



# **Guías Prácticas Clínicas**

## **PARA DIAGNÓSTICO Y**

## **TRATAMIENTO DE LA**

# **HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA**

# **NOCTURNA**

**Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2025**

## **Declaración**

Este documento es una guía que contiene orientaciones generales para el manejo de la enfermedad, las cuales deben ser interpretadas y aplicadas de acuerdo con cada caso individual. La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2025.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM). La SOCHIHEM está comprometida con una actualización periódica de acuerdo con la nueva información científica disponible que se considere importante.

## **Autores:**

Dr Miguel López <sup>(1)</sup>, Dra Macarena Roa <sup>(2)</sup>, Dr Cristián Bravo <sup>(3)</sup>, Dra Christine Rojas <sup>(4)</sup>, Dr Marcelo A. Navarrete <sup>(5)</sup>, Dr Vicente Sandoval <sup>(6)</sup>

- 1) Instituto Nacional del Cáncer, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile
- 2) Hospital del Salvador, Clínica Santa María, Santiago, Chile
- 3) Hospital Las Higueras de Talcahuano, Talcahuano, Chile
- 4) Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar, Viña del Mar, Chile
- 5) Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes, Punta Arenas, Chile
- 6) Hospital Clínico de la Pontifica Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

## **ALCANCE DE LA GUÍA**

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de "Hemoglobinuria paroxística nocturna" - HPN

### **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

Médicos Hematólogos, Médicos Internistas, Médicos Intensivistas y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos. Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, directivos de instituciones de salud, entre otros.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Hemoglobinuria paroxística nocturna" en mayores de 15 años.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con HPN, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Lograr uniformidad en la atención, en el manejo preventivo, tratamiento y seguimiento de los pacientes con HPN.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

1. [INTRODUCCIÓN](#)
2. [EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA:](#)
3. [CUADRO CLÍNICO:](#)
4. [DIAGNÓSTICO](#)
5. [TRATAMIENTO DE LA HPN:](#)
6. [TRATAMIENTO DE LA HPN CLÁSICA:](#)
7. [TROMBOSIS EN PACIENTES CON HPN CLÁSICA:](#)
8. [FÁRMACOS ANTI-COMPLEMENTO:](#)
9. [NUEVOS FÁRMACOS ANTI-COMPLEMENTO:](#)
10. [PROFILAXIS ANTI-MENINGOCOCO:](#)
11. [CONCLUSIONES:](#)
12. [BIBLIOGRAFÍA:](#)

## 1. INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna de la célula madre hematopoyética caracterizada por hemólisis intravascular y extravascular, trombosis, y complicaciones sistémicas potencialmente letales. Los fármacos anti-complemento son la principal terapéutica en la actualidad y tienen una alta eficacia en el control de la hemólisis. De hecho, los pacientes con hemólisis que no reciben terapias anti-complemento tienen sobrevividas globales de 50% a 5 años, siendo las principales causas de muerte la trombosis y la falla renal. Por otra parte, quienes reciben este tratamiento tienen sobrevividas globales a 5 años cercanas al 100%, con notoria mejoría en su calidad de vida.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA:

La HPN es una enfermedad rara con incidencia de 1 x 1.000.000 habitantes al año. Por lo tanto, en Chile, debemos mencionar que se esperan unos 20 casos nuevos por año, de los cuales unos 5 necesitarán terapias anti-complemento debido a la severidad de la hemólisis secundaria (1).

La HPN es una enfermedad adquirida de la célula madre hematopoyética (CMH). Esta CMH adquiere mutaciones del gen PIGA lo que conlleva que toda su progenie celular (también llamado clon) tengan la incapacidad de expresar proteínas de superficie anti-complemento. De esta forma las células que no expresan proteínas anti-complemento en su superficie son más sensibles a la activación de las proteínas del complemento en su superficie y por consiguiente son más sensibles a ser lisadas por el sistema del complemento (2). De manera didáctica se ha dividido la activación del sistema del complemento en 2 partes: la vía proximal y la vía terminal. La vía proximal del complemento tiene por objetivo la opsonización de las células por la proteína C3b y la vía terminal tiene por objetivo generar el complejo de ataque de membrana. La opsonización por C3b conlleva a una lisis celular extravascular por el sistema retículo endotelial (hígado y bazo) y el complejo de ataque de membrana tiene por objetivo el generar poros en la superficie celular lo cual lleva a la lisis celular intravascular (3, 4).

