

Abordaje integral de la hemoglobinuria paroxística nocturna para una correcta identificación de los pacientes que podrían beneficiarse del cambio de tratamiento de iC5 a iCP – consenso de opinión de expertos

Comprehensive approach to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria for the correct identification of patients who may benefit from switching from iC5 to iCP – expert consensus opinion

Marta Morado-Arias^{1*}, Mónica Ballesteros-Andrés², Alejandro Contento-Gonzalo³, Miguel Gómez-Álvarez⁴, Carmen González-González⁵, Ana P. González-Rodríguez⁶ y Amparo Sempere-Talens⁷

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ³Servicio de Hematología, Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁴Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de Donostia, Donostia, Gipuzkoa; ⁶Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ⁷Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España

Resumen

Introducción: La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad infrecuente que cursa con anemia hemolítica de predominio intravascular y citopenias. Los inhibidores de la fracción terminal C5 del complemento (iC5) supusieron un cambio radical en el tratamiento. **Objetivo:** Este documento pretende facilitar la identificación de pacientes con respuesta subóptima a iC5 por persistencia de anemia o fatiga que podrían beneficiarse del cambio terapéutico a inhibidores del complemento proximales (iCP). **Material y método:** Revisión narrativa con metodología colaborativa basada en la opinión clínica de expertos en hemoglobinuria paroxística nocturna, apoyada en evidencia científica. **Resultados:** Primero se detallan las pruebas que se deben realizar en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento, las diferencias entre hemólisis intravascular y extravascular, y la utilidad del estudio citométrico. Se propone un cuestionario para los pacientes que permite identificar la persistencia de síntomas. Por último, se revisan las consecuencias de la persistencia de anemia o hemólisis crónica, así como las recomendaciones de manejo de la sobrecarga férrica. **Conclusiones:** A pesar de que los iC5 mejoran la supervivencia, la respuesta al tratamiento frecuentemente es subóptima, lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes. Este documento aporta las herramientas para identificar pacientes con hemólisis clínicamente significativa que podrían beneficiarse de un iCP.

Palabras clave: Hemoglobinuria paroxística nocturna. Hemólisis intravascular. Hemólisis extravascular. Inhibidores del complemento proximales. Clon eritroide. Sobrecarga férrica.

*Correspondencia:

Marta Morado-Arias
E-mail: marta.morado@gmail.com

Fecha de recepción: 13-11-2025

Fecha de aceptación: 10-03-2026

DOI: 10.24875/SANGRE.25000040

Disponible en internet: 15-05-2026

Sangre. 2026;45(2):46-59

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2026 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare disease characterized by hemolytic anemia predominantly intravascular and cytopenias. Complement terminal C5 inhibitors (C5i) have significantly altered the treatment landscape.

Objective: To facilitate the identification of patients with suboptimal response to C5i secondary to anemia and/or fatigue who may benefit from a therapeutic switch to proximal complement inhibitors (CPI). **Material and methods:** Narrative review with a collaborative methodology based on the clinical opinion of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria experts, supported by scientific evidence. **Results:** First, diagnostic and treatment monitoring tests, differences between intravascular and extravascular hemolysis, and the utility of cytometric studies are detailed. A questionnaire for patients is proposed to identify the persistence of symptoms. Finally, the consequences of persistent anemia and/or chronic hemolysis are reviewed, along with recommendations for managing iron overload. **Conclusions:** Although C5i improves survival, treatment response is often suboptimal, which affects patients' quality of life. This document provides tools to identify patients with clinically significant hemolysis who may benefit from an CPI.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Intravascular hemolysis. Extravascular hemolysis. Proximal complement inhibitors. Erythroid clone. Iron overload.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal, no maligno y adquirido de las células madre hematopoyéticas pluripotentes en el que dichas células adquieren una mutación somática en el gen *PIG-A* que condiciona la carencia total o parcial de la expresión de proteínas de membrana ancladas a través de moléculas de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI). Esta mutación hace sensibles a la acción del sistema del complemento a dichas células y sus descendientes, especialmente a los hematíes, cursando con hemólisis intravascular (HIV). Para que se produzca la expansión clonal de estas células debe coexistir un grado variable de insuficiencia medular, lo que explica por qué la HPN está íntimamente ligada a la aplasia medular¹.

Es una enfermedad rara y grave, de evolución heterogénea que oscila entre remisiones espontáneas y el desarrollo de aplasia medular o neoplasias mieloides, o ambas. En ausencia de tratamiento, los pacientes que sufren la enfermedad presentan una mayor morbimortalidad respecto a la población general de su misma edad y sexo¹.

Si bien la presentación clínica típica consiste en anemia hemolítica no inmunitaria, trombosis y citopenias secundarias a insuficiencia medular, la HIV mantenida condiciona la aparición de síntomas derivados del consumo de óxido nítrico (NO), como disfagia, dolor abdominal, hipertensión arterial pulmonar y disfunción eréctil. Además, produce hemoglobinuria y lesión renal, con el desarrollo de enfermedad renal aguda que si persiste acaba provocando enfermedad renal crónica (ERC)². De entre todos estos síntomas hay que

destacar que la fatiga puede ser en especial debilitante y afectar a la calidad de vida, deteriorando la actividad diaria y la productividad laboral de las personas que la padecen³.

La aprobación del primer inhibidor de la fracción terminal C5 del complemento (iC5) en 2007 supuso un cambio radical en la evolución natural de la HPN⁴, marcando un antes y un después en el tratamiento de estos pacientes al impactar no solo en la clínica, mejorando la anemia y la dependencia transfusional, la función renal y pulmonar, reduciendo el riesgo trombótico y mejorando la calidad de vida, sino también en la supervivencia, que se ha conseguido igualar a la de la población general en la misma franja etaria^{4,5}. Sin embargo, la respuesta eritroide no es uniforme y no siempre es completa, con persistencia de anemia y fatiga en un alto porcentaje de pacientes, en ocasiones debido a la HIV residual, aunque en la mayoría de los casos se debe a hemólisis extravascular (HEV) mediada por C3d⁶⁻⁹, efecto secundario de los iC5. Siempre se debe descartar la insuficiencia medular y otros factores, como la ERC, como causa de respuesta insuficiente.

El desarrollo de los fármacos inhibidores del complemento proximales (iCP) ha permitido en muchos casos que la recuperación eritroide sea completa o, al menos, la que la capacidad medular residual permita¹⁰⁻¹².

Los objetivos de estudio de los expertos para desarrollar este documento han sido:

- Aclarar conceptos y diferencias entre HEV y HIV en pacientes con HPN en tratamiento con inhibidores del complemento.
- Ayudar a la valoración del grado de control de la HPN en pacientes en tratamiento con iC5, tanto a nivel

clínico como analítico, identificando aquellos con una respuesta subóptima que pudieran beneficiarse del cambio terapéutico a iCP.

- Ampliar los conocimientos sobre el control del tamaño clonal por citometría de flujo, ya que con la evaluación del clon en eritrocitos en pacientes tratados con iC5 e iCP se determina la eficacia del tratamiento.
- Orientar sobre el seguimiento más adecuado de los pacientes con HPN en tratamiento tanto con iC5 como con iCP.
- Informar sobre las complicaciones a largo plazo de la persistencia de la HEV en pacientes en tratamiento con iC5.

Método

Este trabajo corresponde a un documento de consenso estructurado tras una revisión narrativa y elaborado por un grupo de expertos clínicos en HPN, con el objetivo de generar un material de carácter formativo y divulgativo para profesionales sanitarios no especialistas en esta patología. Está basado en la práctica y la opinión clínica experta, apoyada en la literatura científica disponible y desarrollada mediante una metodología colaborativa.

