

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA – CICLAMATOS

Autores

T. Pérez, N. Acosta, A. Gamboa, J. Mantilla, M. Montoya, J. Vásquez, D. Correa.

Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Investigación, Unidad de Evaluación de Riesgos para la Inocuidad de Alimentos UERIA, Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

Objetivo: identificar los efectos causados en salud por el ácido ciclámico y sus sales de sodio y calcio, utilizados como edulcorantes en alimentos procesados, reportados en estudios descriptivos y observacionales analíticos de casos y controles presentados en los últimos diez años en el ámbito internacional, por medio de una revisión sistemática de literatura.

Metodología: los estudios descriptivos y observacionales referentes a los efectos en salud causados por ciclamatos en productos procesados se realizó con las bases de datos MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, Scielo, Librería Cochrane (CCTR), Biblioteca virtual en salud (BVS), Highwire, HINARI y MEDICLATINA.

Resultados: se encontró un artículo de un estudio de casos y controles sobre edulcorantes en el que se incluía el ciclamato. El estudio tenía como finalidad determinar el papel del consumo habitual de edulcorantes artificiales en la dieta (consumo de mate entre 1 y 2 L/día en la población) y su relación con el desarrollo de tumores del tracto urinario. Este estudio se realizó en Argentina entre 1999 y 2006 e incluyó a 197 casos (pacientes con resultado confirmado de tumores del tracto urinario) y 397 controles (1).

Conclusiones: El ciclamato y sus sales de sodio y calcio usados desde la década del 50, son aditivos que se clasifican desde el punto de vista funcional como edulcorantes artificiales, de bajo poder calórico, caracterizados por el sabor dulce comparado con la sacarina. Su uso ha sido principalmente en mezclas con otros edulcorantes, especialmente la sacarina (2). Se han reportado estudios descriptivos y de casos y controles realizados en animales de laboratorio y humanos sobre el posible efecto cancerígeno de esta sustancia. Se concluye con la evidencia obtenida hasta el momento, que los ciclamatos no son carcinogénicos en humanos, por lo tanto la International Agency for Research on Cancer (IARC) los clasifica en el Grupo III.

PALABRAS CLAVE

Ácido ciclámico, ciclamato de sodio, ciclamato de calcio, ciclamatos, aditivos, edulcorantes, productos procesados, edulcorantes artificiales, odds Ratio (OR), alimentos para diabéticos, productos de dieta, cáncer, ciclohexilamina.

INTRODUCCIÓN

El ácido ciclámico y sus sales de sodio y calcio, llamados “ciclamatos” son utilizados como aditivos alimentarios, se clasifican de acuerdo a su función en los alimentos como edulcorantes sintéticos de bajo poder calórico. Los ciclamatos tienen amplio uso, la OMS reconoce que actualmente están permitidos en más de 50 países para diversos grupos de alimentos (3). Tiene un poder edulcorante 30 a 40 veces mayor que la sacarosa (3, 4).

El Centro de Control de enfermedades y prevención (CDC) de Estados Unidos, no reporta eventos tóxicos agudos con ácido ciclámico o sus sales de sodio y calcio utilizado como aditivo alimentario (5).

El ácido ciclámico y sus sales de sodio y calcio se encuentran clasificados en el grupo III (sin evidencia suficiente que demuestre carcinogenicidad en humanos) en la lista de la IARC (6).

En este documento se realiza una revisión sistemática sobre los efectos en salud asociados al consumo de alimentos que contienen ciclamato de sodio, en los últimos diez años en el ámbito nacional e internacional.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo a través de una RSL que permite recopilar y sintetizar los resultados de múltiples investigaciones primarias para así evaluar la información de forma crítica y generar las conclusiones que resumen la magnitud del problema causado por la presencia de alimentos procesados con ciclamato de sodio y su asociación con la intoxicación alimentaria ocasionada por los efectos agudos y crónicos de esta sustancia.

La RSL es parte esencial de la medicina basada en la evidencia, sigue un plan determinado que debe ser descrito con claridad para permitir que sea reproducible en el futuro. Los elementos claves en el proceso de una RSL se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Pasos para realizar una revisión sistemática de la literatura.

Pasos	Actividad
1	Definir la pregunta de investigación
2	Definir los criterios de inclusión y exclusión: <ul style="list-style-type: none">• Participantes• Intervenciones y comparaciones• Información externa• Diseño del estudio y metodología

3	Localizar los estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Registros • Bases electrónicas • Listas de chequeo y verificación • Información personal de expertos acreditados en el tema
4	Seleccionar los estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Deben poderse verificar por más de un observador • Deben resolver desacuerdos como desarrollo de estrategias • Deben retirarse estudios por razón de exclusión
5	Evaluar la calidad de los estudios: <ul style="list-style-type: none"> • Formatos predeterminados o listas de chequeo
6	Extractar datos: <ul style="list-style-type: none"> • Gráficas de efectividad clínica “forest plot”
7	Hacer análisis estadístico: <ul style="list-style-type: none"> • Exploración de heterogeneidad • Determinación de características operativas y tipos de sesgos mediante “funnel plot”, entre otros.
8	Interpretar los resultados: <ul style="list-style-type: none"> • Publicaciones incluidas y sesgos relacionados con el tema • Implicaciones económicas • Posibles estudios futuros

Adaptado de: Egger et al., 2001 (7)

En el caso de brotes alimentarios, la RSL puede aportar nueva información sobre el Ciclamato de sodio como aditivo causante de Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA), nuevos alimentos implicados y grupos poblacionales de riesgo, que ayuda a la comunidad científica y entidades de salud pública a mejorar los procesos de recolección continua y sistemática de datos, análisis, interpretación y difusión de la información, para mejorar las acciones a que haya lugar en los programas de vigilancia.

El objetivo de este trabajo fue revisar los estudios observacionales y descriptivos, y de casos y controles en los cuales se reportaran efectos en salud por ingestión de alimentos procesados que contuvieran ciclamato de sodio como edulcorante. Se buscaron artículos publicados en español, inglés, alemán y portugués publicados desde el año 2000 hasta 2010.

Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, PUBMED, SCIENCE DIRECT, Scielo, Biblioteca virtual en salud (BVS) y Highwire. La búsqueda se realizó en los idiomas español, inglés, alemán y portugués. No hubo restricción respecto a la edad, país o zona geográfica, hábitos de consumo.

Adicionalmente se consultaron los siguientes boletines epidemiológicos y páginas web oficiales de:

- Colombia: Instituto Nacional de Salud (INS) (<http://www.ins.gov.co>)

- Estados Unidos: CDC (<http://www.cdc.gov>) y U.S. Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por su sigla en inglés)
- Unión Europea: Eurosurveillance (<http://www.eurosurveillances.org>)
- Canadá: Public Health Agency of Canadá (PHAC) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/>)
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/es/>)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS) (<http://new.paho.org/col/>)
- Departamento de Salud del Reino Unido (<http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>)

Para la búsqueda se utilizó una combinación de encabezados temáticos y palabras de texto con el nombre del edulcorante en diferentes alimentos y los efectos en salud debido a la ingesta de éstos.

Una vez recuperados los documentos dados por la búsqueda, se revisaron los títulos y resúmenes de cada uno con los criterios de búsqueda establecidos y detallados anteriormente. Luego se seleccionaron los estudios que parecían cumplir con los criterios de inclusión y de los que en los datos suministrados en el título o resumen eran suficientemente claros para tomar una decisión, se diligenció el formato de lista de chequeo y una vez evaluada la calidad del artículo fue incluido o excluido del estudio.

Se excluyeron los artículos con las siguientes características:

- Para estudios descriptivos:
 - Con fallas metodológicas mayores, no especifican el tipo de aditivo o no indican los efectos en la población
- Los que contemplan alimentos con aditivos diferentes a los edulcorantes
- Con doble publicación de editoriales

Estrategia para la búsqueda en las bases de datos seleccionados

Para la búsqueda se utilizó una combinación de encabezados temáticos y palabras de texto que se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Términos de búsqueda, utilizados en la revisión sistemática de literatura del edulcorante.

TERMINOS DE BÚSQUEDA CICLAMATO

Términos en Español	Términos en Inglés
Aderezo	<i>Dressing</i>
Aditivos	<i>Additive</i>
Algas marinas	<i>Seaweed</i>
Alimento	<i>food</i>
Alimentos dietéticos para usos medicinales	<i>Dietary foods for special medical purposes</i>
Bebidas	<i>Drinks</i>
Brote	<i>Outbreak</i>

Caldos	<i>Broth</i>
Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria	European Food Safety Authority (<i>EFSA</i>)
Cáncer	<i>Cancer</i>
Carcinogénico	<i>Carcinogenic</i>
ciclamato de Sodio	<i>Sodium cyclamate</i>
Caramelos dulces y blandos	<i>Candy and soft candy</i>
	<i>Codex Alimentarius</i>
Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA)	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (<i>JECFA</i>)
Concentrado para néctar de frutas	<i>Concentrated fruit néctar</i>
Concentrado para néctar de hortalizas	<i>Concentrated for vegetable néctar</i>
Confituras	<i>Jams</i>
Decoración y revestimientos de pastelería fina	<i>Bakery and wall decoration</i>
Diabetes	<i>Diabetes</i>
Edulcorantes	<i>Sweeteners</i>
Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA)	<i>Foodborne illness</i>
Envenenamiento	<i>Poisoning</i>
Goma de mascar	<i>Chewing gum</i>
Frutas en conserva	<i>Canned fruits</i>
Hepático	<i>Hepatic</i>
Hortalizas confitadas	<i>Candied vegetables</i>
Huevo	<i>Egg</i>
Inducción enzimática	<i>enzyme induction</i>
Ingesta diaria admisible (IDA)	<i>Acceptable Daily Intake (ADI)</i>
intoxicación	<i>Intoxication</i>
Jaleas	<i>Jellies</i>
Leche de coco	<i>Coconut milk</i>
Mayonesa	<i>Mayonnaise</i>
Mermeladas	<i>Jams</i>
Néctar	<i>Nectar</i>
Néctar de frutas	<i>Fruit néctar</i>
Norma General del Codex para los Aditivos Alimentarios (GSFA)	Codex General Standard for Food Additives (GSFA)
Nueva Zelanda	<i>New Zealand</i>
OMS	<i>OMS</i>
Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura	<i>FAO</i>
Postres a base de agua con aroma de fruta	<i>Desserts made with fruit-flavored water</i>
Postres a base de huevos	<i>Egg based desserts</i>
Productos de cacao y chocolate	<i>Cocoa and chocolate products</i>
Productos de panadería fina (dulce, salado, aromático y néctar)	<i>Fine bakery products</i>
Productos para untar	<i>Spreadable products</i>

