

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“RELACIÓN DEL CONSUMO DE ASPARTAME DURANTE EL EMBARAZO  
DE MADRES DE HIJOS CON LEUCEMIA AGUDA.”**

**POR**

**DRA. MARIA DEL CARMEN SEPÚLVEDA OROZCO**

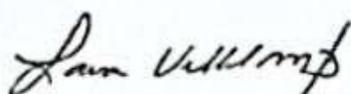
COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

AGOSTO 2020

"RELACIÓN DEL CONSUMO DE ASPARTAME DURANTE EL EMBARAZO  
DE MADRES DE HIJOS CON LEUCEMIA AGUDA."

Aprobación de la tesis:



---

Dra. Laura Villarreal Martínez  
Director de la tesis



---

Dr. Fernando García Rodríguez  
Coordinador de Investigación



---

Dr. Med. Consuelo Treviño Garza  
Coordinador de Enseñanza



---

Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos  
Jefe de Servicio o Departamento



---

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA

A Dios por su gran bendición en todo, por permitirme seguir este camino que me ha trazado.

Es para mí una gran alegría y honor dedicar este trabajo a mis seres queridos que me apoyaron para seguir adelante.

A mis padres Jorge y Marycarmen, ustedes son mi motivación y mayor orgullo en la vida, gracias por todo su apoyo y los sacrificios. Gracias por confiar en mí y enseñarme que con entrega, dedicación y el apoyo de Dios todo se puede lograr, por ayudarme a tener la idea de la que ahora es mi tesis.

A mis hermanos Jorge y Chuy, por estar siempre para mí, por su amor, apoyo y comprensión.

A mi novio quien es mi mano derecha, por todo su amor, comprensión y apoyo.

A los profesores que me formaron durante estos tres años, en especial a mi asesora y amiga Dra. Laura Villarreal Martínez, sin usted este trabajo no sería posible, gracias por confiar en mí, por su apoyo durante toda mi trayectoria en pediatría, gracias por ayudarme a cumplir mis sueños, siempre estaré agradecida por todo su apoyo y paciencia.

Gracias a todos mis compañeros por permanecer como una generación unida.

A nuestros pacientes, gracias por permitirnos aprender de ustedes y por recordarnos día con día porque somos pediatras.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer las facilidades que prestaron tanto los departamentos de Hematología y Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, para que este estudio se pudiera llevar a cabo, facilitando el proceso de la investigación clínica.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Capitulo</b>		<b>Pagina</b>
<b>I</b>	1.1 Resumen.....	7 – 8
<b>II</b>	2.1 Leucemia Aguda	
	2.1.1.- Definición.....	9
	2.1.2.- Epidemiología.....	10
	2.1.3.- Patogenia.....	10 – 11
	2.1.4.- Manifestaciones Clínicas.....	11 – 12
	2.1.5.- Diagnostico.....	12 – 13
	2.1.6.- Clasificación.....	13 – 14
	2.1.7.- Tratamiento.....	14 – 15
	2.2.- Aspartame	
	2.2.1.- Antecedentes.....	16
	2.2.2.- Estudios Previos.....	17
<b>III</b>	3. Planteamiento del problema.....	18
<b>IV</b>	4. Justificación.....	19
<b>V</b>	5. Objetivos.....	20

<b>VI</b>	6. Material y métodos.....	21 – 22
<b>VII</b>	7. Resultados.....	23 – 24
<b>VIII</b>	8. Discusión.....	25 – 26
<b>IX</b>	9. Conclusión.....	27
<b>X</b>	10. Bibliografía.....	28 – 33
<b>XI</b>	11. Resumen Autobiográfico.....	34
<b>XII</b>	12. Anexos.....	35 – 36

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

# CAPITULO I

## RESUMEN

**Introducción:** Dada la alta incidencia de leucemia en la edad pediátrica, su asociación con la exposición materna a una serie de posibles factores de riesgo incluyendo ambientales, genéticos e infecciosos ha sido estudiada extensamente.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el consumo de aspartame durante el embarazo con el posterior desarrollo de leucemia en el hijo.

