

Actualización 2023

HPN

GUÍA CLÍNICA

Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la **HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA**



Con el aval de:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



GRUPO DE TRABAJO
EN HPN DE LA SEHH



COORDINADORAS

VILLEGAS MARTÍNEZ, Ana

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

GAYA VALLS, Anna

Hospital Clínic, Barcelona.

COMITÉ CIENTÍFICO

BALLESTEROS ANDRÉS, Mónica

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

BONANAD BOIX, Santiago

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

GAYA VALLS, Anna

Hospital Clínic, Barcelona.

GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, Fernando Ataúlfo

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, Inés

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona.

JARQUE RAMOS, Isidro

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

NÚÑEZ VÁZQUEZ, Ramiro

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

SEMPERE TALENS, Amparo

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

PUERTA ALCALDE, Pedro

Hospital Clínic, Barcelona.

BENEITEZ PASTOR, David

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

VILLEGAS MARTÍNEZ, Ana

Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Edita:

© 2023 del contenido: los autores

© 2023 de la edición: Fundación Española de Hematología

y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma o por medio alguno, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.

ISBN: 978-84-09-58699-8 • Depósito legal: M-4647-2024



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. DIAGNÓSTICO	12
2. EVALUACIÓN CLÍNICA	16
3. TRATAMIENTO NO ESPECÍFICO	22
4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO	28
5. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS	42
6. MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES	44
7. ALGORITMO DE TRATAMIENTO	50
BIBLIOGRAFÍA	54

INTRODUCCIÓN



La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de la célula progenitora hematopoyética originada por la mutación o mutaciones del gen *PIG-A* (fosfatidil inositol glicano grupo A), localizado en el brazo corto del cromosoma X⁽¹⁾. Como consecuencia de dicha mutación somática, no se sintetizan o se sintetizan en menor cantidad las moléculas del grupo de anclaje GPI (glucosil fosfatidil inositol), necesarias para que numerosas proteínas de membrana se fijen a las superficies celulares. Entre ellas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento.

El déficit de estas dos proteínas en la superficie del eritrocito se traduce en una desprotección ante la activación persistente de la vía alternativa del complemento, por lo que se produce hemólisis intravascular y activación de granulocitos y plaquetas que condicionan un estado protrombótico multifactorial⁽²⁾.

La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, dándose con mayor frecuencia en la tercera década de la vida. La incidencia es de 1-3 casos por millón de habitantes y año (prevalencia de 8-38 casos por millón de habitantes). La proporción entre ambos sexos es muy similar^(3,4).



Clínicamente, la HPN se caracteriza por una hemólisis intravascular con anemia, riesgo aumentado de trombosis y citopenias asociadas a un grado variable de insuficiencia medular⁽⁵⁾.

Es una enfermedad multisistémica, con hemólisis crónica que se puede acentuar por crisis hemolíticas desencadenadas por condiciones amplificadoras de la activación del complemento (infecciones, intervenciones quirúrgicas, vacunas, procesos inflamatorios, etc.). Además, la depleción de óxido nítrico secundaria a la hemólisis crónica puede producir fatiga intensa, disfagia, dolor abdominal, disnea y disfunción eréctil en los varones.

Las complicaciones más frecuentes y graves son las trombosis, que constituyen la principal causa de muerte de la HPN en los pacientes sin tratamiento farmacológico (40-67%). Las trombosis son sobre todo venosas y pueden estar localizadas en lugares inusuales como las venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica, en el sistema nervioso central (SNC: seno sagital, lateral o sigmoideo), las dérmicas o la vena central de la retina. Aproximadamente el 15% se producen en la circulación arterial, especialmente en las arterias cerebrales y coronarias⁽²⁾.

La insuficiencia renal crónica y la hipertensión pulmonar son también complicaciones especialmente graves de la enfermedad⁽⁶⁻⁸⁾. Coincidiendo con los episodios de crisis hemolíticas agudas se

puede presentar una insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, que a veces requieren diálisis. Un 65% de los pacientes presentan insuficiencia renal crónica (un 21% en estadio 3 o superior)⁽⁶⁾.

El embarazo, en ausencia de un tratamiento específico, constituye una situación de alto riesgo, especialmente trombótico, con riesgo de aborto y prematuridad, así como aumento de la mortalidad materno-fetal (12-21%)⁽⁹⁾.

La asociación con la aplasia medular es muy frecuente, generalmente precediendo al diagnóstico de HPN. Es importante reseñar que, aunque se pueden detectar células HPN en otras enfermedades hematológicas (aplasia medular, síndromes mielodisplásicos), desde el punto de vista clínico y terapéutico se consideran pacientes de HPN los que presentan clínica hemolítica y/o trombótica. Los clones de pequeño tamaño no requieren tratamiento, pero debe hacerse seguimiento por citometría, ya que puede producirse tanto la evolución a HPN hemolítica como la desaparición espontánea del clon.

