

Año 2013



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**USO DE ESTATINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A ESTEROIDES"**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. CINTHYA YANET TIJERINA TORRES**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH**

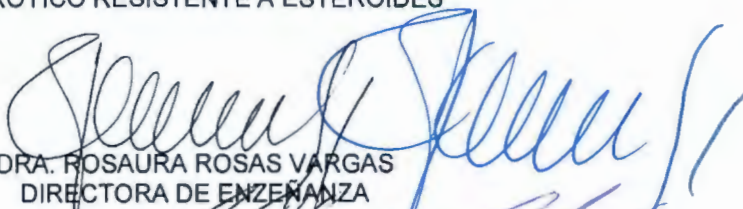


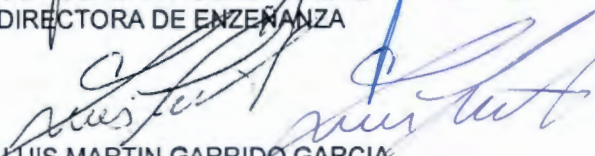
**ASESOR METODOLÓGICO  
M en RN. CHIHARU MURATA**


**INP  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN**


**CID  
NO CIRCULA**

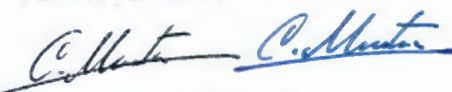
"USO DE ESTATINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME  
NEFRÓTICO RESISTENTE A ESTEROIDES"

  
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

  
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

  
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRCSHEVICH  
TUTOR DE TESIS

  
M. EN RN. CHIHARU MURATA  
ASESOR METODOLÓGICO



## INDICE

Resumen	3
Pregunta de Investigación	4
Marco Teórico	4
Justificación	13
Objetivos	13
Hipótesis	14
Material y Métodos	14
Análisis estadístico	19
Consideraciones éticas	19
Cronograma	20
Presupuesto	21
Factibilidad	21
Referencias Bibliográficas	22
Anexos	25

**I N P**  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El Síndrome Nefrótico se caracteriza por trastornos del metabolismo, que conducen a un aumento en los niveles circulantes de lipoproteínas. Existe un grupo de pacientes con síndrome nefrótico que no responde a esteroides, ni a la adición de citotóxicos persistiendo con hiperlipidemia que sabemos es un factor de riesgo cardiovascular; y con proteinuria, que conlleva por hiperfiltración a la progresión de la enfermedad renal. Las estatinas son ya bien conocidas por su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que no se puede explicar solo a través de su efecto hipolipemiente. Contando con reportes en la literatura en adultos, en quienes, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas es un efectivo cardioprotector y evitan que la filtración glomerular disminuya, especialmente bajando la proteinuria, queremos ver si en niños se producen resultados similares. De esta manera se podría proponer el uso de estatinas en esta entidad como una alternativa de tratamiento, evitando el desarrollo de insuficiencia renal crónica, mejorando el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

**OBJETIVOS** Describir la evolución de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente a esteroides sometidos al tratamiento con estatinas. Describir y comparar su evolución clínica y bioquímica abarcando los periodos previo y posterior a la adición de la estatina.

**MATERIAL Y METODOS** Cohorte, observacional, prospectivo, longitudinal y analítico que se realizará en niños entre 1 y 18 años de edad con diagnóstico de síndrome nefrótico resistente a esteroides que ingresan al servicio de nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de Septiembre 2012 a Enero 2013. Se excluirán del estudio los pacientes con reacción adversa a las estatinas, pacientes embarazadas y con niveles séricos elevados de creatinincinasa, aspartato-amino transferasa y alanina-amino transferasa. El estudio se basará en una muestra no probabilística a la que se incluirán a todos los pacientes elegibles que ingresen a la consulta externa o ala hospitalización del servicio de nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, debido al número reducido de los pacientes que tienen estas características. Consideramos que durante el periodo de la realización del trabajo obtendremos alrededor de 12 pacientes. Se analizarán las principales variables obtenidas de la historia clínica, el examen físico y parámetros bioquímicos ( edad, peso, edema, creatinina sérica, examen general de orina, proteinuria en 24 horas, creatinina urinaria, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, Colesterol, Triglicéridos, albúmina, proteínas totales, entre otras). Se administrará una estatina vía oral una vez al día con dosis que irán desde 5mg hasta 10 mg en pacientes menores de 30kg y de 10mg hasta 20mg en pacientes de mas de 30kg. En su evolución se tomarán controles de laboratorio en un inicio y mensuales por 3 meses como mínimo, para valorar y comparar su evolución antes y después del uso de estatinas.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿En los pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides que además no responden a la adición de citotóxicos, el uso de estatinas para mejorar la hiperlipidemia pueden hacer que la proteinuria disminuya o desaparezca?

## **ANTECEDENTES**

### ***EL SINDROME NEFROTICO***

El Síndrome Nefrótico (SN) en pediatría es una de las principales formas de manifestación de la enfermedad renal en niños. Los elementos que caracterizan al SN son: proteinuria persistente e intensa, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia.

Presenta una prevalencia en menores de 16 años de edad de 15 x 100 000 habitantes, tiene una evolución variable, en correspondencia con el tratamiento y con los resultados histopatológicos obtenidos en la biopsia; desde remisión del síndrome ó puede presentar recaídas frecuentes o ser resistente a esteroides y evolucionar a enfermedad renal crónica terminal, con todas las repercusiones que esto implica en cuanto a gastos económicos y disminución de la calidad de vida del paciente.<sup>1,2</sup>

En la edad infantil sólo el 15% de SN no presentan nuevas recaídas, entre un 10 y 20% evolucionan como resistentes a esteroides, el 20% tienen recaídas infrecuentes y el resto evoluciona como corticodependientes con recaídas frecuentes.<sup>3</sup>

### ***SINDROME NEFROTICO RESISTENTE A ESTEROIDES***

**Síndrome nefrótico resistente a esteroides inicial.** Se denomina cuando no se pudo alcanzar la remisión después de 8 semanas de recibir tratamiento con el esteroide a 60mg/m<sup>2</sup>. En la práctica clínica puede considerarse un SN resistente a esteroides cuando no se logra la remisión tras 4 semanas de recibir esteroide a 60mg/m<sup>2</sup> mas la administración de tres pulsos a días alternos de 30 mg/kg (dosis máxima 1g) de metilprednisolona intravenosos.

**Síndrome nefrótico resistente a esteroides tardío.** No responde tras el tratamiento de una recaída en un paciente que previamente presentó respuesta.

**Síndrome nefrótico resistente a esteroides permanente.** No responde al tratamiento inicial de 8 semanas, ni al posterior.<sup>1,3</sup>

### ***TRATAMIENTO DEL SINDROME NEFROTICO RESISTENTE A ESTEROIDES***

La corticorresistencia inicial o tardía implica un mal pronóstico, con un alto porcentaje de pacientes, alrededor del 50%, que evolucionan a la Insuficiencia Renal.<sup>1,2</sup>

No existe un tratamiento universalmente aceptado y no hay estudios suficientes que permitan hacer recomendaciones con alto nivel de evidencia. Si el estudio genético es negativo, el cariotipo normal y e diagnóstico histológico es lesiones mínimas, hiperplasia

mensangial difusa o glomeruloesclerosis focal y segmentaria se iniciará tratamiento con pulsos de metilprednisolona o ciclofosfamida y posteriormente ciclosporina si no hay remisión.<sup>4, 5</sup> Con estos tratamientos se han conseguido entre un 30-80% de resultados positivos sin grandes diferencias entre ambos esquemas, lo que mejora el pronóstico renal aún en casos de respuesta parcial. No obstante, la opinión mayoritaria en base a la revisión de la literatura es que los agentes citotóxicos como ciclofosfamida, aunque puedan en los casos de respuesta, prolongar la duración de la remisión, no incrementan el porcentaje de las mismas en caso de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, por lo que muchos autores recomiendan, en estos casos, prolongar el tratamiento esteroideo durante 4-8 semanas más y en caso de no respuesta comenzar con ciclosporina.<sup>3, 5, 6, 7</sup>

El protocolo de pulsos de metilprednisolona, en su administración, con intervalos crecientes, a 30mg/kg: 6 dosis en días alternos, 8 dosis semanales, 4 dosis quincenales, 8 dosis mensuales y 3 dosis bimensuales, asociando prednisona oral 2mg/kg/48h. Si no hay una clara respuesta a las 10 semanas o, tras una mejoría se agrava el síndrome nefrótico al espaciar los ciclos, se reinicia la pauta asociando ciclofosfamida oral durante 8 semanas. Terminando el protocolo de pulsos, la prednisona oral se suspende en 3-6 meses.

Si tras 4-6 meses no se ha conseguido mejoría significativa (remisión total o parcial) se suspende el protocolo y se intenta tratamiento con ciclosporina.<sup>3, 6, 7</sup>

La alternativa a este tratamiento es intentar la remisión con ciclofosfamida durante 12 semanas (2-3 mg/kg/día) asociando dosis bajas de prednisona alterna (0.5mg/kg/48h).

Si no se obtiene la remisión, iniciar ciclosporina asociando dosis bajas de prednisona alterna  $\geq 6$  meses, con lo que se aumenta el nivel de eficacia. La ciclosporina se iniciará a 5-7 mg/kg/día, pudiendo aumentarse progresivamente la dosis, salvo que aparezcan signos de toxicidad, para mantener niveles entre 100-250ng/ml.<sup>5, 6</sup>

No está establecido el tiempo de administración, pero su máxima eficacia entre 3-6 meses, por lo que si no hay respuesta significativa se suspenderá en ese momento utilizando otras alternativas: pulsos de metilprednisolona, tacrolimus y micofenolato.<sup>8</sup>

La experiencia del tratamiento del síndrome nefrótico resistente a esteroides con tacrolimus es mucho menor pero parece similar a la ciclosporina y con menos efectos secundarios cosméticos, por lo que puede utilizarse a dosis de 0.15mg/kg/día repartida cada 12 horas para mantener niveles de 5-10 ng/ml, asociando igualmente prednisona alterna a dosis bajas (0.5mg/kg/48h) y con iguales períodos de tiempo y controles.

