

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL



Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván

Hariz Islas Flores

Patricia Ramírez Romero

Marcela Galar Martínez

Juan Carlos Sánchez Meza

Xochitl Guzmán García

Guadalupe Barrera Escorcía

José Luís Zavala Aguirre

Eloy Gasca Pérez

Octavio Dublán García



AMEQA

Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental

Fotografía de portada: Leopoldo I. Flores. 2021.

Primera edición, 2021.

Publicación arbitrada por el Comité Científico de AMEQA.

© AMEQA

www.ameqa.org

Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental.

Rio Parral 65

Paseos de Churubusco

Iztapalapa

CP09030

Ciudad de México, México

ISBN- 978-607-99510-0-9

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Se autoriza la reproducción del contenido de esta obra, siempre y cuando se cite la fuente.

Hecho en México / Made in Mexico

CONTRIBUCIONES SELECTAS EN ECOTOXICOLOGÍA Y QUÍMICA AMBIENTAL

Editado por:

Leobardo Manuel Gómez Oliván

Hariz Islas Flores

Patricia Ramírez Romero

Marcela Galar Martínez

Juan Carlos Sánchez Meza

Xochitl Guzmán García

Guadalupe Barrera Escorcía

José Luís Zavala Aguirre

Eloy Gasca Pérez

Octavio Dublán García



AMEQA

ÍNDICE

TOMO 1

Foto de Portada por Leopoldo I. Flores. 2021.

	Página
Prólogo	2
Índice	4
Capítulo 1. EFFECTO DE LAS PRECIPITACIONES ATÍPICAS EN EL CONTENIDO DE NITRÓGENO EN <i>Thalassia testudinum</i> . Dilian Anguas-Cabrera, Karla Camacho-Cruz, Ma. Concepción Ortiz-Hernández, Alberto Sánchez.	7
Capítulo 2. ACUMULACIÓN DE FÓSFORO EN SEDIMENTOS DE LA ZONA LITORAL DEL LAGO TOCHAC, HIDALGO, MÉXICO . Agustín de Jesús Quiroz Flores, María Guadalupe Miranda Arce.	26
Capítulo 3. RESPUESTAS DE LOS OCTOCORALES ANTE LA EUTROFIZACIÓN DE LAS ZONAS MARINO-COSTERAS: REVISIÓN Y SÍNTESIS . Néstor Rey-Villiers, Alberto Sánchez, Patricia González-Díaz.	39
Capítulo 4. OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE ANTIBIÓTICOS EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Edgar David González-González, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Marcela Galar-Martínez, Hariz Islas-Flores, María Dolores Hernández-Navarro.	67
Capítulo 5. IMPACTO ECOTOXICOLÓGICO DEL 17α-ETINILESTRADIOL (EE2) EN AMBIENTES ACUÁTICOS . Alejandro Mejía-García, Leobardo Manuel Gómez Oliván.	92
Capítulo 6. DESTINO, OCURRENCIA Y EFECTOS TÓXICOS DE EDULCORANTES ARTIFICIALES, UN NUEVO TIPO DE CONTAMINANTES EMERGENTES . Livier Mireya Sánchez Aceves, Leobardo Manuel Gómez-Oliván, Hariz Islas-Flores, Marcela Galar-Martínez.	118
Capítulo 7. PLAGUICIDAS Y CÁNCER EN BAJA CALIFORNIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA (1950-2016) . María Evarista Arellano García , Olivia Torres Bugarín, Marco Antonio García Zárate, Ana Erika Ruiz Arellano .	151
Capítulo 8. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE CONTAMINANTES AMBIENTALES MEDIANTE EL ENSAYO FETAX . Itzayana Pérez-Alvarez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gomez-Oliván, Germán Chamorro Cevallos.	175
Capítulo 9. DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE CYP1A EN PECES PLANOS EN EL SURESTE DEL GOLFO DE MÉXICO . Wendy Donaji Nicolás-González, Isajav Rivas-Reyes, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.	206
Capítulo 10. CAMBIOS EPIGENÉTICOS POSIBLEMENTE ASOCIADOS CON LA PRESENCIA DE CONTAMINANTES EN PECES DEL NOROESTE DEL GOLFO DE	230

MÉXICO: NIVELES DE METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. Mercedes Quintanilla-Mena, Isajav Rivas-Reyes, Alejandra Cañizares-Martínez, Victoria Patiño-Suárez, Marcela Del Río-García, Carlos Puch-Hau.	
Capítulo 11. GENES BIOMARCADORES DE CONTAMINANTES: UNA VISIÓN DESDE EL LABORATORIO DE BIOTECNOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA MOLECULAR, CINVESTAV, MÉRIDA, MÉXICO. María Victoria Patiño-Suárez, Mayra Alejandra Cañizares-Martínez, Mercedes Quintanilla-Mena, Marcela Del Río-García, Isajav Rivas-Reyes, Omar Zapata-Pérez, Carlos Puch-Hau.	257
Capítulo 12. LA CONTAMINACIÓN DE SUELOS POR HIDROCARBUROS EN MÉXICO: EFECTOS EN EL AMBIENTE Y LA SALUD HUMANA. Alejandro Islas-García, Arely Vergara-Castañeda, Laura Martino-Roaro, Adriana Benitez Rico, Tomás Chávez-Miyauchi.	286
Capítulo 13. BIORREMEDIACIÓN DE SUELOS DE LA LAGUNA DE SAN JUAN, ASCENSIÓN, CHIHUAHUA Y SU EVALUACIÓN EN PLANTAS DE <i>Solanum lycopersicum</i>. Marisela Yadira Soto-Padilla, Jorge Deciderio Carrillo-Méndez, Edith Flores-Tavizón, Luis Gerardo Bernadac-Villegas, Sergio Saúl-Solís, Miguel Domínguez-Acosta, Felipe Adrián Vázquez Galvez.	317
Capítulo 14. ESTADO ACTUAL DE LA CONTAMINACIÓN COSTERA DE LATINOAMÉRICA POR COMPUESTOS ORGÁNICOS DE ESTAÑO. Russell Giovanni Uc Peraza , Victor Hugo Delgado-Blas ,Gilberto Fillmann.	344
Capítulo 15. EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA BIOLÓGICA DE FILTROS A BASE DE ARCILLA UTILIZADOS EN LA REMOCIÓN DE ARSÉNICO EN AGUA. Luis Bernadac-Villegas, Alba Corral-Avitia, Leobardo Gómez-Oliván, Dora Solís-Casados, Marisela Soto-Padilla.	373
Capítulo 16. VARIABLES NO CONSIDERADAS EN UNA EXTRACCIÓN CONTINUA Y SU INFLUENCIA EN DIAGNÓSTICOS AMBIENTALES DE SUELOS CONTAMINADOS CON HIDROCARBUROS. Carlos M. Morales-Bautista· José del C. Méndez-Moreno· Alejandra E. Espinoza de los Monteros R· Carolina G. Martínez-Chávez	491
Capítulo 17. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD LISOSOMAL Y NADO CONTRACORRIENTE EN <i>MACROBRACHIUM SP.</i> EXPUESTOS A SEDIMENTOS CONTAMINADOS CON DIÉSEL Y BIODIÉSEL. Alma Diana Arellano Mondragón, Patricia Ramírez Romero, Guadalupe Barrera Escorcía, Xenia Mena Espino.	512
Capítulo 18. OCURRENCIA, DESTINO, DETECCIÓN Y EFECTOS TÓXICOS DE QUINOLONAS EN AMBIENTES ACUÁTICOS. Jonathan Ricardo Rosas-Ramírez, Hariz Islas-Flores, Leobardo Manuel Gómez-Oliván.	540
Capítulo 19. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DEL BIODIÉSEL EN RENACUAJOS DE RANA TORO <i>Lithobates catesbeianus</i> (Shaw, 1802). Claudia Verónica De La Cruz Moreno, Guadalupe Barrera Escorcía, Patricia Ramírez Romero , Xenia Mena Espino, Héctor Barrera Villa Zevallos.	573
Capítulo 20. DETERMINACIÓN DE UNA CEPA SILVESTRE DE <i>PLANKTOTHRIX AGARDII</i> PRODUCTORA DE SAXITOXINA PROCEDENTE DE LA LAGUNA DE ZUMPANGO, ESTADO DE MÉXICO. Luis A. Rodríguez-Guerrero, Víctor M. Luna-Pabello.	601

Capítulo 21. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRANSGENERACIONAL DEL HERBICIDA DICAMBA EN EL MODELO BIOLÓGICO <i>Drosophila melanogaster</i>. Mendoza-Ortiz Eva Daniela, Ramos-Morales Patricia.	619
Capítulo 22. <i>Drosophila</i>, ORGANISMO MODELO PARA LA EVALUACIÓN DE DAÑO REPROTOXICO Y TRANSGENERACIONAL. Evangelista-Casimiro Rubi, Ramos-Morales Patricia.	645
Capítulo 23. MORFOLOGÍA Y ALTERACIONES EN CÉLULAS SANGUÍNEAS EN PECES DE TECOLUTLA, VER., MANANTLÁN, JAL. Y VALLE DE BRAVO, EDO DE MÉX. Brian Real-Huescas, José Roberto Jerónimo-Juárez, Misael Hernández-Díaz, Irma Hernández-Calderas, Fernando M. Matadamas-Guzmán, Patricia Ramírez-Romero, Xochitl Guzmán-García.	678
Capítulo 24. EFFECTO REPROTÓXICO Y TRASGENERACIONAL INDUCIDO POR EL ÁCIDO 2,4-DICLOROFENOXIACÉTICO (2,4-D) EN <i>Drosophila melanogaster</i>. Edgar Alberto Ragde Gutiérrez Álvarez, Patricia Ramos Morales.	704
Capítulo 25. EFFECTOS TÓXICOS Y POTENCIAL DE BIORREMOCION DEL COLORANTE AZO "ROJO CONGO" POR DOS MICROALGAS CLOROFÍCEAS. Aldo Azael Chávez Vargas, Miriam Azucena Hernández Zamora, Felipe Fernando Martínez Jerónimo.	727
Capítulo 26. EFFECTO REPROTÓXICO DEL TRICLOSAN EN DOS LÍNEAS DE <i>Drosophila melanogaster</i>. Sergio Daniel Parra Barrera, Adriana Muñoz Hernández, Patricia Ramos Morales.	756
Capítulo 27. ESTRÉS GENOTÓXICO DEL METIL METANO SULFONATO EN HEMBRAS Y MACHOS DE <i>D. MELANOGASTER</i>: UNA RESPUESTA DIFERENCIAL EN BIOMARCADORES REPROTÓXICOS. Estefania Arroyo Jilote, Patricia Ramos Morales.	780
Capítulo 28. ANOMALÍAS MACROSCÓPICAS POR EXPOSICIÓN A METALES PESADOS EN LARVAS DE ANFIBIOS ANUROS. David Ramiro Aguillón Gutiérrez.	810
Capítulo 29. EVALUACIÓN FISCOQUÍMICA, MICROBIOLÓGICA Y TOXICOLÓGICA DE LA DEGRADACIÓN AMBIENTAL DEL CAUCE DEL RÍO BALSAS, REGION TIERRA CALIENTE DE GUERRERO. Lubybed Escobar Sarabia, Diana Pérez de Jesús, Francisco Zavala Hernández, Maribel Ramírez Orozco.	834
Capítulo 30. CONCENTRACIONES DE METALES EN LA POBLACIÓN DE LA TORTUGA LORA <i>Lepidochelys kempii</i> QUE ANIDA EN EL SANTUARIO PLAYA DE RANCHO NUEVO, TAMAULIPAS, MÉXICO. Alma Delia Nava Montes, Patricia Ramírez Romero.	855

Capítulo 6

DESTINO, OCURRENCIA Y EFECTOS TÓXICOS DE EDULCORANTES ARTIFICIALES, UN NUEVO TIPO DE CONTAMINANTES EMERGENTES

Livier Mireya Sánchez Aceves^{1*}

Leobardo Manuel Gómez-Oliván¹

Hariz Islas-Flores¹

Marcela Galar-Martínez²

¹ Facultad de Química, Laboratorio de Toxicología Ambiental, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón S/N, Colonia Residencial Colón, C.P. 50120 Toluca de Lerdo, Estado de México.