Antes de la introducción de la terapia anticomplemento, el único tratamiento de la HPN era el de soporte, con transfusiones de hematíes, hidratación, corticoterapia, etc. El gran avance fue la aprobación en 2007 del primer fármaco específico para esta enfermedad, eculizumab⁽¹⁰⁾. Se trata un anticuerpo monoclonal humanizado



que bloquea C5, en la porción terminal de la cascada del complemento, y, por tanto, evita la hemólisis intravascular^(10,11). Estabiliza los niveles de hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales y los síntomas relacionados con la disfunción del músculo liso⁽¹²⁾. También disminuye el riesgo de tromboembolismo en el 85% de los pacientes (en el 94% si están anticoagulados por eventos vasculares previos).

Asimismo, mejora la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar. También es seguro y bien tolerado en el embarazo, con importantes beneficios tanto para la madre como para el feto⁽⁹⁾. Como consecuencia del bloqueo efectivo del complemento terminal y la inhibición de la hemólisis intravascular, el tratamiento con eculizumab consigue una mejoría de la calidad de vida y un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes con HPN, que se equipara a la de la población general⁽¹²⁾.

Sin embargo, con mayor tiempo de seguimiento se ha observado que solo una fracción de los pacientes alcanzan la independencia transfusional (50-60%) y una cuarta parte niveles de hemoglobina en rango normal (20-25%).

Las principales causas de respuesta insuficiente (persistencia de anemia a pesar del buen control de la hemólisis) son la hemólisis intravascular residual (farmacocinética o farmacodinámica) o

la hemólisis extravascular de eritrocitos sensibilizados por fragmentos de C3⁽¹³⁾.

La insuficiencia medular y el déficit de hierro o de factores de maduración también se asocian a esta respuesta parcial.

En la actualidad, hay una plétora de nuevos medicamentos en fase de desarrollo que buscan distintos beneficios terapéuticos, como disminuir el número de infusiones, otras vías de administración o actuar sobre el complemento proximal, eliminando así la hemólisis extravascular^(14,15). En España hay 3 fármacos comercializados para el tratamiento de la HPN: eculizumab, ravulizumab y pegcetacoplán.

Como consecuencia de los nuevos conocimientos y avances terapéuticos en la HPN, al grupo de trabajo sobre HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) nos ha parecido conveniente volver a revisar los criterios de diagnóstico y tratamiento de la HPN, que ya se realizaron previamente en 2010, 2014 y 2016.



1. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HPN se lleva a cabo mediante citometría de flujo de alta sensibilidad^(5,16-18).

Está indicado realizar una citometría de HPN en presencia de una o varias de las situaciones siguientes:

- Anemia hemolítica de etiología no filiada con prueba de Coombs directa negativa.
- Hemoglobinuria/Hemosiderinuria.
- Hemólisis con insuficiencia renal.
- Aplasia medular (al diagnóstico y anualmente durante el seguimiento).
- Cualquier síndrome mielodisplásico (SMD) con evidencia de hemólisis y especialmente el SMD hipoplásico.
- Trombosis no explicadas, venosas o arteriales, con al menos uno de los siguientes criterios: pacientes jóvenes, trombosis en localizaciones inusuales (venas intraabdominales, síndrome de Budd-Chiari, cerebrales, dérmicas, etc.), parámetros de hemólisis o citopenias.
- Citopenias idiopáticas persistentes de significado incierto.
- Dolor abdominal, disfagia intermitente, disnea o disfunción eréctil de etiología no filiada.



1.1. Detección y cuantificación de células de HPN mediante citometría de flujo de alta sensibilidad

Parámetro	Recomendaciones de consenso
Muestra	Sangre periférica anticoagulada con EDTA* Procesar en < 48 horas
Poblaciones diana**	
<ul style="list-style-type: none"> Panel inicial Panel de confirmación 	Neutrófilos y monocitos Hematías
Marcadores GPI	
<ul style="list-style-type: none"> Neutrófilos (mínimo 2 reactivos GPI) Monocitos (mínimo 2 reactivos GPI) Hematías 	CD24, CD157, FLAER CD14, CD157, FLAER CD59
Nivel de sensibilidad	
<ul style="list-style-type: none"> Límite inferior de cuantificación 	0,01% en hematías/0,05% en neutrófilos
Informe clínico de citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> Indicar si existen o no células con fenotipo de HPN y límites inferiores de detección y cuantificación de la técnica Incluir el tamaño clonal en neutrófilos y monocitos de forma conjunta (tipos II + III)** Incluir el tamaño clonal en hematías, así como porcentajes de tipos II y III***

* Preferible EDTA, aunque heparina y ACD también son aceptables; ** identificar la población con marcadores no GPI; *** cuando no sea posible discriminar entre los subtipos deficitarios, se deben informar de forma conjunta indicando el problema⁽¹⁶⁻¹⁸⁾
 ACD: ácido citrato dextrosa; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; FLAER: fluorescein-labelled aerolysin; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

2. EVALUACIÓN CLÍNICA



2.1. Anamnesis y exploración física

Valorar especialmente los síntomas y signos de hemólisis intravascular (orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (fatiga intensa, disfagia, dolor abdominal, dolor torácico, disfunción eréctil en los varones) y trombosis previas (dolor abdominal, disnea, focalidad neurológica, cefalea crónica).