En resumen, en la HPN existe una mutación adquirida de la CMH en el gen PIGA lo cual conlleva a la generación de células sanguíneas sin proteínas anti-complemento en su superficie lo cual las hace muy sensible a la lisis tanto intra como extravascular.

La hemólisis constante en paciente con HPN conlleva a una serie de problemas generados directa e indirectamente por la liberación masiva de desechos intracelulares al plasma sanguíneo. Dentro de los problemas directos podemos nombrar a la anemia

hemolítica severa que lleva a que los pacientes necesiten transfusión frecuente de glóbulos rojos. Dentro de los problemas indirectos, podemos nombrar los espasmos de musculatura lisa por el consumo de óxido nítrico por la hemoglobina sérica libre y que conlleva a que los pacientes tengan Hipertensión Arterial, Hipertensión Pulmonar, espasmos esofágicos y disfunción eréctil. La liberación masiva de hemoglobina libre sérica y la vasoconstricción de la musculatura lisa a nivel renal explica el desarrollo de falla renal aguda y crónica en estos pacientes. Sin embargo, la complicación más relevante y temida de esta enfermedad son las trombosis. La activación constante del sistema del complemento conlleva a una activación secundaria del sistema de la coagulación lo cual explica la gran frecuencia de trombosis en pacientes con HPN. Se debe destacar que la principal causa de muerte en pacientes con HPN son los episodios trombóticos catastróficos (5, 6).

En un paciente con HPN conviven CMH sanas y CMH con mutación del gen PIGA. Es así como tendremos en un mismo paciente células sanguíneas normales y células sanguíneas con ausencia de proteínas anti-complemento. Al porcentaje de células sanguíneas con ausencia de proteínas anti-complemento respecto del total se le denomina tamaño clonal. A saber, a mayor tamaño clonal, mayor nivel de hemólisis y mayor probabilidad de presentar trombosis y otras complicaciones.

También cabe decir que las CMH que presentan mutación del gen PIGA están protegidas frente a algunas injurias que dañan el pool total de CMH de un paciente. Esto explica por qué en paciente con aplasia medular, alrededor del 45% presentan clones de HPN, en pacientes con síndromes mielodisplásicos alrededor del 10% presenta clones de HPN y en pacientes con citopenias sin causa precisada alrededor del 22% tienen clones de HPN (7).

Existen gatillantes que pueden desencadenar episodios de crisis hemolíticas masivas. Los gatillantes más relevantes para desencadenar crisis hemolíticas masivas son las infecciones, las cirugías y el embarazo. Esto debido a que estas 3 condiciones aumentan la secreción de proteínas del complemento (8).

### **3. CUADRO CLÍNICO:**

La HPN se caracteriza por ser una anemia hemolítica no inmune, por lo que tendrán Test de Coombs Directo negativo, además de marcadores de hemólisis como LDH elevados, hiperbilirrubinemia de predominio indirecto y descenso de haptoglobina y hemopexina. Dentro de los síntomas destacan: fatigabilidad en el 80% de los pacientes; la hemoglobinuria, en la primera orina de la mañana está presente en el 62%, la disnea

de esfuerzo, la disfunción eréctil, el dolor abdominal y los espasmos esofágicos se presentan en alrededor del 40% de los pacientes, la trombosis varía según el nivel de hemólisis, pero se presenta hasta en un 40% de los pacientes que tienen niveles de LDH sobre 1,5 veces el nivel superior normal (5, 9).