² Laboratorio de Toxicología Acuática, Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Mexico

* livier.sanchez15@gmail.com

Resumen

Los edulcorantes artificiales son compuestos altamente consumidos alrededor del mundo como aditivos alimentarios seguros para consumo humano, sin embargo diversos estudios los señalan como contaminantes antropogénicos emergentes de gran importancia debido a su creciente uso, alta persistencia y ubicua presencia en los ecosistemas acuáticos. Ha sido demostrado que se trata de compuestos relativamente resistentes a los tratamientos convencionales de aguas residuales, por lo tanto su introducción al medio acuático se muestra continua y casi inevitable. Edulcorantes artificiales como la sucralosa, acesulfame-K, aspartame, ciclamato, sacarina, entre otros han sido aprobados para consumo humano por diversos organismos de seguridad alimentaria alrededor del mundo, sin embargo, a la fecha existen pocos estudios que señalen de forma específica sus fuentes de ingreso al ecosistema, distribución, comportamiento ambiental y destino, así como efectos ecotoxicológicos. Éste capítulo tiene por objetivo ser una compilación de los estudios que se han llevado a cabo sobre la ubicuidad, destino y efectos tóxicos generados por la presencia de edulcorantes artificiales en los ecosistemas acuáticos.

Palabras clave: Contaminantes Emergentes, Edulcorantes de Alta Intensidad EAI, Ocurrencia, Toxicidad.

1. Edulcorantes como contaminantes emergentes

1.1 Contaminantes emergentes

Son compuestos presentes en diferentes compartimentos ambientales a escala global, que no se encuentran sujetos a regulación para la protección de la salud humana o del ambiente. Son productos potencialmente tóxicos debido a que sus tasas de transformación y remoción se ven compensados por su constante ingreso al ecosistema, por lo que no necesitan ser persistentes para generar daño a la biota (Petrovic, González y Barceló, 2013).

De acuerdo a Ferrando-Climent *et al.* (2012) y Lange, Scheurer y Brauch (2012), los contaminantes de preocupación emergente se pueden englobar dentro de los siguientes apartados:

a) Nuevas sustancias químicas que no eran conocidas anteriormente o que han sido incluidas recientemente en la literatura científica

b) Compuestos que ya habían sido identificados como contaminantes pero que no han sido estudiados a profundidad

c) Contaminantes conocidos que están siendo estudiados y de los cuales se tiene nueva información sobre el riesgo ecotoxicológico que presentan para la salud humana.

Los contaminantes emergentes comprenden una amplia gama de compuestos como ingredientes farmacéuticos activos, productos de cuidado personal, pesticidas polares, hormonas, retardantes de llamas, plastificantes, nanopartículas, siloxanos, toxinas provenientes de algas, fragancias, compuestos perfluoroalquilados, parafinas cloradas, radionucleótidos, tierras raras, aditivos alimentarios, entre otros (Bolong *et al.*, 2009; Richardson, 2009; Thomaidis, Asimakopoulos y Bletsou, 2012; Rivera-Utrilla *et al.*, 2013; Petrie, Barden y Kasprzyk-Hordern, 2014; Ribeiro *et al.*, 2015). Con la extensa gama de productos de distribución masiva, la ocurrencia y destino así como los efectos tóxicos de los contaminantes emergentes en los ambientes acuáticos, se ha convertido en un tema de gran preocupación en los últimos años (Sang *et al.*, 2014).

Ésta revisión comprende información sobre la ocurrencia, destino y efectos ambientales de los edulcorantes artificiales, aditivos de gran importancia para la industria alimentaria y farmacéutica cuyo estudio ha adquirido relevancia en los últimos años.

1.2. Edulcorantes artificiales

Desde el punto de vista de salud pública, el combate al sobrepeso y la obesidad se han convertido en objetos de particular interés por su asociación con el

incremento en el riesgo de padecer una variedad de enfermedades crónicas incluyendo cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes (Brown, De Banate y Rother, 2010; Lange *et al.*, 2012; García, Casado y García, 2014). Los edulcorantes artificiales son utilizados como sustitutos de azúcar en cantidades considerables en alimentos y bebidas, especialmente aquellos dirigidos a personas con dietas especiales. Además de su uso como aditivos alimentarios, dichos compuestos también son incluidos en la formulación de diversos productos de cuidado personal y farmacéuticos por lo que son considerados productos químicos de uso cotidiano (Zygler, *et al.*, 2011; Sang *et al.*, 2014).

Por definición, edulcorante no calórico se refiere a un aditivo alimentario que mimetiza el sabor de la sacarosa proporcionando un aporte calórico nulo o poco significativo en términos nutricionales. Algunos edulcorantes no son metabolizados por el cuerpo humano, y por lo tanto no proveen calorías. Aún aquellos sustitutos de azúcar que si pueden ser metabolizados, proveen calorías marginales a la dieta ya que son consumidos en dosis muy bajas debido a su alto poder edulcorante, varias magnitudes mayores al que posee la sacarosa (Scheurer, Brauch y Lange, 2014). Éstos aditivos son conocidos bajo diferentes denominaciones: edulcorantes de alta intensidad, edulcorantes bajos en calorías, edulcorantes no calóricos, edulcorantes no nutritivos, sustitutos de azúcar, edulcorantes libres de azúcar, etc (Brown *et al.*, 2010).

En la actualidad, los edulcorantes de alta intensidad (EAI) pertenecen al grupo de aditivos alimentarios más consumidos a nivel mundial (Suez *et al.*, 2015). La introducción de los EAI al mercado global se generó a partir de la necesidad de proveer sabor dulce a los alimentos a un bajo costo y con un aporte calórico nulo o poco significativo, reduciendo con ello el impacto negativo en la salud asociado al consumo de azúcares simples (Gardner *et al.*, 2012). EAI entre los cuales se encuentran el acesulfame K, aspartame, ciclamato, sacarina, sucralosa, taumatina, neohesperidina DC, las sales de aspartame, glicósidos de steviol y extractos de Luo Han Go, han sido aprobados por agencias de seguridad alimentaria en más de 70 países, entre ellas la FDA (*Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos (*Canadian Food Inspection Agency*), Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México. Desde su aprobación, los beneficios de su consumo han sido ampliamente cuestionados, debido a que, estudios de epidemiología en humanos y ciertos mamíferos, han demostrado una relación directa entre su ingesta y la ganancia de peso, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, incidencia de diabetes tipo 2 y problemas de control de la glicemia (Mace *et al.*, 2007; Dhingra *et al.*, 2007; Swithers, Baker y Davidson, 2009; Brown *et al.*, 2010; Nettleton, Reimer y Shearer 2016). La sucralosa y otros edulcorantes han sido identificados como contaminantes emergentes persistentes (Richardson y Kimura, 2017). Estudios alrededor del mundo han

demostrado que edulcorantes como sucralosa (SUC), acesulfame (ACE-K), sacarina (SAC), ciclamatos (CYC), aspartame (ASP) y sus productos de transformación son ampliamente encontrados en cuerpos de agua contaminados con aguas residuales y tratadas (Scheurer, Brauch y Lange, 2009; Richardson y Kimura, 2017), lo que indica su persistencia y bajas tasas de eliminación en las plantas de tratamiento de aguas residuales donde son empleados métodos de remoción convencionales como coagulación, floculación, sedimentación, filtración con membranas no biológicas, filtración con carbón activado, cloración, entre otros (Scheurer *et al.*, 2010; Torres *et al.*, 2011; Mckie, Andrews y Andrews, 2016). Dichas características los convierten en candidatos ideales para convertirse en marcadores de contaminación de aguas domésticas en ambientes acuáticos, particularmente en aguas subterráneas (Burgue *et al.*, 2009; Oppenheimer *et al.*, 2011; Mckie *et al.*, 2016).

Basados en evidencias científicas (Butchko y Stargel, 2001; *Food and Drugs Administration* FDA, 2006; Sharma *et al.*, 2016; Nichol, Holle y An, 2018), agencias de seguridad alimentaria alrededor del mundo (FDA, 2006; *European Union*, 2003) han concluido que los edulcorantes aprobados como aditivos alimentarios son seguros para la población bajo condiciones específicas de uso ya que a las dosis de consumo admisible no representan daños para la salud humana, sin embargo desde hace una década diversos estudios señalan a los edulcorantes artificiales como compuestos contaminantes que se encuentran en concentraciones importantes en cuerpos de agua (Scheurer *et al.*, 2009; Robertson *et al.*, 2016), sin embargo las implicaciones ecotoxicológicas no han sido ampliamente estudiadas (Sang *et al.*, 2014).

1.3. Características de los principales edulcorantes artificiales.

Los edulcorantes artificiales han sido producidos de forma industrial desde finales del siglo XIX. El más antiguo de ellos, la sacarina (SAC) fue utilizado desde la Primera Guerra Mundial. En las décadas siguientes, otros edulcorantes como ciclamato (CYC), aspartame (ASP), acesulfame (ACE-K) y sucralosa (SUC) fueron sintetizados en estudios cuyo propósito no era la creación de aditivos alimentarios (Kokotou, Asimakopoulos y Thomaidis, 2012; Subedi *et al.*, 2015).

1.3.1 Sucralosa

Sucralosa (E955) es el nombre común para el 1,6-dicloro-1,6-dideoxi- β -D-fructofuranosil 1,4-cloro-4-deoxi- α -D-galactopiranosido (Tabla 1). Se trata de un edulcorante de alta intensidad sintetizado a partir del reemplazo selectivo de tres grupos hidroxilo de la sacarosa por tres átomos de cloro (Grice y Goldsmith, 2000).

Fue sintetizada por el Prof. Les Hough y colaboradores en la década de los 70's como resultado de un proyecto conjunto de investigación sobre edulcorantes realizado por Tate y Lyle y el Queen Elizabeth College de Londres (Molinary y Quinlan, 2006). Posee un poder edulcorante 600 veces mayor que la sacarosa, dos veces mayor que la SAC y tres veces mayor que ACE-K, no provee calorías, por lo tanto se trata de un edulcorante no nutritivo (Goldsmith y Merkel, 2001). Posee un sabor que difiere considerablemente del azúcar común y es térmicamente estable. Es un aditivo altamente consumido a nivel mundial, de forma individual o en mezclas con otros edulcorantes, y se puede encontrar en más de 4.500 alimentos (García *et al.*, 2013).

1.3.2 Acesulfame-K

El acesulfame potásico (E950) fue descubierto en el año 1967 por la farmoquímica alemana denominada Hoechst AG. Éste sustituto de azúcar posee un poder edulcorante 200 veces mayor que la sacarosa. Su consumo está permitido en más de 100 países en sus diferentes presentaciones, para consumo individual o formando parte de más de 5,000 productos procesados (Shankar, Ahuja y Sriram, 2013; Rother *et al.*, 2018; Cruz-Rojas *et al.*, 2019). Acesulfame potásico es uno de los edulcorantes artificiales no calóricos más consumidos a nivel mundial, su IDA es de 15 mg/kg de peso corporal y usualmente se consume como complemento de una mezcla con ASP o SUC debido a la sinergia que posee con dichos sustitutos de azúcar para proveer de un perfil de dulzor óptimo en gran variedad de alimentos (Shankar *et al.*, 2013). Comercialmente se le denomina acesulfame K, acesulfame potásico, o ACE-K. Los datos de toxicidad han demostrado que su consumo es seguro, sin embargo existen estudios que demuestran que posee actividad genotóxica e inhibidora de la fermentación glucídica por parte de la microbiota intestinal, además de poseer un papel activo en el metabolismo de mamíferos promoviendo la ganancia de peso y diferentes trastornos metabólicos (Pfeffer, Ziesenitz y Siebert, 1985; Byyopadhyay, Ghoshal y Mukherjee, 2008; Brown *et al.*, 2010; Bian *et al.*, 2017). La fórmula química así como estructura del compuesto se muestran en la Tabla 1.