2.2. Pruebas de laboratorio

- Hemograma completo, reticulocitos, morfología eritrocitaria.
- Bioquímica sérica: LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina, perfil férrico. Niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico.
- Prueba de Coombs directa y grupo sanguíneo.
- Pruebas de función renal: urea, creatinina, filtrado glomerular.
- Análisis de orina: proteinuria, sedimento de orina y eliminación de calcio, fósforo, bicarbonato, densidad urinaria, hemoglobinuria, hemosiderinuria.



- Estudio medular:
 - Aspirado: morfología, tinción de hierro, estudio citogenético, inmunofenotipo y NGS (panel mieloide).
 - Biopsia: valorar la insuficiencia medular asociada.

2.3. Otros estudios potencialmente útiles

- Eritropoyetina sérica.
- Estudios de trombofilia y dímero D.
- Determinación de pro-BNP o NT-pro-BNP.
- Tipificación HLA.
- Control de terapia inhibidora del complemento:
 - CH50, AP50.
 - Determinación de depósito de C3b o C3d en los hematíes. Niveles de C5.
 - Determinación de los niveles plasmáticos de inhibidor.

2.4. Técnicas de imagen

- Ecografía Doppler abdominal para el estudio de la trombosis en las venas hepáticas, porta, esplénica y mesentéricas.
- Angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) pulmonar, si se llegan a detectar signos de hipertensión pulmonar o ante la sospecha de tromboembolismo.
- Resonancia magnética renal para determinar depósito de hemosiderina cortical renal.
- RM craneal o angio-TAC (según el criterio radiológico) en el caso de cefalea u otros síntomas neurológicos.
- RM abdominal: puede ser útil para la evaluación de sobrecarga de hierro hepática.



2.5. Seguimiento

Los pacientes con HPN requieren un seguimiento exhaustivo con exámenes analíticos periódicos (cada 2-4 meses).

Se recomienda llevar a cabo controles de la función renal (creatinina, aclaramiento de creatinina, sedimento y proteinuria) ajustados tanto a la evolución de la enfermedad como al tratamiento que estén recibiendo (cada 6 meses; consultar el apartado de tratamiento).

La evaluación del tamaño clonal debe hacerse a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente con una frecuencia anual si la enfermedad está estable. Si se administra terapia anticomplemento, hay que monitorizar el clon de acuerdo con el tratamiento recibido para valorar la respuesta^(5,15,16).

Además, el tamaño clonal se debe reevaluar cuando se observe algún cambio clínico o analítico sugestivo de actividad o progresión de la enfermedad^(1,5,15,16), junto con otras determinaciones analíticas o estudios de imagen (ecografía Doppler, RM, etc.)⁽⁵⁾.

En la mayoría de los casos, la presencia de células HPN es persistente, aunque puede observarse tanto la expansión como la regresión clonal.

La monitorización periódica del clon está también indicada en los casos de aplasia medular y tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

3. TRATAMIENTO NO ESPECÍFICO



3.1. Soporte

- Administración de ácido fólico oral y vitamina B₁₂ si se demuestra deficiencia de esta.
- Tratamiento con hierro si existe ferropenia. Se prefiere la vía oral, pero en caso de precisar la vía intravenosa se recomienda vigilancia por el riesgo de inducir hemólisis.
- Transfusión de concentrados de hematíes (no es necesaria la técnica de lavado previo).
- En caso de sobrecarga férrica postransfusional (ferritina ≥ 1.000 ng/mL) se puede considerar el uso de quelantes de hierro.
- Hidratación abundante durante las crisis hemolíticas.
- Generalmente, no se recomienda el uso de corticoides, aunque pueden utilizarse, siempre en cortos periodos de tiempo, durante las crisis hemolíticas desencadenadas por procesos inflamatorios, en donde los corticoides pueden ayudar a controlar la inflamación.
- En pacientes con insuficiencia renal puede ser de utilidad el empleo de agentes estimuladores de la eritropoyesis.



3.2. Anticoagulación

3.2.1. Profilaxis antitrombótica primaria

Valorar la profilaxis antitrombótica en los pacientes de alto riesgo (clon \geq 50%, alta actividad de la enfermedad, factores de riesgo protrombótico) que no reciben inhibidores del complemento (IC), en ausencia de contraindicaciones⁽¹⁹⁾.

