

III

EL CASO DEL CICLAMATO DE SODIO

RUBÉN LISKER^{1, 2} y AZYADÉ COBO²

LAS PROPIEDADES edulcorantes de los ciclamatos fueron descubiertas en 1944¹ y desde entonces se empezaron a usar, mezclados con la sacarina, para endulzar alimentos. En 1968, en los Estados Unidos de Norteamérica se produjeron 8 000 toneladas de ciclamatos, cantidad que para 1970 se calculaba subiría a 10 000.¹ Su empleo se distribuía como sigue: 69% en refrescos, 19% en forma de pastillas edulcorantes, 6% en alimentos, 4% en usos no alimenticios y 2% para exportación. En octubre de 1969 el Departamento de Salud de los E.U.A. decidió retirar de la lista de sustancias "generalmente reconocidas como inocuas" a los ciclamatos, basado principalmente en el hallazgo de tumores vesicales en ratas a las que se les había administrado esta sustancia durante algún tiempo.² Esta resolución ha provocado una enconada polémica en dicho país^{3, 4} lo que sin embargo no evitó que se tomaran decisiones similares en otros lugares, incluyendo a México, donde inicialmente se pensó suprimir por completo su uso pero en la actualidad, aparentemente, se ha de-

cidido permitir su empleo como edulcorante de medicamentos.

Algunos trabajos previos habían señalado que el ciclamato de sodio y algunos de sus metabolitos eran capaces de producir rompimientos cromosómicos *in vitro* en células humanas e *in vivo* en ratones, pero no tuvieron el mismo impacto que el hallazgo de cáncer vesical. En esta comunicación se revisará la evidencia publicada en relación a los ciclamatos, así como presentar el resultado de un estudio piloto realizado por los autores sobre el particular.

En 1969, Stone *et al*⁵ informaron que el ciclamato de sodio induce rompimientos cromosómicos *in vitro* en células humanas, tanto linfocitos como fibroblastos. Estos autores usaron las dosis de 50, 100, 250 y 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de medio de cultivo, observando que a las dosis más elevadas, la proporción de rompimientos cromosómicos duplicaba las del grupo testigo, mientras que las dosis bajas prácticamente no tenían efecto. Dichos resultados se observaron tanto en cultivo de linfocitos como en fibroblastos procedentes de tejidos humanos normales y cancerosos.

¹ Académico numerario.

² Instituto Nacional de la Nutrición.

Stoltz *et al*⁶ probaron el efecto de varios metabolitos del ciclamato, ciclohexilamina, N-hidroxíciclohexilamina y diciclohexilamina sobre cromosomas obtenidos mediante cultivo de linfocitos humanos. Demostraron que a las dosis de 10^{-5} , 10^{-4} y 10^{-3} M, agregadas a las últimas cinco o las últimas 25 horas de los cultivos, estas sustancias aumentaban significativamente la proporción de rompimientos cromosómicos y que había relación de dosis a efecto, es decir, a mayor dosis, mayor proporción de rompimientos.

Se ha informado sobre un experimento realizado *in vivo*,⁷ en ratas, a las que se inyectó por vía intraperitoneal una dosis total de 5, 50, 100, 200 y 250 mg/kg de ciclohexilamina. Los animales se sacrificaron 24 horas después de la última inyección y se investigó la proporción de rompimientos cromosómicos en células de médula ósea y en tejido gonadal. El porcentaje de rompimientos en espermatogonias fue de 4.4, 7.6, 11.2, 16.2 y 19.2 (testigo 1.8), mientras que en médula ósea fue de 4.0, 5.1, 8.0, 12.2 y 16.3 (testigo 2.7) para las dosis de 5, 50, 100, 200 y 250 mg/kg respectivamente.

Tanto *in vitro* como *in vivo*, el tipo de aberración cromosómica observada con mayor frecuencia fue el rompimiento de una sola cromátide, siendo los arreglos complejos poco frecuentes. Se piensa que las aberraciones simples son el tipo de anomalía biológicamente más peligrosa, ya que las alteraciones mayores conducen a muerte

celular y no son importantes en términos de muta-, carcino- o teratogénesis.

