



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA
POSTRASPLANTE RENAL EN NIÑOS
COMPARACIÓN DE ATORVASTATINA VS.
PLACEBO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MAYRA JULIANA CHAMORRO ROJAS

TUTORA DE TESIS:

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

ASESORA METODOLÓGICA:

DRA. GEORGINA TOUSSAINT MARTÍNEZ DE CASTRO



México, D.F., Febrero de 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

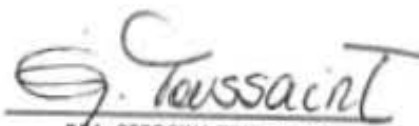
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GOMEZCHICO VELASCO
DIRECTORA ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
JEFE DE LABORATORIO INVESTIGACIÓN NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. GEORGINA TOUSSAINT
LABORATORIO DE INVESTIGACION EN NEFROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*A Andrés,
y a mi familia por su apoyo incondicional
en cada instante de mi vida.*

INDICE

1. ANTECEDENTES
2. MARCO TEORICO
3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
5. JUSTIFICACION
6. OBJETIVO
7. METODOLOGÍA
8. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO
9. DESCRIPCION DE VARIABLES
10. RESULTADOS
11. DISCUSIÓN
12. CONCLUSIONES
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
14. BIBLIOGRAFÍA
15. LIMITACIONES DEL ESTUDIO
16. ANEXOS

ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes sometidos a transplante renal con un impacto deletéreo en su expectativa de vida. En los últimos años se ha intentado establecer los predictores de riesgo cardiovascular en la población postransplantada para generar estrategias terapéuticas que disminuyan la mortalidad que puede llegar a ser hasta cincuenta veces mayor que el de la población general(1)(2). La dislipidemia es un hallazgo frecuentes después del transplante renal y un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, aunque todavía no existen datos establecidos en este tipo de población se extrapolan los obtenidos en la población general lo que hace razonable el tratamiento de las alteraciones lipídicas. En el 2010 la estrategia Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) consideró a la población postransplante renal en alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y recomendó un tamizaje periódico para detectar esta alteración(3). Las estatinas son las drogas mas ampliamente usadas por su utilidad al disminuir los niveles de LDL y los eventos cardiovasculares sin asociarse a efectos adversos significativos(4). Aun no se cuenta con información suficiente en la población infantil que aclare la necesidad de su tratamiento y se desconocen detalles como dosis, beneficios y efectos adversos a largo plazo lo que requiere de estudios para evaluar la seguridad y eficacia en poblaciones específicas(4).

MARCO TEORICO.

Los pacientes con Enfermedad renal Crónica Terminal (ERCT) tienen una gran carga de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y aterosclerótica, en la actualidad se considera que entre el 75-80% de los pacientes postrasplantados renales tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular, adicional al potencial aterogénico y diabetogénico de los inmunosupresores. Las alteraciones del perfil lipídico son multifactoriales y se han descrito condiciones determinantes de riesgo cardiovascular propias de esta población como: dislipidemia, disfunción renal del injerto, hipertensión arterial, proteinuria, anemia, hiperhomocisteinemia, hiperparatiroidismo, aumento de reactantes inflamatorios, resistencia a la insulina, aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias, linfopenia a expensas de CD4, diabetes, hipertrofia de ventrículo izquierdo e índice de masa corporal elevado(5)(6). También es común encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa que podrían estar relacionados con el uso de prednisona, ciclosporina, tacrolimus y el antecedente de haber padecido enfermedad renal crónica terminal.

La aparición de la dislipidemia en la ERCT está descrita desde estadios temprano de la enfermedad y ha sido relacionada con el desarrollo de múltiples anomalías lipídicas proaterogénicas y proinflamatorias. Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas han sido bien caracterizadas e incluyen la disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de las de muy baja densidad (VLDL), del colesterol y de los triglicéridos(7). Se ha encontrado que existen alteraciones en la formación y maduración de proteínas de alta densidad (HDL)

y en la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, secundarias a alteraciones en las enzimas lecitín-colesterol acetiltransferasa, lipoprotein lipasa, lipasa hepática y en las apolipoproteínas AI y AII, todo lo que conduce al aumento del riesgo aterogénico cardiovascular(8). El HDL presenta una disminución cuantitativa en la mayoría de los pacientes con ERCT además de anomalías cualitativas que determinan la pérdida de su beneficio cardioprotector, su efecto antioxidante sobre las LDL y el estímulo sobre la prostaciclina. El colesterol LDL es generalmente normal y se eleva en pocos pacientes pero tiene un potencial proaterogénico importante. La hipertrigliceridemia ha sido la principal anomalía encontrada en pacientes con ERCT y se asocia a un incremento de VLDL plasmático con la consecuente acumulación de los productos aterogénicos de su catabolismo(8)(9). Los niveles altos de triglicéridos (TG) sanguíneos se relacionan con un riesgo mayor de desarrollo de enfermedades cardiovasculares y algunos autores lo consideran como un factor de riesgo independiente para la injuria cardiovascular(10)(11) De esta forma, se considera a la tríada, nivel alto de TG, nivel alto de colesterol-LDL y nivel bajo de colesterol-HDL, como un alto predictor de riesgo cardiovascular. El colesterol es a menudo bajo o normal en estos pacientes y está elevado en pocas ocasiones al parecer relacionado con alteraciones en su biosíntesis y catabolismo y es más frecuente visto en pacientes con proteinurias masivas o síndrome nefrótico(8)

Las anomalías del perfil lipídico predisponen a la formación de aterosclerosis cuya anomalía más temprana es la formación de la estría lipídica en la íntima arterial la cual progresa a la formación de la placa fibrosa que con el tiempo y tras la injuria, lleva a la formación de la placa ateromatosa. El Bogalusa Heart Study, mostró que las estrías grasas estaban presentes en el 50% de los individuos desde la infancia y en el 85% de los jóvenes adultos y relacionó la extensión de las lesiones ateroscleróticas de forma significativa con niveles altos de LDL, triglicéridos, presión arterial e índice de masa corporal (IMC)(12)(13).

Otro de los factores de riesgo ampliamente descritos en pacientes con ERCT, antes y después del trasplante, son la intolerancia a la glucosa y el desarrollo de diabetes mellitus (DM). Se estima que en los adultos, la diabetes es la anomalía endocrina asociada a ERCT más común. El Estudio Norteamericano de Diálisis y Trasplante renal en niños (NAPRTCS) encontró que la incidencia de diabetes mellitus post trasplante fue del 2.6% de 1992 a 1997 y que los factores de riesgo para desarrollar DM post-trasplante renal son el IMC, la historia familiar de DM, el grupo étnico, los episodios de rechazo, el tipo de inmunosupresión empleada y la presencia de obesidad(14)(15).

En 1988 fue descrito por primera vez el síndrome metabólico (SM) como conjunto de factores de riesgo cardiovascular en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. En pediatría, el SM ha tomado gran importancia en los últimos años dada la presencia emergente y epidémica de la obesidad infantil que empieza a verse como uno de los principales problemas de salud pública. El sobrepeso y la obesidad están directamente relacionadas con la presentación de SM y a la vez con el incremento del riesgo cardiovascular y aterogénico hasta la vida adulta(10). La International Diabetes Federation (IDF) propuso en 2008 una definición de grupos de riesgo de SM infantil basada en los criterios usados en adultos y que contempla a los

niños y adolescentes en edades por encima de los seis años de vida, dado que para poblaciones menores aun no hay datos suficientes que permitan establecer criterios aplicables a la población general (Tabla 1)(10).