El tratamiento antiagregante no es útil en la HPN como prevención del tromboembolismo venoso.

El riesgo trombótico se reduce ostensiblemente con el tratamiento específico de la HPN con inhibidores de C5. Por este motivo, esta debería ser la primera opción terapéutica en los pacientes con HPN hemolítica.

3.2.2. Tratamiento de episodios trombóticos. Profilaxis secundaria

Tratamiento urgente de los episodios trombóticos agudos con anticoagulación completa, al inicio con heparina de bajo peso molecular, y continuar con tratamiento oral.

Tras un episodio trombótico agudo se recomienda el inicio inmediato de IC⁽²⁰⁾.

Si no hay contraindicación, la anticoagulación se debe continuar indefinidamente como profilaxis secundaria. En caso de indicar tratamiento con IC se puede considerar suspender la profilaxis secundaria (valoración individualizada del caso según la gravedad y la localización de la trombosis, la existencia de secuelas locales y la respuesta al IC).

Se han descrito algunos casos de trombosis en pacientes en tratamiento con IC, sobre todo en situaciones de crisis hemolíticas agudas. En esta situación se requiere anticoagulación terapéutica y tratamiento urgente de la crisis hemolítica aguda.



3.3. Vacunación

Debido al aumento del riesgo de infecciones por determinados microorganismos (*Neisseria*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) se requiere la vacunación en todos los pacientes que van a iniciar tratamiento con IC.

Las pautas de inmunización deben iniciarse 14 días antes de la primera dosis de tratamiento^(21,22).

a) Inhibidores del complemento terminal:

obligatoria frente a meningococo.

b) Inhibidores del complemento proximal:

vacunación contra bacterias encapsuladas (meningococo, neumococo y *H. influenzae*).

Neisseria meningitidis: está indicada la vacuna meningocócica tetravalente frente a los serogrupos A, C, W e Y (en España están disponibles Menveo® y Nimenrix®) y contra el serogrupo B (en España disponible Bexsero® y Trumenba®). La segunda dosis de la vacuna tetravalente (ACWY) debe administrarse 8 semanas después de la primera y la segunda dosis contra el serogrupo B un mes después de la primera.

Revacunación: cada 3-5 años con las vacunas antimeningocócicas

Streptococcus pneumoniae y *Haemophilus influenzae*: está indicada la vacunación frente a estas bacterias en los pacientes que reciben tratamiento con IC proximal (pegcetacoplán) y en aquellos pacientes menores de 18 años que reciban tratamiento con IC.

4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO



4.1. Indicaciones del tratamiento

El tratamiento específico con IC está indicado en los pacientes afectados de una HPN que presentan hemólisis. No serán candidatos a un tratamiento específico los pacientes con HPN subclínica.

Para definir la indicación de tratamiento se usa el término de alta actividad de la enfermedad, un concepto que se refiere a la presencia de hemólisis, definida como LDH $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) y, como mínimo, uno o más de los siguientes síntomas clínicos atribuidos a la enfermedad (descartando otras causas)⁽²³⁾:



Indicaciones del tratamiento	
<p>Alta actividad de la enfermedad</p> <p>Definida por LDH > 1,5 × LSN + > 1 o más de los siguientes:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Hemoglobinuria • Anemia con hemoglobina < 10 g/dL • Acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis) • Dolor abdominal y/o disfgia (episodios recurrentes que requieren hospitalización o uso frecuente de analgésicos opiáceos) • Disfunción eréctil • Disnea que provoca limitación de la actividad normal (NYHA de clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar • Insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda
<p>Embarazo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración individualizada • Actualmente solo puede recomendarse con seguridad el uso de ecuzumab

4.2. Tratamiento en primera línea. Inhibidores de complemento terminal C5 (iC5)

4.2.1. Eculizumab (Soliris®) y biosimilares (Bekemv® y Epysqli®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado. La administración es por vía intravenosa con dosis fijas en adultos y adaptadas al peso en niños.

Posología en adultos. Inducción: 600 mg/semana, intravenoso, durante 4 semanas. Mantenimiento: 900 mg cada 14 (± 2) días a partir de la quinta semana, de forma indefinida^(11,12).

Posología en niños. Ajustada en función del peso:

Posología de eculizumab en niños		
Peso (kg)	Inducción	Mantenimiento
30 a < 40	600 mg/semana × 2 dosis	900 mg c/ 2 semanas desde la 3.ª semana
20 a < 30	600 mg/semana × 2 dosis	600 mg c/ 2 semanas desde la 3.ª semana
10 a < 20	600 mg/semana × 1 dosis	300 mg c/ 2 semanas desde la 2.ª semana
5 a < 10	300 mg/semana × 1 dosis	300 mg c/ 3 semanas desde la 2.ª semana



4.2.2. Ravulizumab (Ultomiris®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado similar a eculizumab, aunque con una vida más larga (8 semanas)⁽²⁴⁻²⁶⁾. **Por este motivo, se considera actualmente como primera opción de tratamiento específico en la HPN.** La administración es por vía intravenosa con dosis ajustadas al peso.

