



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA
PAROXÍSTICA NOCTURNA: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA Y ESTUDIO DE UTILIZACIÓN
DEL ECULIZUMAB**

Autores:

Elvira Aguirre Landeras 14307042 – F

Sandra Ballester de Pedro 72893807 - E

Soledad Pardo García 05458303 - N

Tutor: Dra. Marta Mansó Manrique

Convocatoria: 30 de junio de 2015



ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	4
RESULTADOS	5
<i>Revisión bibliográfica</i>	<i>5</i>
Fisiopatología y cuadro clínico	5
Clasificación.....	7
Diagnóstico.....	8
Tratamiento.....	10
Tratamiento de la anemia	10
Prevención y tratamiento de la trombosis.....	11
Modificación de la hematopoyésis	11
Eculizumab	12
<i>Estudio de utilización de eculizumab.....</i>	<i>14</i>
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	19



RESUMEN

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida causada por una mutación en el gen GPI-A. El eculizumab es el único tratamiento eficaz en HPN clásica y con un elevado coste.

Objetivos: Revisión bibliográfica de HPN y estudio de utilización del eculizumab en los pacientes del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Material y métodos: Se realiza una revisión bibliográfica consultando las bases de datos Medline, PubMed, Scielo y la editorial Elsevier; y se estudian las historias clínicas de los pacientes en tratamiento con eculizumab. El análisis estadístico se realiza con Microsoft Office Excel 2015.

Resultados y discusión: La HPN está caracterizada por tromboembolismo y hemólisis mediada por complemento. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 de éste. Este tratamiento, evaluado en 8 pacientes, ha conseguido independencia transfusional en el 25% de los casos y disminución de los requerimientos transfusionales en el resto de los pacientes. También desaparición de los síntomas de distonía de músculo liso en todos ellos. El fármaco es seguro y bien tolerado, de acuerdo a lo descrito en estudios anteriores, sin efectos secundarios significativos salvo el riesgo de infección meningocócica.

Conclusión: La HPN es una enfermedad rara, su tratamiento con eculizumab tiene un elevado coste, y por ello se han determinado unos criterios de inclusión muy estrictos. En los pacientes analizados el eculizumab es eficaz en la mejora de la calidad de vida y de la hemólisis, sin embargo la hemoglobina únicamente presenta un ligero ascenso.

Palabras clave: *Hemoglobinuria paroxística nocturna, eculizumab.*

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), también conocida como Síndrome de Marchiafava-Michelli, es una enfermedad rara consistente en una alteración somática clonal de células hematopoyéticas que han adquirido una mutación en el gen GPI-A (fosfatidilinositolglucano A), situado en el brazo corto del cromosoma X¹.

Como consecuencia, las células afectadas son deficientes en una serie de proteínas que se anclan a la membrana a través de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI). Estas proteínas son MIRL (Inhibidor de la Lisis Reactiva de la Membrana; CD59) y DAF (Factor Acelerador de la Degradación del Complemento; CD55)². Su déficit ocasiona la hemólisis extravascular e

intravascular crónica, siendo esta última la principal responsable de las manifestaciones clínicas³.

La primera descripción de esta enfermedad data de 1882, realizada por el alemán Paul Strübing⁴. En 2004, Peter Hillmen y cols. publican en el New England Journal of Medicine el primer ensayo clínico de Eculizumab, único tratamiento eficaz específico hasta la fecha⁵, y en 2007 la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprueban su uso (Soliris[®]) para el tratamiento de la HPN, basado en la eficacia demostrada en dos ensayos clínicos de fase III³.

Al tratarse de un medicamento huérfano tiene un elevado coste, de alrededor de 300.000€ al año por paciente, a dosis estándar pudiendo elevarse a 400.000€ al año si se precisa un aumento de la dosis.

OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y su tratamiento.
- Estudio de utilización del eculizumab en los pacientes en tratamiento del Hospital Universitario Puerta de Hierro de la Comunidad de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna para evaluar su epidemiología, patogénesis, pronóstico y tratamiento, centrándose principalmente en el eculizumab. Se recurrió para ello a una búsqueda en las bases de datos Medline, PubMed, Scielo y la editorial Elsevier. Así mismo, se consultaron revistas científicas especializadas y la página web de la Agencia Española del Medicamento y Producto sanitarios y FDA.

Se llevó a cabo un estudio de utilización del eculizumab en todos los pacientes con HPN en tratamiento en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, de la Comunidad de Madrid. Se recogió la información necesaria de la historia clínica electrónica Selene. El programa informático Farmatools (Gestión Económica) se utilizó para valorar el gasto económico por paciente del tratamiento.

Se registraron y analizaron los datos demográficos, diagnósticos, evolución clínica, parámetros de eficacia (hemoglobina y LDH) y efectos adversos. El análisis estadístico se realizó con Microsoft Office Excel 2015.

El tratamiento de la información recogida de la Historia Clínica de los pacientes o la información derivada del proyecto se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos recogidos han sido mantenidos en el anonimato, en ningún momento se pudo identificar a los pacientes.

RESULTADOS

Revisión bibliográfica

Fisiopatología y cuadro clínico

Fisiopatología

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad con gran variabilidad clínica. La incidencia de la HPN en Europa se ha estimado en 1 a 2 casos por cada 500.000 habitantes/año⁶. La mortalidad es del 50% con una media de supervivencia de 10-15 años tras el diagnóstico. Más del 60% de las muertes son causadas por fenómenos tromboembólicos y hemorragias⁴.

Afecta a ambos géneros y aparece en cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos del género femenino. El diagnóstico se realiza generalmente entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero también se observa en niños y adolescentes⁶.

La hemólisis es un evento constante en la HPN, es inducida por la activación incontrolada del complemento y favorecida por la sensibilidad de los glóbulos rojos. Las causas principales de esta sensibilidad anormal al complemento son:

Deficiencia de expresión de las proteínas de membrana ancladas a través del GPI que protegen a la célula contra la lisis. En la actualidad, ya son más de 20 las proteínas de membrana cuya expresión se ha encontrado disminuida o ausente, pero sólo tienen importancia clínica las siguientes:

- Factor acelerador de la degradación (DAF, CD55): inactiva al complemento en estadios tempranos de la cascada.
- Inhibidor de la lisis reactiva de la membrana (ILRM, CD59), actúa inhibiendo la formación del complejo de ataque a la membrana C5b-9 en la etapa final de la cascada del complemento, evitando así la hemólisis⁷.
- Proteína integral de la membrana que interviene en el control de la activación del complemento en la superficie celular.
- CD16.
- Receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPAR).



- CDw52.
- Factor de restricción homóloga/C8bp.

Sensibilidad a la lisis mediada por complemento. La sensibilidad de todos los glóbulos rojos a la lisis no es igual, pueden identificarse tres fenotipos diferentes de eritrocitos HPN. HPN-I se caracteriza por sensibilidad normal o casi normal al complemento, HPN-III es más susceptible a la lisis, existe por tanto un déficit total de proteínas de membrana y un tercer fenotipo HPN-II de sensibilidad intermedia y con un déficit parcial. El 78% de los pacientes con HPN presenta una mezcla de células HPN-I y III⁶.

Cuadro clínico

Anemia hemolítica: Se debe a la acción del complemento activado por el defecto en dos proteínas de la membrana (CD55 y CD59). De éstas, la ausencia de CD59 es la más importante⁸. Su intensidad depende de tres factores:

- Proporción de eritrocitos anormales. Los pacientes con menos del 20% de células anormales rara vez tienen hemoglobinuria, pero casi siempre tienen manifestaciones de hemólisis
- Anormalidad de las células. La intensidad de la hemólisis se vincula con el tamaño de la población HPN-III. Cuando ésta constituye menos del 20%, es indetectable o leve. Si es del 20 al 50%, la hemoglobinuria es episódica, y cuando supera el 50% es constante. Las células HPN-II, incluso en niveles altos, provocan enfermedad leve y hemoglobinuria mínima o nula.
- Grado de activación del complemento. La hemólisis es más activa cuando el complemento es activado por infecciones víricas o bacterianas (particularmente las gastrointestinales).

La anemia hemolítica se acompaña de neutropenia y trombocitopenia que en los casos más extremos puede generar aplasia medular⁵.

Hemoglobinuria: Está presente en la cuarta parte de los enfermos y la mayoría no presentan exacerbaciones nocturnas; cuando esto ocurre, se debe al incremento de la hemólisis durante el sueño. En pacientes con hemoglobinuria nocturna la orina es oscura al levantarse y aclara durante el día. Sin embargo, cuando la hemólisis es intensa, la hemoglobinuria puede persistir durante todo el día, el color oscuro de la orina es signo de la descomposición de glóbulos rojos, que libera hemoglobina en el torrente sanguíneo y finalmente en la orina⁶. Se plantea que la hemólisis ocurre principalmente por la noche ya que



la retención de CO₂ con descenso del pH plasmático es suficiente para activar la vía alternativa del complemento.

Trombosis: La trombosis principalmente venosa pero también arterial constituye la principal causa de muerte de estos pacientes. La patogénesis de estos eventos trombóticos aún no está clara. Se plantean 3 clases de mecanismos: a) el deterioro de la fibrinólisis, b) la hiperactividad de las plaquetas y c) la hipercoagulabilidad. En pacientes con HPN aparece frecuentemente el síndrome de Budd-Chiari por trombosis venosa, se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, ictericia y hepatomegalia⁵.

Infecciones: Los defectos en linfocitos y leucocitos, debido a que tienen una elevada sensibilidad a la lisis mediada por complemento y disminución en la expresión de proteínas de membrana, junto con el fallo de medula ósea que se produce son los responsables de la susceptibilidad a las infecciones.

Hemorragias: La trombocitopenia puede ser severa y las complicaciones hemorrágicas ocupan un lugar importante en el cuadro clínico de la HPN, por lo que constituye la segunda causa de muerte.

Alteraciones renales: La liberación continua de hemoglobina y membranas de hematíes por los riñones pueden condicionar la aparición de afectación de la función renal tanto aguda como crónica.

La insuficiencia renal aguda puede resolverse sin dejar secuelas. También se registra hematuria, proteinuria, hipertensión y/o deterioro de la capacidad de concentración de la orina.

Otros síntomas: Otros síntomas se han atribuido al secuestro de óxido nítrico (NO) por la hemoglobina que es liberada por la hemolisis, la eliminación del NO ocasiona: mayor contracción en los músculos lisos del tubo gastrointestinal originando espasmos esofágicos², disfunción eréctil e impotencia.

Examen físico

En este tipo de paciente encontramos palidez con ictericia o coloración bronceada de la piel debido a las múltiples transfusiones que reciben algunos de ellos, esplenomegalia y en ocasiones hepatomegalia⁴.

Clasificación

El Grupo Internacional con interés en HPN, liderado por Charles Parker en Salk Lake City, USA establece una clasificación de la enfermedad basada en el tamaño de la clona HPN, las manifestaciones clínicas y la historia natural de la enfermedad.^{1,5,7}

Establece tres subcategorías: HPN clásica, HPN asociada a otro trastorno medular y HPN subclínica. Esta clasificación permite predecir la expresión clínica en un paciente determinado y realizar una predicción en su respuesta al eculizumab.

CLASIFICACIÓN DE LA HEMOGLUBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPN)						
Categoría	Clínica	Hemólisis intravascular	Trombosis	Médula ósea	Citometría de flujo	Beneficio del Eculizumab
Clásica	Dolor abdominal Astenia Espasmos esofágicos Disfunción eréctil Hipertensión pulmonar	Florida (hemoglobinuria macroscópica frecuente o persistente)	Frecuentes (50% de los casos)	Hiperplasia eritroide y morfología normal o casi normal	> 50% de la células PMN (*) son deficientes en PIG-A	Si
Asociada a otro trastorno medular (**)	Signos asociados al grado de citopenia	Escasa a moderada (hemoglobinuria macroscópica es frecuente o persistente)	Infrecuente	Evidencia de la existencia de otros síndromes de fallo medular (**)	El porcentaje de PMN deficientes en PIG-A es < 30%	Depende del tamaño del clon HPN
Subclínica	Anemia ligera	No hay evidencia clínica o bioquímica de hemólisis intravascular	-	Existe evidencia de un síndrome de fallo medular concomitante	Pequeña población (<1%) de PMN deficientes en PIG-A	No

(*) PMN: Polimorfonucleares

(**) Síndromes mielodisplásicos, aplasia de la médula ósea

Tabla 1. Clasificación de la HPN

Diagnóstico

La gran variabilidad del cuadro clínico de la HPN, desde casos en los que pasa inadvertida hasta casos incapacitantes, hace que la enfermedad sea difícil de diagnosticar. Desde el diagnóstico, la supervivencia media de los pacientes es de 10 a 15 años, siendo los fenómenos tromboembólicos la principal causa de fallecimiento.

El método clásico de diagnóstico han sido los sistemas de hemólisis (prueba de Ham, sacarosa e inulina), los cuales demuestran el aumento de la sensibilidad de los eritrocitos a la lisis mediada por el sistema de complemento¹. Hoy en día se emplea para valorar el efecto del Eculizumab².

Actualmente la técnica de elección, por su gran sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de la HPN y el seguimiento del tamaño de la clona es la citometría de flujo², la cual demuestra el déficit de GPI-AP (CD55, CD59) en las células sanguíneas. Para un correcto diagnóstico de la HPN por este método es necesario que se demuestre un defecto en GPI en, al menos, dos líneas hematopoyéticas distintas con, al menos, dos marcadores diferentes¹.

La citometría de flujo no se debe de realizar únicamente en glóbulos rojos (podrían aparecer falsos positivos en situaciones de hemólisis o tras transfusiones), sino que se deben analizar

granulocitos, y para obtener información complementaria se analizarán los monocitos². Los monocitos y los granulocitos no se ven afectados por estos episodios, que pueden dar lugar a error, debido a su vida media más corta; lo que nos permite obtener un porcentaje de células HPN más preciso lo cual nos aportará una mejor idea del tamaño de la clona⁴.

Resulta especialmente significativo el déficit de expresión de CD16 (y/o CD66, y/o CD24) en granulocitos y de CD14 en monocitos¹. En ambos casos puede utilizarse FLAER como marcador, derivado fluorescente de la aerolisina bacteriana que se une fuertemente a GPI^{1,2}. Cuando exista dicho déficit en granulocitos y monocitos, se deberá completar el estudio mediante el CD59 de los eritrocitos¹.

Una vez la hemoglobinuria paroxística nocturna ha sido diagnosticada, se debe de realizar un seguimiento del tamaño de la clona durante el primer año cada tres a seis meses, y a partir de entonces al menos una vez al año².

Esta técnica es la indicada en el diagnóstico de la enfermedad, así como en el cálculo del tamaño clonal, en la evolución del tratamiento con eculizumab, en la primera evaluación del riesgo hemolítico y trombótico, así como en el seguimiento de los pacientes con HPN clásica sin tratamiento y con HPN subclínica de frecuencia anual⁴.

Para conocer el alcance de la enfermedad y de los diferentes eventos subclínicos se llevarán a cabo una serie de pruebas complementarias:

- Deshidrogenasa láctica, mediante la cual se controlarán los eventos hemolíticos, aunque una actividad hemolítica muy leve (menos de 10mg/dL en plasma) puede no ser detectada².
- Hemoglobina libre en plasma, permite identificar la hemólisis intravascular leve².
- Haptoglobulinas, marcador de la hemólisis intravascular crónica no significativa en la clínica. Se deben de tener en cuenta ciertas patologías en las que la haptoglobulina está disminuida, como en hepatopatías, hemocromatosis, en periodos de gestación o de ejercicio intenso o tras la administración de ciertos fármacos (como anticonceptivos orales). Así mismo, estará aumentada en procesos inflamatorios².
- Citometría hemática, conteo de reticulocitos y extendido de sangre periférica, evaluando situaciones de eritropoyesis ineficaz¹.
- Aspirado y biopsia de la médula ósea, indicada en pacientes con HPN asociada a síndromes de insuficiencia medular. Será necesario realizar sobre el aspirado estudios citogenéticos, incluyendo la tinción de hierro, para identificar rasgos de displasia^{1,2}.
- Creatinina y proteinuria, la evaluación del riesgo de enfermedad renal asociada se lleva a cabo por la determinación de creatinina en suero y orina².

- Dímeros D y productos de degradación de la fibrina, dichos valores nos permitirán evaluar la coagulación y fibrinólisis, y estarán aumentados en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna en los que se intuye un evento trombótico o condiciones adicionales (tabaquismo, gestación...)².
- Hierro y ferritina en suero, se pueden producir pérdidas importantes de hierro por hemosidenuria. Aquellos pacientes con insuficiencia medular asociada pueden tener patrones de hierro de “no utilización” que no evidencien valores precisos del hierro del paciente^{2,4}.
- Péptido natriurético cerebral, prueba empleada para el diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada².

En la detección precoz de episodios trombóticos resultan especialmente útiles los estudios de imagen (resonancia magnética nuclear^{2,4,5}, angio-TAC pulmonar⁴, tomografía computarizada^{1,5} y ultrasonografía Doppler^{2,4,5}, esta última es la prueba no invasiva más eficaz⁵. En el caso de detectar hipertensión pulmonar en la ecocardiografía de Doppler, se deberá realizar una TC scan para descartar tromboembolias pulmonares)¹. Estas exploraciones se deben realizar con una frecuencia de una o dos veces al año¹.

Tratamiento

Tratamiento de la anemia

Los glucocorticoides constituyen la principal elección para prevenir este evento y disminuir la hemólisis. Aunque su mecanismo de acción no está claro, podrían inhibir la activación del complemento por vía alternativa o estabilizar la membrana eritrocitaria.

Como producto de la hemólisis, se pierden grandes cantidades de hierro por la orina en forma de hemoglobina, por lo tanto, se necesita recibir un suplemento de hierro. Esto puede dar lugar a episodios hemolíticos como resultado de la aparición de eritrocitos juveniles con mayor sensibilidad al complemento que la población preexistente, lo cual se puede evitar con la administración simultánea de prednisona en las fases iniciales de la feroterapia o con la supresión de la eritropoyesis mediante transfusiones⁸. La prednisona puede ser útil en la HPN porque disminuye la activación del complemento sin embargo, no hay estudios que demuestren su utilidad a largo plazo².

También se han reportado respuestas adecuadas a la ciclosporina y a la globulina antitimocito en pacientes con insuficiencia medular y HPN².

Los anabólicos androgénicos del tipo mesterolona y danazol se le atribuye un efecto inhibitorio de la activación del complemento que puede contribuir en el tratamiento de la hemólisis².

Prevención y tratamiento de la trombosis

Deben administrarse agentes trombolíticos como la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno. Estos son menos efectivos si no se utilizan inmediatamente después de la formación del coágulo.

Durante la trombosis aguda, el paciente debe recibir heparina de forma habitual, seguido por la monitorización de los parámetros de anticoagulación. Una vez superado el episodio agudo, el paciente debe ser anticoagulado con derivados de la warfarina.

Modificación de la hematopoyésis

Se puede llevar a cabo por tres mecanismos:^{6,8}

- La estimulación con andrógenos, los cuales a pesar de tener un efecto limitado, activan la hematopoyesis en ciertos pacientes. Están especialmente indicados en aquellos casos de hipoplasia medular acentuada.

Los más empleados son la fluoximesterona, el danazol y la oximetolona. Se han empleado también más recientemente citoquinas recombinantes (poco eficaces y difíciles de demostrar) como la eritropoyetina y el factor estimulador de colonias de granulocitos^{4,6,8}.

- La inhibición linfocitaria por medio de la globulina antilinfocítica (GAT). Basándonos en la hipótesis de que los linfocitos T son importantes en la disminución de la hematopoyesis, se ha administrado GAT a pacientes con anemia aplásica, consiguiendo una remisión en el 60% de los casos. Debido a las semejanzas entre esta enfermedad y la HPN, se les administró GAT también a los pacientes con un déficit en la hematopoyesis (HPN con anemia aplásica asociada), corrigiendo la trombocitopenia en un 70% de los casos^{1,6,8,9}.
- La utilización de dextrán de alto peso molecular ha demostrado su capacidad para detener la hemólisis *in vitro*. Se emplea en el control eventual de las crisis debidas a infecciones, traumatismos y reacciones provocadas por transfusiones^{6,8}.
- Trasplante alogénico de células hematopoyéticas de sangre periférica. Actualmente, todos los tratamientos existentes de la HPN son contra sus principales síntomas. El trasplante exitoso de células madre hematopoyéticas es el único recurso

potencialmente curativo de la enfermedad. A pesar de ello, el procedimiento para llevarlo a cabo es peligroso y tiene una morbimortalidad asociada, por ello habrá que valorar con cautela su indicación¹. Estará indicado en los siguientes casos:

- HPN con insuficiencia medular asociada, fundamentalmente aquellos con anemia aplásica^{1,2}.
- Complicaciones mayores, como la trombosis recurrente o la anemia hemolítica resistente^{1,2}.
- Algunos autores incluyen a la población adolescente entre los indicados a recibir este tratamiento, debido a que tienen peor pronóstico y las complicaciones son menos frecuentes⁵.

Ecuzumab

El gran avance en el tratamiento de la HPN se debe al ecuzumab. En 2007 la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron su uso (Soliris[®]) para el tratamiento de la enfermedad, basados en la eficacia demostrada en dos ensayos clínicos multicéntricos de fase III³: Estudio TRIUMPH, publicado en la revista New England Journal of Medicine en Junio de 2006 y estudio SHEPHERD, publicado en Blood en noviembre de 2007⁵.

Mecanismo de acción: Ecuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, inhibidor del complemento que se une específicamente a la proteína C5, inhibiendo su fraccionamiento en C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9². En pacientes de HPN, la activación incontrolada del complemento y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento con ecuzumab. Son suficientes las concentraciones séricas de ecuzumab de aproximadamente 35 µg/mL, para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular¹⁰.

En los estudios clínicos publicados de HPN que evalúan la administración de Ecuzumab ha tenido lugar una gran disminución en la frecuencia de eventos tromboembólicos durante la administración del medicamento, independientemente de que los pacientes estuvieran o no en tratamiento con anticoagulantes. Una reducción en la hemólisis intravascular, medida por la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH), se mantuvo durante el período de tratamiento y permitió evitar un mayor número de transfusiones⁹.

Perfil de seguridad: La administración de eculizumab conlleva el riesgo de adquirir una infección meningocócica y la necesidad de vacunarse contra *Neisseria meningitidis* dos semanas antes de iniciar el eculizumab, repitiendo este esquema a los tres a cinco años.

Posología: La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (mayores de 18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- **Fase inicial:** Una dosis semanal de 600 mg durante 4 semanas mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos de duración.
- **Fase de mantenimiento:** La quinta semana se prescriben 900 mg y el esquema sigue con 900 mg cada 14 días, de manera continua, por perfusión IV de 25-45 minutos.

En pacientes pediátricos (< 40 kg) la pauta posológica es en relación al peso.

Reacciones adversas: La más frecuente ($\geq 1/10$) es la cefalea y la más grave la sepsis meningocócica. Con una frecuencia $\geq 1/100$ encontramos infecciones del tracto respiratorio y urinario, infecciones víricas, trombocitopenia y leucopenia, reacción anafiláctica, pérdida de apetito y mareos¹⁰.

A pesar de la disminución de la hemólisis intravascular observada en los pacientes tratados con eculizumab, en algunos pacientes persiste la anemia. En estos casos se ha atribuido a la aparición de una hemólisis extravascular inmunológica mediada por C3. Esta situación debe tratarse con glucocorticoides u otros esquemas prescritos.

INDICACIÓN	COMENTARIOS
Los pacientes del grupo de HPN clásica o en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular, con evidencia de hemólisis crónica.	Debe considerarse que no se ha demostrado efecto del eculizumab en los síndromes de insuficiencia medular concomitantes a la HPN, por lo que el tratamiento de estos síndromes será de acuerdo con el tipo de insuficiencia medular detectado.
Todos los pacientes, independientemente del tamaño de la clona HPN, que tengan evidencia de trombosis.	Esto incluye a los pacientes del grupo de HPN subclínica (sin evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis y son clona HPN<1%) y a los pacientes del grupo de HPN en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular (sin hemólisis y con una clona < 10%). En estos grupos debe vigilarse la clona cada 6 a 12 meses.
Pacientes con trombosis abdominal o cerebral, en la fase aguda.	Debe considerarse además, el tratamiento con heparina a dosis completas.
Pacientes con insuficiencia renal grave atribuida a la HPN.	Independientemente de la magnitud de la hemólisis.
Pacientes con hipertensión pulmonar atribuida a la HPN	Independiente de la magnitud de la hemólisis.
Pacientes con episodios recurrentes de dolor intenso abdominal, por espasmos esofágicos y disfagia, que requieren hospitalización o toma frecuente o cotidiana de analgésicos narcóticos y que el dolor se atribuya a la HPN	Independientemente de la magnitud de la hemólisis. Deben descartarse razonablemente otras causas de dolor
En mujeres embarazadas y con diagnóstico de HPN	Considerar su inicio desde el primer trimestre de embarazo y mantenerlo al menos dos meses posteriores al parto. El eculizumab está clasificado como categoría C.

Tabla 2. Indicaciones para la administración de eculizumab en la HPN

Embarazo: No se disponen de datos clínicos sobre embarazos expuestos con eculizumab. Las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria, por lo tanto, eculizumab puede potencialmente

causar la inhibición del complemento en la circulación fetal. Sólo debe utilizarse durante el embarazo si fuera claramente necesario.

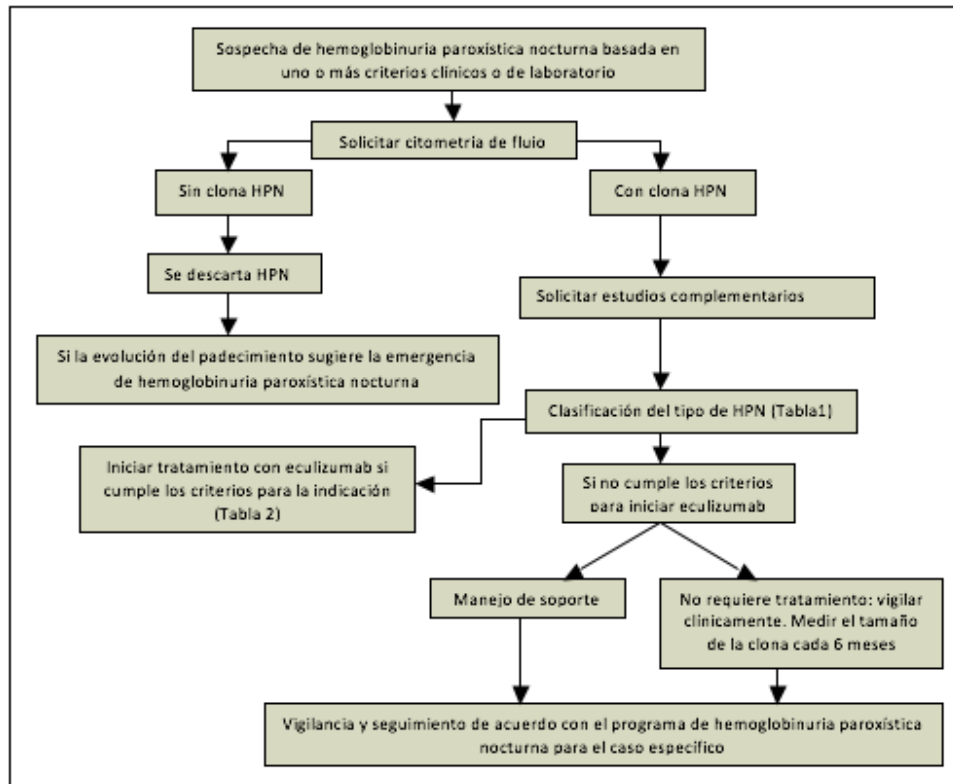


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la HPN

Estudio de utilización de eculizumab

El estudio incluye 8 pacientes. Los datos demográficos y características basales se recogen en la tabla 3. La mediana de edad al diagnóstico fue de 37,5 años y la mediana de edad al inicio del tratamiento es de 48 años.

Los valores medianos de hemoglobina previos al inicio de tratamiento con eculizumab fueron de 9,45 g/dL, los de leucocitos $6,9 \times 10^9/L$ y los de plaquetas $190 \times 10^9/L$. La mediana de LDH fue de 2771 UI/L y cinco de los pacientes eran politransfundidos previo al inicio del tratamiento. Se estudió en todos ellos el clon HPN mediante citometría de flujo; la mediana en granulocitos fue de 79% (CD55+ 41,63% y CD59+ 51,43%).

Los ocho pacientes estudiados cumplían criterios de HPN clásica según la clasificación de Parker, ajustándose a los criterios de tratamiento con eculizumab.

Dos pacientes estaban diagnosticados de aplasia medular previa al diagnóstico de HPN y únicamente uno de los pacientes presentó un episodio de trombosis (ictus cerebral) previa al inicio del tratamiento.

Todos los pacientes presentaban anemia, en algunos casos de meses de evolución, afectando a su calidad de vida. Se detectó astenia en los 8 pacientes y síntomas de distonía de

músculo liso en 5 pacientes. La distonía se manifestaba con dolor abdominal y lumbar, y en uno de los casos por disfunción eréctil.

Tres pacientes estaban en tratamiento anticoagulante previo al tratamiento con eculizumab, uno de ellos con acenocumarol asociado a un episodio de infarto de miocardio e ictus isquémico, otro estaba en tratamiento con heparina y el último con dabigatrán asociado a hipertensión arterial.

Dos de los pacientes se encontraban también en tratamiento con esteroides en relación a la HPN.

Únicamente dos pacientes presentaban insuficiencia renal grave previa al inicio del tratamiento y en cuatro de ellos se observaron depósitos férricos en los riñones. Tras el inicio del tratamiento se valoró la función renal con valores de creatinina séricos. Se observaron valores normales en todos los pacientes comprendidos entre 0,6 y 1,2mg/dL, salvo un paciente que presentaba una creatinina sérica de 1,4mg/dL.

Cuatro pacientes presentaron afectaciones hepáticas, uno de ellos mostró depósitos férricos en hígado y a otro se le había llevado a cabo una esplenectomía debido a un quiste de 4mm previo al tratamiento.

Sexo (H/M)	5/3
Edad al diagnóstico	37,5 (20-57)
Edad al inicio del tratamiento	48 (20-71)
Tipo HPN. HPN clásica	8
% clon HPN en granulocitos	79% (65-81)
Hemoglobina (g/dL)	9,45 (8,5-12,8)
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	6,9 (4,43-17,44)
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	190 (73-227)
Lactodeshidrogenasa (UI/L)	2771 (769-3600)
Anemia	8
Astenia	8
Distonía músculo liso	5
Historia trombosis	1
Insuficiencia renal	2
Afectación hepática	4

Tabla 3. Datos basales de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

El tratamiento con eculizumab se realizó a dosis estándar por vía intravenosa según lo descrito en ficha técnica (600 mg cada semana durante 4 semanas y a partir de la quinta semana, 900mg cada dos semanas). Únicamente a dos pacientes se les cambió la pauta a 1200mg cada dos semanas por falta de respuesta. Con ninguna de las pautas presentaron hemólisis.

En nuestra serie se han comunicado síntomas pseudogripales y cefalea en dos de los pacientes. Un paciente refiere hipertrofia amigdalar posterior al tratamiento con el eculizumab.

Los datos evolutivos tras el tratamiento se muestran en la tabla 4. Se observa un ligero aumento del valor de la mediana de hemoglobina de 0,15 g/dL, con una disminución de las necesidades transfusionales en todos los casos, y logrando la independencia transfusional en 2 de los pacientes. Los valores de LDH disminuyeron, con unas cifras medianas de 530 UI/L y la distonía mejoró en todos los casos. Únicamente un paciente muestra síntomas de disnea con esfuerzos moderados/mínimos.

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Hemoglobina (g/dL)	9,45 (8,5-12,8)	9,6 (8,2-13,6)
LDH (UI/L)	2771 (769-3600)	530 (320-1239)
Distonía musculo liso	5	0
Infecciones		1
Suspensión del tratamiento		0

Tabla 4. Evolución de los pacientes con HPN durante el tratamiento con Eculizumab

Únicamente se ha constatado infección grave relacionada con el tratamiento en un paciente que presentó sepsis por *S. Aureus* por infección del catéter Hickman. Todos los pacientes habían sido vacunados previamente al inicio del tratamiento frente al Meningococo C, y recientemente frente al tipo B, tal y como indican los criterios de inclusión para el tratamiento con eculizumab.

DISCUSIÓN

La HPN es una enfermedad clonal adquirida que se manifiesta por anemia hemolítica intravascular, insuficiencia medular y trombosis. El eculizumab es el tratamiento de elección en pacientes con HPN clásica ya que disminuye la hemólisis, reduce los requerimientos transfusionales y mejora la calidad de vida de los pacientes. Debido a que se trata de un medicamento huérfano, de elevado coste y con potencial riesgo infeccioso se considera su indicación de manera individualizada. El estudio se centra en los pacientes que cumplen los requisitos necesarios para su tratamiento con dicho fármaco en el hospital Puerta de Hierro de la Comunidad de Madrid.

Al ser un estudio hecho sobre pacientes vivos, y únicamente considerando aquellos en tratamiento con eculizumab un corto periodo de tiempo, el estudio no se considera válido para evaluar la historia natural de la enfermedad³.

La patogenia de la anemia es compleja. El mecanismo principal es la hemólisis mediada por complemento, sin embargo el grado de hemólisis depende del clon HPN y de su fenotipo. Dos de los pacientes presentaban aplasia medular y cuatro de ellos mostraban depósitos férricos en riñones previo al tratamiento.

En nuestra serie todos los pacientes presentan anemia, con una mediana de Hb al diagnóstico de 9,45 g/dL y LDH de 2771 UI/L, con un importante componente hemolítico.

El diagnóstico de la HPN se realiza por citometría de flujo, basándose en la ausencia de proteínas ancladas a través del GPI. Dicha técnica presenta dificultades, debido a la rareza de la enfermedad. Por ello, se han establecido guías de diagnóstico para establecer los límites de detección del clon HPN y los criterios diagnósticos.

Todos los pacientes incluidos en nuestra serie tienen HPN clásica, lo que explica el alto porcentaje de clon HPN encontrado. La determinación del clon en granulocitos es importante por su relación con el riesgo trombótico, aunque algunos estudios han determinado episodios de trombosis con tamaños de clona pequeños³. En nuestro estudio la mediana del clon de HPN en granulocitos fue de un 79%, y un 37,5% de los pacientes siguen un tratamiento anticoagulante por el riesgo de trombosis.

Según el estudio de M. López Rubio et al.³, el 40% de los pacientes con HPN sufren trombosis, causando la muerte en la mitad de los casos. Por ello se debe realizar un tratamiento previo al eculizumab con anticoagulantes o antifibrinolíticos, como tres de los pacientes que fueron tratados con acenocumarol, heparina y dabigatrán respectivamente.

El tratamiento con eculizumab es eficaz en la reducción del riesgo trombótico al reducir la hemólisis y el consumo de óxido nítrico, reduciendo en un 85% la incidencia de trombosis³. Pese a ello, en situaciones de especial riesgo trombótico (gestación, periodo post parto, perioperatorio e inmovilización prolongada) no será suficiente y deberá asociarse tratamiento anticoagulante³.

Por todo ello, se retiró la heparina y el dabigatrán de ambos pacientes, siendo la trombosis controlada únicamente por el eculizumab. Únicamente se mantuvo el tratamiento previo con acenocumarol en el paciente que había sufrido anteriormente el ictus cerebral, al ser considerado un paciente de riesgo. Al no haberse repetido ningún episodio trombótico ha sido eficaz en nuestro paciente la profilaxis secundaria de la trombosis.

El tratamiento con eculizumab mejoró la astenia en un 87,5% de los casos, y los síntomas de distonía de músculo liso en todos los casos; resultados que se ajustan a los esperados en función a la bibliografía revisada³. Debido a que en nuestro estudio no se han



llevado a cabo cuestionarios de la calidad de vida de los pacientes, la incidencia real de estos síntomas podría estar infraestimada, debido a la subjetividad de éstos.

La insuficiencia renal es una alteración frecuente en la HPN que puede deberse a trombosis renal y a episodios hemolíticos. En el estudio de M. López Rubio et al.³, se encuentra una prevalencia de insuficiencia renal según los valores de creatinina sérica en el 24% de los pacientes, y el 66,67% de éstos mejoran tras el tratamiento con eculizumab. En nuestro estudio, un 25% de los pacientes presentan insuficiencia renal previa al tratamiento en función de los valores de creatinina sérica, y todos ellos mejoran tras el tratamiento con eculizumab. Esta mejoría se debe a la disminución de la hemólisis y de los episodios trombóticos³.

Los corticoides disminuyen la hemólisis y aumentan los valores de hemoglobina, pero su eficacia es limitada, y no se deben administrar durante un largo periodo de tiempo. Dos de los pacientes de la serie recibían esteroides para el control de la hemólisis, y el tratamiento con eculizumab permitió la suspensión de los mismos.

El tratamiento con eculizumab bloquea la hemólisis intravascular pero en la mayoría de los pacientes, 87,5%, persiste anemia debida a hemólisis extravascular mediada por C3, como fue demostrada por Risitano et al³. A pesar de la buena respuesta de todos nuestros pacientes al tratamiento, tres de ellos siguen teniendo valores altos de LDH, lo cual sugiere cierto grado de hemólisis extravascular³. En todos nuestros pacientes se realizó el test de Coombs durante el tratamiento, siendo positivo únicamente en uno de ellos.

En casos de insuficiencia medular se puede plantear el tratamiento con eritropoyetina o inmunosupresores; pero en este caso ninguno de nuestros pacientes ha recibido tratamiento concomitante al eculizumab con ninguno de ellos³.

La posología del eculizumab es de 600 mg intravenoso a la semana durante cuatro semanas y posteriormente, 900 mg cada dos semanas. Todos los pacientes recibieron dosis estándar excepto dos pacientes a los cuales se les aumentó la dosis a 1200 mg cada dos semanas por un empeoramiento de los síntomas.

Todos los pacientes mejoraron con el tratamiento. El eculizumab fue bien tolerado y con escasos efectos adversos. La cefalea y los síntomas pseudogripales fueron los más frecuentes, ajustándose a lo descrito en ficha técnica, presentándolos un 37,5% de nuestros pacientes.

La inhibición de la fase terminal del sistema de complemento aumenta el riesgo de infecciones, especialmente por bacterias del género *Neisseria*, y por ello uno de los requisitos para la administración del eculizumab es la vacunación frente al meningococo previa al inicio



del tratamiento, y la administración de dosis de recuerdo periódicas; condición que cumplen todos nuestros pacientes³.

La disponibilidad de un tratamiento efectivo y el mayor conocimiento de la patología de la enfermedad permite la monitorización de sus pacientes, permitiendo así el avance en la investigación de una enfermedad rara como es la hemoglobinuria paroxística nocturna.

CONCLUSIONES

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara. El eculizumab es el tratamiento farmacológico de elección, sin embargo debido a su elevado coste y su eficacia restringida a pacientes con HPN clásica, se han establecido unos criterios de inclusión muy estrictos.

Los pacientes del hospital Puerta de Hierro en tratamiento con eculizumab refieren un mejor control de la patología, mejorando los valores clínicos de la LDH, el control de la hemólisis y la disminución de las necesidades transfusionales, lo que mejora su calidad de vida. Sin embargo, la mejora de los valores de hemoglobina no se ajusta a lo esperado, por lo que habría que considerar la posibilidad de una hemólisis extravascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urbano-Ispizua et al. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)* [internet]. 2011; 136(3): 121-127. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-diagnostico-tratamiento-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-13190967>
2. Góngora-Biachi RA et al. Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Hematol Mex* [internet]. 2015; 16:70-96. Disponible en: <https://nietoeditores.com.mx/nieto/Hematologia/2015/ene-mar/consenso.pdf>
3. López Rubio M et al. Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España. *Med Clin (Barc)* [internet]. 2011; 137(1): 8-13. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tratamiento-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-con-90020738>
4. Macía Pérez I, García Peralta T, Fundora Sarraff T, Fernández Delgado N. Hemoglobinuria paroxística nocturna: de Strübing al Eculizumab. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 Sep [citado 2015 Mayo 06]; 29(3): 218-232. Disponible en:



http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300002&lng=es

5. Ojeda O. Hemoglobinuria paroxística nocturna. En: Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia [Internet]. Madrid: Grupo Acción Médica; 2009. p. 47-55. Disponible en:
http://www.hematologiamadrid.org/pdf/AMHH_2009.pdf#page=53
6. Almaguer Gaona C. Hemoglobinuria paroxística nocturna. En: Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología: La sangre y sus enfermedades [Internet]. México: Mc Graw Hill; 2009. p. 61-66. Disponible en:
http://fc08.deviantart.net/fs71/f/2014/225/3/3/hematologia_la_sangre_y_sus_enfermedades__1__by_mirandahinata5793-d7v1gnm.pdf#page=73
7. Carretero Colomer M. Hemoglobinuria paroxística nocturna, abordaje de una enfermedad rara. Offarm [internet]. 2009 [citado marzo 2015]; 28(3): 60-61. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-abordaje-una-13133622>
8. Milanés Roldán MT, Fernández Delgado N, Fundora Sarraff T, Jaime Facundo JC, Hernández Ramírez P. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Actualización. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2003 Abr [citado 2015 mayo 06]; 19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100001&lng=es
9. Dolz Sanchis V.L. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)[internet]. Febrero 2007 [acceso 25 de abril de 2015]. Disponible en:
<http://es.slideshare.net/VICMATORU19/hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-32920000>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2011 [acceso 3 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
11. Hillmen P, S. Young N, Schubert J, A. Brodsky R, Socié G, Muus P et al. The complement inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturna Hemoglobinuria. N Engl J Med [Internet]. 2006; 355: 1233-1243. Disponible en:
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa061648#t=articleBackground>