**Diseño:** Estudio ambispectivo, descriptivo, comparativo y observacional.

**Material y Métodos:** Madres de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia en el Departamento de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y madres de pacientes controles obtenidos por muestreo aleatorio emparejados individualmente a los casos, fueron entrevistadas para obtener información sobre diferentes variables relacionadas con sus antecedentes ginecológicos y obstétricos, así como el historial de consumo de aspartame durante el periodo gestacional. De igual manera se obtuvieron los antecedentes personales de sus hijos. Varios factores de riesgo maternos fueron comparados entre ambos grupos para encontrar cualquier asociación significativa con el desarrollo de leucemia.

**Resultados:** Se observó una mediana de frecuencia de consumo de alimentos y bebidas con edulcorantes calóricos de 17 veces por semana

(IQR 8-27) en el grupo de madres con hijos con leucemia y de 10 veces por semana (IQR 4-26.75) mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.012$ ) en relación a este consumo. Se encontró una mediana de consumo de bebidas no carbonatadas endulzadas con edulcorantes no calóricos de 900 ml (IQR 200-1400) en el grupo de madres con hijos con leucemia y de 200 ml en el grupo control (IQR 0-600) mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) en relación a este consumo.

**Conclusiones:** El consumo de aspartame durante el embarazo tiene una relación directa con el desarrollo de leucemia en el hijo.

**PALABRAS CLAVE:** Aspartame. Embarazo. Leucemia.

## **CAPITULO II**

### **2.1.- Leucemia Linfoblástica aguda**

#### **2.1.1.- Definición**

Las leucemias son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas caracterizado por un crecimiento autónomo y desmedido de formas inmaduras de leucocitos en la médula ósea. Una mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea de la línea mieloide o la linfoide y da lugar a que estas células, denominadas blastos, se acumulen con rapidez y en consecuencia reemplazan de forma progresiva a la médula ósea, con la consecuente disminución de la producción del resto de las series hematopoyéticas, como los eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Esta pérdida de la función hematopoyética normal origina las complicaciones clínicas habituales de la leucemia: anemia, infecciones y hemorragia. Con el tiempo, los blastos leucémicos salen hacia la sangre y ocupan los ganglios, el bazo y otros órganos vitales, comprometiendo su función normal. (10)

### **2.1.2.- Epidemiología**

Las leucemias agudas constituyen alrededor del 30% de todas las neoplasias malignas en niños, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) el cáncer más frecuente en este grupo de edad. Estudios han reportado una tasa incidencia de 31.85 casos por millón de población infantil para la leucemia linfoblástica, así como una tasa de 4.03 casos por millón de población infantil para la leucemia mieloblástica. Se ha reportado una relación masculino-femenino de 1.2:1, con un porcentaje de presentación por grupos de edad de 3% de los casos en menores de 1 año, 74% de 1 a 10 años (con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de 46%) y 24% en mayores de 10 años. (11)

### **2.1.3.- Patogenia**

Como en todas las enfermedades neoplásicas, los acontecimientos que originan la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide.

Existen diversos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de padecer LLA, que van desde factores genéticos hasta factores de tipo

ambiental. Los factores genéticos han tomado importancia últimamente ya que la aparición de la LLA se ha visto estrechamente asociada a diversas translocaciones cromosómicas así como a determinadas enfermedades genéticas que cursan con una mayor incidencia de LLA como el síndrome de Down, neurofibromatosis, Klinefelter (12).

Entre los factores ambientales se ha relacionado la exposición a radiación ionizante, principalmente a través de rayos X en el útero, o a desastres nucleares, como las ocurridas en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki. Factores ocupacionales como en áreas agrícolas donde existe exposición a pesticidas o plaguicidas, así como el consumo de diversos fármacos como la fenitoína también han sido relacionados. El tabaquismo antes y durante el embarazo, el consumo materno de alcohol durante el embarazo, así como una dieta rica en nitratos también han sido identificados como causa de LLA en niños. Asimismo, el papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias ha sido estudiado ampliamente, ya que hasta el momento se han encontrado diversas asociaciones entre el virus de Epstein-Barr, en la LLA-L3, y los HTLV I y II, en algunos casos de leucemias del adulto. (13, 14, 15).

#### **2.1.4.- Manifestaciones Clínicas**

Los signos y síntomas que caracterizan a las leucemias son compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. La severidad de los síntomas refleja el grado de insuficiencia de la médula ósea y la presencia de infiltración a otros órganos. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia, sangrado debido a trombocitopenia y dolor óseo o articular debido a la infiltración leucémica. Otros síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria.