Si tras la ciclosporina o tacrolimus se aprecian signos de nefrotoxicidad, o falta de eficacia, se puede utilizar micofenolato asociado a dosis bajas de prednisona alterna y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II): enalapril 0.2-0.6mg/kg/día; losartán 0.7-2mg/kg/día.<sup>8, 9</sup>

Finalmente en los casos de mal control puede valorarse la administración conjunta de un anticalcineurínico, micofenolato y dosis bajas de prednisona e incluso el uso de anticuerpos monoclonales. En casos excepcionales, hay que recurrir a la nefrectomía quirúrgica.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

En los casos de síndrome nefrótico resistente a esteroides con estudio genético positivo, no estará aconsejado el tratamiento inmunosupresor, si bien, no existen estudios amplios

de estudio genético en paciente sensibles a los esteroides y citotóxicos; por lo que no puede descartarse a priori que los casos positivos puedan responder a alguno de los tratamientos señalados.<sup>4</sup>

Cuando finalmente se hayan agotado los protocolos terapéuticos señalados y el síndrome nefrótico permanezca en actividad el tratamiento sería de sostén con IECAS y/o ARA-II, recordando que la magnitud de la proteinuria y el control de la presión arterial son marcadores de riesgo para complicaciones renales y cardiovasculares.<sup>1, 11, 12, 13</sup>

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERLIPIDEMIA**

El síndrome nefrótico se caracteriza por trastornos del metabolismo, que conducen a un aumento en los niveles circulantes de lipoproteínas. La patología de la hiperlipidemia es compleja y probablemente multifactorial. Varias facetas en el metabolismo de los lípidos pueden verse afectadas en el síndrome nefrótico. La severidad de la proteinuria y la hiperlipidemia contribuyen a la disminución de la filtración glomerular. Además de la patología renal, otros factores pueden influir en las concentraciones elevadas de las lipoproteínas, incluyendo la edad, estado nutricional, obesidad, tratamiento con esteroides, diuréticos y  $\beta$ -bloqueadores.<sup>14</sup>

Pacientes con síndrome nefrótico normalmente tienen elevadas las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol total (CT). Pacientes con proteinuria severa o hipoalbuminemia incrementarán los triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los triglicéridos son sintetizados por el hígado y el intestino a partir de los ácidos grasos y entran a la circulación por medio de las lipoproteínas. A nivel celular, la lipoproteinlipasa convierte el complejo triglicéridos-lipoproteína a energía. Los ácidos grasos libres producidos por la hidrólisis de los triglicéridos son utilizados por el cuerpo en el tejido adiposo, la oxidación de las células musculares o pueden ser almacenados. Las VLDL se sintetizan en el hígado y sirven principalmente para el transporte de triglicéridos desde el hígado a los tejidos periféricos; sin embargo, son también precursoras de las LDL, convertidas por la lipoproteinlipasa. Las LDL transportan colesterol del hígado a los tejidos extrahepáticos, altas concentraciones se han asociado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte.<sup>14, 15</sup>

La hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en el síndrome nefrótico puede deberse a 3 causas: 1.- Aumento de la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas; 2.- Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa hepática que conduce a la conversión de la LDL a Lipoproteínas de alta densidad (HDL); 3.- Disminución de la actividad del receptor de LDL y el aumento de la pérdida urinaria de HDL causando metabolismo alterado de las lipoproteínas. Tanto en el Hígado como el intestino, la síntesis de colesterol depende de la actividad de la enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) para la producción de Acetil coenzima A en ácido mevalónico precursor del colesterol. La sobreproducción de lipoproteínas hepáticas también desempeña un papel en esta conversión. Hay estudios que sugieren que el aumento de producción de las lipoproteínas pueda deberse a la hipoalbuminemia que se comporta como una señal para aumentar la síntesis.<sup>14, 16, 17</sup>

El mecanismo para ello aún o está establecido, sin embargo, se cree que las concentraciones plasmáticas de colesterol son independientes de la síntesis de albúmina, pero dependerá de la depuración renal de esta proteína. Dado a que el aumento de

estas concentraciones plasmáticas dependen no solo de la producción, sino también de la excreción, se ha hipotetizado por varios investigadores que existe una reducción en la excreción, debido al gran tamaño de la molécula de lipoproteínas, lo que lleva a un aumento de la concentración plasmática de estas.<sup>14, 18, 19</sup>

La disminución de la actividad del receptor de LDL y una pérdida urinaria de HDL, se ha sugerido como una causa de defectos del metabolismo de las lipoproteínas que conducen a un aumento de las concentraciones séricas. Estas alteraciones son un punto de partida de un mecanismo de automantenimiento que pudiera acelerar la progresión de la insuficiencia renal crónica.<sup>14, 15</sup>

La pérdida urinaria de proteínas, incluyendo lipoproteínas o algunos otras sustancias liporeguladoras, podrían desencadenar la síntesis hepática de lípidos. La hipertrigliceridemia no siempre persiste en el síndrome nefrótico, algunas veces es transitoria y se puede correlacionar con la actividad de la enfermedad; en otras ocasiones, persiste indefinidamente, incluso si el paciente entra en remisión los niveles elevados de lípidos pueden persistir.<sup>1, 14, 15</sup>

La hipótesis hasta ahora no aprobadas de las complicaciones que conlleva la hiperlipidemia son 2, la primera: es que ha sido implicada en la enfermedad cardiovascular y ahora se piensa que juega un rol importante por su asociación a la aterosclerosis y la segunda: existe una gran posibilidad de que los lípidos se podrían depositar en los glomérulos y finalmente incrementar la proteinuria y la progresión de la lesión renal.<sup>14, 15</sup>

### **HIPERLIPIDEMIA EN EL SINDROME NEFROTICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La arterioesclerosis en la población general es asociada con incremento del colesterol total y LDL así como con una disminución de la concentración de HDL. Las altas concentraciones de HDL son asociadas a cardioprotección. En el síndrome nefrótico la enfermedad cardiovascular se cree sea el resultado de la hiperlipidemia. Estos pacientes sin embargo, tienen hipertensión, hipercoagulabilidad y otros factores de riesgo que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad cardiovascular.<sup>14,</sup>

El proceso aterosclerótico comienza en la infancia con una estrecha relación del incremento de los niveles de colesterol, como se reporta en un estudio de autopsias en 66 individuos entre 6-30 años de edad que previamente habían tenido hipercolesterolemia y/o hipertensión arterial. En los niños una de las causas mas frecuentes de hiperlipidemia secundaria, esta asociada a síndrome nefrótico o proteinuria persistente.<sup>15, 20, 21</sup>

### **HIPERLIPIDEMIA Y LESION RENAL**

En el síndrome nefrótico el incremento del colesterol sérico, podría dar lugar a glomeruloesclerosis focal a través de varias vías: 1: metabolismo de la prostaglandinas alterada (aumento de tromboxanos y disminución de las prostaciclina) podría alterar la viscosidad de la sangre, que a su vez produce alteración hemodinámica glomerular con



aumento de la activación plaquetaria lo que conduce a lesión glomerular; 2: un aumento en la producción de ácidos grasos, que disminuirá la fluidez de la membrana, causando daño endotelial, con liberación de factores de crecimiento derivados de plaquetas que conduce a la proliferación mesangial y expansión de la matriz; 3: el incremento de la peroxidación de las lipoproteínas, provoca liberación de radicales libres, citosinas y factores de crecimiento que podrían resultar en una lesión glomerular. Se necesitan más estudios para definir las funciones de los agentes aterogénicos en la causa de daño glomerular.<sup>14, 15</sup>

### **EL TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO**

En general los efectos adversos pueden ser alterados cuando se corrige la hiperlipidemia, ya sea por la dieta, medicamentos para reducir los lípidos o ambos. En modelos animales de experimentación se ha demostrado que la dieta y los fármacos pueden retrasar la aparición de glomeruloesclerosis. En pacientes con enfermedad coronaria, la corrección de la hiperlipidemia puede ofrecer menor incidencia de recidiva y gravedad de las enfermedades ateroscleróticas.<sup>1, 14, 15, 22</sup>

#### **Terapia nutricional**

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a las necesidades nutricionales totales y se corregirán según sea necesario. Se deberá capacitar a los pacientes para que cumpla con los requerimientos. En circunstancias óptimas, la terapia con dieta es el método más fisiológico y es necesario, aún y cuando los fármacos hipolipemiantes se vayan a agregar. En los casos de síndrome nefrótico con hipercolesterolemia grave, la dieta por sí sola, no puede ser eficaz.<sup>1, 14, 15, 22</sup> Existen pocos estudios que utilizan solamente la dieta, que han puesto a prueba el efecto sobre la hiperlipidemia en el síndrome nefrótico.<sup>23</sup>

Las dietas extremadamente bajas en grasas, pueden acentuar la hipertrigliceridemia al tiempo que reduce el colesterol sérico. Por lo tanto se recomienda el consumo de grasa menos del 30% de las calorías totales, con una disminución de los ácidos grasos saturados menos del 7% y con el colesterol de la dieta de menos de 200mg/día. Los ácidos grasos de omega 3 y de pescados de agua fría, disminuyen los lípidos del suero.<sup>1, 14, 15, 22, 23</sup>

#### **Tratamiento farmacológico**

Mientras que los nefrólogos tratan la hiperlipidemia del síndrome nefrótico farmacológicamente, existen pocas evidencias para probar sistemáticamente la eficacia del mismo. En pacientes pediátricos es muy poca la literatura que habla de el uso de fármacos hipolipemiantes y son pocos los estudios realizados al momento a diferencia de lo existente en pacientes adultos quienes utilizan estos fármacos en forma estandarizada.<sup>1, 14, 15, 20, 22, 23, 24</sup> El tratamiento utilizado puede ser: resinas de intercambio iónico, probucol, fibratos, inhibidores de la HMG CoA reductasa y el ácido nicotínico. Todos actuando por mecanismos diferentes.<sup>14, 15, 22, 23, 24</sup>

### **Resinas de intercambio iónico**

Colestiramina y colestipol son resinas no absorbibles con grupos amino cuaternarios que se unen a los ácidos biliares. Los secuestradores de ácidos biliares en el intestino interfieren con la circulación enterohepática, que mejora la conversión del colesterol en ácidos biliares, reduce el contenido de colesterol hepático y estimula la síntesis de receptores de LDL con una disminución en plasma del colesterol LDL.<sup>14, 15</sup>

La experiencia clínica con las resinas de intercambio iónico es amplia, habiendo mostrado beneficios clínicos en términos de reducción de morbilidad cardiovascular y de capacidad de inducir regresión de las lesiones ateromatosas.<sup>25, 26</sup>

### **Probucol**

Es un antioxidante que inhibe la oxidación de LDL y promueve así el aclaramiento de LDL de la circulación. A pesar de que causa una moderada reducción del colesterol LDL, también reduce la concentración de HDL. Una teoría reciente de la aterogénesis se relaciona a la LDL oxidada en la absorción del colesterol LDL en las células de la pared arterial. El probuocol puede proteger contra la aterosclerosis inhibiendo la oxidación de la LDL. En pacientes con síndrome nefrótico e hipercolesterolemia se han utilizado con eficacia y sin efectos secundarios graves. Sin embargo, su uso en niños aún no se ha estudiado y debido a su pobre respuesta no son considerados de primera línea.<sup>14, 15, 27</sup>

### **Fibratos**

Son fármacos derivados del ácido cloro-fenoxi-isobutírico, tienen su acción principal acelerando el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y al activar la lipoproteinlipasa, enzima clave en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad, traducándose en un marcado descenso de la concentración de triglicéridos y un aumento en la concentración del colesterol HDL. Los fibratos tienen muchos efectos adversos secundarios, tales como cálculos biliares, miopatía y malestar gastrointestinal.<sup>14, 15, 28</sup>