Este trabajo no se fundamenta en una revisión sistemática ni incorpora análisis estadísticos. No obstante, recoge la experiencia acumulada de expertos clínicos y proporciona una visión práctica y apoyada por la evidencia disponible.

El grupo de expertos estuvo conformado por siete profesionales con experiencia clínica en el diagnóstico y el manejo de la HPN, pertenecientes a distintos centros hospitalarios nacionales y unidades especializadas, incluyendo hospitales de las principales regiones de España. Esta diversidad geográfica permitió la inclusión de diferentes perspectivas regionales que enriquecen el análisis. La selección de los expertos se basó en su trayectoria asistencial y científica en esta enfermedad, así como en diferentes roles profesionales dentro del campo de la hematología, lo que garantiza una amplia cobertura de enfoques y experiencias. Todos ellos han participado en comités de expertos, publicaciones previas y atención a pacientes con HPN.

La elaboración del contenido se llevó a cabo entre marzo y diciembre de 2024, a través de un proceso mixto que combinó sesiones presenciales de trabajo y desarrollo individual:

- En una primera fase, en una reunión presencial se consensuaron los apartados clave que debían

abordarse en el documento y su jerarquización, incluyendo toda la información necesaria para una correcta identificación de los pacientes con HPN.

- Los contenidos propuestos fueron los siguientes: batería de pruebas diagnósticas, algoritmo de seguimiento, diferenciación entre HIV y HEV, diálogo médico-paciente, datos de sobrecarga férrica y anemia a largo plazo.
- Cada experto redactó uno o varios apartados en función de su campo de experiencia, realizando una exhaustiva revisión de la bibliografía y enfocando el contenido basándose en su práctica clínica.
- Las contribuciones individuales fueron revisadas y discutidas por los expertos en una reunión *online* en la que se contrastó la información recogida según la experiencia de cada profesional, y todas las recomendaciones (con al menos un 80% de consenso entre los expertos) se implementaron en el documento final.
- En una reunión final presencial conjunta se presentó el documento definitivo y fue validado por completo en consenso.

Las recomendaciones se agruparon en tres apartados: 1) determinaciones y pruebas para el diagnóstico y el seguimiento, 2) diálogo médico-paciente, y 3) identificación, consecuencias y manejo de las complicaciones secundarias de la anemia y la hemólisis crónica.

Resultados

Determinaciones y pruebas para el diagnóstico y el seguimiento

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON HPN (PRETRATAMIENTO)

La sospecha clínica de HPN requiere la confirmación diagnóstica mediante citometría de flujo de alta sensibilidad y una adecuada evaluación del paciente, que incluye una exploración completa y una amplia batería de pruebas enfocadas especialmente a la valoración de la hemólisis, el grado de insuficiencia medular y el daño en diferentes órganos diana, con la intención de establecer la indicación de tratamiento¹³⁻¹⁸.

En la **tabla 1** se recogen las pruebas a realizar en el momento del diagnóstico clasificadas en función de su grado de recomendación.

Junto con el estudio analítico se aconseja la siguiente valoración radiológica adaptada al contexto clínico del paciente y a la detección de posibles complicaciones de la enfermedad¹³:

Tabla 1. Pruebas de laboratorio y de imagen recomendadas para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna¹³

Pruebas	Diagnóstico y seguimiento de HPN
Necesarias	Hemograma con reticulocitos
	Bioquímica con LDH y bilirrubina fraccionada
	Estudio de función renal en suero y en orina de 24 horas
	Haptoglobina
	Prueba de antiglobulina directa (Test de Coombs)
	Perfil férrico, vitamina B12 y ácido fólico
	Estudio de médula ósea incluyendo análisis citogenético y molecular*
	Clon HPN leucocitos y eritrocitos
Opcionales	Hb libre en plasma (si disponible)
	Hemosiderinuria y/o confirmación de la hemoglobinuria por la discrepancia entre el estudio sistemático de orina y el sedimento
	ProBNP o NT-ProBNP
	Estudios de trombofilia y dímero D
	Niveles de eritropoyetina
	Tipaje de HLA
Aconsejables	Ecocardiograma
	RM
	Eco-Doppler hepático

*Recomendado en todos los casos y obligatorio si existen otras citopenias asociadas. Hb: hemoglobina; HLA: antígeno leucocitario humano; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-ProBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; ProBNP: propéptido natriurético cerebral; RM: resonancia magnética.
Elaborada a partir de la evidencia científica.

- Ecocardiografía Doppler cuando se sospeche hipertensión pulmonar, completando si se detectasen signos de esta con angiografía por tomografía computarizada (TC) pulmonar o cateterismo cardiaco.
- Ecografía Doppler abdominal para detectar trombosis en las áreas hepática, esplénica y mesentérica, valorando como opcional la angiografía por TC o por resonancia magnética (RM) abdominal.

- RM craneal con angiografía por TC según indicación radiológica en caso de presentar clínica neurológica, con objeto de descartar trombosis.
- RM con estudio de hierro hepático en pacientes politransfundidos y RM con estudio de hierro renal en pacientes con signos de ERC.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HPN (POSTRATAMIENTO)

Entre las pruebas disponibles para la valoración del paciente durante el seguimiento de la enfermedad se incluyen biomarcadores para el control de la terapia inhibidora del complemento, parámetros analíticos clásicos dirigidos fundamentalmente a la valoración del tipo y la intensidad de la hemólisis, y la monitorización del clon HPN por citometría de flujo^{13,15}.

Parámetros analíticos y algoritmo de evaluación de la hemólisis

En ausencia de tratamiento, la HPN clásica se caracteriza por la presencia de HIV con elevaciones marcadas de lactato deshidrogenasa (LDH) y haptoglobina consumida sin apenas elevación de la bilirrubina. Esta HIV, aparte de causar anemia y hemoglobinuria, da lugar a síntomas debidos a distonía de músculo liso secundaria a depleción de NO, tales como dolor abdominal, disfagia, disnea y disfunción eréctil, pero además supone un incremento en el riesgo de trombosis^{13,19,20}. La HIV disminuye o desaparece salvo en episodios de hemólisis irruptivas o de brecha, en los que reaparece de forma súbita junto con los síntomas previamente descritos asociados a un marcado incremento del nivel de LDH y un descenso de la hemoglobina. La HIV irruptiva intercurrente puede atribuirse a una inhibición subóptima del complemento, bien de causa farmacocinética^{20,21} (debido a niveles bajos de fármaco inhibidor) o de causa farmacodinámica, por aumento de la activación del complemento secundaria a eventos activadores del mismo, como infección o inflamación^{15,20,22-24}.

El tratamiento de los pacientes con HPN con iC5 produce otro tipo de hemólisis iatrogénica que, a diferencia de la HIV, es de predominio extravascular. El bloqueo de C5 produce el depósito de fragmentos de C3 (particularmente C3d) sobre la membrana de los eritrocitos GPI-deficientes por la persistencia del bucle de activación de C3 y el déficit de CD55^{6,23,24}.