En la exploración física se puede encontrar la presencia de equimosis, petequias, adenopatías, palidez cutánea, etc. Se debe palpar hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica y en los hombres, se deben palpar los testículos en busca de engrosamiento escrotal, que puede ser signo de leucemia testicular. (16)

### **2.1.5.- Diagnóstico**

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican con LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él, se encuentra una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los

casos aproximadamente, anemia normocítica, normocromica en el 80% y trombocitopenia (con menos de  $100 \times 10^9/L$  plaquetas) en el 75% de los casos. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre están presentes).

El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenética del aspirado de la médula ósea. La presencia de al menos un 25% de blastos en la médula ósea confirma el diagnóstico. Para definir el subtipo de LLA se utilizan los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticas de dicho aspirado.

Otros estudios auxiliares utilizados son: radiografía de tórax, ecografía abdominal, estudio cardiológico, química sanguínea (incluyendo DHL, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, y se sospecha la presencia de una infección, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico correspondiente. (17)

### **2.1.6.- Clasificación**

Existen diferentes formas de clasificar las LLA. Entre las que se utilizan en la actualidad se distinguen la morfológica, la inmunobiológica y la citogenética.

*Morfológica.* Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), clasifica a las LLA dependiendo del estudio morfológico en: L1 (típica), L2 (atípica) y L3 (tipo Burkitt). (18)

*Inmunobiológica.* El avance tecnológico en diversos estudios como en las mejoras realizadas a las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa, así como la aparición de los anticuerpos monoclonales han permitido clasificar las LLA en distintos tipos, según el estadio madurativo de sus linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y para el tratamiento.

*Citogenética.* Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura.

### 2.1.7.- Tratamiento

El tratamiento de la LLA está comprendido por 2 componentes fundamentales: el primero de ellos es el tratamiento específico anti leucémico y se basa en el uso de fármacos de tipo quimioterapéuticos cuyo principal objetivo es erradicar a la mayor cantidad de células leucémicas posibles del organismo, y este se divide en 3 fases:

*1. Inducción de la remisión.* Su objetivo es alcanzar la remisión completa, es decir, la normalización de los valores sanguíneos del paciente así como la ausencia de signos o síntomas que manifiesten persistencia de la enfermedad. Mediante esta fase, se busca lograr alcanzar una hematopoyesis normal, sin embargo, desafortunadamente en algunos casos, esta recuperación de la enfermedad no sucede, lo cual habla de una leucemia resistente cuyo pronóstico es malo. Esta primera fase del tratamiento puede llevar de 6 a 8 semanas.

*2. Consolidación.* Implica el uso de los mismos medicamentos usados en la inducción o la combinación de otros nuevos fármacos con el objetivo de culminar con la erradicación de células malignas residuales que pudieran desarrollar resistencia a los fármacos usados inicialmente.

*3. Mantenimiento.* En caso de actividad leucemia incipiente, se prefiere mantener al paciente bajo el efecto de quimioterapia y que el tratamiento mantenga su efecto hasta desaparecer la enfermedad. (19)

Otra opción disponible para los pacientes con resistencia al tratamiento o recaídas es que pueden optar por el tratamiento con trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas. Se ha demostrado que el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento post inducción, por lo que se prefiere el de tipo alogénico. (20)

## **2.2 - Aspartame**

### **2.2.1.- Antecedentes**

En la actualidad, uno de los productos más extensamente consumidos en el mundo es el aspartame, un edulcorante artificial presente en más de 6000 productos. Fue descubierto en 1965 y aprobado por la U.S. Food & Drug Administration (FDA) para su consumo como edulcorante de uso general en 1996. (21)

Antes de su comercialización, la seguridad del aspartame fue estudiada ampliamente en animales de laboratorio y diversas poblaciones humanas. Los resultados de los estudios proporcionaron evidencia convincente de que el consumo de aspartame es seguro, lo que motivo a numerosas agencias gubernamentales a aprobar su consumo. No obstante, aún en el período posterior a la comercialización se plantearon diversas cuestiones científicas sobre su seguridad, en gran parte como resultado de las posibles toxicidades de sus tres componentes metabólicos: ácido aspártico, fenilalanina y metanol. (22)