Posología en adultos y niños: dosis de carga según el peso; a las 2 semanas se administra la primera dosis de mantenimiento, que se continúa posteriormente cada 8 semanas, de forma indefinida.

Posología de ravulizumab		
Peso (kg)	Dosis de carga (mg)	Mantenimiento (mg)
> 10 a < 20	600	600
> 20 a < 30	900	2.100
> 30 a < 40	1.200	2.700
> 40 a < 60	2.400	3.000
> 60 a < 100	2.700	3.300
> 100	3.000	3.600

Paso de eculizumab a ravulizumab: se recomienda administrar la dosis de carga de ravulizumab 2 semanas después de la última infusión de eculizumab y, tras 2 semanas, se administra ya la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab, que se continúa, posteriormente, con una periodicidad de 8 semanas.

El cambio en la administración intravenosa de ravulizumab cada 8 semanas *versus* cada 14 días de eculizumab cuantifica un ahorro significativo de visitas hospitalarias (70%, pasando de las 26 infusiones/año a 7 infusiones/año).



4.2.3. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con iC5

Se resume en la siguiente tabla:

Periodicidad	Prueba
Semanal durante la inducción	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo con reticulocitos • Parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina fraccionada, haptoglobina) • Bioquímica básica con perfil renal y hepático
Cada 2-6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Función renal: urea, creatinina, electrolitos, filtrado glomerular • Orina de 24 horas • Prueba de Coombs directa (anti-C3)
Cada 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo del hierro: sideremia, índice de saturación de transferrina, ferritina • Concentración de ácido fólico y vitamina B₁₂
Cada 2-6 meses los 2 primeros años. Posteriormente, cada 12 meses si enfermedad estable	<ul style="list-style-type: none"> • Clon HPN mediante citometría de flujo

En caso de respuesta parcial o insuficiente a los iC5 por persistencia de anemia y/o cierto grado de hemólisis, es importante una evaluación sistemática para determinar su causa, antes de hacer cambios terapéuticos relevantes:

- Hemólisis residual (intravascular farmacocinética, intravascular farmacodinámica, extravascular).
- Insuficiencia medular.
- Déficit de factores de maduración.

Debido al riesgo de infecciones graves, además de la vacunación, se debe controlar estrechamente a estos pacientes y, en caso de síntomas relacionados con la infección meningocócica (fiebre, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, rigidez de cuello, erupción cutánea, confusión u otro síntoma), contactar inmediatamente con su hematólogo o con el Servicio de Urgencias de su hospital o centro más cercano. No se debe interrumpir el tratamiento con iC5 ante la presencia de una infección.

Algunos expertos y agencias de salud recomiendan profilaxis antibiótica continuada en pacientes bajo tratamiento con IC, para prevenir la infección por *N. meningitidis*⁽²⁷⁾. No existe consenso para recomendar una pauta en particular.



4.3. Tratamiento de segunda línea. Inhibidores del complemento proximal C3 (iC3)

4.3.1. Pegcetacoplán (Aspaveli®)

Es un péptido que actúa inhibiendo el complemento a nivel de C3. Es de administración subcutánea.

Previene la hemólisis tanto intravascular como extravascular^(28,29). Fue aprobado por la Unión Europea en 2021 y está disponible en España desde marzo de 2023.

Está indicado como tratamiento de segunda línea para los pacientes que persisten anémicos a pesar de haber recibido tratamiento con iC5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 3 meses. No está aprobado en niños.

Posología en adultos: administración subcutánea mediante un sistema de bomba de perfusión de jeringa administrable en una infusión de 30-60 minutos. Permite la autoadministración. Dosis de 1.080 mg 2 veces por semana (día 1 y 4 de cada semana).

Paso de iC5 a pegcetacoplán: en los pacientes que estaban previamente en tratamiento con eculizumab, se inicia el tratamiento (día 1) con pegcetacoplán y se mantiene el iC5 durante las primeras 4 semanas (días 1 y 15), para minimizar el riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento.

En el caso de estar previamente con ravulizumab, se inicia pegcetacoplán el día 1 de la quinta semana tras la última dosis de ravulizumab.



4.3.2. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con pegcetacoplán

Periodicidad	Prueba
Semanal hasta respuesta estable (1 mes)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo con reticulocitos • Parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina fraccionada, haptoglobina) • Bioquímica básica con perfil renal y hepático
Cada 2-6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Función renal: urea, creatinina, electrolitos, filtrado glomerular • Orina de 24 horas • Prueba de Coombs directa (anti-C3)
Cada 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo del hierro: sideremia, índice de saturación de transferrina, ferritina • Niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂
Meses 1, 3, 6, 9 y 12, segundo año: cada 2-6 meses. Posteriormente, cada 12 meses si enfermedad estable	<ul style="list-style-type: none"> • Clon HPN mediante citometría de flujo

La experiencia actual con el empleo de pegcetacoplán es todavía limitada.