TABLA 1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION: Definición de grupos de riesgo para síndrome metabólico en niños y adolescentes

Edad de 6 a menores de 10 años
Obesidad mayor o igual al percentil 90 de la circunferencia abdominal Historia familiar positiva para SM, DM tipo 2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión u obesidad
Edad de 10 a menores de 16 años
Obesidad mayor o igual al percentil 90 de la circunferencia abdominal Mas dos o mas de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos mayor o igual a 1,7mmol/L (150mg/dl) • HDL menor a 1,03mmol/L (40mg/dl) • Presión arterial sistólica mayor o igual a 130mmHg o diastólica mayor o igual a 85mmHg • Glucosa mayor o igual 5,6mmol/L (100mg/dl) o DM tipo 2 conocida
Mayores de 16 años
Uso de criterios aplicados en adultos: Obesidad central: Circunferencia abdominal, hombre mayor o igual a 90cm, mujer igual o mayor a 80cm Mas dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos por encima de 150mg/dl o tratamiento específico para esta alteración • HDL por debajo de 40mg/dl en hombres y por debajo de 50mg/dl en mujeres o tratamiento específico para esta anomalía • Presion arterial sistólica por encima de 130mmHg o diastólica por encima de 85mmHg, o tratamiento, o diagnóstico previo de hipertensión arterial • Aumento de glucosa plasmática en ayuno mayor de 100mg/dl o diagnóstico previo de DM tipo 2. Se recomienda la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa pero no es necesaria para definir la presencia del síndrome.

La etiología del SM se ha visto relacionada con alteraciones genéticas que están relacionadas con la lipogénesis, termogénesis, e incorporación de la glucosa en el sistema músculo esquelético. El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino con funciones fisiológicas importantes como la síntesis y secreción de hormonas y citocinas, como adiponectina, leptina, adipsina, factor de necrosis tumoral alfa, e interleucina 6, las cuales juegan un rol importante en el desarrollo del síndrome metabólico(16). Proteínas como la adipsina y las proteínas estimulantes de la acetilación son expresadas por el tejido adiposo, e incrementan el depósito grasa dentro de los adipocitos por aumento en la captación de glucosa y depósito de triglicéridos, lo que hace considerar que los adipocitos disfuncionales pueden ser el punto de convergencia entre obesidad y complicaciones metabólicas y cardiovasculares(17).

Ferranti y cols adaptaron los criterios de ATP-III (Adult Treatment Panel) para la población pediátrica americana con el uso de percentiles para edad y sexo, y encontraron una prevalencia de SM en 9.2% de los adolescentes, la cual fue algo mayor en la población méxico-americana evaluada, llegando al 12.9%. del total de niños evaluados, un tercio de la población con SM padecía sobrepeso u obesidad. No existe un consenso en la definición pediátrica del SM, respecto a los valores de corte

de triglicéridos y HDL, o sobre si la curva de tolerancia a la glucosa es superior a la glucemia en ayunas, tampoco se ha definido si la obesidad debe de ser central o si el IMC es mejor para cubrir este tópico, lo que dificulta la estandarización de criterios diagnósticos.

Se han propuesto diversas definiciones de SM en pediatría basados en HDL, triglicéridos, obesidad, presión arterial e intolerancia a la glucosa (Tabla 2), lo que dificulta aún mas la interpretación y aplicación de resultados de los diferentes estudios. Para la definición propuesta por la International Diabetes Foundation, la obesidad central es requisito indispensable para establecer el diagnóstico de SM y consideran que no se puede hacer este diagnóstico en menores de 10 años. Para este estudio las definiciones de Cruz, Weiss y de Ferranti tienen buena concordancia(10) .

Tabla 2. DEFINICIONES PEDIATRICAS PROPUESTAS PARA DIAGNOSTICO DE SINDROME METABOLICO

PARAMETRO	Cook	De Ferranti	Cruz	Weiss	Ford	IDF
Intolerancia a la glucosa	Ayunas ≥ 110 mg/dL	Ayunas ≥ 110 mg/dL	Intolerancia según criterios de ADA	Intolerancia según criterios de ADA	Ayunas ≥ 110 mg/dL	Ayunas ≥ 110 mg/dL
Obesidad	PC $\geq p90$	PC $\geq p75$	PC $\geq p90$	Score Z $\geq 2,0$	PC $\geq p90$	PC $\geq p90$
Triglicéridos	≥ 110 mg/dL (edad)	≥ 100 mg/dL	$\geq p90$ (edad y género)	$\geq p95$ (edad, raza y género)	≥ 110 mg/dL (edad)	≥ 150 mg/dL
HDL	Menor o igual a 40mg/dL	< 50 mg/dL	Menor o igual a p10 (edad y género)	Menor a p5 (edad, género, raza)	Menor o igual a 40mg/dL	< 40 mg/dL
Presión arterial	$\geq p90$	$\geq p90$	$\geq p90$	$\geq p90$	$\geq p90$	$\geq p90$

Las dislipidemias que prevalecen en el SM muestran un perfil de lípidos aterogénico, con elevación en los niveles de LDL, triglicéridos y disminución en los niveles colesterol HDL. En la actualidad se reconoce que la alteraciones en el perfil lipídico de niños y adolescentes puede ser un indicador temprano de riesgo cardiovascular(18). Bogalusa y cols encontraron que los niños en edad escolar con sobrepeso tuvieron niveles de LDL y triglicéridos (TG) entre 2.4 y 7.1 veces mayores que sus contrapartes delgados. El nivel de LDL, IMC y la presión sistólica se asociaron con enfermedad aterosclerótica de la aorta y vasos coronarios. Dentro de la población estudiada, después de realizar USG doppler carotídeo, el 50% de los niños de 10 a 14 años presentó acúmulos de grasa y el 8% presentó placas fibrosas, lo cual confirmó que la aterosclerosis junto con el riesgo cardiovascular inicia en la infancia(19) .

Los ácidos grasos poliinsaturados provenientes de la dieta son incorporados a las membranas celulares en donde modifican las características de la membrana y elevan el efecto de los compuestos biológicamente activos. EPA, dihomogamma-linoleico y el ácido araquidónico son todos precursores de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas, tromboxanos, prostacilinas y leucotrienos, que son importantes en

funciones celulares como la agregación plaquetaria, motilidad endotelial de la célula, regulación de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, vasodilatación, coagulación sanguínea, lipólisis y respuesta inmunológica(20)(21) .

Entre los efectos más consistentes de los omega-3, está la reducción de niveles circulantes de colesterol, triglicéridos (TG) y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) al parecer por la inhibición de la lipogénesis hepática lo que interfiere en la secuencia de esterificación y el incremento de la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma (22). En pacientes adultos con riesgo coronario se ha visto un aumento en la concentración de adiponectina y leptina circulante(23).

El omega-3 se ha relacionado con la mejoría del perfil lipídico sin reacciones adversas significantes y su ingesta regular se ha relacionado con efectos cardioprotectores. Tras su uso se ha descrito(23):

- Disminución del estrés oxidativo
- Disminución de la disfunción endotelial
- Retardo en el crecimiento de la placa aterosclerótica
- Disminución del factor de crecimiento de trombocitos
- Inhibición de la interleucina-alfa y citokinas
- Promoción de la relajación endotelial inducida por óxido nítrico
- Disminución de los TG y aumento en los niveles de HDL

Sin embargo aun no hay meta análisis consistentes y estos beneficios deben ser interpretados con cautela porque hasta ahora no se ha encontrado significancia estadística frente a la reducción de la mortalidad cardiovascular(24).

Las estrategias terapéuticas iniciales para la normalización del perfil lipídico incluyen cambios en los hábitos y el estilo de vida, en primer lugar se sugiere el consumo de una dieta baja en grasas saturadas, colesterol y azúcares simples con aumento de la ingesta de carbohidratos complejos y fibra. No se modifica el aporte de proteínas y se debe garantizar una ingesta de calorías suficiente para mantener un crecimiento y desarrollo normal. Se considera que el manejo dietético es seguro por encima de los dos años de vida y por debajo debe evaluarse el beneficio y ser estrictamente supervisado por un médico (25)(26). Con respecto a la actividad física se recomienda el control de peso y ejercicio diario por 20-30min, tres a cuatro veces por semana lo que parece ser una estrategia costo efectiva para evitar el sobrepeso y la obesidad además de mantener la densidad ósea y mejorar la sensibilidad a la insulina(27).

Si el abordaje dietético no es efectivo se debe considerar el inicio del tratamiento farmacológico que brinde un perfil de seguridad efectivo en la población infantil. Los más ampliamente descritos para su uso en niños son los secuestradores de ácidos biliares y las estatinas. Las recomendaciones del Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) del 2002 y revisadas por la American Heart Association

Atherosclerosis en 2007 concluyen que hay suficiente evidencia de la efectividad y seguridad de las estatinas en niños, muy similares a las de los adultos pese a que aún existe un debate su indicación clara, las dosis a usar y el momento para iniciarlas, la evidencia actual sugiere que las estatinas tienen un efecto y seguridad en los niños similar al de los adultos(28)(29).