1.3.3 Aspartame

Aspartame E951 (Tabla 1) es un edulcorante de alta intensidad obtenido de la síntesis de dos aminoácidos: ácido aspártico y fenilalanina, uno de ellos modificado por la unión de una molécula de metanol. Descubierto en 1965 por el químico G.D. Searle quien en la búsqueda de un compuesto para el tratamiento de úlceras gástricas, sintetizó el intermediario con alto poder edulcorante L-aspartil-L-

fenilalanina metil éster (Whitehouse, Boullata y McCauley, 2016; Zafar, Naik y Shrivastava, 2016). Desde su aprobación como aditivo alimentario hace más de 30 años (FDA, 2006), éste sustituto de azúcar se ha convertido en uno de los aditivos más consumidos en todo el mundo. Actualmente está presente en más de 6, 0000 alimentos procesados en el mercado, especialmente aquellos dirigidos para personas con dietas restringidas en azúcares. Posee un poder edulcorante 180 veces mayor que la sacarosa y no es resistente a temperaturas altas en medios ácidos, investigaciones sugieren la posibilidad de efectos neurológicos y de comportamiento observados en mamíferos debido a los productos de transformación metabólica de ASP (fenilalanina, ácido aspártico, dicetopiperazina y metanol) (Butchko y Stargel, 2001; Scheurer *et al.*, 2014; Whitehouse *et al.*, 2016). De acuerdo a Humphries, Pretorius y Naudé (2008), se ha observado que ASP altera el metabolismo de neurotransmisores, la estructura y metabolismo de proteínas incluidas diversas enzimas, integridad de los ácidos nucleicos, función neuronal, balances endócrinos, y concentraciones cerebrales de catecolaminas. Abhilash *et al.* (2011) observaron que el consumo a largo plazo de ASP altera el sistema antioxidante hepático y produce daño hepatocelular en ratas Wistar alimentadas durante 180 días con el edulcorante a concentraciones de 500 y 1000 mg kg⁻¹ de peso corporal.

1.3.4 Sacarina

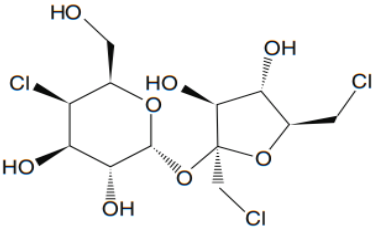
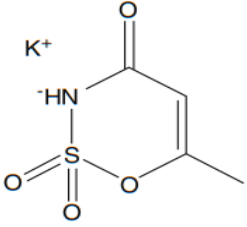
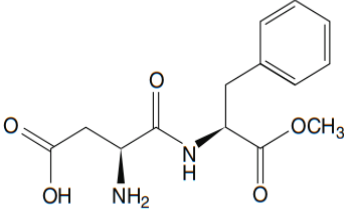
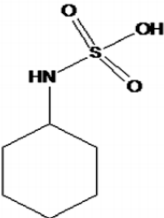
La sacarina SAC (E954) referida como 1,1-dióxido 1,2-benziso-tiazolin-3-ona (Tabla 1), fue el primer edulcorante orgánico sintético desarrollado con un poder edulcorante mayor a la sacarosa. Fue descubierta por Remsen y Fahlberg en 1879 al realizar la oxidación del compuesto *O*-metil-bencenosulfonamida. La molécula obtenida no es soluble en agua, por lo que se comercializa en su forma de sal sódica o cálcica. Debido a que posee un sabor amargo y metálico, es ampliamente utilizada como aditivo complementario de mezclas con otros edulcorantes (DuBois, 2012). El descubrimiento de la SAC se reporta en 1879, mientras que el descubrimiento de CYC (E952) se dio en 1944, sin embargo ambos EAI se emplearon como sustitutos de azúcar para personas con diabetes hasta finales de los años 50's. En el año de 1957, Helgren de Laboratorios Abbot, descubrió que al mezclar ambos aditivos, en proporciones definidas (10 partes de CYC por 1 de SAC), se conseguía mejorar de manera importante el perfil de dulzor, sin comprometer el sabor de los productos (DuBois, 2012)

1.3.5 Ciclamato

Ciclamato (ácido ciclámico y sus sales) fue utilizado como edulcorante artificial de alta intensidad alrededor del mundo en las décadas de los 50's y 60's,

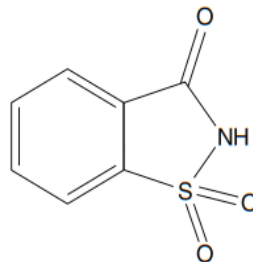
sin embargo países como Estados Unidos y Reino Unido prohibieron su consumo a inicios de la década de los 70's después de varios experimentos en ratas que demostraban su potencial carcinogénico basando su decisión en las premisas de que CYC no había demostrado no causar cáncer ni daño genético heredable (Whitehouse et al., 2016). Otros países continuaron su uso como aditivo alimentario con una IDA de 0-11 mg/kg de peso corporal, establecida por organismos como el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y el Comité Científico sobre la Alimentación Humana de la Unión Europea (SCF), con base en la información de toxicidad de su metabolito principal la ciclohexamina (Renwick et al., 2004). En la Tabla 1 se muestra la estructura química del compuesto.

Tabla 1. Estructura y fórmula química de SUC, ACE-K, ASP, CYC, SAC.
(Fernandes et al., 2013; Sharma, Oturan y Kim, 2014; Sylvetsky et al., 2018)

Nomenclatura	Fórmula Química	Estructura
Sucralosa	$C_{12}H_{19}Cl_3O_8$	
Acesulfame potásico	$C_4H_4KNO_4S$	
Aspartame	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	
Ciclamato	$C_6H_{12}NO_3S$	

Sacarina

$C_7H_5NO_3S$



Actualmente la presencia de edulcorantes artificiales en productos alimenticios, farmacéuticos y de cuidado personal los ha convertido en productos ampliamente consumidos en todo el mundo. Científicos y tecnólogos de alimentos han realizado investigaciones desde hace más de 100 años sobre compuestos que puedan proveer un sabor similar a la sacarosa pero sin los indeseados efectos de ésta. La seguridad es esencial, los edulcorantes deben de ser no tóxicos y metabolizables de forma normal o ser excretados de forma inalterada. Estudios de seguridad llevados a cabo para su aprobación indican que son seguros para el ser humano, sin embargo se ha comprobado que especies no objetivo pueden sufrir alteraciones bioquímicas y metabólicas importantes, tanto por los productos originales como por sus productos de transformación.

1.4. Transformaciones abióticas y bióticas de EAI.

El aumento en la presencia de edulcorantes artificiales detectados en el ciclo del agua, ha adquirido importancia en los últimos años. Posterior al uso humano y veterinario, éstos compuestos son excretados o liberados al ambiente en su forma de compuesto padre libre o metabolitos conjugados. Los productos de transformación de éstos compuestos pueden ser encontrados en aguas residuales provenientes de las plantas tratadoras o en el ambiente como resultado de una serie de transformaciones abióticas y bióticas sufridas por los compuestos en su forma original (Devier *et al.*, 2011; Andrés-Costa *et al.*, 2014; Hernández *et al.*, 2014; Kosma, Lambropoulou y Albanis, 2014).

1.4.1 Transformaciones abióticas y bióticas de SUC

SUC es una molécula clorada polihidroxilada de bajo peso molecular ($M_w \sim 400$) por lo tanto exhibe una alta solubilidad en agua, débil carácter lipofílico y un bajo coeficiente de bioconcentración (Baird *et al.*, 2000; Sims *et al.*, 2000). La cloración de la molécula genera resistencia a las enzimas glicosídicas que llevan a cabo la degradación de carbohidratos (Scheurer *et al.*, 2014). Estudios de metabolismo de sucralosa han concluido que cerca del 95% de la dosis oral consumida pasa a través del cuerpo humano sin ser absorbida y es eliminada como

compuesto padre (Soh *et al.*, 2011). De acuerdo a John, Wood y Hawkins (2000) el porcentaje restante pertenece a los metabolitos 4-cloro-4-deoxi-galactosa (4-CG) y 1,6-dicloro-1,6-dideoxi-fructosa (1,6-DCF), ambos metabolitos tienen características de conjugados glucurónicos de SUC, representando no más del 10% de la sucralosa total administrada de forma oral. Dichos metabolitos fueron identificados en ratón, perro y el hombre sin diferencias significativas entre especies (Molinary y Quinlan, 2006; Soh *et al.*, 2011). Sims *et al.* (2000) demostraron que la sucralosa fue pobremente absorbida en el tracto intestinal de ratas administradas con dosis de 2-20 mg kg⁻¹ y su eliminación se dio a través de la orina y las heces como producto inalterado. Por otro lado autores como Grice y Goldsmith (2000) no encontraron señales de deconjugación producto del metabolismo.

Se ha propuesto que la biodegradación de la SUC produce aldehídos insaturados de sucralosa y ácido urónico de sucralosa así como los monosacáridos 4-CG y 1,6-DCF (John, Wood y Hawkins, 2000; Sims *et al.*, 2000; Grotz y Munro, 2009; Lange *et al.*, 2012; Magnuson, Roberts y Nestmann, 2017). De acuerdo a Labare y Alexander (1993), la transformación microbiana de la SUC en compartimentos ambientales es un proceso co-metabólico ya que se hace necesaria la presencia de microorganismos y materia orgánica suficiente en las muestras ambientales para llevar a cabo el proceso de degradación del compuesto.

En medio altamente ácido la hidrólisis de la sucralosa produce dos metabolitos, la 1,6-diclorofrufructosa (1,6-DCF) y la 4-clorogalactosa (4-CG) por lo que ha sido considerada extremadamente resistente a la hidrólisis. Se ha comprobado que a pH ambiental el compuesto es altamente estable, sin embargo su estabilidad puede variar con el pH y la temperatura. Por otro lado, los estudios de degradación de SUC durante el tratamiento de aguas residuales ha mostrado una alta resistencia del edulcorante a métodos como la ozonación y tratamientos fotoquímicos (Minten *et al.*, 2011; Soh *et al.*, 2011).

1.4.2 Transformaciones abióticas y bióticas de ACE

Estudios previos han reportado que el acesulfame no es degradado en procesos biológicos tanto aerobios como anaerobios, tampoco de forma metabólica o co-metabólica (Buerge *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2011). Sin embargo Kroger, Meister y Kava (2006) mencionan que si se lleva a cabo un proceso metabólico en mamíferos mediante el cual se forma acetoacetato, que ha demostrado poseer actividad tóxica a altas concentraciones. Se ha comprobado que posee un bajo coeficiente de partición ($K_{ow} = -1,33$) debido a su alta hidrofiliidad (Ryu *et al.*, 2014) por lo que su remoción en las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTAR's) resulta en eficiencias muy bajas y su introducción al medio ambiente es casi inevitable. Ha sido demostrado que el ACE presenta un comportamiento conservativo en aguas subterráneas (Buerge *et al.*, 2009; Van Stempvoort *et al.*,

2011; Robertson *et al.*, 2016) indicando que los procesos biogeotérmicos llevados a cabo en dicho ambiente no lo afectan de manera significativa. Por ozonación se han encontrado productos como dioxiacetil sulfamato y el ácido acético (Scheurer *et al.*, 2012). En pruebas de estabilidad en alimentos von Rymon y Hanger (2001) no observaron hidrólisis de ACE-K a pH mayor de 3 y a temperaturas de hasta 25° C durante varios meses. A pH menores y temperaturas mayores (40°C) se observaron pérdidas menores durante un periodo de 6 meses de vida de anaquel de los productos examinados. En ensayos llevados a cabo a altas temperaturas (hasta 90°C) simulando el proceso de pasteurización no se observó degradación de ACE.