Las trombosis se presentan con frecuencia en localizaciones atípicas. Dentro de las más importantes destacan la trombosis de las venas hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), la trombosis de la vena porta y la trombosis mesentérica. También, pueden aparecer trombosis arteriales donde destacan la trombosis cerebral y el infarto agudo al miocardio. Destacar que a mayor tamaño clonal mayor probabilidad de trombosis y las trombosis generalmente se presentan cuando los pacientes desarrollan crisis hemolíticas severas dado la activación masiva de células endoteliales hacia un fenotipo protrombótico con liberación de factor tisular y la activación plaquetaria masiva con liberación de micropartículas procoagulantes durante las crisis de hemólisis masiva (10, 11, 12).

**Tabla N°1: Características Clínicas**

| <b>Características clínicas más comunes en HPN (5,9)</b>                                   |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Fatigabilidad                                                                              | <b>50-80%</b> |
| Hemoglobinuria                                                                             | <b>40-62%</b> |
| Disnea de esfuerzo                                                                         | <b>~45%</b>   |
| Disfunción eréctil                                                                         | <b>~24%</b>   |
| Dolor abdominal                                                                            | <b>~35%</b>   |
| Espasmos esofágicos                                                                        | <b>~40%</b>   |
| Eventos vasculares y <b>tromboembólicos</b> (síndrome de Budd-Chiari, portal, mesentérica) | <b>~40%</b>   |

#### **4. DIAGNÓSTICO:**

Actualmente, herramientas diagnósticas como los test de HAM y Sucrosa, son pruebas muy poco sensibles e inespecíficas, por lo que se encuentran obsoletas. Actualmente, la citometría de flujo en sangre periférica es el gold standard para el diagnóstico de HPN.

Los consensos ponen el racional en buscar células sanguíneas con ausencia parcial o total de proteínas anti-complemento derivadas del gen PIGA. En los eritrocitos (identificados mediante la expresión de CD235) se busca ausencia de CD55 y CD59, en leucocitos (identificados mediante CD64, CD15 y CD45) se busca la ausencia de CD14, CD16, CD24, CD157 y aerolisina fluorescente (FLAER), esta última se une a la región constante de GPI en los leucocitos. Una ventaja de la citometría de flujo es que permite conocer el porcentaje de células con ausencia parcial o total de antígenos de superficie derivados del gen PIGA (13, 14, 15).

En cuanto al estudio se deben cumplir las siguientes características:

- Muestra de sangre periférica. No se debe realizar nunca el estudio en médula ósea por la diferencia de intensidad de expresión de GPI en células inmaduras normales.
- Se debe identificar la presencia de las poblaciones a estudiar: granulocitos, monocitos y eritrocitos.
- Se debe realizar un control interno normal de los marcadores que identificarán al clon de HPN según el protocolo local del laboratorio.
- Se realizará un tubo de estudio para identificación de clon granulocítico: neutrófilos y monocitos con los siguientes marcadores: CD24/CD16, CD14 o CD157 y FLAER; en su defecto CD24/CD16, CD14 (o CD157), CD15, CD64. Se realizará otro tubo de estudio para identificación del clon eritroide con los siguientes marcadores: CD235, CD55 y CD59.
- Se sugiere que los reportes de citometría de flujo sean estandarizados y señalen claramente: la técnica utilizada para identificar el clon (y antígenos utilizados) el porcentaje de clon de HPN en eritrocitos, granulocitos y monocitos por separado; reportar los clones tipo II (ausencia parcial) y tipo III (ausencia total) y sumatoria de ambos para el clon eritroide. Además, una conclusión clara de la presencia o ausencia de clon de HPN.

La citometría es diagnóstica para la presencia o ausencia del clon de HPN. Es requisito detectar el clon en al menos dos de las poblaciones estudiadas, siendo más creíble el clon de granulocitos o monocitos, dado que el clon en eritrocitos está sujeto a la hemólisis característica de la condición y puede ser afectada por intervenciones como las transfusiones sanguíneas.

