

11262



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA SIMVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA EN NIÑOS CON ENFERMEDADES RENALES. REPORTE PRELIMINAR

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE

TUTOR: DR. JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA

PARTICIPANTES:

DTTA. EDITH REYNA MAYA
BIOL. MA. DEL PILAR PÉREZ MARTÍNEZ

JURADO PARA EL EXAMEN DE GRADO

PRESIDENTE: DR. FELIPE MOTA HERNÁNDEZ
SECRETARIO: DR. JOSÉ DANTE AMATO MARTÍNEZ
VOCAL: DR. JOSÉ LUIS ARREDONDO GARCÍA
SUPLENTE: DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
SUPLENTE: DR. JOSÉ LUIS REYES SÁNCHEZ



MÉXICO, D. F.

DICIEMBRE 2005

0352041



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

1954

DEDICATORIA

María Antonieta, Leonor, Erika, Aldo y Jorge

Porque siempre me estimularon para que continuara mis estudios de Maestría, sin su amor, apoyo y comprensión, no hubiera sido posible terminar mis estudios.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, Asesor en el desarrollo del Protocolo de Investigación.

A la Unidad de Apoyo a la Investigación del Instituto Nacional de Pediatría, en especial a las siguientes personas:

Enf. Inés Hernández Benavides

QFB Margarita Yolanda Vázquez Cruz

Lab. Antonia Sánchez Martínez

Se contó con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de una beca-crédito con duración de dos años.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Silvestre García Puerto

FECHA: 18/12/2011

FIRMA: [Firma]

INDICE

Presentación	1
Índice	3
Abreviaturas	5
Resumen	6
Pregunta de investigación	7
Marco teórico	7
Metabolismo de los lípidos	7
Enfermedad aterosclerótica e hiperlipidemia	8
Hiperlipidemia de origen renal	9
Aspectos terapéuticos en el control de la hiperlipidemia	10
Perfil farmacocinético, de eficacia y seguridad de simvastatina	13
Justificación	14
Objetivos e hipótesis	14
Material y método	14
Tipo de estudio	14
Población objetivo y elegible	14
Criterios de selección	14
Cálculo del tamaño muestral	15
Descripción del estudio	15
Definiciones operacionales	16
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	17
Cronograma de actividades	17
Factibilidad del estudio	18
Costos	18
Resultados	18
Discusión	24
Conclusiones	25

Referencias bibliográficas	25
Consentimiento informado	28
Procedimientos del estudio	32
Eliminación de los pacientes del estudio	34
Anexo 1	35
Evaluación del estado nutricional	35
Tratamiento dietético	35
Anexo 2. Estudios de laboratorio	36
Cuadernos de trabajo	
Formatos de visita 1	37
Formatos de visita 2	43
Formatos de visita 3	45
Formatos de visita 4	47
Formatos de visita 5	48
Formatos de visita 6	50
Formatos de visita 7	52
Formatos de visita 8	54
Formatos de visita 9	55
Formatos de visita 10	57
Tratamiento concomitante	58
Reporte de eventos adversos	59
Otros procedimientos	60
Laboratorio. Mediciones de eficacia	61
Laboratorio. Mediciones de seguridad	62
Laboratorio. Otras determinaciones	63
Medicamento del estudio	64

ABREVIATURAS

ALT Alanino aminotransferasa
AST Aspartato aminotransferasa
CETP Colesteril-éster transferasa
CK Creatíncinasa
CLAT Lecitín colesterol acil transferasa
CYP Citocromos P450
ECV Enfermedad cardiovascular
F. ALCALINA Fosfatasa alcalina
GGT gama glutamil transferasa
HDL Lipoproteínas de alta densidad
HL Lipasa hepática
HMGCoAr Reductasa de la hidroximetil glutaril coenzima A
IMC Índice de masa corporal
IRC Insuficiencia renal crónica
LDL Lipoproteínas de baja densidad
LPL Lipoproteína lipasa
OR Razón de momios
RR Riesgo relativo
SN Síndrome nefrótico o proteinuria persistente
TR Trasplante renal
VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

RESUMEN

Antecedentes: La hiperlipidemia es un factor de riesgo importante para desencadenar enfermedad cardiovascular y progresión de las enfermedades renales a insuficiencia renal crónica. La reducción de los niveles séricos de colesterol conduce a una menor morbimortalidad cardiovascular. Los niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales tienen aterosclerosis prematura y glomeruloesclerosis. Los inhibidores de la reductasa de la hidroximetil glutaril coenzima A (estatinas) son actualmente los medicamentos más utilizados en adultos. Existen pocos estudios en niños en casos de hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales. La reducción en los niveles de colesterol en estos niños mejorará su pronóstico a largo plazo.

Objetivos: 1. Comparar los niveles plasmáticos de colesterol, LDL, VLDL, HDL y triglicéridos en un grupo de niños con enfermedades renales e hiperlipidemia tratados con dieta y simvastatina contra un grupo control.

2. Comparar el porcentaje de reacciones adversas en ambos grupos de niños.

Material y método: Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, de brazos cruzados en niños atendidos en el servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría con hiperlipidemia secundaria a síndrome nefrótico o proteinuria persistente (SN), insuficiencia renal crónica (IRC) o con trasplante renal (TR), menores de 18 años, de ambos géneros, con niveles de colesterol de alrededor de 200 mg/dL, previa firma de la carta de consentimiento informado. Se excluyeron niños con antecedentes de reacciones adversas a estatinas, enfermedad hepática y embarazo. Se eliminaron aquellos que no acudieron a los estudios de control o que alteraron el tratamiento prescrito. Los pacientes recibieron tratamiento dietético por 3 meses, al cabo de los cuales se aleatorizaron en bloques balanceados, en una primera fase para recibir placebo o simvastatina por 3 meses. Posteriormente se efectuó un periodo de lavado de 3 meses durante el cual los pacientes continuaron con la dieta y en la segunda fase, los pacientes que fueron asignados a la rama A se asignaron a la rama B de tratamiento y viceversa. Se midieron los niveles de colesterol, LDL, VLDL, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, F. alcalina, bilirrubinas y CK al inicio y al término de cada período del estudio. Se registraron los eventos adversos.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 26 pacientes de 4 a 17 años, 10 con SN, 9 con TR y 7 con IRC; en 14 pacientes, la aleatorización en la 1ª etapa fue a la rama A (activo) y 12 a la rama B (placebo). No hubo diferencias significativas en estos dos grupos en los datos basales con relación a la edad, peso, talla, género y estado nutricional.

Se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol y LDL y un ligero aumento en HDL durante el estudio, aunque no se mostró interacción por el tipo de tratamiento; los niveles de VLDL y triglicéridos descendieron aunque en forma no significativa. No hubo diferencias en los eventos adversos en ambos grupos de pacientes.

Conclusiones: La combinación del tratamiento con dieta y medicamento fue efectiva para reducir los niveles de colesterol y LDL y para aumentar los niveles de HDL. No hubo efectos secundarios relacionados con el medicamento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los inhibidores de la reductasa de la hidroximetil glutaril coenzima A son eficaces y seguros en niños, para tratar la hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales?

MARCO TEORICO

Metabolismo de los lípidos

Los principales lípidos neutros transportados en la sangre son triglicéridos y ésteres de colesterol, como todas las grasas, son insolubles en agua, por lo que para su transporte, es necesario que sean recubiertos por una capa anfipática (formada por moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas). Las lipoproteínas son macromoléculas que confieren tal protección, están formadas por varios lípidos y proteínas; los triglicéridos y ésteres de colesterol se encuentran en el centro y alrededor se encuentra la doble capa anfipática compuesta por fosfolípidos, colesterol libre y proteínas llamadas apoproteínas o apolipoproteínas. Existen diferentes clases de lipoproteínas que difieren en el contenido de lípidos, de apoproteínas y en sus propiedades fisicoquímicas como la densidad. Las principales lipoproteínas son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y lipoproteínas de alta densidad (HDL) ¹.

Los triglicéridos son sustratos de energía, el exceso de ésta se deposita como triglicéridos en el tejido adiposo. La síntesis de triglicéridos se efectúa en el intestino delgado e hígado y son hidrolizados a ácidos grasos por la Lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa hepática (HL). Los triglicéridos se encuentran principalmente en quilomicrones y VLDL, pero pueden ser intercambiados por ésteres de colesterol en LDL y HDL por medio de la proteína colesterol-éster transferasa (CETP). El colesterol es un componente de las membranas celulares y es precursor de las hormonas adrenales y gonadales y de los ácidos biliares. Su síntesis en los tejidos está regulada principalmente por la reductasa de la hidroximetil glutaril coenzima A (HMGCoAr). Las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol son la LDL, HDL y VLDL; el colesterol libre, en la superficie de la monocapa puede moverse al corazón de la lipoproteína por medio de la enzima lecitín colesterol acil transferasa (CLAT). Los fosfolípidos son el constituyente de la mayor parte de la superficie de las lipoproteínas. El principal fosfolípido en el plasma es la lecitina que es el origen del linoleato para la formación de ésteres de colesterol por medio de la enzima CLAT. Las apoproteínas se encuentran en la superficie de las lipoproteínas, además de proporcionar la estabilidad estructural a las macromoléculas, son reguladoras del metabolismo de las lipoproteínas. Existen 10 principales clases de apoproteínas ¹.

La concentración plasmática de colesterol total, triglicéridos y de las lipoproteínas está regulada por un complejo metabolismo en donde intervienen la cantidad y tipo de grasas ingeridas en la dieta, la absorción y transporte de los lípidos en intestino y la síntesis y catabolismo de los diferentes tipos de lípidos. Alteraciones en este proceso metabólico pueden condicionar aumento en las concentraciones plasmáticas de uno o varios lípidos, lo que se conoce con el nombre genérico de hiperlipidemias.