### **Acido nicotínico**

También denominada niacina y vitamina B3, es un importante precursor de un grupo de coenzimas que participan en la glucólisis, el metabolismo mitocondrial y otras vías metabólicas importantes relacionadas con el metabolismo lipídico. Es un agente hipolipemiante eficaz, por su efecto global sobre el perfil lipídico, al descender LDL y triglicéridos y ser el fármaco que más eleva el HDL y el único que modifica la concentración de lipoproteínas. Ha demostrado ser más efectivo en la prevención de la enfermedad cardiovascular cuando se combina con otros fármacos, tales como las resinas, fibratos o estatinas. Su uso se ha limitado por su principal efecto secundario que es la aparición de sofocos en forma de enrojecimiento de la piel, acompañado de sensación de calor y prurito en cara, tórax y cuello.<sup>29</sup>

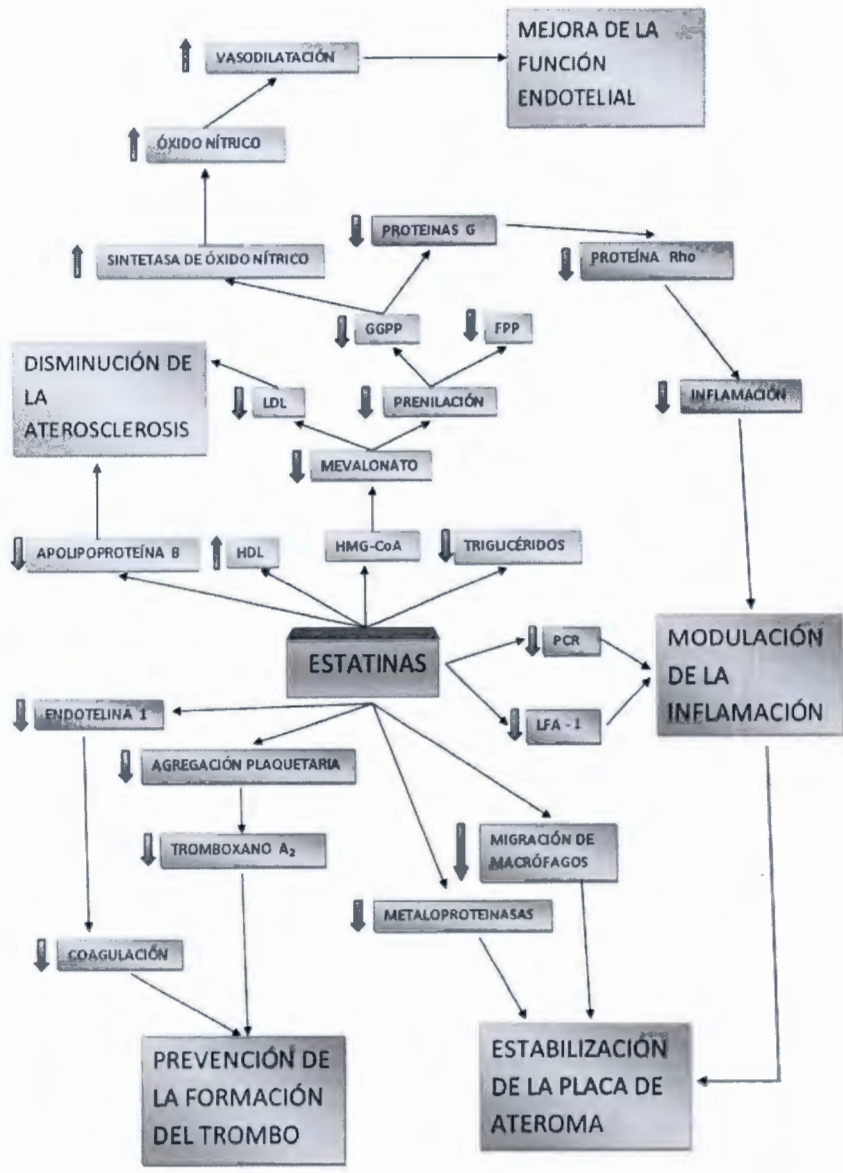
## Ezetimiba

Es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, tanto del que procede de la vía biliar como del que proviene de la ingesta alimenticia; no afecta a la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares y vitaminas liposolubles. Actúa en la superficie del enterocito, donde inhibe un transportador específico de colesterol. Es la opción perfecta de los pacientes que no toleran las estatinas y unido a estas produce mayor eficacia. Su presentación galénica en forma de polvo hace necesaria su disolución en agua o zumos, siendo su consistencia desagradable para el paciente, lo que dificulta el cumplimiento del tratamiento.<sup>30</sup>

## Estatinas

### Historia de las estatinas

La mevastatina fue la primera estatina aislada de hongos, pero su eficacia para inhibir la HMG-CoA reductasa estaba limitada por su toxicidad y fue pronto retirada del mercado. Posteriormente, en 1978, Hoffman y col. aislaron la lovastatina, que fue autorizada por la FDA para su venta al público en 1987. Mevastatina y lovastatina se obtuvieron de los hongos *Penicillium citrinum* y *Aspergillus terreus* respectivamente. Después aparecieron la pravastatina, un metabolito fúngico aislado de cultivos de *Nocardia autotrophica*, y la fluvastatina, que fue la primera estatina totalmente sintética. Más tarde se sintetizaron la simvastatina, a partir de un producto de la fermentación del *Aspergillus terreus* y todas las demás, manteniéndose la investigación en esta línea en el momento actual.<sup>31</sup>



Las estatinas son ya bien conocidas por su eficacia en la prevención primaria cardiovascular, que no se puede explicar solo a través de su efecto hipolipemiante. En las enfermedades renales se ha demostrado que el tratamiento con estatinas ha demostrado que previene que la depuración de creatinina disminuya así como frenar la pérdida de la función renal, especialmente en el caso de la proteinuria y este efecto favorable puede depender solo parcialmente de la disminución de la hiperlipidemia.<sup>32, 33</sup>

Las estatinas pueden, por consiguiente, proporcionar protección de los tejidos a través de mecanismos independientes de los lípidos, que pueden ser provocados por otros mediadores, como los bloqueadores del receptor de angiotensina. Las posibles maneras de protección de las estatinas además del efecto hipocolesterolémico son: apoptosis celular, producción de citoquinas inflamatorias y regulación de la transducción de señales.<sup>34</sup>

Las estatinas también juegan papel en la regulación de la respuesta inflamatoria e inmune, proceso de coagulación, hueso descalcificado, la neovascularización, el tono vascular y la presión arterial. Detienen el ciclo celular en fase G1, reducen así la síntesis de DNA, inhibiendo así la progresión a la fase S.<sup>32, 35</sup> Las estatinas pueden interferir con la transducción de señales intracelulares de inflamación-activación y este mecanismo puede ser la base del efecto antiproteinúrico en pacientes con nefropatía por IgA en pacientes que tienen niveles normales de colesterol en plasma, lo que sugiere que las estatinas juegan un papel renal directo.<sup>35, 36</sup> Inhiben la progresión del daño renal por inhibición de la infiltración de monocitos, proliferación de células mesangiales y fibrosis intersticial.<sup>34, 35, 36</sup>

Un estado de hiperlipidemia aumenta el riesgo relativo para infarto y muerte coronaria. Las evidencias experimentales y clínicas demuestran que podría causar la hiperlipidemia daño renal, incluso en riñones sanos.<sup>36, 37, 38</sup>

Las estatinas, tienen un buen perfil de seguridad, habiéndose descrito pocos efectos secundarios, entre los que destacan los trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefaleas, insomnio, elevación de las transaminasas, elevación de la creatinincinasa y dolores musculares. Todos estos efectos son dosis dependientes y se revierten al suspender el fármaco.<sup>39, 40</sup>

El cuadro de rabdomiólisis es muy raro, se observa al elevarse la creatinincinasa hasta más de 10 veces el valor máximo. En el caso de que el paciente presente una intolerancia a una estatina, se justifica utilizar otra molécula del mismo grupo terapéutico antes de descartar su empleo.<sup>40</sup>

## JUSTIFICACION

La persistencia de la proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides se acompaña de una progresión de la lesión glomerular por hiperfiltración, que pueden progresar a una insuficiencia renal terminal, hasta en un 50%. En vista de que se ha reportado que la hiperlipidemia es un factor de riesgo cardiovascular y que al corregirla, el riesgo disminuye, queremos ver si el uso de las estatinas para la hiperlipidemia, pudieran también controlar o mejorar la hiperfiltración causada por la proteinuria.

En el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría se ha visto buena respuesta en forma eventual, sin embargo, no se ha realizado la recolección de la información de manera sistemática y en vista que hay reportes en la literatura donde el uso de estatinas en adultos al corregir la hiperlipidemia se reduce la proteinuria, por lo tanto, nos parece interesante ver si se pueden producir resultados similares en niños.

Si obtenemos datos que apoyan la mejoría de la respuesta del tratamiento con esteroides al adicionar estatinas, podremos introducir una buena alternativa terapéutica para estos pacientes, en quienes actualmente no se cuenta con un tratamiento eficaz. Evitando que se desarrollen complicaciones graves como la insuficiencia renal irreversible y lograr el control de las complicaciones cardiovasculares.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Describir la evolución de los pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente a esteroides sometidos al tratamiento con estatinas.

### Objetivos específicos

1. Analizar la evolución del edema antes y tres meses posterior al tratamiento con estatinas.
2. Analizar la evolución de la proteinuria, albúmina, colesterol y triglicéridos séricos antes y tres meses posterior al tratamiento con estatinas.

## Objetivos secundarios

1. Describir en qué tipo de patrón histológico de síndrome nefrótico resistente a esteroides se obtiene el mayor beneficio al adicionar las estatinas en su tratamiento de base.
2. Describir si hay un tiempo mínimo en el cual se empieza a observar la respuesta terapéutica con la adición de estatinas.

## HIPOTESIS

1. El edema disminuirá o desaparecerá después del tratamiento con estatinas.
2. La proteinuria, el colesterol total y los triglicéridos séricos disminuirán después del tratamiento con estatinas y la albúmina aumenta su valor después de tres meses de tratamiento con estatinas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Clasificación de la investigación

**Estudio de un cohorte (observacional, prospectivo, longitudinal y analítico).**

### Población objetivo

Pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides de la edad pediátrica.

### Población elegible

Pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides de cualquier etiología en edad pediátrica atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría del período comprendido entre Septiembre 2012 a Enero 2013.

### Criterios de inclusión

1. Niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides con cualquier etiología de base que ingresan al servicio de nefrología, del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Niños con edades ente 1 y 18 años.
3. Cualquier sexo.

4. Niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides que no presentan respuesta a su tratamiento (medicamentos citotóxicos, inhibidores de calcineurinas o pulsos de esteroides).
5. Niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides que tengan nivel de creatinina menor de 2mg/dl.
6. Conocimiento y aceptación por parte de los pacientes, sus padres o sus representantes legales. por medio de la firma de la carta de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con historia de reacción adversa a estatinas.
2. Pacientes embarazadas.
3. Pacientes con niveles elevados de aspartato-amino transferasa (AST), alanina-amino transferasa (ALT) o creatinincinasa (CK).

#### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes sin adherencia al tratamiento indicado (que se administre por mínimo tres meses continuos)
2. Pacientes que presenten reacción adversa atribuible a las estatinas.
3. Pacientes que desarrollen cualquier tipo de miopatía.
4. Pacientes con elevación hasta el doble de los valores considerados normales altos para AST o ALT o CK.
5. Pacientes que no cuenten con asistencia a los controles o seguimiento durante el curso del estudio por 3 meses consecutivos.
6. Retiro del consentimiento para el estudio por parte del paciente, sus padres o representantes legales.
7. Pacientes que abandonen el protocolo.

#### **Muestreo y tamaño de la muestra**

El estudio se basará en una muestra no probabilística a la que se incluirán a todos los pacientes elegibles que ingresen a la consulta externa o ala hospitalización del servicio de nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, debido al numero reducido de los pacientes que tienen estas características. Consideramos que durante el periodo de la realización del trabajo obtendremos alrededor de 12 pacientes.

#### **Ubicación del estudio**



El estudio será realizado en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, de la ciudad de México D.F., entre los meses de Septiembre 2012 a Febrero 2013.

## **Variables**

Entre las variables a analizar en el presente estudio se incluyen las siguientes: (ver anexo 2 Lista de variables):

1. Variables demográficas: *edad, sexo.*
2. Variables del padecimiento de base y de la historia clínica: *diagnóstico de base; tratamiento; motivo de hospitalización o valoración; datos de la exploración física (edema, peso, presencia de espuma en la orina, etc.); parámetros bioquímicos (proteinuria, colesterol, triglicéridos, albumina, etc.)*
3. Variables de tratamiento: *esteroides + Citotóxico + estatina, dosis de estatina*
4. Variables de respuesta al tratamiento: *datos de la exploración física; parámetros bioquímicos*
5. Variables de diagnóstico Histopatológico: *Cambios mínimos, Glomerulonefritis Membranoproliferativa, Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, Glomerulonefritis membranosa, Hiperplasia mesangial difusa, etc.*

## **Procedimiento del estudio**

Para el desarrollo del presente estudio se seguirán los pasos enumerados a continuación: (Ver anexo 1. Figuras 1, 2 y 3)

1. A los pacientes entre 1 y 18 años de edad, con diagnóstico de síndrome nefrótico resistente a esteroides, que acudan al Servicio de Nefrología pediátrica (hospitalización y consulta externa) del Instituto Nacional de Pediatría, entre los meses de Septiembre 2012 a Enero del 2013, se les aplicarán los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para ingresar al presente estudio por parte del tesista.
2. Una vez ingrese el paciente al estudio, se procede a realizar la historia clínica y examen físico detallado, con la medición y registro de las variables clínicas enumeradas en el formato de recolección de datos del estudio.
3. Se procederá a tomar una muestra de 4 ml de sangre venosa que se colocan en un tubo seco y se realiza el traslado al laboratorio clínico, a fin de realizar la determinación cuantitativa de los niveles de Colesterol total, triglicéridos, LDL, VLDL, HDL, AST, ALT, CK, creatinina sérica, albúmina, proteínas totales, así como una muestra de orina para la determinación de examen general de orina (EGO), y la colecta de orina de 24 hora para valorar la proteinuria y creatinina urinaria.

4. Posteriormente se iniciará el tratamiento con estatinas ( Simvastatina y en caso de que no se cuente con esta se usará Pravastatina) a dosis de 5mg para niños menores de 30kg y 10mg a mayores de 30kg.
5. El tratamiento se administrará por un mes y posteriormente se valorara el incremento de hasta 10mg para menores de 30 kg y hasta 20mg a mayores de 30kg, según la respuesta encontrada.
  - Si la proteinuria en EGO, en orina de 24 horas, o la relación proteínas/creatinina urinaria disminuye se continuará la misma dosis de estatina hasta el siguiente control.
  - Si la proteinuria en EGO, en orina de 24 horas, o la relación proteínas/creatinina urinaria aumenta se ajustará la dosis y se dará la dosis máxima establecida para el peso del paciente.
  - Si los valores de creatinina, AST y ALT aumentan: mas de 2 veces el valor normal alto, se excluirán del estudio.
  - Sin los valores de creatinina, ALT y AST no presentan cambios, se continuará el tratamiento establecido en base a los resultados de proteinuria y perfil lipídico, es decir puede ser necesario reajustar la dosis de la estatina.
  - Si valores de la HDL, albúmina y proteínas totales aumentan: se continúa con el tratamiento establecido.
  - Si los valores de HDL, albumina y proteínas totales no presentan cambio: se ajustará la dosis dándose la dosis máxima establecida para el peso del paciente.
  - Si el valor de la CK es normal: se continúa con el tratamiento establecido.
  - Si el valor de CK incrementa: se suspende la estatina y se excluirá del estudio.
  - Si el resultado del LDL, VLDL, colesterol total y triglicéridos se mantienen igual o incrementan los valores: se ajustará la dosis dándose la dosis máxima establecida para el peso del paciente.
  - Si el resultado de LDL, VLDL; Colesterol total y triglicéridos disminuyen: se continuara tratamiento establecido.
6. Se realiza un control posterior al paciente, al segundo mes de inicio de tratamiento, a fin de evaluar nuevamente la respuesta al tratamiento, tanto en los parámetros clínicos como bioquímicos para posteriormente ajustar la dosis según sea el caso.
  - Si la proteinuria en EGO, en orina de 24 horas, o la relación proteínas/creatinina urinaria disminuye: se continuará la misma dosis de estatina hasta el siguiente control.
  - Si la proteinuria en EGO, en orina de 24 horas, o la relación proteínas/creatinina urinaria aumenta: se continuará misma dosis de estatina hasta ver resultados del siguiente control.
  - Si los valores de creatinina, AST y ALT aumentan: mas de 2 veces el valor normal alto, se suspende el tratamiento y se excluirán del estudio.
  - Sin los valores de creatinina, ALT y AST no presentan cambios, se continuará el tratamiento establecido.
  - Si valores de la HDL, albúmina y proteínas totales aumentan: se continúa con el tratamiento establecido.

- Si los valores de HDL, albumina y proteínas totales no presentan cambio: se continuará el tratamiento establecido hasta ver resultados de siguientes controles.
  - Si el valor de la CK es normal: se continúa con el tratamiento establecido.
  - Si el valor de CK incrementa: se suspende la estatina y excluirá del estudio.
  - Si el resultado del LDL, VLDL, colesterol total y triglicéridos se mantienen igual o incrementan los valores: se continuará el tratamiento establecido y se valoraran siguientes controles.
  - Si el resultado de LDL, VLDL; Colesterol total y triglicéridos disminuyen: se continuara tratamiento establecido.
7. Se darán citas mensuales y en cada cita se determinarán los mismos parámetros bioquímicos así como la descripción precisa de los hallazgos clínicos de nuestros pacientes, para poder evaluar la evolución a su tratamiento y determinar el momento en el que se observe una respuesta favorable al mismo.
  8. Esto se llevará acabo por tres meses y en este momento según la respuesta observada, se valorará la decisión de continuar o suspender dicho tratamiento.
  9. Es necesario que tengan la adherencia al tratamiento por mínimo tres meses consecutivos así como su asistencia mensual de las citas de seguimiento, también por 3 meses.

## DEFICINIÓN DE CONCEPTOS

Síndrome nefrótico: presencia de edema, proteinuria  $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$  (o U P/Cr $>2$ ), hipoalbuminemia  $<2.5\text{g}/\text{dl}$  e hiperlipidemia.

Remisión completa: proteinuria  $<4\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$  (o U P/Cr  $<0.2$  o cinta reactiva (-) o trazas durante tres días consecutivos).

Remisión parcial: proteinuria  $>4$  y  $<40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$  (o U P/Cr  $>0.2$  y  $<2$ ), reducción del edema y albúmina  $>3\text{g}/\text{dl}$ .

Síndrome nefrótico sensible a esteroides: remisión completa a las 8 semanas de tratamiento con esteroides.

Síndrome nefrótico resistente a esteroides: falta de remisión completa del SN después de 8 semanas de tratamiento con esteroides.

Recaídas frecuentes: presencia de 2 o mas recaídas en los primeros 6 meses del episodio inicial ó 4 o mas recaídas en un período de 12 meses.

Síndrome nefrótico corticodependiente:  $> 2$  recaídas durante la terapia con esteroides o dentro de los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con esteroides.

## Análisis estadístico

Los resúmenes de las variables cuantitativas serán reportados por combinar la media y desviación estándar, o la mediana con el rango intercuartil, según la forma de distribución observada. Con las variables cualitativas se reportarán la frecuencia absoluta y relativa. Para establecer la comparación de las mediciones bioquímicas de antes y después, utilizaremos la prueba de *t* de student pareado para las variables que presentan la distribución compatible con la normalidad, y Wilcoxon pareado para las que presentan la discrepancia importante. Para la prueba de bondad de ajuste a la distribución normal se empleará la prueba de *W* de Shapiro-Wilk. Para establecer la comparación de antes y después de las variables categóricas se utilizará la prueba de McNemar. Para determinar si un paciente individual presenta la mejora se calculará el intervalo de confianza individual para el nivel de 95%. El valor de *P* se considera significativo al ser menor de 0.05. Los análisis estadísticos se realizarán por el uso del paquete estadístico JMP10 de SAS Institute, Inc. (Cary, NC, USA).

### **Hoja de recolección de la información**

Se realizó un instrumento para la recolección de las variables descritas en el apartado anterior, consignando a su vez los datos de identificación para cada paciente (Ver anexo 3: Formatos de recolección de datos)

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio actual es de tipo cohorte (observacional, prospectivo, longitudinal y descriptivo) en pacientes en edad pediátrica por lo cual se realizan las siguientes observaciones en consideración a Los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

1. La finalidad del presente estudio es ver la respuesta del tratamiento de síndrome nefrótico resistente a esteroides agregando al tratamiento ya establecido (esteroides +citotóxico) una estatina en niños.
2. Se busca utilizar los resultados del estudio como parte de una herramienta que permita a todos los profesionales de pediatría y nefrología pediátrica instaurar como parte del tratamiento de forma inicial en esta entidad.
3. La entidad objeto del estudio, síndrome nefrótico resistente a esteroides en niños, tiene un alto impacto produciendo múltiples morbilidades y comprometiendo en forma negativa el futuro cardiovascular y renal del paciente, por lo que se hace necesario la búsqueda de estrategias que permitan intervenir de manera oportuna y adecuada sobre esta entidad.
4. Proponemos el presente estudio como un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y analítico, en lugar de un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, debido a que los datos aportados previamente por otros estudios sugieren fuertemente un efecto benéfico en este tipo de pacientes, además de que las estatinas ofrecen la ventaja de una menor inmunosupresión y así como menor riesgo de infecciones comparado con otros tratamientos de síndrome nefrótico

resistente a esteroides.<sup>14, 16, 20, 24, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44</sup> Por los argumentos previos consideramos que no es ético asignar el tratamiento aleatoriamente.