Sin embargo, es importante considerar que el diagnóstico de la patología requiere de un cuadro clínico clásico y un clon de tamaño considerable.

Se sugiere realizar esta citometría en los siguientes escenarios clínicos:

- Hemólisis intravascular crónica: con LDH aumentada, haptoglobina baja, hiperbilirrubinemia indirecta y prueba de antiglobulina directa negativa (Test de Coombs directo negativo).



- Trombosis no provocada (venosa o arterial), particularmente cuando está en sitios inusuales o en pacientes jóvenes asociados a signos de hemólisis y/o citopenia.
- Disfagia, dolor abdominal o disfunción eréctil de etiología no identificada, con evidencia de hemólisis.
- Pacientes con una causa desconocida de deficiencia de hierro y signos de hemólisis.
- Diagnóstico confirmado de anemia aplásica o síndrome mielodisplásico (SMD).
- Citopenia inexplicable idiopática y mantenida.

Es importante el seguimiento de los clones de HPN especialmente en anemias aplásicas y mielodisplasia, cada 3 a 6 meses, para evaluar estabilidad y comportamiento del clon.

También se puede hacer seguimiento del clon de HPN una vez instaurado el tratamiento anti-complemento, con lo cual el tamaño de clon en eritrocitos debería acercarse al tamaño del clon en granulocitos o monocitos.

## **5. TRATAMIENTO DE LA HPN:**

Existen 3 escenarios posibles de identificar en HPN.

El primero es un paciente que no tiene hemólisis relevante y que por otros motivos se le solicita un estudio de HPN por citometría de flujo en sangre periférica donde se observa un clon pequeño de HPN (1% ó menos de tamaño clonal). Estos pacientes se denominan como portadores de HPN subclínica y no necesitan de terapia anti-complemento, sino que se les sigue en el tiempo repitiendo la citometría de flujo cada cierto tiempo para valorar si existe un aumento del clon, sobre todo cuando aparecen signos de hemólisis.

El segundo escenario corresponde a pacientes que son portadores de una aplasia medular o un síndrome mielodisplásico y se les objetiva portación de un clon de HPN en sangre periférica. En estos pacientes lo que comanda las decisiones terapéuticas es su aplasia medular o su síndrome mielodisplásico. Por ejemplo, en pacientes con aplasia medular se tomará la decisión de realizar terapia inmunosupresora asociado a eltrombopag o se procederá a un trasplante alogénico de médula ósea. En el caso del síndrome mielodisplásico se debe categorizar según el riesgo y decidir entre utilización de factor estimulante de colonias, hipometilantes, quimioterapia o trasplante de médula ósea. En estos pacientes el tratamiento de la HPN es secundario.

El tercer escenario corresponde a los portadores de HPN clásica, quienes presentan hemólisis importante asociado al cuadro clínico antes mencionado con un aumento importante en la probabilidad de trombosis de riesgo vital (16, 17).

## **6. TRATAMIENTO DE LA HPN CLÁSICA:**

Antes de la aparición de fármacos anti-complemento la sobrevida de los pacientes con HPN clásica era pobre con una sobrevida global de 50-60% a los 5 años de evolución de la enfermedad con una pésima calidad de vida derivada de los síntomas de la anemia severa, la necesidad de transfusión frecuente de hemoderivados, la fatigabilidad derivada de la hemólisis y la anemia, la aparición de trombosis y necesidad de tratamiento anticoagulante, dolores derivados de la contracción de la musculatura esplácnica. Por lo tanto, antes de la aparición de los fármacos anti-complemento el tratamiento era eminentemente de soporte y consistía en (17):

- Transfusión Glóbulos Rojos
- Ácido Fólico – Ácido folínico
- Anticoagulación en caso de trombosis
- Manejo del dolor en caso de crisis vasoconstrictoras
- Tratamiento sucesivo de las fallas de órganos por especialistas correspondientes

## **7. TROMBOSIS EN PACIENTES CON HPN CLÁSICA:**

Los pacientes con HPN clásica que han tenido algún episodio tromboembólico y que no han iniciado fármacos anti-complemento deben estar anticoagulados de manera indefinida o por 3-6 meses desde inicio de eculizumab o ravulizumab.

