



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

FEDERICO GOMEZ

**ESTUDIO PROSPECTIVO COMPARATIVO,
ALEATORIZADO EN NIÑOS CON DISLIPIDEMIA E
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN
PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL CON DOS
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ



TUTORA DE TESIS: DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

**ASESORA METODOLÓGICA: DRA. GEORGINA TOUSSAINT
MARTINEZ DE CASTRO**

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



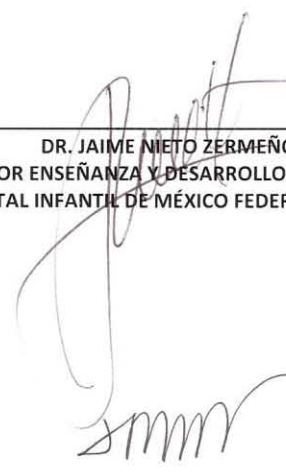
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.





DR. JAIME NIETO ZERMEÑO
DIRECTOR 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 MARTINEZ DE CASTRO
LABORATORIO NEFROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

***Dios no te prometió días sin dolor,
risa sin tristeza, sol sin lluvia,
pero Él si prometió fuerzas para cada día
consuelo para las lágrimas,
y luz para el camino.***

Dr. Carlos Guillermo Romo Caballero

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir este sueño y realidad con amor, salud, fé y esperanza.

A mis padres que desde aquí en la tierra y desde el cielo me cuidan y me impulsan a alcanzar mis sueños.

A mi esposa por ser la fuerza de mis mañanas, la luz de mis noches y el camino en mi vida, gracias por ser el por qué y el como de mis sueños.

Al Dr. Benjamín Romero por darme tanta confianza, tanto apoyo, tanta enseñanza y tanto ejemplo.

A la Dra. Mara Medeiros por mostrarme el increíble mundo de la investigación y por tomarse tanto tiempo para la realización de esta tesis.

Al Dr. Luis Velásquez Jones por darme tanta enseñanza a través de la paciencia y del impulso incansable a leer.

Al Dr. Saúl Valverde por acompañarme en cada pase de visita, con la exigencia suficiente y la paciencia exacta para ser mejor cada día.

A la Dra. Rebeca Gómez Chico por apoyarnos en la toma de decisiones en las guaridas.

A la Dra. María Isabel Villa por ser la luz en el principio de este increíble sueño.

A la Dra. Mercedes Luque Coqui por enseñarme a ver más allá de las camas de los niños y de las caras de sus padres.

A Cynthia por aguantarme todas las mañanas y escuchar mis quejas siempre con una sonrisa.

A mis amigos que son mi familia (Marcos, Den, Pablo, Pam, Fer, Nancy, Chava, Liz, Saúl, Marisa, Gonzalo, Poncho, Juda, Luis A, Daniel) por acompañarme desde siempre en este camino.

A mis ahijados (Santiago, David, Darío) todo esto es por ustedes.

A mis queridos compañeros de generación (Dani, Rosi, Mari, Edgar) por sufrir, reir y compartir tantas experiencias y preocupaciones.

A mis queridos R4 (Lore, Magda, Tanya, Gioco, David, Omar), por permitir guiarlos este año, tengo mucha fe en ustedes mis niños.

A Anita y todo el lab de Nefro por toda su ayuda, apoyo, comprensión y tiempo.

Y sobre todo a nuestros niños, que traen a nosotros el cielo, la luna y las estrellas.

INDICE

1. RESUMEN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	7
3. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	12
4. JUSTIFICACIÓN.....	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
6. OBJETIVO.....	12
7. HIPOTESIS.....	12
8. METODOLOGÍA.....	12
9. DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS EXPERIMENTALES.....	14
10. RESULTADOS.....	22
11. DISCUSIÓN.....	27
12. BIBLIOGRAFÍA.....	28
13. CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	31
14. CRONOGRAMA.....	33

RESUMEN

ANTECEDENTES: Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la dislipidemia es un factor de riesgo independiente, tanto de enfermedad cardiovascular como de deterioro de la función renal. Se ha observado que el grado de dislipidemia es paralelo al deterioro renal.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en la población de trasplante renal pediátrico y tiene un origen multifactorial que se relaciona con la prevalencia de factores adversos en diversos grados en el periodo post-trasplante que incluyen hipertensión arterial, anemia, el estado proinflamatorio de la uremia y dislipidemia así como el uso de medicamentos que favorecen la aparición de dislipidemias e intolerancia a la glucosa.

JUSTIFICACIÓN: No existen estudios sobre manejo de dislipidemias en pacientes urémicos y pos trasplantados renales, por lo que este estudio permitirá conocer si el tratamiento conservador o farmacológico mejora esta condición mejorando la calidad de vida y del injerto.

OBJETIVO: Comparar si el uso de omega 3 y dieta versus omega 3, dieta y tratamiento con estatinas (atorvastatina) mejora la dislipidemia en pacientes urémicos y pos trasplantados renales.

METODOLOGÍA: Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, invitando a participar a los pacientes con insuficiencia renal crónica pos trasplantados (donador vivo relacionado y donador fallecido) en protocolo de trasplante renal y seguimiento.

Se les tomará pretrasplante (de 0 a 15 días previos al procedimiento quirúrgico) pruebas de función renal, examen general de orina, proteína C reactiva, biometría hemática, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, VLDL. Se realizará valoración nutricional tomando en cuenta peso, talla, IMC, perímetro abdominal, cadera, pliegues cutáneos. Se realizará seguimiento a todos los pacientes pos trasplantados al mes, tres, seis y doce meses.