Estos eritrocitos opsonizados se convierten en dianas de los macrófagos del sistema reticuloendotelial, provocando la HEV. El impacto clínico es variable e impredecible porque la cantidad de depósitos de fragmentos de C3 en los eritrocitos no se correlaciona con los niveles de dependencia de la hemoglobina o de las transfusiones²⁴. En estos pacientes se observa reticulocitosis persistente (si existe reserva medular adecuada)^{21,23} con mínima elevación de la LDH, pero con un aumento de la bilirrubina indirecta por degradación intracelular de la hemoglobina^{8,23}, en ausencia de hemoglobinuria, síntomas derivados de distonía de músculo liso o trombosis. Esta HEV iatrogénica puede reducir los beneficios clínicos de los iC5. De hecho, casi el 80% de los pacientes tratados con iC5 continúan con anemia, incluyendo en torno a un tercio de ellos que no alcanzan la independencia transfusional¹⁷⁻⁹. Este hecho ha supuesto un estímulo importante para mejorar el funcionamiento de los iC5 y el desarrollo de los iCP¹⁰⁻¹².

En la **figura 1** se muestra un algoritmo para la evaluación de pacientes con HPN clínica y tratamiento con inhibidores del complemento. Se detallan los parámetros de laboratorio que permiten valorar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, así como monitorizar la hemólisis tanto HIV como HEV^{13,14,17}. Otros biomarcadores que podrían ayudar en el manejo clínico del paciente con HPN, como por ejemplo AH50 o CH50, requieren metodologías complejas no siempre disponibles, por lo que su aplicabilidad asistencial continúa siendo restringida¹⁵.

MONITORIZACIÓN DEL CLON DE CÉLULAS GPI-DEFICIENTES (CLON HPN)

El seguimiento de los pacientes con HPN conlleva la integración de la evaluación clínico-biológica con la monitorización del clon^{18,25}. La periodicidad de los controles depende de los síntomas, el grado de hemólisis, el tamaño del clon y el tratamiento administrado^{12,15,17,26}.

En los estudios de seguimiento es necesario evaluar el tamaño del clon (en leucocitos y eritrocitos) respecto al control anterior e incluir esta valoración en el informe de citometría, indicando siempre que sea posible el intervalo para el siguiente estudio. El análisis del clon eritroide ha demostrado ser una herramienta útil para monitorizar la eficacia del tratamiento con iCP, permitiendo una valoración rápida y objetiva^{15,17}. El tamaño del clon eritroide se afecta tanto por la HIV como por la HEV, siendo esperable un mayor aumento del clon cuando se administran iCP que bloquean ambos tipos de hemólisis,

a diferencia de los terminales, que controlan solo el mecanismo intravascular²⁵. Estos resultados objetivos y su rápida evaluación mediante citometría de flujo lo convierten en una prueba de elección para la valoración de la eficacia de los fármacos inhibidores del complemento, en especial de los proximales.

En general, la monitorización del clon HPN y los parámetros de hemólisis en pacientes sin tratamiento se debe realizar cada 6 meses durante los primeros 2 años tras la detección, con valoraciones posteriores anuales si la enfermedad se mantiene estable^{15,16,26}. En caso de haber iniciado o modificado el tratamiento con inhibidores del complemento se debe aumentar la frecuencia de los controles a cada 2-6 meses, adaptando la periodicidad a la clínica, la evolución del clon y la respuesta al fármaco inhibidor administrado^{13,15,16,26}. Finalmente, el clon debe ser reevaluado cuando se observe algún cambio clínico o analítico sugestivo de actividad, progresión de la enfermedad o modificación de la terapia inhibidora^{13,15,26}.

En pacientes con hemólisis, transfundidos o en ausencia de fallo medular es especialmente útil la valoración del tamaño del clon HPN en los reticulocitos, que no se encuentran afectados por la hemólisis y las transfusiones, como sí sucede con los eritrocitos¹⁷.

En la **tabla 2** se detallan las pruebas analíticas y radiológicas, así como su periodicidad, recomendadas para el seguimiento de los pacientes con HPN en tratamiento con inhibidores del complemento^{13,15,16,26}.

Diálogo médico-paciente

Tan importante como los parámetros analíticos es hablar con los pacientes y explorar sus síntomas, tanto en el momento del diagnóstico como una vez iniciados los iC5. Es necesario identificar correctamente a los pacientes que no están bien controlados con iC5 mediante la evaluación de una serie de preguntas junto con diferentes parámetros analíticos (como la cifra de hemoglobina), pues estos se podrían beneficiar del cambio de tratamiento a un iCP¹⁰. Para ello, lo ideal es realizar una entrevista estructurada con preguntas establecidas que exploren todos los aspectos clínicos de la enfermedad.

Para la selección de estas preguntas nos podemos basar en las utilizadas en los cuestionarios clásicos de calidad de vida reportada por los pacientes, como son la *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-Fatigue) y el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-C30* (EORTCQLQ-C30), que se utilizan en otras afecciones y que, pese a incluir ítems que no

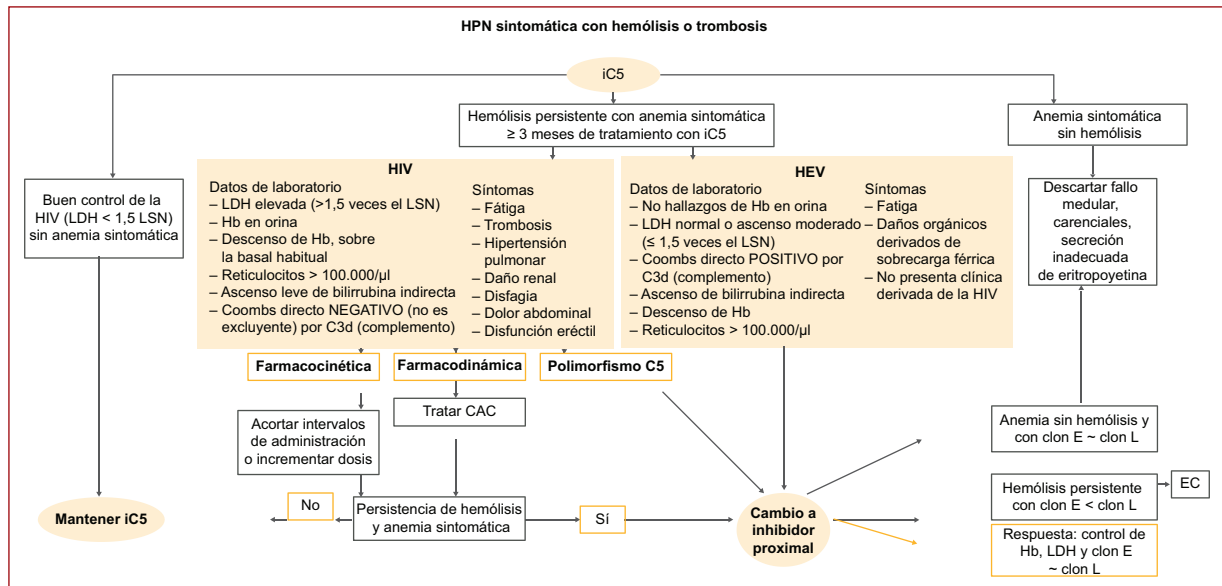


Figura 1. Algoritmo para la evaluación de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) clínica y en tratamiento con inhibidores del complemento (*elaborada a partir de Villegas et al.¹³, Fattizzo et al.¹⁴, Kulasekararaj et al.¹⁵, Bodo et al.¹⁹, Kulasekararaj et al. 2021²² y Szlendak et al.²⁶*). CAC: condición amplificadora del complemento; Clon E: clon eritroide; Clon L: clon en leucocitos (neutrófilos y monocitos); EC: ensayo clínico; Hb: hemoglobina; HEV: hemólisis extravascular; HIV: hemólisis intravascular; iC5: inhibidor del componente 5 del complemento; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla 2. Monitorización de la terapia con inhibidores del complemento

Tiempo	iC5	Inhibidor proximal
En cada control analítico (4 primeras semanas)	Hemograma con reticulocitos	Hemograma con reticulocitos
	Bioquímica con LDH y bilirrubina fraccionada	Bioquímica con LDH y bilirrubina fraccionada
	Hb en orina (si disponible)	Dímero D
	Dímero D	PAD por C3d* hasta su negativización
Al menos cada 3 meses	PAD por C3d*	Estudio de función renal en suero y en orina de 24 horas
	Estudio de función renal en suero y en orina de 24 horas	Clon HPNb eritroide hasta igualar al de leucocitos
Al menos cada 6 meses	Metabolismo del hierro	Metabolismo del hierro
	Niveles de ácido fólico y vitamina B12	Clon HPN [†] (leucocitos y eritrocitos)
	Clon HPN [†] (leucocitos y eritrocitos)	-
Al menos cada 12 meses	Eco-Doppler abdominal	Eco-Doppler abdominal
	Ecocardiograma	Ecocardiograma
	Nt-ProBNP	Nt-ProBNP
	Clon HPN [†] (leucocitos y eritrocitos) si enfermedad estable	Clon HPN [†] (leucocitos y eritrocitos) si enfermedad estable
	RM	RM si ferritina elevada

*Valoración de hemólisis extravascular.

[†]Citometría de flujo.

Hb: hemoglobina; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; iC3: inhibidores de C3; iC5: inhibidores de C5; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-ProBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: prueba de antiglobulina directa o test de Coombs; RM: resonancia magnética.

Elaborada a partir de Villegas et al.¹³, Kulasekararaj et al.¹⁵, Patriquin et al.¹⁶ y Szlendak et al.²⁶

son relevantes en los pacientes con HPN, ya han sido validadas también en esta enfermedad²⁷. También podemos utilizar nuevos cuestionarios más específicos para la HPN, como el *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Symptom Questionnaire* (PNH-SQ) que evalúa la presencia, la gravedad y la variación diaria de 10 síntomas relacionados con la HPN, y que puede ser útil en ensayos clínicos²⁸.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo instrumento (*Quality-of-Life Questionnaire*, QLQ) en fase III de calidad de vida específico para la aplasia medular y la HPN (QLQ-AM/PNH) como medida de resultados reportados por los pacientes en estas enfermedades, aunque todavía se están realizando evaluaciones psicométricas²⁹. Esta herramienta incluye 54 preguntas y puede ser utilizada en ensayos y estudios clínicos de la enfermedad³⁰. El QLQ-AM/PNH pretende adaptarse mejor a las necesidades de los pacientes con estas enfermedades ultrarraras, con una buena consistencia interna ya validada³⁰.

A partir de las preguntas recogidas en el QLQ-AA/PNH³⁰ y otros cuestionarios, proponemos un cuestionario (Tabla 3) que recoge aspectos específicos relacionados con la fatiga y la anemia, eliminando síntomas relacionados con otras citopenias. Nos ha parecido imprescindible explorar de forma específica la fatiga, ya que es un síntoma central en la HPN que afecta de manera significativa al bienestar general, interfiriendo en la actividad diaria y la productividad laboral, y que aparece no solo en los pacientes no tratados con iC5 o iCP, sino también en un porcentaje importante de aquellos tratados con iC5^{9,31}. Además, se incluye la exploración de síntomas neurológicos, ya que la fatiga afecta a la función cognitiva, fundamentalmente a la capacidad de concentración y a la memoria, y por ello las preguntas que debemos realizar a los pacientes han de ir encaminadas a abordar todas estas cuestiones³¹. El último bloque de preguntas explora los síntomas derivados de la hemólisis, tanto HIV como HEV. Este cuestionario se puede aplicar durante la consulta médica o entregárselo previamente al paciente para que lo revise y compartirlo luego en la consulta con su médico.

Identificación, consecuencias y manejo de las complicaciones de la persistencia de la anemia y la hemólisis crónica

Efectos de la anemia a largo plazo

Existe poca evidencia sobre cómo afecta la anemia crónica a los pacientes con HPN y sobre las

Tabla 3. Cuestionario para la evaluación sintomática de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

Astenia	¿Has estado cansado últimamente?
	¿Te ha costado levantarte de la cama?
	¿Necesitas descansar a lo largo del día?
	¿Tienes dificultad para estar de pie un periodo largo?
	¿Tienes dificultad para subir escaleras?
	¿Has estado agotado varios días tras algún esfuerzo?
	¿Este cansancio te limita para el trabajo?
	¿Este cansancio te limita para seguir un ritmo normal de vida?
	¿Este cansancio te limita para actividades de mayor esfuerzo como el deporte?
Síntomas neurológicos	¿Te supone una carga el tener que racionar tu energía?
	¿Has tenido dificultades para concentrarte?
	¿Te has sentido irritable?
	¿Te parece que tienes como una sensación de aturdimiento o confusión?
Otros síntomas	¿Presentas pérdidas de memoria?
	¿Has sentido que te ha faltado el aire estando en reposo?
	¿Has sentido que te ha faltado el aire al subir escaleras?
	¿Te ha parecido que tienes la orina más oscura o rojiza?
	¿Te ha parecido que tienes la piel más amarillenta?
	¿Has tenido dolores abdominales tipo cólico sin explicación o dolores en el pecho?
	¿Has presentado dificultad para tragar los alimentos o líquidos?
	¿Has tenido problemas de erección?

Todas las preguntas tienen las siguientes opciones de respuesta: nunca, a veces, casi siempre o siempre.

Elaborada a partir de la evidencia científica.

complicaciones que desencadena^{9,31-34}. La anemia supone una menor capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, lo que a la larga implica afectación multiorgánica incluyendo lesión cardiaca, deterioro cognitivo e insuficiencia renal^{32,33,35}. En pacientes con enfermedades distintas de las hematológicas es bien conocida la asociación entre la anemia y el mayor riesgo de mortalidad y de hospitalización por

complicaciones cardiovasculares, en particular en pacientes con ERC o con insuficiencia cardiaca³⁶⁻³⁸. Al aumentar el gasto cardiaco para compensar la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos periféricos, la anemia provoca hipertrofia ventricular izquierda, así como remodelación arterial, un proceso que da lugar a un engrosamiento compensatorio de la íntima y a arteriosclerosis. La asociación entre anemia e hipertrofia ventricular izquierda es sólida en los pacientes con ERC, estén sometidos o no a diálisis³⁸. En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la anemia crónica es un factor predictor de empeoramiento clínico y de mortalidad³⁶. Esto es especialmente relevante en los pacientes mayores, en los que la anemia incrementa su fragilidad, y con ello el riesgo de caídas y fracturas³⁷.

La anemia crónica, por otro lado, se asocia a fatiga crónica, que afecta y deteriora la calidad de vida, empeora el estado de ánimo y reduce la actividad diaria^{9,31,33}. Incluso los pacientes tratados adecuadamente con iC5 siguen experimentando fatiga crónica que condiciona un deterioro de la calidad de vida en comparación con la población de referencia^{31,33}. Un estudio en la vida real en pacientes tratados con iC5 halló que el 35% de los encuestados presentaban síntomas relacionados con la anemia, como fatiga, disnea, cefalea, dificultad de concentración y alteraciones del sueño⁹.

En un estudio con pacientes dependientes de transfusión afectados por otra anemia hemolítica, la betatalasemia, unos valores de hemoglobina previos a la transfusión < 9 g/dl suponían un incremento del 9,3% en la mortalidad (el 70% de las muertes fueron por causas vasculares), en comparación con los que tenían valores > 10,5 g/dl³⁹. De forma similar, la mortalidad es significativamente mayor si la hemoglobina es < 10 g/dl, siendo la afectación cardiaca la causa de un porcentaje no desdeñable de las muertes³⁹.

De estos datos se puede extrapolar que corregir la anemia por HEV en los pacientes con HPN debe ser un objetivo, tanto para mejorar la calidad de vida como para disminuir las complicaciones.

Complicaciones derivadas de la hemólisis crónica

Al hablar de complicaciones de la hemólisis crónica hay que diferenciar entre las derivadas de la HIV y las derivadas de la HEV.

Las diferencias observadas entre la HEV y la HIV, representadas en la **figura 2**, son las siguientes:

- Complicaciones derivadas de la HIV^{1-3,31}: se deben a la liberación de hemoglobina intravascular, el

consumo posterior de NO y el daño endotelial, el mayor riesgo trombótico y la eliminación de hemoglobina libre por el riñón. Estas complicaciones producen a largo plazo hipertensión pulmonar y ERC. La hipertensión pulmonar produce a su vez disnea desproporcionada para el grado de anemia y disfunción cardiaca. La ERC puede llevar a requerir diálisis y reduce considerablemente la supervivencia de estos pacientes. Respecto a la trombosis, si bien su origen en la HPN es multifactorial, la liberación de hemoglobina libre y la depleción del NO contribuyen al estado protrombótico, que es la principal causa de muerte en los pacientes con HPN no tratados. El tratamiento con inhibidores del complemento (iC5 e iCP) tiene como objetivo eliminar las complicaciones derivadas de la HIV.

- Complicaciones derivadas de la HEV^{6,8,24}: presentes en los pacientes tratados con iC5. Los hematíes opsonizados con C3d son fagocitados por macrófagos esplénicos y hepáticos⁶. A diferencia de lo que ocurre en la HIV, en este caso la hemoglobina no circula libre ni se excreta por el riñón, por lo que no se produce hemoglobinuria ni consumo de NO. Por la metabolización de la hemoglobina, se produce un incremento de la bilirrubina a expensas de la fracción indirecta. Los mecanismos implicados quedan reflejados en la **figura 3**⁴⁰.

La HEV crónica supone un estímulo eritropoyético mantenido que será el causante de la sobrecarga férrica secundaria que se detecta en los pacientes tratados, a diferencia de los no tratados, en quienes lo predominante es la ferropenia por hemoglobinuria⁴¹⁻⁴³. La sobrecarga férrica puede llegar a producir daño orgánico, con especial afectación hepática, aunque también puede comprometer otros órganos como el riñón y el corazón. Esta sobrecarga férrica puede ser significativa y precisar tratamiento quelante, de forma similar a lo que ocurre en los pacientes con otras anemias hemolíticas crónicas⁴². Se debe tener en cuenta que el uso de quelantes puede causar daños renales⁴¹, además de causar dolor abdominal, diarrea y erupción cutánea.

Los pacientes con anemias crónicas a menudo presentan una disminución de la densidad ósea y desarrollan osteoporosis precoz⁴⁴. Aunque la expansión eritropoyética se ha identificado como uno de los principales desencadenantes, no constituye la única causa, ya que en los pacientes de edad avanzada sin enfermedades de base la anemia es un factor de riesgo para fracturas óseas⁴⁴. El estudio InCHIANTI demostró que los niveles más bajos de hemoglobina y la anemia se

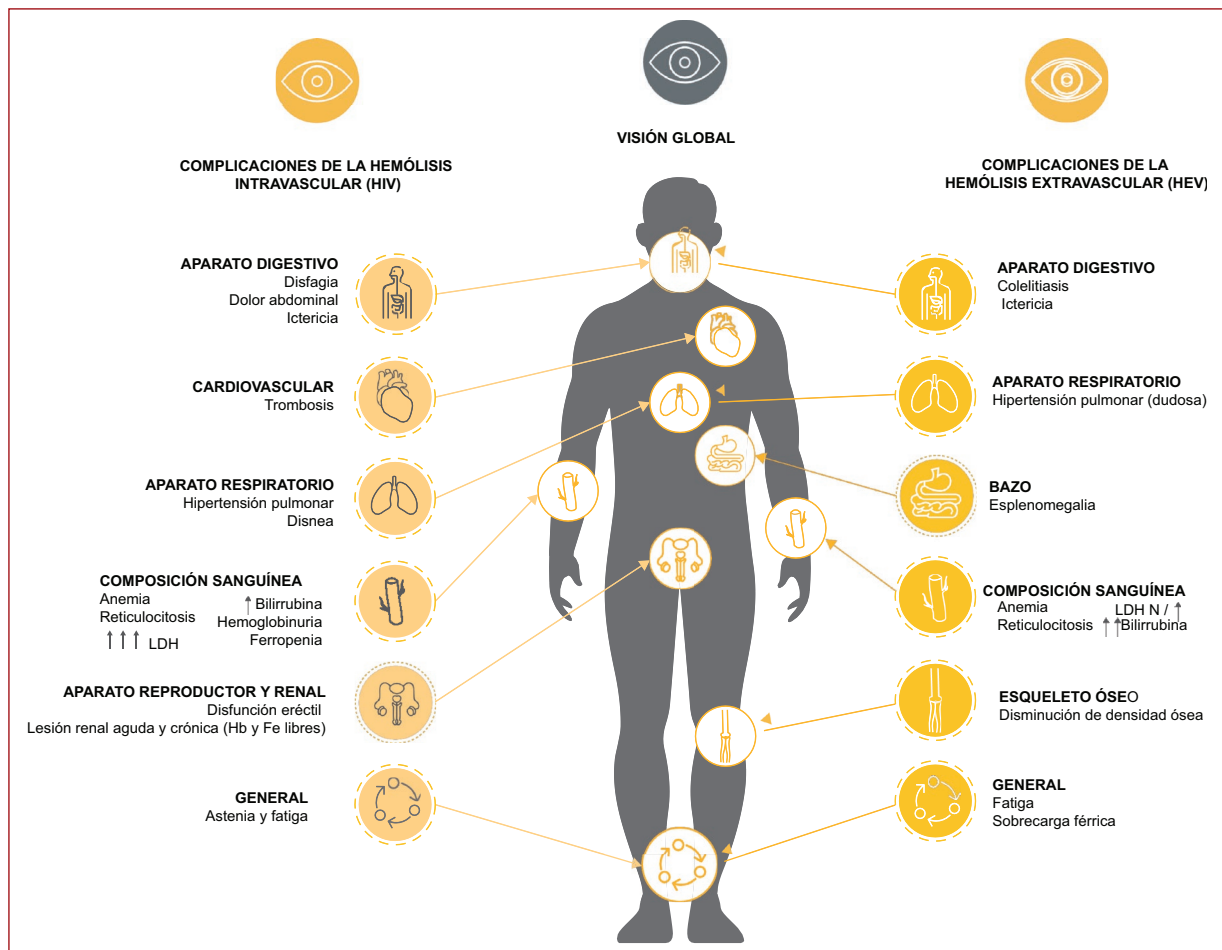


Figura 2. Esquema comparativo de las complicaciones a largo plazo de la hemólisis intravascular y extravascular (elaborada a partir de la evidencia científica). Fe: hierro; Hb: hemoglobina; LDH: lactato deshidrogenasa; N: normal.

asociaban con una menor densidad ósea, que era más pronunciada en los huesos corticales⁴⁵. Aunque la afectación de la densidad ósea no ha sido estudiada en los pacientes con HPN, en aquellos tratados con iC5 a largo plazo que presentan HEV crónica es una potencial complicación que debe tenerse en cuenta, en especial en adultos de edad avanzada y en mujeres posmenopáusicas.

Sobrecarga férrica

La ferropenia se asocia con la aparición de siderosis renal; el riñón queda dañado por este esfuerzo excretor de los productos de la HIV⁴¹⁻⁴³. En estos pacientes, la hepcidina, principal regulador del metabolismo férrico a través del control de la captación (y el almacenamiento) del hierro, se encuentra disminuida como respuesta al aumento de la eritropoyesis, pero la pérdida renal de hierro impide su acumulación⁴¹⁻⁴³. Por tanto,

en estos pacientes es preciso prestar atención al perfil férrico y los reticulocitos, sin olvidar que la ferropenia puede agravar la anemia.

En los pacientes con HPN que reciben tratamiento con iC5 se consigue un control considerable de la HIV, evitando la llegada de hemoglobina libre al riñón, con lo que no hay siderosis renal ni pérdida de hierro⁴¹⁻⁴³. De hecho, el grado variable de HEV hace que el metabolismo férrico se asemeje más al observado en las anemias hemolíticas extravasculares crónicas, tales como la esferocitosis hereditaria y las talasemias^{46,47}. Esto resulta en la inversión del metabolismo férrico, que pasa de ferropenia a depósitos aumentados con riesgo de hemosiderosis visceral por incremento de la absorción intestinal de hierro secundario a la disminución de hepcidina^{42,43}. Este hecho está bien documentado en la bibliografía sobre la HPN^{41-43,46,47}, pero no se dispone de datos publicados que establezcan de manera detallada el mecanismo fisiopatológico y que

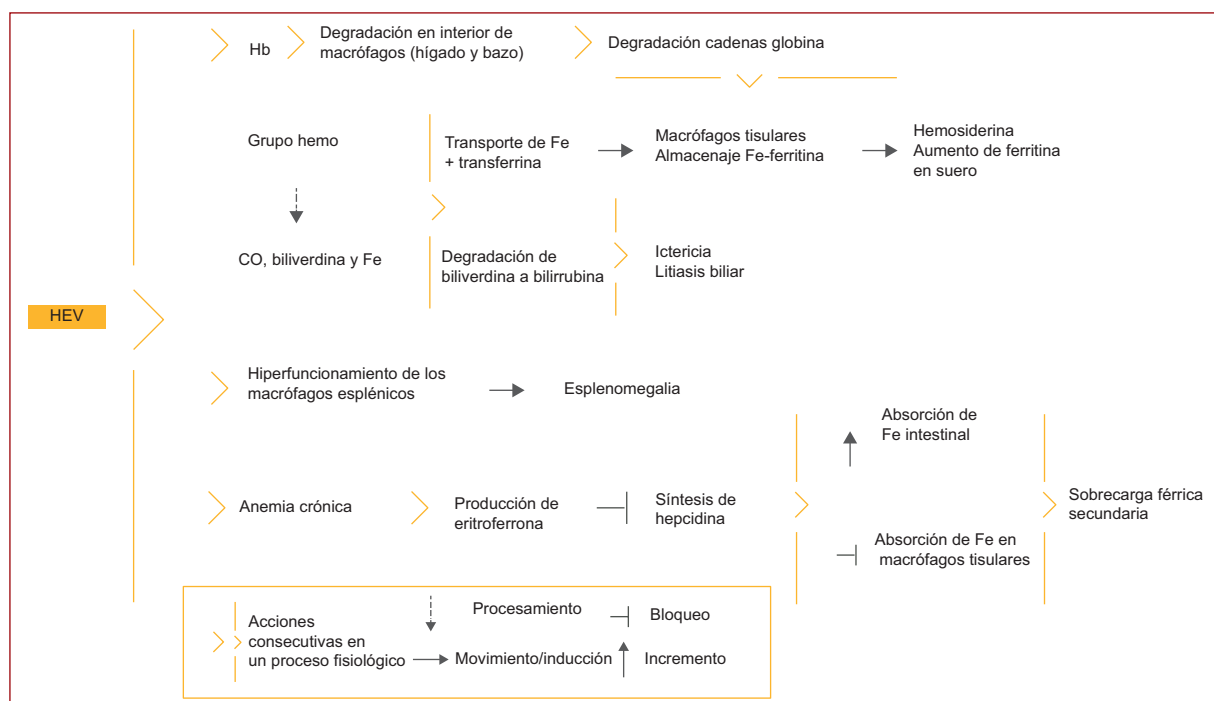


Figura 3. Esquema de las complicaciones derivadas de la hemólisis extravascular (HEV) (elaborada a partir de Dingli et al.⁹, Petz y Garratty⁴⁰, y Risitano et al.⁴²). CO: monóxido de carbono; Fe: hierro; Hb: hemoglobina.

valoren el impacto de este riesgo de sobrecarga férrica hepática en los pacientes tratados con inhibidores del complemento. Existen datos acerca de la importancia de hacer un seguimiento de la sobrecarga hepática por medio de RM, mejor que con valores de ferritina, en estos pacientes⁴¹⁻⁴³, y de cómo cambia el patrón en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con iC5^{42,43}. No hay información sobre el efecto de los iCP en la sobrecarga férrica, pero al no producir HEV se podría hipotetizar que evitarían la sobrecarga férrica secundaria al estímulo eritropoyético. Por tanto, en los pacientes en tratamiento anticomplemento (específicamente iC5) hay que monitorizar los valores de ferritina sérica y realizar RM hepática y cardíaca, utilizando como referencia el modelo de la talasemia^{48,49}. La **tabla 4** recoge los valores normales y patológicos obtenidos en la RM hepática y cardíaca, así como la periodicidad recomendada para los controles. Para el inicio y el seguimiento del tratamiento con quelantes se recomienda plantear esquemas similares a los que se utilizan en la talasemia^{48,49}.

Discusión

Consideramos que es imprescindible para los médicos que traten pacientes con HPN conocer cómo hacer

un seguimiento adecuado, cómo identificar aquellos pacientes con respuesta subóptima, cuándo sospechar que la ausencia de respuesta se debe a HEV y cómo detectarla.

Según las guías nacionales de HPN¹³, el tratamiento de primera línea en los pacientes con HPN hemolítica (LDH > 1,5 veces el límite superior de la normalidad) y signos de alta actividad de la enfermedad siguen siendo los iC5^{4,5}, los cuales han mejorado la clínica y han conseguido igualar la supervivencia con la de la población general, en los pacientes sin insuficiencia medular relevante^{4,5}. Sin embargo, la tasa de respuesta eritroide a los iC5 es variable y no siempre completa, debido en parte a la insuficiencia medular o, con más frecuencia, a la aparición de HEV mediada por C3d⁶⁻⁹. El 80% de los pacientes tratados con iC5 continúan con anemia, incluso dependientes de transfusión⁷⁻⁹.

Los iCP son fármacos que inhiben el sistema del complemento a nivel de C3 (pegcetacoplán¹⁰) o más arriba en la cascada (iptacopán en el factor B¹¹, danicopán en el factor D¹²), por lo que consiguen controlar la HIV sin producir HEV al evitar el depósito de C3d en la membrana de los hematíes. Esto explica el alto grado de respuesta eritroide y los efectos clínicamente significativos sobre la fatiga que tienen estos fármacos,

Tabla 4. Evaluación de la sobrecarga férrica por resonancia magnética hepática y cardíaca

RM hepática*	
< 1,8 mg Fe/g tejido hepático	Rango normal en la población sana
1,8-3,2 mg Fe/g tejido hepático	Mínima sobrecarga férrica, límite con la normalidad. Límite del rango bajo para tratamiento quelante
3,2-7,0 mg Fe/g tejido hepático	Sobrecarga férrica de leve a moderada. Rango óptimo para tratamiento quelante
7,0-15,0 mg Fe/g tejido hepático	Aumento del riesgo de complicaciones asociadas a hemosiderosis
> 15,0 mg Fe/mg tejido hepático	Alto riesgo de enfermedad cardíaca y muerte prematura
Periodicidad de los controles hepáticos	
Pacientes en rango óptimo 3-7 mg Fe/g tejido hepático	Cada 1-2 años
Pacientes en rango > 7 mg Fe/g tejido hepático	≥ 1 al año, o incluso con más frecuencia
RM cardíaca (en secuencia T2)	
≥ 20 ms	Sin evidencia de hierro cardíaco, bajo riesgo de cardiopatía por hemosiderosis
10-19 ms	Depósitos de hierro leves-moderados, bajo riesgo de cardiopatía por hemosiderosis
6-9 ms	Sobrecarga férrica cardíaca grave. El riesgo de IC aumenta drásticamente a medida que disminuye el T2
< 6 ms	Riesgo del 50% de desarrollar IC en 1 año (sin intensificación de la terapia quelante)
Periodicidad de los controles cardíacos	
T2 > 20 ms (ausencia de hierro cardíaco, bajo riesgo de fallo cardíaco)	Cada 2 años
T2 10-19 ms (baja-moderada cantidad de hierro cardíaco)	Anual
T2 < 10 ms (alta cantidad de hierro cardíaco)	Cada 6 meses

*Factor de conversión: 1 mg Fe = 17,889 µmol.

IC: insuficiencia cardíaca; RM: resonancia magnética.

Adaptada de Taher et al.⁴⁸ y Wood⁴⁹.

en comparación con los iC5¹⁰⁻¹². Así mismo, debemos empezar a tomar conciencia acerca de las complicaciones a largo plazo de la anemia persistente y la hemólisis crónica. El objetivo de este documento es ayudar a identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse del cambio de tratamiento de un iC5 a un iCP.

Respecto a las determinaciones y las pruebas que se deben realizar a los pacientes, tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento tras el inicio del tratamiento, tienen que incluir la monitorización del clon HPN en leucocitos y eritrocitos junto con pruebas para la valoración de la hemólisis (tanto intravascular como extravascular), la insuficiencia medular y la evaluación de los diferentes órganos que pueden verse afectados al inicio o durante la evolución de la

enfermedad^{13,15,16,25}. En la mayoría de los pacientes, los clones persisten a lo largo del tiempo, pero puede observarse tanto la expansión como la regresión del clon¹⁸. La emergencia de clones HPN y su posible progresión durante la evolución de la enfermedad indican la relevancia de una adecuada monitorización del clon para mejorar el manejo clínico de los pacientes¹⁸. Por otro lado, el tamaño del clon eritroide se ve afectado tanto por la HIV como por la HEV, siendo esperable un aumento del tamaño cuando es efectiva la respuesta a los inhibidores del complemento, por lo que su valoración es imprescindible en el seguimiento de los pacientes con este tipo de terapia^{13,15}.

En líneas generales, en los pacientes con HPN sin terapia anticomplemento, las pruebas analíticas y la monitorización del clon HPN se deben realizar cada 6

meses los primeros 2 años, y pasar a un control anual si el paciente se mantiene clínicamente estable^{13,15,16,25}. La frecuencia debe ser mayor si se inician o se efectúan cambios con fármacos inhibidores del complemento, y siempre se debe realizar un nuevo control ante signos clínicos o analíticos que alerten de la progresión de la enfermedad^{13,15,16,25}.

Además de los parámetros analíticos y la monitorización del clon HPN, las pruebas de imagen pueden ser necesarias según el contexto clínico del paciente y las complicaciones que puedan ir surgiendo¹³.

El segundo aspecto que hemos tratado en este documento se centra en el diálogo médico-paciente. Un estudio con 255 pacientes con HPN recoge síntomas más frecuentes y de mayor gravedad que lo percibido por sus hematólogos, lo que recalca la importancia de mejorar la comunicación médico-paciente para optimizar el manejo clínico de esta enfermedad⁵⁰. Esto demuestra que la respuesta subóptima no se puede medir solo por parámetros analíticos. Con el objetivo de hacer una evaluación objetiva y completa se han revisado los diferentes cuestionarios de calidad de vida, algunos no específicos, pero utilizados en estudios en HPN (FACIT-Fatigue y EORTCQLQ-C30²⁷), y otros específicos para esta enfermedad (PNH-SQ²⁸ y QLQ-AM/PNH^{29,30}). Basándonos en estos cuestionarios hemos planteado unas preguntas con especial atención en la fatiga, como síntoma clave de la enfermedad, la afectación neurológica y otros síntomas relacionados con la hemólisis, que nos ayuden a realizar una entrevista estructurada. Con ello se pretende detectar a los pacientes que no tienen un buen control de la enfermedad y evaluar su evolución para identificar a los que se podrían beneficiar de un cambio de tratamiento, optimizando el manejo clínico.

En la última parte de este trabajo hemos abordado las consecuencias y las recomendaciones de manejo de las complicaciones secundarias de la anemia y la hemólisis crónica. Cabe destacar la escasa evidencia disponible en la literatura científica respecto al impacto de la anemia crónica extravascular en los pacientes, así como las complicaciones asociadas^{33,34}. Está ampliamente descrito que los pacientes tratados con iC5 continúan con fatiga por la persistencia de la anemia^{9,31}, pasando de presentar ferropenia en el momento del diagnóstico a desarrollar sobrecarga férrica secundaria al estímulo eritropoyético crónico, que sostenida en el tiempo puede inducir daño orgánico (hepático, cardíaco y renal)^{9,31,41-43}. Sin embargo, en los pacientes con HPN, el grado de afectación cardíaca o renal

secundaria a la anemia crónica no ha sido descrito de manera amplia ni sistemática, como sí se ha hecho en otros pacientes con enfermedades tumorales o no hematológicas^{35-38,44}. El resto de las complicaciones, como colelitiasis (con o sin pancreatitis), ictericia, esplenomegalia, hipertensión pulmonar y osteopenia, se extrapolan de otras anemias hemolíticas crónicas con HEV. Es importante que se conozcan y exploren estas potenciales complicaciones para poder valorar con mayor conocimiento la posibilidad de un cambio terapéutico.

En cuanto a la sobrecarga férrica, se trata de una complicación derivada de la HEV en los pacientes tratados con iC5, cuyo impacto en la HPN aún no está bien documentado, aunque podría ser causa de morbimortalidad^{15,46}. Las recomendaciones recogidas en este documento sobre su diagnóstico, seguimiento y manejo han sido extrapoladas de otras patologías con mayor experiencia en el manejo de la sobrecarga férrica (como las hemoglobinopatías y las talasemias)^{46,47}, pero pueden servir de ayuda en pacientes con HPN.

La principal limitación de este trabajo radica en que se trata de una revisión narrativa basada en la experiencia y la opinión clínica experta, apoyada en la literatura científica disponible y desarrollada mediante una metodología colaborativa. Si bien el grupo de expertos tiene amplia experiencia clínica demostrada en el diagnóstico y el manejo de la HPN, no dejan de ser recomendaciones basadas en la experiencia personal y en la revisión de la literatura. A pesar de la limitación metodológica, se consigue cumplir los objetivos planteados.

Conclusiones

Aunque el tratamiento con iC5 ha conseguido que los pacientes con HPN tengan una supervivencia normal, en ausencia de insuficiencia medular, la respuesta al tratamiento a menudo es subóptima, lo que implica riesgos a largo plazo y afecta a la calidad de vida de los pacientes. Este documento aporta herramientas para poder identificar aquellos pacientes con respuesta subóptima a los iC5, que presentan HEV, así como daño orgánico secundario a la persistencia de la anemia y desarrollo de sobrecarga férrica. Para ello se han incluido parámetros analíticos, una encuesta estructurada relacionada con los síntomas de los pacientes y aspectos diferenciales en la evaluación del tratamiento entre los inhibidores que actúan a distinto nivel en la cascada del complemento.

Contribuciones de los autores

Todos los autores realizaron contribuciones sustanciales al contenido del documento. Todos los autores llevaron a cabo una revisión crítica del manuscrito en busca de contenido intelectual importante, aprobaron la versión final presentada y se responsabilizan de todos los aspectos del trabajo. Como coordinadora y autora principal del estudio, M. Morado-Arias participó activamente en la redacción del artículo y en la revisión del primer borrador.

Agradecimientos

Este estudio fue concebido y desarrollado en el marco de un proyecto de expertos (reuniones presenciales y virtuales) organizado y subvencionado por Swedish Orphan Biovitrum, S.L. (Sobi). La redacción médica y la asistencia editorial corrieron a cargo de Doctaforum Medical Marketing Specialists (Madrid, España). El análisis metodológico fue desarrollado por Juan José de la Cruz Troca, experto en estadística e investigación, Catedrático de Bioestadística del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Financiamiento

Los servicios de redacción médica y asistencia editorial fueron llevados a cabo por Doctaforum Medical Marketing Specialists con el apoyo económico de Swedish Orphan Biovitrum, S.L. (Sobi).

Conflicto de intereses

A. Contento-Gonzalo ha recibido honorarios de Sobi, Roche, Alexion y Novartis como asesor experto y ponente en congresos. A.P. González-Rodríguez ha recibido honorarios de Sobi, Novartis y Alexion por su participación como asesora experta y ponente en congresos. A. Sempere-Talens ha recibido honorarios de Sobi, Novartis, Roche y Alexion por su participación como asesora experta y ponente en congresos. C. González ha recibido honorarios de Sobi, Novartis y Samsung por su participación como asesora experta y ponente en congresos. M. Ballesteros-Andrés ha recibido honorarios de Sobi, Novartis, Roche y Alexion por su participación como asesora experta y ponente en congresos. M.T. Gómez-Álvarez ha recibido honorarios de Sobi, Novartis, Roche y Alexion por labores de

asesoría y ponente. M. Morado-Arias ha recibido honorarios de Sobi, Novartis, Roche y Alexion por su participación como asesora experta y ponente en congresos. Los autores declaran haber mantenido total independencia editorial en la redacción de este artículo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99:1505-14.
- Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015;95:190-8.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99:922-9.
- Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2024;143:1157-66.
- Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350:552-9.
- Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaidi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113:4094-100.
- Debureaux PR, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transpl.* 2021;56:2600-2.
- Shammo J, Gajra A, Patel Y, Tomazos I, Kish J, Hill A, et al. Low rate of clinically evident extravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with a complement C5 inhibitor: results from a large, multicenter, US real-world study. *J Blood Med.* 2022;13:425-37.
- Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol.* 2022;101:251-63.
- Aspavali® ficha técnica. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclcfefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_es.pdf).
- Fabhalta® ficha técnica. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclcfefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_es.pdf).
- Voydeya® ficha técnica. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclcfefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/voydeya-epar-product-information_es.pdf).

13. Villegas A, Ballesteros M, Bonanad S, González FA, Hernández I, Jarque I, et al. Estado actual del diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. 2024. *Sangre*. 2024;43:116-34.
14. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: diagnosis and therapeutic novelties. *J Clin Med*. 2021;10:948-59.
15. Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, Weitz IC, Röth A. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev*. 2023;59:101041.
16. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102:36-52.
17. Sutherland DR, Richards SJ, Ortiz F, Nayyar R, Benko M, Marinov I, et al. CD71 improves delineation of PNH type III, PNH type II, and normal immature RBCs in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom*. 2020;98:179-92.
18. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology*. Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021:143-52.
19. Bodo I, Amine I, Boban A, Bumbea H, Kulagin A, Lukina E, et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a systematic review and expert opinion from Central Europe on special patient populations. *Adv Ther*. 2023;40:2752-72.
20. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *N Engl J Med*. 2022;387:160-6.
21. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024;204:784-804.
22. Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Hill A. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. *Am J Hematol*. 2021;96:E232-5.
23. Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2018;93:564-77.
24. Subías Hidalgo M, Martín Merinero H, López A, Anter J, Pinto García S, González-Fernández FA, et al. Extravascular hemolysis and complement consumption in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients undergoing eculizumab treatment. *Immunobiology*. 2017;222:363-71.
25. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98:S20-32.
26. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokolowska J, Pakowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132:16271.
27. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. 2013;43:298-307.
28. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5:102.
29. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Scheizenmeier H, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH) — report on phases I and II. *Ann Hematol*. 2017;96:171-81.
30. Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth A, Scheizenmeier H, et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH) — a report on phase III. *Ann Hematol*. 2019;98:1547-59.
31. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol*. 2022;109:351-63.
32. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12-b Suppl):S8-14.
33. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev*. 2024;64:101158.
34. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
35. Machogu EM, Machado RF. How I treat hypoxia in adults with hemoglobinopathies and hemolytic disorders. *Blood*. 2018;132:1770-80.
36. Bianchi VE, von Haehling S. The treatment of chronic anemia in heart failure: a global approach. *Clin Res Cardiol*. 2024;113:1117-36.
37. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018;131:505-14.
38. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, Bueno R, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res*. 2023;119:2017-32.
39. Musallam KM, Barella S, Origa R, Ferrero GB, Lisi R, Pasanisi A, et al. Pretransfusion hemoglobin level and mortality in adults with transfusion dependent β -thalassaemia. *Blood*. 2024;143:930-2.
40. Petz LD, Garratty G. Immune hemolytic anemias. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2004.
41. Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2021;96:E235-7.
42. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, 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;158:415-8.
43. Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, Sysoeva E, Sinityn V, Lukina E, et al. Iron overload in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2018;132:1051.
44. Valderrabano RJ, Wu JY. Bone and blood interactions in human health and disease. *Bone*. 2019;119:65-70.
45. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BWHJ, Bartali B, Russo R, et al. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int*. 2005;16:691-9.
46. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109:5027-35.
47. van Straaten S, Biemond BJ, Kerkhoffs JL, Gitz-Francois J, van Wijk R, van Beers EJ. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol*. 2018;93:E374-6.
48. Taher AT, Musallam KM, Capellini MD. Guidelines for the management of non-transfusion-dependent β -thalassaemia. 3rd edition. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2023.
49. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:443-50.
50. Han B, Balp MM, Snellman J, Wiyani A, O'Neill C, Mellor J, et al. Physician versus patient perception of disease, symptomatic burden and preference for treatment administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a real-world study. The 50th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation; 2024 Apr 14–17; Glasgow, UK. Oral Session O167. Bone Marrow Transplant. 2024;59(Suppl 1):772-7.