En pacientes con HPN clásica que no han iniciado fármacos anti-complemento, no se ha logrado demostrar beneficio de tromboprofilaxis en personas con HPN que no han tenido episodios trombóticos con excepción de pacientes embarazadas.

Existen recomendaciones de tromboprofilaxis primaria en pacientes que tienen un clon > 50% y plaquetas > 100.000 x uL donde se recomienda el uso de Warfarina (17, 18).

## 8. FÁRMACOS ANTI-COMPLEMENTO:

La aparición los fármacos anti-complemento revolucionó el manejo de esta enfermedad. Por un lado, la sobrevida global a 5 años en pacientes en tratamiento con fármacos anti-complemento es cercana al 100% y por el otro lado la calidad de vida de los pacientes mejoró hasta igualarse a la de la población general (19). De más está decir que existen pocas terapéuticas en la historia de la medicina tan exitosas como los fármacos anti-complemento en HPN clásica.

El primer fármaco anti-complemento descubierto fue el eculizumab, un fármaco anti C5, que inhibe la hemólisis intravascular mediada por la vía terminal del complemento. Los estudios pivotaes que demostraron su efectividad fueron los estudios TRIUMPH y SHEPHERD publicados entre los años 2006 y 2008 (20, 21). El uso de eculizumab en estos pacientes demostró una disminución de la hemólisis, disminución de los requerimientos transfusionales, aumento de los niveles de hemoglobina, normalización de la LDH en cerca de la mitad de los pacientes, mejoría en los scores de fatiga y disminución de las trombosis. Gracias a estos ensayos clínicos se aprueba por la FDA y la EMA la utilización de eculizumab en pacientes portadores de HPN clásica.

El eculizumab se utiliza a dosis de 600 mg ev por semana por 4 semanas y luego 900 mg cada 2 semanas de manera indefinida. Esto significa que los pacientes deben acudir al centro de salud para infusión de eculizumab cada 2 semanas lo que impide que el paciente pueda alejarse del centro de salud por períodos de tiempo mayores a 2 semanas. Es así como se desarrolla una nueva molécula anti C5 de mayor vida media, el ravulizumab, que se infunde cada 8 semanas. Se llevan a cabo 2 ensayos clínicos fase 3 donde se comparan eculizumab versus ravulizumab en pacientes portadores de HPN clásica vírgenes de tratamiento y en tratamiento con eculizumab (22, 23). El estudio 301 consistió en randomizar pacientes con HPN vírgenes a terapia a rama con eculizumab y otra rama de terapia con ravulizumab. El ravulizumab demostró igual eficacia que eculizumab en pacientes HPN vírgenes a tratamiento para controlar la hemólisis, la disminución de transfusiones, aumento de los niveles de hemoglobina, normalización de la LDH y mejoría en los scores de fatiga. El estudio 302 randomizó pacientes que estaban en tratamiento con eculizumab a continuar con eculizumab o iniciar ravulizumab. Se demostró que en pacientes en tratamiento con eculizumab el ravulizumab tiene igual efectividad en controlar la hemólisis, la disminución de requerimiento transfusionales, aumento de los niveles de hemoglobina, normalización de la LDH y mejoría en los scores de fatiga.

**Tabla N°2: Posología ravulizumab en HPN**

| <b>Posología ravulizumab en HPN</b> |             |                                                                          |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Peso                                | Dosis carga | Dosis de mantención (cada 8 semanas, iniciar a las 2 semanas post carga) |
| 40-60 kg                            | 2400 mg     | 3000 mg                                                                  |
| 60-100 kg                           | 2700 mg     | 3300 mg                                                                  |
| >100 kg                             | 3000 mg     | 3600 mg                                                                  |

Los seguimientos a largo plazo de estos ensayos clínicos han demostrado que sobre el 95% de los pacientes sigue vivo a los 5 años con una buena calidad de vida y no han desarrollado trombosis, por lo que claramente aumentan la sobrevida global (19).