A los pacientes que se documente dislipidemia, se invitará a participar en este estudio. Todos recibirán tratamiento dietético por tres meses, si persisten con dislipidemia serán aleatorizados en dos grupos: El primer grupo recibirá dieta, omega 3 y placebo. El segundo grupo recibirá dieta, omega 3 y atorvastatina. El tratamiento se dará durante seis meses. El ecocardiograma se repetirá a los 6 y 12 meses post-trasplante.

Se realizarán 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 15 meses de seguimiento.

Se realizara 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 serán analizadas 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.

RESULTADOS: Durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y julio de 2011 se realizaron en el HIMFG 39 trasplantes de los cuales 51.2% fueron de origen donador vivo relacionado y 48.8% de donador fallecido, de estos pacientes se siguieron posterior al trasplante en visitas mensuales, tres, seis, nueve y doce meses. Durante este periodo se incluyeron en el protocolo a 8 pacientes los cuales fueron aleatorizados hasta el momento 5 pacientes a recibir atorvastatina y 3 a placebo. Durante el seguimiento a los 6 meses Los pacientes aleatorizados a recibir atorvastatina + Omega 3 presentaron mejoría significativa en el perfil lipídico, no así los pacientes que recibieron Omega3 + Placebo.

ANTECEDENTES

Pese a que un trasplante renal aumenta la expectativa de vida por 10 o 20 años, la sobrevida de los receptores de trasplante renal se disminuye en forma importante por la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. El riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es de 3.5 a 5% en receptores de trasplante renal, cincuenta veces mayor que el de la población general ⁽¹⁾.

Durante los pasados 30 años se ha intentado describir cuales son las alteraciones moleculares, las cuales inducen la aparición de dislipidemias en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal así como la concentración, composición y eliminación de lipoproteínas. Estos pacientes presentan alteraciones en la formación y maduración de proteínas de alta densidad (HDL), así como alteraciones en la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que es provocado por alteraciones en la lecitin-colesterol acetiltransferasa, lipoprotein lipasa, lipasa hepática y alteraciones en apolipoproteínas como apoA-I, apoA-II. Todo esto conlleva a aumentar el riesgo aterogénico cardiovascular ⁽²⁾.

Dentro de los factores de riesgo encontrados en postrasplantados renales para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares encontramos a la insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia, inflamación, desnutrición, poca actividad física, anemia e hiperglucemia y/o resistencia a la insulina. Cuando cualquiera de los factores antes mencionados se presenta durante la enfermedad renal terminal, se presenta remodelación de los vasos sanguíneos, dando como resultado hipertrofia y/o aterosclerosis ^(3, 4). Además en estos pacientes es común encontrar alteraciones en el metabolismo de los lípidos y glucosa; su etiología es multifactorial y dentro de ella se incluyen: el tratamiento inmunosupresor empleado como puede ser el uso de prednisona, ciclosporina-tacrolimus y el antecedente por si importante de haber padecido enfermedad renal crónica ⁽⁵⁾.

La aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular comienzan desde la infancia, por esto es importante hacer el diagnóstico temprano de dislipidemias ^(6, 7).

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 considerados para desarrollar DM post-trasplante renal son índice de masa corporal (IMC), historia familiar de DM, grupo étnico, episodios de rechazo, tipo de inmunosupresión empleada y presencia de obesidad ⁽⁸⁾.

Los factores que predisponen a obesidad en postrasplantados renales son: edad (<6 años), antecedente de más de un trasplante renal y sexo masculino. No hay que olvidar que la obesidad es el principal factor de riesgo para hipertensión, dislipidemia y enfermedad isquémica ⁽⁹⁾.

En los pacientes con enfermedad renal crónica terminal existen varios factores los cuales predisponen a los pacientes a presentar mayor riesgo cardiovascular como son la anemia crónica, hipertensión, hiperparatiroidismo, niveles elevados de

homocisteína y dislipidemias. La prevalencia de dislipidemias puede ser de hasta 30-75% ⁽¹⁰⁾.

En 1988 fue descrito por primera vez el síndrome metabólico (SM) como un síndrome en el cual se encuentran alteraciones en el metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. La etiología del síndrome metabólico se encuentra relacionada con alteraciones en distintos genes que regulan la lipogénesis, termogénesis, e incorporación de la glucosa en el sistema músculo esquelético. El tejido adiposo es un órgano metabólico y endocrino que sintetiza y secreta tanto hormonas como citocinas, como leptina, adiposina, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y adiponectina, las cuales juegan un rol importante en el desarrollo del síndrome metabólico ⁽¹¹⁾.

Proteínas como la adiposina y las proteínas estimulantes de la acetilación son expresadas por el tejido adiposo, e incrementan el depósito de grasa dentro de los adipocitos por aumento en la captación de glucosa y depósito de triglicéridos, por lo que se considera que los adipocitos disfuncionales sean el punto de unión entre la obesidad y las complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Ferranti y cols. utilizando los criterios de ATP-III (Adult Treatment Panel) adaptados a la población pediátrica utilizando percentiles para edad y sexo encontraron una prevalencia de SM en 9.2% de los adolescentes; sin embargo en la población México-Americana la prevalencia fue del 12.9% ^(12, 13).

No existe un consenso en la definición pediátrica del SM, sobre los valores de corte de Triglicéridos y HDL, sobre si la curva de tolerancia a la glucosa es superior a la glucemia en ayunas para detección de intolerancia a la glucosa y si la obesidad debe de ser central o si el IMC es mejor para cubrir este criterio. En la Tabla 1 se muestran seis diferentes definiciones pediátricas. Esta situación hace difícil la comparación entre los 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 establecer este diagnóstico en menores de 10 años. Las definiciones de Cruz, Weiss y de Ferranti tienen buena concordancia ^(12,13,14).

Tabla 1. Definiciones pediátricas de síndrome metabólico

Parámetro	Definiciones pediátricas (tres de cinco factores de riesgo)					
	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 ≥ 100 mg/dL
Obesidad	PC \geq p90	PC \geq p75	PC \geq p90 (raza)	Score Z IMC \geq 2.0	PC \geq p90	PC \geq p90
Triglicéridos	≥ 110 mg/dL (edad)	≥ 100 mg/dL	\geq p90 (edad y género)	$>$ p95 (edad, género, raza)	≥ 110 mg/dL (edad)	≥ 150 mg/dL
HDL	≤ 40 mg/dL	$<$ 50 mg/dL	\leq p10 (edad y género)	$<$ p5 edad, género y raza	≤ 40 mg/dL	$<$ 40 mg/dL
Presión arterial	\geq p90	\geq p90	\geq p90	\geq p90	\geq p90	\geq p90

*Para niños entre 10 y 16 años, los mayores usan los criterios de adulto, en los menores no consideran que se puede hacer el diagnóstico del SM

Para el IDF la obesidad central es requisito *sine qua non*

ADA= American Diabetes association

Las dislipidemias que prevalecen en el SM muestran un perfil de lípidos aterogénico, con elevación en los niveles de colesterol LDL (c-LDL, lipoproteínas de baja densidad), triglicéridos y disminución en los niveles colesterol HDL (c-HDL, lipoproteínas de alta densidad).

Bogalusa y cols. encontraron que los niños en edad escolar con sobrepeso tuvieron niveles de c-LDL y triglicéridos (TG) entre 2.4 y 7.1 veces mayores que sus contrapartes delgados. En el estudio Bogalusa, el índice de masa corporal, c-LDL 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 carotideo, 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 inicia en la infancia ^(15, 16).

La presencia de SM duplica el riesgo de enfermedad coronaria y aumenta dramáticamente el riesgo para diabetes mellitus tipo 2. La curva de tolerancia oral a la glucosa de 180 min, debe formar parte de los criterios de laboratorio para realizar diagnóstico de SM, ya que se considera alterada y con alta sospecha de SM con determinaciones de glucosa > a 140mg/dl ⁽¹⁷⁾.

Los niveles altos de triglicéridos (TG) sanguíneos se relacionan con un riesgo mayor de desarrollo de enfermedades cardiovasculares ⁽¹⁸⁾. Algunos autores consideran el nivel alto de TG como un factor de riesgo independiente a los niveles altos de colesterol-LDL y bajos de colesterol-HDL, considerados tradicionalmente como indicadores de riesgo cardiovascular ^(19, 20). De esta forma, en la actualidad 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.

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, dihomo- γ -linoleico y el ácido araquidónico son todos precursores de eicosanoides, incluyendo prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina 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 la respuesta inmunológica ⁽²¹⁾.

De los efectos más consistentes de los omega-3, es la reducción de niveles circulantes de TG y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Aparentemente debido a que inhiben la lipogénesis hepática, por que interfiere en la secuencia de esterificación e incrementan la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria y en el peroxisoma ⁽²²⁾. En general, algunas de las acciones benéficas de los ácidos grasos omega-3 de pescado en la enfermedad cardiovascular son ⁽²³⁾:

- Prevención de arritmias ventriculares y paro cardiaco
- Efecto antitrombótico: Omega-3 inhibe la síntesis de tromboxano A2 (que al provenir de AA causa agregación plaquetaria y vasoconstricción)
- Efecto hipolipidémico: disminución de las LMBD plasmáticas y niveles de TG.
- Retardo en el crecimiento de placas ateroscleróticas
- Reducción en el factor de crecimiento de trombocitos
- Inhibición de la interleucina-alfa y citocinas
- Promoción de la relajación endotelial inducida por óxido nítrico.

Actualmente se recomienda tratar inicialmente las dislipidemias en niños con una dieta que incluya disminución en la grasa total, grasa saturada y colesterol. Se aumenta la ingesta de carbohidratos complejos y se disminuye la de azúcares simples. No se modifica el aporte de proteínas y el aporte de calorías debe ser suficiente para mantener el crecimiento y desarrollo normal ⁽²⁴⁾, si el abordaje dietético no es efectivo se debe proporcionar tratamiento farmacológico. Las estatinas y secuestradores de ácidos biliares son los tipos de fármacos más empleados en niños ⁽²⁵⁾.

Si bien existe un debate sobre el tratamiento farmacológico de las dislipidemias, las dosis y cuándo iniciarlo, la evidencia actual sugiere que las estatinas tienen un efecto y seguridad en los niños similar al de los adultos ^(6, 26).

Hasta el momento, seis estatinas se emplean en la población infantil (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), aunque sólo cuatro de ellas (lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina) han sido aceptadas para uso pediátrico por la US Food and Drug Administration (FDA).

Las estatinas ejercen su efecto farmacológico al disminuir la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Esta inhibición HMG-CoA reductasa también reduce las concentraciones intracelulares de isoprenoides, intermediarios en la biosíntesis de colesterol. Una ventaja adicional de la terapia con estatinas consiste en modificar los porcentajes de las subfracciones de c-LDL, y da como resultado un perfil menos aterogénico al disminuir el porcentaje de partículas de c-LDL pequeñas y densas. La atorvastatina, también reduce 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 después del tratamiento farmacológico ⁽²⁷⁾.

Su eficacia en niños en la reducción de las concentraciones de colesterol-LDL es entre 17 y 45 % dependiendo de la estatina y la dosis utilizada. También reducen el colesterol total (13-37 %) y la apo-B100 (18-34 %). Tienen un efecto modesto sobre el colesterol-HDL (elevaciones discretas del 1-11 %). Asimismo, son eficaces en la reducción de las concentraciones de triglicéridos (hasta el 17 %) y dicho efecto también depende de las dosis. Las reducciones más importantes se han observado con el uso de la atorvastatina a 10-40 mg/día.

Uno de los interrogantes cuando se utilizan estatinas en niños es saber cuál es la dosis adecuada. No existen formulaciones líquidas. Habitualmente, suele comenzarse con la más baja utilizada en adultos, con elevaciones progresivas hasta alcanzar las concentraciones de colesterol-LDL deseadas. El mecanismo es una disminución de la síntesis de VLDL y el aclaramiento de partículas remanentes por receptores LDL Apo-B/E. Parte de la variabilidad en la respuesta y efectos secundarios de las estatinas se deben a diferencias genéticas en la tasa de metabolización de la droga. Un ejemplo de esto sería la ausencia de actividad de CYP2D6, un miembro de la superfamilia de citocromo P-450, presente en el 7% de caucasianos y afroamericanos y que parece ser importante en pacientes tratados con simvastatina, y que puede afectar a su potencia y tolerabilidad. También existen polimorfismos en el gen que codifica el HMGCoA reductasa que pueden afectar a la respuesta individual a las estatinas.

En un estudio realizado con el uso de Pravastatina en 17 niños postrasplantados seguidos al 1, 3, 6 y 12 meses postrasplante, se encontró disminución de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y LDL, mostrando que el uso de prednisona en estos pacientes así como la edad son los dos factores predisponentes más importantes asociados a la aparición de dislipidemias ⁽¹⁰⁾.

Los principales efectos adversos encontrados en adultos han sido gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, meteorismo, dolor abdominal y dispepsia), musculares (mialgias, rabdomiólisis), hepáticos (elevación de enzimas hepáticas), cefaleas, astenia, exantemas cutáneos, prurito y trastornos del sueño. De todos ellos, el más alarmante es la rabdomiólisis, cuyo riesgo se incrementa si estos fármacos se dan conjuntamente con otros también metabolizados vía citocromo P-450 como la ciclosporina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol, ácido nicotínico y fibratos, especialmente gemfibrozil, tacrolimus, verapamilo. Salvo la pravastatina y la rosuvastatina, todas las demás son metabolizadas por dicha enzima. Las estatinas no parecen tener efecto teratogénico cuando se emplean durante el embarazo ⁽²⁸⁾.

Debido a las alteraciones en el metabolismo de lípidos que presentan los pacientes con trasplante renal, en adultos se recomienda el uso de estatinas para tratar a este grupo de pacientes y disminuir el riesgo cardiovascular ⁽²⁹⁾. La atorvastatina se ha empleado en pacientes pediátricos con trasplante hepático y previene la arteriopatía coronaria del injerto ⁽³⁰⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las dislipidemias muestran como principal complicación enfermedades cardiovasculares, que aumentan la morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica terminal y posteriormente en pacientes postrasplantados renales.

JUSTIFICACION

No existen estudios sobre manejo de dislipidemias en pacientes pediátricos pos trasplantados renales, por lo que este estudio permitirá conocer si el tratamiento conservador o farmacológico mejora esta condición mejorando la calidad de vida y del injerto.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El tratamiento con dieta, omega 3 y atorvastatina es superior a la dieta y omega 3 para tratar la dislipidemia en niños con trasplante renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

OBJETIVO

Comparar si el uso de omega 3, placebo y dieta versus omega 3, dieta y tratamiento con atorvastatina mejora la dislipidemia en pacientes pos trasplantados renales.

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.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, que constó de dos grupos. Se realizó con pacientes ambulatorios estudiados para recibir trasplante renal y pos operados 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 documente 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 adecuado para una talla ideal para la edad. La cantidad recomendada de energía se hizo a partir de lo que se necesita para la edad, talla y sexo y en todo caso del niño que tenga sobrepeso u obesidad (lo que da una reducción de energía 20 % al comparar lo que se necesita para el peso real. El equilibrio de la dieta constó en un inicio, calcular la cantidad de proteína para el peso real, y de ahí se calculó 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 tuvo 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, preferir los cortes magros y evitar 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 para recibir:

Grupo I. Dieta, Omega 3 y placebo.

- Dieta. Todos los pacientes recibieron asesoramiento dietético
- Omega 3. 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 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.
- 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.** Como suplemento diario por 6 meses consecutivos 944 mg de EPA y 2088 mg DHA (3.0 gramos de omega 3).
Se proporcionarán 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 capsulas cada 12 horas.
- **Atorvastatina.**
Dosis inicial
5mg/día en menores de 40kg
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 doce 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 6 meses de seguimiento.

En cada visita se realizó un examen físico completo, Creatinina sérica, EGO, orina de 24 horas para creatinuria, proteinuria, Suero para Transaminasas, CPK .

El perfil de lípidos (colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, TG) se hará 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 17 años de edad de cualquier género receptores de un trasplante renal, con injerto renal funcional y que tengan dislipidemia pretrasplante y 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 limítrofe 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 limítrofe para rechazo agudo de acuerdo a la clasificación de Banff en los 3 meses previos del ingreso al estudio.
3. Embarazo.

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

VARIABLES

Se analizaron las siguientes variables: edad, género, medicamentos inmunosupresores, Z score de peso, talla e índice de masa corporal, presión arterial, tipo de dislipidemia, función renal.

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 (ver Tabla 2).
2. Hipercolesterolemia. Colesterol total \geq percentil 95 para edad y género (ver Tabla 3).
3. Elevación en LDL. LDL \geq percentil 95 para edad y género (ver Tabla 4).
4. Elevación en VLDL. VLDL \geq percentil 95 para edad y género (ver Tabla 5).
5. Disminución en HDL. HDL $<$ percentil 5 (ver Tabla 6).

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de triglicéridos en la infancia y adolescencia: medias y percentiles ^(31,32).

Triglicéridos Totales (mg/dL)					
Punto de corte aceptable	< a 150 (5)				
Percentil	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

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas de Colesterol Total en la infancia y adolescencia: medias y percentiles ^(31, 32).

Colesterol Total (mg/dL)					
Aceptable	< 170				
Límite	170-199				
Alto	≥ 200				
Percentil	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

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas de LDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles ⁽³¹⁾.

LDL (mg/dL)					
Aceptable	<110				
Límite	110-129				
Alto	≥ 130				
Percentil	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

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de VLDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles ⁽³²⁾ .

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 años	
Niños	26
Niñas	24

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas de HDL en la infancia y adolescencia: medias y percentiles ⁽³²⁾ .

HDL Total (mg/dL)					
Punto de corte aceptable > a 35 (5)					
Percentil	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

Variables independientes

Grupo de tratamiento

Antropometría

Tabla 7.- Puntos de corte para sobrepeso y obesidad según Cole ⁽³³⁾ :

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

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

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

La biometría hemática, pruebas de función renal, 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 DIMENSION X/PAND (DADE BEHRING), que realiza método colorimétrico de punto final.

PLAN DE 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 fueron analizadas mediante t de Student para variables continuas con distribución normal, Wilcoxon y U de Mann Whitney para variables continuas con distribución anormal. Se considera una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. También se hizo un análisis multivariado para ver si el tipo y número de factores de riesgo influyeron en la respuesta al tratamiento.

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 dislipidemia.

Por otro lado no todos los pacientes tienen el mismo apego a la dieta recomendada.

El cálculo de la depuración de creatinina utilizando la fórmula de Schwartz y la depuración de Creatinina de 24 horas, como se proponen en éste protocolo, tienen la desventaja de que dependen de la creatinina endógena y ésta a su vez de la masa muscular y la dieta. Se sabe que a mayor deterioro de la función renal aumenta la secreción tubular de creatinina y de esta manera se sobre-estima la función renal, estos métodos no son tan precisos como el estimar la tasa de filtración glomerular 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.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se efectuó de acuerdo a la Declaración de Helsinki del año 2000 y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Los investigadores participantes son especialistas en Nefrología Pediátrica, Biología Molecular y Patología por consiguiente están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

Las pruebas de laboratorio que se realizaron, salvo la determinación de CPK se realizan periódicamente en el seguimiento de los niños con trasplante renal.

La prueba para la investigación de expresión molecular se realizó en muestra de La información proporcionada por el paciente y sus familiares fué de manejo exclusivo de los investigadores y se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

En el estudio sólo participaron los pacientes que otorgaron su consentimiento informado por escrito; los pacientes o sus familiares conservaron copia del mismo y se mantuvo la disponibilidad para atender sus dudas o preguntas en el momento que lo requieran.

El estudio contempló el uso de un medicamento (atorvastatina) que si bien está aprobado para uso pediátrico existe poca información en pacientes con trasplante renal.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Los lugares de procesamiento de las muestras fueron los Laboratorios de Nefrología Clínica y el Laboratorio de Investigación en Nefrología del Departamento de Nefrología. Las muestras de sangre y orina fueron recolectadas con las técnicas de asepsia y antisepsia habituales.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre diciembre de 2009 y julio de 2011 se realizaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 39 trasplantes de los cuales 51.2% fueron de origen donador vivo relacionado y 48.8% de donador fallecido, las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8.- Características demográficas de los pacientes 39 trasplantados en el periodo de estudio.

Característica	n (%)
Genero	
Masculino	20(51.2%)
Femenino	19(48.8%)
Fuente de Injerto	
Donador Vivo Relacionado	20(51.2%)
Donador Fallecido	19(48.8%)
Causa de Uremia	
Desconocida	27(69.2%)
Estructural	8(20.5%)
Glomerular	4(10.3%)

Los factores de riesgo cardiovascular encontrados pre-trasplante se muestran en la Tabla 9. Los factores de riesgo más frecuentes fueron hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, encontradas en 20/39 pacientes (51.2%), seguida por hipercolesterolemia en 14 pacientes (35.8%), cinco pacientes (12.8%) tuvieron síndrome metabólico.

Tabla 9.- Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico pretrasplante.

Factor de riesgo	n (%)
Hipertrigliceridemia	20(51.2%)
Hipercolesterolemia	14(35.8%)
Hipertensión arterial	20(51.2%)
Intolerancia a la Glucosa	9(23%)
Sobrepeso/Obesidad	3(7.6%)
Síndrome Metabólico	5(12.8%)

De los 39 pacientes trasplantados en este periodo se realizó seguimiento en la consulta externa de nefrología en visitas al mes, a los tres, seis, nueve y doce meses, dando seguimiento nutricional (peso, talla, IMC), y bioquímico (Glucosa, Colesterol, Triglicéridos, HDL, LDL).

De los 8 pacientes que se incluyeron en el protocolo 5 (62.5%), ya presentaban dislipidemia previa al trasplante y 3 (37.5%) presentaron dislipidemias posterior al trasplante y no mejoraron tras tres meses de intervención nutricional por lo que fueron invitados a participar en el estudio.

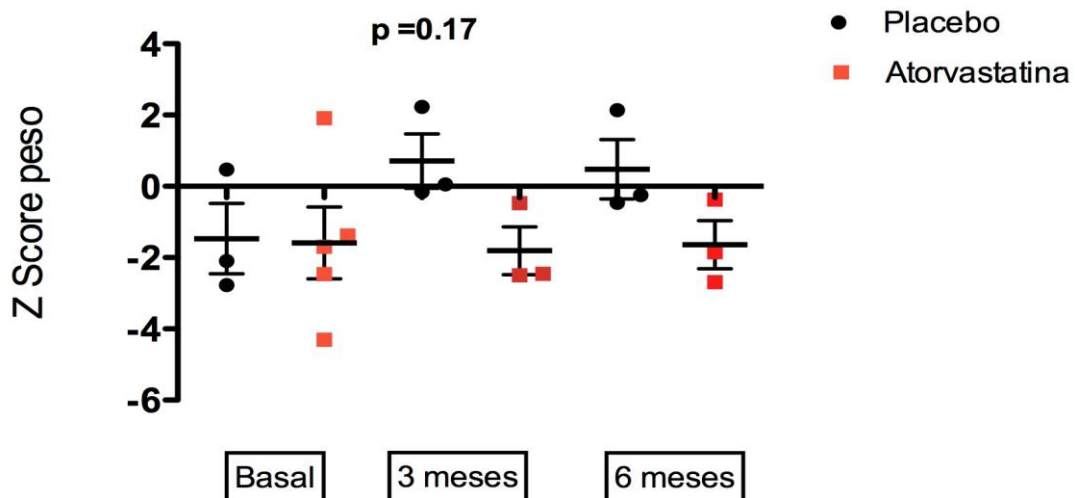
En la Tabla 10 se muestran las características demográficas de los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento.

Tabla 10.- Características demográficas de los pacientes aleatorizados a tratamiento.

	Placebo n= 3	Atorvastatina n= 5
Edad (Meses)	180	170
Género		
Masculino (n,%)	2 (75%)	3 (60%)
Femenino (n/%)	1 (25%)	2 (40%)
Injerto		
Vivo 1	2(75%)	2(40%)
Fallecido2	1(25%)	3(60%)
Tiempo de Trasplante (meses)	10.6	8.6

Los pacientes incluidos en el protocolo recibieron apoyo nutricional y orientación para actividad física, durante el seguimiento se obtuvieron Z Score para el peso en ambos grupos, los cuales no modificaron significativamente a lo largo del tiempo, es importante mencionar que ninguno de los grupos presentó aumento en el peso de manera significativa.

Gráfica 1. Z Score pacientes ambos grupos basal, 3 meses y 6 meses.



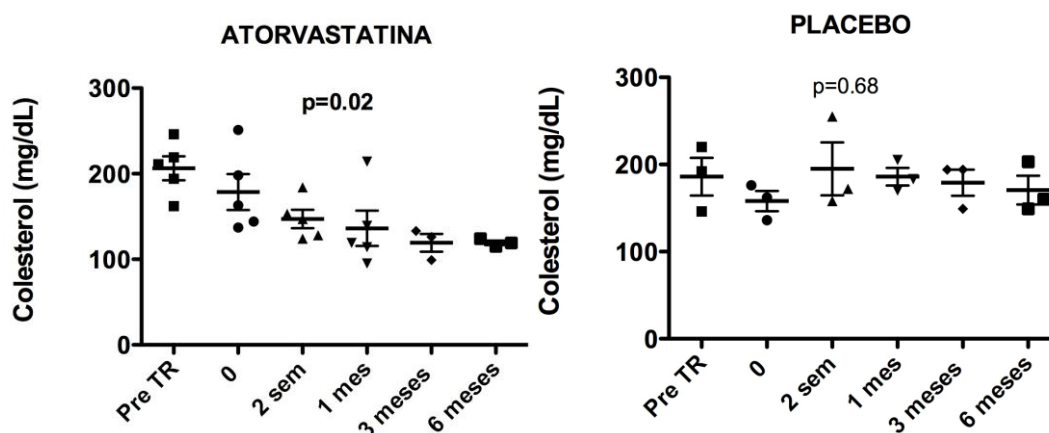
En la Tabla 11, se muestran los valores como mediana de la percentil 25 y 75 en los valores medidos de HDL, LDL, Colesterol y Triglicéridos, así como la medición de p la cual fue obtenida por prueba no paramétrica de Wilcoxon, en donde no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 11 .- Valores HDL, LDL, Colesterol, Triglicéridos.

	Placebo	Atorvastatina	valor de p
HDL (mg/dL)			
Basal	50(38,60)	45(37,57)	0.88
1 mes	56(46,60)	58(43.5,66)	0.88
3 meses	56(53,57)	49(43,60)	0.7
6 meses	59(52,60)	58(36,59)	0.5
LDL (mg/dL)			
Basal	96(81,148)	94(71,140.5)	0.78
1 mes	104(96,144)	63(46,83.5)	0.07
3 meses	99(80,131)	68(63,71)	0.1
6 meses	80(65,122)	62(37,64)	0.1
Colesterol (mg/dL)			
Basal	192(146,220)	211(178,232.5)	0.57
1 mes	170(183,205)	119(104.5,176.5)	0.25
3 meses	174(149,194)	126(99,133)	0.07
6 meses	160(149,203)	119(115,124)	0.1
Triglicéridos (mg/dL)			
Basal	219(138,364)	179(163,343)	1
1 mes	117(107,240)	113(76.5,134.5)	0.78
3 meses	120(72,124)	141(61,185)	0.78
6 meses	107(72,211)	100(86,192)	1

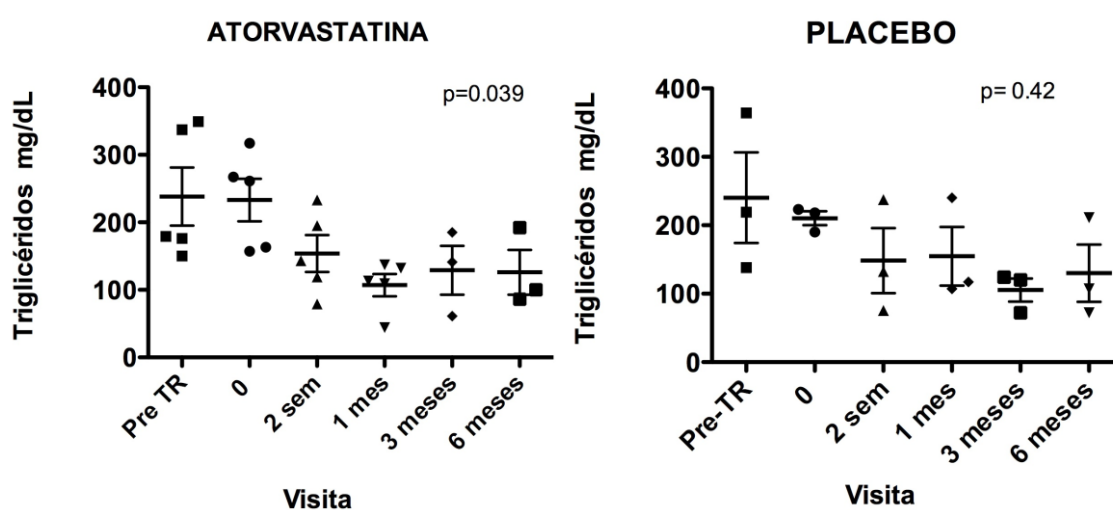
En la Gráfica 2, se muestra la evolución de los niveles de colesterol, en cada grupo hasta los 6 meses de tratamiento, se encontró diferencia estadísticamente significativa los valores en el grupo que recibió atorvastatina versus el grupo placebo con una $p=0.02$ (Kruskal Wallis).

Gráfica 2. Evolución de los niveles de colesterol ambos grupos.



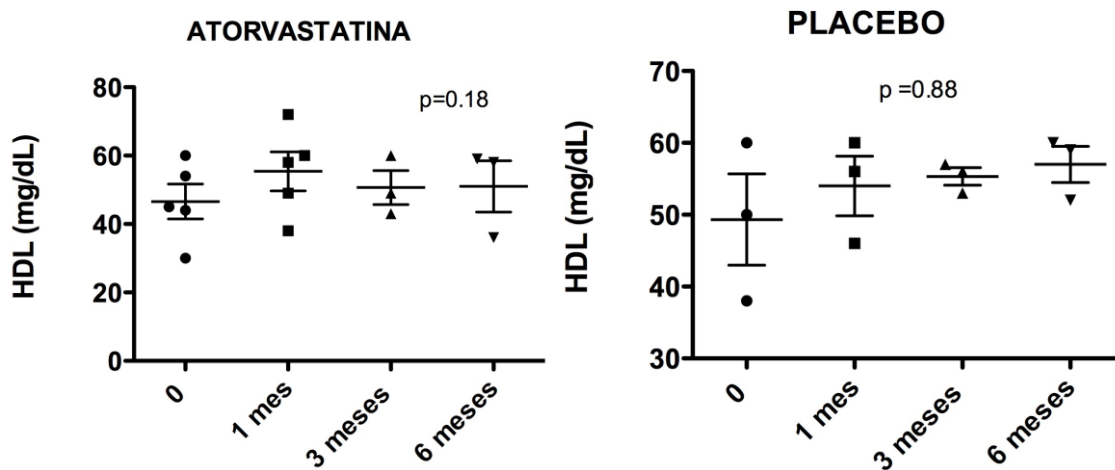
En la Gráfica 3, se muestra la evolución de los niveles de triglicéridos en ambos grupos, se encuentra que en los pacientes del grupo tratado con atorvastatina hay disminución estadísticamente significativa de los niveles séricos con una $p= 0.039$ (Kruskal Wallis), comparada con los niveles del grupo tratados con placebo.

Gráfica 3. Evolución de los niveles de triglicéridos ambos grupos.



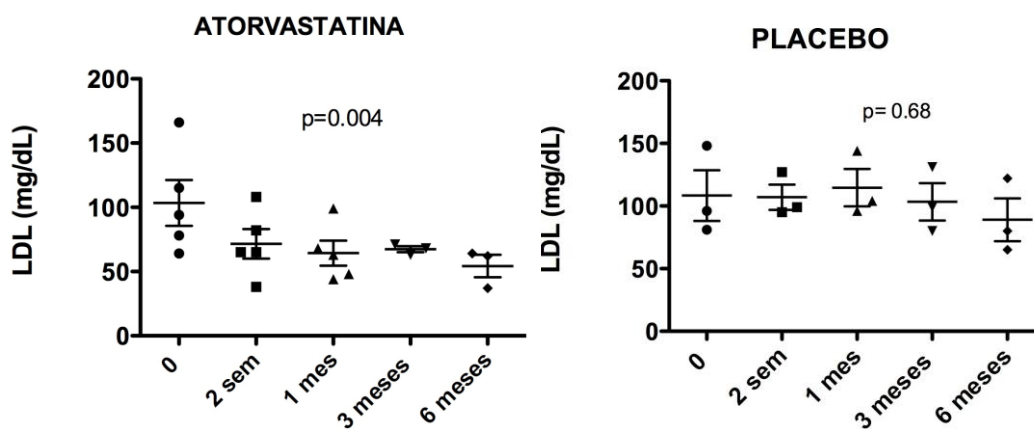
En la Gráfica 4, se muestra la evolución de los niveles de HDL en ambos grupos, en donde no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, aunque existe ligero incremento en los niveles de HDL en los paciente del grupo que recibió tratamiento con atorvastatina.

Gráfica 4. Evolución de los niveles de triglicéridos ambos grupos.



En la Gráfica 5, se muestra la evolución de los niveles de LDL en el seguimiento de los pacientes, en donde se encuentra disminución estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron tratamiento con atorvastatina con una $p=0.004$, con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento con placebo.

Gráfica 5. Evolución de los niveles de triglicéridos ambos grupos.



DISCUSION

Los pacientes con insuficiencia renal, como ya es bien conocido presentan mayor riesgo a padecer de alteraciones metabólicas, las cuales son secundarias al estado pro-inflamatorio de la enfermedad, y que pueden ser tratadas con intervenciones tanto en cambios de hábitos alimentarios, de actividad física e intervenciones terapéuticas. En algunos pacientes estas alteraciones metabólicas principalmente las dislipidemias pueden mejorar, pero en otros pacientes las mismas tienden a permanecer o incluso a incrementar, mientras que en otros pueden iniciar después del trasplante y esto puede deberse al uso del tratamiento farmacológico inmunosupresor utilizado para evitar rechazos en el injerto renal.

Vale la pena mencionar que todos los pacientes incluidos en este protocolo se encuentran bajo el mismo tratamiento inmunosupresor a base de prednisona, tacrolimus, micofenolato y que las dosis no son las mismas, ya que los pacientes tienen diferentes pesos, índices de masa corporal y que el metabolismo de que cada uno de ellos es diferente.

De los 39 pacientes estudiados para este protocolo, previo al trasplante 20 (51.2%), ya se encontraban con alteraciones metabólicas. De los 8 pacientes que se incluyeron en el protocolo 5 (62.5%), presentaban dislipidemia previa al trasplante y continuaron con ella posterior al mismo y 3 (37.5%) presentaron dislipidemias posterior al trasplante la cual puede ser explicada por el uso del tratamiento inmunosupresor y no mejoraron tras tres meses de intervención nutricional, bajo estos resultados se puede concluir que el buen manejo nutricional, es efectivo para mejorar la dislipidemias en nuestros pacientes. Si se comparan los valores de lípidos Grupo a grupo a los 6 meses no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos pero, en el seguimiento mensual hasta los 6 meses si se encuentran diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo tratado con atorvastatina (basal, 3 y 6 meses de tratamiento).

Vale la pena mencionar que en el grupo placebo tan solo un paciente persiste a los seis meses con colesterol y triglicéridos por arriba de los valores recomendados, mientras que todos los pacientes tratados con atorvastatina tienen el perfil de lípidos normal a los 6 meses de tratamiento.

Aún falta concluir con el seguimiento a 18 meses de todos los pacientes, y falta incluir a mas pacientes al estudio para poder determinar con mayor certeza si el tratamiento con dieta, omega 3 y atorvastatina es más efectivo que solo dieta y omega 3 para el tratamiento de las dislipidemias en los pacientes trasplantados renales.

BIBLIOGRAFIA

1. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004; **18**: 596-604.
2. Vaziri N. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal* 2006; **290**: F262-F272.
3. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; **82**: 603-611.
4. Silverstein DM. Risk factors for cardiovascular disease in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2004; **8**: 386-393.
5. Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, *et al.* Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006; **10**: 67-73.
6. Tapia Ceballos L, Picazo Angelin B, Ruiz Garcia C. Use of statins in children. *An Pediatr (Barc)* 2008; **68**: 385-392.
7. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; **122**: 198-208.
8. Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 463-470.
9. Omoloja A, Stolfi A, Mitsnefes M. Pediatric obesity at renal transplantation: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; **9**: 770-772.
10. Butani L. Prospective monitoring of lipid profiles in children receiving pravastatin preoperatively after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2005; **9**: 746-753.
11. Querfeld U. Adipocyte signaling: at the crossroads of metabolism, inflammation, and vascular function. *Pediatr Transplant* 2006; **10**: 136-139.
12. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; **110**: 2494-2497.
13. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; **4**: 53-62.

14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2362-2374.
15. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; **103**: 1175-1182.
16. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, *et al.* Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *Jama* 1999; **281**: 727-735.
17. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, *et al.* Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 207-212.
18. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; **3**: 213-219.
19. Hackman A, Abe Y, Insull W, Jr., Pownall H, *et al.* Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; **93**: 1334-1338.
20. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; **115**: 450-458.
21. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 438-463.
22. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**: 1645S-1654S.
23. Connor WE. The beneficial effects of omega-3 fatty acids: cardiovascular disease and neurodevelopment. *Curr Opin Lipidol* 1997; **8**: 1-3.
24. Kwiterovich PO, Jr. Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008.
25. de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins--the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1309-1312.
26. Kamerow D. Should we screen for and treat childhood dyslipidaemia? *BMJ* 2008; **337**: a886.

27. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1-10.
28. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, *et al.* Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: Effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008.
29. Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf M, *et al.* Statins and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des* 2006; **12**: 4771-4783.
30. Chin C, Lukito SS, Shek J, Bernstein D, *et al.* Prevention of pediatric graft coronary artery disease: atorvastatin. *Pediatr Transplant* 2008; **12**: 442-446.
31. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; 89 (3): 525-84.
32. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Nelson Tratado de Pediatría. 15a ed, México: McGraw-Hill Interamericana 1998:2:2047-71.
33. Cole JM, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.

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 cardiaca 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. Saúl 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 discutirlos 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: Dr. José Carlos Romo Vázquez, Nefrología R5, 0445554575289

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

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año 2010	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

Año 2011	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	xx	xx	xxx	xxx	xxx
Análisis de muestras	Xxx	xxx	Xxx	xxx	xxxx	xxx	xxx	xx	xxx	xxx	xxx	xxx
Análisis de resultados preliminares								xx	xxx			
Presentación en reuniones académicas										xxx	xxx	xxx
Avance de resultados preliminares										xxx	xxx	xxx

Metas: Completar el tamaño de muestra y continuar con el seguimiento de los pacientes. Presentación de resultados preliminares

Metas: terminar el estudio, presentación de reporte y escrito final. Dos publicaciones.