Tanto en animales como en humanos, cuando se absorbe el aspartame, el ácido aspártico se transforma en alanina más oxaloacetato; la fenilalanina se transforma principalmente en tirosina y, en menor medida, en feniletilamina y fenilpiruvato; y el metanol se transforma en formaldehído y luego en ácido fórmico. (23)

### **2.2.2.- Estudios Previos**

Estudios han demostrado que el metanol administrado en agua potable a ratas hembras aumenta la incidencia de linfomas y leucemias (9). El mismo efecto es inducido en ratas tratadas con formaldehído y un aditivo oxigenado de gasolina, el metil-tert-butil-éter (MTBE), que también es metabolizado a metanol. (24,25)

Además, estudios han demostrado que ratas hembras alimentadas con aspartame desarrollaron más neoplasias hematológicas como linfomas y leucemias que los controles, de manera dependiente de la dosis, comenzando con una dosis que pudiera ser relevante para la ingesta humana (tan baja como 20 mg por kg de peso corporal), que es inferior a la ingesta diaria aceptable establecida por la FDA (50 mg por kg de peso corporal). (26)

Dado que los resultados de bioensayos de carcinogenicidad en animales de laboratorio, principalmente ratas y ratones, han demostrado ser un

predicador consistente y científicamente razonable de riesgo de cáncer humano, el propósito de este estudio fue determinar si existe una asociación entre el consumo de aspartame durante el embarazo con el posterior desarrollo de leucemia en los hijos de sus consumidoras durante la etapa gestacional. (27)

## **CAPITULO III**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La incidencia anual de cáncer en la infancia en el año 2012 fue de 156.9 casos/millón/año, con una edad media de 4.9 años al diagnóstico; la incidencia anual de leucemia es 43 casos/millón/año y representa el 31% de todos los cánceres ocurridos entre los niños menores de 15 años de edad; de los niños diagnosticados con leucemia. (8)

Se ha demostrado, que edulcorantes como aspartame causan un aumento estadísticamente significativo, relacionado con la dosis, de linfomas y leucemias en roedores a niveles de dosis muy cercanos a los de que los humanos pueden estar expuestos.

## **CAPITULO IV**

### **JUSTIFICACIÓN**

Dada la alta incidencia de la leucemia en edad pediátrica y la evidencia demostrada que el aspartame es un compuesto carcinogénico multipotencial cuyos efectos carcinogénicos son evidentes a una dosis diaria de 20 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg / kg), notablemente menor que la ingesta diaria aceptable actual para los humanos.

Por medio de este estudio se pretende con su resultado determinar si existe una asociación entre el consumo de aspartame durante el embarazo con el posterior desarrollo de leucemia en los hijos de sus consumidoras durante la etapa gestacional. Dado que los resultados de bioensayos de carcinogenicidad en roedores, principalmente ratas y ratones, han demostrado ser consistente predictor de riesgo de cáncer humano.

## **CAPITULO V**

### **OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

El objetivo de este estudio fu examinar la relación entre las mujeres que consumieron aspartame durante su embarazo y las que no y evaluar si existe asociación entre el consumo de aspartame durante el embarazo con el posterior desarrollo de leucemia en los hijos de sus consumidoras durante la etapa gestacional”

#### **OBJETIVO SECUNDARIOS**

Examinar la relación entre las características maternas durante el embarazo con leucemia infantil.

# CAPITULO VI

## MATERIAL Y METODOS

### **Tipo de estudio**

Fue un estudio ambispectivo, longitudinal de los resultados de las encuestas a madres de hijos con leucemia linfoblástica aguda y los controles.

### **Población de estudio**

La población incluida en este estudio fue un total de 300 madres encuestadas, 150 madres de pacientes pediátricos menores de 16 años y mayores de 1 año que fueron diagnosticados en el Departamento de Hematología del hospital Universitario, "Dr. José Eleuterio González" el cálculo de tamaño de la muestra se realizó utilizando una fórmula para comparación de proporciones. Se recolecto la información realizando una encuesta, la cual fue de manera anónima.