El seguimiento debe de realizarse de forma similar al de los pacientes en tratamiento con iC5, pero de manera más estrecha, especialmente durante las primeras semanas del tratamiento⁽¹⁵⁾, prestando especial atención al incremento del clon eritroide.

4.3.3. Ajuste de dosis de pegcetacoplán

Crisis hemolítica (LDH $>2 \times$ LSN con síntomas hemolíticos en paciente que previamente había alcanzado una respuesta LDH $< 1,5 \times$ LSN): administración de una dosis extra de pegcetacoplán intravenoso o bien administrar 3 días sucesivos la misma dosis subcutánea. Continuar con 3 dosis semanales. Si la crisis fue secundaria a un evento agudo, se puede considerar volver a la pauta inicial tras un periodo de estabilidad.

Respuesta insuficiente (definida por persistencia de LDH $> 2 \times$ LSN): se puede modificar la pauta posológica a cada 3 días (día 1, día 4, día 7, día 10, día 13 y así sucesivamente) o incluso 3 veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes) si con la pauta anterior no fuera suficiente.



4.4. Inhibidores del complemento aprobados, pendientes de aprobación o en ensayo para HPN en España

En la actualidad, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos de tratamiento para pacientes con

HPN con distintos IC. Hay una gran cantidad de productos en las distintas fases de desarrollo y comercialización. En la tabla adjunta se detallan los principales productos disponibles para el tratamiento de la HPN, aprobados, pendientes de aprobación o en ensayo clínico (*tabla adaptada de Kulasekararaj AG, Lazana I*)⁽³⁰⁾.

Componente del complemento	Tipo de molécula	Nombre de la molécula	Vía/Frecuencia de administración-	Ensayos clínicos fase 2-3/ aprobados
C5	Anticuerpo monoclonal	Eculizumab	i.v. cada 2 semanas	Aprobado
		Ravulizumab	i.v. cada 8 semanas	Aprobado
		Crovalimab	s.c. cada 4 semanas	COMMODORE 1 (NCT04432584)§ COMMODORE 2 (NCT04434092)§ COMMODORE 3 (NCT04654468)§
	siRNA	Pozelimab + cemdisirán	s.c. cada 4 semanas + s.c. cada 4 semanas	ACCESS-1 (NCT05133531). Fase 3 ACCESS-2 (NCT05131204) ACCESS-1 Ph (NCT05133531) ACCESS-2 Ph (NCT05131204)
	Biosimilar a eculizumab	Bekemv®	i.v. cada 2 semanas	Aprobado
		Epysqli®	i.v. cada 2 semanas	Aprobado
Elizaria®		i.v. cada 2 semanas	NCT04463056&	
C3	Péptido cíclico pegilado	Pegcetacoplán	s.c. 2 veces a la semana	Aprobado# PRINCE (NCT03588026)*
FACTOR D	Molécula pequeña	Danicopán (asociado a eculizumab y ravulizumab)	v.o. 150-200 mg/8 h	ALPHA (NCT04469465)*
		Vemircopán	v.o. 120-180 mg/8 h	Fase 2 NCT04170023*
FACTOR B	Molécula pequeña	Iptacopán	v.o. 200 mg/12 h	APPOINT (NCT04820530)§ APPLY (NCT04558918)§

- Frecuencia de administración durante la fase de mantenimiento; § pendientes de próxima aprobación en España; * reclutamiento cerrado; # aprobado en España para pacientes con anemia después de haber sido tratados con un iC5 al menos 3 meses; & aprobado exclusivamente en Rusia.

5. TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS



Pese a ser la única opción terapéutica curativa disponible, el trasplante de médula ósea en la HPN presenta una mortalidad de un 10-30%. Por lo tanto, se reserva a un grupo de pacientes muy seleccionado (HPN hemolítica sin respuesta al tratamiento específico o sin disponibilidad de acceso a este).

En los casos de HPN que han evolucionado a una insuficiencia medular grave o SMD de alto riesgo o leucemia aguda, las indicaciones de trasplante se realizarán según indiquen las guías clínicas de cada enfermedad^(31,32).

6. MANEJO DE SITUACIONES ESPECIALES



6.1. Procesos intercurrentes

Cualquier enfermedad o proceso intercurrente (infecciones, intervenciones quirúrgicas, embarazo, enfermedades de nuevo diagnóstico) puede ocasionar una amplificación del complemento que sobrepase el control ejercido por el tratamiento actual.

Procedimientos programados (intervenciones quirúrgicas, vacunas, extracciones dentales): intentar realizarlos antes de transcurridas 48-72 horas de la última administración de eculizumab o < 4 semanas de la última administración de ravulizumab, preferentemente < 2 semanas. Se aconseja un seguimiento estrecho para detectar signos de hemólisis que pudieran indicar la necesidad de administrar una dosis extra de tratamiento o avanzar la dosis próxima.

En casos de hemorragias con pérdidas importantes de sangre durante o tras el acto quirúrgico puede requerirse dosis adicional de iC5.



6.2. Procedimientos urgentes, procesos agudos

En diversas circunstancias (intervenciones quirúrgicas, infecciones, traumatismos, procesos inflamatorios, etc.), se recomienda realizar una evaluación clínica y analítica de los síntomas, signos y parámetros de hemólisis en el momento del diagnóstico y en los días consecutivos, hasta su resolución. Además, es importante tener en cuenta la fecha de administración de la última dosis del tratamiento para poder llevar a cabo

una estimación del riesgo de que se desencadene una crisis hemolítica. Si el riesgo de que se produzca una crisis hemolítica es elevado, se recomienda ingreso para control clínico y analítico seriado. Si se produce hemólisis grave se debe de administrar sueroterapia para prevención de la insuficiencia renal aguda, transfusión según el valor de hemoglobina y valorar la administración de una dosis extra y/o ajustar la dosis según el tratamiento previo que estuvieran recibiendo.

Situaciones especiales		Actitud
Procesos agudos	Intervenciones quirúrgicas, infecciones, traumatismos, procesos inflamatorios, etc.	Evaluación inicial y evolutiva de hemólisis En caso de hemólisis, valorar hiperhidratación y adelantar o administrar dosis extra de IC
Procesos crónicos	Enfermedades inflamatorias, cáncer, convalecencia de episodios agudos graves, postoperatorios prolongados, etc.	Vigilancia de la hemólisis Adaptación de dosis o intervalos si se considera necesario Considerar profilaxis anticoagulante
Procesos programados	Intervenciones quirúrgicas, vacunas, extracciones dentales	Intentar realizarlos < 48-72 horas de la última administración de eculizumab o < 4 semanas de la última administración de ravulizumab, preferentemente < 2 semanas o al día siguiente de la infusión de pegcetacoplán Seguimiento clínico estrecho Si hemólisis, adelantar la siguiente dosis o administrar dosis extra
Embarazo		Aumento de actividad del complemento Eculizumab es el fármaco de elección, ya que no atraviesa la placenta La hemólisis aguda es habitual a partir del segundo trimestre Puede ser necesario incremento de dosis o acortamiento de los intervalos



6.3. Embarazo

La activación del complemento aumenta durante el embarazo, especialmente después de la semana 20. Actualmente, eculizumab es el fármaco de elección para las mujeres embarazadas con HPN, ya que no atraviesa la placenta a dosis suficiente como para alterar la activación del complemento en el feto y no se excreta por la leche materna⁽⁹⁾.

La hemólisis aguda es habitual a partir del segundo trimestre y hasta el 50% de las pacientes requieren un incremento de la dosis o acortamiento de los intervalos. No hay experiencia con ravulizumab.

En la profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo se recomienda la administración de enoxaparina, desde el segundo trimestre hasta como mínimo 8 semanas después del parto⁽⁹⁾.