Pulpa	<i>Pulp</i>
Revestimiento de frutas	<i>Fruit coating</i>
Sopas	<i>Soup</i>
Salsas dulces	<i>Sweet sauces</i>
Salsas emulsionadas	<i>Emulsified sauces</i>
Sucedáneos del chocolate	<i>Chocolate substitutes</i>
Turrónes	<i>Nougat</i>
Unión Europea	<i>European Union</i>

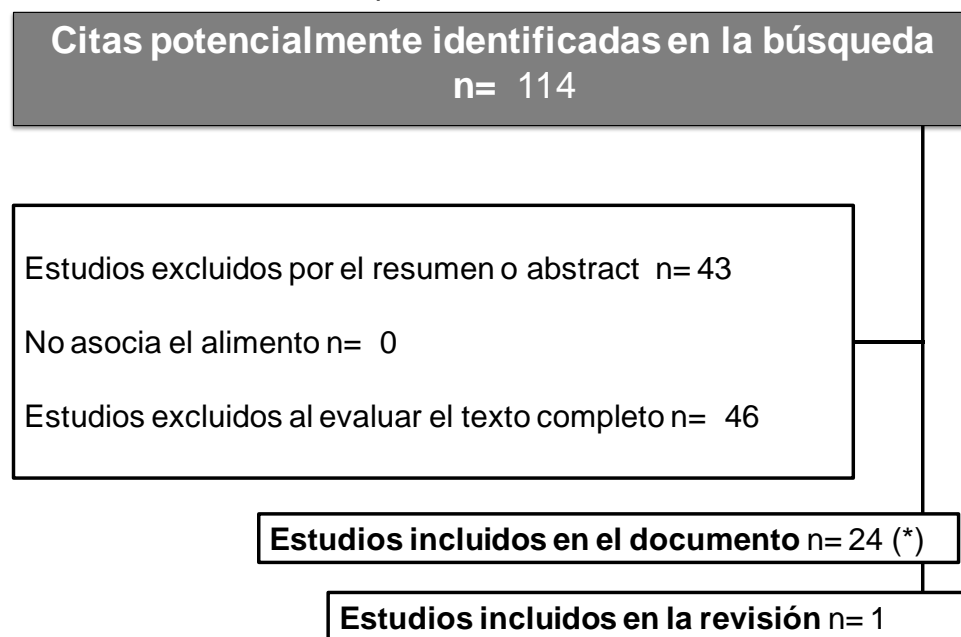
De acuerdo con las bases de datos consultadas, en los últimos 10 años se encontró un estudio sobre los efectos en salud asociados al consumo de alimentos con ciclamato de sodio, el cual se aborda más adelante como análisis de caso.

Extracción de datos y cálculos secundarios.

Dado que los resultados que arrojaron las búsquedas permitieron la selección de un (1) estudio, no fue posible extraer las variables como: lugar del brote, número de casos, número de expuestos, definición de caso, número de hospitalizados, número de muertes, tipo de alimento involucrado que tuviera alitame como edulcorante.

Las causas de la exclusión de los 113 artículos restantes se explican en la figura 1.

Figura 1. Selección de los estudios para la revisión sistemática de la literatura



De acuerdo con las bases de datos consultadas, en los últimos 10 años se encontró un estudio de casos y controles sobre los efectos en salud asociados al consumo de alimentos con ciclamato (1), sugiriendo que esta sustancia no es relevante en brotes de

intoxicación aguda ocasionadas por la ingesta de alimentos con este aditivo y que los casos presentados se deben a exposición crónica.

(*) Los 24 estudios restantes, incluidos en el documento hacen referencia a documentos que relacionaban datos usados en el cuerpo del documento, más no para efectos de la Revisión Sistemática de Literatura (RSL).

Distribución geográfica de los estudios.

El estudio estuvo circunscrito a los dos países de Suramérica que tienen un alto consumo de mate, Argentina y Uruguay.

Figura 2. Mapa de distribución geográfica de los países objeto del estudio de .Andreatta *et al.*, 2008



RESULTADOS

La búsqueda de la literatura realizada a la fecha permitió encontrar un artículo reportado por Andreatta *et al.*, 2008 (1), el cual describe un estudio de casos y controles que tenía como fin determinar la asociación del consumo habitual de edulcorantes artificiales en la dieta y el desarrollo de tumores del tracto urinario. Este estudio se realizó debido al alto consumo de edulcorantes en infusiones, especialmente el mate, bebida usualmente utilizada por la población argentina y uruguaya quienes consumen entre 1 y 2 L/día, lo que sugiere una elevada ingesta del aditivo.

Análisis de caso.

Esta investigación se realizó en Argentina entre 1999 y 2006 e incluyó a 197 pacientes con resultado confirmado por histología de tumores del tracto urinario de variedades transicionales y 397 controles con enfermedades agudas no neoplásicas ni del tracto urinario, atendidos en un hospital de Córdoba. A todos los pacientes se les indagó sobre el consumo de edulcorantes artificiales; para el análisis los edulcorantes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la oferta del mercado, el primero comprendió por la sacarina y el ciclamato y el segundo por el aspartame y al acesulfame K. Los consumidores de otros edulcorantes en Argentina no fueron incluidos en el estudio. El consumo de estos edulcorantes fue de 26% para los casos y de 22% en los controles. La caracterización de la población del estudio se describe en la tabla 3.

Se concluye del estudio que los pacientes con consumo del endulzante mayor a 10 años presentaron mayor riesgo, con un Odds Ratio (OR) 2,18 (IC 95% 1,22 - 3,89), y en los de menor tiempo de exposición se estimó un OR de 1,10 (IC 95% 0,61 - 2,00), valores ajustados por las variables consideradas, de género, índice de peso corporal, clase social y años de uso de tabaco. El consumo por más de 10 años de consumo de los edulcorantes contemplados en este estudio presentó una asociación positiva con el desarrollo de tumores del tracto urinario.

El ciclamato se presentó como uno de los edulcorantes de mayor consumo en el estudio, aunque dados los hábitos de consumo y alcance de la comercialización de los aditivos, era imposible realizar un estudio epidemiológico de casos y controles únicamente de un aditivo (1).

El cáncer de vejiga en hombres es la séptima causa de muerte en Argentina, esta enfermedad ha sido relacionada con la dieta debido a que algunos compuestos potencialmente mutagénicos y sus metabolitos, asociados ocasionalmente a los alimentos, están en contacto con el tracto urinario antes de ser excretados en la orina.

En Argentina, estudios anteriores al de Andreatta *et al.*, 2008 tampoco describieron asociación entre el consumo de sacarina y el cáncer de vejiga. Posteriormente, en Estados Unidos en otro estudio de casos/controles realizado en 1987, se encontró una asociación positiva entre el consumo de edulcorantes artificiales y tumores pobremente diferenciados. Desde entonces, el mercado ha introducido nuevos edulcorantes en Argentina, tales como el ciclamato y el aspartame, los cuales se consumen solos o mezclados, esto dificulta el estudio del riesgo de neoplasias; estudios epidemiológicos posteriores no reportan evidencia de carcinogenicidad asociados al consumo de aditivos de manera independiente (1).

El consumo de edulcorantes artificiales en Argentina es del 14%, siendo el ciclamato y la sacarina los más utilizados, seguidos del aspartame y el acesulfame K. Este porcentaje alto se debe principalmente a su uso en la bebida "mate" (infusión caliente elaborada con las hojas de *Ilex paraguariensis*), con hábito de consumo en la población entre 1 a 2 L/día o mayor. De Stefani, reportado por Andreatta encontró que el

consumo de mate podría incrementar el riesgo de cáncer de vejiga, por lo cual el riesgo potencial de cáncer de vejiga asociado al consumo de edulcorantes no está del todo resuelto (1).

Para la selección de los casos se tuvo en cuenta que fueran pacientes con tumores del tracto urinario confirmado por histopatología, de células de tipo transicional, de la pelvis renal, uréteres y/o vejiga, admitidos en hospitales públicos y privados residentes en la Región de Córdoba. El total de pacientes fue de 197 que representaron el 80% de los casos incidentes registrados por los urólogos.

Para la selección de los casos del estudio de Andreatta *et al.* (2008), se seleccionaron 397 controles para una relación aproximada de casos/controles 1:2, provenientes de la misma área, admitidos en el hospital de donde fueron seleccionados los casos. Los controles no tenían historia previa de cáncer y fueron admitidos por enfermedades agudas no neoplásicas ni del tracto urinario. Se excluyeron otros pacientes con enfermedades del tracto digestivo o modificaciones de la dieta a largo plazo. Se controló el sesgo en los resultados excluyendo a los diabéticos quienes consumen altas cantidades de edulcorantes artificiales (1).

Todos los pacientes del estudio autorizaron por medio del consentimiento informado su participación en este, el cual se realizó cumpliendo los protocolos internacionales de ética en investigaciones con humanos.

Inicialmente se aplicó un cuestionario previamente validado para conocer la ingesta típica de la población seleccionada. Se realizó una entrevista a los participantes para recopilar la información necesaria para la caracterización de la población, la historia ocupacional, el hábito de consumo de tabaco, la historia clínica personal y la familiar relacionada con la presencia de cáncer. De igual forma se estimó el índice de masa corporal. Finalmente se recolectó la información sobre el consumo de edulcorantes artificiales, el tiempo de uso y el tipo y marca del edulcorante. Esta información permitió clasificar a los pacientes en 3 categorías: a) no consumidores de edulcorantes artificiales, b) consumidores a corto plazo -entre 1 a 9 años- y c) consumidores a largo plazo - ≥ 10 años. Los edulcorantes disponibles en el mercado fueron clasificados en dos grupos a) sacarina/ciclamato y b) aspartame/acesulfame K.

Tabla 3. Caracterización de la población del estudio

Características poblacionales	Casos (%)	Controles (%)
Edad (años)		
> 50	10	15
50 - 55	13	14
56 - 65	30	31
66 - 70	17	15
71 - 75	15	14
> 75	15	11
Género		
Masculino	79	67

Femenino	21	33
IMC (Índice de masa corporal)		
< 24,9	31	38
25 - 29,9	48	42
≥ 30	21	20
Hábito de fumar		
Si	17	38
No	83	62

Adaptada de: Andreatta *et al*, (2008) (1)

Se realizó inicialmente el análisis estadístico de los datos crudos, para determinar la asociación entre el consumo de edulcorantes artificiales y el riesgo de presentar tumores del tracto urinario, se hizo un análisis de regresión logística multivariada y se estimó el OR estratificado de Mantel-Haenszel con un intervalo de confianza del 95%. Se tuvieron en cuenta las variables de confusión definidas previamente a la estimación del OR.