## **Análisis Estadístico**

Mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov se determinó la distribución de las variables cuantitativas, considerando normalidad con un valor de  $p > 0,05$ . Se calculó la media y desviaciones estándar y mediana con rango intercuartil (percentil 25 - percentil 75) para las variables continuas, dependiendo de su normalidad de las variables categóricas se obtuvieron frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para analizar la categorías. Para analizar diferencias de medias o medianas se utilizaron T de Student o U de Mann para comparar dos grupos, para la comparación de más de dos grupos se utilizaron las pruebas de ANOVA y Kruskal Wallis en virtud de su distribución, se utilizó un ajuste de Bonferroni para el análisis post hoc.

Se consideró como estadísticamente significativo todos los resultados con un valor de p menor a 0.05.

Se utilizó el programa SPSS versión 23 para el análisis de datos.

## CAPITULO VII

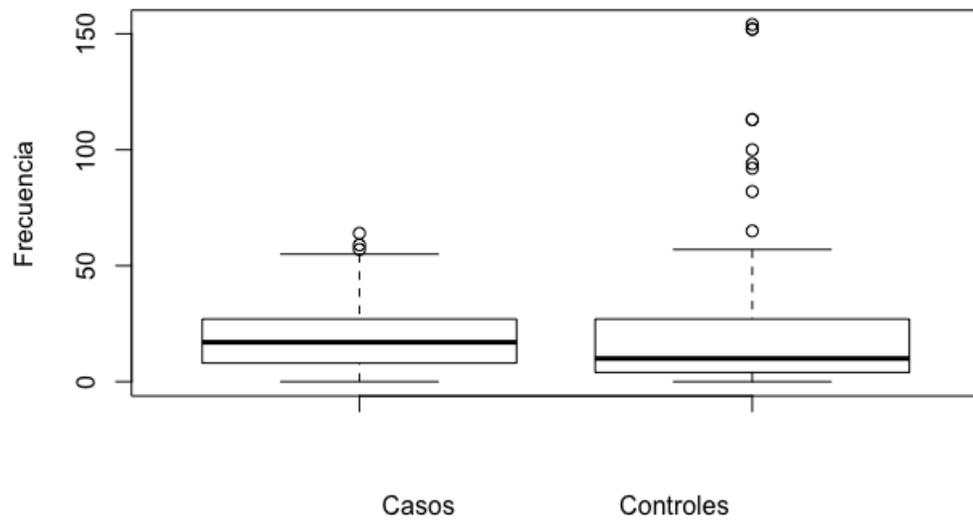
### RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 300 pacientes la cual consistía en 150 casos y 150 controles.

51 % de los pacientes fueron masculinos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa de peso al nacer de 3.30 (0.46)kg en el grupo de casos y de 3.11 ( 0.67) kg en el grupo control ( $p=0.006$ ). No se encontraron diferencias en peso 50.6 (4.29) y 49.93 (5.23) en los grupos caso y control respectivamente ( $p=0.18$ ). En cuanto a la edad materna se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad de los casos 24.2 (6.77) y los controles 26.8(6.04). Se encontró una mediana de periodo de alimentación con seno materno de 5 (IQR 1-7) en el grupo de casos y una mediana de 7 (IQ 2.25-14) ( $p<0.001$ ).

Se observó una mediana de frecuencia de consumo de alimentos y bebidas de edulcorantes calóricos de 17 (IQR 8-27) veces por semana en el grupo de madres con hijos con leucemia y de 10 (IQR 4-26.75) mostrando una diferencia estadísticamente significativa  $p=(0.012)$  en relación a este consumo.(Figura 1)

### Frecuencia Semanal De Consumo de Productos Con Endulcorantes



Se encontró una mediana de consumo de ml de bebidas no carbonatas endulzadas con edulcorantes no calóricos mayor en el grupo de casos 900ml (IQR 200-1400) al compararlo con el de controles 200 (0-600ml) ( $p < 0.001$ ). También se encontró una diferencia en la cantidad y la frecuencia de consumo de bebidas carbonatadas, uso de pastillas y chicles ( $p < .05$ )

## CAPITULO VIII

### DISCUSIÓN

Los cánceres son una enfermedad multifactorial que ocurren cuando factores genéticos y ambientales interactúan entre sí, y la leucemia no es la excepción; sin embargo, con la excepción de la asociación de la exposición con algunos factores de riesgo en el útero mencionados anteriormente, pocas asociaciones han sido consistentes a lo largo del tiempo o entre estudios. Aunque el aumento reciente en los casos de leucemia aguda infantil puede explicarse en parte por la presencia de métodos diagnósticos más precisos, el papel de nuevos factores de riesgo debe ser más estudiado ya que en los últimos años se ha acumulado evidencia de que el evento genético iniciador en el desarrollo de leucemia a menudo ocurre en el útero.(28)

En nuestro estudio, el análisis del consumo materno de aspartame durante el embarazo confirma que las leucemias se presentan con mayor frecuencia en niños cuyas madres tuvieron un mayor consumo de esta sustancia durante el período gestacional.