La remoción en PTAR's del edulcorante se ha estudiado mediante la aplicación de ozono con una remoción parcial, dependiente del tiempo y la concentración de ACE y ozono. La formación de dos compuestos de transformación, hidrato de aldehído y ácido acético ha sido comprobada por Scheurer *et al.* (2012).

1.4.3 Transformaciones abióticas y bióticas de ASP

El aspartame ASP está compuesto por 50% del aminoácido fenilalanina, 40% de ácido aspártico y 10% de metanol (Humphries *et al.*, 2008). En general, en roedores, primates y humanos, ASP es metabolizado en el tracto gastrointestinal por enzimas esterases y peptidasas en sus tres componentes principales: metanol, fenilalanina y ácido aspártico (aspartato). Ambos aminoácidos resultan de reacciones de escisión del dipéptido aspartilfenilalanina. Por cada molécula de ASP se forma una molécula de cada metabolito. El metabolito oxalacetato es producido por la transaminación del ácido aspártico. El metanol por su parte es oxidado a formaldehído y ácido fórmico (Butchko y Stargel, 2001).

En cuanto a las transformaciones abióticas de ASP, se ha observado que en medio neutro se forma un anillo de dicetopiperazina, adicionalmente la hidrólisis del residuo éster forma aspartilfenilalanina y metanol. ASP en medio ácido, forma el metabolito fenilalanina metil éster, mientras que en medio alcalino su hidrólisis produce metanol, dicetopiperazina y aspartilfenilalanina, que posteriormente sufren una escisión en los dos aminoácidos componentes del sustituto de azúcar. Las altas temperaturas producen ácido 5 bencil-3,6-dioxo-2-piperazinoacético. Los productos de ozonación y biodegradación son actualmente desconocidos (Soffritti *et al.*, 2005).

1.4.4 Transformaciones abióticas y bióticas de CYC

En principio fue determinado que CYC no sufría ningún tipo de transformación metabólica en mamíferos y por lo tanto era excretado de forma inalterada. Estudios llevados a cabo por (Kojima y Ichibagase, 1966 ; Bickel *et al.*,

1974) demostraron la existencia de un metabolito producto de la ingestión de CYC, la ciclohexilamina. La ciclohexamina administrada de forma oral a humanos es excretada de forma casi inalterada en la orina y en menor medida sufre un proceso de desaminación mientras que en otros mamíferos la hidroxilación de la molécula también se lleva a cabo (Renwick y Williams, 1972). Después de varios estudios se pudo concluir que la capacidad de metabolizar el edulcorante varía entre individuos pues las tasas de conversión y el tiempo necesario para ella, era desarrollado de forma diferente en cada caso de estudio (Bickel *et al.*, 1974). Se asumió por otro lado que la conversión es un proceso microbiológico ya que se mostraba inhibida por la presencia de ciertos antibióticos (Renwick *et al.*, 2004). Renwick y Williams (1972) detectaron los metabolitos ciclohexanol y trans-ciclohexano-1,2-diol, oxalohexanona, ciclohexilhidroxilamina, trans-3-, cis-4-, trans-4- y cis-3-aminociclohexanol).

La estabilidad del edulcorante en soluciones acuosas es buena y la hidrólisis en productos alimenticios es casi indetectable (Kojima y Ichibagase, 1966). La degradación del CYC por medio de ozonación genera dos productos de transformación principales, la ciclohexanona y el ácido amidosulfónico (Kojima y Ichibagase, 1966).

1.4.5 Transformaciones abióticas y bióticas de SAC

Existe un consenso común de que SAC es un compuesto que no sufre metabolismo en mamíferos entre ellos el ser humano (Renwick y Willinas, 1972; Scheurer *et al.*, 2014). SAC es considerado un compuesto altamente estable a condiciones establecidas para alimentos y bebidas. De acuerdo a Dubois (2012) a pH 2 y 150°C existe una descomposición de 19% de una solución al 0.35% del edulcorante. La formación de dos posibles productos de transformación, ácido 2-sulfobenzóico y ácido 2-sulfamoilbenzóico se muestra dependiente del pH.

Se ha reportado que SAC ha sido detectada en concentraciones de µg/L en influentes de PTAR's y las tasas de remoción de 90% demuestran que es un compuesto poco persistente a tratamiento biológico principalmente (Lange *et al.*, 2012). La SAC se encuentra presente en una amplia gama de productos alimenticios, farmacéuticos y de cuidado personal. SAC es un producto de transformación de más de 7 herbicidas sulfonilureas, el producto primario de hidrólisis es el metil o etil 2-(aminosulfonil) benzoato, el cual después de varios rearrreglos moleculares se transforma en SAC. Además de la transformación hidrolítica, la transformación microbiana también es posible (Anderson y Dulka, 1985).

Desde hace varios años se ha llevado a cabo un gran esfuerzo por estudiar el destino, ocurrencia y efectos tóxicos de contaminantes emergentes en los ambientes acuáticos. Recientemente, las investigaciones se enfocan en la toxicidad de sus metabolitos y productos de transformación ya que se ha demostrado que gran cantidad de ellos pueden generar efectos tóxicos mayores que sus compuestos originales, los cuales una vez liberados al ambiente sufren todo tipo de procesos abióticos (degradación química, térmica o fotoquímica) y bióticos (metabolismo, biodegradación). Ha sido demostrado que si bien la mayoría de los edulcorantes artificiales no sufren metabolismo o su metabolismo resulta despreciable en los seres humanos, pueden generar todo tipo de compuestos cuyo mecanismo de acción tóxica no ha sido dilucidado.

1.5. Destino y Ocurrencia de EAI en el medio acuático.

A pesar de que los EAI son aditivos alimentarios aprobados para consumo humano por autoridades regulatorias en la materia en más de 70 países, éstos han demostrado generar efectos adversos en el medio ambiente. Estudios de concentraciones ambientales han confirmado la extendida distribución de sucralosa (SUC), acesulfame (ACE), ciclamatos (CYC) y sacarina (SAC) en el ciclo del agua a niveles que se encuentran entre los más altos dentro de los contaminantes antropogénicos (Scheurer *et al.*, 2009; Grotz y Munro, 2009; Tollefsen, Nizzetto y Huggett, 2012; Eriksson *et al.*, 2014; Stolte *et al.*, 2013). Los EAI pueden ser considerados eficientes marcadores de contaminación en la detección de trazas de aguas residuales domésticas dentro del ciclo del agua, inclusive más que otros trazadores comúnmente utilizados para dicho fin (Buerge *et al.*, 2011; Soh *et al.*, 2011; Spoelstra, Schiff y Brown, 2013; Robertson *et al.*, 2016). La excreción de los EAI después del consumo humano, es sin dudar una de las mayores fuentes de ingreso de éstos aditivos alimentarios en los medios acuáticos, sin embargo, productos como SAC han sido autorizados por la Unión Europea como aditivos para piensos animales, a la vez que también se trata de uno de los productos mayoritarios de degradación de ciertos herbicidas de la familia de las sulfonilureas (Sims *et al.*, 2000; Buerge *et al.*, 2011).

Desde los hogares hasta las industrias, los EAI ingresan en las Plantas de Tratamiento de Aguas Residuales (PTAR's) donde se llevan a cabo tratamientos de remoción/degradación que no resultan totalmente efectivos para éste tipo de compuestos, por lo que los efluentes que los contienen son descargados directamente en los ecosistemas acuáticos. Houtman (2010) señala que las descargas industriales, domésticas, agrícolas y ganaderas directas, son responsables de la liberación de sustitutos de azúcar en el ambiente, en la Figura 1 se muestran posibles rutas de ingreso de los edulcorantes en el medio acuático.

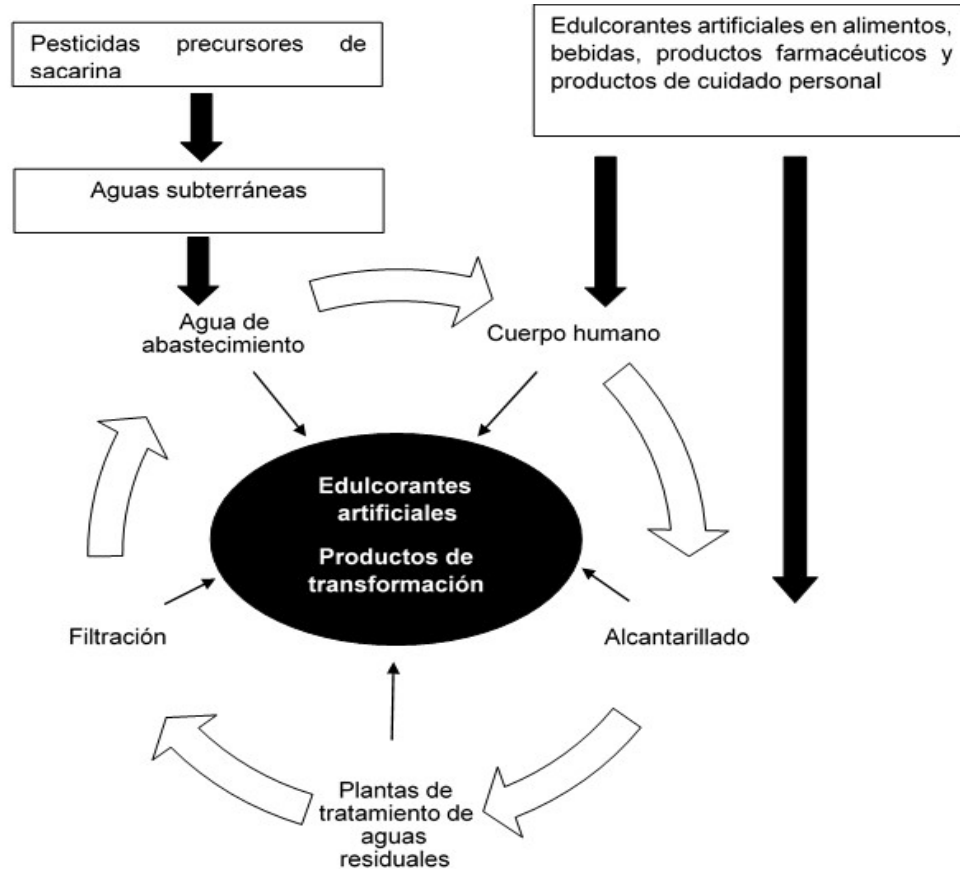


Fig 1. Rutas de ingreso de edulcorantes artificiales y sus productos de transformación al ambiente acuático (Scheurer et al., 2014, pp. 659)

La SUC, es un compuesto altamente estable que experimenta un metabolismo despreciable en mamíferos, incluyendo humanos, y presenta una inherente biodegradabilidad en el ambiente. Al ser altamente soluble en agua (>100 g/L), muestra un bajo potencial de bioacumulación y de sorción en el suelo y la materia orgánica, por lo tanto se encuentra presente de forma predominante en la columna de agua (Tollefsen et al., 2012). La estabilidad relativamente alta del compuesto ha llevado a estudios que ubican a la SUC como un contaminante presente en varios compartimientos ambientales como efluentes municipales y aguas superficiales en concentraciones de nanogramos y microgramos por litro (Lillicrap, Angford y Tollefsen, 2011). El edulcorante artificial ACE-K puede ser considerado como un eficiente marcador de contaminación en la detección de trazas de aguas residuales domésticas en los cuerpos de agua debido a que se ha encontrado que no es eliminado en las Plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR's) y presenta una alta persistencia en cuerpos de agua como lagos, ríos y lagunas (Buerge et al., 2011). Ha demostrado ser altamente móvil y recalcitrante en

aguas subterráneas (Buerge *et al.*, 2009; Van Stempvoort *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2016) por lo que puede ser considerado como un marcador de contaminación fiable en aguas del subsuelo. Un marcador ideal debe de poseer ciertas características, entre ellas, encontrarse en el medio ambiente en cantidades cuantitativamente significativas (dependiendo de su liberación, transformaciones bióticas y abióticas así como su persistencia), específico de la fuente de contaminación, debe de reflejar de forma cuantitativamente importante la contaminación, ser susceptible y rápidamente detectable y analizable; en aguas subterráneas es importante que presente una buena tasa de sorción así como suficiente estabilidad en las condiciones del medio (Buerge *et al.*, 2011). ACE-K es lo suficientemente persistente e hidrofílico para alcanzar de manera continua y en concentraciones cuantitativamente importantes las aguas subterráneas como consecuencia de la filtración de las aguas de ríos contaminados por efluentes domésticos, industriales y de PTAR's (Buerge *et al.*, 2011).