5. El estudio cuenta con la participación de personal médico, entrenado y capacitado en la atención pediátrica, del área de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.
6. Para la participación en el estudio es necesario la realización del consentimiento informado elaborado por escrito, por medio del cual se solicita expresa voluntad de participación en el estudio por parte de los padres o representantes legales de los menores de 18 años y adicionalmente por parte del paciente en mayores de 12 años. Por medio de este consentimiento escrito se informa a los padres o representantes legales de la finalidad del estudio y de las intervenciones y controles que se realizarán y del carácter confidencial del mismo; igualmente se solicita autorización para uso de la información con fines académicos y de investigación médica y posterior publicación de resultados en la comunidad científica. (Ver anexos 4 y 5).
7. Toda la información recolectada en el estudio tendrá carácter confidencial.
8. Los medicamentos utilizados en el presente estudio son todos aprobados para uso humano y cuentan con estudios que avalan su uso en pacientes de edad pediátrica (menores de 18 años de edad) y con indicación expresa para el tratamiento de la hiperlipidemia y reducción del riesgo cardiovascular, según la Lista de Exclusividad Pediátrica Garantizada de la FDA actualizada en enero de 2012 ("Drugs to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act").<sup>45</sup>

## **CRONOGRAMA**

El desarrollo del presente estudio se realizara en 4 fases que se describen a continuación (Ver anexo 6):

1. Diseño del Estudio: Elaboración del protocolo y aprobación
2. Recolección de datos.
3. Análisis de datos e interpretación de la Información.
4. Publicación de análisis, interpretación y resultados.

## **PRESUPUESTO**

Se describe de manera detallada el rubro presupuestal en el anexo número 7.

## **FACTIBILIDAD**

Se considera que el estudio es factible desde el punto de vista de materiales y recursos humanos, teniendo en cuenta con que se encuentra disponible en el Instituto Nacional de

Pediatría las pruebas de CK, AST, ALT, Cr, EGO, Albúmina, Colesterol total, Triglicéridos, VLDL, LDL, HDL, proteínas totales a través de un equipo automatizado, UniCel® Dx C 800 (Synchron® Clinical System), determinación de proteinuria de 24 horas analizados con SYNCHRON Clinical System LX® 20 y el departamento de nefrología cuenta con especialistas quienes serán los encargados de orientar el diagnóstico, tratamiento y control de los pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides.

De acuerdo con la experiencia del Servicio de Nefrología del INP, se espera atender mensualmente entre 4 y 6 pacientes pediátricos con síndrome nefrótico resistente a esteroides y éste cálculo aproximado nos permite considerar que es factible realizar el presente estudio.

Finalmente no se considera ético la realización de un estudio tipo ensayo clínico con asignación aleatoria, teniendo en cuenta que la evidencia actual con la que se cuenta sugiere que la disminución de la hiperlipidemia favorece la evolución y disminuye los riesgos cardiovasculares, por lo anterior se considera que es factible desde el punto de vista ético la realización de un estudio observacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avner D.E., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., *Pediatric Nephrology* 2009. Sixth Edition. Springer, pp 667-702.
2. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98(4):561-564.
3. Peña A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Mesenguer C. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1875-1880.
4. Antignac C. Molecular basis of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nefrología* 2005; 25:25-28.
5. Niaudet P and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-986.
6. Frassinetti Castelo Branco Camurca Fernandez P. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome with cyclosporine: study of 17 cases and a literature review. *J Nephrol* 2005; 18:711-720.
7. Latta K, Von SC, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:271-282.
8. Mendizabal S, Zamora I. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:914-919.
9. Loeffler K, Gowrshankar M, Yju V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2004; 19(3):281-287.
10. Suri M, Train K, Sharma A. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *International Urology and Nephrology* 2008; 40(3):807-810.
11. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database syst Rev*: CD003594, 2006.
12. Gulati A, Bagga A, Mehta KP. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2009; 46(1):35-47.
13. Durkan AM, Hodson EM. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trails. *Kidney Int* 2001; 59:1919-1927.
14. Alaa M, Salcedo J, Chan J. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:559-566.
15. Kaysen GA. Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int*1991; 39 [suppl 31]:S8-S15.
16. Marsh J, Drabkin D. Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: key role of hepatic protein synthesis in hyperlipidemia. *Metabolism* 1960; 9:946-955.
17. Marsh J, Drabkin D. Metabolic channeling in experimental nephrosis. V. Lipid metabolism in the early stages of the disease. *J. Biol. Chem* 1958; 230:1083-1091.
18. Kaysen G, R W Davies. Reduction in proteinuria attenuates hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 1990; 1(suppl 2):S75-S79
19. Kaysen G, Gambertoglio J, Felts J. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 1987; 31:1368-1376.
20. Garcia-de-la-Puente S, Arredondo-García J. Efficacy of Simvastatin in children with hyperlipidemia secondary to kidney disorders. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(6):1205-1210.

21. Tracy RE, Newman WP, Wattigney WA. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 1995; 116:163-179.
22. Querfeld U, Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated? *Pediatric Nephrology* 1999; 13:77-84
23. D'Amico G, Gentile MG. Pharmacological and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. *Kidney Int* 1991; 39:S65-S69.
24. Buemi M, Nostro L, Crasci E. Statins in Nephrotic Syndrome: A New Weapon Against Tissue Injury 2005; 25(6):587-609
25. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341:498-511.
26. Packard CJ, Shepherd J. The hepatobiliary axis and lipoprotein metabolism: effects of bile acid sequestrants and ileal bypass surgery. *J Lipid Res* 1982; 23:1081-98.
27. Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are with probucol: a new life for an old drug? *Atherosclerosis* 2009; 207(1):16-23.
28. Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation* 2006; 113:1553-1555.
29. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target. A Systematic Review. *JAMA*. 2007; 298:786-798.
30. Peto R, Emberson J, Landray M. Analysis of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1357:1366.
31. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research* 1992; 33(11):1569-1582
32. Duplaga BA. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1224-1227.
33. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburb FA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1803-1810.
34. Massy ZA, Luois TA, Kasike BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int*. 1995; 48:188-198.
35. Prescott W, Streetman D, Streetman D. Pediatrics: The Potential Role of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Pediatric Nephrotic Syndrome. *The Annals of pharmacotherapy* 2004; 38:2105-2114
36. Coleman JE, Watson AR. Hyperlipidemia diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:171-174.
37. Rodenburg J, Vissers MN. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116:664-668.
38. Sanjad SA, Al-Abbad A. Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *J. Pediatr* 1997; 130:470-474.
39. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolemia A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized, double blind trails. *BMC Fam Pract* 2003; 4:18.
40. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97:52C-60C.
41. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM. Clinical outcomes in statin treatment trails: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:1793-1802.
42. Martins M, Nogueira A, Reimao J. Long-term effect of lovastatin on lipoprotein profile in patients with primary nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology* 1994; 41(5):277-283.
43. Glueck C, Lichtenstein P, Tracy T. Safety and Efficacy of Treatment of Pediatric Cholesteryl Ester Storage Disease with Lovastatin. *Pediatric Research* 1992; 32(5):559-565.



44. Verschuren WM, Jacobs D. Serum Total Cholesterol and Long-term Coronary Heart Disease Mortality in Different Cultures. JAMA 1995; 275(2):131-136
45. FDA. Drugs to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Jan 2012. Consultado en la red el 18 de Marzo de 2012 en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM223058.pdf>

## ANEXOS

### ANEXO 1. FIGURAS

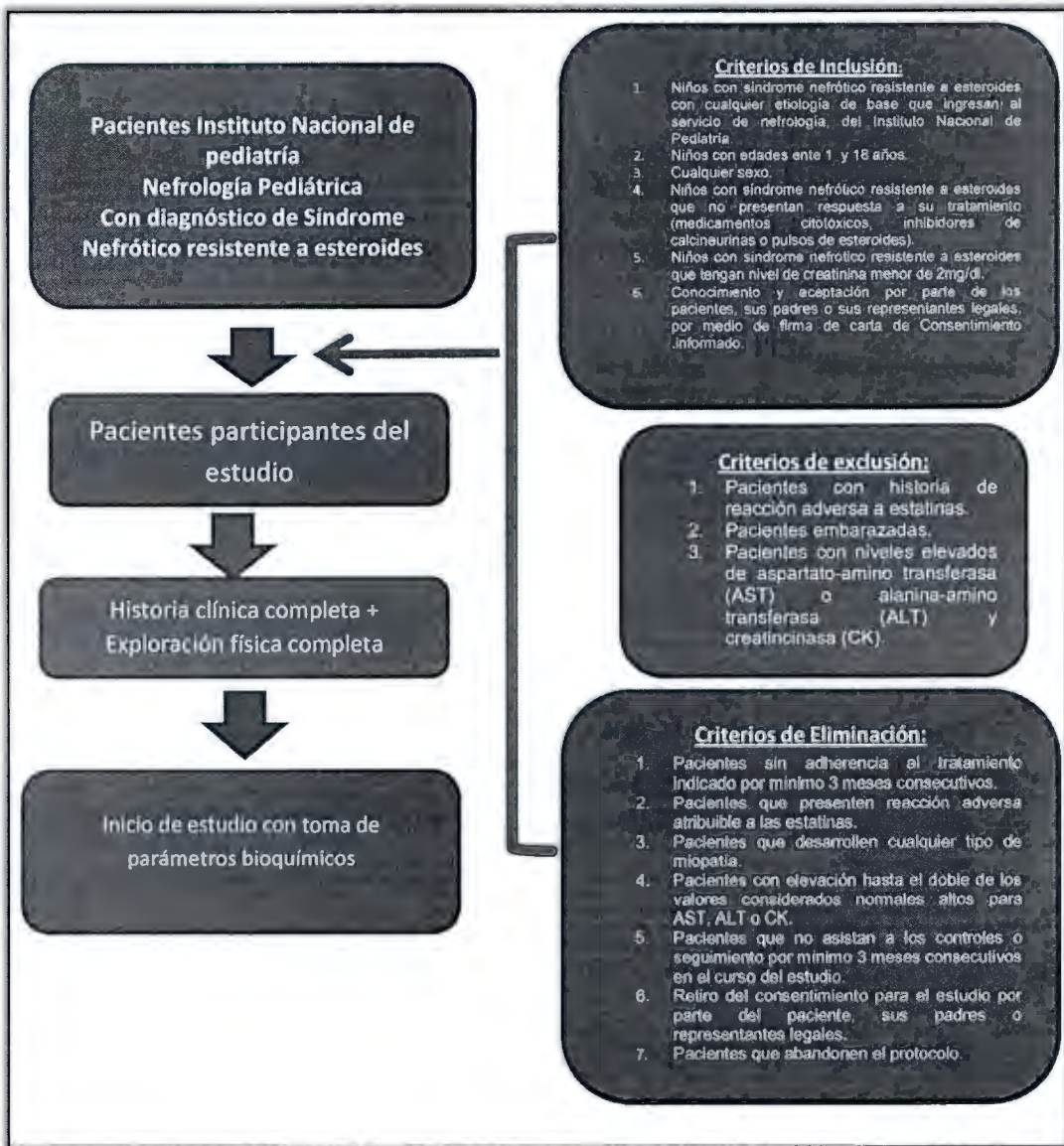


Figura 1. Procedimiento del estudio: inclusión de pacientes.