El tratamiento antitrombótico de los pacientes portadores de HPN clásica son los fármacos anti-complemento. Estas terapias han logrado disminuir los episodios tromboticos en un 92% (24).

## **9. NUEVOS FÁRMACOS ANTI-COMPLEMENTO:**

A pesar de que los fármacos anti C5 logran controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, existe alrededor de un 10 a 15% de enfermos de HPN clásica que persistirán con niveles de hemólisis importante. Esto se debe en gran parte a 3 razones (8):

- Eculizumab y ravulizumab son inhibidores de la vía terminal del complemento por lo que la vía proximal del complemento sigue activa y C3b opsoniza glóbulos rojos que van a ser fagocitados por el sistema retículo endotelial y por lo tanto, persistirá la hemólisis extravascular.
- A medida que nos alejamos de la infusión de fármacos antiC5 el C5 comienza a aumentar su concentración plasmática y comenzará a reaparecer hemólisis intravascular.
- Las infecciones, el embarazo y las cirugías aumentan la producción de C3b y C5 lo cual puede llevar a la aparición de crisis hemolíticas severas en pacientes portadores de HPN clásica a pesar de que estén recibiendo anti C5.

Esto generó la búsqueda de nuevos fármacos que inhibieran la vía proximal del complemento. El primero de los fármacos inhibidores de la vía proximal del complemento fue el pegcetacoplán. El pegcetacoplán es un inhibidor de C3 y por lo tanto inhibe tanto la vía proximal como la terminal del complemento. En el ensayo fase 3 se randomizó a pacientes que no lograban controlar su hemólisis con eculizumab a continuar con eculizumab o iniciar pegcetacoplán (25). Se demostró que en estos pacientes pegcetacoplán era mejor que eculizumab en aumentar los niveles de hemoglobina, disminuir los requerimientos transfusionales y mejorar los scores de fatiga. La desventaja de pegcetacoplán es que es un fármaco de uso subcutáneo que se utiliza 3 veces por semana. De todas formas, existen programas educativos para pacientes que reciben pegcetacoplán para que se los puedan administrar en su domicilio.

El otro inhibidor de la vía proximal del complemento es el iptacopán. Iptacopán inhibe el factor B del complemento. Es un fármaco oral y se publica el año 2024 un estudio que engloba 2 ensayos clínicos (26). El estudio APPLY PNH toma pacientes que están con eculizumab o ravulizumab sin lograr controlar la hemólisis y los randomiza a seguir con su terapia o cambiarse a iptacopán. Se buscó como objetivo aumentar 2 gr/dL la hemoglobina desde su basal estando con terapias anti C5 y quienes lograban alcanzar niveles de Hemoglobina de 12 gr/dL. El estudio APPLY PNH logra demostrar que iptacopán logra alcanzar estos 2 objetivos en cerca del 70-80% de los pacientes versus menos del 5% en pacientes que continuaron usando su terapia anti C5. El otro estudio llamado APPOINT PNH incluye pacientes con HPN vírgenes a terapia e inicia en ellos el iptacopán. Se demuestra que iptacopán logra controlar la hemólisis en más del 90% de los pacientes y el 63% de los pacientes alcanza niveles de Hemoglobina > 12 gr/dL. El iptacopán es un fármaco oral donde se toman comprimidos de 200 mg 2 veces por día de manera indefinida. Al momento de la confección de esta guía iptacopán cuenta con aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de HPN, pero no por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Existe un inhibidor de la vía proximal del complemento, el danicopán. Danicopán es un inhibidor del factor D. En el estudio fase 3 doble ciego se toma pacientes que estando con eculizumab o ravulizumab no lograban controlar la hemólisis y se randomizaban a recibir placebo o danicopán (27). Los pacientes que usaron danicopán lograron controlar de mejor forma la hemólisis que los pacientes que recibieron placebo y aumentaron los niveles de hemoglobina en casi 3 gr/dL versus 0.5 gr/dL que aumentó el grupo placebo. Danicopán es un fármaco oral que se utiliza 3 veces al día de manera indefinida y se encuentra aprobado por ISP como terapia complementaria a

ravulizumab o eculizumab en pacientes adultos con HPN y que persisten con hemolisis residual.