En el 2005 las estatinas fueron aprobadas para su uso por la Food and Drug Administration (FDA) y hasta el momento, seis de ellas se emplean en la población general: atorvastatina, lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, y rosuvastatina, aunque sólo cuatro han sido aceptadas por la misma entidad para uso pediátrico: lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina, su indicación inicial principal fue la hiperlipidemia familiar donde se han mostrado efectivas y seguras y en el 2008 la Academia Americana de Pediatría publicó un informe sobre la salud cardiovascular en la infancia en el que consideran el uso farmacológico de estatinas en pacientes con factores de riesgo (28)(30)

Las estatinas ejercen su efecto farmacológico a través de una molécula parecida al ácido mevalónico que inhibe de manera competitiva la 3-hidroxi-3-methyl-glutaryl coenzima A reductasa (HMG-CoA), enzima limitante en la biosíntesis temprana del colesterol (FIGURA 1). La inhibición de HMG-CoA reductasa también estimula la síntesis de los receptores de LDL sobre la superficie del hepatocito con el aumento de la eliminación de LDL e incrementa la eliminación de sus precursores (VLDL e IDL). También han mostrado una reducción en la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) a través de un efecto mediado por la secreción hepática de apo-B lo cual se asocia con una disminución de la actividad de la HMG-CoA reductasa dando como resultado un perfil lipídico menos aterogénico (29)(31). Las concentraciones de los triglicéridos también se ven disminuidas de manera considerable con una reducción similar al de LDL y al parecer se asocia a la cifra de triglicéridos basales al inicio del tratamiento. Respecto a las concentraciones del colesterol HDL parecen aumentar levemente sus niveles pero sus efectos a este nivel siguen siendo objeto de estudio (GG). Adicional a ello se han descrito efectos antiinflamatorios y antioxidantes que podrían mostrar un beneficio en el desarrollo de la aterogénesis(31).

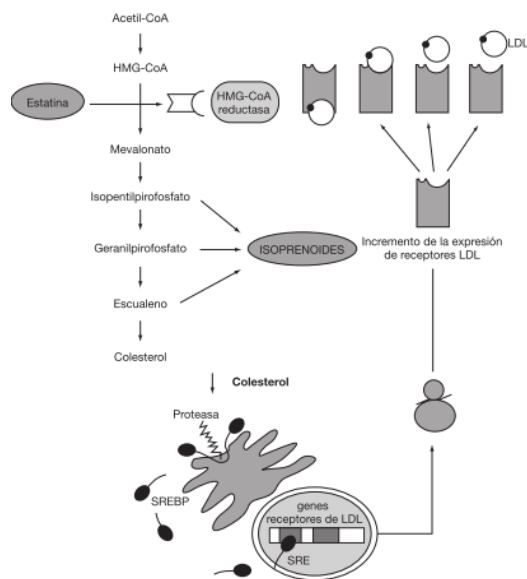


FIGURA 1. MECANISMO DE ACCION DE ESTATINAS. HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A; LDL: lipoproteínas de baja densidad; SRE: elemento regulador de esteroides; SREBP: proteínas de unión al elemento regulador de esteroides. Tomado de (12)

Los ensayos clínicos de uso de estatinas en niños han sido mas ampliamente descritos para pacientes con hipercolesterolemia familiar, sin embargo los niños que sufren de ese trastorno tienen perfiles muy similares a los de otras poblaciones en especial respecto a LDL y colesterol total por lo que podrían ser reproducibles a otras poblaciones. Los ensayos clínicos han mostrado que las estatinas son útiles en la reducción de los niveles de LDL y colesterol total, con descensos del 17 al 50% y del 13 al 39% respectivamente, también se describe una elevación discreta del colesterol-HDL del 1-11 % que se ha visto mas dependiente del tipo y la dosis de estatina utilizada, el efecto sobre otros lípidos como el HDL y los TG no son tan consistentes(29)(32).

Las reducciones más importantes se han observado con el uso de la Atorvastatina en dosis de 10 a 40 mg/día. Sigue sin establecerse la dosis recomendada para el uso de estatinas en niños asociado al problema de que no existen presentaciones líquidas que contribuyan a dosificar de forma exacta el medicamento. Habitualmente, suele comenzarse con la más baja utilizada en adultos, con elevaciones progresivas hasta alcanzar las concentraciones de colesterol-LDL deseadas. Parte de la variabilidad en la respuesta y efectos secundarios de las estatinas se deben a los polimorfismos que interfieren en la farmacocinética del medicamento. Se ha descrito ausencia de actividad de CYP2D6, un miembro de la superfamilia de citocromo P-450, presente en 7% de caucásicos y afroamericanos y que parece afectar la potencia y tolerabilidad de la simvastatina en esta población. También se han descrito polimorfismos en el gen que codifica el HMGCoA reductasa lo que puede afectar a la respuesta individual a las estatinas (29)(31).

En un estudio realizado con el uso de Pravastatina en 17 niños postrasplantados seguidos al mes uno, tres, seis y doce, se encontró disminución de los niveles séricos

de colesterol, triglicéridos y de LDL, mostrando que el uso de prednisona en estos pacientes así como la edad son los dos factores predisponentes mas importantes asociados a la aparición de dislipidemias(33).

Los principales efectos adversos encontrados en adultos han sido gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia), musculares (mialgias, rabdomiolisis), hepáticos (elevación de enzimas hepáticas), cefalea, astenia, exantemas cutáneos, prurito y trastornos del sueño. De todos ellos, el más alarmante es la rabdomiólisis, cuyo riesgo se incrementa al administrarlos conjuntamente con otros, también metabolizados por el citocromo P-450 como la ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ácido nicotínico y fibratos en especial el gemfibrozil(29)(31).

La dislipidemia es un hallazgo frecuente en los pacientes postransplante renal en gran parte inducida por los esquemas inmunosupresores de mantenimiento. Históricamente se ha reportado una prevalencia en la población adulta cercana al 80% y aproximadamente el 40% de ellos se tratan con estatinas por su seguridad y en busca de conseguir un perfil lipídico mas seguro para el sistema cardiovascular(4).

La adiponectina (ADPN) es una proteína de 30kDa principalmente secretada en el tejido adiposo central con una transcripción importante en el adipocito, constituye aproximadamente el 0,01 – 0,05% de las proteínas del plasma con una rango usual de 2 – 20mcg/ml y en su mayor parte es aclarada en el hígado. En los últimos años ha sido ampliamente estudiada por sus efectos pleiotrópicos benéficos a nivel local y sistémico, entre los que se describen su acción sensibilizante a la insulina relacionada a su efecto sobre las células pancreáticas, su función antiapoptótica en virtud de su capacidad para reducir los niveles de ceramida intracelulares, su acción antiinflamatoria relacionada con un perfil de lípidos mas favorable. Las condiciones ambientales desfavorables del adipocito desencadenan una falla en su liberación lo que permite su uso como biomarcador, los estudios han relacionado la hipoadiponectinemia con obesidad, hipertensión arterial, aterosclerosis, SM y DM tipo 2(34)(35). Por los efectos atribuido a nivel de los vasos sanguíneos y el corazón se ha postulado como un péptido cardiovascular promisorio. En la última década se ha estudiado su papel cardioprotector en las etapas iniciales de la enfermedad cardiovascular y se han encontrado correlaciones positivas entre altos niveles séricos de adiponectina con un menor riesgo de infarto de miocardio en la población adulta quizá por su efecto en la supervivencia de los cardiomiocitos mostrados en estudios de isquemia/reperfusión. A nivel renal se ha relacionado bajos niveles de ADPN con proteinuria en humanos y en estudios con animales en fases iniciales de ERCT, sin embargo en etapas tardías también se han asociado altos niveles con glomerulonefritis proteinúrica lo que podría sugerir un incremento compensatorio(34)(36). *Perri et al.* han publicado recientemente la capacidad de expresión y secreción de ADPN por las células tubulares renales encontrando un incremento en su concentración frente a estímulo inflamatorios. Estos resultados sugieren que en las enfermedades inflamatorias renales las células tubulares pueden contribuir al aumento de los niveles circulantes de ADPN, lo que provocaría una respuesta de retroalimentación con el fin de automitigar el proceso inflamatorio(37).

El rol de la adiponectina plasmática en la ERCT y en el postransplante renal aun es muy debatido, se ha descrito una disminución de los niveles séricos de adiponectina en la población postransplante relacionada con el aumento del IMC y los niveles de HbA1c y la aparición de novo de DM y dislipidemia(38). Los estudios sugieren que los niveles de adiponectina están influenciados por varios factores después del trasplante, incluyendo la mejoría de la función renal, los cambios del índice de masa corporal, la función endotelial, el uso de agentes inmunosupresores y quizá otros factores desconocidos por lo que hace falta esclarecer su función en este contexto(38)(39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aumento de la prevalencia en la obesidad en México se encuentra entre los más rápidos que han sido documentados en el plano mundial para la población adulta y pediátrica. La obesidad en niños y adolescentes ha mostrado un importante incremento en las últimas dos décadas, según la Asociación mexicana de las Naciones Unidas, actualmente México ocupa el cuarto lugar mundial de obesidad infantil superado sólo por los Estados Unidos, Grecia e Italia(40). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México indica que uno de cada tres adolescentes entre 12 y 19 años presenta sobrepeso u obesidad(41). La obesidad en la población infantil se ha visto estrechamente relacionada con problemas metabólicos, ortopédicos y psicológicos, entre los que se describe la dislipidemia como un factor agravante del riesgo cardiovascular. Se considera que las alteraciones del perfil lipídico en niños obesos puede ser un indicador de riesgo vascular o formar parte del síndrome metabólico(42).

Los niños receptores de trasplante renal son susceptibles a sufrir complicaciones derivadas de las terapias farmacológicas de mantenimiento y el uso a largo plazo de los medicamentos inmunosupresores puede promover o agravar las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Actualmente la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los receptores de trasplante renal y el manejo eficiente de los factores de riesgo cardiovascular podría mejorar la calidad de vida y sobrevida del receptor, situación que ofrece un reto a la investigación en busca de analizar la eficacia y seguridad de las alternativas terapéuticas y sus efectos a largo plazo en esta población específica(25).

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El tratamiento con dieta, omega 3 suplementado con Atorvastatina es superior a la dieta y omega 3, para tratar a los niños dislipidémicos postrasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION

No existen estudios sobre manejo de dislipidemias en pacientes pediátricos postrasplantados renales, por lo que esta investigación permitirá conocer si el

tratamiento conservador o farmacológico mejora esta condición, la calidad de vida y si afecta la sobrevida del injerto.

OBJETIVO

Estudiar y comparar los resultados que se obtienen al administrar de manera aleatoria: suplemento de ácidos grasos omega 3, placebo y dieta, comparado con la administración de omega 3, Atorvastatina y dieta, y determinar su impacto sobre el perfil lipídico en pacientes postrasplantados renales.

METODOLOGIA

Hipótesis: El uso de omega 3, dieta y Atorvastatina mejora en 45% las dislipidemias en pacientes pos trasplante renal versus el uso de omega 3, dieta y placebo.

Diseño del estudio: Se planeó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, con dos grupos. Se realizó con pacientes ambulatorios estudiados para recibir trasplante renal y posoperados de trasplante renal tanto de donador vivo relacionado como donador fallecido en del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se les tomó pretrasplante (de 0 a 15 días previos al procedimiento quirúrgico) pruebas de función renal, examen general de orina, colesterol, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, transaminasas. Se realizó valoración nutricional tomando en cuenta peso, talla, IMC. A los pacientes que se documentó dislipidemia, se invitó a participar en este estudio. El proyecto se llevó a cabo junto con el manejo clínico, apoyo en forma de orientación alimentaria y dieta individualizada por parte del Servicio de Nutrición, de acuerdo a su edad y sexo así como nivel social

Tratamiento nutricio del niño con dislipidemia: La evaluación inicial incluyó la historia dietética del niño y los hábitos típicos de alimentación de la familia (incluyendo colaciones, lunch, comidas fuera de casa, etc). El objetivo inicial del apoyo nutricio en el niño con dislipidemia está enfocado a disminuir o eliminar el exceso de masa grasa, permitiendo siempre el incremento en talla para la edad, con lo que eventualmente se tendrá un peso para la talla. La cantidad recomendada de energía se hará a partir de los requerimientos para la edad, talla y sexo y para los niños con sobrepeso u obesidad se dará una reducción de energía del 20 % al comparar lo que se necesita para el peso real. El equilibrio de la dieta requerirá en principio calcular la cantidad de proteína para el peso real para luego calcular la energía para hidratos de carbono 60% (altos en fibra) y 25 a 30% de lípidos (no más del 10% en ácidos grasos saturados). Además la orientación alimentaria tendrá como objetivo el recomendar al niño y a la familia: La ingesta de frutas y verduras preferiblemente crudas, alimentos de mayor volumen y menor densidad energética, ingestión de colaciones, consumo de cortes magros y nulo consumo de alimentos como fritangas, dulces, botanas, refrescos, jugos industrializados, galletas, chocolates, pasteles, helados, pan dulce, etc.

Si después de tres meses con tratamiento nutricio el paciente persistió con dislipidemia se aleatorizó en dos grupos:

Grupo I. Dieta, Omega 3 y placebo.

- Dieta. Todos los pacientes recibieron asesoramiento dietético
- Omega 3. Recibieron como suplemento diario por 6 meses consecutivos 944 mg de EPA y 2088 mg DHA (3.0 gramos de omega 3).
Se proporcionaron las cápsulas de omega 3 (gelcaps), cada cápsula contiene:
379 mg de EPA y DHA = 118 mg de EPA y 261 mg de DHA
En ocho cápsulas por día se aportarán:
944 mg de EPA y 2088 mg de DHA por día (3032mg = 3g por día de EPA y DHA).
Tomaron 4 capsulas cada 12 horas.
- Placebo: Se proporcionaron cápsulas con 200mg de carbonato de calcio, el paciente tomó una al día.

Grupo II. Dieta, omega 3 y Atorvastatina.

- Dieta. Todos los pacientes recibieron asesoramiento dietético
- Omega 3. Recibieron como suplemento diario por 6 meses consecutivos 944 mg de EPA y 2088 mg DHA (3.0 gramos de omega 3).
Se proporcionó las cápsulas de Omega 3 (gelcaps), cada cápsula contiene:
379 mg de EPA y DHA = 118 mg de EPA y 261 mg de DHA
En ocho cápsulas por día se aportaron:
944 mg de EPA y 2088 mg de DHA por día (3032mg = 3g por día de EPA y DHA).
Tomaron 4 cápsulas cada 12 horas.
- Atorvastatina.
Dosis inicial : 5mg/día en menores de 40kg y 10mg/día en mayores de 40kg.

Las indicaciones para discontinuar o reducir el medicamento incluyeron: dolor muscular acompañado de aumento en CPK, elevación asintomática de CPK mayor de 10 veces el límite de referencia del laboratorio, incremento en TGO o TGP mayor de tres veces el límite de referencia o intolerancia del paciente al medicamento. Los pacientes recibieron tratamiento por un periodo de seis meses.

Se realizaron consultas de seguimiento en el hospital por parte del equipo de investigación al día 0 (inicio de aleatorización) y las semanas 2, 4, 8 y 12, y posteriormente en forma trimestral hasta completar 12 meses de seguimiento. En cada visita se realizó un examen físico completo, creatinina sérica, EGO, suero para transaminasas, CPK. El perfil de lípidos (colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, TG) se hizo en forma mensual, para la toma de muestra del perfil lipídico se solicitó ayuno de 14 horas.

Descripción de los sujetos experimentales: Pacientes entre 6 y 18 años de edad de cualquier género receptores de un trasplante renal, con injerto renal funcional y que tengan dislipidemia pretrasplante y/o postrasplante.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con dislipidemia previo al trasplante renal (0 a 15 días), y/o postrasplante en el seguimiento por la consulta externa de nefrología pediátrica.
2. Función hepática normal.
3. Pacientes sin evidencia de rechazo agudo o lesión limitrofe para rechazo de acuerdo a la clasificación de Banff .
4. Pacientes con velocidad de filtración glomerular mayor a 40 mL/min (estimada con la fórmula de Schwartz).
5. Consentimiento informado por escrito firmado y fechado (responsable legal), además de asentimiento.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con disfunción hepática.
2. Pacientes con evidencia de rechazo agudo o lesión limitrofe para rechazo agudo de acuerdo a la clasificación de Banff en los 3 meses previos del ingreso al estudio.
3. Embarazo (prueba en orina positiva pre-trasplante en niñas)

Criterios de eliminación

1. Intolerancia del medicamento de estudio
2. Rabdomiolisis (dolor muscular acompañado de aumento en CPK, elevación asintomática de CPK mayor de 10 veces el límite de referencia del laboratorio, que no mejore al disminuir la dosis)
3. incremento en TGO o TGP mayor de tres veces el límite de referencia Embarazo
4. Deseo voluntario de abandonar el estudio

Procesamiento de muestras: La biometría hemática, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, CPK se enviaron al laboratorio central del Hospital Infantil de México Federico Gómez para su procesamiento. Se utilizó el Aparato Dimesion X/PAND (DADE BEHRING), que realiza método colorimétrico de punto final. La creatinina sérica y urinaria se determinó en el laboratorio de nefrología con el aparato SYNCHRON CX3 (marca Beckman).

ANALISIS DE DATOS

Se realizó estadística descriptiva, expresando los datos como promedio \pm desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas con rangos para variables con distribución anormal. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante t de student para variables continuas con distribución normal, Wilcoxon y U de Mann Whitney para variables continuas con distribución anormal. Se considerara una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables: edad, género, medicamentos inmunosupresores, índice de masa corporal, presión arterial, tipo de dislipidemia.

Variables dependientes

Dislipidemia:

El paciente presenta cuando menos una de las siguientes alteraciones:

1. Hipertrigliceridemia se considera cifra \geq percentil 95 para edad y género (Anexo 1).
2. Hipercolesterolemia. Colesterol total \geq percentil 95 para edad y género (Anexo 2).
3. Elevación en LDL. LDL \geq percentil 95 para edad y género (Anexo 3)
4. Elevación en VLDL. VLDL \geq percentil 95 para edad y género (Anexo 4)
5. Disminución en HDL. HDL $<$ percentil 5 (Anexo 5)

Variables independientes

Grupo de tratamiento: Antropometría: Puntos de corte para sobrepeso y obesidad según Cole (Anexo 6)

Variables de laboratorio en sangre: Colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL, creatinina sérica, CPK, TGO, TGP, Glucosa.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre 2009 - 2012 se llevaron a cabo 79 trasplantes renales en el Departamento de Nefrología Infantil del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de ellos, el 25,32% cumplió criterios diagnósticos de dislipidemia (Tabla 3).

Tabla 3. CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN POSTRAPLANTE RENAL 2010-2012

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION POSTRASPLANTADOS RENALES	
2010 – 2012 (n=79)	
Género n(%)	
• Masculino	40 niños (50,63%)
• Femenino	39 niñas (49,37%)
Edad al trasplante \bar{X}, (DE)	16,64 (3,84)
Dislipidemia n(%)	20 (25,32%)
Tipo de donador	
• Donante vivo relacionado	39 (49,37%)
• Donante fallecido	40 (50,63%)

Se invitó a participar a 20 niños en el estudio, uno no aceptó, otro abandonó el estudio en el primer trimestre y uno más fue excluido por nefropatía crónica del injerto con disminución de la velocidad de filtración glomerular. Los 17 niños que decidieron participar fueron valorados por nutrición y se instauró una dieta por tres meses tras la cual tres de ellos (17%) normalizaron su perfil lipídico. Nueve pacientes han completado seguimiento a un año (52%) (Tabla 4).

Tabla 4. CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN ALEATORIZADA

POBLACION POSTRASPLANTE RENAL CON DISLIPIDEMIA			
CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ALEATORIZADA (n=9)			
		PLACEBO n=4	ATORVASTATINA n=5
Género n(%)	Masculino	2 (50%)	3 (60%)
	Femenino	2 (50%)	2 (40%)
Inmunosupresión n(%)	Prednisona	4 (100%)	5 (100%)
	Micofenolato	4 (100%)	5 (100%)
	Tacrolimus	3 (75%)	4 (80%)
	Sirolimus	1 (25%)	1 (20%)
Fuente del injerto n(%)	Donante vivo	2 (50%)	2 (40%)
	Donante fallecido	2 (50%)	3 (60%)
Terapia de remplazo renal previa al trasplante n(%)	Hemodiálisis	3 (75%)	3 (60%)
	Diálisis peritoneal	1 (25%)	1 (20%)
	Prediálisis		1 (20%)

Los perfiles lipídicos pretrasplante de los tres niños que mejoraron con el manejo nutricional mostraban hipercolesterolemia en uno, hipertrigliceridemia en otro y el último ausencia de anomalías lipídicas. Cuatro de los nueve niños (44%) que no normalizaron su perfil lipídico tras la dieta tenían hipertrigliceridemia más hipercolesterolemia y cinco de ellos (55%) hipertrigliceridemia aislada

Tras recibir la dieta indicada los nueve niños persistieron con hipertrigliceridemia pero sólo uno con hipercolesterolemia asociada, tres niños (33%) mostraron elevación de

LDL y los nueve tuvieron el nivel de HDL en parámetros normales para la edad y el sexo.

A los seis meses de seguimiento uno (25%) de los cuatro niños del grupo placebo normalizó su perfil lipídico, situación que se mantuvo en el seguimiento a 12 meses. Respecto al grupo de Atorvastatina dos niños (40%) normalizaron su perfil lipídico a los seis meses y tres niños (60%) a los 12 meses.

La HDL estaba normal en dos pacientes (40%) del grupo de Atorvastatina al inicio de la aleatorización, en cuatro de ellos (80%) a los seis meses lo que se mantuvo hasta los 12 meses de control. En el grupo placebo todos los perfiles de HDL fueron normales en todas las visitas.

La LDL estaba normales en tres niños (75%) del grupo placebo al inicio de la aleatorización, se normalizó en todos los niños a los seis meses y a los doce uno tenía el perfil de HDL anormal (25%). En el grupo de Atorvastatina cuatro niños (80%) iniciaron con perfil de LDL normal y a los seis y 12 meses todos lo normalizaron.

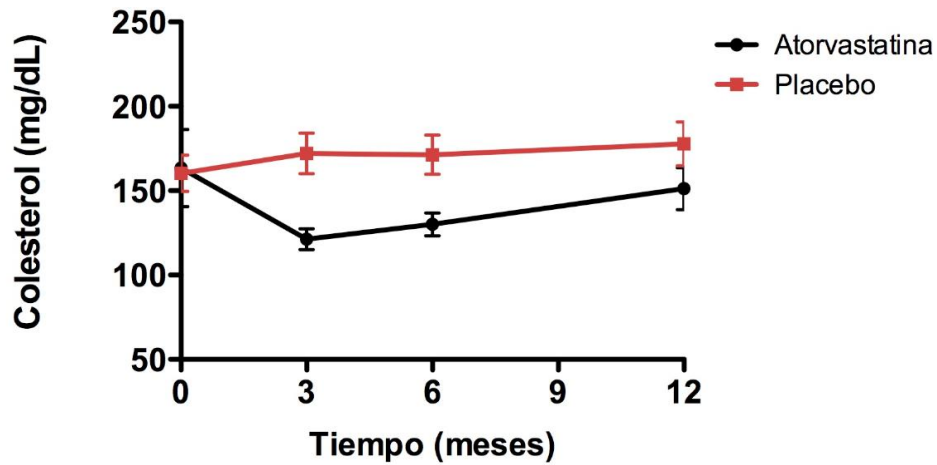
La tabla 5 muestra la media y desviación estándar de la antropometría en la población aleatorizada (n=9) sin mostrar diferencias significativas en peso, talla e IMC a lo largo del tiempo en los dos grupos estudiados (Mann-Whitney)

Tabla 5. VARIABLES ANTROPOMETRICAS DE LA POBLACION ALEATORIZADA CON VALORES DE MEDIA Y DE

VARIABLES ANTROPOMETRICAS DE LA POBLACION ALEATORIZADA (n=5)			
	Número de visita	Placebo (n= 4)	Atorvastatina (n=5)
Peso \bar{X}, (DE)	0 m	-0,72 (2,09)	-1,52 (1,97)
	12m	-0,96 (1,316)	0,54 (1,182)
Talla \bar{X}, (DE)	0 m	-1,684 (1,201)	-1,974 (0,8603)
	12m	-1,938 (1,275)	-1,974 (0,8603)
IMC \bar{X}, (DE)	0 m	-1,593 (0,608)	-0.926 (1,986)
	12m	1,45 (1,35)	0,31 (1,25)

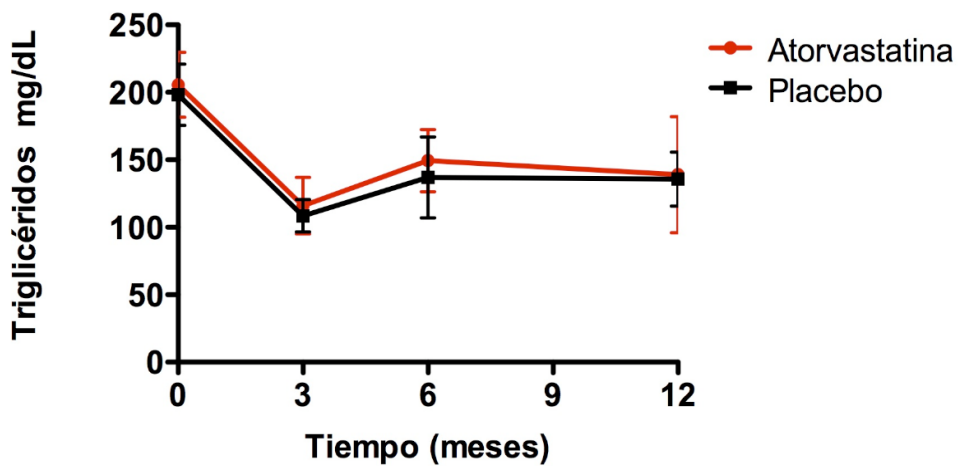
Al realizar la Prueba de Friedman comparando el colesterol contra sí mismo se obtiene un valor de p 0,18 para Atorvastatina y de p 0,79 para el placebo, encontrando una tendencia a favor de la Atorvastatina pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. Al evaluar por Wilcoxon el comportamiento del colesterol a los tres meses de iniciada la intervención la diferencia es una p 0,06 que no es estadísticamente significativo (Figura 2)

Figura 2. COMPORTAMIENTO DE COLESTEROL EN EL GRUPO ATORVASTATINA vs PLACEBO



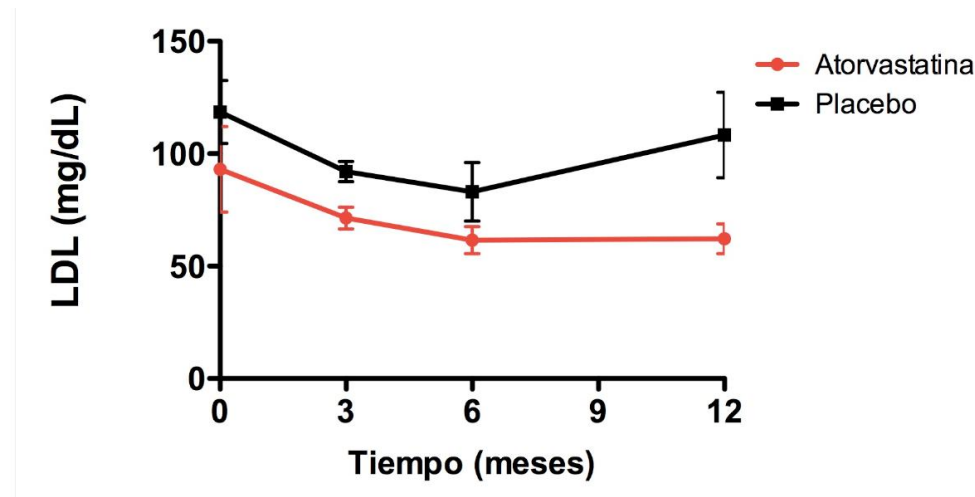
Al realizar el análisis del comportamiento de los triglicéridos en el grupo placebo y Atorvastatina no se evidencian diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las visitas durante todo el año de seguimiento. (Figura 3)

Figura 3. COMPORTAMIENTO DE TRIGLICERIDOS EN EL GRUPO ATORVASTATINA vs PLACEBO



Al evaluar el comportamiento de LDL con la prueba de Mann Whitney a los tres meses de seguimiento se obtiene un valor de p 0,02 que es estadísticamente significativo, sin embargo a los 12 meses se encuentra un valor de p 0,52 que no es estadísticamente significativo. Al comparar el LDL basal contra los 12 meses se encuentra una tendencia a favor de la Atorvastatina (p 0,06)(Figura 4)

Figura 4. COMPORTAMIENTO DE LDL EN GRUPO ATORVASTATINA vs PLACEBO



Frente compara el comportamiento de la creatinina en los dos grupos hay una p significativa a los tres meses en el grupo de Atorvastatina pero no mantiene esta diferencia a los seis y 12 meses, mientras que en el grupo placebo no hay diferencia a los tres, seis ni 12 meses de seguimiento.

Al hacer un análisis por variables categóricas Por variables categóricas

DISCUSION

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en la población postrasplante renal y el control efectivo de los factores de riesgo es imperativo para contribuir en la disminución de la morbimortalidad. La dislipidemia se ha descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica y su tratamiento en niños sigue siendo un motivo de controversia. En este estudio se encontró un comportamiento del perfil lipídico similar al descrito en la población mundial con un predominio de hipertrigliceridemia, seguido por anomalías del colesterol y del perfil de LDL.

La muestra estudiada no presentó diferencias significativas en ganancia de peso y talla, y tras la valoración nutricional la dieta fue efectiva para normalizar los lípidos en tres de los 12 niños incluidos en el estudio y además mejoró los niveles de colesterol de toda la población estudiada. Este hecho representa un hallazgo interesante al considerar el impacto de la nutrición en el control de la dislipidemia y supone que los cambios en el estilo de vida son una estrategia inicial válida para el manejo de estos pacientes antes de instaurar el manejo farmacológico, aún más cuando todavía no se han despejado los interrogantes del impacto de las estatinas sobre los procesos fisiológicos del crecimiento y la pubertad en niños y adolescentes.

La disminución del colesterol LDL al tercer mes tras el manejo con Atorvastatina merece ser tenido en cuenta dada la relación establecida de los niveles altos de esta lipoproteína con eventos cardiovasculares, y su comportamiento no significativo en las visitas subsecuentes debe interpretarse con cautela dado el tamaño de la muestra,

del mismo modo deben analizarse los hallazgos respecto a los niveles de colesterol y triglicéridos que no parecen sufrir una modificación positiva después del uso de medicamentos y tienen un desenlace similar en los dos grupos después del seguimiento a un año que de corroborarse en una muestra mas grande harían pensar en el costo beneficio del uso de medicamentos para lograr la normalización del perfil lipídico

En el estudio se encuentra una mejoría significativa de la tasa de filtración glomerular en el grupo de manejo con Atorvastatina lo que esta a favor de la teoría de que las anomalías lipídicas podrían ser uno de los mecanismos del daño del injerto y la pérdida de su función pero no podría relacionarse con los hallazgos encontrados en el comportamiento de los perfiles lipídicos estudiados.

Por otra parte cabe destacar que la Atorvastatina parece ser segura y eficaz al ser administrada en pacientes pediátricos dado que durante el tiempo de tratamiento ninguno de los niños presentó efectos adversos que requirieran el retiro del fármaco

CONCLUSIONES

El manejo dietético parece ser una medida segura y efectiva para el manejo inicial de pacientes postrasplantados con dislipidemia.

El riesgo cardiovascular sigue siendo la primera causa de mortalidad en la población pediátrica postrasplante renal y es necesario estudiar estrategias para el control de factores de riesgo que puedan tener un impacto positivo en su morbimortalidad.

Las estatinas parecen ser drogas seguras para el manejo de pacientes pediátricos pero hacen falta estudios sobre su efectividad y sus efectos a largo plazo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año 2012	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Solicitud de material y reactivos	Xxx			xxx			xxx			xxx		
Inclusión de pacientes	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Análisis de muestras	xxx	xxx	xxx	xxx	xxxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Análisis de resultados preliminares								xxx	xxx			
Presentación en reuniones académicas										xxx	xxx	xxx
Avance de										xxx	xxx	xxx

resultados preliminares												
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Año 2013	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Solicitud de material y reactivos	xxx			xxx			xxx			xxx		
Inclusión de pacientes	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Análisis de muestras	xxx	xxx	xxx	xxx	xxxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
Análisis de resultados preliminares								xxx	xxx			
Presentación en reuniones académicas										xxx	xxx	xxx
Avance de resultados preliminares										xxx	xxx	xxx

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clinical transplantation* [Internet]. 2004 Oct [cited 2013 May 23];18(5):596–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15344967>
2. Siirtola A, Virtanen SM, Ala-Houhala M, Koivisto A-M, Solakivi T, Lehtimäki T, et al. Diet does not explain the high prevalence of dyslipidaemia in paediatric renal transplant recipients. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* [Internet]. 2008 Feb [cited 2013 May 23];23(2):297–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18004597>
3. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 May 29];56(2):189–218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598411>
4. Riella L V, Gabardi S, Chandraker a. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [Internet]. 2012 Aug [cited 2013 May 25];12(8):1975–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578270>
5. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2013 May 23];82(5):603–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969281>

6. Butani L. Dyslipidemia after renal transplantation: a cause for concern? *Pediatric transplantation* [Internet]. 2008 Nov [cited 2013 May 25];12(7):724–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444948>
7. Walker DB, Walker TJ, Jacobson TA. Chronic Kidney Disease and Statins : Improving Cardiovascular Outcomes Corresponding author. *Cardiovascular Disease and Stroke*. 2009;
8. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American journal of physiology. Renal physiology* [Internet]. 2006 Feb [cited 2013 May 23];290(2):F262–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403839>
9. Nitta K. Clinical assessment and management of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology* [Internet]. 2012 Aug [cited 2013 May 22];16(4):522–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722878>
10. Weiss R, Dziura J. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *England Journal of Medicine* [Internet]. 2004 [cited 2013 May 23]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa031049>
11. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* [Internet]. 2007 Jan 30 [cited 2013 May 22];115(4):450–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190864>
12. Ceballos LT, Angelín BP, Garcia CR. Uso de estatinas durante la infancia. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2008 [cited 2013 May 23];68(4):385–92. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403308700997>
13. Freedman D, Dietz W. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* [Internet]. 1999 [cited 2013 May 23];1174–84. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/103/6/1175.short>
14. Gosmanova EO, Tangpricha V, Gosmanov AR. Endocrine-Metabolic Pathophysiology and Treatment Approaches Following Kidney Transplantation: a Review. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2013 May 23];1–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441005>
15. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* [Internet]. 2006 Apr [cited 2013 May 23];21(4):463–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491417>
16. Querfeld U. Adipocyte signaling: at the crossroads of metabolism, inflammation, and vascular function. *Pediatric transplantation* [Internet]. 2006 Mar [cited 2013 May 23];10(2):136–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573594>
17. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* [Internet]. 2004 Oct 19 [cited 2013 May 23];110(16):2494–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477412>
18. Ferreira AP, Oliveira CER, França NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2013 May 25];83(1):21–6. Available from: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1562&cod=&idSecao=4

19. Strong J, Malcom G. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA: the journal of ...* [Internet]. 1999 [cited 2013 May 23];281(8). Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/281/8/727.short>
20. Simopoulos a P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 1991 Sep;54(3):438–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1908631>
21. Filler G, Weiglein G, Gharib MT, Casier S. Ω 3 Fatty Acids May Reduce Hyperlipidemia in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Pediatric transplantation* [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 May 23];16(8):835–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835217>
22. Harris W. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins : human studies. *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 1997 [cited 2013 May 23];65:1645–55. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/65/5/1645S.short>
23. Mostowik M, Gajos G, Zalewski J, Nessler J, Undas A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Increase Plasma Adiponectin to Leptin Ratio in Stable Coronary Artery Disease. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* [Internet]. 2013 Apr 14 [cited 2013 May 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23584593>
24. Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC cardiovascular disorders* [Internet]. 2010 Jan;10:24. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2894745&tool=pmcentrez&render_type=abstract
25. Badiou S, Cristol J, Mourad G. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Current diabetes reports* [Internet]. 2009 [cited 2013 May 25];305–11. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11892-009-0047-0>
26. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 2008 Nov [cited 2013 May 23];93(11):4200–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697860>
27. Keszyüs D, Schreiber A, Wirt T, Wiedom M, Dreyhaupt J, Brandstetter S, et al. Economic evaluation of URMEI-ICE, a school-based overweight prevention programme comprising metabolism, exercise and lifestyle intervention in children. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* [Internet]. 2013 Apr [cited 2013 May 26];14(2):185–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986721>
28. Tullus K. Dyslipidemia in children with CKD: should we treat with statins? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 May 25];27(3):357–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487766>
29. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* [Internet]. 2010 Jul;15(3):160–72. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3018249&tool=pmcentrez&render_type=abstract
30. Ferranti S de, Ludwig D. Storm over Statins — The Controversy Surrounding Pharmacologic Treatment of Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 [cited 2013 May 23];1309–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp0805953>

31. B. Laurence KP. Goodman and Gilman^os. Manual of Pharmacology and Therapeutics. Mc Graw Hi. 2008. p. 952.
32. Jellinger PS, Smith DA, Shepherd MD, Seibel JA. AACE Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2012;8(C).
33. Butani L. Prospective monitoring of lipid profiles in children receiving pravastatin preemptively after renal transplantation. *Pediatric transplantation [Internet]*. 2005 Dec [cited 2013 May 23];9(6):746–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269046>
34. Turer a T, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia [Internet]*. 2012 Sep [cited 2013 May 26];55(9):2319–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688349>
35. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Critical care (London, England) [Internet]*. 2011 Jan;15(2):221. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3219307&tool=pmcentrez&render type=abstract>
36. Do D, Alvarez J, Chilton R. The Good Fat Hormone: Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Current atherosclerosis reports [Internet]*. 2006 [cited 2013 May 26];8:0–5. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11883-006-0045-5>
37. Perri A, Vizza D, Lofaro D, Gigliotti P, Leone F, Brunelli E, Malivindi R DAF. Adiponectin is expressed and secreted by renal tubular epithelial cells. *Journal of Nephrology [Internet]*. 2013;3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23553527>
38. Idorn T, Hornum M, Bjerre M, Jørgensen KA, Nielsen FT, Hansen JM, et al. Plasma adiponectin before and after kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation [Internet]*. 2012 Nov [cited 2013 May 23];25(11):1194–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994569>
39. Gu W, Li Y. The therapeutic potential of the adiponectin pathway. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy [Internet]*. 2012 Feb 1;26(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050309>
40. AMNU. Asociación Mexicana Naciones Unidas. México, cuarto lugar mundial de obesidad infantil. [Internet]. Available from: http://www.amnu.org.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=31:articulo-2&catid=10:articulos
41. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A C-NL, Romero-Martínez M H-ÁM. Encuesta nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [Internet]. Cuernavaca, México; 2012. Available from: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
42. Romero-velarde E, Campollo-rivas O, Celis A, Rosa D, Vásquez-garibay EM, Castro-Hernández JF, et al. Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. 2007;49(2):103–8.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La etiología de la dislipidemia en pacientes con trasplante renal es compleja y no todos los pacientes tienen el mismo tipo de perfil lipídico, por otro lado no todos los pacientes tienen el mismo apego a la dieta recomendada.

El cálculo de la tasa de filtración glomerular utilizando la fórmula de Schwartz no es tan precisa como el estimarla a través de medicina nuclear, mediante un Gammagrama renal. No obstante, permiten hacer determinaciones seriadas de la función renal y dar seguimiento a largo plazo.

ANEXOS

TRIGLICÉRIDOS

Anexo 1. Concentraciones plasmáticas de triglicéridos en la infancia y adolescencia: medias y percentiles (50,51).

Triglicéridos Totales (mg/dL)					
Punto de corte aceptable	< a 150 (5)				
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	28	52	58	70	85
Niñas	32	64	74	103	126
10-14 años					
Niños	33	63	74	94	111
Niñas	39	72	85	104	120
15-19 años					
Niños	38	78	88	125	143
Niñas	36	73	85	112	126

Anexo 2. Concentraciones plasmáticas de Colesterol Total en la infancia y adolescencia: medias y percentiles (50, 51).

Colesterol Total (mg/dL)

Aceptable	< 170				
Límite	170-199				
Alto	≥ 200				
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	125	155	168	183	189
Niñas	131	164	176	190	197
10-14 años					
Niños	124	160	173	188	202
Niñas	125	160	171	191	205
15-19 años					
Niños	118	153	168	183	191
Niñas	118	159	176	198	207

Anexo 3. Concentraciones plasmáticas de VLDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles (51).

VLDL (mg/dL)	
Punto de corte aceptable < a 26	
	Niveles normales superiores mg/dL
5-9 años	
Niños	18
Niñas	24
10-14 años	
Niños	22
Niñas	23
15-19 año	
Niños	26
Niñas	24

Anexo 4. Concentraciones plasmáticas de LDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles (50).

LDL (mg/dL)					
Aceptable	<110				
Límite	110-129				
Alto	≥ 130				
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	65	93	106	121	133
Niñas	70	101	118	129	144
10-14 años					
Niños	66	97	112	126	136
Niñas	70	97	113	130	140
15-19 años					
Niños	64	96	112	127	134
Niñas	61	96	114	133	141

Anexo 5. Concentraciones plasmáticas de HDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles (51).

HDL Total (mg/dL)					
Punto de corte aceptable > a 35 (5)					
Percentila	5°	Media	75°	90°	95°
5-9 años					
Niños	39	56	65	72	76

Niñas	37	54	63	69	75
10-14 años					
Niños	38	57	63	73	76
Niñas	38	54	60	66	72
15-19 años					
Niños	31	47	54	61	65
Niñas	36	53	63	70	76

Anexo 6. Antropometría: Puntos de corte para sobrepeso y obesidad según Cole

EDAD años	Percentil 85 sobrepeso		Percentil 95 obesidad	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
2	18.4	18.0	20.1	20.1
2.5	18.1	17.8	19.8	19.5
3	17.9	17.6	19.6	19.4
3.5	17.7	17.4	19.4	19.2
4	17.6	17.3	19.3	19.1
4.5	17.5	17.2	19.3	19.1
5	17.4	17.1	19.3	19.2
5.5	17.5	17.2	19.5	19.3
6	17.6	17.3	19.8	19.7
6.5	17.7	17.5	20.2	20.1
7	17.9	17.8	20.6	20.5
7.5	18.2	18.0	21.1	21.0
8	18.4	18.3	21.6	21.6
8.5	18.8	18.7	22.2	22.2
9	19.1	19.1	22.8	22.8

9.5	19.5	19.5	23.4	23.5
10	19.8	19.9	24.0	24.1
10.5	20.2	20.3	24.6	24.8
11	20.6	20.7	25.1	25.4
11.5	20.9	21.2	25.6	26.1
12	21.2	21.7	26.0	26.7
12.5	21.6	22.1	26.4	27.2
13	21.9	22.6	26.8	27.8
13.5	22.3	23.0	27.2	28.2
14	22.6	23.3	27.6	28.6
14.5	23	23.7	28.0	28.9
15	23.3	23.9	28.3	29.1
15.5	23.6	24.2	28.6	29.3
16	23.9	24.4	28.9	29.4
16.5	24.2	24.5	29.1	29.6
17	24.5	24.7	29.4	29.7
17.5	24.7	24.8	29.7	29.8
18	25.0	25.0	30.0	30.0

Anexo 7.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: "ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO, ALEATORIZADO EN NIÑOS CON DISLIPIDEMIA E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL CON DOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO."

Introducción

Deseamos a invitarlo a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.

Su participación es voluntaria. Usted puede decidir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. En cualquier caso no perderá ninguna forma de atención médica en el Hospital.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que la de su hijo(a).

Antes de decidir participar, lea con cuidado el presente documento y tómese el tiempo que requiera para realizar cualquier pregunta o discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación, con su familia o con cualquier otro profesional de la salud.

Finalidad del estudio

Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y los que reciben trasplante renal tienen alto riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, de hecho es la principal causa de muerte en pacientes con trasplante renal. Dentro los factores que condicionan la afección cardíaca está el aumento de grasas en la sangre (triglicéridos y colesterol).

El propósito del estudio es determinar si el tratamiento con dieta, ácidos grasos omega 3 y un medicamento para bajar las grasas de la sangre llamado Atorvastatina es superior al tratamiento sólo con dieta y ácidos grasos omega 3 para mejorar las grasas en la sangre.

Procedimiento del estudio

Se ha invitado a participar a su hijo(a) ya que en los estudios pre-trasplante presenta alteración en las grasas de la sangre y por lo tanto tiene un mayor riesgo cardiovascular.

Si usted acepta que su hijo participe en este estudio pasará lo siguiente

Se le proporcionará una dieta y si tres meses después de llevarla en práctica persiste con alteración en las grasas de la sangre:

- recibirá el medicamento de estudio (que puede ser omega 3 y placebo, ó omega 3 + Atorvastatina). Su hijo(a) tiene 1 de 2 posibilidades de recibir Atorvastatina. El tipo de tratamiento se le asignará al azar.

Se realizarán consultas de seguimiento en las semanas

En cada visita se realizará un examen físico completo biometría hemática, Creatinina sérica, colección de orina de 24 hs. para: creatinuria, proteinuria, determinación de nitritos, nitratos. Suero para colesterol total, triglicéridos, pruebas de funcionamiento hepático, enzimas de músculo y electrolitos séricos.

Riesgos y molestias

Las muestras de sangre se toman por punción venosa y su niño (a) presentará dolor en el sitio de la punción; este dolor cede en los siguientes minutos después de la punción.

Algunos pacientes pueden sentirse mal con el medicamento de estudio. La Atorvastatina puede ocasionar dolor de cabeza o molestias gastrointestinales, algunos pacientes presentan alteración en la función del hígado y/o dolores musculares por destrucción de músculo. Puede que su hijo(a) presente otro tipo de molestias que no conocemos, por lo que le pedimos nos informe cualquier molestia que tenga.

Beneficios

El beneficio que mi hijo(a) tendrá es el tratamiento para la dislipidemia (alteración en las grasas de la sangre). La información que se obtenga del estudio permitirá conocer mejor este padecimiento y servirá para refinar las estrategias de manejo

Procedimientos alternativos y costos

Actualmente sólo se da recomendación de dieta a los pacientes con dislipidemia post-trasplante.

El medicamento no tendrá costo para usted.

Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que se realizará a su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los resultados de los exámenes practicados en la muestra de sangre de su hijo. Solamente usted y los médicos conocerán el resultado del estudio.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

Cualquier evento adverso asociado a la administración del medicamento será atendido prontamente con los recursos del hospital.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debe comunicarse con los médicos que participan en este estudio: Dra. Mara Medeiros, Dr. Luis Velásquez Jones, Dr. Saul Valverde Rosas y Dr. Benjamín Romero Navarro, del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 1135, 1205 y 1207.

Documento de consentimiento

Usted puede decidir no participar en el estudio, o bien decidir retirarse del estudio. En cualquier caso, no perderá ninguna prestación a la que tenga derecho. Le sugerimos que conserve copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio, padre, madre o tutor responsable del niño

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Dra Juliana Chamorro Rojas, Nefrología R4

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda:

Dra. Mara Medeiros Domingo

Tel. 52-28-99-17, Ext. 1205 y 1135. Celular: 04455 14744239