Los pacientes del grupo de casos mostraron un peso ligeramente mayor, pero con una diferencia significativa con respecto al de los pacientes del

grupo control. Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad materna al momento del nacimiento. Las madres de los pacientes del grupo de casos fueron mas jóvenes al momento del nacimiento que las del grupo control. Además las madres del grupo de casos mostraron un período menor de lactancia materna que las madres del grupo control.

Las fortalezas de nuestro estudio son su tamaño de muestra satisfactorio, ya que cumplió con el número de muestra requerido al inicio del mismo considerando que se refiere a una enfermedad con una tasa de incidencia relativamente infrecuente. Asimismo, la adecuada cooperación de las madres de los niños hizo posible la correcta aplicación del cuestionario. Aunque los rangos de edad de nuestra población son amplios (1 a 18), las medidas de tendencia central entre ambos grupos los hicieron comparables con fines estadísticos. El estudio también tiene algunas debilidades, incluidas las inherentes a las investigaciones de casos y controles.

## **CAPITULO IX**

### **CONCLUSIÓN**

La literatura revisada para la realización de este estudio indicó que hay poca investigación científica relacionada con la asociación entre el consumo materno de aspartame con la consiguiente aparición de enfermedades en el producto.

Este estudio contribuye a una mejor comprensión de la influencia de los factores ambientales durante el período gestacional con la salud de los pacientes pediátricos. Esta información puede ser útil para la realización de nuevos estudios que investiguen nuevas asociaciones con diferentes factores de riesgo, así como para la implementación de medidas preventivas para este padecimiento cada vez más prevalente y estudiado en el mundo.

## CAPITULO X

### BIBLIOGRAFIA

1.Soffritti, Morando & Belpoggi, Fiorella & Degli Esposti, Davide & Lambertini, Luca. (2005). Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology*. 10.

2.International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxy2-Propanol. Vol. 88 (in press). Available on [http://www. iarc.fr](http://www.iarc.fr)

3.Huff J. Long-term chemical carcinogenesis bioassays predict human cancer hazards. Issues, controversies, and uncertainties. In Bailer JA, Maltoni C, Bailer III JC, et al. Uncertainty in the risk assessment of environmental and occupational hazards. *Ann NY Acad Sci* 1999; 895: 56-79

4.Rall DP. Can laboratory animal carcinogenicity studies predict cancer in exposed children? *Environ Health Perspect* 1995; 103 suppl 6: 173-5.

5. Ranney RE, Opperman JA, Maldoon E, et al. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. *Toxicol Environ Health* 1976; 2: 441-51

6. Soffritti M, Belpoggi F, Cevolani D, et al. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl alcohol and ethyl alcohol in rats. In Mehlman MA, Bingham E, Landrigan PJ, et al. *Carcinogenesis bioassays and protecting public health. Commemorating the lifework of Cesare Maltoni and colleagues.* *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 46-69

7. Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C. Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE), a gasoline additive, causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 119-49.

6. Soffritti M, Belpoggi F, Cevolani D, et al. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl alcohol and ethyl alcohol in rats. In Mehlman MA, Bingham E, Landrigan PJ, et al. *Carcinogenesis bioassays and protecting public health. Commemorating the lifework of Cesare Maltoni and colleagues.* *Ann NY Acad Sci* 2002; 982: 46-69

7. Belpoggi F, Soffritti M, Maltoni C. Methyl-tertiary-butyl ether (MTBE), a gasoline additive, causes testicular and lymphohaematopoietic cancers in rats. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 119-49.