Enfermedad aterosclerótica e hiperlipidemia

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial de las arterias caracterizada por la formación de placas fibrocálcicas que tienden a crecer y obstruir la luz del vaso. La LDL, VLDL y la apolipoproteína a (Lp (a)) cuando se encuentran en cantidades elevadas, pueden afectar la función endotelial y quedar atrapadas en la pared arterial donde desencadenan una respuesta inflamatoria y sufren una modificación oxidativa que a su vez libera factores quimiotácticos que amplifican la inflamación. La acumulación de esas partículas atrae monocitos-macrófagos que acumulan el colesterol y conducen a la formación de células espumosas. La HDL es antiaterogénica debido a que facilitan la eliminación del colesterol de las células espumosas y sirven como "buffer" oxidativo protegiendo a las partículas aterogénicas de la modificación oxidativa y por lo tanto reduciendo la respuesta inflamatoria².

En estudios epidemiológicos, se ha demostrado una relación directa en niveles elevados de LDL colesterol o colesterol total y el desarrollo de nueva enfermedad cardiovascular (ECV) tanto en hombres como en mujeres. El reporte del Framingham Heart Study³, mostró que con niveles de colesterol de 200 a 239 mg/dL el riesgo relativo (RR) en hombres fue de 1.31 (IC 95% 1.01-1.68) y en mujeres de 1.51 (IC 95% 1.01-2.54); cuando los niveles de colesterol eran mayores de 240, el RR en hombres fue de 1.9 (IC 95% 1.47-2.47) y en mujeres de 1.72 (IC 95% 1.13-2.56), en todos los casos la p fue significativa o altamente significativa. La elevación de triglicéridos también es un factor de riesgo cardiovascular, tanto porque pueden asociarse a otros factores de riesgo como la obesidad, diabetes, hipertensión, tabaquismo y elevación de colesterol total y LDL colesterol, o actuando como factor independiente. En el meta-análisis efectuado por Austin⁴ que incluyó 17 estudios prospectivos poblacionales, se encontró en el análisis bivariado un RR para ECV asociada a 1 mmol/L de aumento en triglicéridos lo siguiente: Hombres, 1.07 a 1.98 con promedio de 1.32 e IC 95% de 1.26-1.39, indicando un 32% de aumento en ECV; mujeres: 1.69-2.05 con promedio de 1.76 e IC 95% de 1.5-2.07, indicando un 76 % de aumento en ECV. En el análisis multivariable, después de ajustar por otros factores, el riesgo de ECV se redujo a 14 % en hombres y 37% en mujeres, con un valor de p significativo. La disminución de los factores de riesgo cardiovascular, entre los que destacan, los niveles de colesterol sérico, especialmente LDL colesterol ha mostrado un claro beneficio para reducir la morbimortalidad por ECV en adultos como se demostró en el meta-análisis efectuado por Ross⁵ que incluyó 17 ensayos clínicos en los que se administró lovastatina, pravastatina o simvastatina, se encontró una razón de momios (OR) a favor del tratamiento con estatinas en la forma siguiente: Para mortalidad total, .76 (.67-.86); para infarto agudo del miocardio fatal, .61 (.48-.78); para infarto no fatal, .69 (.54-.88); para angina, .7(.65-.76). Se ha demostrado que el proceso arteriosclerótico comienza desde la infancia y está estrechamente relacionado con niveles elevados de colesterol, como fue informado en un reporte del Bogalusa Heart Study⁶ donde se encontró arteriosclerosis prematura en la autopsia de 66 individuos de 6 a 30 años quienes habían tenido previamente hipercolesterolemia y/o hipertensión arterial.

Hiperlipidemia de origen renal

La hiperlipidemia se clasifica en primaria y secundaria. Las hiperlipidemias primarias son enfermedades familiares con herencia monogénica, poligénica o multifactorial. Las hiperlipidemias secundarias son las asociadas a una causa conocida como medicamentos y ciertas enfermedades sistémicas, entre las que destacan en los niños, las enfermedades renales; entre las más frecuentes, se encuentran las observadas en pacientes con síndrome nefrótico o proteinuria persistente, insuficiencia renal crónica ya sea en prediálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal y en trasplante renal.

Prácticamente todos los pacientes con síndrome nefrótico⁷⁻⁸ tienen colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos elevados, tanto por aumento de síntesis como por disminución del catabolismo de lípidos. Estas alteraciones son debidas a la proteinuria masiva que presentan estos niños y remiten al desaparecer la proteinuria. Sin embargo, aquellos en los que a pesar del tratamiento instituido persiste la proteinuria, las anomalías en el metabolismo de los lípidos también persisten. Los pacientes con insuficiencia renal crónica⁹⁻¹¹ tienen principalmente hipertrigliceridemia con una prevalencia de 20 a 70%, la cual se inicia cuando la filtración glomerular decae por debajo de 50 ml/min y se exacerba con futuras declinaciones de la función renal o en los programas de tratamiento sustitutivo. Además elevaciones modestas de colesterol total, LDL y VLDL son frecuentemente encontradas con disminución en HDL. Los mecanismos fisiopatológicos son complejos, involucrando fundamentalmente una disminución en el catabolismo de triglicéridos. Aproximadamente la mitad de los pacientes con trasplante renal¹²⁻¹⁴ tienen hiperlipidemia manifestada por elevaciones de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos. Los mecanismos desencadenantes de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos no están bien esclarecidos y probablemente son multifactoriales, entre ellos destacan el aumento de síntesis hepática inducido por los inmunodepresores y la obesidad que presentan algunos de los pacientes. Otros mecanismos involucrados son factores genéticos y grado de disfunción renal.

La hiperlipidemia en pacientes renales tiene dos tipos de complicaciones: Arteriosclerosis y progresión a insuficiencia renal.

Existe una alta incidencia de ECV en adultos con síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica¹⁵ asociada a arteriosclerosis e hiperlipidemia¹⁶ En niños con enfermedad renal y proteinuria que fallecieron a una edad promedio de 14.9 ± 7.7 años, más del 75 % tenían evidencia de arteriosclerosis en la autopsia y 13% tenían más del 50% de oclusión coronaria¹⁷; se ha reportado infarto del miocardio en un niño de 7 años con síndrome nefrótico persistente¹⁸. En el reporte de Seliger¹⁹ en que analiza una cohorte de 3716 pacientes en diálisis, se encontró que únicamente 9.7 % de los pacientes usaban estatinas, la mortalidad en ellos fue de 143/1000 personas año, y la de los pacientes que no las recibían fue de 202/1000 personas año; El RR de las personas que recibían estatinas fue .68 (IC 95 % .54-.87), en cambio, las personas que recibían fibratos no redujeron su mortalidad (RR de 1.29). En pacientes con trasplante renal²⁰ también se encontró una mejoría en la supervivencia de 24% en los tratados con estatinas con un HR ajustado por covariados de .76 (IC 95% .6-.96) y $p = .02$.

La progresión de la enfermedad renal en pacientes nefróticas, aún cuando se haya eliminado la causa, obedece a varios factores como la ingesta proteica, la hipertensión arterial, factores hemodinámicos intrarenales, coagulación y anomalías lipídicas. Keane ²¹ en su artículo de revisión indica que existen evidencias experimentales y clínicas de que la hiperlipidemia es un factor importante en el desarrollo de glomeruloesclerosis y progresión del daño glomerular, sin embargo no hay estudios controlados seguidos a largo plazo que muestren claramente un beneficio en la caída de la filtración glomerular de pacientes nefróticas disminuyendo los lípidos, comparados con aquellos en los que la hiperlipidemia persiste. Se ha sugerido una relación entre los factores que llevan a arteriosclerosis y a glomeruloesclerosis, Kasiske ²² comparó los hallazgos histológicos encontrados en la autopsia de 57 individuos con arteriosclerosis sistémica leve, con los encontrados en 57 individuos pareados por edad y sexo con arteriosclerosis moderada a severa encontrando que el primer grupo tenía $8.3 \pm 7\%$ de glomérulos escleróticos y el segundo grupo tenía $15.4 \pm 16.3\%$ de glomérulos escleróticos ($p < .01$).

Aspectos terapéuticos en el control de la hiperlipidemia

Por lo anteriormente expuesto, es necesario tratar la hiperlipidemia en los niños y adolescentes, inicialmente con medidas dietéticas, aumento en la actividad física y suspensión del tabaquismo si es el caso. En caso de falla del tratamiento, se aconseja el tratamiento farmacológico. La tabla 1 tomada del reporte del panel de expertos en niveles de colesterol sanguíneo en niños y adolescentes²³, clasifica los niveles de colesterol total y LDL colesterol en aceptables cuando las cifras se encuentran menores de 170 mg/dL y 110 mg/dL respectivamente; limítrofes cuando el colesterol se encuentra entre 170 y 199 mg/dL y la LDL cuando está entre 110 y 129 mg/dL; altos, cuando el colesterol total es mayor de 200 mg/dL y LDL mayor de 130 mg/dL.

Tabla 1. clasificación de los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) en niños y adolescentes de familias con hipercolesterolemia o enfermedad cardiovascular prematura

categoria	Colesterol total mg/dL	LDL colesterol mg/dL
aceptable	< 170	< 110
limítrofe	170-199	110-129
alto	≥ 200	≥ 130

El III reporte de el National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ²⁴ marca un nivel óptimo de LDL menor de 100 mg/dL debido a que en esas cifras existe un riesgo muy bajo de enfermedad cardiovascular. En esta guía, los triglicéridos son clasificados como normales cuando se encuentran por debajo de 150 mg/dL y los niveles séricos HDL colesterol los clasifica como bajos cuando son menores de 40 mg/dL.

Dentro de los tratamientos de la hiperlipidemia, los que han resultado ser más efectivos, son los inhibidores de la HMGCoAr ²⁵⁻²⁶ como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina. Estos medicamentos

inhiben la biosíntesis del colesterol a nivel hepático, produciendo una disminución en el contenido celular de colesterol, que conduce a un aumento en la cantidad de receptores LDL en las membranas del hepatocito. Dado que estos receptores reconocen todas las apolipoproteínas Apo B y promueven la depuración hepática directamente de VLDL y LDL se han asociado con una reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos y un modesto aumento en HDL. En la revisión efectuada por Duplaga ²⁷ para valorar la eficacia y seguridad de los inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA en niños, encontró 6 artículos en que trataron niños con hiperlipidemia primaria con lovastatina, pravastatina o simvastatina, encontrando una reducción dosis respuesta en los niveles de colesterol total y LDL de 25 % en promedio con diferencias significativas.

Las estatinas han demostrado su eficacia en adultos para tratar la hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales. Massy y col ²⁸ efectuaron un meta-análisis para comparar la relativa eficacia de varios tratamientos hipolipemiantes en enfermedades renales, observando que las estatinas fueron los más efectivos. En la tabla 2 se presentan los niveles séricos báscos de los lípidos y en la tabla 3, un resumen de los resultados del tratamiento con estatinas. Se omitieron en este caso, los resultados de otras medidas terapéuticas.

Tabla 2. Niveles báscos de los lípidos

Grupo	Colesterol Total	LDL-colesterol	HDL-colesterol	Triglicéridos
S. Nefrótico (43)*	352 ± 52	252 ± 41	45 ± 8	275 ± 71
Trasplante (40)*	301 ± 31	195 ± 19	53 ± 8	237 ± 71
I. Renal (12)*	230 ± 50	145 ± 30	43 ± 5	211 ± 61
Hemodiálisis (76)*	215 ± 45	135 ± 27	37 ± 12	261 ± 36
D. Peritoneal (18)*	269 ± 35	179 ± 47	40 ± 8	305 ± 125

* Número de estudios

Tabla 3. Eficacia de las estatinas en hiperlipidemias secundarias a enfermedades renales.

Grupo	Colesterol t.	LDL-colesterol	HDL-colesterol	Triglicéridos
S. nefrótico (21)*	- 86 (-107 a -66)	- 63 (-79 a -46)	7.1 (1.2 a 13.1)	- 55 (-73 a -36)
Trasplante (15)*	- 56 (-65 a -47)	- 51 (-57 a -45)	3.5 (-1.1 a 8.2)	- 49 (-67 a -30)
I. renal (2)*	- 52 (-62 a -42)	- 62 (-82 a -42)	3.9 (-.3 a 8.1)	- 24 (-75 a -28)
Hemodiálisis (3)*	- 74 (-94 a -54)	- 65 (-80 a -50)	4.2 (-2.3 a 10.8)	0 (-66 a 66)
D. peritoneal (7)*	- 71 (-90 a -52)	- 84 (-104 a -64)	5.7 (1.9 a 9.5)	- 37 (-85 a 11)

Coefficientes de regresión lineal múltiple y en paréntesis el IC al 95 %, en negritas $p < .05$

* número de estudios

En la revisión de la literatura que efectué (medline, ovid, lilacs y artemisa) encontré 2 artículos en niños y uno que mezcla niños y adultos, en los que se valora la eficacia y seguridad de las estatinas en pacientes con síndrome nefrótico (2) y con trasplante renal (1), concluyéndose dentro del limitado número de la muestra, que las estatinas son eficaces y seguras en niños para tratar la hiperlipidemia secundaria a estos padecimientos. Los resultados de esos artículos²⁹⁻³¹ se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Efecto del tratamiento con estatinas en niños

Autor	Krmar	Coleman	Sanjad
pacientes	trasplante renal	s. nefrótico	s. nefrótico
medicamento	atorvastatina	simvastatina	lovast/simvast.
dosis	2.5-7.5 mg	5-40 mg	máxima 40 y 20
numero pacientes	8	7	12
edad	10.8-30.1 años	1.8-16.3 años	8 meses-15 años
tiempo de tratamiento	12 semanas	6 a 35 meses	12 meses
colesterol basal mg/dL	271.3 ± 16.5	465.8 ± 77 *	493 ± 238
colesterol final mg/dL	182.6 ± 11.4	261.8 ± 47 *	284.9 ± 107.8
LDL basal mg/dL	175.3 ± 11.6		323 ± 142
LDL final mg/dL	101.1 ± 7.7 mg/dL		173 ± 65
Trig. basal mg/dL	156.8 ± 36.6	712 ± 186.9	623 ± 267
Trig. final mg/dL	121.4 ± 16.3	391.6 ± 109.5 *	418.3 ± 115.7
HDL basal mg/dL	64.6 ± 5.7 mg/dL		34.2 ± 15.4
HDL final mg/dL	57.1 ± 3.6 mg/dL		33.5 ± 7.7
efectos colaterales.	no	no	no

* datos a los 12 meses en 5 pacientes

Con relación a la seguridad del tratamiento con estatinas en niños, la revisión efectuada por Duplaga²⁷ indica que las estatinas incluyendo simvastatina, son generalmente bien toleradas en niños y adolescentes, reportándose elevaciones transitorias asintomáticas de la CK y transaminasas en un pequeño número de pacientes, sin reportarse efectos adversos en el crecimiento y desarrollo sexual. Otros efectos adversos que se han descrito son molestias gastrointestinales (diarrea o constipación, dolor y flatulencia) aunque con una frecuencia semejante al placebo. Los efectos adversos más

serios son anomalías musculoesqueléticas que van desde mialgias benignas (0.5 a 2.5%) a miopatía (0.2 %) y rhabdomiólisis que es más rara y que condujo a que se suspendiera la cerivastatina. Algunas causas asociadas en las que se ha observado más comúnmente la miopatía²⁶ son: hipotiroidismo, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica severa, trauma, convulsiones, hipotermia, infecciones virales, drogadicción e interacciones con otros medicamentos. Las estatinas son metabolizadas en el hígado por el sistema de los citocromos P450 (CYP) por lo que cuando este sistema se inhibe con medicamentos como ketoconazoles, metronidazol, omeprazol, eritromicinas, fibratos, ácido nicotínico, verapamil, diltiazem y ciclosporina, el riesgo de miopatía aumenta. La asociación de ciclosporina y estatinas se ha utilizado en pacientes con hiperlipidemia y trasplante de órganos, se recomienda iniciar con dosis menores, (que podrán aumentarse de acuerdo a la tolerancia) vigilando datos clínicos de miopatía y determinaciones séricas frecuentes de CK y niveles de ciclosporina. Existen otros medicamentos inhibidores de CYP con menor importancia clínica. La administración simultánea de estatinas con coumarínicos, aumenta el tiempo de protrombina y con digoxina, aumenta los niveles séricos de ésta.

Perfil farmacocinético, de eficacia y seguridad de simvastatina

La simvastatina es una lactona inactiva, semisintética, análoga de lovastatina, se absorbe por el tracto gastrointestinal y es hidrolizada a su forma activa, β -hidroxiácido. La absorción es de aproximadamente 60%, mientras que la biodisponibilidad absoluta de el β -hidroxiácido es del 5%. Se han detectado otros metabolitos activos y otros inactivos. Tanto la simvastatina como sus metabolitos se encuentran unidos en aproximadamente 95% a las proteínas plasmáticas, su principal metabolismo es en el hígado, por el sistema CYP3A4. Se excretan principalmente en las heces como metabolitos vía la bilis y 10 a 15% por la orina, básicamente como formas inactivas. La vida media de el metabolito activo es de 1.9 horas. En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de los metabolitos totales son de aproximadamente el doble. La administración simultánea con jugo de toronja aumenta las concentraciones séricas, aunque sin significancia clínica

El mecanismo de acción de la simvastatina es semejante al resto de las estatinas, inhibiendo la reductasa de la HMGCoA, enzima que cataliza la conversión de HMGCoA a mevalonato que es el precursor temprano del colesterol. Además tiene efectos no lipídicos, incluyendo acciones antiinflamatorias y antitrombóticas, inhibición de la proliferación del músculo liso y reducción de la agregación plaquetaria. La eficacia y seguridad de la simvastatina es semejante a lo referido previamente para las estatinas³²⁻³⁴.

JUSTIFICACIÓN

La hiperlipidemia es una de las principales causas de aterosclerosis. En los niños con hiperlipidemia, la aterosclerosis se desarrolla en forma prematura, siendo un factor de riesgo importante para desencadenar ECV. Por otra parte, la hiperlipidemia produce glomeruloesclerosis y progresión de las enfermedades renales a insuficiencia renal terminal.

Reducir los niveles de colesterol en los niños, mejorará el pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Las estatinas son los medicamentos más efectivos y seguros para tratar la hiperlipidemia, se han utilizado en niños en casos de hiperlipidemia primaria, sin embargo, no existen suficientes estudios pediátricos en hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales.

OBJETIVOS

1. Comparar los niveles plasmáticos de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos en un grupo de niños con enfermedades renales e hiperlipidemia tratados con dieta y simvastatina contra un grupo tratado con dieta y placebo
2. Comparar el porcentaje de reacciones adversas en ambos grupos de niños.

HIPÓTESIS

Los niveles plasmáticos de colesterol, de LDL, de VLDL, HDL y de triglicéridos en niños tratados con dieta y simvastatina serán clínica y estadísticamente diferentes que en niños tratados con dieta y placebo.

No existirán diferencias clínicas ni estadísticas significativas en el porcentaje de reacciones potencialmente asociadas con la utilización de simvastatina entre niños tratados con dieta y simvastatina contra niños tratados con dieta y placebo.

MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio: Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, de brazos cruzados.

Población objetivo y elegible

Niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales atendidos en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría de septiembre de 2004 a febrero de 2005 y que reúnan los criterios de selección definidos en la sección correspondiente.

Criterios de Inclusión

Edad menor de 18 años

Cualquier género

Con niveles de colesterol iguales o superiores a 200 mg/dL

Síndrome nefrótico o proteinuria persistentes, insuficiencia renal crónica o trasplante renal (Ver definiciones operacionales)

Firma de carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Antecedentes de reacciones adversas a estatinas.

Enfermedad hepática, en la que presenten cifras de AST o ALT superior al doble de los valores normales.

Embarazo

Criterios de eliminación

Pacientes con reacciones adversas atribuidas a estatinas, definidas como elevación de AST y/o ALT superior a 3 veces el valor considerado normal

Presencia de miopatía

Pacientes que no acudan a los estudios de control.

Pacientes que alteren el tratamiento prescrito

(Estos pacientes serán considerados como intención a tratar).

Calculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño de la muestra para valorar la eficacia de la simvastatina se efectúa aplicando la fórmula para variables con distribución continua³⁵, tomando en cuenta el metaanálisis de Massy²⁸, con los pacientes con síndrome nefrótico.

Tamaño del efecto: 86, desviación estándar: 52, $\alpha = .05$, $\beta = .1$

$$n = [2 (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 * s^2] / d^2$$

$$n = [2(1.64+1.28)^2 * 52^2] / 86^2$$

$n = 7$ pacientes por grupo, + 20 % de pérdidas = 9 pacientes por grupo

27 pacientes en total

El cálculo del tamaño de la muestra para seguridad de simvastatina en niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales se efectúa con la fórmula para estudios de equivalencia³⁶ tomando en cuenta el porcentaje de eventos adversos reportados relacionados con el medicamento, el máximo de error que podemos tolerar para decir que el tratamiento es equivalente y los errores α y β .

Porcentaje de eventos adversos: 4%, error tolerado: 4%, $\alpha: .05$, $\beta: .2$

$$n = [(2(p*q)) * (\alpha + \beta)^2] / \Delta^2$$

$$n = [(2(.04 * .96)) * (1.96 + .84)^2] / .04^2$$

$$n = 376$$

Si somos más estrictos y reducimos el error tolerado, el tamaño de la muestra aumenta, por ejemplo si consideramos un error de 1%, $n = 6021$

Este tamaño de la muestra es el ideal para poder decir que la administración de simvastatina en niños con enfermedades renales ocasiona un porcentaje de eventos adversos semejantes a lo referido en estudios grandes colaborativos efectuados en adultos, en nuestro estudio, nos limitaremos a describir los efectos eventos adversos y únicamente podríamos establecer sugerencias en cuanto a la seguridad.

Descripción del estudio

En caso de estar recibiendo algún tratamiento antilipemiente, se suspenderá el mismo durante 3 meses, al cabo de los cuales pasarán a la siguiente fase. En caso de no estarlo recibiendo, serán incluidos inmediatamente. Posteriormente se les elaborará una dieta baja en colesterol con 28% de las calorías procedentes de grasa total, de las cuales 11% serán de grasas monosaturadas, 9% o más de grasas polinsaturadas y 8% o menos de grasas saturadas; la prescripción de las calorías totales será de acuerdo a la evaluación del estado nutricional (anexo 1); la prescripción de sodio, potasio, proteínas y líquidos será individualizado en cada paciente, de acuerdo a su diagnóstico, grado de

función renal y presencia de edema o hipertensión arterial; esta fase durará 3 meses. Posteriormente se efectuará una aleatorización en bloques balanceados en la cual los pacientes serán asignados a recibir placebo o simvastatina (Zaid) a dosis de 5 mg para menores de 30 kg y 10 mg para niños con peso igual o mayor a 30 kg, durante un mes, al cabo del cual se incrementará la dosis de simvastatina a 10 y 20 mg respectivamente, si no existe cambio en los niveles de CK, AST o ALT por dos meses más. Al término de la primera fase, se efectuará un lavado por 3 meses, en el cual, los pacientes recibirán exclusivamente el tratamiento dietético. Por último se efectuará el cruzamiento, de 3 meses de duración, en el cual los pacientes que recibieron el placebo, recibirán simvastatina y viceversa. El período de lavado de 3 meses se decidió debido a que el efecto de la simvastatina desaparece de 1 a 3 meses después de la suspensión, esperando que los niveles de lípidos regresen al valor obtenido con la dieta, sin embargo, si la dieta es bien llevada, es probable que los niveles séricos no regresen totalmente.

Se compararán los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos al inicio de cada uno de los periodos y al final del estudio.

Se evaluarán los eventos adversos encontrados, tanto clínicos como de laboratorio, para éstos se medirán con una periodicidad semejante a las determinaciones de lípidos, AST, ALT, CK, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, sodio, potasio, cloro, CO₂, calcio, fósforo, biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, examen de orina, proteinuria cuantitativa (los dos últimos en casos de que aun estén orinando) y cualquier otro estudio que la situación clínica lo amerite. Además durante los periodos de tratamiento farmacológico, como medida de seguridad, se determinarán al primero y segundo mes, concentraciones de AST, ALT y CK.

No se permitirá durante el estudio el uso de Azoles, omeprazol, eritromicinas, verapamil y otros medicamentos hipolipemiantes. Si hubiera alguna indicación precisa para utilizar eritromicinas u omeprazol, se podrá utilizar bajo vigilancia. Todos los pacientes continuarán con el tratamiento médico apropiado para su enfermedad de base. En relación con apego al tratamiento, en cada una de las visitas se efectuará un conteo de las tabletas tomadas.

Definiciones operacionales

Síndrome nefrótico. Presencia de proteinuria grave y albúmina sérica menor de 2.5g/dL que persistan después de recibir el tratamiento apropiado para su enfermedad. Con esta definición quedan excluidos los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible o que respondan con otros tratamientos.

Proteinuria grave. La que es mayor de 1 g/m²/SC/día.

Insuficiencia renal crónica. Cuando el paciente tiene una filtración glomerular (FG) calculada por la fórmula de Schwartz menor de 50 ml/min/1.73m².

Fórmula de Schwartz:

$FG = (\text{talla en cm} * k) / \text{creatinina sérica}$

k = 0.55 en niños, 0.7 en adolescentes masculino, 0.57 en adolescentes femeninos

Trasplante renal. Pacientes con antecedente de haber recibido un trasplante renal.

Miopatía. Pacientes que presenten parestesias, debilidad muscular y cifras de CK superiores a 5 veces el límite normal

ANALISIS ESTADISTICO

Los antecedentes y características demográficas se resumirán con estadística descriptiva (frecuencias para las variables nominales y promedios y desviación estándar para las variables numéricas con distribución Gaussiana, o mediana, mínimos y máximos cuando no tengan esta distribución). Para evaluar el efecto del tratamiento se efectuará prueba de t para diseño de brazos cruzados y para evaluar en forma longitudinal el efecto del tratamiento en cada período del estudio se efectuará ANOVA de muestras repetidas y prueba de Tukey para identificar diferencias específicas entre los distintos tipos de nefropatía. Se considerará significativo un valor de p bimarginal menor de .05. Para evaluar que no existan efectos residuales del tratamiento, se efectuará la prueba de t para este fin, esperando en este caso una p no significativa.

Se efectuará un análisis ínterim al término de la primera fase de tratamiento experimental mediante ANOVA de muestras repetidas y t pareada para evaluar el efecto de la dieta.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, de la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México y se someterá a la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Consideramos que el estudio va a ser benéfico para los pacientes y vigilaremos eventos adversos que pudieran presentarse, principalmente afección hepática y miopatía. Previamente hemos administrado estatinas a niños con trasplante renal, habiendo encontrado que son bien toleradas y solamente hemos notado en un paciente, debilidad muscular y aumento de CK, reversibles al suspender el tratamiento.

Se ha discutido sobre la ética de retirar el principio activo en los pacientes durante la fase de lavado, sin embargo el retiro del medicamento durante tres meses, si bien puede originar el regreso a los niveles basales de colesterol y del perfil de lípidos, no impactará significativamente sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterogénica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Septiembre 2002	Elaboración de la 1ª versión del Protocolo
18 de septiembre 2002	Presentación del Protocolo en el Comité del INP
Nov. 2002-mayo 2003	Elaboración de la 2ª versión del Protocolo
21 de mayo de 2003	Presentación del Protocolo en el Curso de la Maestría
Octubre de 2003	2ª presentación del Protocolo en el Curso de la Maestría
Octubre de 2003	Sometimiento al Comité de Investigación y Ética
Sep. 2004-febrero 2006	Recolección de Resultados
Agosto-Sept. 2005	Análisis ínterim
Octubre 2005	Presentación en el Curso de la Maestría
Marzo-abril 2006	Análisis, Redacción y Envío a Publicación

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

El Instituto Nacional de Pediatría es un Hospital de Tercer Nivel de Atención, por lo tanto tenemos los pacientes que requiere el tamaño de muestra del Protocolo. Nosotros efectuamos un promedio de 20 trasplantes renales al año, tenemos 20 a 30 pacientes regularmente en diálisis peritoneal o hemodiálisis y en consulta externa 20 a 30 pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis y aproximadamente 20 pacientes con síndrome nefrótico o proteinuria persistente.

En junio de 2003 se hizo un cálculo aproximado de los pacientes potenciales, encontrando cifras de colesterol mayor a 200 mg/dL en los siguientes pacientes:

Grupo de insuficiencia renal: 3 de 8 pacientes en hemodiálisis, 3 de 12 pacientes en diálisis peritoneal (revisión del 50% de pacientes) y 1 de 4 pacientes que asistieron a consulta externa con insuficiencia renal sin diálisis.
Grupo de síndrome nefrótico o proteinuria: 3 pacientes que asistieron a consulta externa.

Grupo de Trasplante renal: 3 de 10 pacientes que asistieron a consulta externa.

COSTOS

Medicamento y el Placebo. Fueron proporcionados por Laboratorios Senosiain. Análisis de Laboratorio. Se efectúan en el Instituto, la mayoría son parte del control de los pacientes. En el caso de que el Protocolo sea aprobado por la Comisión de Investigación y Ética, los financiaría el Instituto. Las determinaciones de LDL y VLDL no se efectúan actualmente, se necesitarían comprar los reactivos

Gastos Administrativos. Papelería, viáticos para los pacientes y ayuda para el coordinador del estudio (Aproximadamente \$150,000.00). (De estos gastos, únicamente se consiguió los cuadernos de trabajo que fueron proporcionados por los Laboratorios Senosiain).

RESULTADOS

Se incluyeron el estudio 26 pacientes de 4 a 17 años con promedio de 12 años, 10 con síndrome nefrótico o proteinuria persistentes, 9 con trasplante renal y 7 con insuficiencia renal; en 14 pacientes, la aleatorización en la 1ª etapa fue a la rama A (activo) y 12 a la rama B (placebo). No hubo diferencias significativas en estos dos grupos en los datos basales con relación a la edad, peso, talla y género y estado nutricional aunque hubo dos pacientes obesos en el grupo placebo y ninguno en el activo. (Tabla 5).

Los valores de creatinina, albúmina, proteinuria cuantitativa y hemoglobina iniciales se anotan en la tabla 6.

TABLA 5. DATOS BASALES DE LOS PACIENTES

Variable	ACTIVO (14)	PLACEBO (12)	p
Edad (años)	12.36 ± 3.43	12.42 ± 3.09	0.96
Peso (kg)	39.62 ± 14.59	44.84 ± 15.21	0.38
Talla (m)	1.35 ± 0.18	1.39 ± 0.18	0.55
Genero M.	7/14	6/12	0.65
EDO. NUTRICIO			
Eutrófico	7	4	
Sobrepeso	7	6	
Obesidad	0	2	
GRUPO			
S. Nefrótico	5	5	
Insuf. Renal	4	3	
Trasplante	5	4	

TABLA 6. EXAMENES DE LABORATORIO BASALES

VARIABLE	s. Nefrótico o proteinuria n = 10	Trasplante renal n = 9	Insuficiencia renal n = 7
Creatinina (mg/dL)	.78±.35	1.31±.58	3.56±2.67
Albúmina (g/dL)	2.78±.93	3.96±.25	3.41±.46
Proteinuria (mg/día)	4088±4143	159±478	2573±1093
Hemoglobina (g/dL)	14.39±1.99	13.33±1.66	12.86±2.62

En la tabla 7 se muestran el promedio y la desviación estándar de los valores de lípidos al inicio, (basal), después de 3 meses de tratamiento dietético (dieta) y después de 3 meses de tratamiento dietético más simvastatina o placebo (Exp).

El análisis estadístico se efectuó mediante ANOVA de muestras repetidas. Se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol y LDL durante el estudio, aunque no se mostró interacción por el tipo de tratamiento; sin embargo la prueba de F para probar la variabilidad entre los grupos fue significativa, los niveles de HDL aumentaron ligeramente con diferencias significativas pero tampoco se demostró interacción por el tipo de tratamiento; los niveles de VLDL y triglicéridos descendieron aunque en forma no significativa. (tabla 7 y figuras 1 y 2). No se encontró diferencias entre los distintos tipos de nefropatía.

TABLA 7.

Variable	mediciones			Efecto dentro de mediciones		Interacción por Tx	
	basal	dieta	Exp.	p	poder	p	poder
Colesterol A	248±59	222±52	174±32	.000	1	.162	.374
Colesterol B	289±70	277±76	257±77				
LDL A	144±51	125±45	82±28	.000	.998	.258	.283
LDL B	182±55	176±67	157±67				
VLDL A	50±29	47±27	42±23	.14	.39	.525	.145
VLDL B	68±24	57±28	61±17				
HDL A	50±18	52±13	53±18	.014	.762	.068	.533
HDL B	40±9	50±11	43±18				
Triglicéridos A	248±138	220±134	213±110	.202	.331	.869	.07
Triglicéridos B	315±135	273±139	287±103				

FIGURA 1

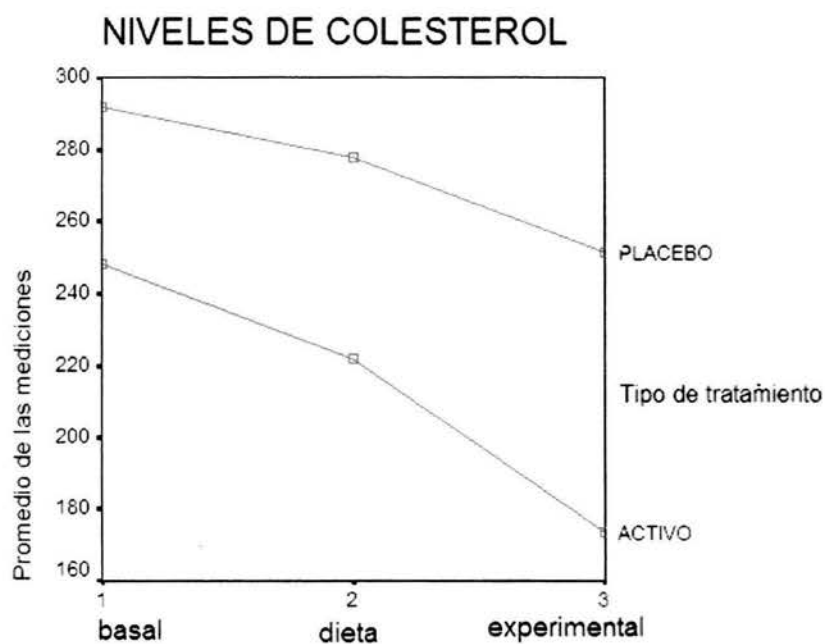
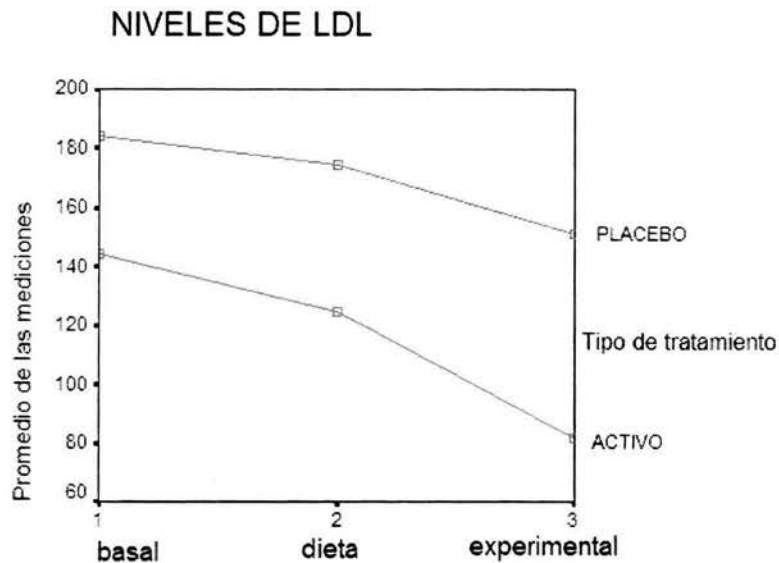
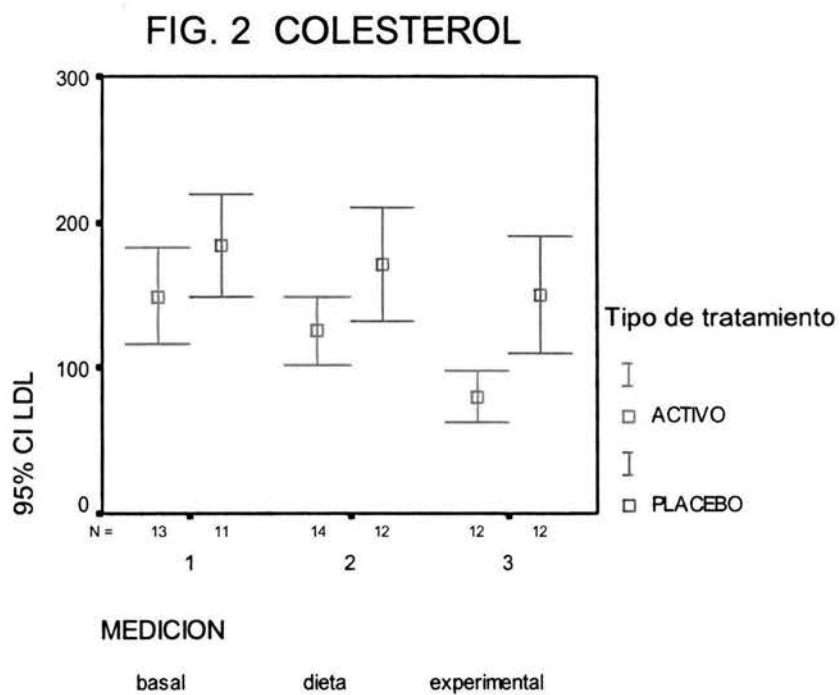
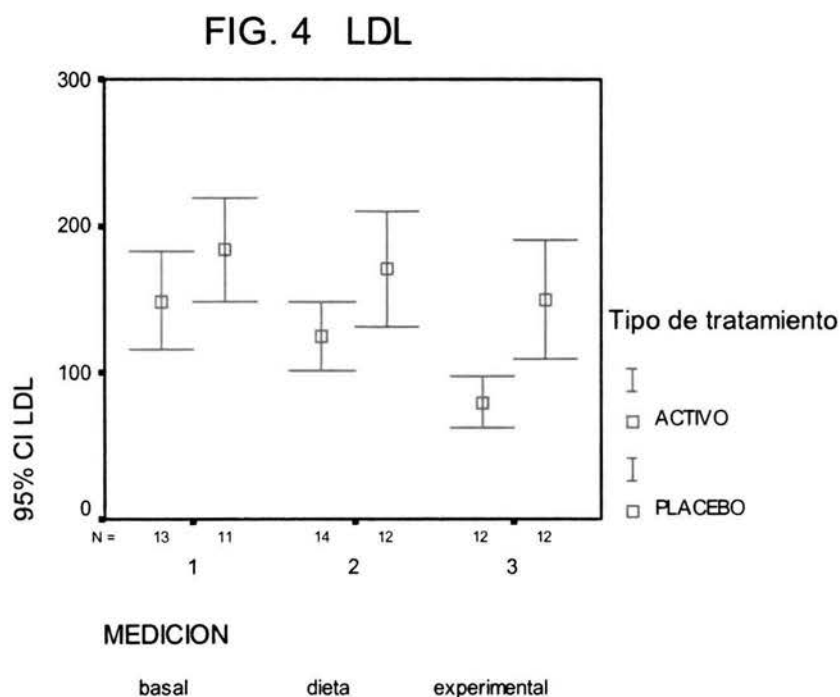


FIGURA2



Las figuras 3 y 4 son semejantes a las anteriores pero se incluyen los intervalos de confianza al 95%, y en donde se muestra que los intervalos de confianza en la medición de la fase experimental no se imbrican sugiriendo que ambos grupos son diferentes.





Un aspecto importante que encontramos en el estudio es que el tratamiento con dieta, es útil para disminuir los niveles de colesterol y aumentar los de HDL, en la Tabla 8, se muestra las diferencias en todos los pacientes (26) entre el valor obtenido a los 3 meses de tratamiento dietético con el valor basal en los distintos lípidos, encontrando con prueba de t pareada diferencias significativas únicamente en colesterol y HDL y aunque el resto de lípidos experimentaron un descenso, las diferencias no fueron significativas.

TABLA 7. EFICACIA DEL TRATAMIENTO DIETETICO

VARIABLE	DIFERENCIAS (dieta-basal) mg/dL	p
COLESTEROL	-21.92	.02
LDL	-18.06	.061
VLDL	-5.46	.202
HDL	4.75	.025
TRIGLICERIDOS	-26.81	.175

Hubo 23 eventos adversos en la fase de dieta y 20 en la fase experimental, (Tabla 8). Dos pacientes se hospitalizaron en la fase dietética, uno, en el grupo placebo por espasmo arterial grave después de una arteriografía y otro en el grupo activo por gingivoestomatitis grave. Un paciente en el grupo placebo se

hospitalizó por neumonía que después se complicó con septicemia y candidiasis.

Tres pacientes tuvieron elevaciones ligeras y reversibles de la CK, dos en el grupo activo y uno en el grupo placebo. El 1er paciente tuvo una concentración de CK de 235 al término de la fase de tratamiento dietético y cambió a 238, 337 y 228 en los 3 meses de simvastatina, el 2º paciente cambió de 166 a 165, 242 y 242 al recibir simvastatina y el tercer paciente cambió de 74 a 274, 53 y 50 recibiendo placebo. Un paciente tuvo elevaciones ligeras y reversibles de AST y ALT. En ningún caso se suspendió el tratamiento. Los eventos adversos no fueron atribuidos a la maniobra a excepción de las elevaciones en CK.

TABLA 8. EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso	FASE DE DIETA		FASE EXPERIMENTAL	
	Activo	Placebo	Activo	Placebo
Leucopenia	2			2
Trombocitopenia	1			
Infección de vías respiratorias altas	5	5	1	4
Infección intestinal	2	2		
Infección urinaria			2	
Pitiriasis alba			1	
Foliculitis				1
Neumonía				1
Septicemia				1
Candidiasis				1
Gingivostomatitis	1			
Espasmo arterial		1		
Asma	1			
Rinitis alérgica	1			
Dolor abdominal		1		
Eritema		1		
Estrías				1
Hiperkalemia			1	
Aumento de CK			2 (337 y 242)	1 (274)
Aumento de AST y de ALT				1 (101 y 95)

No hubo cambios significativos en los estudios de laboratorio efectuados. En la tabla 9, se muestran los valores de AST, ALT y CK basales, al término de la fase de tratamiento dietético y al término de la fase experimental. Se observa que el promedio de las concentraciones de CK al concluir la fase experimental es mayor en el grupo activo comparado con el placebo, sin embargo las diferencias no fueron significativas.

TABLA 9. NIVELES SERICOS DE AST, ALT Y CK (IU/L)

Variable	Activo	Placebo	p
AST basal	24.5 ± 7.42	24.17 ± 7.63	.918
AST dieta	24.21 ± 8.1	20.92 ± 5.4	.897
AST experimental	26.33 ± 8.97	29.36 ± 24.29	.471
ALT basal	21.14 ± 11.38	19.5 ± 7.95	.246
ALT dieta	20.21 ± 12.09	18.17 ± 4.73	.66
ALT experimental	22.25 ± 15.2	23.18 ± 24.19	.504
CK basal	80.43 ± 57.72	76.68 ± 65.22	.354
CK dieta	86.93 ± 58.65	75.17 ± 49.05	.621
CK experimental	109.17 ± 80.4	65.18 ± 46.6	.139

DISCUSION

El diseño de brazos cruzados con que se planeó el estudio permite disminuir el tamaño de la muestra y la variabilidad entre los pacientes. El análisis intermedio que se presenta indica que hubo una disminución más importante en los niveles de colesterol y LDL y aumento en HDL en el grupo con el principio activo, si bien no se logró demostrar diferencias estadísticamente significativas a favor de la simvastatina y el poder alcanzado fue bajo, sin embargo, dado el diseño, cada paciente es su propio control por lo que al concluir el estudio, se espera demostrar estadísticamente el efecto del tratamiento. Otro factor que influyó en los resultados es que dos pacientes en el grupo placebo experimentaron un descenso importante en los niveles de lípidos durante la fase experimental, lo que bajó el promedio del grupo placebo. En el estudio demostramos que el tratamiento dietético es útil para disminuir los niveles de colesterol y LDL. Queda por determinar si esta disminución es constante a lo largo del tiempo o llega un momento en que se estabiliza. En el período de lavado de 3 meses en el que los pacientes solo reciben el tratamiento dietético, se esperaría que los niveles de lípidos regresen a los niveles que tuvieron al inicio del período experimental y en este caso las diferencias entre ambas determinaciones no serían significativas, en caso contrario, indicaría que el tratamiento dietético continúa disminuyendo los niveles de lípidos. Al concluir el estudio se espera que se pueda valorar el efecto de la dieta y sus limitaciones a lo largo del tiempo.

En el presente reporte no se correlacionan los cambios en el IMC con los niveles de lípidos ni tampoco si hay diferencias entre los 3 grupos de nefropatía, debido al tamaño de la muestra, sin embargo cuando se concluya el estudio, se efectuará este análisis.

En cuanto a la seguridad de la simvastatina en niños con enfermedades renales, la frecuencia de eventos adversos no fue diferente al del grupo placebo, tampoco hubo toxicidad hepática y ningún paciente presentó miopatía, sin embargo no podemos decir que la simvastatina es segura debido a que nuestra muestra es muy pequeña comparada con el tamaño de muestra que

calculamos. Para afirmarlo, se necesitarían gran cantidad de estudios y efectuar un metaanálisis. Con relación a los niveles de CK, el grupo con el principio activo, tuvo concentraciones mayores que el grupo placebo, con diferencias no significativas. Los aumentos en las concentraciones de CK que tuvieron los pacientes, no fueron importantes por lo que no se suspendió el tratamiento.

CONCLUSIONES

La combinación de dieta y simvastatina a dosis de 5 a 10 mg en niños con peso menor de 30 Kg y 10 a 20 mg en niños con peso mayor de 30 Kg, es efectiva para disminuir los niveles de colesterol y LDL y aumentar los niveles de HDL. La administración de simvastatina en los niños por tiempo corto, aparentemente es segura.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998;27:503-19.
2. Hoeg JM. Lipoproteins and atherogenesis. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America* 1998;27:569-84.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silberhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
4. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B
5. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-anaysis. *Arch Intern Med* 1999;159:1793-802.
6. Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:163-79.
7. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 39: Suppl 31 S8-S15.
8. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M. Anormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic síndrome. *N Eng J Med* 1990;323:579-84.
9. Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation (review). *Kidney Int* 1981;19:625-37.
10. Querfeld U. Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1993;7:749-57.
11. Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 1991;39: Suppl 31 S16-S23.
12. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevallier A, Kreis H. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int.* 1991; 39: Suppl 31 S24-S28. *Kidney Int.* 1991 39: Suppl 31 S29-S34.
13. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS, Braas C, Conley SB, Baluarte HJ. Risk factors for hyperlipidemia in long term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000;14:105-10.