También existe un nuevo inhibidor de C5, el crovalimab, se utiliza como inyección subcutánea cada 4 semanas. Un estudio fase 3 de única rama tomó pacientes con HPN clásica vírgenes a tratamiento donde los objetivos eran ver la cantidad de pacientes que normalizaba LDH y la cantidad de pacientes que dejaban de transfundirse glóbulos rojos (28). Alrededor del 80% de los pacientes normalizó LDH a las 24 semanas de uso y un 50% de los pacientes logró independizarse de las transfusiones de glóbulos rojos a las 24 semanas de uso. Al igual que iptacopan aun no cuenta con registro en ISP.

## **10. PROFILAXIS ANTI-MENINGOCOCO:**

El sistema del complemento es fundamental para el control de algunas infecciones donde destaca los microorganismos capsulados: *Neisseria meningitidis*, *Streptococo pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae b*. Cuando un paciente inicia los fármacos anti-complemento queda en riesgo de hacer alguna infección severa por estos microorganismos. Dado lo anterior, por lo menos 2 semanas antes del inicio de los fármacos anti-complemento se debe vacunar a los pacientes contra estos 3 microorganismos. En el caso de la *Neisseria meningitidis* se debe vacunar contra todos los serogrupos disponibles. En caso de necesidad de inicio de urgencia de terapia anti-complemento los pacientes deben ser vacunados el mismo día e iniciar antibióticos profilácticos por 2 a 4 semanas del inicio de los fármacos anti-complementos con ciprofloxacino 500 mg 2 veces al día oral o penicilina V 500 mg dos veces al día (29).

## **11. CONCLUSIONES:**

Gracias a la aparición de los fármacos anti-complemento la HPN clásica ha pasado de ser una enfermedad mortal a una enfermedad crónica. Como hematólogos debemos agotar todos los medios a nuestra disposición para que estos pacientes reciban los fármacos anti-complemento. Hacer hincapié al mismo tiempo que todos los pacientes deben ser vacunados contra los microorganismos capsulados para evitar una infección severa por estos.



## 12. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Corrons, V. (2010). EPIDEMIOLOGY OF RARE ANAEMIAS IN EUROPE. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 686.
- 2) Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J. M., & Chatelain, C. (2015). Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *European journal of haematology*, 95(3), 190-198.
- 3) Ricklin, D., Mastellos, D. C., & Lambris, J. D. (2019). Therapeutic targeting of the complement system. *Nature reviews. Drug discovery*.
- 4) Holers, V. M. (2014). Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annual review of immunology*, 32(1), 433-459.
- 5) Schrezenmeier, H., Muus, P., Socié, G., Szer, J., Urbano-Ispizua, A., Maciejewski, J. P., ... & Hillmen, P. (2014). Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *haematologica*, 99(5), 922.
- 6) Markiewski, M. M., Nilsson, B., Ekdahl, K. N., Mollnes, T. E., & Lambris, J. D. (2007). Complement and coagulation: strangers or partners in crime?. *Trends in immunology*, 28(4), 184-192.
- 7) Morado, M., Freire Sandes, A., Colado, E., Subirá, D., Isusi, P., Soledad Noya, M., ... & PNH working group of the Iberian Society of Cytometry (SIC). (2017). Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 92(5), 361-370.
- 8) Brodsky, R. A. (2021). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 137(10), 1304-1309.
- 9) Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S. S., Lee, J. H., Kim, Y. K., Jo, D. Y., ... & Lee, J. W. (2016). Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *Journal of Korean medical science*, 31(2), 214-221.
- 10) Ziakas, P. D., Poulou, L. S., Rokas, G. I., Bartzoudis, D., & Voulgarelis, M. (2007). Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(3), 642-645.
- 11) Malato, A., Saccullo, G., Coco, L. L., Mancuso, S., Santoro, M., Martino, S., ... & Siragusa, S. (2012). Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfusion*, 10(4), 428.
- 12) Chapin, J., Terry, H. S., Kleinert, D., & Laurence, J. (2016). The role of complement activation in thrombosis and hemolytic anemias. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(2), 191-198.
- 13) Dezern, A. E., & Borowitz, M. J. (2018). ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1—clinical utility. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 94(1), 16-22.
- 14) Sutherland, D. R., Illingworth, A., Marinov, I., Ortiz, F., Andreasen, J., Payne, D., ... & Keeney, M. (2018). 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 Part B: Clinical Cytometry*, 94(1), 23-48.
- 15) Cançado, R. D., Araújo, A. D. S., Sandes, A. F., Arrais, C., Lobo, C. L. D. C., Figueiredo, M. S., ... & Costa, F. F. (2021). Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, transfusion and cell therapy*, 43(03), 341-348.
- 16) Brodsky, R. A. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(18), 2804-2811.
- 17) Parker, C., Omine, M., Richards, S., Nishimura, J. I., Bessler, M., Ware, R., ... & International PNH Interest Group. (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 106(12), 3699-3709.
- 18) Hall, C., Richards, S., & Hillmen, P. (2003). Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*, 102(10), 3587-3591.

- 19) Kulasekararaj, A., Brodsky, R., Griffin, M., Röth, A., Piatek, C., Ogawa, M., ... & Lee, J. W. (2023). Long-term ravulizumab treatment in complement inhibitor-experienced patients with PNH provides durable control of intravascular hemolysis with low incidence of major adverse vascular events and death. In *European Hematology Association 2023 Congress: June* (pp. 8-11).
- 20) Young, N. S., Antonioli, E., Rotoli, B., Schrezenmeier, H., Schubert, J., Urbano-Ispizua, A., ... & Hillmen, P. (2006). Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim SHEPHERD phase III clinical study. *Blood*, 108(11), 971.
- 21) Brodsky, R. A., Young, N. S., Antonioli, E., Risitano, A. M., Schrezenmeier, H., Schubert, J., ... & Hillmen, P. (2008). Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(4), 1840-1847.
- 22) Lee, J. W., Sicre de Fontbrune, F., Wong Lee Lee, L., Pessoa, V., Gualandro, S., Füreder, W., ... & Hill, A. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(6), 530-539.
- 23) Kulasekararaj, A. G., Hill, A., Rottinghaus, S. T., Langemeijer, S., Wells, R., Gonzalez-Fernandez, F. A., ... & Peffault de Latour, R. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133(6), 540-549.
- 24) Kulasekararaj, A., Schrezenmeier, H., Usuki, K., Kulagin, A., Gualandro, S. F., Notaro, R., ... & Lee, J. W. (2023). Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry. *Blood*, 142, 2714.
- 25) Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B., Panse, J., ... & Peffault de Latour, R. (2021). Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 1028-1037.
- 26) Peffault de Latour, R., Röth, A., Kulasekararaj, A. G., Han, B., Scheinberg, P., Maciejewski, J. P., ... & Risitano, A. M. (2024). Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, 390(11), 994-1008.
- 27) Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee, L. W. L., Piatek, C., Nishimura, J. I., ... & Yamaguchi, H. (2023). Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 10(12), e955-e965.
- 28) Liu, H., Xia, L., Weng, J., Zhang, F., He, C., Gao, S., ... & Fu, R. (2023). Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): a multicenter, phase 3, single-arm study. *American Journal of Hematology*, 98(9), 1407-1414.
- 29) Socié, G., Caby-Tosi, M. P., Marantz, J. L., Cole, A., Bedrosian, C. L., Gasteyger, C., ... & Haller, H. (2019). Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *British journal of haematology*, 185(2), 297-310.