, V. A. (2015). Analysis of Toxicity Biomarkers of Fullerene C60 Nanoparticles by Confocal Fluorescent Microscopy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 158(4), 443–449. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2781-4>
66. Singh, V., Pandey, B., & Suthar, S. (2019). Phytotoxicity and degradation of antibiotic ofloxacin in duckweed (*Spirodela polyrhiza*) system. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 179, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.04.018>
67. Southam, A. D., Lange, A., Al-Salhi, R., Hill, E. M., Tyler, C. R., & Viant, M. R. (2014). Distinguishing between the metabolome and xenobiotic exposome in environmental field samples analysed by direct-infusion mass spectrometry based metabolomics and lipidomics. *Metabolomics*, 10(6), 1050–1058. <https://doi.org/10.1007/s11306-014-0693-3>
68. Süloğlu, A. K., Koçkaya, E. A., & Selmanoğlu, G. (2022). Toxicity of benzyl benzoate as a food additive and pharmaceutical agent. *Toxicology and Industrial Health*, 38(4), 221–233. <https://doi.org/10.1177/07482337221086133>
69. Ullah, S., Ahmad, S., Altaf, Y., Dawar, F. U., Anjum, S. I., Baig, M. M. F. A., Fahad, S., Al-Misned, F., Atique, U., Guo, X., Nabi, G., & Wanghe, K. (2022). Bifenthrin induced toxicity in *Ctenopharyngodon idella* at an acute concentration: A multi-biomarkers based study. *Journal of King Saud University - Science*, 34(2), 101752. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101752>
70. Vasileiadis, S., Brunetti, G., Marzouk, E., Wakelin, S., Kowalchuk, G. A., Lombi, E., & Donner, E. (2018). Silver Toxicity Thresholds for Multiple Soil Microbial Biomarkers. *Environmental Science & Technology*, 52(15), 8745–8755. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00677>
71. Yan, H., Qiao, Z., Shen, B., Xiang, P., & Shen, M. (2016). Plasma metabolic profiling analysis of toxicity induced by brodifacoum using metabolomics coupled with multivariate data analysis. *Forensic Science International*, 267, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.08.027>
72. Yang, S., Ulhassan, Z., Shah, A. M., Khan, A. R., Azhar, W., Hamid, Y., Hussain, S., Sheteiwy, M. S., Salam, A., & Zhou, W. (2021). Salicylic acid underpins silicon in ameliorating chromium toxicity in rice by modulating antioxidant defense, ion homeostasis and cellular ultrastructure. *Plant Physiology and Biochemistry*, 166, 1001–1013. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2021.07.013>
73. Yebeles, G. de M. J., Loza, E., & Carmona, L. (2015). Predicting Toxicity: Biomarkers and the Value of the Patient's Opinion. In *Current Pharmaceutical Design* (Vol. 21, Issue 2, pp. 233–240). <http://dx.doi.org/10.2174/1381612820666140825124352>

74. Yesildag, K., Eroz, R., Genc, A., Dogan, T., & Satici, E. (2022). Evaluation of the protective effects of morin against acrylamide-induced lung toxicity by biomarkers of oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy. *Journal of Food Biochemistry*, 46(7), e14111. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14111>
75. Yu, D., Yong, D., & Dong, S. (2013). Toxicity detection of sodium nitrite, borax and aluminum potassium sulfate using electrochemical method. *Journal of Environmental Sciences*, 25(4), 785–790. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(12\)60119-3](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(12)60119-3)
76. Zuluaga, M., Robledo, S., Osorio-Zuluaga, G. A., Yathe, L., Gonzalez, D., & Taborda, G. (2016). Metabolomics and pesticides: systematic literature review using graph theory for analysis of references. *Nova*, 14(25), 121–138. <https://doi.org/10.22490/24629448.1735>