El uso de la combinación sacarina/ciclamato fue del 78% en los casos y del 82% en los controles, de la población que contestó afirmativamente sobre el uso de edulcorantes artificiales. El consumo de mate fue del 77 y 78% respectivamente en la misma población. Los resultados finales del estudio se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados finales del estudio

Años de consumo	Casos (n)	Controles (n)	OR*	IC 95%
0	146	310	1,0	
1 – 9	21	55	1,61	0,61 - 2,00
≥ 10	30	32	2,18	1,22 - 3,89

* OR ajustado por edad, género, IMC (índice de masa corporal), clase social y años de uso de tabaco

Adaptada de: Andreatta *et al*, (2008) (1)

La información del estudio muestra que la mayoría de casos de la enfermedad se presentan en hombres, fumadores, mayores de 56 años, lo cual concuerda con lo reportado por la IARC (1). Además los casos presentaron sobrepeso lo que puede conllevar al consumo de edulcorantes artificiales para reemplazar la sacarosa en la ingesta de mate. El análisis estratificado mostró una asociación estadísticamente significativa entre los años de ingesta del aditivo y la presentación de cáncer ($p < 0,02$), con respecto a fumadores ($p < 0,0001$), para género ($p < 0,0001$), Índice de Masa Corporal (IMC) ($p < 0,01$) y clase social ($p < 0,0001$). No se encontró asociación entre el consumo de mate solo y la enfermedad ($p = 0.80$).

Como limitante en este estudio, la asociación solo fue establecida entre los edulcorantes usados en infusiones calientes como el mate.

Los datos de este estudio concuerdan con otros similares, en que es difícil establecer la asociación entre el uso de edulcorantes artificiales y el desarrollo de cáncer de vejiga debido a que es casi imposible encontrar un grupo control que no haya estado previamente expuesto, aunque sea de manera accidental o involuntaria a los edulcorantes; sin embargo, los resultados del estudio pueden ayudar a la propuesta de políticas de salud pública teniendo en cuenta la evidencia proporcionada por estudios epidemiológicos y la información obtenida relacionada con el aumento del riesgo a mayor tiempo de consumo, información valiosa para la evaluación de riesgos asociados al consumo de estos aditivos.

DISCUSIÓN

Generalidades

El ciclamato de sodio es un edulcorante artificial utilizado como aditivo en alimentos debido a su poder endulzante, es uno de los endulzantes más populares y de mayor consumo. No se considera un nutriente, su función es reemplazar la sacarosa y conferir el sabor dulce deseado en los alimentos (8). Se usa en alimentos procesados o productos terminados en los que reemplaza a la sacarosa. Por sus características fisicoquímicas se puede utilizar en forma de tabletas o líquida como endulzante de mesa. También tiene gran uso en bebidas carbonatadas tipo como gaseosa (2).

Zygler *et al* (2011) detectó el uso de ciclamato en preparaciones de condimentos por ejemplo marinadas para pescados, uso para el cual no está regulado (9).

Un avance significativo en la década del 50 referente a los edulcorantes artificiales fue la entrada del ciclamato debido a que esta molécula presenta un sabor de mayor aceptación que la sacarina, además de permitir alcanzar un mejor mezclado en los productos cuando está solo o acompañado de sacarina, mezcla que se vendió como 'Sweet'n'Low' en los Estados Unidos (2).

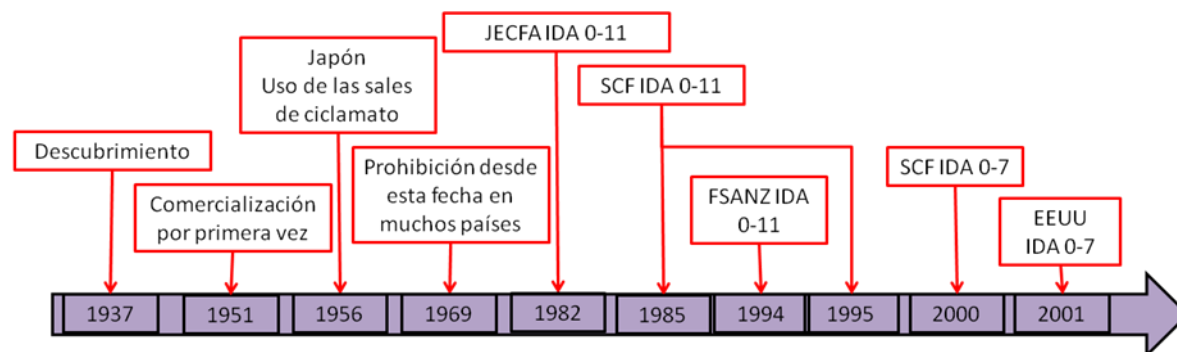
Se describen dos grupos de edulcorantes artificiales, los de primera generación que comprenden sacarina, ciclamato y aspartame, y los de segunda generación que incluyen a alitame y a otros edulcorantes como acesulfame K, sucralosa y neotame (2).

Ni *et al* (2009) clasifica desde el punto de vista de la estructura química, los edulcorantes artificiales en 3 grupos: a) sulfanilamidas, b) dipéptidos y c) derivados de la sacarosa. A estos grupos pertenecen los edulcorantes más utilizados como el acesulfame K, el ciclamato de sodio y calcio, la sacarina sódica, el aspartame, la taumatina, la neohesperidina y la sucralosa (8).

Histórico (línea del tiempo)

Las sales de sodio y calcio fueron usadas en Japón desde 1956 hasta 1969 cuando fueron prohibidas debido a que se le señaló como carcinógeno potente. Actualmente está permitido en China, donde es ampliamente utilizado (8), Taiwan, Indonesia, Australia, Nueva Zelanda y la Unión Europea (4).

Figura 3. Línea del tiempo, notificaciones asociadas al ciclamato.



El *Codex Alimentarius* – ALINORM 08/31/12, en la 31ava sesión de Mayo de 2008, realizó la revisión de algunos aspectos de edulcorantes sintéticos. El Comité anotó que la información de Estados Unidos y Malasia sobre ciclamatos, alitame y neotame y en la Comunidad europea y Noruega sobre ciclamatos y alitame indica que no fueron aprobados por estos países (10).

En el 2008 en la 47 sesión, JECFA requirió una evaluación del impacto de la exposición por la dieta a ciclamatos debido a los diferentes niveles máximos de uso de estos aditivos en los alimentos. Hay disposiciones de la GSFA para el uso de ciclamatos en un rango amplio de alimentos de diversas categorías, no hay estas disposiciones para la categoría 14.1.4 que incluye alimentos como bebidas saborizadas (aguas), con indicaciones para deportistas, energizantes o con electrolitos, bebidas carbonatadas y no carbonatadas, productos concentrados a base de frutas y vegetales, jugos, café, té y otras bebidas a base de extractos hierbas, también para alimentos incluidos en las categorías 14.1.1. y 14.1.2 que comprende jugos de frutas y vegetales. Para los alimentos de la categoría 14.1.4 los niveles permitidos han sido: 250, 500, 750 y 1000 mg/kg (11).

Los ciclamatos fueron evaluados en la 11, 14, 21, 24 y 26ava reuniones de Comité del *Codex alimentarius* (Anexo 1, referencias 14, 22, 44, 53 and 59) (10). En esta última reunión se estableció un valor de IDA de 0-11 mg/kg/pc, basado en el efecto de atrofia testicular inducido por el metabolito ciclohexilamina en ratas, con un NOAEL de 100 mg/kgPC/día. La ciclohexilamina se puede formar en ciertos individuos a partir de la acción de la flora intestinal sobre el ciclamato no absorbido.

En la evaluación de la exposición dietaria, el Comité del Codex analizó un estudio de Australia sobre el impacto de varios niveles máximos de ciclamato usados en bebidas de la categoría 14.1.4 sobre la exposición en la dieta total. Se tuvo en cuenta que en varios países está permitido el uso de ciclamato en niveles cercanos o en el límite máximo, especialmente en las bebidas contempladas en el grupo mencionado, sin embargo, debido a su bajo poder edulcorante, algunas veces es necesaria su combinación con otros edulcorantes de mayor poder, por lo cual disminuye la exposición.

Weihrauch y Dielh (2004) (2), reportaron que en 1970 la Food and Drug Administration (FDA) prohibió el comercio/uso de todos los productos alimentarios y frutas que tuvieran ciclamato como endulzante en su formulación en Estados Unidos, debido a la sospecha de inducir cáncer en animales de experimentación. En los demás países el ciclamato es todavía utilizado, especialmente en combinación con otros edulcorantes(2).

Otros estudios toxicológicos realizados hasta el momento para el ácido ciclámico y sus sales de sodio y calcio, corresponden principalmente a los exigidos por la FDA como requisito para su aprobación como aditivo alimentario. La evaluación realizada hasta el momento sobre los posibles efectos tóxicos agudos y crónicos, han sido llevados a cabo principalmente en animales (12).

Límites Máximos de Residuos

Los límites máximos de ciclamato, para algunas categorías de alimentos definidos por el *Codex Alimentarius* – GSFA (11).

Tabla 5. Límites máximos para ciclamatos en alimentos – *Codex Alimentarius* según disposiciones GSFA

Categoría de alimentos	Límite máximo (mg/Kg)	N° de clasificación
Alimentos dietéticos (p. ej., los complementos alimenticios para usos dietéticos), excluidos los indicados en las categorías de alimentos 13.1 a 13.4 y 13.6	400	13.5
Alimentos dietéticos para usos médicos especiales (excluidos los productos de la categoría de alimentos 13.1)	400	13.3
Bebidas a base de agua aromatizadas, incluidas las bebidas para deportistas, bebidas energéticas o bebidas electrolíticas y bebidas con partículas añadidas	350	14.1.4
Bebidas alcohólicas aromatizadas (p. ej., cerveza, vino y	250	14.2.7

bebidas con licor tipo bebida gaseosa, bebidas refrescantes con bajo contenido de alcohol)		
Bebidas lácteas, aromatizadas y/o fermentadas (p. ej., leche con chocolate, cacao, ponche de huevo, yogur para beber, bebidas a base de suero)	250	01.1.2
Complementos alimenticios	1.250	13.6
Concentrados para néctares de frutas	400	14.1.3.3
Concentrados para néctares de hortalizas	400	14.1.3.4
Confituras, jaleas, mermeladas	1.000	04.1.2.5
Decoraciones (p. ej., para productos de pastelería fina), aderezos (que no sean de fruta) y salsas dulces	500	05.4
Dulces, incluidos los caramelos duros y blandos, los turrone, etc., distintos de los indicados en las categorías de alimentos 05.1, 05.3 y 05.4	500	05.2
Ensaladas (p. ej., la ensalada de macarrones, la ensalada de patatas (papas)) y productos para untar en emparedados, excluidos los productos para untar a base de cacao y nueces de las categorías de alimentos 04.2.2.5 y 05.1.3	500	12.7
Frutas en conserva, enlatadas o en frascos (pasteurizadas)	1.000	04.1.2.4
Goma de mascar	3.000	05.3
Hielos comestibles, incluidos los sorbetes	250	03.0
Mezclas de cacao (jarabes)	250	05.1.2
Néctares de frutas	400	14.1.3.1
Néctares de hortalizas	400	14.1.3.2
Otros azúcares y jarabes (p. ej., xilosa, jarabe de arce y aderezos de azúcar)	500	11.4
Postres a base de cereales y almidón (p. ej., pudines de arroz, pudines de mandioca)	250	06.5
Postres a base de fruta, incluidos los postres a base de agua con aromas de fruta	250	04.1.2.9
Postres a base de grasas, excluidos los postres lácteos de la categoría de alimentos 01.7	250	02.4
Postres a base de huevo (p. ej., flan)	250	10.4