Los resultados arriba presentados podrían interpretarse en el sentido de que los ciclamatos son sustancias potencialmente mutagénicas, teratogénicas y carcinogénicas, pero no lo prueban. Para ello se requiere de otro tipo de investigaciones y en relación a carcinogénesis se ha publicado lo siguiente. Desde 1966¹ se informó que la implantación quirúrgica de píldoras con ciclamato de sodio en vejiga de ratones aumenta la proporción de carcinoma en este órgano. Esta técnica no se considera muy adecuada para juzgar de los riesgos de sustancias administradas por vía bucal, y por ello recientemente, se realizó otro estudio en el que se administró por vía bucal una mezcla de ciclamato y sacarina (10:1) por 105 semanas y a diferentes dosis, a un número adecuado de ratas. Ochenta ratas recibieron 2 600 mg/kilo de peso por día y de ellas, ocho desarrollaron cáncer de vejiga.² Con dosis menores y en ratas control no se observó tumoración alguna. Este estudio es criticable por haber utilizado una mezcla de ciclamato y sacarina, ya que se ha probado recientemente que, con la técnica de implantación quirúrgica en vejiga, la sacarina produce cáncer vesical con gran frecuencia.⁸

En relación a los rompimientos cromosómicos, parece que los estudios antes mencionados tienen varios defectos: 1) en los experimentos *in vitro* se

usaron dosis muy altas de ciclamato; la substancia no se metaboliza igual en el tubo de ensaye que en el organismo vivo y es difícil saber qué tan extrapolables al ser humano sean los resultados; 2) el único estudio *in vivo*, usó ciclohexilamina inyectada por vía intraperitoneal y, ni la vía ni la substancia son las que utiliza habitualmente el hombre. Por ello, se decidió realizar una investigación piloto en la que se emplearon dosis y vías de administración del ciclamato similares a las que usa el hombre.

Se estudiaron cuatro conejas con peso promedio de 1.91 kg. A dos se les dio una dosis diaria promedio de 4.8 mg/kg y a los restantes de 10.2 mg/kg. Se administró una preparación que contenía además del ciclamato, sacarina en proporción 1:1, disolviéndose en el agua que tomaban diariamente. En todos los casos se realizó análisis cromosómico en cultivo de linfocitos estimulados con fitohemaglutinina antes de administrar la droga y a los 30, 60 y 90 días después de iniciado el experimento. Al término del mismo se sacrificaron los animales y se tomó muestra de médula ósea para estudio cromosómico.

Los resultados del estudio realizado en linfocitos se presentan en la tabla I. No hay diferencia en la proporción de rompimientos cromosómicos entre los días 0, 30, 60 y 90 en ninguno de los animales. De hecho, si se suman los datos de las cuatro conejas a los 90 días del experimento, la proporción de rompimientos es menor que al princi-

pio. Esto seguramente es resultado de que a los 90 días se logró examinar mayor número de células que en los otros períodos. Tampoco hay diferencia entre los conejos que recibieron dosis bajas y aquéllos a los que se les administró dosis alta de la droga. En médula ósea, la proporción de células con rompimientos cromosómicos no fue mayor de lo esperado en ninguno de los animales.

El resultado del presente trabajo se puede interpretar en el sentido de que a la dosis utilizada y por vía oral, la mezcla de ciclamato y sacarina no produce rompimientos cromosómicos en los tejidos investigados. Las dosis utilizadas equivalen a 350 y 700 mg/día para un sujeto de 70 kilos de peso y son similares a lo que muchos hombres acostumbra ingerir.

Como puede colegirse de los datos presentados, no resulta fácil decidir si el ciclamato de sodio es una substancia peligrosa para el ser humano. En condiciones ideales, debería poderse demostrar correlación directa entre el uso de ella y la aparición de carcinogénesis o teratogénesis. Ya que estos datos son difíciles de obtener en el hombre, se ha aceptado como alternativa adecuada realizar estudios en otros animales para intentar responder a dicha pregunta. Los únicos datos publicados en la literatura a este respecto son claramente insuficientes ya que para estudiar el problema, se ha usado únicamente una cepa de ratas, y el ciclamato se administró mezclado con sacarina.⁴ Deben realizarse más inves-

