



BENEMERITA UNIVERDAD AUTONOMA DE PUEBLA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

“EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO EN
TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO”

NOVIEMBRE 2019

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. RUBI CABRERA ALVAREZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. FROYLAN EDUARDO HERNANDEZ LARA GONZALEZ

DEDICATORIA

*A MI FAMILIA ENTERA POR SER MI INSPIRACION Y FUERZA,
A MIS PADRES ALBERTO Y LUPITA POR SU AMOR, POR SU APOYO, POR GUIARME EN MI CAMINO Y
ACOMPañARME EN TODO MOMENTO.
A MI HERMANO ALBERTO POR LA COMPLICIDAD Y
A FERMIN POR MOTIVARME DIA A DIA.*

INDICE

1. INTRODUCCION.....	5
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	5
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	11
4. JUSTIFICACION.....	11
5. OBJETIVOS GENERALES.....	12
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	12
7. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
8. MATERIAL Y METODOS.....	13
8.1 GRUPOS DE ESTUDIO.....	13
8.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
8.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	13
8.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	13
8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION.....	13
8.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	13
9. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	14
10. TABLA DE VARIABLES.....	14
11. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	15
12. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	16
12.1 RESPUESTA A TRATAMIENTO.....	16
13. CALENDARIO DE ACTIVIDADES.....	16
14. ANALISIS DE DATOS.....	16
15. RECURSOS.....	17
15.1 HUMANOS.....	17
15.2 MATERIALES.....	17
15.3 FINANCIAMIENTO.....	17
16. ASPECTOS ETICOS.....	17

17. RESULTADOS.....	18
18. DISCUSION.....	23
19. CONCLUSION.....	25
20. REFERENCIAS.....	26

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es descrito por primera vez en 1950 por dos estudiantes de medicina que trabajaban con el Dr. Carlos Giantonno en el hospital italiano de Buenos Aires, al observar a tres niños con diarrea con sangre, edema y convulsión. Posteriormente, en 1955, Gasser y colaboradores realizaron un reporte clínico de cinco niños con características similares que murieron con necrosis cortical ⁽¹⁾. A partir de entonces, se conoce al SHU como un desorden oclusivo microvascular que pertenece al espectro clínico de las microangiopatías trombóticas (MAT). El término MAT hace referencia a cambios histológicos secundarios al edema y desprendimiento endotelial, engrosamiento de las paredes vasculares y acumulación subendotelial de proteínas y detritus celulares en las arteriolas y los capilares, con la subsecuente obstrucción de la luz vascular que lleva a isquemia e infarto del órgano blanco, como riñón, corazón, pulmón, intestino, páncreas y cerebro. Los hallazgos histológicos son compartidos por todas las enfermedades incluidas en el espectro clínico de las MAT, como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), microangiopatía relacionada con el embarazo (síndrome HELLP) y SHU, este último es una entidad clínica y anatomo-patológica caracterizada por la aparición brusca de anemia hemolítica, compromiso renal agudo (insuficiencia renal aguda del 90%, hematuria y/o proteinuria) y trombocitopenia, consecuencia de una microangiopatía de localización renal predominante, pero con comportamiento sistémico, que puede afectar otros parénquimas como intestino, sistema nervioso central, páncreas, corazón e hígado.⁽²⁾

Su presentación es rara con una incidencia de 0.7-8/100,000 casos por año. Constituyendo una de las causas más frecuente de lesión renal aguda en la infancia con significativa morbimortalidad, por encima del 5% de mortalidad y un riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) o hipertensión arterial (HTA) del 25%.⁽³⁾

Existen dos tipos de este síndrome: típico y atípico. El 90% de los casos son de la forma típica, son causados por una infección entérica por *Escherichia Coli* serotipo O157:h7 productora de una verotoxina (toxina Shiga) a partir de alimentos contaminados o infección

por *Streptococcus Pneumoniae*.⁽⁴⁾ La toxina Shiga ejerce un efecto lesivo directo en el endotelio vascular desencadenando diversos eventos celulares, como apoptosis e inhibición de síntesis de proteínas y vasculares que conducen a la aparición de microangiopatía trombótica, dando lugar a lo que se conoce como SHU típico. En aproximadamente un 10% de los casos el SHU se producen como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento, por causas genéticas o adquiridas (autoanticuerpos), este tipo de SHU relacionado con una desregulación del complemento se denomina SHU atípico (SHUa).⁽⁵⁾

El síndrome urémico hemolítico atípico es una enfermedad en la que los fenómenos de microangiopatía trombótica son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares.⁽⁶⁾ Esta alteración puede producirse por mutaciones o polimorfismos que disminuyan la actividad de proteínas reguladoras del complemento o que aumenten la función de proteínas activadoras. En una minoría puede producirse en ausencia de las mismas por un desencadenante ambiental, el más común es el infeccioso.⁽⁷⁾

Se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (Hb <10 g/dl) como resultado de la fragmentación de los eritrocitos al pasar a través de capilares renales obstruidos por microtrombos, caracterizada por ser severa, abrupta, presencia de esquistocitos en sangre periférica, Coombs negativo, descenso de haptoglobina, hiperbilirrubinemia indirecta, incremento del recuento de reticulocitos y DHL (>460U/l indicando hemólisis e isquemia tisular). La trombocitopenia (<40.000/mm³) secundaria al consumo de las plaquetas en los lechos vasculares en donde se forman los trombos. Lesión renal aguda con hematuria, proteinuria e incremento de la creatinina son los indicadores de daño renal más importantes, como consecuencia de las lesiones microtrombóticas en los capilares renales, llevando a la disminución de la filtración, incremento del volumen intravascular e isquemia, manifestado con hipertensión arterial, edema y oliguria. La histopatología puede mostrar tres tipos de cambios: 1) MAT glomerular dado por engrosamiento de la pared capilar glomerular, edema endotelial y desprendimiento de la membrana basal, obstruyendo la luz de los capilares glomerulares y arteriolas preglomerulares. Los glomérulos se ven grandes

por la apariencia fibrilar de la matriz extracelular y capilares distendidos por trombos de plaquetas y fibrina. 2) MAT arterial, involucra arteriolas y arterias interlobulares evidenciando edema y proliferación intimal, necrosis de la pared arterial, estrechamiento luminal y trombosis. El glomérulo se ve isquémico con membrana basal arrugada por el colapso de capilares. 3) Necrosis cortical parcheado o difuso por toda la corteza secundaria a isquemia cortical aguda.⁽⁸⁾

Dentro de los hallazgos clínicos más relevantes se incluyen: diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito. En casos severos, se presenta pancreatitis, colitis hemorrágica, perforación de íleo-colon, prolapso rectal, colestasis, diabetes transitoria y peritonitis. En sistema nervioso central: letargia, convulsiones e irritabilidad son los más observados, pero se puede presentar coma, infarto cerebral, hemiparesia, edema cerebral y ceguera cortical. A nivel cardiovascular: isquemia miocárdica con incremento de troponina I y miocardiopatía, pudiendo ser secundaria o no a sobrecarga de volumen e hipertensión y síntomas generales como malestar general, adinamia, inapetencia y palidez.⁽⁹⁾

El diagnóstico de MAT es clínico, pero pueden hacerse estudios complementarios. Las pruebas recomendadas para el diagnóstico diferencial de síndrome urémico hemolítico atípico son el cultivo McDonnell para *E. Coli* O157:h7, actividad plasmática de ADAMTS 13 (metaloproteinasa, cuya actividad se encuentra disminuida en casos de purpura trombocitopénica trombótica), cuantificación de C3, C4, FH, FI, anticuerpos anti-FH, expresión de la proteína cofactor de membrana superficial en leucocitos, serología y carga viral para infección por virus de inmunodeficiencia humana, prueba de embarazo, enzimas hepáticas, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolipídicos. El diagnóstico de la forma atípica es por exclusión, descartando un déficit de adamts13 o la presencia de toxina Shiga.⁽¹⁰⁾

El tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico es con anticuerpo monoclonal inhibidor de complemento, infusión de plasma, recambio plasmático, agentes inmunosupresores y trasplante renal. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de C5, encargado de estabilizar la C5 convertasa e inhibir la producción de C5a y C5b en la fase final de la cascada. Es útil en caso de SHU relacionado con alteraciones

en el complemento, logrando remisión hematológica y renal en pacientes con control parcial o que no responden a la terapia plasmática. El eculizumab es el tratamiento de primera línea en SHUa, iniciándose lo más temprano posible y a dosis de acuerdo con el peso, sin embargo, en circunstancias en que no puede iniciarse en las primeras 24-48 horas, se indica el uso de terapias de recambio plasmático, hasta lograr su consecución. ⁽¹¹⁾

Eculizumab, tratamiento específico para Síndrome Urémico Hemolítico Atípico.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico y un híbrido de IgG2 e IgG4 humanos, diseñado específicamente para unirse a C5 e inhibir su activación y por consiguiente bloquear la activación del complemento terminal, no genera inmunogenicidad ni genera inflamación, ya que no une complemento ni es reconocido por los receptores Fc de leucocitos y macrófagos. La única deficiencia inmune que causa es un aumento en la susceptibilidad a infecciones por N. meningitidis, por lo que hace necesaria la vacunación previa o concomitante a su empleo contra este agente. ⁽¹²⁾ En pacientes pediátricos, la posología de eculizumab dependerá del peso, dividido en dos fases: inicial y de mantenimiento, de acuerdo al siguiente esquema:

PESO	FASE INICIAL	FASE DE MANTENIMIENTO
30-40 kg	600mg semanales x 2	900mg la 3ª sem, después 900mg c/2 sem
20-30 kg	600mg semanales x 2	600mg la 3ª sem, después 600mg c/2 sem
10-20 kg	600mg semanales x 1	300mg la 2ª sem, después 300mg c/2 sem
5-10 kg	600mg semanales x 1	300mg la 2ª sem, después 300mg c/3 sem

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Los estudios existentes coinciden en que el pronóstico de los pacientes con SHU es malo, según E. Azoulay et al, aproximadamente el 50% de los pacientes que requieren diálisis, sufrirán daño renal permanente o morirán dentro del primer año de la primera aparición a pesar de la terapia con recambio plasmático. En una cohorte italiana, la mortalidad después del primer episodio fue del 2% en adultos; notablemente más bajo que la tasa de mortalidad del 12% reportada en niños en el mismo estudio. Además, el 32% de los sobrevivientes nunca recuperaron la función renal a pesar de la terapia con plasma, de 3 a 5 años después del inicio y el 67% de los adultos con SHUa habían muerto o alcanzado insuficiencia renal terminal. ⁽¹³⁾

El recambio plasmático o infusión de plasma ha sido históricamente utilizado para controlar el SHUa, sin embargo, el 67% de los pacientes adultos requirió diálisis o falleció dentro de los 3 años, con variaciones en el resultado por genotipo. Los registros y estudios observacionales han demostrado tasas de mortalidad del 8% en la primera manifestación y 11% a los 3 años de seguimiento. Muchos pacientes con SHUa requieren trasplante de riñón, pero experimentan altas tasas (68%) de recurrencia post-trasplante lo que conduce a la falla del injerto. Ninguno de estos tratamientos inhibe el mecanismo patogénico mediado por complemento, no bloquea la vía del complemento terminal o lo hace no prevenir eficazmente la progresión del daño tisular y morbilidad y mortalidad sustanciales. ⁽¹⁴⁾

Eculizumab es el único tratamiento aprobado para SHUa. La eficacia y seguridad de eculizumab fueron demostrados por C. Lich et al., en dos estudios prospectivos de fase 2 de 26 semanas con fases de extensión de 1 año: una en pacientes con SHU con evidencia clínica de microangiopatía trombótica progresiva y uno en pacientes con SHUA con larga duración de la enfermedad y enfermedad renal crónica. En ambos estudios, eculizumab inhibió la activación del complemento dentro de la primera hora de administrada la primera dosis. El tratamiento resultó en mejoras significativas en conteo plaquetario y función renal a las 26 semanas y en el corte de datos de 1 año. Además, los pacientes tratados con eculizumab no tuvieron eventos de microangiopatía trombótica adicionales y se postergó o eliminó la

infusión de plasma, intercambio plasmático y la diálisis. Además eculizumab fue generalmente seguro y no se observó toxicidad acumulativa durante 2 años. ⁽¹⁵⁾

Desde la aprobación de eculizumab, los resultados de los pacientes con SHU han mejorado significativamente, causando un cambio de paradigma en el manejo de estos pacientes. El 80% de los pacientes en diálisis podrían interrumpirla al inicio del tratamiento con eculizumab. Una extensión de 2 años de un estudio de fase II con eculizumab encontró que la normalización hematológica se logró en 13 de 17 pacientes después de 26 semanas y en 15 pacientes de 1 y 2 años. En un estudio retrospectivo de 19 casos de SHU en adultos, todos con lesión renal aguda, nueve tenían función renal normal después de 3 meses de tratamiento con eculizumab. ⁽¹⁶⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome hemolítico urémico se presenta de forma rara en nuestro medio, la forma atípica se presenta hasta en un 60% en pacientes menores de 2 años de edad, su trascendencia clínica se fundamenta en constituir la primera causa de daño renal agudo e hipertensión arterial en niños y la segunda causa de insuficiencia renal crónica, ocurriendo hasta en el 20% de los trasplantados renales en la infancia y la adolescencia. En el año 2011 las agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa aprobaron la indicación de Eculizumab, el cual ha demostrado interrumpir eficazmente el proceso de microangiopatía trombótica y sus consecuencias, asociándose con una rápida y significativa mejora de las alteraciones hematológicas y de la función renal, que se mantiene a largo plazo, así como con mejoras de la afectación sistémica y de la hipertensión arterial. En México no se cuenta con estudios que avalen la respuesta al tratamiento específico de estos pacientes. En el Hospital para el Niño Poblano (HNP) se cuenta con el mayor número de pacientes del país con esta enfermedad.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico tratados con Eculizumab en el Hospital para el Niño Poblano?

4. JUSTIFICACIÓN

El SHUA es una entidad grave que amenaza la vida, con alto riesgo de morbilidad y/o secuelas permanentes, siendo el abordaje y diagnóstico oportuno la clave principal del éxito, por lo tanto, es indispensable el conocimiento por parte de los pediatras, quienes son los que se enfrentan inicialmente al enfoque y manejo de este tipo de pacientes en los servicios de urgencia, hospitalización y unidades de cuidado intensivo.

El interés en este estudio radica en analizar la evolución que tienen estos pacientes, comorbilidades asociadas y la respuesta al tratamiento, así como dosis recibidas y efectos asociados. El conocimiento y sensibilización de esta patología de manera formal y científica ayudaría a las autoridades a comprender más la enfermedad, destinar recursos y gestiones para apoyar a este tipo de pacientes y la investigación de la evolución en nuestro medio. Por otro lado, esta tesis plantea el abrir líneas de investigación para aumentar el conocimiento sobre esta enfermedad considerada hoy día como ultra huérfana por su frecuencia.

5. OBJETIVO GENERAL

Describir la evolución que han presentado los pacientes diagnosticados con síndrome urémico hemolítico atípico y tratados con eculizumab en el Hospital para el Niño Poblano.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- o Identificar el número de casos de pacientes con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico en el HNP.
- o Identificar el número de casos de la forma atípica del síndrome urémico hemolítico en el HNP.
- o Describir la frecuencia y distribución de pacientes por edad y género.
- o Describir las patologías asociadas que condujeron a su presentación.
- o Determinar la morbilidad, complicaciones, número y causas de muerte de pacientes con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico en el HNP
- o Describir la evolución de cada paciente que se encuentra en tratamiento con eculizumab en el hospital para el niño poblano.
- o Describir la respuesta al tratamiento, así como dosis recibidas y efectos asociados de eculizumab en pacientes tratados en el hospital para el niño poblano.

7. DISEÑO DE ESTUDIO

- o Estudio observacional
- o Por su objetivo: descriptivo
- o Por el tiempo de recolección de datos: retrospectivo
- o Por tu temporalidad: longitudinal
- o Por la conformación de grupos: homodémico
- o Por el número de centros de estudio: unicéntrico

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 GRUPOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico en tratamiento con eculizumab en el HNP.

8.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico en tratamiento con eculizumab en el Hospital para el Niño Poblano.

8.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico sin recibir tratamiento por cualquier motivo con eculizumab en el HNP.

8.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes que no tengan al menos 80% de la información requerida para su análisis.

8.3 TAMAÑO DE MUESTRA

No se hará cálculo de tamaño de muestra por la naturaleza del estudio; será conveniente, determinística no aleatorizada.

9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio de carácter retrospectivo, inicia con la identificación de la muestra de acuerdo a los datos obtenidos en el sistema de información integral medico administrativo (SIIMA) del Hospital para el niño poblano. La muestra incluye pacientes pediátricos de 0 a 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico. Se estudiará en el expediente clínico las variables: edad, sexo, tipo de tratamiento recibido, tiempo con el tratamiento, número de dosis recibidas, respuesta al tratamiento, comorbilidades asociadas. Los datos se recabarán en una hoja electrónica de documento Excel para su análisis estadístico.

10. TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	ESCALA	INSTRUMENTO	VALOR
EDAD	DIMENSIONAL	EXPEDIENTE	NUMERO DE AÑOS
SEXO	DICOTOMICO	EXPEDIENTE	MASCULINO/ FEMENINO
TIPO DE TRATAMIENTO	NOMINAL	EXPEDIENTE	ECULIZUMAB/ OTROS
TIEMPO DE TRATAMIENTO	DIMENSIONAL	EXPEDIENTE	NUMERO DE MESES
NÚMERO DE DOSIS	NOMINAL	EXPEDIENTE	NUMERO
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	DICOTOMICO	EXPEDIENTE	CON O SIN RECUPERACION
COMORBILIDADES	DICOTOMICO	EXPEDIENTE	ERC/ HTA

11.HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

EXPEDIENTE:

EDAD:

SEXO:

**TIPO DE
TRATAMIENTO:**

ECULIZUMAB

OTRO:

**TIEMPO DE
TRATAMIENTO:**

**NÚMERO DE DOSIS
RECIBIDAS:**

**RESPUESTA AL
TRATAMIENTO:**

CONTROL

SIN CONTROL

FINADO

COMORBILIDADES:

**ENFERMEDAD RENAL
CRONICA**

**HIPERTENSION
ARTERIAL**

OTRAS:

12. DEFINICIONES OPERACIONALES.

12.1 RESPUESTA A TRATAMIENTO: Se considerará respuesta a tratamiento a los cambios observados tanto clínicos como paraclínicos de los sujetos de investigación con respecto a los basales al momento del diagnóstico, ya sea a favor o en contra de su pronóstico funcional o de vida.

13. CALENDARIO DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL- MAYO	JUNIO-JULIO	AGOSTO- SEPTIEMBRE	OCTUBRE- NOVIEMBRE	DICIEMBRE- ENERO
IDENTIFICAR MUESTRA	X					
RECOLECCION DE DATOS		X				
ANALISIS ESTADISTICO			X	X		
ANALISIS DE RESULTADOS					X	
REPORTE DE RESULTADOS						X

14. ANALISIS DE DATOS

Se analizarán las variables con estadística descriptiva. Se utilizará coeficiente de correlación, para determinar el grado de asociación entre dos variables, o Razón de Momios (OR) según el tipo de variables, considerando una significancia estadística con una $p < 0.005$.

15. RECURSOS

15.1 HUMANOS:

- Médico quien realiza protocolo de estudio: Dra. Rubí Cabrera Álvarez.
- Asesor metodológico y experto: Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González

15.2 MATERIALES:

- Sistema de información médico administrativo
- Computadora
- Hojas de recolección de datos
- Internet

15.3 FINANCIAMIENTO

- Propio del investigador

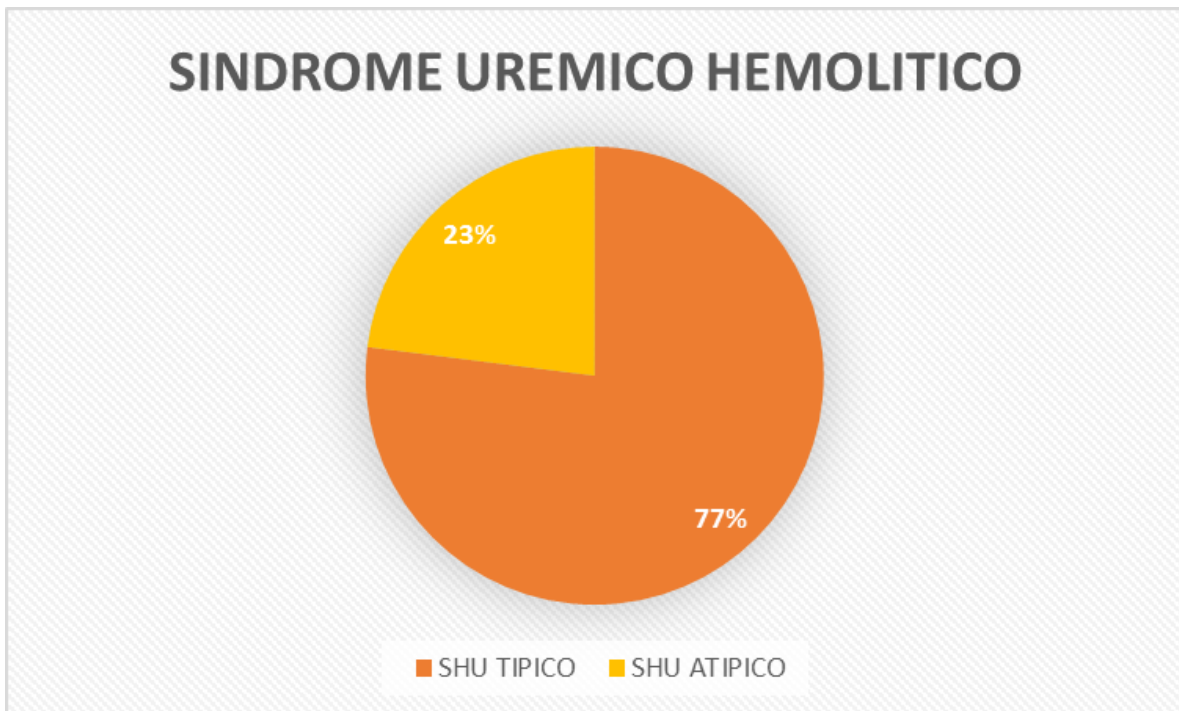
16. ASPECTOS ÉTICOS

Se conservará la identificación de los participantes solo para la investigación y los datos obtenidos serán confidenciales. Se basará en las siguientes normativas:

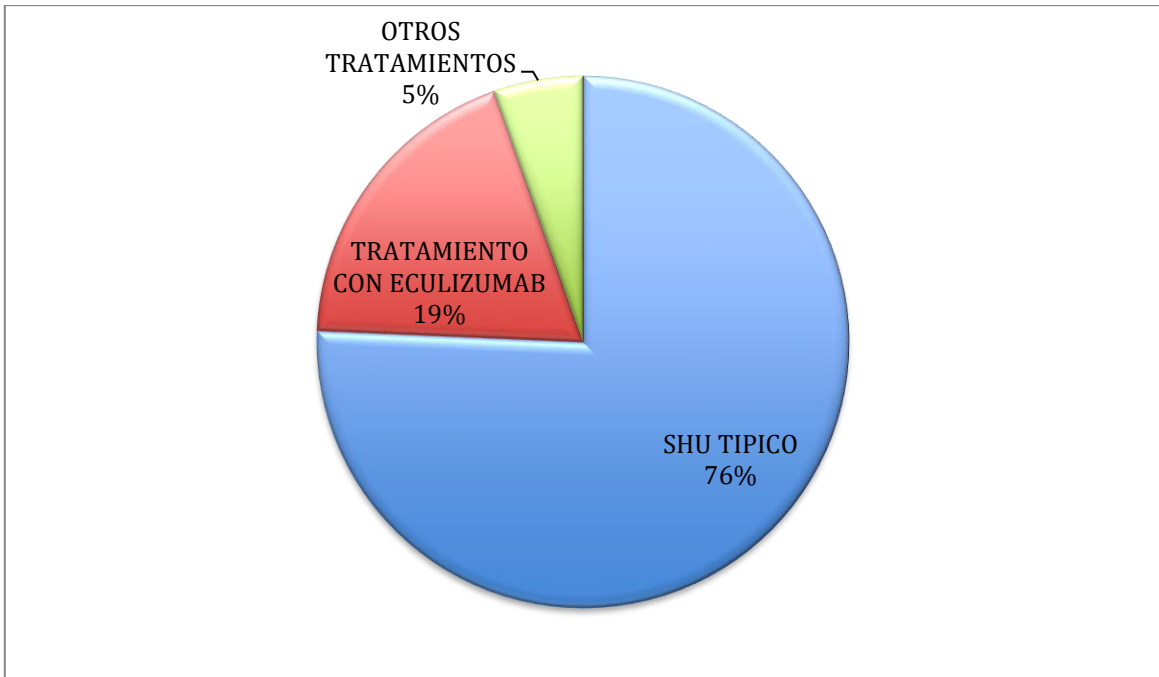
- Ley general de salud en materia de investigación para la salud
- Los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial
- Decreto de la comisión nacional de bioética (CNB)
- Principios éticos aplicados a la epidemiología. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos (CIOMS)
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.

17. RESULTADOS

Se encontraron 35 expedientes en el sistema médico administrativo, del año 2002 al año 2018, con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico, 28 expedientes correspondieron a síndrome urémico hemolítico típico (SHUT), 9 expedientes correspondieron al diagnóstico confirmado de síndrome urémico hemolítico atípico (SHUA). En la gráfica 1 se muestra la distribución. 7 expedientes recibieron tratamiento con eculizumab, los cuales se tomaron en cuenta para este estudio. (Grafica 2).

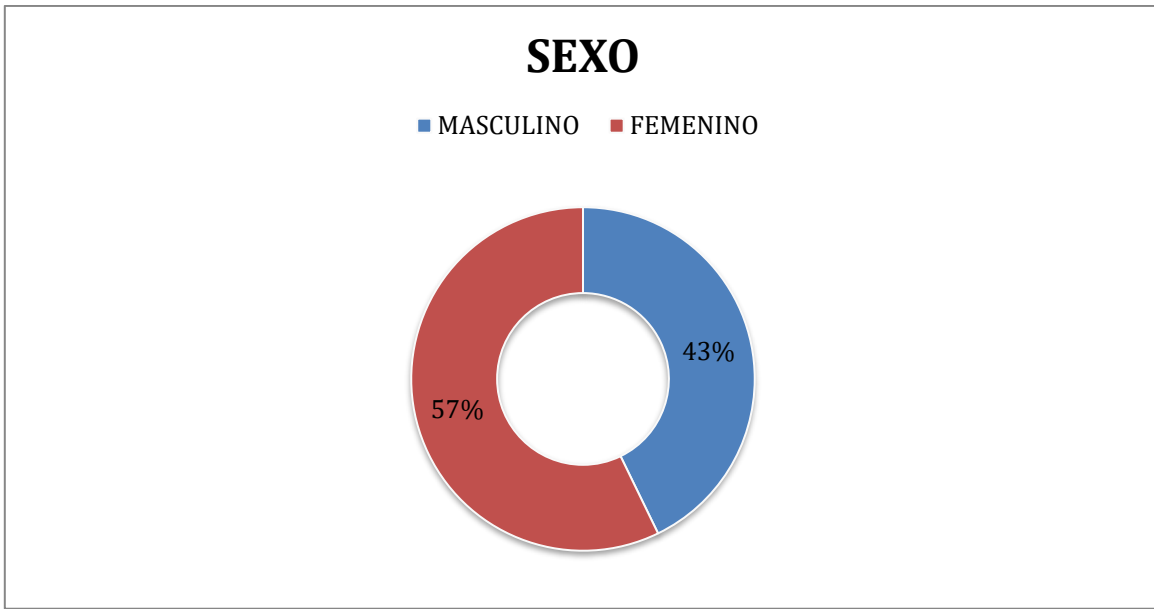


Grafica 1. Distribución de síndrome hemolítico típico y atípico.



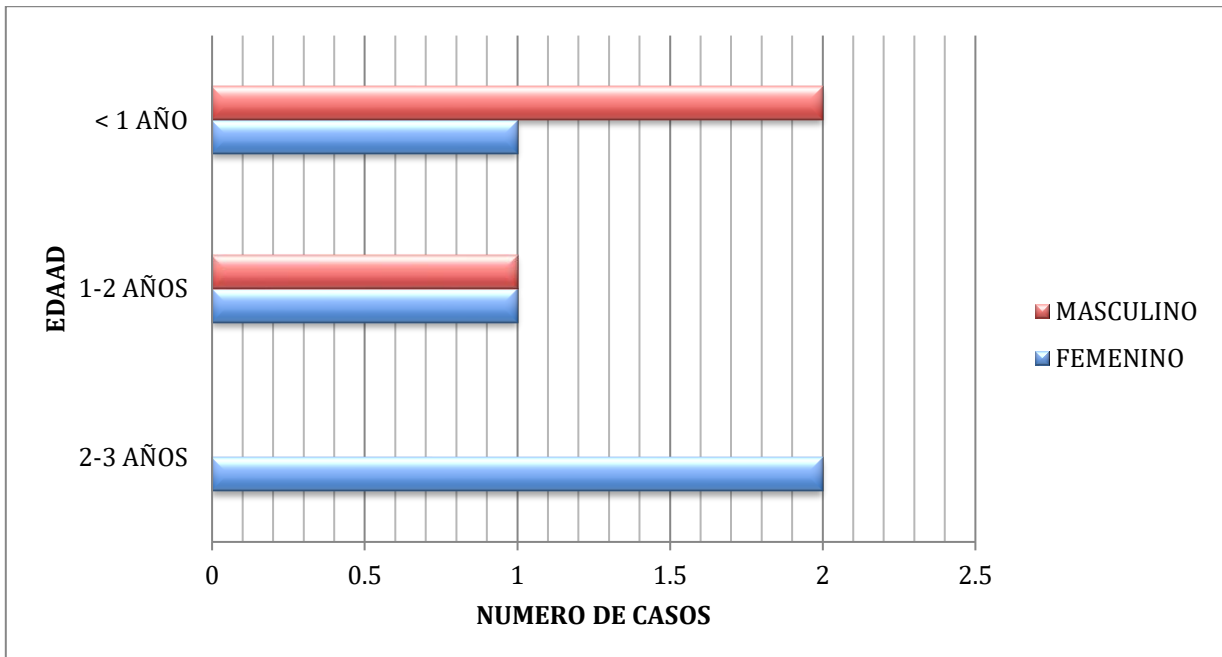
Grafica 2. Expedientes de SHUA que recibieron tratamiento con eculizumab.

De los 7 expedientes revisados 42.8% (3) correspondieron al sexo masculino y 57.2% (4) al sexo femenino, en una relación 1:1.3, presentándose en la mayoría en el sexo femenino. (Grafica 3).



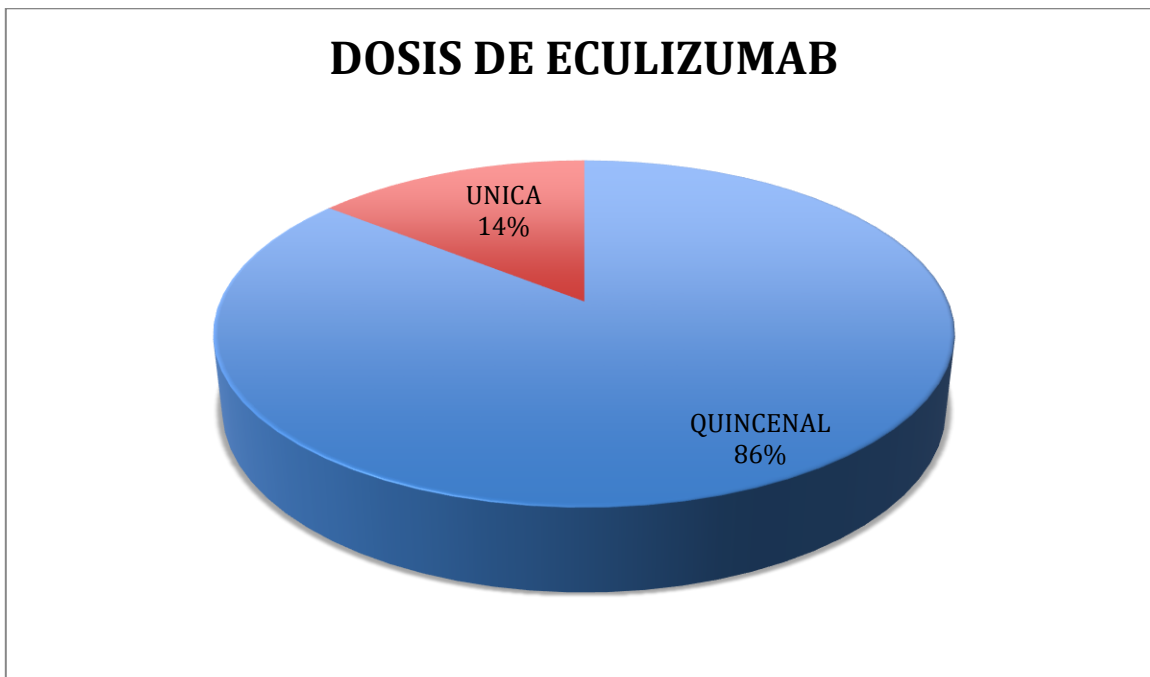
Grafica 3. Distribución de casos por sexo.

De acuerdo a la edad de los pacientes al momento del diagnóstico, se observaron tres grupos de edad: menores de 1 año que corresponde al 42.8% (3), 1-2 años que corresponde al 28.5% (2) y 2-3 años que corresponde al 28.5% (2). (Grafica 4).



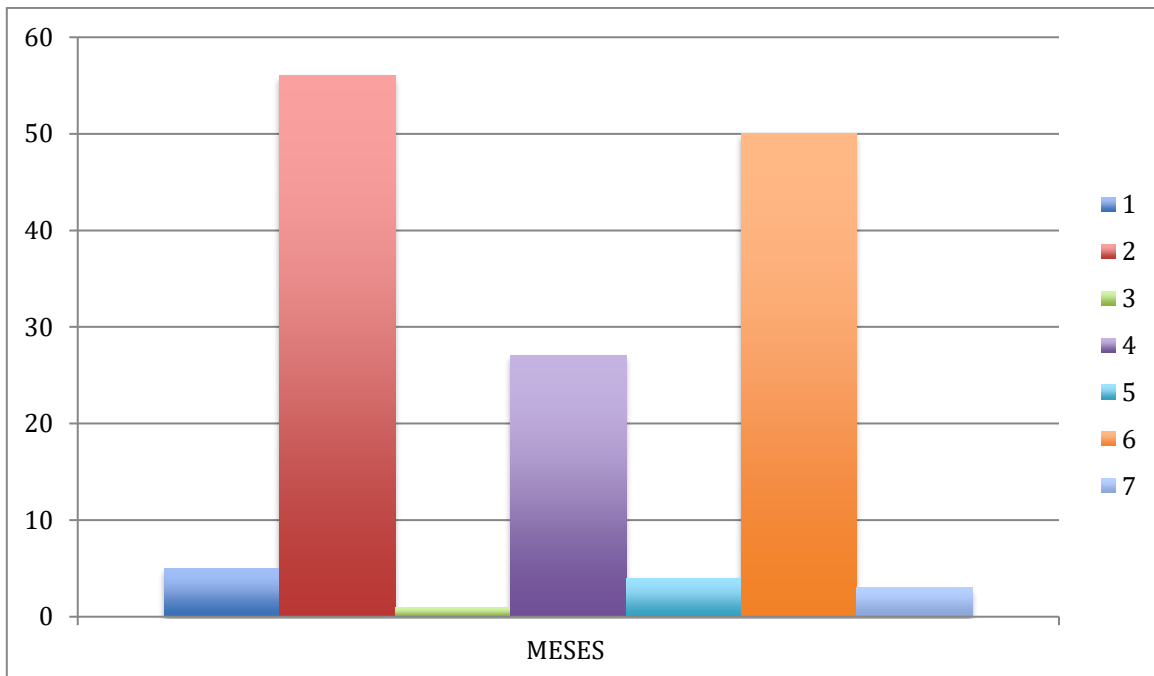
Grafica 4. Distribución de pacientes por edad y sexo.

Los 7 pacientes fueron tratados con eculizumab desde el momento del diagnóstico, 6 casos lo recibieron quincenalmente, que corresponde al 85.7%, 1 caso recibió solo una dosis, que corresponde al 14.3%. (Grafica 5).



Grafica 5. Dosis administradas de eculizumab.

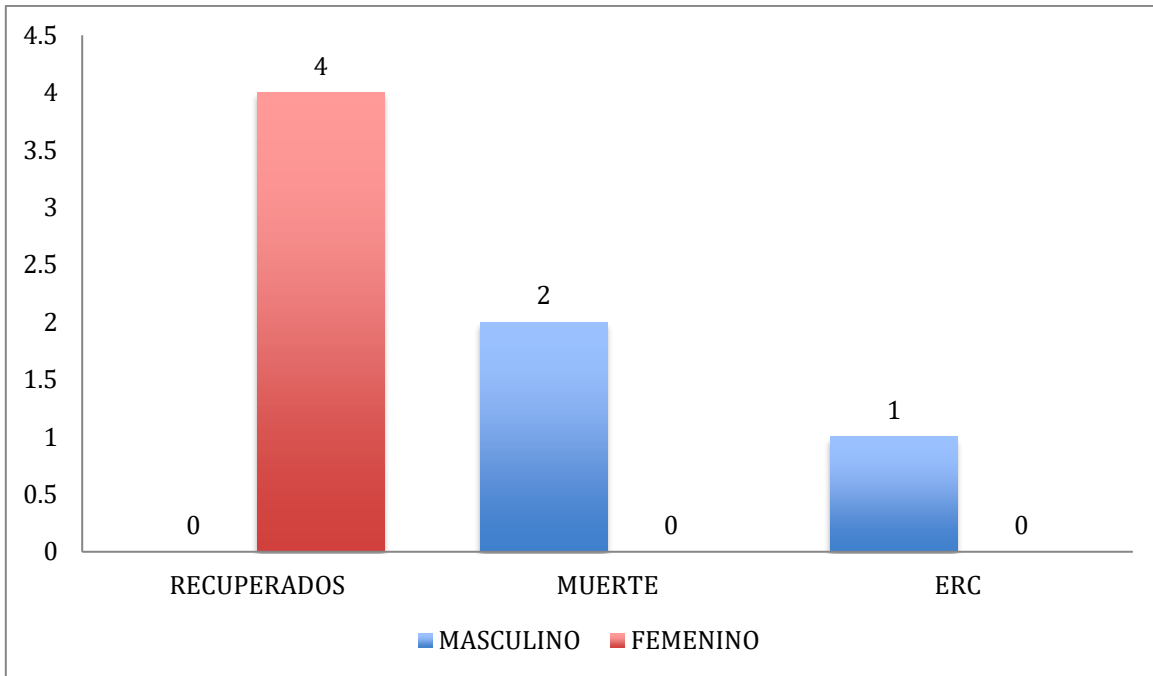
En la gráfica 6 se exponen el número de meses de tratamiento con eculizumab recibidos por cada caso.



Grafica 6. Numero de meses en tratamiento con eculizumab por cada expediente.

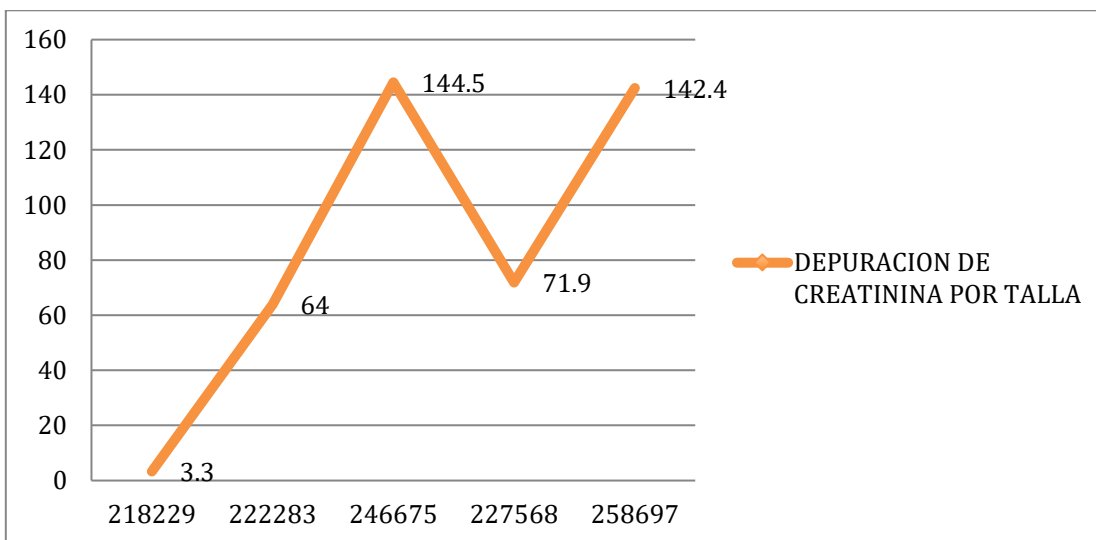
El 100% por ciento de los pacientes cursó con falla renal que requirió inicio de terapia sustitutiva con diálisis peritoneal.

La evolución de los pacientes con tratamiento con eculizumab fue la siguiente: 4 casos que corresponden al 57.1% presentaron recuperación de la función renal con suspensión de la diálisis peritoneal y retiro de catéter tenckhoff; 2 casos que corresponden al 28.5% fallecieron y 1 caso que corresponde al 14.2% continua con enfermedad renal crónica con diálisis peritoneal continua ambulatoria. (Grafica 7)



Grafica 7. Evolución de pacientes tratados con eculizumab.

En la gráfica 8 se expone la función renal actual de acuerdo al último cálculo de depuración de creatinina por talla de los pacientes vivos con diagnóstico de SHUA tratados con eculizumab.



Grafica 8. Depuración de creatinina por talla actual de los pacientes tratados con eculizumab.

18. DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos observamos que la forma de síndrome hemolítico urémico que predomina es la típica en un 77% contra un 23% de la forma atípica, que es mayor a lo que reporta la literatura. La edad de presentación que predominó fue en menores de 2 años, en nuestro estudio en un 71.3%, contra el 60% reportado por la literatura. La presentación de acuerdo al sexo con una relación 1:1.3 masculino: femenino, lo cual se relaciona a que no existe predominio por el sexo. El 100% de los pacientes era previamente sano hasta el momento del diagnóstico.

El 100% de los pacientes con SHUA cursó con falla renal que ameritó inicio de terapia sustitutiva con diálisis peritoneal, 22.2% (2 casos) manejados con tratamiento no especificado y el 77.7% (7 casos) fueron tratados con eculizumab, casos que son muestra de nuestro estudio, de estos últimos 42.8% (3 casos) iniciaron tratamiento inmediato al diagnóstico, 57.1% iniciaron tratamiento meses después del diagnóstico debido a procedimientos administrativos, falta de medicamento, retraso en el reporte de laboratorios confirmatorios y en la administración de vacuna contra meningococo.

El tratamiento con eculizumab se administró quincenalmente, a excepción de un caso que solo recibió una dosis por causas no especificadas en el expediente, de los 6 casos restantes, 2 casos lo recibieron hasta la fecha de fallecimiento y 4 casos continúan con tratamiento, sin embargo, se suspendió en agosto 2018 por causas administrativas ajenas a la indicación médica. El tiempo de tratamiento se midió en número de meses con un promedio de 20.8 meses que corresponden a 41.7 dosis quincenales.

La evolución de los pacientes con el tratamiento fue el siguiente: recuperados 71.4% y 28.6% fallecieron por las siguientes causas: insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía asociada a atención de la salud y hemorragia pulmonar; 4 casos presentaron recuperación de la función renal con suspensión de la diálisis peritoneal y con retiro de catéter tenckhoff, de los cuales: 2 casos presentan enfermedad renal crónica estadio I y 2 casos presentan

enfermedad renal crónica estadio II, según el último cálculo de depuración de creatinina por talla y la clasificación KDIGO; y 1 caso no presenta recuperación, continua con enfermedad renal crónica estadio V en terapia sustitutiva con diálisis peritoneal continua ambulatoria. La literatura reporta hasta el 80% de recuperación en pacientes tratados desde el primer evento con Eculizumab, con la suspensión de diálisis peritoneal en todos los casos.

19. CONCLUSIONES

La evolución de los pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico tratados con eculizumab en el hospital para el niño poblano fue favorable en la mayoría de los pacientes quienes actualmente se encuentran sin diálisis peritoneal, solo en vigilancia por la consulta externa de nefrología. Dichos pacientes recibieron el tratamiento inmediatamente al confirmar el diagnóstico. El paciente que continua con diálisis peritoneal es el primer caso de SHUA en el hospital el cual recibió el tratamiento con eculizumab 8 meses después del diagnóstico por no contar con el medicamento. Los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento, pero presentaron múltiples complicaciones asociadas a la atención en la salud.

Con lo anterior concluimos que la respuesta al tratamiento con eculizumab en pacientes con SHUA es favorable, el mantenimiento con el mismo es indispensable para no presentar recaídas y las complicaciones derivadas de esto, como son la muerte y estancias intrahospitalarias prolongadas. Nuestros resultados coinciden con lo reportado por diversas literaturas sobre la evolución con eculizumab.

El conocimiento y sensibilización de esta patología por nuestras autoridades es indispensable para destinar recursos y gestiones para apoyar a este tipo de pacientes y la investigación de la evolución en nuestro medio.

20. REFERENCIAS

1. Córdoba C, Blanco A, Ojeda V, Síndrome urémico hemolítico: revisión. Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina, 2007; 166, 25-31.
2. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014;7 231–239.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta E, Blasco M, Espinosa L, Espinoza M. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2015; 35(5):421–447.
4. Macias M, Rojas M, Ridaura C. Síndrome urémico hemolítico atípico fulminante asociada con neumonía por Streptococcus pneumoniae complicada. Acta Pediat Mex 2014; 35:402-410.
5. Bello Marquez carolina. Síndrome hemolítico urémico, CCAP, 2015; 14(4), 57-68.
6. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. World J Nephrol 2013; 2(3):56-76.
7. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361(17):1676-87.
8. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Nephrol 2013; 33 (6):508-30.
9. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. Mol Immunol 2015; 67(1):31-42.
10. Campistol JM, Et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2013; 33(1):27-45
11. Brodsky AL. Eculizumab, Hematología, 2013, Vol 17, N° 3: 276-284
12. Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement mediated glomerular diseases, BMJ Case Rep. 2017
13. Azoulay E, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Chest. 2017.

14. Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J.* 2018 Jul 31;12(3):338-347.
15. Licht C, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015 May; 87(5):1061-73.
16. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(1):40-48.
17. Laurence J, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016 nov; 14 Suppl 11(11):2-15.
18. Brandt J, Wong C, Mihm S, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(2 Pt 1):371–376.