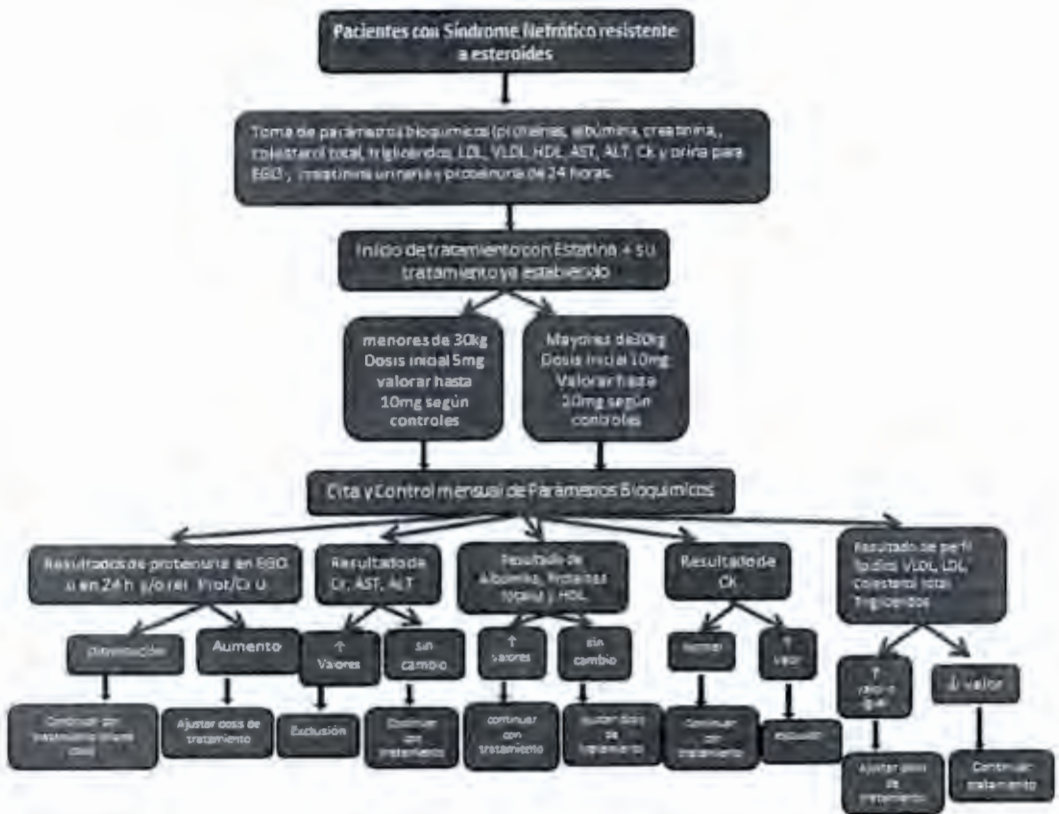


Figura 2. Procedimiento del estudio: Algoritmo de inicio de tratamiento con estatina y toma de primer control de parámetros bioquímicos.

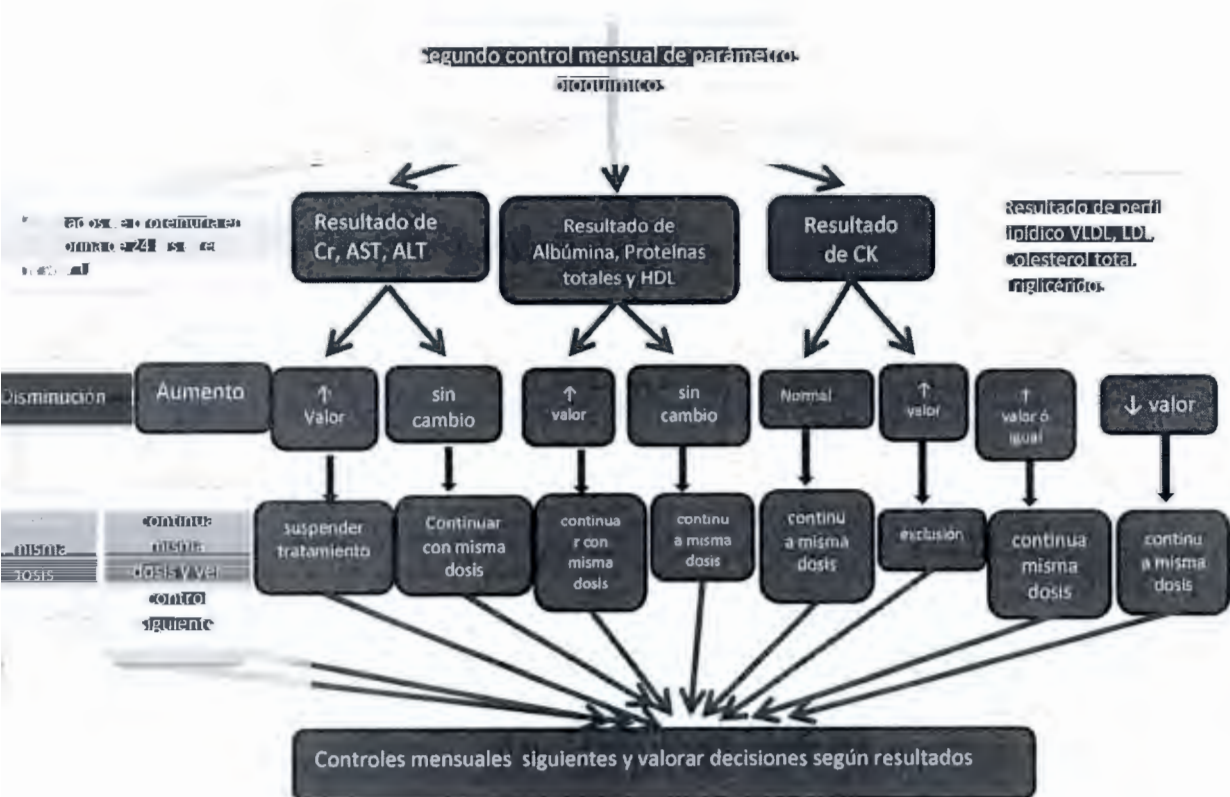


Figura 3. Procedimiento del estudio: Algoritmo de seguimiento del tratamiento basado en los resultados de los controles de laboratorio mensuales.

## ANEXO 2. Lista de Variables

Variable	Tipo de variable y clasificación	Unidad de medición o categorías	Definición operacional
Número de caso del estudio	Cualitativa Ordinal	Numeración del 1 en adelante	Se le asignara el número en orden consecutivo a cada uno de los casos ingresados al estudio iniciando por el número 1.
Número de expediente	Cualitativa Ordinal	Abierta	Se anotará en este rubro el número del expediente clínico del INP.
Teléfono	Cuantitativa Discreta	Abierta	Se obtendrá el numero telefónico del interrogatorio recabado en el formato de la historia clínica del paciente que se encuentra en el expediente.
Nombres	Cualitativa Nominal	Abierta	Este lo obtendremos de la historia clínica del paciente, el cuál fue previamente interrogado y corroborado con los documentos oficiales. (Acta de nacimiento).
Apellidos	Cualitativa Nominal	Abierta	Este lo obtendremos de la historia clínica del paciente, el cuál fue previamente interrogado y corroborado con los documentos oficiales. (Acta de nacimiento).
Edad	Cuantitativa Discreta	Años y meses	Se obtendrá del interrogatorio realizado en la historia clínica del expediente que se corrobora con documentación oficial. (Acta de nacimiento).
Fecha de nacimiento	Cualitativa Discreta	Día, mes, año	Este dato se recabara del formato de historia clínica del expediente que se corrobora con documentación oficial (acta de nacimiento).
Sexo	Cualitativa Nominal	Femenino / Masculino	Sexo biológico del paciente que aparece en la primera hoja del expediente clínico
Lugar de nacimiento	Cuantitativa Nominal	Estado y ciudad o población	Se recabará del interrogatorio de la historia clínica del expediente que se corrobora con documentación oficial (acta de nacimiento).
Lugar de	Cualitativa	Estado, Ciudad o poblado, Delegación,	Se obtiene de el interrogatorio en la historia clínica el cuál se corroborará

residencia	Nominal	Colonia, Calle y número	con documentación oficial (comprobante de domicilio)
Motivo de Consulta o internamiento	Cualitativa Nominal	1.Edema 2.Proceso infeccioso 3.Cita de control 4. Recaída 5. Otro	Información que se recabará del interrogatorio que se realizará a su llegada a el hospital el cuál se encuentra en el formato de hoja de evolución de la consulta externa, o en su caso en la hoja de historia clínica para un internamiento en el expediente clínico.
Tiempo de Padecimiento	Cualitativo Nominal	Días, meses o años	Información que encontraremos en la hoja de listado de problemas del expediente clínico.
Peso actual	Cuantitativa Continua	Kilogramos (Kg)	Se otorga al momento de acudir a la consulta/ u hospitalización y se encontrará reportado en el área de exploración física de la nota de evolución o internamiento del expediente clínico.
Peso previo	Cuantitativa Continua	Kilogramos (Kg)	Dato que se encontrará en el área de exploración física de la nota de evolución previa a su nueva cita del expediente clínico.
Talla	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)	Este se recabará del reporte realizado en la nota de evolución mas reciente del expediente clínico.
Edema	Cualitativa Nominal	1.si o 2.No	Este signo se realiza observando al paciente al momento de realizar la exploración física y se manifiesta en la nota de evolución del expediente.
Albúmina	Cuantitativa Continua	Gramos/decilitro (g/dl)	Cifra de albúmina en suero del paciente reportado en la hoja de resultados del estudio de laboratorio
Proteínas Totales	Cuantitativa Continua	Gramos/decilitro (g/dl)	Cifra de las proteínas totales en suero del paciente que se recaban del reporte de la hoja de resultados de laboratorio.
Proteinuria	Cuantitativa Continua	Gramos al día (g/d)	Cifra de proteínas excretadas en la orina de 24 horas que se reporta en la hoja de resultados de estudios de laboratorio.
Examen general de orina (EGO)	Cuantitativa Continua	Proteínas reportadas en mg/dl	Cifra de proteínas reportadas en el EGO que se obtiene de la hoja de resultado de laboratorio.