Postres lácteos (como pudines, yogur aromatizado o con fruta)	250	01.7
Preparados a base de fruta, incluida la pulpa, los purés, los aderezos de fruta y la leche de coco	250	04.1.2.8
Preparados dietéticos para adelgazamiento y control del peso	400	13.4
Productos de cacao y chocolate	500	05.1.4
Productos de imitación y sucedáneos del chocolate	500	05.1.5
Productos de panadería fina (dulces, salados, aromatizados) y mezclas	1.600	07.2
Productos para untar a base de cacao, incluidos los rellenos a base de cacao	500	05.1.3
Productos para untar a base de fruta (p. ej., el “chutney”), excluidos los productos de la categoría de alimentos 04.1.2.5	2.000	04.1.2.6
Pulpas y preparados de hortalizas (incluidos hongos y setas, raíces y tubérculos, legumbres y leguminosas y áloe vera), algas marinas y nueces y semillas (como los postres y las salsas a base de hortalizas y hortalizas confitadas) distintos de los indicados en la categoría de alimentos 04.2.2.5	250	04.2.2.6
Salsas emulsionadas (p. ej., mayonesa, aderezos para ensaladas)	500	12.6.1

Adaptado de: FAO/WHO; FSANZ (11, 13, 14)

Se realizó una comparación de los niveles máximos permitidos en algunos de los países de mayor uso del ciclamato, esta comparación se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Permisos para uso de ciclamato en alimentos, según país.

Permisos para uso de ciclamato en alimentos	Nivel máximo permitido (mg/Kg)			
	Estados Unidos (11)	Reino Unido (11)	Australia y Nueva Zelanda (13, 15)	Canadá (11)
Bebidas sin alcohol				
Bebidas a base de agua aromatizadas sin gas de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Bebidas aromatizadas a base de agua			350	
Bebidas elaboradas no alcohólicas			400	

Jugo de frutas y hortalizas			400	
Leche y derivados lácteos, jugos de frutas de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Postres y productos similares				
A base de agua con sabor a postres de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Leche y preparaciones a base de derivados lácteos de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Postres a base de frutas y verduras de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Postres a base de huevo de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Postres a base de cereales de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Postres a base de grasas de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250	250		
Jalea	1.000	1.000	1600	
Confitería				
Productos de confitería sin azúcar	500			
Confitería a base de cacao o de frutos secos de bajo valor energético o sin adición de azúcares	500			
Confitería a base de almidón de bajo valor energético o sin adición de azúcares	500			
Cremas para untar a base de cacao, leche, frutos secos o grasas de bajo valor energético o sin adición de azúcares	500			
Goma de mascar sin azúcar	1500		20000	
Helados comestibles de bajo valor energético o sin adición de azúcares	250			
Fruta enlatada o embotellada de bajo valor energético o sin adición de azúcares	1000	1000	1350	
Mermeladas y jaleas de bajo valor energético	1000	1000	1000	
Preparaciones de frutas y vegetales	250	250		

preparados de bajo valor energético				
Productos de panadería fina para usos nutricionales especiales	1600	1600		
Salsas y aderezos (incluidos mayonesas y aderezos para ensaladas)			1000	
Alimentos consumidos en dietas de reducción de peso tal como lo refiere la Directiva 96/8/CE	400	400		
Alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales tal como se define en la Directiva 1992/21/EC	400	400		
Complementos alimenticios tal como se define en la Directiva 2002/46/CE suministrados en forma líquida	400	400		
Complementos alimenticios tal como se define en la Directiva 2002/46/CE suministrados en forma sólida	500	400		
Bebidas constituidas por una mezcla de una bebida sin alcohol y cerveza, sidra, bebidas alcohólica o vino	250	-		
Dulces para refrescar el aliento sin adición de azúcar	2500	-		
Suplementos alimenticios tal como se define en la Directiva 2002/46/CE, a base de vitaminas y/o elementos minerales suministrados en un jarabe de forma masticable	1250	-		
Edulcorante de mesa	Aprobado	Aprobado	No permitido	Aprobado

Adaptado de: FAO/WHO; FSANZ (11, 13, 14)

De la tabla anterior se observa que los valores de los límites máximos permitidos en alimentos se encuentran en Australia y Nueva Zelanda.

El valor más alto permitido es para dulces para refrescar el aliento sin adición de azúcar con un máximo de 2.500 mg/kg. Los valores menores permitidos corresponden en general a los diferentes tipos de bebidas clasificados de acuerdo al *Codex Alimentarius*, esto es de esperarse debido a que la ingesta de bebidas por la población es mayor que la de dulces para refrescar el aliento.

De otra parte es importante considerar los valores permitidos en las bebidas, debido a que a pesar de que son bajas, los niños que tienen menor peso que los adultos, pueden llegar a consumir altas cantidades del ciclamato. Esto ha sido valorado en los estudios de ingesta realizados en Australia y Nueva Zelanda, tal como se describe en el reporte, concluyendo que sólo este valor podría ser seguro para la población (3).

Ingesta Diaria Admisible (IDA)

En países de la Unión Europea, el uso del ciclamato en bebidas ha disminuido, debido a cambios regulatorios, que incluyeron la disminución del nivel máximo usado en bebidas de la categoría 14.1.4 de 400 a 250 mg/Kg, lo que conllevó a la reducción de la exposición. Así mismo se han generado cambios en los países de Oceanía, como es el caso de Australia, donde después del cambio del nivel máximo en bebidas de 1200 a 600 mg/Kg en 1999, se dio una posterior reducción a 350 mg/Kg en 2007 (3).

Los jugos de frutas y vegetales pertenecientes a la misma categoría de alimentos, de acorde con la clasificación del *Codex Alimentarius* presentaron una situación similar. De acuerdo a los niveles anteriores, en algunos subgrupos (niños de primaria), la IDA de 0 a 11 mg/Kg/pc se excedió para algunos percentiles con base a la distribución de la población. Este exceso de ingesta había sido reportado en estudios anteriores para población general llevados a cabo cuando se utilizaron los niveles mayores descritos del aditivo y también en un estudio en diabéticos o personas en tratamiento para el control de peso. En otros estudios no se encontró diferencia entre los grupos de consumidores ni se sobrepasaron los niveles de la IDA; en estos estudios siempre se contemplaron las bebidas de la categoría 14.1.4 (3)

En un estudio de ingesta realizado en Australia, se concluyó que para los 4 niveles máximos de uso de ciclamato estudiados (250, 500, 750 y 1000 mg/Kg) en bebidas de la categoría 14.1.4, se consideró que solo el nivel de 250 mg/Kg podría resultar en ingestas menores que la IDA, incluso se considera también el límite de 350 mg/Kg con el cual se obtenían resultados similares (3).

Renwick (2008) (16) describió la IDA para los edulcorantes artificiales de mayor uso actualmente, como acesulfame, aspartame, alitame, ciclamato, sacarina y sucralosa, en diferentes países de América (Estados Unidos, Canadá, Brasil), Europa (Finlandia, Reino Unido, Alemania, Dinamarca, España, los países bajos, Noruega, Dinamarca, Italia, Francia), Australia, Nueva Zelanda y Corea. Algunos de los valores definidos de IDA se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de IDA para ciclamato en diferentes países

Organismo/País	Valor de IDA (mg/Kg/pc)	Fecha	Referencia
----------------	-------------------------	-------	------------

JECFA	0-11	1982	(3)
Scientific Committee on Food (SCF)	0-11	1985	(17, 18)
	0-11	1995	
	0-7	2000	
Estados Unidos	0-7	2001	(14, 19)
Reino Unido			
FSANZ	0-11	1994	(14)

ESTUDIOS DE TOXICIDAD

Efectos reproductivos y en el desarrollo del feto

- *Efectos en humanos*

No hay datos disponibles

- *Efectos en animales*

No se observaron efectos adversos en la viabilidad fetal, el crecimiento o la morfología, como consecuencia de la exposición al consumo de ciclamato, estos datos fueron reportados en ratones, ratas, conejos, hámsteres, perros y *monos rhesus* expuestos durante el período del desarrollo prenatal (12, 20).

Otro estudio con crías de ratas tratadas alimentadas con 300 mg/L de ciclamato de sodio y de calcio en el agua de bebida durante la preñez tuvieron un aumento de la actividad motora (12, 20).

En el análisis de la toxicidad del ciclamato, Bopp *et al.* (1986) resume una serie de estudios sobre los efectos de estos compuestos en los testículos, la función reproductora y el desarrollo prenatal, algunas de ellas inéditas. Con respecto al sistema reproductivo masculino los efectos, llegaron a la conclusión de que la atrofia testicular observada en ratas tratadas con ciclamato se asoció con la exposición a concentraciones en la dieta de 50 a 10% (es decir, alrededor de 2,5-5,0 g/Kg/día), acompañadas de reducciones en el peso corporal y se hizo evidente que sólo después de la exposición a largo plazo y por lo tanto, que parecía ser un efecto secundario o indirecto de la exposición (12). Los autores también observaron que los efectos de los testículos estaban presentes sólo en las ratas (y no en ratones, perros o *monos rhesus*). Con respecto a los efectos sobre la función reproductiva, concluyeron que las dosis altas afectado negativamente la viabilidad y el crecimiento de las crías durante la lactancia, aunque las crías también podría haber comido alimento de sus madres, y que los ratones y los perros no son sensibles a dicha exposición. Con respecto a la

toxicidad para el desarrollo, señalaron que numerosas investigaciones en ratones, ratas y conejos y en perros y *monos rhesus* no han mostrado ningún efecto reproducible de ciclamato en la viabilidad embrionaria o en la frecuencia de malformaciones después de la exposición durante la organogénesis (12, 20).

El ciclamato no afectó el desarrollo de embriones de rata expuestas durante los días 9,5 y 11,5 de la gestación a concentraciones de hasta 810 µg/mL (Cicurel y Schmid, 1988). En otro estudio con embriones de ratones expuestos a ciclamato de sodio durante 26 h comenzando en el día 8,5, del anterior trabajo no se observaron efectos teratógenos tras la exposición con este producto (12).

Los efectos del ciclamato de sodio en el desarrollo de embriones de rana se determinaron en un estudio, en donde se evaluó la concentración letal media, la concentración que inducía malformaciones en el 50% de los embriones y el índice de supervivencia teratogénico. Estos resultados sugieren que el ciclamato de sodio tiene un bajo potencial de embriotoxicidad selectiva (12).

Efectos carcinogénicos

En el artículo de revisión de Weihrauch y Diehl (2004) (2), extraído de PubMed sin restricción de tiempo y publicado en idioma inglés, se describieron los posibles efectos cancerígenos de los edulcorantes artificiales, utilizados solos o en mezclas, práctica común en la industria de alimentos por el sinergismo en el poder edulcorante y la disminución de otros efectos adversos sobre el sabor, especialmente el sabor residual amargo por la sacarina, aditivo para el cual se han publicado más de 50 estudios en ratas, para observar los efectos en una o más de una generación.

Los estudios epidemiológicos realizados en consumidores han evaluado los efectos debidos al “consumo de edulcorantes sintéticos”, más que al de una molécula individual, debido a la tendencia de la industria de utilizar mezclas de estas sustancias y a que el consumidor relata el consumo genérico de edulcorantes y no de uno de ellos en particular. Los estudios más relevantes han sido los de casos y controles y fueron publicados en años anteriores a 2000, época en la que se registra mayor cantidad de estudios publicados. Weihrauch y Diehl (2004) resume estos estudios, en la tabla 8.

Tabla 8. Estudios epidemiológicos previos al año 2000.

Tipo de edulcorante	Tipo de estudio población y muestra	Resultados del estudio	Fecha del estudio y Referencia
Edulcorantes en general	350 pacientes con cáncer de vejiga	No se encontró aumento significativo del riesgo para cáncer de vejiga por el uso de edulcorantes artificiales	1965 a 1986 (2)

	<p>622 casos prevalentes con cáncer de vejiga y 219 incidentes, con controles hospitalarios apareados por edad y sexo</p> <p>Consumo de edulcorante mayor a un año en los 5 años anteriores al diagnóstico</p>	<p>En cáncer de vejiga se encontró el siguiente RR:</p> <p>Hombres no fumadores: RR 2,2 - IC95% [1,3-3,8]</p> <p>Mujeres no fumadoras: RR 1,6 - IC95% [0,8-3,2]</p> <p>En fumadores no se encontró aumento del RR</p>	<p>Reino Unido (2)</p>
	<p>1860 pacientes con cáncer de vejiga y 3934 controles</p> <p>Se categorizaron los consumidores en dos grupos:</p> <p>Bajo: consumo menor a 1680 mg/día</p> <p>Pesados: Mayor a 1680 mg/día</p>	<p>En cáncer de vejiga se encontró el siguiente RR</p> <p>Consumidores pesados (31 pacientes y 78 controles) RR 1,3 - IC95% [0,9-2,1]</p> <p>Consumo de café alto (> 50 tazas/semana) RR 1,4 - IC95% [1,1-1,7]</p> <p>Relacionado con el consumo de edulcorantes artificiales</p> <p>Historia de una o dos infecciones del tracto urinario RR 1,3 - IC95% [1,1-1,7]</p> <p>Se realizó estudio histológico mostró que el uso de edulcorantes artificiales se asoció en mayor grado con tumores pobremente diferenciados.</p>	<p>1994 (21)</p> <p>Se tuvo en cuenta otros factores como fumar, infecciones del tracto urinario, consumo de café, historia previa de cistolitiasis y predisposición genética para el riesgo de inducir cáncer de vejiga.</p>
<p>Sacarina, aspartame y edulcorantes en general, no se describe específicamente el ciclamato</p>	<p>Casos y controles entre 1991 y 2004 en Italia.</p> <p>Casos: 598 pacientes con incidencia de cáncer de la cavidad oral y faringe, esófago, colon, recto, laringe, mama, ovario,</p>	<p>Sacarina: OR 0,83 IC95% (0,30–2,29) - Ca de cavidad oral y faringe.</p> <p>OR 1,58 IC95% (0,59–4,25) – Ca de esófago.</p> <p>OR 0,95 IC95% (0,67–1,35) – Ca de colon.</p> <p>OR 0,93 IC95% (</p>	<p>2007 (22)</p>

	<p>próstata y riñón, confirmados por estudio histológico. Controles: 7028 pacientes admitidos en el mismo hospital por trastornos no neoplásicos o agudos</p>	<p>0,60–1,45) – Ca rectal. OR 1,55 IC95% (0,76–3,16) – Ca de laringe. OR 1,01 IC95% (0,77–1,33) – Ca de mama. OR 0,46 IC95% (0,29–0,74) – Ca de ovario. OR 0,91 IC95% (0,59–1,40) – Ca de próstata. OR 0,79 IC95% (0,49–1,28) – Ca de riñón. Los valores de OR para otros edulcorantes principalmente aspartame fueron menores a los de sacarina a excepción de Ca de laringe, ovario, próstata y riñón con valores ligeramente superiores. Se encontró una tendencia inversa significativa para Ca de mama, ovario y tendencia directa para Ca de laringe. Sin embargo, se concluye que no hay asociación entre el consumo de sacarina, aspartame y otros edulcorantes y el riesgo de presentar neoplasmas comunes severos.</p>	
--	---	--	--

Weihrauch y Diehl (2004) describen que los resultados de los estudios epidemiológicos no mostraron asociación entre cáncer de vejiga y la exposición a sacarina y ciclamato de sodio en humanos, efecto que se reportó previamente en estudios en ratas (2).

De acuerdo a las publicaciones realizadas hasta el momento y consultadas, el riesgo de inducir cáncer es despreciable para las moléculas utilizadas como edulcorantes sintéticos (2). Otros estudios realizados con anterioridad al de Weihrauch y Diehl (2004) sobre riesgo de cáncer de vejiga, reportados en el informe de la IARC de 1999 (12), se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Estudios epidemiológicos relacionados con cáncer de vejiga.

Riesgo de cáncer de vejiga	Tipo de estudio	País
Se evaluó consumo de ciclamato en bebedores de café y bebedores de té por separado. Entre los bebedores de café (122 casos y controles 349), nueve pacientes presentaban cáncer de vejiga y 22 controles reportaron el uso del ciclamato, el OR fue de 1,2 (95% [IC]: 0,5 a 2,6). Entre los bebedores de té (98 casos y 281 controles), ocho pacientes y 20 controles reportaron el consumo de ciclamato, OR de 1,2 (IC del 95%, 0,5-2,7).	Casos y controles	Estados Unidos
130 de los 519 pacientes (25%) y 135 de los 519 controles (26%) habían consumido ciclamato; OR de 1,0 (IC del 95%, 0.7-1.3). El riesgo no fue diferente entre los varones (OR, 1,1, IC 95%, 0,8-1,6) y mujeres (OR, 0,7, IC 95%, 0,5-1,2). Los resultados no cambiaron cuando la razón de momios se ajustaron en un análisis de multivarianza de posibles factores de confusión (tabaco, ocupación, edad, raza, sexo, diabetes mellitus, estado civil, la educación, la dieta con sobrepeso y la memoria) o cuando los OR se estimaron de forma simultánea para los diferentes tipos de edulcorantes artificiales.	Casos y controles	No reporta
El 11% de los sujetos declararon haber consumido sólo el ciclamato. No se presentaron indicios de riesgo elevado. El OR fue de 0,72 (IC 95%: 0.3 a 2.0) para hombres y de 1,3 (IC del 95%, desde 0.22 hasta 8.3) para mujeres.	Casos y controles	Dinamarca
El OR fue de 1,1 (IC del 95%, 0.60-2.0) para los hombres y 0.9 (95% IC, 0,6 a 1,4) para las mujeres, se reportaron cuando "el consumo total de por vida" fue incluido en un modelo de regresión continua después del ajuste para el consumo de cigarrillos de por vida y antecedentes de diabetes, sin tener en cuenta el consumo de otros edulcorantes artificiales.	Casos y controles	Canada

Adaptado de: IARC,1999 (12)

De acuerdo con los resultados de los estudios que se resumen en la monografía de la IARC de 1980, los cuales fueron realizados fechas anteriores a las contempladas en esta revisión (20), se describe que el consumo de ciclamato de sodio no presenta riesgo de cáncer de vejiga (12). Los resultados se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Estudios epidemiológicos relacionados con no riesgo de cáncer de vejiga

Riesgo de cáncer	Tipo de estudio	País
Dos estudios mostraron que existe un mayor riesgo entre subgrupos, reportan que los riesgos relativos entre las mujeres de EE.UU está asociado con el consumo de bebidas dietéticas y	Casos y controles	Japón

de los sustitutos del azúcar (para los no fumadores).		
Los estudios de Jensen, O. M. & Kamby, C. en 1982 y Moller-Jensen, et al., 1983, en Dinamarca, la investigación de de Piper et al., 1986 en Estados Unidos y el estudios de casos y controles de Silverman en Canadá, reportan resultados negativos	Casos y controles	Estados Unidos, Dinamarca

Adaptado de: IARC,1999 (12)

De igual forma se encontró en la literatura, estudios en los cuales se relaciona el uso de ciclamato. El estudio de Simón *et al.* (1975), en el cual se evaluó el uso del ciclamato en dos grupos de pacientes que consumían café y té. Entre los bebedores de café (122 casos y 349 controles), nueve pacientes con cáncer de vejiga y 22 controles reportaron el uso del ciclamato. Entre los bebedores de té (98 casos y 281 controles), 8 pacientes y 20 controles reportaron el uso del ciclamato. Los grupos de bebedores de té y los bebedores de café eran mutuamente excluyentes (12). Por su parte en la investigación de Kessler y Clark (1978), referenciado por la IARC, 130 de 519 pacientes (25%) y 135 de 519 controles (26%) indicaron haber usado alguna vez el ciclamato (12).

En un estudio de Dinamarca, la incidencia de cáncer de vejiga a la edad de 20-34 años (personas nacidas entre 1941-1945) época en la que el uso de la sacarina fue alto en este país, se comparó con la de los nacidos diez años antes (entre 1931-1940), reportando que el riesgo para los hombres fue de 1,0 (0,7 a 1,6) y para las mujeres, 0,3 (0,1-1,0). En este mismo país se realizaron otros dos estudios basados en una población control de casos de cáncer de vejiga encontrándose que el riesgo relativo para las personas de los dos sexos combinados fue de 0,78. (12)

En EE.UU se realizó una investigación con 1.862 pacientes hospitalizados por cáncer y de 10.874 pacientes control, encontrándose que la mayor proporción de usuarios de edulcorantes artificiales fueron las mujeres y aquellos pacientes que presentaron cáncer de estómago. Debido a la poca información disponible sobre el cáncer del tracto urinario no se evidenció asociación entre el uso de edulcorantes artificiales y la presentación de cáncer (12)

Por otro lado se han realizado estudios de experimentación en animales, en los cuales se mencionan los efectos carcinogénicos de los ciclamatos (tabla 11)

Tabla 11. Estudios de experimentación en animales

Fecha de Revisión	Hallazgos
-------------------	-----------

	Estudios en animales de experimentación	Animal/ vía de administración
1980	Dos experimentos en ratones (uno de los cuales fue un estudio multigeneracional) y tres experimentos en ratas: los tumores de vejiga tanto benignos como malignos presentes en las ratas no fueron estadísticamente superiores a los que presentaron los controles en un experimento único; sin embargo, se observó mayor incidencia de linfosarcomas en las hembras.	Ratones y ratas/oral
	La exposición por esta vía el aumentó la incidencia de carcinomas de vejiga.	Ratones /implantación en vejiga ciclamato de sodio
	No se encontraron tumores en el sitio de la inyección.	Ratas/ inyección subcutánea de ciclamato de sodio
	Ciclamato de calcio ha sido probado por la administración oral en una de dos generaciones, sin diferencia en la incidencia de tumores entre los animales tratados y los controles.	Ratones y ratas/oral
	Los tumores se producen en el sitio de la inyección.	Ratas/inyección subcutánea de ciclamato de calcio
	Las ratas fueron alimentadas con ciclamato de sodio después de recibir una única implantación en la vejiga de una dosis baja de N-nitroso-N-metilurea. Se observaron neoplasias en las células transicionales de la vejiga . No se observaron tumores en animales que recibieron Nnitroso-N-metilurea unicamente.	Ratas/durante la alimentación
	Ciclohexilamina, un producto de biotransformación intestinal de los ciclamatos, el cual se evaluó tras la administración oral en dos experimentos en ratones (uno de los cuales fue un estudio multigeneracional) y cuatro experimentos realizados en ratas. No hubo diferencias en la incidencia de tumores entre los animales tratados y los controles	Ratones y ratas/oral
	Combinación de ciclamato sódico con sacarina de sodio en una proporción de 10:1 probado por administración oral en un experiemnto de multigeneración en ratones y en ratas en dos generaciones: en el estudio en ratas, se indujo carcinomas en las celulas de transición de la vejiga en los machos que recibieron la dosis más alta; en el otro estudio en ratas y ratones, no hubo diferencia en la incidencia de tumores entre los animales tratados y los controles.	Ratas y ratones/administración oral
Según IARC 1980, el número limitado de estudios de mutagénesis no evidencian que el ciclamato causa mutaciones, el ciclamato y la ciclohexilamina causan daño cromosómico; sin embargo, no hay evidencia de que los ciclamatos y ciclohexilamina son teratogénicos.		
1987	Estudios asociados con riesgo de cáncer	Estudio

	Dos estudios de casos y controles mostraron que existe un mayor riesgo entre subgrupos. uno de los anteriores realizado simultáneamente en Japón, Reino Unido y EE.UU., reporta que los riesgos relativos entre las mujeres de EE.UU está asociado con el consumo de bebidas dietéticas y de los sustitutos del azúcar (para los no fumadores).	Morrison, AS. & Buring, J.E. (1980)
	Los estudios de Jensen, O. M. & Kamby, C. en 1982 y Moller-Jensen, et al., 1983, en Dinamarca, la investigación de de Piper et al., 1986 en Estados Unidos y el estudios de casos y controles de Silverman en Canadá, reportan resultados negativos	(Jensen, O. M. & Kamby, C. 1982), (Moller-Jensen, O., et al., 1983), (Piper et al 1986) (Silverman, D.T., et al 1983)
	Estudios asociados con riesgo de cáncer de vejiga	Estudio
	Se evaluó consumo de ciclamato en bebedores de café y bebedores de té por separado. Entre los bebedores de café (122 casos y controles 349), nueve pacientes presentaban cáncer de vejiga y 22 controles reportaron el uso del ciclamato, el OR fue de 1,2 (95% [IC]: 0,5 a 2,6). Entre los bebedores de té (98 casos y 281 controles), ocho pacientes y 20 controles reportaron el consumo de ciclamato, OR de 1,2 (IC del 95%, 0,5-2,7).	Simón et al., 1975
1999	130 de los 519 pacientes (25%) y 135 de los 519 controles (26%) habían consumido ciclamato; OR de 1,0 (IC del 95%, 0,7-1,3). El riesgo no fue diferente entre los varones (OR, 1,1, IC 95%, 0,8-1,6) y mujeres (OR, 0,7, IC 95%, 0,5-1,2). Los resultados no cambiaron cuando la razón de momios se ajustaron en un análisis de multivarianza de posibles factores de confusión (tabaco, ocupación, edad, raza, sexo, diabetes mellitus, estado civil, la educación, la dieta con sobrepeso y la memoria) o cuando los OR se estimaron de forma simultánea para los diferentes tipos de edulcorantes artificiales .	Zessler & Clark, 1978
	El 11% de los sujetos declararon haber consumido sólo el ciclamato. No se presentaron indicios de riesgos elevado. El OR fue de 0,72 (IC 95%: 0.3 a 2.0) para hombres y de 1,3 (IC del 95%, desde 0.22 hasta 8.3) para mujeres.	Moller Jensen et al., 1983
	El OR fue de 1,1 (IC del 95%, 0.60-2.0) para los hombres y 0.9 (95% IC, 0,6 a 1,4) para las mujeres, se reportaron cuando "el consumo total de por vida" fue incluido en un modelo de regresión continua después del ajuste para el consumo de cigarrillos de por vida y antecedentes de diabetes, sin tener en cuenta el consumo de otros edulcorantes artificiales.	Risch et al., 1988

Adaptado de: IARC (6, 12, 20, 23)

En conclusión, se cuenta con diversos estudios en humanos, especialmente de casos y controles relacionados con los efectos a largo plazo asociados al uso del ciclamato de sodio y calcio como edulcorante, donde la evidencia no es suficiente para demostrar su carcinogenicidad (2). Así mismo, los estudios realizados en animales de experimentación tampoco muestran evidencia suficiente para indicar este tipo de efectos.

Efectos en el sistema génito - urinario

La DL₅₀ oral de ciclamato de sodio en ratones y ratas es de 10-12 g / Kg/pc. La DL₅₀ oral en hámsteres machos y hembras, basado en la administración oral a través de agua de bebida durante ocho días y calculando la mortalidad hasta el día 16 fue de 9,8 y 12 g/Kg, respectivamente (20, 24).

Un estudio reportó producción de atrofia testicular en ratas, pero no en ratones, asociado a la ciclohexilamina, en dosis de 400 mg/Kg por día durante 13 semanas; donde la toxicidad testicular se debió a la ciclohexilamina y no a la formación de metabolitos hidroxilado. (20, 24).

Estudios *in vitro* muestran que una concentración de 12 y 24 mmol/L de ciclamato de sodio, en células de vejigas de ratas hembras, produjo hiperplasia pronunciada de células epiteliales, lo cual fue confirmado por las observaciones histológicas. El ciclamato de sodio solo o después de la exposición a la N-metil-N-nitrosourea induce focos de proliferación celular en el epitelio vesical (20, 24).

Conclusión

No es fácil establecer una relación causalidad por la exposición de la población a niveles bajos de ciclamato en alimentos procesados, debido al tiempo prolongado de exposición requerida. Aunque se realizan ensayos en animales de experimentación para evaluar la carcinogenicidad, genotoxicidad, mutagenicidad, alteraciones en el desarrollo, entre los principales efectos a largo plazo, se debe considerar que aunque esta sustancia puede jugar un papel importante en el desarrollo de estas enfermedades, no es el único factor a tener en cuenta.

Bibliografía

1. Andreatta M, Munoz S, Lantieri M, Eynard A, Navarro A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Preven Med.* 2008;47(1):136-9.
2. Weihrauch M, Diehl V. Artificial sweeteners—do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol.* 2004;15(10):1460.

3. FAO/WHO. WHO technical report series 956 evaluation of certain food additives. Seventy-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_956_eng.pdf. Consultado mayo 2011
4. Horie M, Ishikawa F, Oishi M, Shindo T, Yasui A, Ito K. Rapid determination of cyclamate in foods by solid-phase extraction and capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2007;1154(1-2):423-8.
5. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov>. Consultado mayo 2011.
6. IARC. World Cancer Report, Edited by Peter Boyle and Bernard Levin. International Agency for Research on Cancer. Lyon. Pp 120-179. 2008.
7. Egger M, Smith G, Altman D. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. Second Edition. London. UK. BMJ Publishing Group. 2001.
8. Ni Y, Xiao W, Kokot S. A differential kinetic spectrophotometric method for determination of three sulphaniamide artificial sweeteners with the aid of chemometrics. *Food Chem*. 2009;113(4):1339-45.
9. Zyglis A, Wasik A, Kot-Wasik A, Namieńnik J. Determination of nine high-intensity sweeteners in various foods by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Anal Bioanal Chem*. 2011;400(7):1-14.
10. CODEX. ALINORM 08/31/12 31st Session Report of the fortieth session of the CODEX committee on food additives Beijing, China 21-25 April 2008
11. WHO/FAO. Disposiciones de la GSFA para Ciclamatos. Disponible en: <http://www.codexalimentarius.net/gsaonline/groups/details.html?id=71>. Consulta agosto 2011.
12. IARC. International Agency for Research on Cancer. Cyclamates monograph, 1999. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol73/73-07.html>. Consulta agosto 2011.
13. FSANZ. Food Standards Australia New Zealand. Schedule 1 Permitted uses of food additives by food type. Disponible en: http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/Standard_1_3_1_Additives_Part_2_v121.pdf. Consulta agosto 2011.
14. FSANZ. Food Standards Australia New Zealand. Review of cyclamate permissions, 2007. Disponible en: <http://www.biosecurity.govt.nz/files/biosec/policy-laws/intl/sps/transparency/notifications/nz1372-ft.pdf>. Consulta agosto 2011
15. McPherson M. Australian Beverages. Proposal P287 Review of Cyclamate Permissions. Submission to Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). 2004
16. Renwick A. The use of a sweetener substitution method to predict dietary exposures for the intense sweetener rebaudioside A. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):S61-S9.
17. EC. European Commission. Revised opinion on cyclamic acid and its sodium and calcium salts, 2000. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out53_en.pdf. Consulta agosto 2011.
18. EC. European Commission. Scientific Committee for Food of the European Commission. Opinion on Cyclamic Acid and its Salts, 1995. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_38.pdf. Consulta agosto 2011.
19. O'Donnell K. Carbohydrate and intense sweeteners. In: Ashurst, editor. Chemistry and technology of soft drinks and fruit juices. Oxford, U.K: Blackwell Publishing Ltd. p68-89. 2005.
20. IARC. International Agency for Research on Cancer. Cyclamates monograph. 195-222, 1980. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol22/cyclamates.html>. Consulta agosto 2011.
21. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, Hoover RN. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiol*. 1994;5(2):218-25.
22. Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Giacosa A, Dal Maso L, La Vecchia C. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol*. 2007;18(1):40.
23. IARC. IARC Summary & Evaluation, Volume 50, 1990. Disponible en: <http://inchemsearch.ccohs.ca/inchem/jsp/search/search.jsp?serverSpec=charlie.ccohs.ca%3A9920&inchemcasreq=0&SubColl=IARC&QueryText=ampicillin>. Consulta agosto 2011.
24. CODEX. CAC/GL-03. Orientaciones para una evaluación sencilla de ingesta de aditivos alimentarios. 1989.

25. FAO/WHO. Joint FAO/WHO Expert committee on food additives. Sixty-third meeting. Geneva, 8-17 June 2004 . Disponible en: <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/en/Summary63final.pdf>. Consulta septiembre 2011
26. Mortensen A. Sweeteners permitted in the European Union: safety aspects. *Scand J Food Nutr.* 2006;50(3):104-16.
27. Leban I, Rudan-Tasic D, Lah N, Klofutar C. Structures of artificial sweeteners-cyclamic acid and sodium cyclamate with other cyclamates. *Acta Cryst B.* 2007;63(3):418-25.
28. Takayama S, Renwick A, Johansson S, Thorgeirsson U, Tsutsumi M, Dalgard D, Sieber S. Long-term toxicity and carcinogenicity study of cyclamate in nonhuman primates. *Toxicol Sci.* 2000;53(1):33.
29. Hashemi M, Habibi A, Jahanshahi N. Determination of cyclamate in artificial sweeteners and beverages using headspace single-drop microextraction and gas chromatography flame-ionisation detection. *Food Chem.* 2011;124:1258-63.
30. Jiang P, Cui M, Zhao B, Snyder L, Lumie M, Osman R, Max M, Margolskee R. Identification of the Cyclamate Interaction Site within the Transmembrane Domain of the Human Sweet Taste Receptor Subunit T1R3S *J Biol Chem.* 2005;240(40):34296–305.
31. Assadi-Porter FM, Tonelli M, Maillet E, Hallenga K, Benard O, Max M, Markley JL. Direct NMR detection of the binding of functional ligands to the human sweet receptor, a heterodimeric family 3 GPCR. *J Am Chem Soc.* 2008;130(23):7212-3.
32. Bergamo A, Da Silva J, De Jesus D. Simultaneous determination of aspartame, cyclamate, saccharin and acesulfame-K in soft drinks and tabletop sweetener formulations by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection. *Food Chem.* 2010;124(4):1714-7.
33. Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M. Sweeteners determination in table top formulations using FT-Raman spectrometry and chemometric analysis. *Anal Chim Acta.* 2004;521(2):149-55.
34. Llamas N, Di Nezio M, Palomeque M, Band B. Automated turbidimetric determination of cyclamate in low calorie soft drinks and sweeteners without pre-treatment. *Anal Chim Acta.* 2005;539(1-2):301-4.
35. Rocha F, Rodenas-Torralba E, Morales-Rubio A, Guardia M. A clean method for flow injection spectrophotometric determination of cyclamate in table sweeteners. *Anal Chim Acta.* 2005;547(2):204-8.
36. Zyglar A, Wasik A, Namiesnik J. Analytical methodologies for determination of artificial sweeteners in foodstuffs. *Trends Anal Chem.* 2009;28(9):1082-102.
37. Huang Z, Ma J, Chen B, Zhang Y, Yao S. Determination of cyclamate in foods by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chim Acta.* 2006;555(2):233-7.
38. Thompson CO, Craige V, Kemmery B. Micellar electrokinetic capillary chromatographic determination of artificial sweeteners in low-Joule soft drinks and other foods. *J Chromatogr A.* 1995;694(2):507-14.

ANEXO 1

CONTENIDO

1. ADITIVO. INDICACIÓN DE USO

El ciclamato es un aditivo alimentario, que funcionalmente se clasifica como edulcorante. JECFA incluye dos derivados del ciclamato la sal sódica y la de calcio identificados las dos con el número INS 952 (25). El ciclamato de sodio, es estable en calor y/o frío. La estabilidad y solubilidad en agua facilita su uso en los productos alimenticios y bebidas.

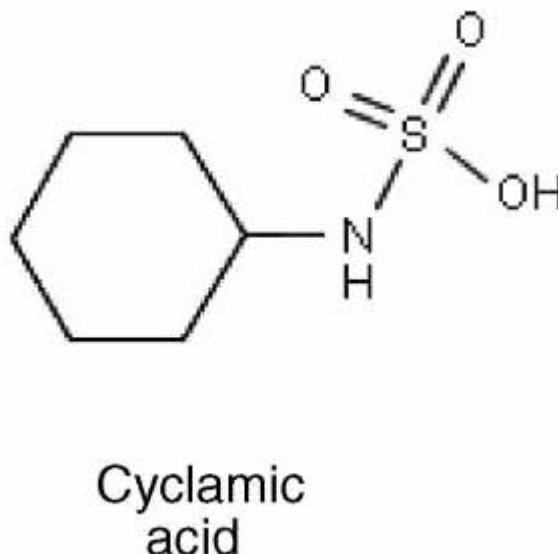
Debido a que el ciclamato tiene el poder endulzante más bajo de los edulcorantes, se usa en combinación con otros edulcorantes intensos, para producir un efecto sinérgico que intensifica su sabor (26)

2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Desde el punto de vista físico el ciclamato es un polvo blanco, cristalino, inodoro, de sabor dulce (aproximadamente 30 veces más dulce que el azúcar). Es muy soluble en agua, prácticamente insoluble en benceno, cloroformo, etanol y éter dietílico; el pH de una solución acuosa al 10% es de 5,5-7,5; el factor de conversión: $\text{mg/m}^3 = 8,23 \times \text{ppm}$ (12, 20, 24).

Desde el punto de vista químico la molécula es producida a partir de ciclohexilamina (obtenido por la reducción de la anilina) por sulfonación (IARC, 1979, 1980; 1987). Su nombre químico corresponde a ácido ciclohexilsulfámico, sal monosódica. El número CAS es 53170-91-5. La estructura química del ciclamato se muestra en la figura 1 (12, 20, 24).

Figura 1: Estructura química del ciclamato



Fuente: Mortensen, 2006 (26)

La fórmula química es $C_6H_{12}NO_3S.Na$, con un peso molecular de 201,2 (12, 20, 24). El ciclamato es producido a partir de ciclohexilamina (obtenida por la reducción de la anilina) por sulfonación (12, 20, 24).

3. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL PRODUCTO

El ciclamato fue descubierto casualmente por Sveda en 1937, y se comercializó por primera vez en 1951, cuando fue aprobado por la FDA (27, 28). El ciclamato está aprobado para uso en más de 55 países, incluyendo Canadá (solo para uso en mesa), Australia y la Unión Europea. El Comité de expertos en Aditivos Alimentarios de la OMS/FAO y el Comité Científico de la Unión Europea, quienes establecieron una IDA de 11 mg/kg de ciclamato para la alimentación humana.

En 1970, un estudio elaborado por Price *et al.* Al observar un aumento de incidencia de cáncer de vejiga en ratas tratadas con una mezcla de ciclamato de sodio y sacarina de sodio llevó a una prohibición sobre el uso del ciclamato como edulcorante artificial en países como Reino Unido y Estados Unidos (28). Luego de una serie de ensayos sobre el ciclamato, su toxicidad y carcinogenicidad, la IARC concluyó que no se pudo establecer que el ciclamato sea cancerígeno para animales de experimentación (28).

Tras las críticas de esta revisión y los datos de carcinogenicidad evaluados por el Comité de Evaluación del Cáncer del Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada de la FDA, y también por la Academia Nacional de Ciencias - Comité del

Consejo Nacional de Investigación (NAS-NRC); el Comité de la FAO-OMS Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y por el Comité Científico para los Alimentos de la Unión Europea (SCF) concluyó que el ciclamato no es carcinógeno (28). Hoy en día, el ciclamato está aprobado para su uso en más de 50 países en todo el mundo (29).

El consumo mundial de ciclamatos en 1995 se estimó en 15.000 toneladas, siendo para Europa occidental de 4.000 toneladas, el canadiense de 60 toneladas y en China de 4.400 toneladas (12, 20, 24).

4. MECANISMO DE ACCIÓN

La detección del sabor dulce es mediada por dos subunidades heterodiméricas de los receptores acoplados a proteína G (GPCR), T1R2 y T1R3 los cuales se expresan específicamente en las células receptoras del sabor (30).

Cada subunidad T1R contiene un dominio extracelular llamado VFTM (Venus FlyTrap Module) unido por un CRD (Dominio Rico en Cisteína) a siete TMD (Dominios Trans.Membrana). El receptor dulce interactúa con diversos ligandos sintéticos y naturales a través de sitios de enlace múltiples, ya mapeados en por lo menos 4 dominios del receptor (31).

In vitro, los heterodímeros T1R2 y T1R3 responden a un amplio espectro de sustancias químicas utilizadas como edulcorantes, entre ellos azúcares naturales como sacarosa, fructosa, glucosa, maltosa, aminoácidos con sabor dulce como D-triptofano, D-fenilalanina y D-serina, proteínas de sabor dulce como monellina, taumatina y brazeina, y edulcorantes artificiales como acesulfame K, aspartame, ciclamato, sacarina y sucralosa. In vivo estos heterodímeros cumplen la función principal del sabor dulce (30).

Jiang et al (2005), muestra que la activación del receptor por el ciclamato requiere la forma humana del heterodímero, denominado como hT1R3 la cual es responsable en gran parte por la respuesta a este edulcorante (30).

5. CINÉTICA

La absorción del ciclamato en el intestino es incompleta, una vez absorbido se excreta en la orina. Los seres humanos pueden convertir sólo una pequeña cantidad de ciclamato en ciclohexilamina por la acción de la microflora gastrointestinal; sin embargo, hay una amplia variación en la excreción urinaria diaria de ciclohexilamina (20).