La remoción de acesulfame mediante diversos procesos de tratamiento de aguas residuales ha demostrado ser ineficiente e incompleta (Scheurer *et al.*, 2010). El Acesulfame resulta útil para el estudio de las interacciones entre el agua superficial (ríos, lagos, lagunas) y las aguas subterráneas, asimilación de nutrientes y otras sustancias presentes en aguas residuales incluyendo los contaminantes emergentes. Puede ser utilizado para distinguir y cuantificar dilución versus atenuación evitando con ello las confusiones relacionadas con la presencia de otras sustancias propias del ambiente (Spoelstra *et al.*, 2013).

La SAC es un compuesto que es ampliamente utilizado en productos alimenticios, farmacéuticos y de cuidado personal. De acuerdo a Buerge *et al.*, 2011 existen varias fuentes de ingreso del edulcorante en el ecosistema acuático, por un lado la irrigación de campos con aguas contaminadas, fertilización con lodos provenientes de plantas depuradoras, y por otro lado su utilización como aditivo alimentario en productos de consumo humano y porcino además de ser un metabolito de ciertos herbicidas de la familia de las sulfonilureas como el metsulfuron metil, tribenurólmetil, propoxicarbazona, entre otros.

De todos los edulcorantes artificiales que existen actualmente en el mercado, la investigación ambiental se ha enfocado especialmente en SUC, ACE-K, CYC, SAC, debido a dos razones principales: (1) se han determinado concentraciones del orden de $\mu\text{g L}^{-1}$ en el ambiente acuático, (2) su remoción es parcial o limitada durante los tratamientos de aguas residuales y agua potable (Scheurer *et al.*, 2010; Buerge *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2016). Estudios de concentraciones ambientales de edulcorantes artificiales han destacado su extensa distribución dentro del ciclo del agua (Loos *et al.*, 2009; Scheurer *et al.*, 2009; Buerge *et al.*, 2011; Van Stempvoort *et al.*, 2011) . Scheurer *et al.* (2009) determinaron concentraciones de hasta $190 \mu\text{gL}^{-1}$ de CYC, 34 y $50 \mu\text{gL}^{-1}$ de ACE y SAC respectivamente y concentraciones $<1 \mu\text{gL}^{-1}$ de SUC en los efluentes

provenientes de una Planta de Tratamiento de Aguas Residuales en Alemania. Los mismos autores encontraron que las PTAR remueven de forma limitada SUC y ACE (20 y 41%, respectivamente), sin embargo CYC y SAC son casi completamente eliminados (>94%).

Scheurer *et al.* (2009), detectaron cuatro edulcorantes artificiales en aguas superficiales en Alemania, ACE-K en una máxima concentración de 2 $\mu\text{g L}^{-1}$, SAC y CYC 50-150 ng L^{-1} y SUC fue detectada en concentraciones de 60-80 ng L^{-1} . En general han sido determinadas concentraciones de ACE y SUC del orden de $\mu\text{g L}^{-1}$ en aguas superficiales, mantos acuíferos subterráneos y agua de consumo, por lo que se concluye que únicamente SAC y CYC son completamente removidos utilizando tratamientos de agua convencionales (Lange *et al.*, 2012).

Buerge *et al.* (2009) investigaron la distribución de SAC, CYC, SUC y ACE-K en aguas subterráneas, superficiales y de consumo humano en Suiza, encontrando concentraciones de 3.9-18 $\mu\text{g L}^{-1}$, 10-65 $\mu\text{g L}^{-1}$, 2.0-9.1 $\mu\text{g L}^{-1}$ y 12-43 $\mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente en influentes de una PTAR, mientras que en los efluentes se detectaron <LOD-3.2 $\mu\text{g L}^{-1}$, <LOD-0.82 $\mu\text{g L}^{-1}$, 2.0-8.8 $\mu\text{g L}^{-1}$ y 14-46 $\mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente. El análisis de aguas superficiales de ríos y lagos arrojó presencia de los cuatro edulcorantes en concentraciones cuantitativamente relevantes, mientras que en agua de consumo humano, solamente ACE-K fue detectado en concentraciones de 0.01-2.8 $\mu\text{g L}^{-1}$.

Otros estudios han demostrado que SUC es un contaminante ampliamente extendido en aguas residuales, aguas superficiales y subterráneas. La sucralosa pasa prácticamente sin sufrir cambios a través de los procesos de tratamiento de aguas residuales, el tratamiento con carbón activado es el único proceso utilizado capaz de eliminar una proporción significativa de sucralosa de aguas residuales (Scheurer *et al.*, 2009; Minten *et al.*, 2011). Loos *et al.* (2009) llevaron a cabo un monitoreo de SUC en cuerpos de agua de 27 países europeos, encontrando concentraciones entre 0.1 y 1 $\mu\text{g L}^{-1}$ en aguas superficiales y municipales en países como España, Italia, Suiza, Francia, Bélgica, Países Bajos, Reino Unido, entre otros (Loos *et al.*, 2009; Minten *et al.*, 2011).

Mead *et al.* (2009) estudiaron la presencia de SUC en agua de costa y mar abierto en América del Norte, donde fueron detectadas concentraciones de 67,147, 372 y 392 ng L^{-1} en distintos puntos de la Costa Oeste de Estados Unidos.

Ferrer y Thurman (2010) detectaron SUC en muestras de aguas superficiales, subterráneas y residuales recolectadas de diferentes puntos de Estados Unidos, en concentraciones de 0.05-1.8 $\mu\text{g L}^{-1}$, 0.6-2.4 $\mu\text{g L}^{-1}$ y 0.8-1.8 $\mu\text{g L}^{-1}$ respectivamente. En el mismo estudio se detectó SAC en una concentración de 5 $\mu\text{g L}^{-1}$ en una de las muestras analizadas.

Mawhinney *et al.* (2011) llevaron a cabo el análisis de sucralosa presente en muestras de 19 plantas de tratamiento de agua potable en Estados Unidos utilizando la técnica de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS). Se encontró que el edulcorante estaba presente en aguas provenientes del canal de descarga en 15 de 19 plantas de tratamiento analizadas (47-2900 ng L⁻¹), en 13 de 17 plantas se presentaron concentraciones de 49-2400 ng L⁻¹ en muestras después de tratamiento y en 8 de 12 plantas (48-2400 ng L⁻¹) en agua proveniente del sistema de distribución.

Spoelstra *et al.* (2013) llevaron a cabo un estudio en 23 sitios a lo largo del Gran Río, Ontario, Canadá, encontrando una máxima concentración de sucralosa de 21 µg L⁻¹ convirtiéndose en una de las mayores reportadas en el mundo. Dicho edulcorante había sido detectado con anterioridad en ríos de países europeos en concentraciones máximas de 3.56 µg L⁻¹ y diversos puntos en Norte América a niveles máximos de 10 µg L⁻¹ (Scheurer *et al.*, 2009; Ferrer y Thurman, 2010; Buerge *et al.*, 2011; Mawhinney *et al.*, 2011; Oppenheimer *et al.*, 2011; Van Stempvoort *et al.*, 2011).

Subedi *et al.* (2015) analizaron muestras de una planta tratadora en India, encontrando concentraciones relativamente bajas de sucralosa (1046 ng L⁻¹, factor de dilución 100%), en comparación con las concentraciones encontradas de ciclamato y sacarina, dos de los edulcorantes más consumidos en el país.

Todos los edulcorantes artificiales son compuestos químicos altamente solubles en agua y algunos altamente estables como ACE y SUC, pueden ser detectados en aguas de abastecimiento y agua de grifo en concentraciones mayores de µg L⁻¹ (Loos *et al.*, 2009). A pesar de que las concentraciones en agua de grifo son relativamente altas comparadas con otros compuestos antropogénicos, tales como pesticidas o productos farmacéuticos, la presencia de cantidades traza de estos compuestos toxicológicamente bien estudiados genera poca preocupación (Scheurer *et al.*, 2014).

En términos de evaluación del riesgo tradicional de SUC, la concentración prevista sin efecto propuesta para organismos acuáticos (PNEC) ha sido determinada en 0.93 mg/L, basado en la concentración de efecto no observado (NOEC) de un estudio de toxicidad crónica con camarón mysida y con la aplicación de un valor de seguridad de 100. Se determinó que el cociente resultante de PEC/PNEC es claramente menor de 1 (PEC/PNEC=0.08), indicando de este modo un riesgo al medio ambiente limitado utilizando enfoques tradicionales de evaluación de riesgo toxicológico (Tollefsen *et al.*, 2012).

Robertson *et al.* (2016) determinaron concentraciones de ACE en aguas residuales y aguas subterráneas provenientes de 12 sistemas sépticos en Ontario, Canada. Su investigación arrojó concentraciones de 5-1000 µg L⁻¹ en aguas impactadas, concluyendo que el ACE tiene una amplia presencia en aguas sépticas

que se han encontrado en contacto con plumas de contaminación de aguas subterráneas por lo que se trata de un edulcorante móvil y persistente.

Baena-Nogueras *et al.* (2018) llevaron a cabo un estudio sobre ingreso, ocurrencia y distribución de edulcorantes artificiales en PTAR's costeras analizando ACE, ASP, CYC, SAC y SUC en la bahía de Cádiz, España durante un periodo de 6 meses, encontrando concentraciones constantes $<0.1 \mu\text{g L}^{-1}$ de ASP, $0.6 - 3 \mu\text{g L}^{-1}$ de ACE y SUC, concluyendo que el carácter recalcitrante de SUC y ACE los convierte en buenos marcadores de contaminación de origen antropogénico en ambientes costeros.

SAC es utilizado como aditivo para alimento animal, de acuerdo a Buerge *et al.* (2011), el edulcorante es excretado en concentraciones de hasta 12 mg L^{-1} , por lo que puede ser ampliamente encontrado en heces fecales porcinas. El estudio de aguas subterráneas provenientes de una estación de bombeo en Suiza, arrojó una concentración de $0.26 \mu\text{g L}^{-1}$ del edulcorante presumiblemente proveniente de la aplicación de abono que contiene heces porcinas.

Al ser compuestos altamente consumidos, con probada persistencia y que no se encuentran de forma natural en el ambiente, los edulcorantes artificiales especialmente SUC y ACE son considerados marcadores ideales de contaminación antropogénica en cuerpos de agua. Si bien la principal fuente de emisión de edulcorantes es la excreción humana contenida en efluentes domésticos, estos compuestos también pueden ingresar al medio ambiente a partir de descargas industriales, agrícolas y ganaderas.

1.6. Efectos tóxicos de EAI en diversas especies acuáticas.

Los efectos tóxicos generados a partir de la presencia de EAI en los ecosistemas acuáticos no ha sido estudiada a profundidad, a la fecha es poca la información de estudios de toxicidad inducida por sustitutos de azúcar en hidrobiontes, siendo la SUC el aditivo más estudiado (Stolte *et al.*, 2013).