14. Aguilar-Salinas CA, Díaz-Polanco A, Quintana E, Macías N, et al. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:169-77.
15. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998;32 (suppl 3):S5-S13.
16. Mathur S, Devaraj S, Jialal I. Accelerated atherosclerosis, dyslipidemia, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:141-47.
17. Portman R, Hawkins E, Verani R. Premature atherosclerosis in pediatric renal patients: Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Res* 1991;29:2075A.
18. Hopp L, Gilboa N, Kurland G, Weichler N, Orchard TJ. Acute myocardial in a young boy with nephritic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 1994;8:290-94.
19. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297-304.
20. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP et al. Patient survival after renal transplantation III. The effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002;40:638-43.
21. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int* 1994;46:910-20.
22. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987;31:1153-59.
23. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992; supplement.
24. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;3144-421.
25. Illingworth DR. HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Lipidology* 1991; 2:24-30.
26. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343-70.
27. Duplaga BA. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:1224-27.
28. Massy ZA, Luo TA, Kasike BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.* 1995 48: 188-98.
29. Krmar RT, Ferraris JR, Ramírez JA, Sorroche P, Legal S, Cayssials A. Use of atorvastatin in hyperlipidemic hypertensive renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:540-43
30. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10:171-74.
31. Sanjad SA, Al-Abbad A, Al-Hhorafa S. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: The effect of statin therapy. *J Pediatr* 1997;130:470-74

32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-89.
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-75.
34. Pedersen TR et al: Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1996; 93:1796-802.
35. Florey CD. Sample size for beginners. *BMJ* 1993;306:1181-4
36. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebburt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996; 313: 36-40.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN INHIBIDOR DE LA REDUCTASA DE LA HIDROXIMETIL GLUTARIL COENZIMA A EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA EN NIÑOS CON ENFERMEDADES RENALES.

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted (su hijo) decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico cualquier pregunta que tenga.

¿Para que se efectúa este estudio?

Se sabe que el colesterol elevado puede tener consecuencias futuras como enfermedades de las arterias y del corazón y favorecer que la enfermedad del riñón progrese. El propósito de este estudio es ver si el medicamento reduce los niveles de colesterol y es segura su administración en los niños.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Usted (su hijo) no podrá participar en el estudio:

Si antes recibió un medicamento semejante y tuvo alguna consecuencia.

Si tiene una enfermedad en el hígado (su médico le podrá decir que tipo de enfermedad)

Si piensa que no va a poder asistir a las consultas requeridas.

¿Qué se me pedirá (se le pedirá a mi hijo) que haga?

El estudio va a tener una duración de un año. Inicialmente se tomarán muestras de sangre y orina (semejantes a las que regularmente se piden) Después vendrá a consulta con su médico y se entrevistará con una dietista quien le hará una dieta como lo indicó su médico, pero baja en grasas.

A los 3 meses de estarla tomando, acudirá al Instituto para toma de muestras de sangre y orina y se le asignará aleatoriamente (al azar) a recibir por tres meses, el medicamento y la dieta o una pastilla inactiva más la dieta. Ni usted, ni su médico sabrán si está tomando el medicamento o la pastilla inactiva (pero la información estará disponible en caso necesario). Durante este tiempo, usted acudirá al Instituto cada mes, a consulta y a toma de muestras de sangre y orina. (Si vive fuera de la ciudad de México, a criterio de su médico, podrá tomarse una muestra de sangre en su lugar de origen y reportarle los resultados a su medico)

Al finalizar estos 3 meses, acudirá al Instituto para consulta y toma de muestras de sangre y orina. Se le suspenderá el medicamento que esté tomando y continuará exclusivamente con la dieta.

3 meses después acudirá al Instituto a consulta y toma de muestras de sangre y orina. Se le dará por otros 3 meses ya sea el medicamento, si antes tomó la pastilla inactiva, o la pastilla, si antes tomó el medicamento. También vendrá a consulta y toma de muestras de sangre y orina cada mes (o lo podrá efectuar en su lugar de origen)

Se le entregarán frascos conteniendo el medicamento del estudio y se le dirá como tomarlo. En cada visita, deberá traer los frascos del medicamento usado y los frascos del medicamento no usado.

¿Qué se conoce acerca de este medicamento?

La Simvastatina se expende bajo receta médica con el nombre comercial de Zeid y Zocor. Se ha utilizado en millones de personas adultas para tratar el colesterol elevado, con buenos resultados, sin embargo la experiencia en niños es limitada.

¿Qué efectos indeseables pueden pasarme (pasarle a mi hijo) al participar en el estudio?

Puede tener enfermedad de los músculos que se manifiesta por dolor o debilidad en los músculos. Si se presenta, la mayoría de las veces es ligera, la diagnosticamos mediante los exámenes de sangre que se le piden y desaparece al suspender el medicamento. Muy raramente la enfermedad de los músculos es grave, ameritando la hospitalización del niño. También puede tener alteraciones en unas pruebas de laboratorio de función del hígado, las cuales también se normalizan al suspender el medicamento. En ocasiones puede tener algunas molestias ligeras como dolor en el abdomen, diarrea o estreñimiento.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga (tenga mi hijo) alguna molestia?

Debe comunicarse con el médico del estudio (Dr. Silvestre García de la Puente) al teléfono celular 0445554195137 o al radio localizador 56299800 clave 17012. También puede acudir al Instituto Nacional de Pediatría con el médico del estudio o al Servicio de Urgencias.

Si tengo que hospitalizarme (si mi hijo tiene que hospitalizarse), por un efecto indeseable, ¿Quién pagará las cuentas del Hospital?

Si el problema es atribuido al medicamento y se hospitaliza en el Instituto Nacional de Pediatría, usted no pagará la cuenta del Instituto.

¿Qué beneficio puedo (mi hijo puede) esperar?

Si el medicamento surte efecto, disminuir los niveles de colesterol mejorará la salud del paciente.

¿A quien debo llamar en caso de tener preguntas?

Si tuviera preguntas acerca de sus derechos (de los derechos de su hijo) como participante del estudio, puede llamar al Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, al teléfono 56060002. Otras dudas comunicarse con el Dr. Silvestre García de la Puente.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?

Su participación (la participación de su hijo) es voluntaria, usted (su hijo) puede negarse a participar desde un inicio o en el momento que lo desee y no perderá ninguno de los derechos que actualmente tiene (su hijo tiene) como paciente del Instituto, ni la atención de sus médicos.

El médico del estudio puede retirar a usted (a su hijo) del estudio en caso de que se necesite otro tratamiento debido a su enfermedad, que no siga el tratamiento prescrito, que no acuda regularmente a sus citas o que tenga algún efecto indeseable relacionado con el medicamento.

Hoja 4 de 4

He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar (que mi hijo participe) en este estudio.

Nombre del niño

Fecha

Nombre y firma del Padre, Madre o Tutor

Fecha

**Nombre y firma de la persona que conduce
La revisión del Consentimiento**

Fecha

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Relación que tiene con el voluntario

Recibí copia de este consentimiento

Nombre y firma

Fecha

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Los pacientes asistirán al Instituto por la mañana (7 a 9 horas), en ayuno para cada una de las visitas programadas, aunque se podrán hacer visitas opcionales a juicio del investigador o si el paciente lo requiere para el tratamiento de su enfermedad de base. En las fases de tratamiento deberán traer el medicamento del estudio con los envases. Se deberá ajustarse al tiempo marcado con una tolerancia de una semana.

VISITA 1. (se podrá realizar en uno a tres días)

Recabar los datos demográficos e historia clínica

Recabar el tratamiento previo

Evaluar si cumple con los criterios de inclusión

Evaluar si no tiene los criterios de exclusión

Obtener la forma de consentimiento informado

Calcular IMC y prescribir la dieta apropiada

Obtener sangre para perfil de lípidos, química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y colección urinaria (si aún orina)

Elaborar la dieta por el investigador asociado y explicarla al familiar.

Suspender el medicamento antilipemiente si es que lo está recibiendo

Instruir al paciente para que regrese en 3 meses

VISITA 2. A efectuarse al tercer mes.

Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para perfil de colesterol, química sanguínea, biometría hemática, EGO y colección urinaria

Registrar tratamientos concomitantes

Obtener el IMC

Asignar al paciente el tratamiento "A" o "B" de acuerdo a la aleatorización efectuada

Dar y explicarle al paciente la forma de tomar el medicamento

Evaluar la dieta por el investigador asociado

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 3. A efectuarse al cuarto mes.

Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para química parcial

Registrar tratamientos concomitantes

Doblar la dosis previamente administrada

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 4. A efectuarse al 5º mes. (A juicio del investigador, en pacientes foráneos, se podrán determinar las determinaciones de laboratorio en su lugar de origen.

Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para química parcial

Registrar tratamientos concomitantes

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 5. A efectuarse al 6º mes.

a) Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para perfil de colesterol, química sanguínea, biometría hemática, EGO y colección urinaria

Registrar tratamientos concomitantes

Recabar los medicamentos del estudio con los envases y contar las tabletas entregadas

Obtener el IMC

e) Evaluar la dieta por el investigador asociado

Instruir al paciente para que regrese en 3 meses

VISITA 6. A efectuarse al 9º mes

a) Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para perfil de colesterol, química sanguínea, biometría hemática, EGO y colección urinaria

c) Registrar tratamientos concomitantes

d) Si el paciente recibió el tratamiento "A", darle el tratamiento "B" y viceversa en caso de que haya recibido el tratamiento "A"

Dar y explicarle al paciente la forma de tomar el medicamento

Obtener el IMC

Evaluar la dieta por el investigador asociado

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 7. A efectuarse al 10º mes.

Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para química parcial

Doblar la dosis del medicamento del estudio

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 8. A efectuarse al 11º mes. (A juicio del investigador, en pacientes foráneos, se podrán determinar las determinaciones de laboratorio en su lugar de origen.

Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para química parcial

Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 9. A efectuarse al 12º mes

a) Evaluar efectos adversos

Obtener sangre para perfil de colesterol, química sanguínea, biometría hemática, EGO y colección urinaria

c) Registrar tratamientos concomitantes

Recabar los medicamentos del estudio con los envases y contar las tabletas entregadas

Obtener el IMC

e) Evaluar la dieta por el investigador asociado

f) Instruir al paciente para que regrese en un mes

VISITA 10. A efectuarse al 13º mes.

Evaluar efectos adversos

b) Obtener sangre para química parcial

ELIMINACION DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Los pacientes podrán ser retirados del estudio en cualquier momento de acuerdo a los criterios de eliminación referidos en la sección correspondiente o a petición del mismo o de los familiares. En cualquier circunstancia se anotará la causa de la eliminación del mismo. En el caso de que los pacientes no asistan a las citas programadas se contactarán para saber la causa. En cualquier circunstancia de eliminación del paciente del estudio se considerarán para el análisis estadístico en el tiempo que contribuyeron al estudio.

ANEXO 1

EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIO: Se utilizarán las percentiles de IMC de la CDC de acuerdo a los siguientes criterios:

Obesidad: IMC igual o mayor a percentil 97 para edad y sexo

Sobrepeso: IMC igual o mayor a la percentil 75 para edad y sexo

Eutrófico: IMC mayor de percentil 5 y menor de percentil 75 para edad y sexo

Desnutrición: IMC igual o menor a la percentil 5 para edad y sexo

TRATAMIENTO DIETETICO

Prescripción de calorías:

Obesidad: 20% menos de sus requerimientos

Sobrepeso: 10 % menos de sus requerimientos

Estado nutricional "normal": requerimientos normales

Desnutrición de cualquier grado: 10% más de sus requerimientos.

Prescripción de grasas:

Grasas totales: 28% (monosaturadas: 11%, poliinsaturadas: 9% o más, saturadas: 8% o menos)

Prescripción de proteínas:

Insuficiencia renal en hemodiálisis o diálisis peritoneal: 2 a 2.5 g/Kg

Insuficiencia renal sin diálisis: 1 g/Kg

Síndrome nefrótico 2 g/ Kg

Trasplante renal: 1 a 2 g/Kg

Prescripción de sodio, potasio y líquidos: Individualizado.

ANEXO 2. ESTUDIOS DE LABORATORIO

A) PERFIL DE LIPIDOS: Colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol, triglicéridos.

B) QUIMICA SANGUINEA: creatin kinasa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, GGT, bilirrubinas, GGT, proteínas totales, albúmina glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, CO₂. calcio, fósforo

C) QUÍMICA PARCIAL: CK, AST, ALT

D. BIOMETRIA HEMATICA

E) EXAMEN GENERAL DE ORINA

F) COLECCIÓN DE ORINA: de 24 horas para determinación de proteínas y creatinina

VISITA 1. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Criterios de inclusión

Criterios de exclusión

Datos demográficos e historia clínica

Terapéutica previa*

Reporte de laboratorio**

Cálculo del índice de masa corporal (IMC) y Prescripción de la dieta

* Si está recibiendo un medicamento hipolipemiente, se le explicará al familiar el estudio y si está de acuerdo en participar, se suspenderá por 3 meses, al cabo de los cuales se efectuará la visita 1.

** Los resultados deberán ser analizados y anotados en las formas acumulativas de laboratorio. Los resultados de colesterol, LDL, HDL, VLDL y triglicéridos deberán ser revisados, anotados y guardados por un investigador ajeno a los pacientes.

NOTA. Se deberán realizar los estudios de laboratorio referidos en los procedimientos de visita 1.

Si cumple con los criterios de inclusión y no tiene los criterios de exclusión, se les asignará un número progresivo de identificación y se les elaborará la dieta con las especificaciones referidas en el anexo 1.

VISITA 1. CRITERIOS DE INCLUSION

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____ GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
 Día Mes Año _____

Anotar con una X si cumple o no el criterio de inclusión indicado

Cualquier genero, menor de 18 años Si__ No__

Tiene colesterol total igual o mayor a 200 mg/dL Si__ No__

Tiene cualquiera de las siguientes condiciones Si__ No__

Síndrome nefrótico o proteinuria

Insuficiencia renal crónica

Trasplante renal

4. El familiar firmó la carta de consentimiento informado Si__ No__

NOTA. CUALQUIER "NO", EL PACIENTES NO ES ELEGIBLE PARA EL ESTUDIO.

COMENTARIOS

Nombre del investigador _____

VISITA 1. CRITERIOS DE EXCLUSION

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____**Anotar con una X si tiene o no el criterio de exclusión indicado**

1. Antecedente de reacciones adversas por estatinas Si__ No__
2. Enfermedad hepática con cifras de AST y/o ALT superior al doble de los valores normales Si__ No__
3. Pacientes que a juicio del investigador no cumplirán con las especificaciones del protocolo Si__ No__
4. Embarazo Si__ No__

NOTA. CUALQUIER "SI", EL PACIENTE NO ES ELEGIBLE PARA EL ESTUDIO

COMENTARIOS

Nombre del investigador _____

VISITA 1. DATOS DEMOGRAFICOS E HISTORIA CLINICA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____ GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

 Día Mes Año

Fecha de Nacim. Edad (años cumplidos) Sexo (M/F) Peso (Kg) Talla (cm)

ENFERMEDADES PREVIAS O ACTUALES

Diagnóstico o problema	Año de diagnóstico	Activo (si/no)
------------------------	--------------------	----------------

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS

AÑO

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

EXPLORACIÓN FÍSICA. (Anotar sólo datos anormales)

VISITA 1. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 2. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____**FORMATOS**

Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta

Medicamento del estudio*

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 2. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 3. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta

Medicamento del estudio*

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 3. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 4. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____**FORMATOS**

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 5. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta

Medicamento del estudio*

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 5. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 6. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA**No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización**

Fecha _____
 Día Mes Año**GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA**

FORMATOS**Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta****Medicamento del estudio*****Eventos adversos*****Tratamiento concomitante*****Reporte de laboratorio*****Otros procedimientos****** Los formatos son acumulativos**

VISITA 6. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 7. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta

Medicamento del estudio*

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 7. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 8. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA**No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización**

Fecha _____
 Día Mes Año**GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA**

FORMATOS

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 9. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Cálculo del índice de masa corporal y prescripción de la dieta

Medicamento del estudio*

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

VISITA 9. CALCULO DEL IMC Y PRESCRIPCION DE LA DIETA

No. De Protocolo _____ Iniciales del paciente _____ No. Identificación _____ No. Aleatorización _____

Fecha _____
Día Mes AñoGRUPO DE HIPERLIPIDEMIA
_____PESO (Kg) _____ Talla (cm) _____ IMC (P/T^2) _____

ESTADO NUTRICIONAL _____

DIETA:

Calorías _____

Grasas totales _____

Grasas Poliinsaturadas _____

Grasas monosaturadas _____

Grasas saturadas _____

Colesterol _____

Proteínas _____

Líquidos _____

Sodio _____

Potasio _____

VISITA 10. FORMATOS COMPLETADOS EN ESTA VISITA

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha _____
 Día Mes Año

GRUPO DE HIPERLIPIDEMIA

FORMATOS

Eventos adversos*

Tratamiento concomitante*

Reporte de laboratorio*

Otros procedimientos*

* Los formatos son acumulativos

NOTA. Los eventos adversos clínicos se considerarán hasta dos semanas después de suspendido el medicamento.

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS (EA): Acumulativo

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

Fecha en la que se tiene la última información de esta hoja

Evento clínico	fecha inicio	Fecha término	Intensidad máxima L=leve M=moderado G=grave	El EA ocasionó D=deceso I=Incapacid. permanente H=Hospital. N=ninguna	El EA causó que fuera el medicamento suspendido Si No	El Medicamento causó el EA 1.definitivamente no 2.probablemente no 3.posiblemente 4.probablemente 5.definitivamente
EVENTOS ADVERSOS DE ESTUDIOS AUXILIARES			Fecha de obtención de la muestra o del estudio practicado			

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Nombre del investigador _____

OTROS PROCEDIMIENTOS: Acumulativo

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

PROCEDIMIENTO	FECHA	RAZON PARA EFECTUARSE	LA RAZON FUE POR EVENTO ADVERSO	
			No	Si

COMENTARIOS

Nombre del investigador _____

LABORATORIO. MEDICIONES DE EFICACIA: Acumulativo

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

MESES Y PERIODOS DE ESTUDIO

	0 basal	3 I	6 II	9 III	12 IV
Colesterol					
LDL					
VLDL					
HDL					
Triglicéridos					

Nombre del investigador _____

LABORATORIO. MEDICIONES DE SEGURIDAD: Acumulativo

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

MESES Y PERIODOS DEL ESTUDIO

	0 basal	3 dieta	4 Ex. 1a	5 Ex. 1b	6 Ex. 1c	9 lavado	10 Ex. 2d	11 Ex. 2e	12 Ex. 2f
AST									
ALT									
CK									
GGT									
F. Alc									
Bil. D									
Bil. In									

Nombre del investigador _____

LABORATORIO. OTRAS DETERMINACIONES: Acumulativo

No. De Protocolo Iniciales del paciente No. Identificación No. Aleatorización

MESES Y PERIODOS DE ESTUDIO

	0 basal	3 dieta	6 Exp. 1	9 lavado	12 Exp. 2
Glucosa					
Urea					
Creatinina					
Ac. Úrico					
Prot. totales					
Albúmina					
Na					
K					
Cl					
CO ₂					
Ca					
P					
Hb					
Leucocitos					
Neutrófilos					
Linfocitos					
Monocitos					
Eosinófilos					
Plaquetas					
ORINA					
Eritrocitos					
Leucocitos					
Cilindros					
Proteínas					
Prot. 24 h					