Creatinina Urinaria	Cuantitativa Continua	Miligramos /decilitro (mg/dl)	Cifra de creatinina urinaria reportada en la hoja de resultados de laboratorio.
Relación proteínas/ creatinina urinaria (prot/cr)	Cuantitativa Continua	Valor sin medida	Cifra que se obtiene de la relación de proteínas / creatinina urinarias reportadas en la hoja de resultados de laboratorio.
Hiperlipidemia	Cuantitativa Continua	Cifras de triglicéridos, colesterol total, LDL, VLDL, HDL	Valores de (LDL, VLDL, HDL, colesterol total y triglicéridos) séricos que se reportan en la hoja de resultados de estudios de laboratorio.
Historia de aumento de peso	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No	Se recabará el peso reportado en la nota de evolución y se comparará con el de la cita actual.
Valores de Aspartato-amino transferasa (ALT)	Cuantitativa Continua	Unidades por litro (U/l)	Valor de ALT sérico reportado en la hoja de resultados de estudios de laboratorio.
Valores de alanina-amino transferasa (AST)	Cuantitativa Continua	Unidades por litro (U/l)	Valor de AST sérico reportado en la hoja de resultados de estudios de laboratorio.
Valor de Creatincinasa (CK)	Cuantitativa Continua	Unidades/litro (U/l)	Cifra de CK sérica reportada en la hoja de resultados de estudios de laboratorio.
Presencia de Insuficiencia renal	Cualitativa Nominal	1. Si ó 2. No	Se registrará al valorar los resultados de la creatinina sérica obtenidos de la hoja de resultados de laboratorio y ver si corresponde o no a el valor considerado normal para la edad del paciente.
Tratamiento de síndrome nefrótico utilizado y su tiempo de uso	Cualitativa Nominal	1. Ninguno 2. Esterodie 3. Esteriode + citotóxico (especificar cuál).	Se obtendrá esta información de las notas de evolución del expediente clínico
Grado de edema al examen físico	Cualitativa Ordinal	1. Leve 2. moderado 3. severo 4. anasarca	Leve: incremento en 10% del peso corporal (en párpados y extremidades inferiores hasta el tobillo). Moderado: con edema de extremidades inferiores hasta 2/4 de la pierna + edema facial. Severo: en extremidades inferiores arriba de la rodilla y en áreas declives+

			facial + genitales. Anasarca: edema generalizado con presencia de ascitis, derrame pleural o pericárdico.
Realización de Biopsia	Cualitativa Nominal	1. Si ó 2. No	Se obtendrá de la hoja de listado de diagnósticos del expediente clínico.
Tipo histopatológico de síndrome nefrótico	Cualitativa Nominal	Abierta	Se recabara esta información del informe anatomopatológico en el expediente clínico.
Interpretación de valor de proteinuria	Cualitativa Nominal	1.Normal 2.proteinuria significativa 3.proteinuria en rango nefrótico	Este valor se tomará de la nota de evolución del expediente clínico la cuál se calculará al recibir la hoja de resultados de laboratorio. En orina de 24 horas. Normal: <4mg/h/m2sc Significativa: 4-40mg/m2sc/h Rango nefrótico: >1g/día/m2sc



### ANEXO 3: FORMATOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA		
ESTUDIO DE USO DE ESTATINAS EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO RESISTENTE A ESTEROIDES - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 1		
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones		
Número de asignación en el estudio: _____	Fecha de Ingreso al estudio (día/mes/año): ____/____/____.	
No. Expediente: _____	Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____	
Nombres completos: _____		
Apellidos completos: _____		
Edad (años/meses): ____/____.	Sexo: Masculino ____/ Femenino ____/.	
Fecha de nacimiento (día/mes/año): ____/____/____.	Lugar de nacimiento: _____	
Lugar de residencia: _____		
Teléfono: _____		
Motivo de consulta u hospitalización: Edema ____/ Proceso infeccioso ____/ Cita de control ____/ Recaida ____/ Otro (especificar cuál) ____/.		
Tiempo de Padecimiento : ____ días ____/ meses ____/ años ____	Historia de edema: Si ____/ No ____/, desconoce ____/.	Cuenta con Biopsia renal: Si ____/ No ____/, desconoce ____/.
Historia de oliguria: Si ____/ No ____/, desconoce ____/.	Historia de aumento de peso: Si ____/ No ____/, desconoce ____/.	Presencia de insuficiencia renal: Si ____/ No ____/, desconoce ____/.
Medicación utilizada: Ninguna ____/ Esteroides ____/ ____/ Esteroides + citotóxicos ____/ Otros (especificar cuál) ____/.		
Y tiempo que ha usado dicho tratamiento: _____.		
Reporte de biopsia renal : Cambios mínimos ____/ Glomerulosclerosis focal y segmentaria ____/ Glomerulonefritis Membranoproliferativa ____/ Glomerulonefritis Membranosa ____/ Hiperplasia mesangial difusa ____/ Otra (especificar cuál) ____/.		

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA					
ESTUDIO DE USO DE ESTATINAS EN NIÑOS CON SINDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A ESTEROIDES - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS - FORMATO INGRESO 2					
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones					
Número de asignación en el estudio : _____		Fecha de 1er control (día/mes/año): _____/_____/_____		No. Expediente _____	
Fecha de Ingreso al estudio (día/mes/año): _____/_____/_____		Frecuencia respiratoria al examen físico : _____ resp x min		Frecuencia cardiaca al examen físico: _____ Lat x min	
Tensión arterial al examen físico: _____ mmHg/		Peso previo: _____ kg		Peso actual: _____ kg	
Talla: _____ cm		Edema: SI _____/ No _____/		Grado Edema Examen físico: Leve _____, Moderado _____, Severo _____, Anasarca _____.	
Valor de albúmina : _____ g/dl	Valor de Creatinina: _____ mg/dl	Valor de CK: _____ U/l	Valor de Proteínas totales: _____ g/dl	Valor de ALT: _____ U/l	Valor de AST: _____ U/l
Valor de LDL: _____ mg/dl	Valor de VLDL: _____ mg/dl	Valor de HDL: _____ mg/dl	Valor de colesterol total: _____ mg/dl	Valor de Triglicéridos: _____ mg/dl	Proteinuria en 24 hrs: _____ g/día
Creatinina Urinaria: _____ mg/dl		EGO (proteínas): _____ mg/dl		Relación proteínas/creatinina urinarias (Pro/Cr U): _____	
Dosis de Inicio de Estatina según peso: _____ mg/día.		Estatina Utilizada: Pravastatina _____/ Simvastatina _____/ Lovastatina _____/		Interpretación de a proteinuria de 24 horas: Normal _____/ Significativa _____/ Rango nefrótico _____/	

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA			
ESTUDIO DE USO DE ESTATINAS EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO RESISTENTE A ESTEROIDES - FORMATO SEGUIMIENTO 1			
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones			
Número de asignación en el estudio: _____		Fecha de 2do control (día/mes/año): ____/____/____.	
No. Expediente : _____		Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____	
Peso actual: _____ kg	Peso previo: _____ kg	Edema: Si ____/ No ____/	Grado Edema Examen físico: Leve____/, Moderado____/, Severo____/, Anasarca____/.
Valor de albúmina : _____g/dl	Valor de Creatinina: _____ mg/dl	Valor de CK: _____ U/l	Valor de Proteínas totales: _____g/dl
Valor de ALT: _____ U/l	Valor de AST: _____U/l	Valor de LDL: _____ mg/dl	Valor de HDL: _____ mg/dl
Valor de Triglicéridos: _____ mg/dl	Proteinuria en 24 hrs: _____ g/día	Interpretación de a proteinuria de 24 horas: Normal_____/ Significativa_____/ Rango nefrótico_____/	Dosis de estatina posterior a primer control _____ mg/día.
Creatinina Urinaria: _____ mg/dl	EGO (proteínas): _____ mg/dl	Relación proteínas/creatinina urinaria (rel prot/cr): _____	
Presencia de parámetros con mejoría: Si ____/, No ____/.		En relación a los resultados de laboratorio la dosis de estatina: incrementó_____/ Permaneció igual: ____/ Se suspendió:____/.	
Disminución de la proteinuria: Si ____/, No ____/		Presencia de reacciones secundarias a la estatina: Si ____/ No ____/ especifique: _____	
Especifique tratamiento de base actual del síndrome Nefrótico resistente a esteroides: _____			
Observaciones sobre el seguimiento: _____			

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA			
ESTUDIO DE USO DE ESTATINAS EN NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO RESISTENTE A ESTEROIDES - FORMATO SEGUIMIENTO 2			
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones			
Número de asignación en el estudio: _____		Fecha de 3er control (día/mes/año): ____/____/____.	
No. Expediente : _____		Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____	
Peso actual: _____ kg	Peso previo: _____ kg	Edema : Si ____/ No ____/	Grado Edema Examen físico: Leve____/, Moderado____/, Severo____/, Anasarca____/.
Valor de albúmina : _____g/dl	Valor de Creatinina: _____mg/dl	Valor de CK: _____U/l	Valor de Proteínas totales: _____g/dl
Valor de ALT: _____ U/l	Valor de AST: _____U/l	Valor de LDL: _____mg/dl	Valor de HDL: _____mg/dl
Valor de Triglicéridos: _____mg/dl	Proteinuria en 24 hrs: _____g/día	Interpretación de a proteinuria de 24 horas: Normal_____/ Significativa_____/ nefrotico_____/ Rango	Dosis de estatina posterior a segundo control _____mg/día.
Presencia de parámetros con mejoría: Si ____/, No ____/.		En relación a los resultados de laboratorio la dosis de estatina: Permaneció igual: ____/ Se suspendió: ____/.	
Disminución de la proteinuria: Si____/, No ____/	Respuesta a el síndrome nefrótico: Si ____/ No_____/	Presencia de reacciones secundarias a la estatina: Si ____/ No____/ especifique: _____	
Especifique tratamiento actual para el síndrome nefrótico resistente a esteroides: _____			
Observaciones sobre el seguimiento: _____			

## ANEXO 4: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja 1 de 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### ESTUDIO: USO DE ESTATINAS EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO RESISTENTE A ESTEROIDES

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 del estudio cualquier duda al respecto.

#### *¿Para qué se efectúa este estudio?*

Por medio del estudio se busca mejorar la respuesta de los niños con síndrome nefrótico que no tienen respuesta con prednisona, al agregar un medicamento (estatinas) a su tratamiento de base, se espera que al controlar el aumento de lípidos, se controle más rápido la pérdida de proteínas en la orina. Los datos obtenidos del estudio serán de utilidad para el tratamiento de los niños con esta enfermedad.

#### *¿En qué consiste el estudio?*

En el estudio se deberá contestar un cuestionario y se realizará una exploración física detallada. Posteriormente se realiza una toma de 4 ml de sangre para procesar niveles de creatinina, albumina, proteínas totales, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina, una muestra de orina de 24 horas para la determinación de proteinuria y creatinina urinaria, y poder agregar al tratamiento de base una estatina. Finalmente se cita al paciente mensualmente en 3 ocasiones para tomar estos laboratorios y valorar la respuesta. Estos exámenes son los que se solicitan normalmente para el control y seguimiento. No habrá ningún tipo de remuneración económica por la participación de sus hijos en el estudio.

#### *¿Quiénes pueden participar en el estudio?*

Pacientes con síndrome nefrótico que no presentaron respuesta a prednisona entre 1 mes y 18 años de edad, de cualquier sexo y que cuenten con conocimiento y aceptación por parte de los padres y los pacientes para la participación del estudio.

#### *¿Quiénes no deben participar en el estudio?*

Pacientes con cualquier tipo de alteraciones musculares, embarazadas, pacientes con reacción adversa a las estatinas.

#### *¿Qué se le pedirá a su hijo que haga?*

El primer paso es responder todas las preguntas del cuestionario y la historia clínica detallada. En segundo lugar se procede a realizar un examen físico completo y toma de 4 ml de sangre para procesar los laboratorios. En tercer lugar se proporcionará una receta con el tratamiento detallado a seguir. Finalmente asistirá a 3 controles mensuales en los cuales nuevamente se examinará y se determinará la respuesta del síndrome nefrótico resistente a esteroides y se reajustará el tratamiento.

#### *¿Qué se conoce acerca de este método de tratamiento del síndrome nefrótico resistente a esteroides?*

Hay estudios en adultos, en los que al agregar este medicamento (estatinas) proporciona mejoría del síndrome nefrótico y disminuye del riesgo de enfermedades cardíacas y evita que se produzca el daño renal.

#### *¿Quién sufragará los gastos del estudio?*

La atención inicial del servicio de nefrología y las consultas subsecuentes serán absorbidos por la Institución o los investigadores. Los costos derivados medicamentos y todos los estudios de seguimiento del síndrome nefrótico en orina y sangre y los no relacionados con el protocolo son cubiertos por los pacientes así como el costo de la estatina.

Hoja 2 de 3

**¿Qué efectos indeseables pueden pasar a su hijo al participar en el estudio?**

La toma de sangre para determinar los parámetros estudiados puede ocasionar los mismos problemas que cualquier toma de sangre, dolor en el sitio de punción y ocasionalmente puede presentarse un moretón que desaparece en algunos días.

Otras molestias, que son poco frecuentes y secundarios al uso de estatinas, entre las que se encuentran: dolores musculares o articular, dolor de cabeza, mareo, estreñimiento, reacciones alérgicas, problemas del sueño. En caso de presentarse un efecto adverso relacionado con las estatinas, se suspende el mismo y se retirará del estudio, continuando la atención habitual del Servicio de Nefrología.

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

Usted deberá llamar al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257, en donde se encuentran el Dr. Samuel Zaltzman Jefe de Nefrología y la Dra. Cinthya Tijerina, investigadores principales de este estudio. En caso de una situación de urgencia en la que no le sea posible comunicarse acudir directamente al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en donde le atenderán las 24 horas y se comunicaran con el servicio de Nefrología.

**¿Qué beneficio puede mi hijo esperar?**

El beneficio esperado de este estudio es el tratamiento y desaparición del síndrome nefrótico. Es de gran importancia el tratamiento oportuno y adecuado del síndrome nefrótico resistente a esteroides a fin de evitar complicaciones secundarias como las enfermedades cardíacas y el daño renal, por lo que al participar en este estudio se podrá iniciar y seguir un mejor tratamiento de forma ordenada y controlada. Adicionalmente el medicamento que se utiliza (estatinas) ofrece la ventaja de un menor riesgo de infecciones comparado con otros tratamientos.

**¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?**

En caso de dudas o preguntas comunicarse con el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257 en donde puede localizar al Dr. Samuel Zaltzman Jefe de Nefrología y la Dra. Cinthya Tijerina investigadores principales de este estudio. Igualmente en caso de dudas sobre los derechos del participante comunicarse al teléfono 10840900 extensión 1581 con la Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

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

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual en cualquier momento (desde el inicio o en el momento en que lo desee) puede negarse a participar, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

En casos de incumplimiento de las citas o que no se siga el tratamiento prescrito, los investigadores principales (Dr. Samuel Zaltzman Jefe de Nefrología y la Dra. Cinthya Tijerina) procederán a retirar al paciente del estudio, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

**¿Quiénes van a tener información de mi hijo?**

Los datos que se obtengan de este estudio solo serán conocidos por Investigadores o el personal de salud que el Investigador considere necesario para la atención del participante; estos datos son confidenciales y las publicaciones que se generen no van a incluir el nombre del participante.

**¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?**

La muestra de 4 cm de sangre una vez tomada, y la orina de 24 horas, serán llevadas inmediatamente al laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría, a fin de ser procesada en su totalidad para medir los niveles séricos de creatinina, proteínas totales, albúmina, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y orina de 24 horas para la determinación de creatinina urinaria y proteinuria en 24 horas. Después de ser desechadas siguiendo las normas oficiales.

**¿Puedo conocer los resultados del estudio?**

En el momento en el que se requiera, puede consultar los datos y los resultados del estudio con los investigadores de manera directa o en los teléfonos previamente indicados.

**Al firmar a continuación, acepto que:**

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato.
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.
- Podría ser que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre alguna lesión relacionada con el estudio o si no sigue el plan de tratamiento del estudio
- Se me proporcionará una copia de este Consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre del niño o participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Padre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la Madre o Tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

**ANEXO 5: CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO**

**ASENTIMIENTO INFORMADO  
ESTUDIO: USO DE ESTATINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO  
RESISTENTE A ESTEROIDES**

Se te invita a participar en un estudio de investigación. Es necesario que decidas si participarás o no en el estudio. Lee cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

**¿Para qué se efectúa este estudio?**

Por medio del presente estudio se busca mejorar la respuesta de los niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides agregándole un medicamento (estatinas) a su tratamiento de base, esperando al controlar los lípidos, se controle la pérdida de proteínas en la orina.

**¿En qué consiste el estudio?**

En el estudio se elaborará un cuestionario, examen físico detallado. Posteriormente se realiza una toma de 4 ml de sangre para procesar niveles de creatinina, albumina, proteínas totales, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático y muestra de orina para EGO, determinación de proteinuria en 24 horas y creatinina urinaria, para poder agregar al tratamiento de base una estatina. Finalmente se cita al paciente mensualmente a fin de medir los valores de los mismos laboratorios por 3 ocasiones y evaluar la respuesta al tratamiento.

**¿Quiénes pueden participar en el estudio?**

Todos los niños con síndrome nefrótico resistente a esteroides entre 1 mes y 18 años de edad, que cuenten con conocimiento y aceptación por parte de los padres y los pacientes para la participación del estudio.

**¿Qué se me pedirá que haga?**

El primer paso es responder todas las preguntas del cuestionario y la historia clínica detallada. En segundo lugar se procede a realizar un examen físico completo y toma de 4 ml de sangre para procesar los laboratorios. En tercer lugar se proporcionará una receta con el tratamiento detallado a seguir. Finalmente asistir a 3 controles mensuales en los cuales nuevamente se examinará y se determinará la respuesta del síndrome nefrótico resistente a esteroides y se reajustará el tratamiento.

**¿Qué efectos indeseables pueden pasarme al participar en el estudio?**

La toma de sangre para los laboratorios del estudio puede ocasionar dolor en el sitio de punción y ocasionalmente puede presentarse un moretón que desaparece en algunos días. Otros efectos pueden ser dolor en músculos, articulares, y mareo que desaparecen al suspender el medicamento.

**¿Qué debo hacer en caso de que tenga alguna molestia o alguna pregunta?**

Usted deberá llamar al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257, en donde se encuentran el Dr. Samuel Zaltzman Jefe de Nefrología y la Dra. Cinthya Tijerina, investigadores principales de este estudio. En caso de una situación de urgencia en la que no le sea posible comunicarse acudir directamente al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en donde le atenderán las 24 horas y se comunicaran con el servicio de Nefrología. Igualmente en caso de dudas sobre los derechos del participante comunicarse al teléfono 10840900 extensión 1581 con la Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

**¿Qué beneficio puedo esperar?**

El beneficio esperado de este estudio es mejoría y control de tu enfermedad.

**¿Puedo negarme a participar en este estudio?**

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual en cualquier momento (desde el inicio o en el momento en que lo desees) puedes negarte a participar, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

**I N P  
CENTRO DE INFORMACIÓN  
Y DOCUMENTACIÓN**



**He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar en este estudio y se me ha proporcionado una copia de este Consentimiento.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del niño o participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Relación que tiene con el voluntario

## ANEXO 6: CRONOGRAMA

Fase/ Periodo	3er trimestre 2011	4° trimestre 2012	1er trimestre 2012	2° trimestre 2012	3er trimestre 2012	4°trimestre 2012	1er trimestre 2013
1. Diseño del Estudio							
2. Recolección de datos							
3. Análisis e Interpretación de la Información.							
4. Publicación de análisis y resultados							

**ANEXO 7: PRESUPUESTO**

Formato de Presupuesto					
Monto en pesos mexicanos					
Rubro	Aportación INP	Aportación de otra institución	Apoyo de financiamiento del Investigador	TOTAL	JUSTIFICACION
Salarios de los investigadores	No aplica	No aplica	11800 pesos	70800 pesos	4600 pesos /mes equivalente al 10% del tiempo del Tutor- Jefe de Nefrología 7200 pesos /mes equivalente al 30% del tiempo del investigador residente (6 meses de duración estudio)
Gastos generales (gas, luz, etc.), de mantenimiento y de administración	No aplica	No aplica	No aplica		
Materiales y reactivos	No aplica	No aplica	No aplica		
Material de curación, farmacia	No aplica	No aplica	No aplica		
Exámenes de laboratorio y gabinete	No aplica	No aplica	No aplica		
Días de hospitalización	No aplica	No aplica	No aplica		
Consultas	No aplica	No aplica	No aplica		
Animales de experimentación	No aplica	No aplica	No aplica		
Pago de traducciones, correcciones de estilo o derechos de publicación	No aplica	No aplica	10000 pesos	10000 pesos	Pago probable de traducción al inglés y derechos de publicación
Servicios internos (confocal, citometría, etc.)	No aplica	No aplica	No aplica		
Servicios externos (pírosecuenciación, etc.)	No aplica	No aplica	No aplica		
Pasajes y viáticos	No aplica	No aplica	8000 pesos	8000 pesos	Cálculo aproximado de 2 cursos o congresos en la República Mexicana
Inscripciones a reuniones, cursos	No aplica	No aplica	5000 pesos	5000 pesos	Cálculo aproximado de 2 cursos o congresos en la República Mexicana
Apoyo a recursos humanos (becas)	No aplica	No aplica	No aplica		
Contratación de personal exclusivo para el proyecto	No aplica	No aplica	No aplica		
Software especializado	No aplica	No aplica	No aplica		
<b>TOTAL</b>				93800 Pesos	