Aun cuando la sucralosa se considera inofensiva para los seres humanos quienes excretan cerca del 98% de la ingesta de forma inalterada, es ampliamente mencionada su persistencia en el ambiente ya que presenta una vida media muy larga (del orden de varios años), dependiendo del pH y la temperatura (Grice y Goldsmith, 2000). La presencia de sustancias con estructura parecida a la sacarosa y altamente persistentes en el ambiente podrían generar cambios en el comportamiento de alimentación de diversos organismos (Peñalva-Arana, Lynch y Robertson, 2009)

SUC es considerada no tóxica para los seres humanos (Grice y Goldsmith, 2000), por lo que ha sido aprobada para su uso específico como edulcorante de

consumo humano por un gran número de autoridades regulatorias en seguridad alimentaria alrededor del mundo a dosis de 5 mg kg⁻¹ peso corporal (Molinary y Quinlan, 2006). Aunque ha sido sometida a evaluaciones de seguridad para el consumo humano y del medioambiente, resulta ser motivo de preocupación con respecto a sus potenciales efectos biológicos en especies no objetivo que se encuentran en áreas receptoras de descargas generadas por las actividades antropogénicas (Lillicrap et al., 2011).

Hjorth, Hansen y Camus (2010) evaluaron los efectos de la exposición a concentraciones de 0-50 µg L⁻¹ (96 h) de edulcorante SUC en dos especies de copépodos del ártico. Se evaluaron factores tales como producción de huevos, tasa de eclosión, ingesta de alimento y mortalidad, encontrando que la ingesta de alimento incrementó dependientemente del aumento de concentraciones de SUC en el copépodo marino *Calanus glacialis* no así en *Calanus finmarchicus*, mientras que la producción de huevos no fue afectada. Lillicrap et al. (2011) encontraron un factor de bioconcentración (FBC) <1 para alga *Pseudokirchneirella subcapita* y *Danio rerio* y valores mayores de FBC (1.6-2.2) en *Daphnia magna*.

Eriksson et al. (2014) llevaron a cabo estudios de bioconcentración, comportamiento y toxicidad crónica y aguda en *D. magna*, *Nitocra spinipes*, *Gammarus oceanicus* y *Gammarus zaddachi* encontrando que la sucralosa afectó la locomoción de *D. magna* y *G. zaddachi* en concentraciones de 0.5, 5 y 500 µg L⁻¹, así como un aumento en la ingesta de alimentos con concentraciones de sucralosa más elevadas en *C. glacialis*. La sucralosa no exhibe efectos adversos en la tasa de crecimiento de *Lenma gibba* (7d) a concentraciones <1000 mg L⁻¹ (Soh et al., 2011).

Huggett y Stoddard (2011) investigaron la toxicidad crónica de SUC no encontrando reducción significativa en la supervivencia o reproducción a concentraciones hasta de 1800 mg L⁻¹ para *Daphnia magna* (21 d) y 93 mg L⁻¹ para *Americamysis bahia* (28d), por lo que concluyeron que las concentraciones ambientalmente relevantes de SUC encontradas hasta ese entonces, se encontraban por debajo de las concentraciones requeridas para inducir efectos tóxicos crónicos en invertebrados de agua dulce y salada.

Stolte et al., (2013) mencionan que hasta el año 2013 no existían datos disponibles sobre los efectos ecotoxicológicos de ACE, CYC y SAC, por lo tanto llevaron a cabo estudios de ecotoxicidad de los tres edulcorantes más SUC a concentraciones de hasta 1000 µg L⁻¹, utilizando como organismos a *Scenedesmus vacuolatus* (24 h), *Daphnia magna* (48 h) y *Lema minor* (7 d). Evaluaron factores como inhibición de la reproducción, inmovilización aguda e inhibición del crecimiento, concluyendo que las concentraciones sin efectos observables obtenidas en el estudio, indicaban un bajo potencial de riesgo para los organismos acuáticos estudiados.

A pesar de que estos estudios indican que la sucralosa posee una baja toxicidad y no se bioacumula a un grado significativo en organismos acuáticos, su persistencia combinada con el incremento en el consumo del edulcorante demanda una evaluación ecotoxicológica más detallada, llevando a cabo análisis de toxicidad subletal. En los ambientes acuáticos las señales químicas son la principal ruta de comunicación (Hay, 2009). El sentido del gusto es el regulador dominante y la fuerza motora del comportamiento de alimentación y los principios fundamentales del sistema gustativo son los mismos en diversos organismos como mamíferos e insectos (Yarmolinsky, Zuker y Ryba, 2009) lo que puede significar que los receptores de sabores dulces que se encuentran en humanos podrían estar presentes en otros grupos taxonómicos. Como ejemplo, estudios recientes proveen evidencias de receptores gustativos de sabores dulces en crustáceos (Peñalva-Arana et al., 2009). La persistencia de la sucralosa en combinación con su alta solubilidad en agua, su semejanza estructural con el azúcar y su perfil de dulzor hacen de esta sustancia un reto para la evaluación del riesgo en los ambientes acuáticos.

Saucedo-Vence et al. (2017) realizaron un estudio de estrés oxidativo producido por sucralosa en *Cyprinus carpio*, concluyendo que a concentraciones ambientalmente relevantes (0.05 y 155 $\mu\text{g L}^{-1}$), SUC induce daño oxidativo en branquias, cerebro y músculo de carpa común al generar un incremento en biomarcadores de lipoperoxidación, contenido de hidroperóxidos y contenido de proteínas carboniladas.

Es muy poco conocido el destino post consumo de la sucralosa en el ambiente, las moléculas cloradas (bifenilos policlorados, aldrin, clordano, heptaclor, dioxinas) han presentado persistencia, un potencial de bioacumulación y efectos tóxicos. Es conocido que la sucralosa es persistente a los procesos metabólicos en distintas especies y en el ambiente, sin embargo se ha demostrado que posee un bajo ($Kow= 0,3$) potencial de bioacumulación (Grice y Goldsmith, 2000).

Cruz-Rojas et al. (2019) llevaron a cabo un estudio de evaluación del estrés oxidativo inducido por la exposición de carpa común *Cyprinus carpio* a concentraciones ambientalmente relevantes de ACE-K (0.05 $\mu\text{g L}^{-1}$ y 149 $\mu\text{g L}^{-1}$), encontrando que el edulcorante es capaz de generar daño oxidativo en sangre, hígado, branquias, cerebro y músculo de la especie.

Reportes sobre la presencia de edulcorantes artificiales en ambientes acuáticos especialmente de SUC y ACE-K, han llevado a la comunidad científica a analizar las implicaciones biológicas en especies no objetivo que se encuentran en áreas impactadas por actividades antropogénicas. En gran cantidad de estudios se ha demostrado que la exposición a edulcorantes de especies acuáticas a diferentes niveles de cadena trófica, derivan en efectos tóxicos como alteraciones bioquímicas, fisiológicas y morfológicas a concentraciones de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$. Si bien los edulcorantes son considerados seguros para consumo humano a concentraciones

establecidas, actualmente es poco conocido su impacto ambiental ya que no forman parte de programas de monitoreo ambiental por lo que su presencia es en ocasiones desconocida.

1.7. Métodos de remoción de EAI

De acuerdo a Stolte et al. (2013) los niveles ambientales de edulcorantes artificiales dependen estrictamente de su consumo en los diferentes países así como de su degradabilidad. Diferentes tecnologías han sido empleadas para minimizar las descargas de EAI en los ecosistemas acuáticos, tanto de aguas residuales provenientes de efluentes domésticos, industriales, agrícolas y hospitalarios como de agua potable para consumo humano (Kokotou et al., 2012). Los EAI por lo general son removidos durante el tratamiento de aguas residuales por medio de ozonación o procesos de generación de radicales, sin embargo la información al respecto todavía es escasa (Scheurer et al., 2014)

Scheurer et al. (2012) llevaron a cabo un estudio con CYC y ACE-K utilizando muestras de agua filtradas para identificar los productos de ozonación (PO) formados y el sitio de formación de dichos productos. En el caso de CYC, la oxidación ocurrió principalmente en el átomo de carbono, donde el residuo de sulfonamida está unido al anillo de ciclohexil. Para ACE-K, se reportó una remoción parcial dependiente del tiempo de contacto entre el ozono y el edulcorante. Aplicando una concentración de 0.5 mg L^{-1} , se formaron dos productos principales, aldehído hidratado y ácido acético en una reacción de primer orden. El aldehído fue detectado al término del tratamiento, pero eliminado casi en su totalidad con un tratamiento posterior con carbón activado. Torres et al. (2011) llevaron a cabo el análisis de SUC en muestras de diferentes PTAR's y aguas superficiales en Arizona, Estado Unidos, detectando concentraciones de $2,800 \pm 1000 \text{ ng L}^{-1}$ en muestras de influentes de siete de ellas. En aguas superficiales detectaron concentraciones de $300 \pm 30 \text{ ng L}^{-1}$. Se estudiaron dos tipos de tratamientos de remoción, la degradación biológica y procesos de oxidación química. El estudio concluyó que la SUC no fue degradada en reactores biológicos aerobios y/o anaerobios por procesos metabólicos o co-metabólicos después de 42-62 días de tratamiento. La exposición prolongada a radiación UV no oxidó de manera significativa al edulcorante, mientras que la adición de ozono, generó una lenta oxidación de la molécula de SUC. Sus resultados sugirieron que en las condiciones normales de tratamiento de las PTARs no existe una degradación significativa de las SUC por lo tanto su introducción al ecosistema resulta casi inevitable.

Soh et al. (2011) evaluaron la degradación o mineralización de SUC mediante la exposición a una variedad de tratamientos ambientales (degradación microbiológica, hidrólisis, sorción en el suelo) y procesos avanzados de tratamiento ATPs (cloración, ozonación, sorción en carbón activado y radiación UV). Concluyeron

que la degradación solamente ocurrió de una forma limitada durante la hidrólisis, ozonación y procesos microbiológicos indicando que la ruptura de la molécula se lleva a cabo de forma lenta e incompleta, por lo que su acumulación en aguas superficiales es altamente probable.

Scheurer *et al.*, (2009) estudiaron la remoción de ACE-K, SUC, CYC, SAC por dos métodos químicos, ozonación y cloración. Los resultados arrojaron que todos los EAI permanecieron inertes durante la cloración. Para el tratamiento con ozono, se observó persistencia de la SUC con un porcentaje de remoción del 8-15%. ACE-K probó reaccionar rápidamente con el ozono, sin embargo la concentración utilizada para el tratamiento estuvo por encima de la utilizada usualmente en las PTARs, una remoción de 18-60% se esperaba en condiciones convencionales. SAC y CYC fueron transformados en 30 minutos a una tasa de <10% y 30-50% respectivamente empleando una concentración conocida de ozono (5 mg L⁻¹).

Sharma, Oturan y Kim (2014) compararon diferentes procesos biológicos, electroquímicos, químicos y de oxidación avanzada para la remoción de SUC. Determinaron que el proceso con UV/H₂O₂ es el más efectivo para la remoción de SUC debido a la generación de radical ·OH cuyo mecanismo se basa en la sustitución de los átomos de cloro por hidroxilos en la sucralosa transformándola en fructosa y polioles, moléculas ambientalmente amigables.

Existe un creciente interés en la investigación de edulcorantes artificiales con el objetivo de comprender sus efectos en la salud humana y recientemente en el ambiente. Algunos edulcorantes como SUC y ACE son altamente persistentes en el ambiente habiendo sido encontrados en diferentes etapas del ciclo del agua. Diversos procesos de tratamiento de aguas residuales tienen por objetivo la degradación de compuestos edulcorantes en las plantas depuradoras de agua, sin embargo son pocos los que logran una tasa de remoción que garantice la inocuidad de los efluentes que se descargan a los ambientes acuáticos.