HPN
GUÍA CLÍNICA

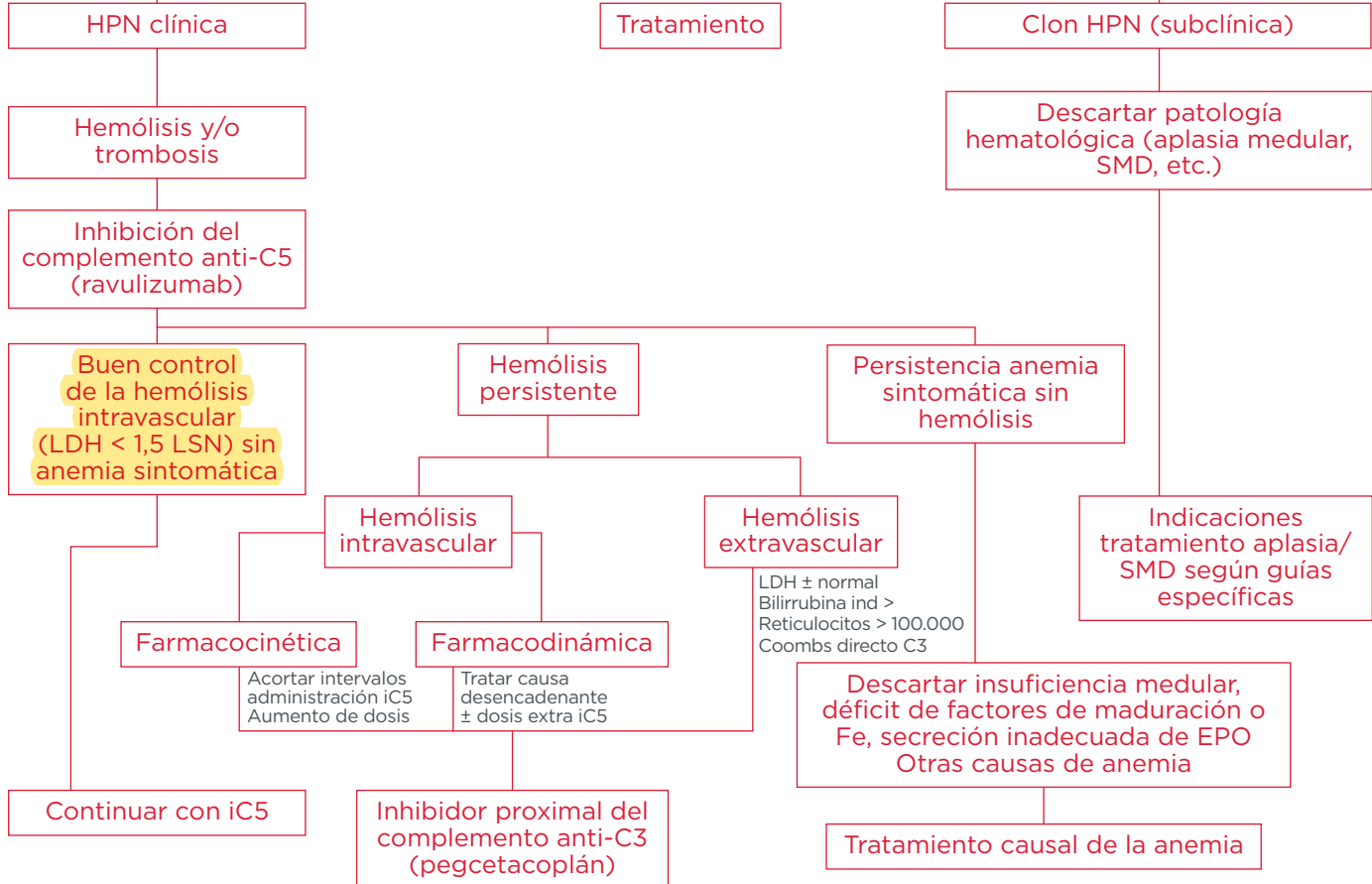


7. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

HPN
GUÍA CLÍNICA



Población deficitaria en GPI





BIBLIOGRAFÍA

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-1258. PMID: 7566002.
2. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996; quiz 5105. PMID: 23610373.
3. Richards SJ, Painter D, Dickison A, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021;107(2):211-218. PMID: 34060690.
4. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S20-S32. PMID: 36594182.
5. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al.; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6):271-278. PMID: 26895645.
6. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559. Erratum in: *Am J Hematol*. 2010;85(11):553-559. PMID: 20658586.
7. Villegas A, Núñez R, Gaya A, et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1727-1733. PMID: 28748287.
8. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*. 2012;158(3):409-414. PMID: 22639982.



9. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-1039. PMID: 26352814.
10. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350(6):552-559. PMID: 14762182.
11. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-1243. PMID: 16990386.
12. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-1847. PMID: 18055865.
13. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157. PMID: 31258525.
14. Risitano AM, Peffault de Latour R, Marano L, Frieri C. Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. *Semin Immunol.* 2022;59:101618. PMID: 35764467.
15. Kulasekararaj AG, Kutter DJ, Griffin M, et al. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev.* 2023;59:101041. PMID: 36732204.
16. Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:73-81. PMID: 31069981.
17. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):23-48. PMID: 29236353.
18. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 - data analysis, reporting and case studies. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):49-66. PMID: 29236350.
19. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(3):119-126. PMID: 28246555.
20. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-757. PMID: 23636668.
21. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734-737. PMID: 28704351.
22. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(9):1-41. PMID: 33417592.
23. Directiva Europea extensión indicación eculizumab 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500186127.pdf.
24. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909. PMID: 29649283.



25. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee Lee LW, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539. PMID: 30510080.
26. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):389-397. PMID: 33301613.
27. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Scientific committee of the Associazione Italiana Emoglobinuria Parossistica Notturna (AIEPN). Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023;58:101013. PMID: 36117056.
28. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037. PMID: 33730455.
29. Peffault de Latour R, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(9):e648-e659. PMID: 36055332.
30. Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S33-S43. PMID: 36794458.
31. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97(11):1666-1673. PMID: 22689687.
32. Nakamura Y, Takenaka K, YamazaKi H, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2021;113(1):122-127. PMID: 32889696.



HPN

GUÍA CLÍNICA

Con la colaboración de:

