

Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un padecimiento que deriva de la expansión de una o más clonas de células madre hematopoyéticas que tienen una mutación somática del gen PIG-A, que ocasiona la síntesis defectuosa del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI) y, a su vez, deficiencias parciales o completas de CD59 y de CD55, deficiencias que ocasionan mayor sensibilidad de las células de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) al efecto biológico del complemento. Las manifestaciones clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna reflejan afectación del sistema hematopoyético (hemólisis intravascular, hematopoyesis ineficaz, trombofilia), aunque la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal crónica y la distonía de músculo liso (disfagia, dolor abdominal), la fatiga crónica y la disfunción eréctil son parte del espectro clínico de este padecimiento en asociación con la eliminación crónica del óxido nítrico (ON). La anemia aplásica, los síndromes mielodisplásicos y la leucemia aguda también son eventos reconocidos como parte de este espectro clínico. El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna ha sido básicamente empírico y se basa en la experiencia de los grupos hematológicos. En la mayoría de los casos, los esquemas terapéuticos están enfocados a disminuir los síntomas o a prevenir complicaciones. A partir de los avances en el conocimiento de la patogénesis de la hemoglobinuria paroxística nocturna han surgido tratamientos más racionales contra esta enfermedad, en especial el eculizumab, anticuerpo que bloquea la fracción C5 del complemento. Este trabajo comunica la primera versión del Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna elaborado por el Grupo Mexicano de Estudio de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y las Enfermedades del Complemento.

Palabras clave: hemoglobinuria paroxística nocturna, hemólisis, trombosis, eculizumab, síndromes de insuficiencia medular.

Mexican consensus on the treatment of the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a consequence of clonal expansion of one or several hematopoietic stem cells that have a somatic mutation in the PIG-A gene, presenting impaired synthesis of the glycosyl-phosphatidylinositol (GPI), and in turn, complete or partial

Renán A Góngora-Biachi¹
Pedro González-Martínez¹
Adrián A Ceballos-López²
J Ramón Rivas-Llamas³
Enrique Rico-Curiel⁴
Jorge L Aquino-Salgado⁵
Xavier López-Karpovitch⁶
Manuel López-Hernández⁷
Martha Alvarado-Ibarra⁷
Jorge E Trejo-Gómora⁷
María A Vélez-Ruelas⁸
Martha P Oropeza-Martínez⁹
Julio E Selva-Pallares¹⁰
María G León-González¹¹

¹ Centro Médico de las Américas, Mérida, Yucatán.

² Clínica de Mérida, Mérida, Yucatán.

³ Hospital General de Culiacán, Sinaloa.

⁴ Práctica privada, Guadalajara, Jalisco.

⁵ Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca de Juárez, Oaxaca.

⁶ Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán, México, DF.

⁷ Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

⁸ Práctica privada, México, DF.

⁹ IMSS, México, DF.

¹⁰ UNITET, Tijuana, Baja California.

¹¹ Hospital General de México, SS, México, DF.

(Todos los autores son integrantes del Grupo Mexicano de Estudio de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y las Enfermedades del Complemento, Comité Académico de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.).

Recibido: 24 de septiembre 2014

Aceptado: 27 de noviembre 2014

Correspondencia: Dr. Renán A Góngora Biachi
Centro Médico de las Américas
Calle 54 núm. 365 por 33-A
97000 Mérida, Yucatán, México
gbiachi2@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Ceballos-López AA, Rivas-Llamas JR y col. Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Rev Hematol Mex 2015;16:70-96.

deficiency of CD59 and CD55. These deficiencies produce a higher sensitivity of the PNH cells to the complement biological effect (C). PNH clinical manifestations are primarily related to the hematopoietic system (intravascular hemolysis, inefficient hematopoiesis, thrombo-philia), although pulmonary hypertension, chronic kidney disease and smooth muscle dystonia (dysphagia, abdominal pain), chronic fatigue and erectile dysfunction are part of the clinic spectrum of this illness and associated to the chronic depletion of nitric oxide. The association of PNH with aplastic anemia, myelodysplastic syndromes and acute leukemia are events also known to be part of this clinic spectrum. PNH treatment has been basically empirical and based in the experience of the hematologic groups. In the most of the cases, the therapeutic schemes are aimed to reduce the symptoms or prevent the complications. From the advance in the knowledge of the PNH pathogenesis, they have surged more rational therapies for this disease, in particular the treatment of PNH with the use of eculizumab, monoclonal humanized antibody blocking the C C5 portion. This work presents the first version of the Mexican Consensus on the treatment of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, written by the Mexican PNH & Complement Diseases Study Group.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemolysis, thrombosis, eculizumab, bone marrow failure syndromes.

ANTECEDENTES

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un padecimiento clonal adquirido del tejido hematopoyético, que se distingue por la producción de células sanguíneas y precursores medulares que tienen una síntesis defectuosa del glucosil-fosfatidil-inositol (GPI), secundaria a mutaciones del gen PIG-A, gen localizado en el brazo corto del cromosoma X y responsable de la síntesis de las moléculas de GPI. Como consecuencia de estas mutaciones, se produce una síntesis anómala del GPI y, a su vez, deficiencias parciales o completas de proteínas que se fijan a esta estructura biológica, en especial el CD59 (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana, MIRL por sus siglas en inglés) y el CD55 (factor que acelera la degradación de convertasas del complemento, DAF por sus siglas en inglés). Estas deficiencias ocasionan mayor sensibilidad de las

células con el defecto HPN al efecto biológico del complemento.¹

Las manifestaciones clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna están relacionadas principalmente con el sistema hematopoyético (hemólisis intravascular, hematopoyesis ineficaz, trombofilia), aunque la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal crónica y la distonía de músculo liso (disfagia, dolor abdominal), la fatiga crónica y la disfunción erétil son parte del espectro clínico de este padecimiento en asociación con la eliminación crónica del óxido nítrico.² La anemia aplásica, los síndromes mielodisplásicos y la leucemia aguda también son eventos reconocidos como parte de este espectro clínico.³

El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna ha sido básicamente empírico y basado en la experiencia de los grupos hematológicos.

En la mayoría de los casos, los esquemas terapéuticos están enfocados a disminuir los síntomas o a prevenir complicaciones. A partir de los avances en el conocimiento de la patogénesis de la hemoglobinuria paroxística nocturna han surgido tratamientos más racionales contra esta enfermedad.

Este trabajo comunica la primera versión del Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, elaborado por el Grupo Mexicano de Estudio de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y las Enfermedades del Complemento.

Cuadro clínico de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Hemólisis

La hemólisis, de severidad variable, es un evento constante en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Es inducida por la activación del complemento y favorecida por la sensibilidad incrementada de los GR-HPN a la acción hemolítica de este sistema biológico. Aunque se sabe que la ausencia parcial o total de las proteínas CD55 y CD59 es la causa de esta sensibilidad anormal al complemento, la ausencia del CD59 es de mayor repercusión en el fenómeno hemolítico en la hemoglobinuria paroxística nocturna.² En la actualidad, a través de citometría de flujo, pueden identificarse los diferentes tipos de células HPN, de acuerdo con el déficit de estas proteínas que se fijan al GPI: las células HPN I son normales, las células HPN II tienen un déficit parcial y las células HPN III, un déficit completo.

La hemólisis clínica que se detecta en la hemoglobinuria paroxística nocturna depende básicamente de dos factores:⁴

- La proporción de las células HPN y el tipo de ellas: los pacientes con menos

de 20% de células HPN tienen evidencia de hemólisis, pero no hemoglobinuria. Asimismo, los pacientes con más de 60% de células HPN III tienen hemoglobinuria frecuente (muchas veces en forma cotidiana) y crisis hemolíticas. Los pacientes con células HPN II tienen menos hemólisis que los pacientes con igual número de células HPN III.

- El grado de activación del complemento: la hemólisis es de mayor magnitud cuando el complemento es activado por infecciones virales o bacterianas. La hemólisis nocturna se ha relacionado con la absorción intestinal de lipolisacáridos, que son potentes activadores del complemento.⁵

Aunque la hemólisis clínica o la hemoglobinuria –o ambas–, como parte de las manifestaciones iniciales de la hemoglobinuria paroxística nocturna, sólo están presentes en la tercera parte de estos pacientes, las evidencias de hemólisis (hemoglobina libre en plasma, disminución de haptoglobinas o ambas) se detectan en 85% de los casos, independientemente de la clase clínica a la que pertenezcan los pacientes (ver posteriormente la clasificación clínica). En un grupo de pacientes mexicanos con hemoglobinuria paroxística nocturna, las concentraciones incrementadas de hemoglobina libre en suero se detectaron en 75 de 97 pacientes (77%) y no necesariamente asociadas con eventos hemolíticos clínicos.⁴ Las crisis de hemólisis se asociaron con situaciones de alarma, aunque en la mayoría de los enfermos este evento era crónico, persistente, de intensidad variable y dependiente de la proporción de GR-HPN.⁶

Síntomas y signos asociados con la hemólisis. Diversos síntomas y signos se han relacionado con la hemólisis y se ha hecho evidente su asociación por la rápida y prácticamente completa remisión que coincide con la detención de la

hemólisis con la administración de eculizumab (anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la fracción C5 del complemento).

La mayoría de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna refieren un grado intenso de fatiga, que no se relaciona con las concentraciones de hemoglobina, se intensifica con los episodios de hemólisis y es revertida con eculizumab antes de que se corrijan o mejoren las concentraciones de hemoglobina. El Registro Internacional de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (RI-HPN), en los datos basales de los pacientes, seis meses antes de su registro, a través de autorreportes de síntomas asociados con hemoglobinuria paroxística nocturna, identificó en 799 pacientes de 856 (93.3%) al menos un síntoma relacionado con este padecimiento.⁷ Los síntomas más comunes reportados por los pacientes incluyen fatiga (80%), disnea (64%), cefalea (63%) y hemoglobinuria (62%). La fatiga como único síntoma ocurrió en 17 de 856 pacientes (2%). No hubo diferencias significativas entre las frecuencias de la fatiga, la cefalea y la disnea en relación con el tamaño de la clona celular HPN (<10%, 10-49% y >50% de tamaño de la clona).

Otros síntomas y signos se han atribuido al secuestro del óxido nítrico por la hemoglobina libre, que en exceso es liberada por la hemólisis intravascular en la hemoglobinuria paroxística nocturna.³ La eliminación del óxido nítrico ocasiona mayor contracción en los músculos lisos. En la hemoglobinuria paroxística nocturna esto sucede en el músculo liso del tubo gastrointestinal y en algunas arterias. Una manifestación frecuente de tipo gastrointestinal en la hemoglobinuria paroxística nocturna es el espasmo esofágico. En el RI-HPN se reporta con una frecuencia de 12 a 25% y su frecuencia es significativamente mayor en los pacientes con clonas de granulocitos HPN >50%.⁷ Algunos pacientes refieren una sensación de presión

torácica y disfagia de manera simultánea a la hemoglobinuria.

También algunos pacientes manifiestan dolor abdominal tipo "calambre", habitualmente de corta duración, asociado con episodios hemolíticos, que se atribuye al mismo mecanismo que afecta la musculatura intestinal. En el RI-HPN la frecuencia de dolor abdominal fue reportada por los pacientes en 44%.⁷ Estos síntomas, como sucede con el espasmo esofágico, desaparecen cuando la hemólisis es detenida con tratamiento anticomplemento (eculizumab).⁸

En el RI-HPN, de los pacientes masculinos, 38% reportó disfunción eréctil.⁷ La mayoría de los pacientes que refieren impotencia y disfunción eréctil asocian estos síntomas con los episodios de hemoglobinuria.

La hipertensión pulmonar es otra manifestación que pueden padecer los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.⁹ En un grupo de 73 pacientes del estudio TRIUMPH y a quienes se les determinaron las concentraciones del péptido cerebral natriurético, se encontró que 34 de ellos (46.6%) tenían concentraciones >160 pg/mL, cifra indicativa de hipertensión pulmonar y que fue revertida con el tratamiento con eculizumab.¹⁰

Enfermedad renal asociada con hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemólisis intravascular puede ocasionar dos formas de enfermedad renal. La asociada con un evento hemolítico intenso (especialmente si se asocia con gastroenteritis), con hemoglobinuria masiva, puede ocasionar insuficiencia renal aguda.^{11,12} La segunda forma de enfermedad renal se asocia con la hemólisis crónica, que resulta en depósitos de hierro en los riñones de casi todos los pacientes. Los depósitos de hierro favorecen la disfunción de los túbulos proximales. Un patrón de nefropatía crónica intersticial se observa

asociado con la hemosiderosis, en pacientes con larga evolución de la hemoglobinuria paroxística nocturna.¹³⁻¹⁵ El exceso de hierro en los riñones puede detectarse por imágenes de resonancia magnética.¹⁶ El 64% de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tiene indicios de algún grado de enfermedad renal crónica y a 6 y 36 meses de tratamiento con eculizumab, 24.4 y 44.8% de los pacientes, respectivamente, tuvieron mejoría en la función renal.¹⁷

Trombosis venosa

La hemoglobinuria paroxística nocturna se asocia con incremento en la incidencia de trombosis venosa (venas suprahepáticas, intraabdominales y venas periféricas, vena central de la retina y en otros sitios).¹⁸ En la bibliografía internacional se reporta que de 29 a 44% de los pacientes han padecido al menos un evento trombótico durante el curso de su enfermedad.¹⁸ En el RI-HPN, el análisis de datos basales muestra que 16% de los pacientes (n=1,610) había sufrido al menos un evento trombótico.⁷ Asimismo, en la hemoglobinuria paroxística nocturna la trombosis es la causa de mortalidad más común y se asocia con 40 a 67% de las defunciones, cuya causa es conocida. Posterior al primer evento de trombosis, el riesgo de nuevos eventos trombóticos es mucho mayor en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, con aumento de la mortalidad de 5 a 15.4 veces.¹⁹

El riesgo de trombosis se ha asociado con el tamaño de la clona HPN.¹⁸ En dos series de pacientes, todos los que tuvieron trombosis tenían más de 50% o más de 61% de granulocitos HPN.^{20,21} Estas observaciones podrían explicar la diferencia entre la incidencia de trombosis reportada en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna de Asia (<10%),^{22,23} México (10.4%)²⁴ y de Estados Unidos y Europa (40%).^{19,25} Así, en un estudio comparativo se encontró un porcentaje significativamente ma-

yor de granulocitos HPN en una población de pacientes estadounidenses que en pacientes japoneses (69 vs 43%).²⁰ Sin embargo, la trombosis es más frecuente en pacientes con clonas HPN tan bajas como 10%, cuando se comparan con población sana.¹⁸ En el RI-HPN la trombosis se reportó en 15.5% de los pacientes y hubo una diferencia significativa en la prevalencia de este evento en relación con el tamaño de la clona (5% en pacientes con clona de granulocitos HPN <10%, 8% en pacientes con clona de 10-49% y 16% en pacientes con clona >50%).⁷

Los pacientes asintomáticos, que han tenido un episodio de trombosis, con frecuencia tienen evidencia de una activación continua de la coagulación, manifestada por incrementos del dímero D y de productos de degradación de la fibrina y fibrinógeno. Estos cambios no se detectan en pacientes sin trombosis venosa previa.¹⁸

Trombosis arterial

En pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna se han descrito eventos trombóticos arteriales (arterias cerebrales, coronarias), aunque su frecuencia es mucho menor que la de la trombosis venosa^{18,26-28} y se estima que en éstos representa 8% de los eventos trombóticos. Los sitios de trombosis arterial no son diferentes de lo que acontece en la población general. Sin embargo, la trombosis arterial en sujetos con hemoglobinuria paroxística nocturna afecta a personas más jóvenes que en la población general.

Calidad de vida, hospitalización y pérdida de empleo en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

El RI-HPN proporciona información referente al efecto que la enfermedad produce en la calidad de vida de los pacientes.⁷ En general, una disminución de la calidad de vida se asocia con el

reporte de síntomas de dolor abdominal, dolor torácico, confusión, disfagia, disfunción eréctil, fatiga, hemoglobinuria o ictericia en escleróticas, seis meses antes de completar el cuestionario basal. Los pacientes que reportaron trombosis tuvieron un estado global de salud y calidad de vida más bajos que los que no la tuvieron.

Este registro también identifica que 194 de 856 pacientes (22.7%) reportaron haber sido hospitalizados a consecuencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Asimismo, en pacientes de 18 a 59 años, 88 de 506 (17.4%) reportaron que la hemoglobinuria paroxística nocturna fue la causa de incapacidad laboral o, incluso, de pérdida del trabajo.

Epidemiología y patrones clínicos de la hemoglobinuria paroxística nocturna en México

La frecuencia estimada de la hemoglobinuria paroxística nocturna en la población mexicana es de 2 casos por 100,000 habitantes y es similar a los informes de Tailandia, China y Japón. Aunque la mayoría de los pacientes mexicanos son adultos (82% de 117 pacientes en un estudio multicéntrico nacional, promedio de edad de 47 años, intervalo de 17 a 77 años), la hemoglobinuria paroxística nocturna se ha encontrado también en enfermos pediátricos y adolescentes (18% de 117 pacientes, promedio de edad de 10 años, intervalo de 2 a 16 años).^{29,30}

Con base en el análisis de 164 pacientes mexicanos con hemoglobinuria paroxística nocturna, diagnosticados a través de sistemas de hemólisis específicos (es decir, pacientes con clona de eritrocitos HPN $\geq 5\%$) y las manifestaciones al inicio de la enfermedad, se han identificado cuatro clases clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna.^{24,31}

Clase I (grupo aplásico-hipoplásico): pacientes con médula ósea hipocelular o aplásica, con o

sin hemoglobinuria, hemólisis o ambos (n=72, 44%).

Clase II (grupo mielodisplásico): pacientes con médula ósea normocelular o hipercelular, sin expresión clínica de hemólisis o hemoglobinuria y con una o más citopenias (n=41, 25%).

Clase III (grupo hemolítico): pacientes con médula ósea normocelular o hipercelular, con o sin leucopenia, trombocitopenia o ambas, y con hemólisis clínica, hemoglobinuria o ambas (n=47, 29%).

Clase IV (grupo trombótico): pacientes con médula ósea normocelular o hipercelular, sin hemólisis clínica o hemoglobinuria y con trombosis como evento inicial (n=4, 2%).

En este grupo de pacientes, 17 (10.4%) tuvieron un evento trombótico durante la evolución de la enfermedad y con mortalidad de 47%. Hace poco, otro reporte de 31 pacientes mexicanos³² describió una frecuencia de la variante hemolítica de 12% y del evento trombótico (al inicio o en la evolución) de 35%.

El curso clínico de la hemoglobinuria paroxística nocturna en pacientes mexicanos es variable.³¹ Las muertes tempranas se relacionan con aplasia-hipoplasia medular y síndrome hemorrágico por trombocitopenia (en los casos pertenecientes a las clases I y II representa la principal causa de defunción). Los fenómenos tromboembólicos (10.4%) se acompañan de una mortalidad de 47% en el transcurso de esta enfermedad. En algunos sujetos, con expresión sólo de citopenias o hemólisis compensada, la evolución es más favorable y crónica. Otras complicaciones observadas en estos pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna son: infecciones bacterianas recurrentes (12%), coagulación intravascular diseminada (1%), insuficiencia renal aguda o crónica (6%), sobrecarga de hierro (3%), crisis

aplásica (<1%), anemia aplásica (8.5%) y en 2% de los casos, anemia resistente con exceso de blastos y leucemia aguda.

En el estudio multicéntrico nacional mexicano el porcentaje estimado de supervivencia actuarial a cinco años fue de 87%, a 10 años de 71% y a 20 años de 57%. El grupo de Ruiz-Argüelles³² reportó una supervivencia actuarial a 18 años de 74.6%. La expresión de la hemoglobinuria paroxística nocturna como enfermedad crónica es más evidente en el Grupo Hemolítico. Además, en México predomina un patrón clínico de hemoglobinuria paroxística nocturna muy similar al de los países asiáticos (alta incidencia de anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna tipo de clase mielodisplásica y menor frecuencia de trombosis que en los países anglosajones).

Clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

El Grupo Internacional con Interés en la hemoglobinuria paroxística nocturna propuso una clasificación de la enfermedad, basada en el tamaño de la clona HPN, en las manifestaciones clínicas y en la historia natural de la enfermedad. Así, establece tres subcategorías de la hemoglobinuria paroxística nocturna:³³

Hemoglobinuria paroxística nocturna clásica

Pacientes con evidencia clínica de hemólisis intravascular (reticulocitosis, incrementos de las deshidrogenasa láctica y bilirrubina indirecta en suero, y descenso de haptoglobinas en suero), pero sin evidencias de alguna anormalidad en la médula ósea. La médula ósea en estos pacientes tiene hiperplasia eritroide, morfología normal o muy cercana a normal y un cariotipo normal. Por lo general, la citometría de flujo identifica una población de granulocitos deficientes en proteínas ancladas al GPI >50%.

Hemoglobinuria paroxística nocturna en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular

Los pacientes en esta categoría tienen evidencia clínica y por laboratorio de hemólisis, pero también tienen o tuvieron algún trastorno específico de la médula ósea (usando los criterios estándares para diagnosticar la anormalidad de la médula ósea, por ejemplo, aplasia medular, síndrome mielodisplásico, mielofibrosis). Aunque variable, la citometría de flujo identifica una población de neutrófilos deficientes en proteínas ancladas al GPI <10%.

Hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica

Los pacientes en esta categoría no tienen evidencia clínica o por laboratorio de hemólisis y sólo se detectan pequeñas poblaciones de neutrófilos y GR con deficiencia de las proteínas ancladas al GPI. La hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica se asocia con los síndromes de insuficiencia medular, en especial con anemia aplásica y citopenias resistentes. Con citometría de flujo de alta resolución pueden identificarse clonas HPN <1%.

Diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna

El diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna debe considerarse en los pacientes con alguna de las siguientes manifestaciones clínicas o de laboratorio:³

- Anemia hemolítica adquirida, con una prueba de antiglobulina negativa en los eritrocitos (prueba directa de Coombs).
- Evidencia de hemólisis intravascular (por ejemplo, hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria, elevación de la deshidrogenasa láctica plasmática, reducción de las concentraciones de haptoglobina plasmática).

- Granulocitopenia, trombocitopenia o ambas, en coincidencia con incremento de los reticulocitos o de hemólisis intravascular.
- Citopenias resistentes, persistentes y de significado incierto.
- Trombosis venosa, particularmente si ocurre en venas abdominales, del cerebro (por ejemplo, síndrome de Budd-Chiari, trombosis mesentérica o de la vena porta, trombosis cerebral), la vena central de la retina o en venas de la dermis, en presencia de signos de hemólisis intravascular u otros estigmas de la hemoglobinuria paroxística nocturna (por ejemplo, citopenias, anemia aplásica, disfagia, etc.), especialmente si ocurre en pacientes menores de 40 años.
- Anemia aplásica.
- Síndrome mielodisplásico, variedad citopenias resistentes.
- Disfagia o dolor abdominal, con evidencia de hemólisis intravascular.
- En pacientes con pruebas de Ham, sucrosa, inulina (o las tres) positivas (sistemas de hemólisis para la hemoglobinuria paroxística nocturna), sin que este hecho represente un diagnóstico definitivo de hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Pacientes con fatiga crónica de causa no reconocida.

Pruebas de laboratorio

En la actualidad, el patrón de referencia para el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna es la citometría de flujo, que permite demostrar la ausencia o disminución de la expresión de alguna de las proteínas ancladas al GPI, en los neutrófilos, monocitos y GR. Otras pruebas de laboratorio son útiles para identificar la expresión de eventos clínicos y subclínicos que acontecen en los pacientes (Cuadro 1).

Citometría de flujo. Se han detectado al menos 20 proteínas ligadas al GPI ausentes de la superficie de las células hematopoyéticas HPN.² Así, en teoría, la ausencia de cualquiera de ellas puede evidenciar células HPN. Los eritrocitos que carecen de la totalidad de proteínas ligadas al GPI son del tipo HPN III. Por lo general, en menor proporción hay eritrocitos que expresan parcialmente (alrededor de 10% de las cantidades normales) las proteínas ancladas al GPI: células tipo HPN II. Ambos tipos de células pueden detectarse en un paciente y la variación del tamaño de la clona HPN y la proporción de este tipo de células ocurre prácticamente en todos los pacientes. Los eritrocitos denominados HPN I son células sin el defecto HPN. Los granulocitos también pueden analizarse para identificar la carencia de proteínas ligadas al GPI. Además de los anticuerpos contra el CD55 y CD59, se utilizan anticuerpos contra otras proteínas ancladas al GPI (CD14, CD16, CD24, CD48, CD52 y CD66) en la identificación de células hematopoyéticas HPN.³⁴

En la práctica, la población de granulocitos HPN mide con más certeza el tamaño de clona HPN. La diferencia se explica por el hecho de que los eritrocitos son lisados en la circulación y los granulocitos no lo son.³⁵

Los métodos de laboratorio para evidenciar el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna se basan en la demostración de la ausencia o disminución de su expresión (alrededor de 10% de la cantidad normal) de alguna de las proteínas ancladas al GPI a través de citometría de flujo, que es el patrón de referencia para el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna. La Sociedad Internacional de Citometría Clínica (ICCS) pautalizó en las guías para el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna, publicadas en 2010,³⁴ algunas recomendaciones para la realización del análisis por citometría de flujo para el diagnóstico de

Cuadro 1. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Prueba	Indicación	Consideraciones
Citometría de flujo	Diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y seguimiento del tamaño de la clona HPN	Analizar: granulocitos en todos los casos; los monocitos proporcionan información confirmatoria. No se recomiendan los análisis de sólo glóbulos rojos. Evaluar en glóbulos rojos CD59 ± CD55; en granulocitos aerolisina marcada con fluoresceína (FLAER por sus siglas en inglés) es el marcador principal; otros blancos son: CD24, CD66b y CD16. En monocitos: FLAER y CD14. Repetir el estudio cada seis meses para seguimiento.
Sistemas de hemólisis (prueba de Ham, sucrosa e inulina)	Estas pruebas no deben considerarse método diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna	La prueba de Ham es útil para valorar el efecto del eculizumab, al demostrar que el suero del paciente induce menos hemólisis en los GR del mismo que cuando se administra un suero compatible de una persona sana
Deshidrogenasa láctica	Prueba útil para la vigilancia de los eventos hemolíticos	La actividad hemolítica intravascular muy leve (que genere menos de 10 mg/dL de hemoglobina libre en plasma) puede no detectarse con esta prueba
Hemoglobina libre en plasma	Permite identificar hemólisis intravascular de intensidad leve	
Haptoglobinas	Marcador de hemólisis intravascular	En la hemoglobinuria paroxística nocturna la medición de haptoglobinas tiene utilidad para evidenciar hemólisis intravascular crónica y no evidente clínicamente
Citometría hemática, conteo de reticulocitos y extendido de sangre periférica	Evaluá en sangre periférica la eficacia de la hematopoyesis, a través de la existencia o no de diferentes citopenias	En la hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con un síndrome de insuficiencia medular, el conteo de reticulocitos está comúnmente disminuido
Aspirado y biopsia de médula ósea	Indicada en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con síndromes de insuficiencia medular y como parte integral del estudio de estos síndromes	Es recomendable realizar estudios citogenéticos de las muestras de aspirado de médula ósea
Creatinina y proteinuria	Permite evaluar el riesgo de enfermedad renal asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna	
Dímeros D	Útiles para evaluar la actividad de coagulación y fibrinólisis en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna	En pacientes que han padecido al menos un evento trombótico, el dímero D permanece con valores incrementados
Hierro en suero y ferritina	Es recomendable realizar estas pruebas en todos los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna hemolítica	La hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con síndromes de insuficiencia medular puede ocasionar patrones de hierro de "no utilización" y no reflejar con precisión el perfil de hierro del paciente
Péptido natriurético cerebral	Prueba útil para diagnosticar hipertensión pulmonar asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna	Recomendable para valorar la respuesta de esta condición al tratamiento anticomplemento

hemoglobinuria paroxística nocturna. Entre ellas destacan:

- Tipo de muestra: sangre periférica con EDTA, heparina o ACD. La muestra de médula ósea no es óptima.
- Poblaciones a analizar: granulocitos en todos los casos; los monocitos proporcionan información confirmatoria. No se recomiendan los análisis de conteo de sólo glóbulos rojos. No existe indicación para el análisis de linfocitos.
- Proteínas a evaluar:
 - a) En glóbulos rojos CD59 ± CD55.
 - b) En granulocitos: la prescripción de aerolisina (variante no hemolítica de la toxina de la bacteria *Aeromonas hydrophila*, que se fija específicamente y fuertemente al GPI en la superficie de leucocitos normales) marcada con fluoresceína (FLAER por sus siglas en inglés), es el marcador principal para identificar granulocitos HPN. Otros blancos son el CD24, el CD66b y el CD16. No se recomienda la combinación CD59-CD55.
 - c) En monocitos: FLAER y CD14 (estos leucocitos no se incluyen en ensayos de citometría de flujo de alta sensibilidad).
- La viabilidad de la muestra es de siete días para evaluar eritrocitos, pero menos de 48 horas para el conteo de granulocitos y monocitos.
- Sensibilidad: para el análisis de rutina, el número de células a evaluar debe ser por lo menos de 5,000, con sensibilidad de 1% y para los casos de hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica o asociada con síndromes de insuficiencia medular se recomienda el análisis de alta sensibilidad, con 250,000 células,

evaluadas con marcaje multiparamétrico, que tiene sensibilidad de 0.01%.

Citometría de flujo en el seguimiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. En un periodo de cinco años, el tamaño de la clona se mantiene estable en aproximadamente 20 a 50% de los pacientes, se incrementa en alrededor de 20% y en 10 a 15% de los casos decrece e incluso puede desaparecer.³⁶ Por ello, una vez establecido el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, se recomienda dar seguimiento al tamaño de la clona HPN cada tres a seis meses el primer año y posteriormente al menos una vez por año. Un cambio en el patrón clínico de la enfermedad (por ejemplo, existencia o incremento en la frecuencia y magnitud de la hemólisis) justifica la realización de este estudio en ese momento.

Consideraciones respecto de otras pruebas de laboratorio

En la evaluación de la enfermedad o sospecha diagnóstica de la misma son útiles diversas pruebas, pero no deben considerarse pruebas diagnósticas de la hemoglobinuria paroxística nocturna (Cuadro 1).

Sistemas de hemólisis. Tradicionalmente, el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna se había basado en la identificación de GR sensibles al complemento a través de sistemas de hemólisis específicos *in vitro* (prueba de hemólisis ácida o de Ham, prueba de sucrosa y prueba de inulina). Sin embargo, estos sistemas son dependientes de la concentración de GR con defecto HPN (y de la sensibilidad de éstos a la lisis por el complemento, GR HPN III > 5%).³⁰ En la actualidad, estas pruebas no deben considerarse diagnósticas, aunque resultados positivos (cuantificados por espectrofotometría, es decir, cuantitativos) de dos o de los tres sistemas, al menos en dos ocasiones diferentes, correlacio-

nan con los resultados de citometría de flujo, si la clona HPN es mayor de 5%, en alrededor de 80% de los casos. La prueba de Ham es útil para valorar el bloqueo del complemento por eculizumab, al demostrar que el suero del paciente induce mucho menos hemólisis en los GR del mismo modo que cuando se administra un suero compatible de una persona sana.

Deshidrogenasa láctica. En la actualidad se acepta como la prueba más útil para la vigilancia de los eventos hemolíticos. La actividad hemolítica intravascular muy leve (que genere menos de 10 mg/dL de hemoglobina libre en plasma) puede no detectarse con esta prueba.

Hemoglobina libre en plasma. Medida a través del método de la bencidina, permite identificar hemólisis intravascular de intensidad leve (de 5 a 10 mg/dL de hemoglobina libre en plasma).

Haptoglobinas. La hemólisis intravascular, independientemente de su causa, induce a la formación de complejos de hemoglobina libre-haptoglobina, que son depurados por el hígado. En estas condiciones, la concentración de haptoglobinas disminuye e indirectamente es un marcador de hemólisis intravascular. En la hemoglobinuria paroxística nocturna la medición de haptoglobinas tiene utilidad para corroborar hemólisis intravascular crónica y sin evidencia clínica.

Debe tomarse en cuenta que en algunas situaciones esta proteína puede estar disminuida: hepatopatías, hemocromatosis, situaciones en los que hay pérdidas de proteínas, ciertos fármacos (anticonceptivos orales por ejemplo), en el ejercicio físico intenso y durante la gestación. Asimismo, la haptoglobina es una proteína de fase aguda, por lo que en ocasiones puede elevarse en procesos inflamatorios y no evidenciar hemólisis intravascular leve.

Hemosiderina en sedimento urinario. Esta prueba sólo refleja la existencia de células tubulares renales con hemosiderina y que se asocia con eventos hemolíticos intravasculares crónicos y persistentes, y no necesariamente con hemoglobinuria. Los pacientes con menos de 20% de células HPN tienen, la mayor parte de las veces, hemólisis y hemosiderinuria, pero infrecuentemente hemoglobinuria.¹⁵ No se considera una prueba diagnóstica de hemoglobinuria paroxística nocturna y no hay una correlación con la existencia o ausencia de nefropatía asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna.¹⁵

Citometría hemática, conteo de reticulocitos y extendido de sangre periférica. Permite evaluar en sangre periférica la eficacia de la hematopoyesis, a través de la existencia o no de diferentes citopenias. La eritropoyesis ineficaz en la hemoglobinuria paroxística nocturna con frecuencia se refleja con macrócitosis (en ausencia de incremento de reticulocitos) y con coeficientes de variación del volumen de glóbulos rojos incrementados.

Aunque en la mayor parte de las anemias hemolíticas el índice de reticulocitos (IR) es mayor de 3, en la hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con un síndrome de insuficiencia medular (grupo aplásico-hipoplásico y grupo mielodisplásico) el conteo de reticulocitos está comúnmente disminuido (con IR<1), por lo que el conteo de estas células no puede considerarse un marcador de hemólisis.

La utilidad principal del estudio del extendido de sangre periférica es la exclusión de esquistocitos como evidencia de anemia hemolítica microangiopática.

Aspirado y biopsia de médula ósea. Están indicados en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con síndromes de insuficiencia medular y como parte integral

del estudio de estos síndromes. La biopsia de médula ósea (a través de una biopsia de hueso) es especialmente útil en los casos de “aspirados secos”. Es recomendable realizar estudios citogenéticos de las muestras de aspirado de médula ósea (especialmente en los síndromes mielodisplásicos asociados con hemoglobinuria paroxística nocturna), aunque no se han reportado alteraciones cromosómicas específicas para la hemoglobinuria paroxística nocturna.³⁷

Creatinina y proteinuria. La determinación de la creatinina en suero y la depuración de creatinina en orina de 24 horas, aunado a la detección de proteinuria, son mediciones analíticas apropiadas en todos los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que permiten evaluar el riesgo de enfermedad renal asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Dímeros D. La medición de dímeros D y de los productos de degradación de la fibrina es útil para evaluar la actividad de coagulación y fibrinólisis en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, en especial en quienes se sospecha un evento trombótico o tienen condiciones añadidas (sobrepeso, tabaquismo, dislipidemia, embarazo, entre otras). En paciente que han padecido al menos un evento trombótico, el dímero D permanece con valores incrementados.

Hierro y ferritina séricos. Incluso en los pacientes sin hemoglobinuria evidente, la pérdida de hierro por hemosiderinuria puede ser importante y una causa de deficiencia de hierro. Por tanto, es recomendable la medición de hierro en suero y la capacidad total de fijación de hierro de la transferrina y ferritina en todos los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna hemolítica. Debe considerarse que la hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con síndromes de insuficiencia medular puede ocasionar patrones de hierro de “no utilización” y no reflejar con precisión el perfil de hierro del paciente.

Péptido natriurético cerebral. La prueba es útil para diagnosticar hipertensión pulmonar. También es útil para valorar la respuesta de esta condición asociada al tratamiento anticomplemento.¹¹

Estudios de gabinete

Ecocardiograma bidimensional con eco doppler. Procedimiento para el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Ecografía abdominal con doppler venoso o angiorresonancia venosa esplenoparto-mesentérica y de venas suprahepáticas. En presencia de síntomas de dolor abdominal y para detectar trombosis venosas.

Resonancia magnética o tomografía axial computada de cráneo. Útiles en la evaluación de cefalea persistente en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y la sospecha de fenómenos trombóticos en el territorio vascular cerebral.

Enfoques terapéuticos en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Tratamiento anticomplemento

El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna ha cambiado de manera importante desde 2007, con la inclusión del eculizumab al arsenal terapéutico. Este anticuerpo monoclonal humanizado se fija con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, inhibiendo así su fraccionamiento a C5a y C5b y evitando la formación del complejo terminal del complemento C5b-9.¹³ El eculizumab disminuye sustancialmente la hemólisis y las consecuencias de este evento a nivel sistémico, en especial la depleción de óxido nítrico.

Recientemente se publicó que otro fármaco, un inhibidor peptídico de la activación de C3,

de la familia de las compostatinas, el Cp-40, previene *in vitro* eficientemente la hemólisis y opsonización de eritrocitos HPN.³⁸ Los estudios farmacocinéticos en primates muestran concentraciones terapéuticas sostenidas y es un fuerte candidato para futuras investigaciones clínicas en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Eculizumab

Efectos benéficos y seguridad a largo plazo. Tres estudios clínicos, multicéntricos de fase III, demostraron los beneficios del eculizumab a largo plazo, así como su perfil de seguridad. En el estudio TRIUMPH se comparó con placebo, en un estudio doble ciego y al azar, en 87 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, quienes habían recibido al menos cuatro transfusiones de paquetes de glóbulos rojos, durante los 12 meses previos al reclutamiento del estudio.³⁹ El eculizumab (600 mg) o placebo se administró, por infusión, cada semana durante cuatro semanas, y posteriormente se administraron 900 mg cada dos semanas, hasta la semana 26.

Los efectos benéficos siguientes se observaron en los pacientes tratados con eculizumab en ese estudio:³⁹

- Mayor índice de estabilización en las concentraciones de hemoglobina y sin requerimientos transfusionales (49% con eculizumab vs 0 en el grupo de placebo).
- Menor hemólisis intravascular (86% de disminución de la mediana del valor del área bajo la curva de la concentración en el suero de la deshidrogenasa láctica, en relación con el tiempo).
- Mejoría en la calidad de vida, incluida la disminución de la fatiga crónica, así como los síntomas atribuidos a la eliminación del óxido nítrico (espasmos esofágicos, disfunción eréctil, dolor

abdominal, nefropatía e hipertensión pulmonar).

- No hubo eventos adversos serios atribuidos al eculizumab.

El estudio SHEPERD hizo un seguimiento por un año a 97 pacientes con tratamiento con eculizumab. De manera similar, también mostró reducción en la hemólisis (87%), disminución en el grado de la anemia y los requerimientos de transfusiones (52%), incremento en la independencia de transfusiones (51%), mejoría en la calidad de vida y disminución de la fatiga.^{8,40}

Un tercer estudio de extensión, abierto y a largo plazo, valoró a 187 integrantes del grupo de pacientes de los dos estudios anteriores y del estudio piloto fase II,⁴¹ durante un lapso de 66 meses. Los resultados obtenidos se resumen en los siguientes puntos:¹⁷

- Cuatro pacientes fallecieron por causas no relacionadas con el tratamiento; la supervivencia global a tres años fue de 97.6%.
- Todos los pacientes tuvieron reducción de las concentraciones de la deshidrogenasa láctica, que se mantuvo durante el transcurso del tratamiento (mediana de la reducción de 86.9% a 36 meses).
- Los eventos trombóticos se redujeron en 81.8% y 96.4% de los pacientes permaneció sin manifestaciones trombóticas.
- Hubo mejoría o estabilización de la enfermedad renal crónica en 93.1% de los pacientes a 36 meses.
- El porcentaje de pacientes con independencia de transfusiones de concentrados eritrocitarios se incrementó en 90% respecto de los valores iniciales, con disminución de 54.7% en la cantidad de unidades de concentrados eritrocitarios transfundidas.

- Se observó buena tolerancia al eculizumab, sin indicios de toxicidad acumulativa, así como disminución, con el tiempo, de la frecuencia de eventos adversos.

En todos los estudios clínicos publicados de hemoglobinuria paroxística nocturna que evalúan la administración de eculizumab ha habido una marcada disminución en la frecuencia de eventos tromboembólicos mientras se administra este anticuerpo, al compararlo con la frecuencia de este evento antes del tratamiento.⁴¹ Esta reducción es evidente independientemente de que los pacientes tuvieran o no tratamiento con anticoagulantes o supresores de la función plaquetaria.

El tratamiento con eculizumab incrementa el número de GR HPN-III, lo que ocasionaría una hemólisis de gran magnitud al suspender el eculizumab. Sin embargo, en un reporte de 19 pacientes en esta condición, no se asoció con eventos hemolíticos de gran magnitud.⁸

El eculizumab no tiene efecto correctivo en la clona HPN y, por tanto, su prescripción para controlar la hemólisis (y a su vez la inactivación de óxido nítrico y sus consecuencias)⁴² y reducir el riesgo de la trombosis debe ser continua y en un esquema de administración prolongada.

Por otro lado, la inhibición de la formación del complejo C5b-C9 al administrar el anticuerpo contra C5 ha sido muy exitosa en la regresión de síntomas y signos asociados con la hemoglobinuria paroxística nocturna, específicamente la fatiga crónica, la disfunción eréctil, los espasmos esofágicos, el dolor abdominal, la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal crónica. Este nuevo enfoque terapéutico es especialmente útil en la prevención de la trombosis y de su recurrencia.¹⁸

Los pacientes asintomáticos, en especial los que tienen clonas celulares HPN <10%, o con

síntomas o signos moderados (por ejemplo plaquetopenia >100,000, anemia grado I sin hemólisis), no serían aptos para recibir eculizumab, a no ser que tengan un episodio de trombosis. En especial en estos pacientes se recomienda determinar el tamaño de la clona cada seis meses a un año, para así vigilar la progresión de la enfermedad antes de que se manifiesten los síntomas.

Perfil de seguridad. La información para la prescripción de eculizumab señala 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. En casos de inicio del eculizumab en condiciones de emergencia y sin haberse vacunado, se sugiere la administración de antibióticos profilácticos hasta que la vacuna ya sea efectiva.^{43,44}

Dosis y vía administración. De acuerdo con la información para la prescripción, la posología del eculizumab es de una dosis semanal de 600 mg durante cuatro semanas. La quinta semana se prescriben 900 mg y el esquema sigue con 900 mg cada 14 días, de manera continua, por infusión IV. El acortamiento del tiempo de infusión de la dosis de mantenimiento (por ejemplo cada 10 días) o el incremento de la dosis de mantenimiento en las fechas de su aplicación deben valorarse en caso de condiciones que incrementen la actividad biológica del complemento, como sucede en las infecciones (en especial las gastrointestinales) y en algunos casos de mujeres embarazadas. La actividad del complemento hemolítico a 50% (CH50) mayor de 10% se correlaciona con bajas concentraciones circulantes de eculizumab libre y refleja un bloqueo incompleto de C5.⁴⁵

Hemólisis extravascular durante el tratamiento de eculizumab. A pesar de que la disminución o nulificación de la hemólisis intravascular es

el evento común observado en los pacientes tratados con eculizumab, en algunos pacientes persiste la anemia en menor cuantía que la atribuida a la hemólisis intravascular, con incrementos de los reticulocitos, una prueba directa de Coombs positiva (la mayoría positiva para C3d) y evidencia bioquímica de hemólisis.^{46,47} En estos casos se ha atribuido a la aparición de una hemólisis extravascular inmunitaria mediada por C3, que selectivamente se fija y acumula en la membrana de los GR de fenotipo HPN carentes de CD55, el inhibidor de la activación de C3 en la superficie del GR. La inhibición de la hemólisis por el eculizumab de las células con fenotipo HPN permite que estas células prolonguen su vida biológica en la circulación sanguínea y favorece la acumulación de C3. En la mayoría de los casos este fenómeno no tiene relevancia en términos clínicos y, en caso contrario, esta situación debe tratarse con glucocorticoides u otros esquemas prescritos en la anemia hemolítica autoinmunitaria.⁴⁸ A la fecha, la experiencia en estos enfoques terapéuticos en esta situación es empírica.

Escasa respuesta al eculizumab. En un grupo de 345 pacientes japoneses con hemoglobinuria paroxística nocturna, se detectó que 11 de ellos (3.2%) tuvieron escasa respuesta al tratamiento con eculizumab.⁴⁹ Los 11 pacientes tenían la mutación heterocigota simple en el gen que codifica C5 (c.2654G→A), que ocasiona un C5 mutante, capaz de causar hemólisis, pero que no es bloqueado por el eculizumab. En población japonesa sana la frecuencia de esta mutación es similar (3.5%). De manera interesante, en un estudio efectuado en un grupo de 90 personas de ancestros mexicanos y residentes en Los Ángeles, California, fueron negativos para esta mutación, lo que sugiere que en población mexicana su frecuencia es menor de 1%.

Tratamiento con eculizumab durante el embarazo. Hay experiencias limitadas que avalan

que la administración de eculizumab durante el embarazo es segura. Para finales de 2013 se había recopilado la información de alrededor de 30 pacientes.⁵⁰⁻⁵³ En diciembre de 2014 se reportó la experiencia de la administración de eculizumab en 70 embarazos de 57 mujeres.⁵⁴ Al considerare que el embarazo incrementa las complicaciones de la hemoglobinuria paroxística nocturna –en especial trombosis–, la administración de este anticuerpo debe considerarse en estas condiciones.

Estudios en animales. Al ser este producto una molécula recombinante IgG, es posible que cruce la placenta. Los estudios en ratones, usando un análogo de la molécula de eculizumab (anticuerpo anti C5 murino), con dosis de dos a ocho veces a las administradas en humanos (basadas en comparación de peso), aplicadas durante la organogénesis, mostraron dos casos de displasia genital y un caso de hernia umbilical entre 230 crías. La exposición no incrementó las pérdidas fetales ni las muertes neonatales. Tampoco afectó la fertilidad de estos ratones. Cuando estas dosis se administraron desde la implantación hasta el destete, 7 de 50 crías machos (14%) quedaron moribundos o fallecieron (*versus* 1 de 25 controles).

Información de estudios clínicos. No hay estudios clínicos bien controlados de la administración de eculizumab durante el embarazo. Las mujeres que estaban embarazadas, amamantando o planificando e intentando un embarazo, se excluyeron de los estudios clínicos fase II y III que evaluaron la administración de eculizumab en hemoglobinuria paroxística nocturna. El eculizumab está clasificado como agente categoría C en el embarazo (que define que estudios en reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad, que no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos y que los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben prescribir-

se cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto). [Fuente: Soliris (eculizumab) full prescribing information. Cheshire, CT: Alexion Pharmaceuticals; 2011]

Información de la bibliografía médica. Se han publicado una serie de casos y cuatro reportes de casos que describen la administración de eculizumab en el embarazo.⁵⁰⁻⁵⁴ El análisis de estas publicaciones permite elaborar estas conclusiones:

- Las pacientes mostraron estabilidad hematológica durante y el embarazo y después del parto.
- El eculizumab fue seguro y eficaz en el tratamiento de un grupo de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que estaban embarazadas. Este dato incluye pacientes a quienes se les aplicó eculizumab hasta las semanas 4, 4, 5 y 14, en el tercer trimestre o durante todo el embarazo y después del parto.
- La administración de eculizumab en el periparto y posparto fue segura y eficaz.
- La excreción de este producto por leche materna, cuando se midió, fue nula.
- A partir del segundo trimestre del embarazo alrededor de 50% de las pacientes requiere una dosis mayor de eculizumab o la aplicación más frecuente de este anticuerpo para tratar la hemólisis intravascular recurrente.
- El eculizumab se detectó a dosis muy bajas (11.8-21.2 µg/mL) en 35% de las muestras de sangre de cordón umbilical.
- La evolución del embarazo en mujeres con hemoglobinuria paroxística nocturna y tratadas con eculizumab es mejor que los controles históricos con sólo terapia de mantenimiento y sin eculizumab.
- Estas conclusiones se basan en los reportes de datos de pacientes evaluadas y

estrictamente no prueban la seguridad y eficacia de la administración de eculizumab durante el embarazo.

- Aunque la experiencia actual de la administración del eculizumab en el embarazo es motivadora para apoyar esta indicación, es necesario tener mayor evidencia de su administración en este escenario clínico.
- El eculizumab debe administrarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.
- Todas las pacientes embarazadas y con hemoglobinuria paroxística nocturna deben ser estrechamente vigiladas por los especialistas en Hematología y Obstetricia.
- El riesgo de trombosis debe considerarse de mayor magnitud durante el embarazo en las pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. La administración de heparina de bajo peso molecular debe considerarse tan pronto como se confirme el embarazo.

Tratamiento de la anemia

En el enfoque terapéutico de la anemia deben considerarse aspectos de su etiopatogenia. Básicamente la anemia en la hemoglobinuria paroxística nocturna es producida por hemólisis intravascular, por eritropoyesis ineficaz o por la suma de ambas. La eritropoyesis ineficaz con frecuencia es parte del componente de un síndrome de insuficiencia medular y en otras ocasiones puede ser secundaria a deficiencia de hierro y en raros casos a disminución de ácido fólico. La insuficiencia renal como causa de anemia por eritropoyesis ineficaz es otra causa a considerar en el origen de la anemia.

El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna ha cambiado de manera importante desde el año 2007, con la inclusión

del eculizumab al arsenal terapéutico contra esta enfermedad.¹³ Este anticuerpo monoclonal disminuye sustancialmente la hemólisis y en la mayoría de los casos, si ésta fuera la única causa, corrige la anemia.

En el tratamiento de la anemia también debe considerarse el tratamiento de soporte, que incluye la administración complementaria de hierro y ácido fólico y, en caso necesario, la transfusión de concentrados eritrocitarios, que además de mejorar la concentración de hemoglobina, ayuda a limitar la hemólisis a través de la inhibición parcial de la eritropoyesis de GR-HPN y por control biológico del complemento por GR normales. Los corticoesteroideos limitan transitoria y parcialmente las crisis hemolíticas. En la experiencia mexicana, la administración de anabólicos orales del tipo de mesterolona y danazol es útil en los casos de hemoglobinuria paroxística nocturna con hematopoyesis ineficaz (pacientes con aplasia medular o citopenia tipo mielodisplasias).⁵⁵ También se han reportado respuestas adecuadas a la ciclosporina y a la globulina antitimocito en estos grupos de pacientes con insuficiencia medular y hemoglobinuria paroxística nocturna.⁵⁶

Terapia de soporte

Hierro. En los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro por la hemoglobinuria, aunque ésta sea subclínica (es decir, no evidente para el paciente o acompañante), se estima de 10 a 20 veces más que en sujetos sanos, lo que favorece la aparición de deficiencia de hierro.⁵⁷ La deficiencia de hierro debe corregirse con hierro oral para evitar el riesgo de crisis hemolíticas relacionadas con hierro parenteral. En la experiencia mexicana, éste es un método seguro y sólo en cerca de 10% de los pacientes se asoció con crisis hemolíticas.⁵⁵

Ácido fólico. Como en otros casos de anemias hemolítica crónicas, se recomienda suplementar

con ácido fólico a los pacientes con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna. De manera interesante, en la bibliografía no ha habido reportes que describan una crisis aplásica asociada con reducción o deficiencia de ácido fólico en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Prednisona. De los glucocorticoides el que se ha prescrito con más frecuencia, sin duda alguna, es la prednisona. La prednisona puede ser útil en la hemoglobinuria paroxística nocturna porque disminuye la activación del complemento. Sin embargo, no hay estudios que demuestren su utilidad a largo plazo. La prednisona limita transitoriamente los síndromes hemorrágicos asociados con plaquetopenia. También limita transitoriamente las crisis hemolíticas. Una dosis moderada de 15 a 30 mg, en días alternos y por la tarde, ha demostrado utilidad en hemólisis persistente, sin que la inhiba totalmente.⁵⁵ La toxicidad por la administración crónica y su efecto parcial son las limitantes de este medicamento.

Anabólicos androgénicos. Los anabólicos orales del tipo de la mesterolona (25 a 75 mg/día) y danazol (de 200 a 400 mg/día) son útiles en los casos de hemoglobinuria paroxística nocturna con hematopoyesis ineficaz.^{30,55} Al danazol se le atribuye un efecto inhibitorio de la activación del complemento, que puede contribuir en el tratamiento de la hemólisis.⁵⁷

Transfusión de glóbulos rojos. Por el espectro clínico de la hemoglobinuria paroxística nocturna, la transfusión de glóbulos rojos se requerirá en algunos casos (sobre todo en pacientes con eritropoyesis inhibida y los pacientes con crisis hemolíticas intensas). Las crisis hemolíticas de estos pacientes responden adecuadamente a la transfusión de concentrados eritrocitarios, porque, por una parte, se inhibe transitoriamente la eritropoyesis y, por otro lado, se administran

GR capaces de controlar la actividad del complemento. Sin embargo, en algunos pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y sin hemólisis, que requieren transfusión de GR, se puede evidenciar un grado de hemólisis (casi siempre expresado por hemoglobinuria transitatoria) de los GR HPN del paciente, atribuido a la activación del complemento. Se postula que es el resultado de una reacción de incompatibilidad que involucra anticuerpos contra los granulocitos y que activa el complemento. Este fenómeno ha sido más evidente cuando se administra sangre total y prácticamente nulo si se administran concentrados eritrocitarios lavados.³ En la actualidad la administración de filtros y de paquetes de GR reducidos de leucocitos ya no justifica la de concentrados eritrocitarios lavados.

Tratamiento de la trombosis

La trombosis aguda en el paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna debe tratarse con anticoagulantes de manera similar a los pacientes sin hemoglobinuria paroxística nocturna.^{58,59} La diferencia estriba en la recomendación de la administración de prednisona (15-30 mg) bajo el raciocinio de que la activación del complemento pudo haber iniciado la trombosis.⁵⁸ También se ha recomendado la administración de eculizumab como parte del tratamiento inicial de la trombosis.¹⁸

Anticoagulación en pacientes con trombosis. La anticoagulación para tratar un episodio agudo de trombosis debe hacerse con heparina de bajo peso molecular, que debe administrarse a dosis terapéuticas completas.¹⁸ Se recomienda que los pacientes con trombosis abdominal o cerebral reciban eculizumab, además del tratamiento con heparina. La mayoría de los pacientes que han sufrido un primer evento trombótico han sido tratados con warfarina o heparina de bajo peso molecular, aunque la necesidad de este tratamiento no está totalmente definida.

Los pacientes con episodios trombóticos recurrentes deben tratarse como pacientes con estado de hipercoagulación, añadiendo eculizumab al esquema anticoagulante administrado y por tiempo indefinido. La heparina de bajo peso molecular o la warfarina, sin tratamiento concomitante con eculizumab, no han sido completamente efectivas para prevenir la recurrencia de episodios trombóticos.³³ En un seguimiento a nueve años de 190 pacientes tratados con eculizumab, la trombosis ocurrió sólo en tres pacientes (uno asociado con un catéter vascular y en dos pacientes con trombosis previa).⁶⁰

Anticoagulación profiláctica. La trombosis en la hemoglobinuria paroxística nocturna se ha relacionado con el tamaño de la clona HPN, aunque la sola presencia de la clona es en sí un factor de riesgo de trombosis en relación con la población sana. Se ha calculado, usando un modelo de regresión logística, que la razón de momios (OR) para la trombosis es de 1.64 por 10% de incremento en el porcentaje de granulocitos HPN.²¹ En otro estudio, el riesgo de trombosis a 10 años fue de 44% en pacientes con clonas HPN >50%, contra 5.8% en pacientes con clonas pequeñas.⁶¹ Este mismo grupo reportó la administración profiláctica de warfarina (INR de 2.0 a 3.0) a seis años promedio de seguimiento.⁶¹ No encontraron eventos trombóticos en los 39 pacientes que recibieron warfarina. Cincuenta y seis pacientes que no fueron tratados tuvieron un riesgo de trombosis a 10 años de 36.5%. Hubo sólo dos casos de eventos hemorrágicos en aproximadamente 100 pacientes-año de tratamiento con warfarina.

La carencia de estudios clínicos prospectivos, con distribución al azar, no permite la propuesta formal de guías basadas en evidencias para la anticoagulación profiláctica en la hemoglobinuria paroxística nocturna. El estudio comentado razonablemente apoyó la administración de war-

farina en pacientes con clonas >50%, plaquetas >100,000/ μ L y si no había contraindicación para la anticoagulación. Sin embargo, en un estudio posterior, 17 de 34 pacientes (50%) sufrieron un evento trombótico mientras recibían tratamiento anticoagulante.⁶²

La profilaxis con heparina de bajo peso molecular debe aplicarse en los períodos perioperatorios que se asocian con inmovilización del paciente, en especial en operaciones de cadera y de reemplazo de rodilla. También se recomienda la administración de esta heparina a partir de que se confirme el embarazo, continuándola hasta seis semanas posteriores al parto.⁶⁰

Un estudio reciente demostró la utilidad del eculizumab en la reducción y prevención de eventos trombóticos.¹⁷ La administración de eculizumab redujo la tasa de incidencia de eventos trombóticos de 11.13 eventos por 100 años-paciente a 2.14 episodios por 100 años-paciente; una reducción relativa de 81.8% ($p<0.0005$). En este estudio se demostró que el porcentaje de pacientes (total de 195 pacientes) que no tuvieron un evento trombótico aumentó de 67.7 a 96.4%. Incluso de 11 pacientes, 6 de los cuales tenían antecedentes de trombosis, que recibían anticoagulantes simultáneamente al tratamiento con eculizumab, en ninguno ocurrió un evento trombótico al suspender el tratamiento anticoagulante.⁶³

Trombólisis. La trombólisis debe hacerse en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y trombosis de grandes venas o con tratamiento previo y crónico contra trombosis, siempre y cuando el evento trombótico no sea mayor a cuatro días y no haya contraindicaciones para este tipo de tratamiento.¹⁸ En especial, debe considerarse trombólisis en pacientes con síndrome de Budd-Chiari, porque puede evitar las complicaciones a largo plazo.

Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas en la hemoglobinuria paroxística nocturna es útil en casos de aplasia medular severa o muy severa, o citopenias graves resistentes a tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, globulina antitimocito o ambas, y en anemias hemolíticas resistentes y dependientes de transfusiones.³³ Aunque el trasplante de células hematopoyéticas se ha considerado una indicación en la enfermedad tromboembólica recurrente o severa, la utilidad del eculizumab para prevenir y evitar la recurrencia de los eventos trombóticos probablemente modifique esta indicación del trasplante de células hematopoyéticas. En todo caso, el trasplante exitoso de células tronco hematopoyéticas es el único recurso capaz de curar esta enfermedad en la época actual.

Dos reportes de series de pacientes describieron la evolución de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que han sido transplantados con células hematopoyéticas. El reporte del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea describe la evolución en 57 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que recibieron trasplante de células hematopoyéticas entre 1978 y 1995.⁶⁴ Cuarenta y ocho de los donadores eran hermanos HLA idénticos, dos gemelos HLA idénticos, un padre con un fenotipo HLA idéntico y seis eran donadores HLA no relacionados. La mediana de edad al trasplante fue de 28 años (intervalo de 10 a 47 años) y la mediana del intervalo del diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna al trasplante fue de 26 meses (2 a 240 meses). En este grupo, 32% de los pacientes tenía anemia aplásica severa antes del trasplante.

El injerto de médula ósea ocurrió en 77% de los pacientes. La enfermedad de injerto contra huésped (\geq grado II) y de tipo crónica se manifestó en 34 y 33%, respectivamente. La supervivencia global pos-

terior al trasplante en los pacientes con donadores hermanos HLA idénticos fue de 56% con mediana de seguimiento de 44 meses. De los siete pacientes cuyos donadores era el padre o donadores no relacionados, sólo uno vivía a cinco años.

De los dos pacientes que recibieron trasplantes de los gemelos idénticos, uno de ellos con acondicionamiento previo logró un buen injerto y estaba en completa recuperación y sin clona aparente HPN a ocho años. El otro paciente, que no recibió acondicionamiento, tuvo una rechazo del injerto y un segundo trasplante precedido de acondicionamiento produjo la recuperación completa y supervivencia de al menos 12 años.

El segundo reporte, el más grande hasta ahora de trasplante de células hematopoyéticas en hemoglobinuria paroxística nocturna, proviene del Grupo de Trabajo de la Anemia Aplásica Severa del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula (*Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*) y de la Sociedad Francesa de Hematología. Este trabajo describe los resultados en 211 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que recibieron trasplante de células hematopoyéticas alogénico entre 1978 y 2007.⁶⁵

Las manifestaciones de la hemoglobinuria paroxística nocturna estuvieron presentes 30 meses (mediana) antes del trasplante de células hematopoyéticas. El promedio de edad fue de 30 años (intervalo de 23 a 39 años). Las indicaciones para el trasplante de células hematopoyéticas fueron anemia aplásica severa, anemia hemolítica severa y recurrente, trombosis, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloblástica aguda.

Hubo rechazo del injerto en 7% y en un paciente hubo recurrencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna posterior al trasplante de células hematopoyéticas. La supervivencia global a cinco años fue de 86, 69 y 54% en

los pacientes en quienes la indicación de trasplante de células hematopoyéticas fue anemia hemolítica recurrente, anemia aplásica severa y tromboembolismo, respectivamente. Estos datos indican que la trombosis como indicación sola para el trasplante de células hematopoyéticas se asocia con el peor curso y que quizás no sea la mejor opción de tratamiento para este grupo de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, sobre todo si se considera la eficacia del eculizumab en la prevención de la trombosis. Sin embargo, el trasplante de células hematopoyéticas aún es una opción a considerar en los pacientes con eventos trombóticos severos o en pacientes que requieran tratamiento anti-trombótico permanente o que sean resistentes al tratamiento con eculizumab.

Asimismo, la experiencia inicial de dos grupos mexicanos, en seis pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y médulas óseas hipoplásicas (<10% de celularidad en la biopsia de médula ósea), utilizando alotrasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida, sugiere que es un procedimiento seguro y con resultados a largo plazo adecuados (cinco pacientes vivos con mediana de supervivencia de 3.9 años e intervalo de 0.9 a 8.6 años).⁶⁶

Así, el Grupo Internacional con Interés en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna propone las siguientes indicaciones para el trasplante de células hematopoyéticas en esta enfermedad:³³

- Síndrome de insuficiencia medular: la decisión del trasplante se basa en la anormalidad subyacente (por ejemplo anemia aplásica, mielodisplasia con pancitopenia severa, transformación a LMA).
- Complicaciones mayores de la hemoglobinuria paroxística nocturna:
 - Trombosis recurrente, tratamiento de por vida contra la enfermedad tromboembólica o ambos.

- Anemia hemolítica resistente, dependiente de transfusiones.

Recomendaciones terapéuticas para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna en México

Debe considerarse que en la actualidad todos los enfoques terapéuticos contra la hemoglobinuria paroxística nocturna son de soporte y contra las principales manifestaciones de la enfermedad (el único tratamiento potencialmente curativo en la hemoglobinuria paroxística nocturna es el trasplante exitoso de células hematopoyéticas). La Figura 1 muestra en un algoritmo el abordaje

recomendado para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Indicaciones para la administración de eculizumab (Cuadro 2)

- Los pacientes del grupo de hemoglobinuria paroxística nocturna clásica o en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular, con evidencia de hemólisis crónica ($DHL > 1.5$ del límite superior normal), independientemente de sus requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos, son aptos para recibir tratamiento con eculizumab. Debe considerarse que

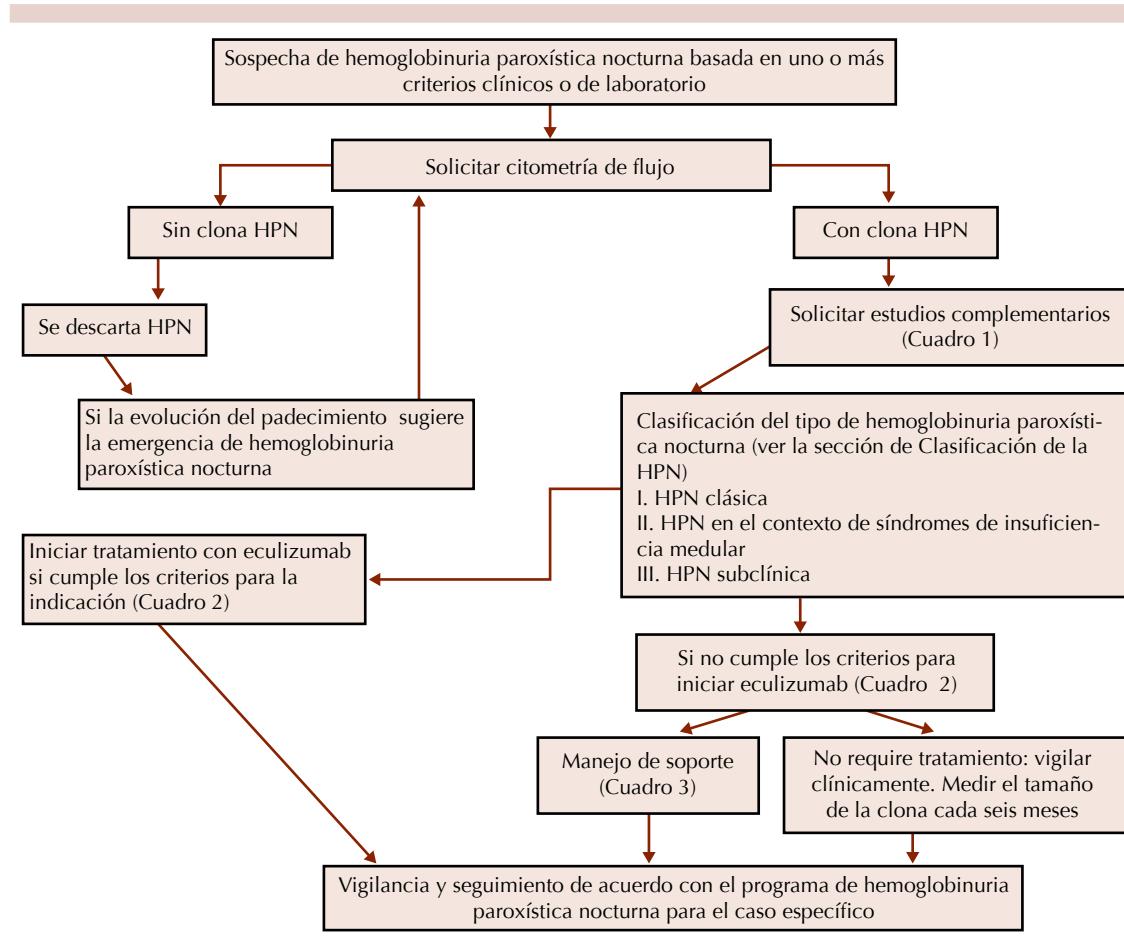


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Cuadro 2. Indicaciones para la administración de eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Indicación	Comentarios
Los pacientes del grupo de hemoglobinuria paroxística nocturna 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 hemoglobinuria paroxística nocturna, 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 hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica (sin evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis y con 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 de pacientes debe vigilarse la clona HPN 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 hemoglobinuria paroxística nocturna	Independientemente de la magnitud de la hemólisis
Pacientes con hipertensión pulmonar atribuida a la hemoglobinuria paroxística nocturna	Independientemente de la magnitud de la hemólisis
Pacientes con episodios recurrentes de dolor intenso abdominal, por espasmo esofágico y disfagia, que requieren hospitalización o toma frecuente o cotidiana de analgésicos narcóticos y que el dolor se atribuya a la hemoglobinuria paroxística nocturna	Independientemente de la magnitud de la hemólisis. Deben descartarse razonablemente otras causas del dolor
En mujeres embarazadas y con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna	Considerar su inicio desde el primer trimestre del embarazo y mantenerlo al menos dos meses posteriores al parto. El eculizumab está clasificado como un agente categoría C en el embarazo (que define que estudios en reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad, que no hay estudios adecuados y bien controlados en humanos y que los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben prescribirse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto)

no se ha demostrado efecto del eculizumab en los síndromes de insuficiencia medular concomitantes a la hemoglobinuria paroxística nocturna, 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, deben ser tratados con eculizumab. La heparina o warfarina están indicadas en la fase aguda, pero su administración continua no está establecida.

- Se recomienda que los pacientes con trombosis abdominal o cerebral deben tratarse, en la fase aguda, con eculizumab, además del tratamiento con heparina.
- Los pacientes con insuficiencia renal grave, atribuida a la hemoglobinuria paroxística nocturna, asociada con cualquier nivel de hemólisis, deben tratarse con eculizumab.
- Los pacientes con hipertensión pulmonar atribuida a la hemoglobinuria paroxística nocturna deben tratarse con eculizumab.

- Los pacientes con episodios recurrentes de dolor intenso abdominal, por espasmo esofágico con disfagia, que requieren hospitalización o toma frecuente o cotidiana de analgésicos narcóticos y que el dolor se atribuya a la hemoglobinuria paroxística nocturna.
- El eculizumab debe prescribirse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Valorar su inicio desde el primer trimestre del embarazo y su retiro –si no hubiera alguna indicación para continuarlo– dos meses después del nacimiento (cuando el estado de “hipercoagulabilidad” e “hipofibrinólisis” asociado con el embarazo retorna a valores normales).

Situaciones específicas

- Los pacientes del grupo de hemoglobinuria paroxística nocturna en el contexto de otro síndrome de insuficiencia medular, asintomáticos y con una clona <10%, o con manifestaciones clínicas o alteraciones de laboratorio leves, no son aptos para recibir tratamiento de bloqueo del complemento (eculizumab), excepto si tienen cualquier forma de tromboembolismo. En estos casos debe determinarse la clona en lapsos de 6 a 12 meses.
- Los pacientes del grupo de hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica (sin evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis y con clona HPN <1%) no son aptos para recibir tratamiento de bloqueo de complemento (eculizumab). En todo caso el tratamiento debe enfocarse a la condición con que se asocia la hemoglobinuria paroxística nocturna (aplasia medular, síndrome mielodisplásico). El tratamiento con eculizumab se justifica en presencia de trombosis. En estos pa-

cientes debe vigilarse la clona HPN cada 6 a 12 meses.

Otras estrategias terapéuticas (Cuadro 3)

- Debido a que la hemoglobinuria, aun en forma subclínica, y la hemosiderinuria son eventos frecuentes en la hemoglobinuria paroxística nocturna, todos los pacientes con este padecimiento, en especial los del grupo de HPN clásica, deben valorarse para definir si tienen deficiencia de hierro y, en su caso, tratarlo con sales de hierro oral.
- El ácido fólico (1 mg/día) debe prescribirse como suplementación preventiva en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y evidencia de hemólisis de cualquiera magnitud.
- En los pacientes con anemia sintomática por eritropoyesis ineficaz, la administración de andrógenos (mesterolona 25 mg cada 8 horas o danazol de 200 a 400 mg/día) puede ser útil al corregir parcialmente la anemia.
- En pacientes con pancitopenia asociada con la hemoglobinuria paroxística nocturna, el danazol (200 a 400 mg/día) puede ser útil para aumentar los valores de estas células a límites de seguridad biológica.
- La prednisona limita transitoriamente los síndromes hemorrágicos asociados con plaquetopenia. También limita transitoriamente las crisis hemolíticas. Una dosis moderada de 15 a 30 mg, en días alternos y por la tarde, ha demostrado utilidad en hemólisis persistente, sin que la inhiba totalmente. La toxicidad por la administración crónica y su efecto parcial son las limitantes de este medicamento.
- En caso de transfusión de GR, siempre deben prescribirse concentrados eritro-

Cuadro 3. Otras estrategias terapéuticas en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Estrategia	Comentarios
Tratamiento de la deficiencia de hierro con sales de hierro oral	Debido a que la hemoglobinuria, aun en forma subclínica, y la hemosiderinuria son eventos frecuentes en la hemoglobinuria paroxística nocturna, todos los pacientes con este padecimiento, en especial los del grupo de hemoglobinuria paroxística nocturna clásica, deben valorarse para definir si tienen deficiencia de hierro y en su caso tratarlo con sales de hierro oral
Administración complementaria de ácido fólico	El ácido fólico (1 mg/día) debe prescribirse como una suplementación preventiva en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y evidencia de hemólisis de cualquiera magnitud
Andrógenos (mesterolona 25 mg cada 8 horas o danazol de 200 a 400 mg/día)	En los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y anemia sintomática por eritropoyesis ineficaz, la administración de andrógenos puede ser útil al corregir parcialmente la anemia. En pacientes con pancitopenias asociadas con la hemoglobinuria paroxística nocturna, el danazol (200 a 400 mg/día) puede ser útil para obtener valores de estas células a límites de seguridad biológica
Transfusión de concentrados eritrocitarios	Deben siempre prescribirse concentrados eritrocitarios reducidos de leucocitos y filtros leucocitarios
Prednisona	Limita transitoriamente los síndromes hemorrágicos asociados con plaquetopenia. También limita transitoriamente las crisis hemolíticas. Una dosis moderada de 15 a 30 mg, en días alternos y por la tarde, ha demostrado utilidad en hemólisis persistente, sin que la inhiba totalmente. La toxicidad por la administración crónica y su efecto parcial son las limitantes de este medicamento
Episodio agudo de trombosis	La anticoagulación para el tratamiento de un episodio agudo de trombosis debe hacerse con heparina de bajo peso molecular, a dosis terapéuticas completas
Profilaxis con heparina de bajo peso molecular	Debe aplicarse en los períodos perioperatorios que se asocian con inmovilización del paciente, en especial en operaciones de cadera y de reemplazo de rodilla. También se recomienda la administración de esta heparina a partir de que se confirme el embarazo, continuándola hasta seis semanas posteriores al parto
Trasplante de células hematopoyéticas	El trasplante de células hematopoyéticas se recomienda en los casos de aplasias medulares o citopenias resistentes y graves, con clonas HPN, que no hayan tenido respuesta al tratamiento inmunosupresor. Asimismo, esta recomendación es válida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y hemólisis persistente, intensa y resistente a eculizumab

citarios reducidos de leucocitos y filtros leucocitarios.

- La anticoagulación para tratar un episodio agudo de trombosis debe hacerse con heparina de bajo peso molecular, que debe administrarse a dosis terapéuticas completas.
- La profilaxis con heparina de bajo peso molecular debe aplicarse en los períodos perioperatorios que se asocian con inmovilización del paciente, en especial en operaciones de cadera y de reemplazo de rodilla.

- También se recomienda la administración de esta heparina a partir que se confirme el embarazo, continuándola hasta seis semanas posteriores al parto.

Trasplante de células hematopoyéticas

- El trasplante de células hematopoyéticas se recomienda en los casos de aplasias medulares o citopenias resistentes y graves, con clonas HPN, que no hayan tenido respuesta al tratamiento inmunosupresor. Asimismo, esta recomendación

es válida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y hemólisis persistente, intensa y resistente a eculizumab.

REFERENCIAS

1. Góngora-Biachi RA, López-Borrasca A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. En: López-Borrasca A, ed. Encyclopedie Iberoamericana de Hematología: 1^a ed. Salamanca: Ediciones Universal, 1992;1:327-333.
2. Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008;148:587-595.
3. Góngora-Biachi RA. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Nuevos conceptos de una vieja enfermedad. En: Góngora-Biachi RA, editor. Hematología, actualización 2005. Mérida: Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. 2005;31-41.
4. Góngora-Biachi RA. El fenómeno hemolítico en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Conceptos actuales de su fisiopatogenia. *Gac Med Mex* 2009;145:57-62.
5. Vellenga E, Mulder NH, Nieweg HO, de Vries-Hospers HG. Endotoxin in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). *Br J Haematol* 1982;50:174-175.
6. Góngora-Biachi RA, Khoury-Mancebo L, Dillman E, Hurtado-Monroy R. Relación entre los sistemas de hemólisis y las variaciones celulares en la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Sangre* 1984;29:384-390.
7. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014;99:922-929.
8. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008;111:1840-1847.
9. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol* 2012;158:409-414.
10. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010;149:414-425.
11. Jackson GH, Noble RS, Maung ZT, Main J, et al. Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Clin Pathol* 1992;45:176-177.
12. Mooraki A, Boroumand B, Mohammad Zadeh F, Ahmed SH, et al. Acute reversible renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1998;50:255-257.
13. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartman RC, Jenkins DE. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981;57:83-89.
14. Riley AL, Ryan LM, Roth DA. Renal proximal tubular dysfunction and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1977;62:125-129.
15. Zachée P, Henckens M, Van Damme B, Boogaerts MA, et al. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1993;39:28-31.
16. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol* 2012;158:415-429.
17. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162:62-73.
18. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121:4985-4996.
19. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. French Society of Hematology. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996;348:573-577.
20. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:193-207.
21. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126:133-138.
22. Dunn P, Shih LY, Liaw SJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 40 cases. *J Formos Med Assoc* 1991;90:831-835.
23. Kruatrachue M, Wasi P, Na-Nakorn S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Thailand with special reference to its association with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1978;39:267-276.
24. Góngora-Biachi RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: The Mexican experience. *Rev Invest Clin* 1997;49:85-88.
25. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzato L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253-1258.
26. Audebert HJ, Planck J, Eisenburg M, Schrezenmeier H, Haberl R. Cerebral ischemic infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. *J Neurol* 2005;252:1379-1386.
27. Tejada J, Hernández-Echebarría L, Sandoval V, Mostaza JL. Cerebral ischemia as first manifestation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Neurologia* 2007;22:471-474.
28. Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:347-353.

29. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Aguilar-Ortega M, Achach-Asaf J, Lara-Perera D. Hemoglobinuria paroxística nocturna en edad pediátrica: observaciones en siete casos. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1987;44:222-229.
30. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Sosa-Muñoz J, Castro-Sansores C, et al. Historia natural de hemoglobinuria paroxística nocturna en adolescentes, adultos y en la edad pediátrica; la experiencia mexicana. *Sangre* 1997;42:171-177.
31. Góngora-Biachi RA. Diagnóstico y clasificación de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Gac Med Mex* 2002;138:19-21.
32. Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NA, Rosales-Durón AD, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Mexico: a 30 year, single institution experience. *Rev Invest Clin* 2014;66:12-16.
33. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, et al. International PNH Interest Group Diagnosis and Management of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-3709.
34. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, et al. Clinical cytometry society guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-230.
35. Hernández-Campo PM, Almeida J, Acevedo MJ, Sánchez ML, et al. Detailed immunophenotypic characterization of different major and minor subsets of peripheral blood cells in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 2008;48:1403-1414.
36. Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. *Hematol Oncol* 2013;11:1-11.
37. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Pinto-Escalante D, Ceballos-Quintal JM. Chromosomal findings in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 1993;58:163-167.
38. Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, Reis ES, et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;123:2094-2101.
39. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-1243.
40. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2008;142:263-272.
41. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:2559-2565.
42. Rother RP, Bell L, Hillman P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extravascular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-1662.
43. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113:6522-6527.
44. Dmytriuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, et al. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist* 2008;13:993-1000.
45. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775-783.
46. Lindorfer MA, Pawluczkowycz AW, Peek EM, Hickman K, et al. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: both complement-mediated cytosis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood* 2010;115:2283-2291.
47. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010;95:567-573.
48. Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-hemolysis before and after eculizumab. *N Engl J Med* 2010;363:2270-2272.
49. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi K, Ohyashiki K, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med* 2014;370:632-639.
50. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010;149:446-450.
51. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, Leonardi G, et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* 2010;15:707-708.
52. Danilov AV, Smith H, Craig S, Feeney DM, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2009;3:4-5.
53. Roth A, Tokareva O, Hock C, Duhrsen U. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in the era of eculizumab: A case report and update review. *Onkologie* 2011;34:67.
54. Kelly R, Höchsmann B, Kulasekararaj A, de Guibert S, et al. Eculizumab treatment improves outcomes of pregnancy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124:4393.
55. Góngora-Biachi RA, Sosa-Muñoz J, Duarte-Zapata L, Pinto-Escalante D, et al. Hemoglobinuria paroxística nocturna: análisis de 36 casos. *Sangre* 1987;32:27-37.
56. Góngora-Biachi RA. Hemoglobinuria paroxística nocturna: un síndrome de falla medular. *Rev Hematol* 2004;5:67-79.
57. Hartmann RC, Jenkins DE Jr, McKee LC, Heyssel RM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:331.
58. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management

- of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis* 2000;30:103-117.
59. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *B J Haematol* 2012;159:28-38.
 60. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110:4123-4128.
 61. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003;102:3587.
 62. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011;117:6786-6792.
 63. Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2009;84:699.
 64. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999;104:392-396.
 65. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012;97:1666-1673.
 66. Schcolnik-Cabrera A, Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra LS, Gomez-Almaguer D, et al. Reduced-intensity stem cell allografting for PNH patients in the eculizumab era: The Mexican experience. *Hematology* 2014.