2. Conclusiones.

Los edulcorantes SUC, ACE-K, ASP, SAC, CYC son ampliamente consumidos como ingredientes de alimentos, bebidas, productos farmacéuticos y de cuidado personal. Su uso como aditivos alimentarios ha sido aprobado por agencias de seguridad alimentaria en todo el mundo, pese a ciertos estudios toxicológicos que señalan efectos adversos de su consumo a largo plazo. Los edulcorantes artificiales han llamado la atención de la comunidad científica en los últimos años ya que se trata de aditivos alimentarios de creciente consumo que han sido detectados en concentraciones importantes en ecosistemas acuáticos en todo el mundo, es por ello que su estudio resulta fundamental ya que en la actualidad no forman parte de

los programas de monitoreo ambiental y por lo tanto su presencia no se encuentra regulada. Los efectos tóxicos inducidos por edulcorantes artificiales en especies acuáticas a diferentes niveles de la cadena trófica son variados, autores señalan que pueden generar alteraciones bioquímicas, fisiológicas y morfológicas a concentraciones de ng L^{-1} a $\mu\text{g L}^{-1}$. Debido a los niveles ambientales y su persistencia en el caso de SUC y ACE-K o la probada "pseudo-persistencia" de SAC y CYC, cuyas tasas de eliminación son compensadas por su continua liberación al medio ambiente, la ecotoxicidad de los EAI debe ser investigada a profundidad para evaluar el posible riesgo ambiental de estos productos químicos en hidrobiontes.

3. Referencias

Abhilash, M., Paul., M.V.S, Varghese, M.V. y Nair, R.H. (2011). Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food y Chemical Toxicology*, 49(6), 1203–1207. doi: 10.1016/j.fct.2011.02.019.

Anderson, J. J. y Dulka, J. J. (1985). Environmental fate of sulfometuron methyl in aerobic soils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 33(4), 596–602. doi:10.1021/jf00064a010

Andrés-Costa, M.J., Rubio-López, N., Morales, M. y Picó. Y. (2014). Occurrence and removal of drugs of abuse in wastewater treatment plants of Valencia (Spain). *Environmental Pollution*, 194, 152–162. Doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.019

Baena-Nogueras, R. M., Traverso-Soto, J. M., Biel-Maeso, M., Villar-Navarro, E., y Lara-Martín, P. A. (2018). Sources and trends of artificial sweeteners in coastal waters in the bay of Cadiz (NE Atlantic). *Marine Pollution Bulletin*, 135, 607–616. doi:10.1016/j.marpolbul.2018.07.069

Baird, I. M., Shephard, N. W., Merritt, R. J. y Hildick-Smith, G. (2000). Repeated Dose Study of Sucralose Tolerance in Human Subjects. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 123-129. doi:10.1016/s.0278-6915(00)00035-1

Byyopadhyay, A., Ghoshal, S. y Mukherjee, A. (2008). Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: Aspartame, acesulfame-K, y saccharin. *Drug y Chemical Toxicology*, 31(4), 447–457. doi: 10.1080/01480540802390270.

Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H., y Lu, K. (2017). The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLOS ONE*, 12(6), 1-16. doi:10.1371/journal.pone.0178426

Bickel, M. H., Burkard, B., Meier-Strasser, E., y Van Den Broek-Boot, M. (1974). Entero-bacterial Formation of Cyclohexylamine in Rats Ingesting Cyclamate. *Xenobiotica*, 4(7), 425–439. doi:10.3109/00498257409052106

Bolong, N., Ismail, A. F., Salim, M. R., & Matsuura, T. (2009). A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239(1-3), 229–246. doi:10.1016/j.desal.2008.03.020

Brown, R. J., De Banate, M. A. y Rother, K. I. (2010). Artificial sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5(4),305–312. doi: 10.3109/17477160903497027.

Buerge, I. J., Buser, H.R., Kahle, M., Müller, M. D. y Poiger, T. (2009). Ubiquitous Occurrence of the Artificial Sweetener Acesulfame in the Aquatic Environment: An Ideal Chemical Marker of Domestic Wastewater in Groundwater. *Environmental Science & Technology*, 43(12), 4381–4385. doi:10.1021/es900126x

Buerge, I. J., Buster, H. R., Kahle, M., Müller, M. D. y Poiger, T. (2011). The artificial sweetener acesulfame as marker of domestic wastewater in groundwater. *International Association of Hydrological Sciences*, 342, 103-106.

Butchko, H. H. y Stargel, W. W. (2001). Aspartame: Scientific evaluation in the postmarketing period. *Regulatory Toxicology y Pharmacology*, 34(3), 221–233. doi: 10.1006/rtph.2001.1500.

Cruz-Rojas, C., SanJuan-Reyes, N., Fuentes-Benites, M.P.A., Dublan-García, O., Galar-Martínez, M., Islas-Flores, H. y Gómez-Oliván, L. (2019). Acesulfame potassium: Its ecotoxicity measured through oxidative stress biomarkers in common carp (*Cyprinus carpio*). *Science of the Total Environment*, 647, 772–784. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.034.

Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P. F., Wang, T. J., Fox, C. S., Meigs, J. B. y otros (2007). Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community. *Circulation*, 116(5), 480–488. doi:10.1161/circulationaha.107.689935

Devier, M.H., Mazellier, P., Ait-Aissa, S. y Budzinski, H. (2011). New challenges in environmental analytical chemistry: identification of toxic compounds in complex mixtures. *Comptes Rendus Chimie*, 14 (7-8),766–779.doi: 10.1016/j.crci.2011.004.006

DuBois, G., (2012). Saccharine and Cyclamate. En O'Donell, K. y Kearsley , M.,(Eds.), *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology* (pp.32-33). Oxford: Blackwell Publishing Ltd.

Eriksson, A.K., Adolfsson-Erici, M., Liewenborg, B. y Gorokhova, E. (2014). Sucralose Induces Biochemical Responses in *Daphnia magna*. *PLoS ONE*, 9(4), e92771. doi:10.1371/journal.pone.0092771

European Union. *European Parliament and Council Directive 2003/115/EC of 22 December 2003 Amending Directive 94/35/EC on Sweeteners for Use in Foodstuffs*, 2003. Recuperado de <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1994L0035:20060815:EN:PDF>

Fernandes, V. N. O., Fernandes, L. B., Vasconcellos, J. P., Jager, A. V., Tonin, F. G., y Leal de Oliveira, M. A. (2013). Simultaneous analysis of aspartame, cyclamate, saccharin and acesulfame-K by CZE under UV detection. *Analytical Methods*, 5(6), 1524. doi:10.1039/c3ay26187e

Ferrando-Climent, L., Collado, N., Buttiglieri, G., Gros, M., Rodriguez-Roda, I., Rodriguez-Mozaz, S., y Barceló, D. (2012). Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment. *Science of The Total Environment*, 438, 404–413. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.08.073

Ferrer, I. y Thurman, E. M. (2010). Analysis of sucralose y other sweeteners in water y beverage samples by liquid chromatography / time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography*, 1217(25), 4127–4134. doi: 10.1016/j.chroma.2010.02.020.

Food and Drugs Administration. *Food labeling: health claims; dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries Fed Reg 71:15559–15564*, 2006. Recuperado de <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2006-03-29/pdf/06-3007.pdf#page=1>

Gardner, C., Wylie-Rosett, J., Gidding, S. S., Steffen, L. M., Johnson, R. K. y otros (2012). Nonnutritive Sweeteners: Current Use and Health Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 126(4), 509–519. doi:10.1161/cir.0b013e31825c42ee

García, J. M., Casado, G. M., y García, J. (2013). Una visión global y actual de los edulcorantes: aspectos de regulación. *Nutrición hospitalaria*, 28(4), 17-31.

Goldsmith, L.A. y Mekel, A. (2001) Sucralose. En O'brien-Nabors (Ed.) *Alternative Sweeteners* (pp.185-187).New York: Marcel Dekker.

Grice, H. C. y Goldsmith, L. A. (2000). Sucralose -An Overview of the Toxicity Data. *Food and Chemical Toxicology*, 38(2), 1–6. doi:10.1016/s0278-6915(00)00023-5

Grotz, V. L. y Munro, I. C. (2009). An overview of the safety of sucralose, *Regulatory Toxicology y Pharmacology*, 55(1), 1–5. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.05.011.

Hay, M. E. (2009). Marine Chemical Ecology: Chemical Signals and Cues Structure Marine Populations, Communities, and Ecosystems. *Annual Review of Marine Science*, 1, 193–212. doi:10.1146/annurev.marine.010908.163

Hernández, F., Ibañez, M., Bade, R., Bijlsma, L. y Sancho, J.V. (2014). Investigation of pharmaceuticals and illicit drugs in waters by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *Trends in Analytical Chemistry*, 63, 140–157. Doi: 10.1016/j.trac.2014.08.003

Hjorth, M., Hansen, J. H. y Camus, L. (2010). Short-term effects of sucralose on *Calanus finmarchicus* and *Calanus glacialis* in Disko Bay, Greenland. *Chemistry and Ecology*, 26(5), 385–393. doi: 10.1080/02757540.2010.504672

Houtman, C. J. (2010) Emerging contaminants in surface waters y their relevance for the production of drinking water in Europe. *Journal of Integrative Environmental Sciences*, 7(4), 271–295. doi: 10.1080/1943815X.2010.511648.

Huggett, D. B. y Stoddard, K. I. (2011). Effects of the artificial sweetener sucralose on *Daphnia magna* y *Americamysis bahia* survival , growth y reproduction. *Food and Chemical Toxicology*, 49(10), 2575–2579. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.073.

Humphries, P., Pretorius, E. y Naudé, H. (2008). Direct y indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(4), 451–462. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602866.

John, B. , Wood, S. y Hawkins, D. (2000). The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 107–110. doi:10.1016/s0278-6915(00)00032-6

Lillicrap, A., Langford, K. y Tollefsen, K. E. (2011). Bioconcentration of the intense sweetener sucralose in a multitrophic battery of aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(3), 673–681. doi:10.1002/etc.433

Kokotou, M. G., Asimakopoulos, A. G. y Thomaidis, N. S. (2012). Artificial sweeteners as emerging pollutants in the environment: Analytical methodologies y environmental impact. *Analytical Methods*, 4(10),3057–3070. doi: 10.1039/c2ay05950a.

Kojima, S. y Ichibagase, H. (1966). Studies on Synthetic Sweetening Agents. VIII. Cyclohexylamine, a Metabolite of Sodium Cyclamate. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 14(9), 971–974. doi:10.1248/cpb.14.971

Kosma, C.I., Lambropoulou, D.A. y Albanis, T.A. (2014). Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: occurrence, removal and

environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 466-467, 421–438. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.044

Kroger, M., Meister, K. y Kava, R. (2006). Low-calorie Sweeteners and Other Sugar Substitutes: A Review of the Safety Issues. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 5(2), 35–47. doi:10.1111/j.1541-4337.2006.tb00081.x

Labare, M. P. y Alexander, M. (1993). Biodegradation of sucralose, a chlorinated carbohydrate, in samples of natural environments. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 12(5), 797-804. doi: 10.1002/etc.5620120502

Lange, F. T., Scheurer, M. y Brauch, H.J. (2012). Artificial sweeteners—a recently recognized class of emerging environmental contaminants: a review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 403(9), 2503–2518. doi:10.1007/s00216-012-5892-z

Loos, R., Gawlik, B. M., Boettcher, K., Locoro, G., Contini, S. y Bidoglio, G. (2009). Sucralose screening in European surface waters using a solid-phase extraction-liquid chromatography–triple quadrupole mass spectrometry method. *Journal of Chromatography A*, 1216(7), 1126–1131. doi:10.1016/j.chroma.2008.12.048

Mace, O. J., Affleck, J., Patel, N. y Kellett, G. L. (2007). Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *The Journal of Physiology*, 582(1), 379–392. doi:10.1113/jphysiol.2007.130906

Magnuson, B. A., Roberts, A. y Nestmann, E. R. (2017). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 324-355. doi: 10.1016/j.fct.2017.05.047.

Mawhinney, D. B., Young, R. B., Vanderford, B. J., Borch, T. y Snyder, S. A. (2011). Artificial Sweetener Sucralose in U.S. Drinking Water Systems. *Environmental Science & Technology*, 45(20), 8716–8722. doi:10.1021/es202404c

McKie, M. J., Andrews, S. A. y Andrews, R. C. (2016). Conventional drinking water treatment and direct biofiltration for the removal of pharmaceuticals and artificial sweeteners: A pilot-scale approach. *Science of The Total Environment*, 544, 10–17. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.11.145

Mead, R. N., Morgan, J. B., Avery, G. B., Kieber, R. J., Kirk, A. M., Skrabal, S. A. y Willey, J. D. (2009). Occurrence of the artificial sweetener sucralose in coastal and marine waters of the United States. *Marine Chemistry*, 116(1-4), 13–17. doi:10.1016/j.marchem.2009.09.005

Minten, J., Adolfsson-Erici, M., Björlenius, B. y Alsberg, T. (2011). A method for the analysis of sucralose with electrospray LC/MS in recipient waters and in

sewage effluent subjected to tertiary treatment technologies. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 91(4), 357–366. doi:10.1080/03067310903582333

Molinary, S. y Quinlan, M.E. (2006) Sucralose. En Mitchell

, H. (Ed.) *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology* (pp.167-183). Oxford: Blackwell Publishing. doi: 10.1002/9781118373941

Nettleton, J. E., Reimer, R. A., y Shearer, J. (2016). Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance?. *Physiology & Behavior*, 164, 488–493. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.029

Nichol, A. D., Holle, M. J. y An, R. (2018). Glycemic impact of non-nutritive sweeteners: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(6), 796–804. doi:10.1038/s41430-018-0170-6

Oppenheimer, J., Eaton, A., Badruzzaman, M., Haghani, A. W., y Jacangelo, J. G. (2011). Occurrence and suitability of sucralose as an indicator compound of wastewater loading to surface waters in urbanized regions. *Water Research*, 45(13), 4019–4027. doi:10.1016/j.watres.2011.05.014

Peñalva-Arana, D. C., Lynch, M. y Robertson, H. M. (2009). The chemoreceptor genes of the waterflea *Daphnia pulex*: many Grs but no Ors. *BMC Evolutionary Biology*, 9(1), 79. doi:10.1186/1471-2148-9-79

Petrie, B., Barden, R. y Kasprzyk-Hordern, B. (2014). A review on emerging contaminants in wastewaters in the environment: Current knowledge, understudied areas y recommendations for future monitoring. *Water Research*, 72, 3–27. doi: 10.1016/j.watres.2014.08.053.

Petrovic, M., González, S. y Barceló, D., (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends in Analytical Chemistry*, 22(10), 685–696. doi:10.1016/s0165-9936(03)01105-1

Pfeffer, M., Ziesenitz, S. C. y Siebert, G. (1985). Acesulfame K, cyclamate y saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 24(4), 231–235. doi: 10.1007/BF02023668.

Renwick, A. G. y Williams, R. T. (1972). The fate of cyclamate in man and other species. *Biochemical Journal*, 129(4), 869-879. doi: 10.1042/bj1290869

Renwick, A. G., Thompson, J.P., O'Shaughnessy, M. y Walter, E.J. (2004). The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 196(3), 367–380. doi: 10.1016/j.taap.2004.01.013.

Ribeiro, A. R., Maia, A., Santos, M., Tiritan, M. E., y Ribeiro, C. M. (2015). Occurrence of Natural Contaminants of Emerging Concern in the Douro River Estuary, Portugal. *Environmental Contamination and Toxicology*, 70(2), 361–371. doi:10.1007/s00244-015-0212-1

Richardson, S. (2009). Water analysis: emerging contaminants y current issues. *Analytical Chemistry*, 81(12), 4645–4677. doi: 10.1021/ac058022x.

Richardson, S. D., y Kimura, S. Y. (2017). Emerging environmental contaminants: Challenges facing our next generation and potential engineering solutions. *Environmental Technology & Innovation*, 8, 40–56. doi:10.1016/j.eti.2017.04.002

Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., y Ocampo-Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water: A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268–1287. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.07.059

von Rymon, G.W. y Hanger, L., (2001). Acesulfame K. En O'brien, L. (Ed.) *Alternative Sweeteners* (pp.23-24). New York: Marcel Dekker, Inc.

Ryu, J., Oh, J., Snyder, S. A. y Yoon, Y. (2014). Determination of micropollutants in combined sewer overflows and their removal in a wastewater treatment plant (Seoul, South Korea). *Environmental monitoring and assessment*, 186(5), 3239-3251. doi: 10.1007/s10661-013-3613-5

Robertson, W. D., Van Stempvoort, D. R., Roy, J. W., Brown, S. J., Spoelstra, J., Schiff, S. L. y otros (2016). Use of an Artificial Sweetener to Identify Sources of Groundwater Nitrate Contamination. *Groundwater*, 54(4), 579–587. doi:10.1111/gwat.12399

Rother, K. I., Sylvetsky, A. C., Walter, P. J., Garraffo, H. M. y Fields, D. A. (2018). Pharmacokinetics of Sucralose and Acesulfame-Potassium in Breast Milk Following Ingestion of Diet Soda. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(3), 466–470. doi:10.1097/mpg.0000000000001817

Sang, Z., Jiang, Y., Tsoi, Y.K., y Leung, K.S. (2014). Evaluating the environmental impact of artificial sweeteners: A study of their distributions, photodegradation and toxicities. *Water Research*, 52, 260–274. doi:10.1016/j.watres.2013.11.002

Saucedo-Vence, K., Elizalde-Velázquez, A., Dublán-García, O., Galar-Martínez, M., Islas-Flores, H., SanJuan-Reyes, N. y otros (2017). Toxicological hazard induced by sucralose to environmentally relevant concentrations in common carp (*Cyprinus carpio*). *Science of The Total Environment*, 575, 347–357. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.09.230

Scheurer, M., Storck, F. R., Brauch, H. J., y Lange, F. T. (2010). Performance of conventional multi-barrier drinking water treatment plants for the removal of four artificial sweeteners. *Water Research*, 44(12), 3573–3584. doi:10.1016/j.watres.2010.04.005

Scheurer, M., Godejohann, M., Wick, A., Happel, O., Ternes, T. A., Brauch, H.J. y otros (2012). Structural elucidation of main ozonation products of the artificial sweeteners cyclamate and acesulfame. *Environmental Science and Pollution Research*, 19(4), 1107–1118. doi:10.1007/s11356-011-0618-x

Scheurer, M., Brauch, H.J. y Lange, F.T. (2009). Analysis y occurrence of seven artificial sweeteners in German waste water y surface water y in soil aquifer treatment (SAT). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 394(6), 1585–1594. doi: 10.1007/s00216-009-2881-y.

Scheurer, M., Brauch, H.J. y Lange F.T. (2014). Transformation Products of Artificial Sweeteners. En Lambropoulou, D.A. y Nollet, L.M. (Eds.). *Transformation products of emerging contaminants in the environment: Analysis, processes, occurrence, effects and risks* (pp. 658-675). West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.

Shankar, P., Ahuja, S. y Sriram, K. (2013). Non-nutritive sweeteners: Review y update. *Nutrition*, 29(11–12), 1293–1299. doi: 10.1016/j.nut.2013.03.024.

Sharma, A., Amarnath, S., Thulasimani, M. y Ramaswamy S. (2016). Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe?. *Indian Journal of Pharmacology*, 48(3), 237-40. doi: 10.4103/0253-7613.182888

Sharma, V. K., Oturan, M. y Kim, H. (2014). Oxidation of artificial sweetener sucralose by advanced oxidation processes: a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(14), 8525–8533. doi:10.1007/s11356-014-2786-y

Sims, J., Roberts, A., Daniel, J. y Renwick, A. (2000). The metabolic fate of sucralose in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 38, 115–121. doi:10.1016/s0278-6915(00)00034-x

Soffritti, M., Belpoggi, F., Esposti, D. D., Lambertini, L., Tibaldi, E. y Rigano, A. (2005). First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives*, 114(3), 379–385. doi:10.1289/ehp.8711

Soh, L., Connors, K. A., Brooks, B. W. y Zimmerman, J. (2011). Fate of Sucralose through Environmental and Water Treatment Processes and Impact on Plant Indicator Species. *Environmental Science & Technology*, 45(4), 1363–1369. doi:10.1021/es102719d

Spoelstra, J., Schiff, S. L. y Brown, S. J. (2013). Artificial Sweeteners in a Large Canadian River Reflect Human Consumption in the Watershed. *PLoS ONE*, 8(12), e82706. doi:10.1371/journal.pone.0082706

Stolte, S., Steudte, S., Schebb, N. H., Willenberg, I. y Stepnowski, P. (2013). Ecotoxicity of artificial sweeteners and stevioside. *Environment International*, 60, 123–127. doi:10.1016/j.envint.2013.08.010

Subedi, B., Balakrishna, K., Sinha, R. K., Yamashita, N., Balasubramanian, V. G., y Kannan, K. (2015). Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 3(4), 2882–2891. doi:10.1016/j.jece.2015.09.031

Sylvetsky, A. C., Abdelhadi, J., Issa, N., y Rother, K. I. (2018). Nonnutritive Sweeteners and Their Role in the Gastrointestinal Tract. *Sweeteners*, 377–392. doi:10.1007/978-3-319-27027-2_4

Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O. y otros (2015). Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 70(1), 31–32 doi:10.1097/01.ogx.0000460711.58331.9

Swithers, S. E., Baker, C. R. y Davidson, T. L. (2009). General and persistent effects of high-intensity sweeteners on body weight gain and caloric compensation in rats. *Behavioral Neuroscience*, 123(4), 772–780. doi:10.1037/a0016139

Tollefsen, K., Nizzetto, L. y Huggett, D. B. (2012) Science of the Total Environment Presence , fate y effects of the intense sweetener sucralose in the aquatic environment sucralose. *Science of the Total Environment*, 438 , 510–516. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.08.060.

Torres, C. I., Ramakrishna, S., Chiu, C.A., Nelson, K. G., Westerhoff, P. y Krajmalnik-Brown, R. (2011) Fate of Sucralose During Wastewater Treatment. *Environmental Engineering Science*, 28(5), 325–331. doi:10.1089/ees.2010.0227

Thomaidis, N.S., Asimakopoulos, A.G., y Bletsou, A.A. (2012). Emerging contaminants: a tutorial mini-review. *Global Nest Journal*, 14(1), 72-79. <https://doi.org/10.30955/gnj.000823>

Van Stempvoort, D. R., Roy, J. W., Brown, S. J. y Bickerton, G. (2011). Artificial sweeteners as potential tracers in groundwater in urban environments. *Journal of Hydrology*, 401(1-2), 126–133. doi:10.1016/j.jhydrol.2011.02.013

Whitehouse, C. R., Boullata, J. y McCauley, L. A. (2008). The potential toxicity of artificial sweeteners. *American Association of Health Nurses Journal*, 56(6), 251-261. doi: 10.1177/216507990805600604

Yarmolinsky, D. A., Zuker, C. S. y Ryba, N. J. (2009). Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell*, 139(2), 234-244. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.001.

Zafar, T., Naik, Q. A. y Shrivastava, V. K. (2017). Aspartame: Effects and awareness. *MedCrave Online Journal of Toxicology*, 3(2), 00046. doi: 10.15406/mojt.2017.03.00046

Zygler, A., Wasik, A., Kot-Wasik, A., y Namieśnik, J. (2011). Determination of nine high-intensity sweeteners in various foods by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400(7), 2159–2172. doi:10.1007/s00216-011-4937-z

ISBN: 978-607-99510-0-9



Contribuciones Selectas en Ecotoxicología y Química Ambiental se terminó de editar en agosto de 2021, por la Asociación Mesoamericana de Ecotoxicología y Química Ambiental, A.C. (AMEQA). La coordinación editorial estuvo a cargo de Leobardo Gómez Olivan. Diseño de portada: Hariz Islas Flores/ Leopoldo I. Flores.