8.- Laura Rodríguez, Oscar González-Llano, Consuelo Mancias, Teresa Pompa, Guadalupe González, Adriana Sandoval, María Teresa Palafox, Liliana Támez, Cristina Tovar,1 David Gómez-Almaguer. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. Rev Hematol Mex 2010;11(2):78-81

9.- Ashok Kuma,, Minakshi Vashist, Radha Rathee. Maternal Factors and Risk of Childhood Leukemia. Asian Pac J Cancer Prev, 15 (2), 781-784.

10.- Cecil, R. L. F., Goldman, L., & Schafer, A. I. (2012). Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine (Vol. 1). Elsevier Health Sciences.

11. Rodríguez L, González-Llano O, Mancias C, et al. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. Rev Hematol Mex 2010;11(2):78-81. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36250>

12.- Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. Blood. 2014; 123: 70-7.

13.- Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, et al. Association of paternal diagnostic x-ray exposure with risk of infant leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Dec;3(8):645-53. <https://cebp.aacrjournals.org/content/3/8/645.long>

14.- Kwan ML, Metayer C, Crouse V, et al. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 1;165(1):27-35. [10.1093/aje/kwj336](https://doi.org/10.1093/aje/kwj336)

15.-Mustafa M, Winick M, Margraf L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disorder in children with leukemia: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):77- 81.

16.- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1541-52.

17.-Atienza, A. L. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 20(6), 380-389.

18.-Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-AmericanBritish (FAB) co-operative group. *Br J Hematol* 1976;33:451.

19.-Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 12-8.

20.- Lazarus HM, Rowe JM. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol* 1994;11(2):75

21.-U.S. Food & Drug Administration. Additional Information about High-Intensity Sweeteners Permitted for Use in Food in the United States. <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/additional-information-about-high-intensity-sweeteners-permitted-use-food-united-states>

22.-Butchko HH, Stargel WW, Comer CP, et al. Aspartame: review of safety. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002 Apr;35(2 Pt 2):S1-93. [10.1006/rtp.2002.1542](https://doi.org/10.1006/rtp.2002.1542)

23.-Ranney RE, Opperman JA, Maldoon E, et al. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans. *Toxicol Environ Health* 1976; 2: 441-51. <https://doi.org/10.1080/15287397609529445>

24.- Soffritti M, Belpoggi F, Cevolani D, et al. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl alcohol and ethyl alcohol in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Dec;982:46-69. [10.1111/j.1749-6632.2002.tb04924.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04924.x)

25.-International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Formaldehyde, 2-Butoxy-ethanol and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. Vol. 88. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf>

26.-Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. Environ Health Perspect. 2007 Sep;115(9):1293-7. [10.1289/ehp.10271](https://doi.org/10.1289/ehp.10271)

27.-Rall DP. Can laboratory animal carcinogenicity studies predict cancer in exposed children? Environ Health Perspect 1995 Sep;103 Suppl 6:173-5. [10.1289/ehp.95103s6173](https://doi.org/10.1289/ehp.95103s6173)

28.-Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, et al. Childhood Leukemia and Primary Prevention. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2016 Oct;46(10):317-352. [10.1016/j.cppeds.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004)

# **CAPITULO XI**

## **RESUMEN AUTOBIOGRAFICO**

Maria del Carmen Sepúlveda Orozco

Candidato para el Grado de Especialista en Pediatría

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monclova, Coahuila el 15 de Junio del 1991, hija de Jorge Humberto Sepúlveda Marroquín y María del Carmen Orozco Montes.

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2015.

## CAPITULO XII

### ANEXOS

#### 12.1.- Cuestionario

- 1.- ¿Durante su embarazo curso con alguna enfermedad? : \_\_\_\_\_.
- 2.- ¿En caso de ser positiva la respuesta anterior: ¿Qué enfermedad? :\_\_\_\_\_. ¿Recibió algún tratamiento medico? : \_\_\_\_\_.
- 3.- ¿Cuál fue el Peso y la talla al momento del nacimiento de su hijo? : \_\_\_\_\_.
- 4.- ¿Cuál fue su peso al comienzo de su embarazo y al termino del mismo? : \_\_\_\_\_.
- 5.- Edad materna al momento del nacimiento de su hijo: \_\_\_\_\_.
- 6.- Sexo de su hijo: \_\_\_\_\_.
- 7.- Edad de diagnóstico de leucemia: \_\_\_\_\_.
- 8.- ¿Por cuánto tiempo alimento con seno materno exclusivo a su hijo? : \_\_\_\_\_.
- 9.- ¿En caso de haber complementado con formula a que edad fue? : \_\_\_\_\_.
- 10.- ¿Con qué formula lo complemento y por cuánto tiempo? : \_\_\_\_\_.