TABLA I

FRECUENCIA DE ROMPIMIENTOS CROMOSOMICOS EN CELULAS OBTENIDAS MEDIANTE CULTIVO DE LINFOCITOS DE CONEJAS, ANTES Y A VARIOS INTERVALOS DESPUES DE HABER RECIBIDO DOSIS VARIABLES DIARIAS DE UNA MEZCLA DE CICLAMATO Y SACARINA

Coneja	Día							
	0		30		60		90	
	R	T	R	T	R	T	R	T
1	2	37	6	135	3	32	3	100
2	1	32	1	7	6	48	3	100
3	0	14	4	30	2	28	8	100
4	6	32	0	13	2	40	2	61
TOTAL:	9	115 (7.8%)	11	185 (6.0%)	13	148 (8.8%)	16	361 (4.4%)

R = Núm. células con rompimientos.

T = Total de células examinadas.

tigaciones empleando diferentes tipos de animales de experimentación, antes de aceptar que el ciclamato produce cáncer.

Una forma indirecta de decidir sobre el peligro potencial del uso de agentes químicos, que actualmente se está poniendo de moda como parámetro toxicológico, ha sido el averiguar si el ciclamato es capaz de producir rompimientos cromosómicos en células somáticas o germinales, aceptando que la capacidad de producir tales rompimientos es buena medida de que una substancia tiene acción teratogénica o carcinogénica. Al respecto, los informes no son concluyentes, ya que en los experimentos *in vitro*, únicamente dosis mucho más elevadas que las que el hombre consume producen rompimientos cromosómicos. Es probable que si este criterio se empleara para decidir sobre lo seguro que son muchos medicamentos, el armamentario terapéutico se vería substancialmente reducido.

Por otro lado, las investigaciones *in vivo* arrojan resultados conflictivos. Nuestro estudio piloto, insuficiente y criticable por varios motivos, es el único en el que se emplearon dosis y vía de administración similares a las que utiliza el hombre y en él, no hubo evidencia de que la mezcla ciclamato y sacarina produjera daño cromosómico en linfocitos o en tejido mieloide.

En rigor, no hay evidencia en la actualidad de que el ciclamato de sodio sea particularmente nocivo para nuestra especie. Sin embargo, hasta que no se despeje esta incógnita, parece prudente restringir su uso a quienes la necesiten por motivos de salud, ya que si bien es cierto, que no está probado que a las dosis usuales produzca cáncer o rompimientos cromosómicos y ni siquiera se puede asegurar que la existencia de estos últimos necesariamente indique el que una substancia sea peligrosa, ciertamente el mero hecho de que produzca tales rompimientos cromosómicos *in vitro* e *in vivo*, en ningun-

na forma puede interpretarse como benéfico o útil, y por tanto no deben exponerse individuos sanos a dicha substancia.

REFERENCIAS

1. Egeberg, R.; Steinfeld, J.; Frantz, I.; Griffith, G.; Knowles, H.; Rosenow, E.; Sebrell, H. y Van Itallie, T.: *Report to the Secretary of HEW From the medical advisory group of cyclamates*. J. Amer. Med. Ass. 211: 1358, 1970.
2. Price, J.; Biara, E.; Oser, B.; Vogin, E.; Steinfeld, J. y Ley, H.: *Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin*. Science 167: 1131, 1970.
3. Epstein, S.; Hollaender, J.; Lederberg, J.; Legator M.; Richardson, H. y Wolff, A.: *Wisdom of cyclamate ban*. Science 166: 1575, 1969.
4. Inhorn, S. y Meisner, L.: *Irresponsability of cyclamate ban*. Science 167: 1436, 1970.
5. Stone, D.; Lamson, E.; Chang, Y. y Pickering, K.: *Cytogenetic effects of cyclamates on human cells in vitro*. Science 164: 568, 1969.
6. Stoltz, D.; Khera, K.; Bendall, R. y Gunner, S.: *Cytogenetic studies with cyclamate and related compounds*. Science 167: 1501, 1970.
7. Legator, M.; Palmer, K.; Green, S. y Petersen, K.: *Cytogenetic studies in rats of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate*. Science 165: 1139, 1969.
8. Bryan, G.; Ertruk, E. y Yoshida, O.: *Production of urinary bladder carcinomas in mice by sodium saccharin*. Science 168: 1238, 1970.