Se identificaron dos metabolitos en la orina de los voluntarios que recibieron una dosis oral de ciclohexilamina: ciclohexanol y trans-ciclohexano-1, 2 - diol. No se encontró N-hydroxycyclohexylamine en la orina (20).

5.1 Estudios de cinética en animales de experimentación

Luego de la administración por vía oral de ciclamato a cobayos, ratas y conejos, se recuperó en heces el 30, 50 y 5% y en orina el 65, 40 y 95%, respectivamente, durante dos a tres días, los datos indican que el ciclamato es más fácilmente absorbido por los conejos, que por los cobayos y ratas (20).

En ratas gestantes a las cuales se les administró ciclamato de sodio, se observaron grandes cantidades de esta sustancia en tejidos fetales. En *monos rhesus*, el ciclamato atravesó la barrera placentaria (20).

Luego de la biotransformación microbiana y la absorción del ciclamato en el tracto gastrointestinal de todas las especies estudiadas, este se metaboliza en varios compuestos que son excretados en la orina (20).

En un estudio se administró ciclohexilamina por vía intraperitoneal y sonda a ratas y conejillos de Indias, el producto se excretó sin cambios, y sólo el 4-5% se metabolizó dentro de las 24 horas siguientes. En conejos, se metabolizó el 30%. En cobayos, conejos y ratas, la ciclohexilamina se metaboliza a ciclohexanona y luego en ciclohexanol. Una serie de productos hidroxilados de ciclohexilamina se han registrado en estas especies, que se excreta en parte como glucurónidos (20).

En los *monos rhesus* que recibieron una dosis de 200 mg/kg por vía oral de ciclamato, se halló que más del 99,5% fue excretado sin cambios, sin embargo se detectaron como principales metabolitos la ciclohexilamina, ciclohexanona y ciclohexanol (20).

5.2 Comparación de cinética entre humanos y roedores

Ciclamato administrado por vía oral parece ser fácilmente absorbido por conejos, pero con menos facilidad por cobayos, ratas y humanos. Todas estas especies convierten ciclamato a ciclohexilamina, a través de la acción de la microflora intestinal sobre el ciclamato no absorbido. El metabolismo de la ciclohexilamina a otros productos difiere un tanto en los seres humanos de otras especies, aunque la mayoría de ciclohexilamina es rápidamente excretada sin cambios en la orina. En ratas, se metaboliza principalmente por hidroxilación del anillo ciclohexano, en los seres humanos, es metabolizada por desaminación, y en cobayos y conejos, se metaboliza por hidroxilación del anillo y desaminación (20).

6. OTROS DATOS RELEVANTES

Se ha reportado, que el ciclamato y su metabolito la ciclohexilamina, pueden producir toxicidad testicular en ratas (12, 26); no obstante, en otros estudios no se observó que el ciclamato produzca toxicidad en ratones, ratas, conejos, hamsters, perros o *monus rhesus*, ni efectos teratogenicos en ensayos a corto plazo *in vitro* e *in vivo*; sin embargo, se presentó una reducción del crecimiento y la viabilidad de los embriones en

estas especies. Otras investigaciones señalan que en embriones de ratas expuestas a estas sustancias *in vitro* presentaron alteraciones del desarrollo morfológico.

El ciclamato no produjo aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica de voluntarios humanos, quienes consumieron (70mg/kg/día) (12). Tampoco fue genotóxico en roedores en estudios *in vivo*, pero presentó genotoxicidad en células de mamíferos *in vitro* (12). El ciclamato de sodio no indujo mutaciones letales dominantes o aberraciones cromosómicas en espermatogonias o espermatozoides de ratones tratados *in vivo*. Se indujo el intercambio de cromátides hermanas y aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos y en cultivos de células de hámster. Tampoco indujo aneuploidía o mutaciones letales ligada al sexo en *Drosophila* o aberraciones cromosómicas en plantas (12).

7. CICLOHEXILAMINA

Se han llevado a cabo estudio en ratas, ratones y *monos rhesus* expuestos a cyclohexilamina durante una parte y/o toda la gestación y en una generación en ratones y varias generaciones en ratas. Esta exposición incluye una única inyección intraperitoneal, en ratones; administración oral por varios días en ratones, ratas y monos durante la preñez y una administración prolongada en la dieta. Ningún tratamientos estuvo relacionado con malformaciones, pero se encontró varias evidencias de desarrollo de toxicidad ya que se redujo el crecimiento y la variabilidad de los fetos y de las crías después del parto (20).

Tabla 1. Estudio dosis respuesta durante el periodo de gestación en ratas

Espece	Dosis y día de exposición	Resultados
Embriones de ratas	Día 10,5 Dosis: 1,0 mmol/L ciclohexilamina	Reduce el crecimiento e incrementa la incidencias de malformaciones en los embriones
	Dosis: 0.3 mmol/L	No se evidenciaron efectos significativos

Adaptado de: IARC (12, 20)

La IARC, cita varios estudios de Bopp *et al.* (1986) en el cual se resumen varios trabajos en donde se evalúa los efectos de la ciclohexilamina sobre la función testicular, reproductiva y el desarrollo prenatal. En estos estudio se concluyó que dentro de los efectos en testículo se evidenció una reducción del peso del órgano y del conteo de espermatozoides, también se afectó la movilidad y la calidad espermática. Ninguno de los estudios realizados demostró efectos teratogénicos en mamíferos (12, 20).

La ciclohexilamina, es un producto de biotransformación intestinal del ciclamato, se han realizado pruebas de administración oral en dos experimentos en ratones, uno de los cuales fue un estudio multigeneracional, y otro fueron cuatro experimentos en ratas, de

estos estudios no se encontró diferencias en la incidencia de tumores entre los animales tratados y el control (20).

8. MÉTODOS DE DETECCIÓN

Tabla 2. Métodos de detección de ciclamato

Método	Resultados	Técnica	Referencia
Determinación de varios edulcorantes (aspartame, ciclamato, sacarina y acesulfame K) en gaseosas y edulcorantes de mesa.	Resultados para ciclamato: Gaseosa tipo cola: 232 ± 15 mg/L Gaseosa tipo naranja 725 ± 12 mg/L Gaseosa tipo guaraná 619 ± 30 mg/L Edulcorante de mesa en polvo: 23,0 ± 0,9 mg/g Edulcorante de mesa líquido: 93 ± 4 mg/g	Electroforesis capilar acoplada a detección por conductividad	(32)
Determinación de ciclamato de sodio en 5 marcas comerciales de edulcorantes de mesa	Los resultados oscilan entre 9,8 ± 0,3 y 67,9 ± 0,8 mg/g	Espectrometría Raman con transformada de Fourier	(33)
Determinación de nueve edulcorantes (alitame), en alimentos MUD: Dosis Máxima usada 200mg/2ml	Bebidas de Cola 50% MUD: 91.3 (5.3) 100% MUD:90.2 (3.6) 125% MUD:94.1 (3.2) Yoghurt: 50% MUD: 91.5 (1.6) 100% MUD:92.1 (3.0) 125% MUD:88.7 (4.0) Pescado Marinado 50% MUD: 96.3 (9.2) 100% MUD: 125% MUD: 99.3 (4.4) 103.9 (0.7)	HPLC/MS	(9)
Determinación de ciclamato en productos comerciales: edulcorantes de mesa, gaseosas y jugos de frutas	Ciclamato de sodio en: Edulcorantes de mesa: 107 ± 3 a 195 ± 4 mg/g Gaseosa: 732 ± 6 uM/L	Cromatografía de gases con detector de ionización de llama, headspace y microextracción de gota	(29)

Determinación de ciclamato en edulcorantes de mesa y gaseosas	Determinación de ciclamato en: Edulcorantes de mesa líquidos: Entre 6.31 ± 0.03 y 8.74 ± 0.24 %P/V Edulcorante de mesa sólido: 8.02 ± 0.49 %P/V Bebidas: entre 29.9 ± 0.08 y 100.0 ± 0.005 Jugo líquido: 0.461 ± 0.005 %P/V Jugo en polvo: 58.3 ± 0.15 % P/V	Turbidimetría con flujo de inyección	(34)
Determinación de acesulfame K, sacarina y ciclamato en gaseosas carbonatadas, jugos de frutas y derivados lácteos	Gaseosas tipo cola: 5,56 y 6,65 mg/L Jugo de manzana 4,57 mg/L Derivados lácteos: 4,68 y 5,67 mg/L	Cinética diferencial por espectrofotometría	(8)
Determinación de ciclamato en edulcorantes de mesa	Resultados de ciclamato: Entre 45 ± 1 hasta 703 ± 8 mg/g.	Determinación espectrofotométrica con sistema de flujo de inyección	(35)
Determinación de edulcorantes artificiales en productos alimenticios	Revisión general de preparación de matrices que incluye los siguientes alimentos y bebidas: gaseosas, jugos o bebidas derivadas de frutas, leches fermentadas, licores, bebidas en polvo de preparación instantánea, dulces y confituras, goma de mascar, endulzantes sólidos y líquidos, mermeladas, encurtidos, frutas enlatadas, salsas deshidratadas, sopas, jaleas, productos lácteos, productos horneados y de panadería y chocolates.	Revisión de técnicas	(36)
Determinación de ciclamato (aditivo prohibido en Japón) en diversas muestras obtenidas en el mercado local de Tokio: frutas en almíbar, mermelada, bebida shokosyua – Licor chino -, encurtidos, confitería, salsa de soya, semillas de girasol y waume.	Resultados de ciclamato entre 0,23 a 4,80 g/kg	Electroforesis capilar y extracción en fase sólida	(4)
Se determinó ciclamato de sodio en	Resultados de ciclamato de sodio en mg/kg	HPLC/MS	(37)

<p>diferentes alimentos de consumo en el mercado nacional en China</p>	<p>Naranjas en conserva: $2,3 \pm 0,08$ a $14,3 \pm 0,40$, Jiaotuo en conserva: $3,2 \pm 0,13$ a $20,7 \pm 0,73$ Mango en conserva: $31,1 \pm 1,31$ y $4,7 \pm 0,16$, Frutos secos de A. catechu L ND a $41,7 \pm 0,42$ Bebidas: 12.3 ± 0.15 y N.D. Muestra de helado: ND Edulcorante artificial de mesa: 5671 ± 221, Bebidas alcohólicas: ND a $272,2 \pm 8,17$, , Frutas glaseadas: $21,0 \pm 0,67$ a $241,5 \pm 9,90$, Jalea de manzana ND a $36,2 \pm 0,83$ Jalea de naranja: ND a $34,2 \pm 0,72$ Vino 5 marcas diferentes: N.D</p>		
<p>Ciclamato, aspartame, acesulfame, alitame y sacarina</p>	<p>Licores y refrescos, mermeladas y confituras</p>	<p>Electroforesis capilar con detección UV indirecta</p>	<p>(38)</p>