Indique la frecuencia de consumo de los siguientes alimentos:

Alimento	Si	No	Frecuencia Diaria	Frecuencia Semanal	Cantidad
Azúcar light (nutra sweet, canderel clásico, etc.)					
Refrescos light (Coca light, Pepsi light, etc.)					
Bebidas a base de frutas (Jumex frutzzo)					
Te preparado o en polvo light (no natural) (fuze tea light, te lipton light)					
Pastillas de menta para el aliento (halls, smint, clorets, ricola)					
Chicle (Trident, Orbit, Max Air, ice breakers, clorets, etc)					
Aguas sabor izadas en polvo o embotelladas.(Be light, Clight, zuko light, tang, etc.)					
Gelatinas (Art, Jell-o, Jell-o light, McCormick)					
Helados sin azúcar añadido o libres de azúcar					
Bebidas nutricionales proteínicas (Slim fast, Isopure, etc.)					
Galletas sin azúcar (Voortman)					



# UANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. FERNANDO FÉLIX MONTES TAPIA**  
Secretario Académico del Área Clínica  
Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL  
Presente.-

Estimado Dr. Montes Tapia,  
Por medio de la presente, hago constar que la tesis titulada **"RELACIÓN DEL CONSUMO DE ASPARTAME DURANTE EL EMBARAZO DE MADRES DE HIJOS CON LEUCEMIA AGUDA"**, cuyo autor es la **DRA. MARIA DEL CARMEN SEPÚLVEDA OROZCO**, del Curso de Especialidad en Pediatría, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 26% de similitud.

Después de la interpretación de los datos, se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León a 14 de diciembre de 2020.

---

**DR. FERNANDO GARCÍA RODRÍGUEZ**  
Coordinador de Posgrado  
Curso de Especialidad en Pediatría  
Departamento de Pediatría



# Tesis

## INFORME DE ORIGINALIDAD

26%

INDICE DE SIMILITUD

25%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

13%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.pediatriaintegral.es">www.pediatriaintegral.es</a> Fuente de Internet	7%
2	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	4%
3	<a href="http://www.amehac.org">www.amehac.org</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	2%
5	<a href="http://archive.org">archive.org</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://www.hospitalangelespedregal.com.mx">www.hospitalangelespedregal.com.mx</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://amadeuxxx.blogspot.com">amadeuxxx.blogspot.com</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="http://tesis.ucsm.edu.pe">tesis.ucsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
9	<a href="http://biblioteca.usac.edu.gt">biblioteca.usac.edu.gt</a> Fuente de Internet	1%

---

10	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Peru Trabajo del estudiante	1%
11	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Trabajo del estudiante	1%
12	scielo.isciii.es Fuente de Internet	1%
13	www.scribd.com Fuente de Internet	1%
14	Submitted to Universidad de Guadalajara Trabajo del estudiante	1%
15	Submitted to Universidad de Costa Rica Trabajo del estudiante	<1%
16	Submitted to Universidad San Ignacio de Loyola Trabajo del estudiante	<1%
17	www.tocdoc.com Fuente de Internet	<1%
18	Submitted to Universidad San Jorge Trabajo del estudiante	<1%
19	appswl.elsevier.es Fuente de Internet	<1%
20	www.hegal.com.mx Fuente de Internet	<1%

---

21	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	<1 %
22	<a href="http://addi.ehu.es">addi.ehu.es</a> Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="http://www.medigraphic.com">www.medigraphic.com</a> Fuente de Internet	<1 %
24	<a href="http://www.clubensayos.com">www.clubensayos.com</a> Fuente de Internet	<1 %
25	<a href="http://doctor.webmd.com">doctor.webmd.com</a> Fuente de Internet	<1 %
26	<a href="http://cybertesis.unmsm.edu.pe">cybertesis.unmsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
27	<a href="http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a> Fuente de Internet	<1 %
28	<a href="http://revistas.um.es">revistas.um.es</a> Fuente de Internet	<1 %
29	<a href="http://moam.info">moam.info</a> Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo