

Estado actual del diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. 2024

Current status of diagnosis and treatment of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria. 2024

Ana Villegas-Martínez^{1*}, Mónica Ballesteros-Andrés², Santiago Bonanad-Boix³,
F. Ataulfo González-Fernández¹, Inés Hernández-Rodríguez⁴, Isidro Jarque-Ramos³,
Ramiro Núñez-Vázquez⁵, Amparo Sempere-Talens³, Pedro Puerta-Alcalde⁶, David Beneitez-Pastor⁷
y Anna Gaya-Valls⁶; Grupo de Trabajo en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia

¹Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ²Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ³Servicio de Hematología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁶Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. España

Resumen

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara que se produce por la expansión clonal de una o varias células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una o varias mutaciones en el gen PIG-A que impide la síntesis de moléculas de anclaje GPI necesarias para la función de determinadas proteínas, en la superficie celular. Cursa con hemólisis intravascular mediada por una activación descontrolada de la vía alternativa del complemento ante la ausencia de función de los reguladores GPI dependientes CD55 a nivel proximal y CD59 a nivel terminal. Además, existe una predisposición al desarrollo de trombosis y cierto grado de fallo medular. Pese a que los inhibidores terminales del complemento (iC5) han modificado la supervivencia y la calidad de vida, no todos los pacientes alcanzan independencia transfusional o unos niveles de hemoglobina (Hb) normales. Las causas fundamentales pueden deberse a fallo medular, hemólisis intravascular residual o hemólisis extravascular por hematíes sensibilizados con C3 como consecuencia del empleo de inhibidores anti-iC5, condición que ha motivado el desarrollo de los inhibidores de la vía proximal. En esta revisión se analizan en profundidad el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, así como los inhibidores de las vías terminal y proximal del complemento aprobados y los fármacos pendientes de aprobación.

Palabras clave: Hemoglobinuria paroxística nocturna. Diagnóstico. Tratamiento. Inhibidores proximales del complemento. Inhibidores terminales del complemento.

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare disease caused by clonal expansion of one or more hematopoietic progenitor cells that have acquired one or more mutations in the PIG-A gene that prevent the synthesis of GPI anchor molecules necessary for the function of certain proteins on the cell surface. It causes intravascular hemolysis mediated by uncontrolled complement activation in the absence of function of the GPI-dependent regulators CD55 at the proximal level and CD59 at the terminal level. In addition, there is a predisposition to the development of thrombosis and some degree of marrow failure.

*Correspondencia:

Ana Villegas-Martínez

E-mail: anamaria.villegas@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 02-09-2024

Fecha de aceptación: 04-12-2024

DOI: [10.24875/SANGRE.240000171](https://doi.org/10.24875/SANGRE.240000171)

Disponible en internet: 20-03-2025

Sangre. 2024;43(3):116-134

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 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/>).

Although terminal complement inhibitors (iC5) have modified survival and quality of life, not all patients achieve transfusion independence or normal hemoglobin levels. The fundamental causes may be due to bone marrow failure, residual intravascular hemolysis or extravascular hemolysis due to C3-sensitized red blood cells as a consequence of the use of anti-iC5 inhibitors, a condition that has motivated the development of proximal pathway inhibitors. In this review, we analyze in depth the diagnosis, treatment and follow-up of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with the approved inhibitors of the terminal and proximal complement pathway, and the drugs pending approval.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Diagnosis. Treatment. Inhibitors of proximal complement. Inhibitors of terminal complement.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal adquirida de las células madre progenitoras hematopoyéticas, originada por una o varias mutaciones del gen PIG-A (fosfatidilinositol glicano grupo A), localizado en el brazo corto del cromosoma X¹. Clínicamente se caracteriza por hemólisis intravascular (HIV), tendencia a fenómenos trombóticos y citopenias asociadas a menudo con un grado variable de insuficiencia medular².

Aunque se pueden detectar clones HPN relacionados con otras enfermedades (aplasia medular, síndromes mielodisplásicos, etc.), desde el punto de vista clínico y terapéutico se consideran HPN los casos con clínica hemolítica o trombótica, o ambas, que pueden requerir tratamiento específico.

Es una enfermedad muy rara, con una incidencia de 1-3 casos por millón de habitantes y año, y con una prevalencia de 8-38 casos por millón de habitantes^{3,4}.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 30-45 años, aunque puede presentarse en todas las edades. La mediana del tiempo de supervivencia antes del empleo de los inhibidores del complemento (iC) era de 10-15 años, con una mortalidad a los 25 años del 72%¹.

La HPN se asocia frecuentemente a síndromes de insuficiencia medular (detección de clones de HPN en el 50% o más de los casos de aplasia medular y en el 10% de los casos de síndromes mielodisplásicos). La mutación de PIG-A no confiere por sí misma una ventaja proliferativa y se requiere un segundo factor para que se produzca la proliferación de la célula madre portadora de la mutación hasta la aparición de un clon con un tamaño suficiente para tener significado clínico. Según la teoría de la «ventaja relativa», el déficit de antígenos de membrana ligados al glucosilfosfatidilinositol (GPI) en las células de HPN le confiere invisibilidad frente al ataque inmunitario mediado por anticuerpos específicos contra antígenos presentes en las células madre normales. Las células normales son destruidas,

mientras que las células portadoras de la mutación sobreviven por un mecanismo de selección clonal y tienen la capacidad de expandirse y repoblar la médula ósea que ha quedado vacía. Por otro lado, también se han descrito casos de una evolución clonal en los que se ha demostrado que la mutación de PIG-A puede coexistir con otras mutaciones (TET2, RUNX1, ASXL1, BCOR, DNMT3A, etc.) asociadas a aplasia medular, y que pueden aparecer de forma simultánea, posterior o incluso estar presentes antes de la aparición de la mutación de PIG-A. Es posible que estas mutaciones clonales sí confieran una ventaja proliferativa sobre las células normales³.

La mutación somática del gen PIG-A conduce a la ausencia o la reducción de la síntesis del grupo de anclaje GPI que es necesario para que numerosas proteínas de la membrana se fijen a las superficies celulares. Entre ellas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), lo que conduce a la HIV crónica mediada por el complejo de ataque a la membrana.

Las consecuencias de esta HIV son la anemia y la liberación de Hb libre al plasma, produciendo depleción de óxido nítrico, fenómeno implicado en la distonía del músculo liso que ocasiona fatiga, disfagia por espasmos esofágicos y dolor abdominal, y también en la vasoconstricción que produce disfunción eréctil e hipertensión pulmonar. Además, la activación de los granulocitos y de las plaquetas, junto con la presencia de sustancias oxidativas y la vasoconstricción, condicionan un complejo estado protrombótico multifactorial⁵.

En la HPN, los fenómenos trombóticos y la enfermedad renal crónica son las principales causas de la mortalidad¹.

Clasificación

Se trata de una clasificación dinámica, porque el estado del paciente puede variar durante su evolución. Como puede verse en la [tabla 1](#), históricamente, según

Tabla 1. Clasificación del grupo internacional de interés en hemoglobinuria paroxística nocturna

HPN clásica	Hemólisis intravascular muy evidente (clínica y analítica) Clon HPN generalmente elevado (> 50%) Médula ósea normal/hiperplasia eritroide
HPN en el contexto de otra enfermedad primaria de la médula ósea	Hemólisis intravascular de grado variable (leve-moderado) y con frecuencia clínica de fracaso medular Clon HPN de proporción variable (generalmente < 30%) Médula ósea: característica de otra patología hematológica (aplasia medular, SMD, SMPC)
HPN subclínica	No evidencia de hemólisis intravascular Clon HPN pequeño (< 10%, generalmente < 0,1%) Médula ósea: característica de otra hemopatía (aplasia medular, SMD, SMPC)

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; SMD: síndrome mielodisplásico; SMC: síndrome mieloproliferativo crónico.

el Grupo Internacional de Interés en HPN, se han establecido tres grupos⁶.

En la práctica clínica es fundamental diferenciar a los pacientes en quienes se detecta un clon HPN subclínico, ya sea en el contexto del estudio de otra enfermedad hematológica o incluso en individuos sanos, y que al no presentar HIV no tienen manifestaciones clínicas ni riesgo de desarrollar las complicaciones propias de la HPN. Estos pacientes no se benefician de ningún tratamiento específico para la HPN, pero es importante hacer un seguimiento del clon para detectar incrementos o su desaparición, y la aparición de signos de HIV. Contrariamente, los pacientes con evidencia de HIV, es decir, los que presentan la enfermedad propiamente dicha, están en riesgo de sufrir las complicaciones asociadas a la HPN. Estos pacientes se beneficiarán de recibir tratamiento específico para la HPN, con independencia de que presenten, de forma concomitante, otra enfermedad hematológica que requiera también un tratamiento específico.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas se derivan fundamentalmente de la HIV. Desde el punto de vista clínico, la HPN es una enfermedad crónica y multisistémica muy variable en su expresividad, así como en la gravedad de sus manifestaciones.

Las principales manifestaciones son consecuencia de la HIV crónica, que se puede acentuar con episodios agudos ante situaciones que activen el complemento, como infecciones, procesos inflamatorios, reacciones transfusionales, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, ejercicio físico intenso, vacunas, contrastes intravenosos y fármacos.

La HIV no solo va a determinar anemia y hemoglobinuria, sino que, fundamentalmente por la depleción

del óxido nítrico secundaria a la Hb libre, puede condicionar manifestaciones relacionadas con la distonía del músculo liso y disfunción endotelial. Entre estas manifestaciones destaca una fatiga intensa, que no suele ser proporcional al grado de la anemia, sino a la intensidad de la HIV.

También pueden existir dolor abdominal, disfagia, disnea y disfunción eréctil, que junto con la anemia y la hemoglobinuria tienen un impacto significativo en la morbilidad y en la calidad de vida.

Otras manifestaciones más graves relacionadas con la HIV son la trombosis, la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar, con un impacto relevante en la supervivencia.

Por la patogenia de la enfermedad, en la mayoría de los pacientes existe un cierto grado de insuficiencia medular, ya que hay una relación muy estrecha entre la aplasia medular y la HPN^{1,2}.

Complicaciones

Trombosis

Los fenómenos trombóticos se han descrito clásicamente asociados a la HPN en cualquiera de sus formas, aunque en especial en la forma hemolítica. Antes del tratamiento específico con iC se producía al menos un evento tromboembólico en el 29-44% de los pacientes con HPN, que incrementaba el riesgo de mortalidad hasta 15 veces, y con tasas de supervivencia de solo el 40% a los 4 años en los pacientes que debutaban con trombosis.

La incidencia de trombosis en los pacientes con HPN posiblemente ha sido infraestimada. Las trombosis pueden ocurrir tanto en localizaciones inusuales (intraabdominales, senos venosos cerebrales) como en localizaciones típicas, sobre todo venosas y en menor medida arteriales (15%)^{6,7}.

Es posible que la HPN sea el fenómeno protrombótico más potente conocido⁶. Fisiopatológicamente presenta una compleja interacción de diferentes eventos, la mayoría derivados de la HIV, que conducen a un estado de hipercoagulabilidad multifactorial. El riesgo trombótico puede ser evaluado mediante el tamaño clonal en los granulocitos (50%) y la combinación con una elevada actividad hemolítica (lactato deshidrogenasa [LDH] > 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]), junto con la clínica, previamente descrita, asociada a la HIV⁷.

Manifestaciones renales

El riñón es uno de los órganos más afectados en la HPN⁸. La Hb se filtra libremente por el glomérulo y es reabsorbida por el túbulo proximal, causando toxicidad aguda reversible por el grupo hemo y, crónicamente, una acumulación de hierro en el túbulo proximal⁹. El exceso de hierro predispone a la muerte celular por ferroptosis, lo que puede magnificar las consecuencias negativas de episodios subclínicos de hemoglobinuria, con progresión y cronificación del daño renal¹⁰. Otros factores que intervienen son la formación de radicales libres y las trombosis microvasculares⁹.

La presentación clínica puede ser como lesión renal aguda (definida como una elevación de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl sobre el valor basal) o como una enfermedad renal crónica (ERC) leve, moderada o grave, definida como la persistencia durante más de 3 meses de un filtrado glomerular < 60 ml/min/1,7 m² o por la evidencia de daño renal, como albuminuria > 30 mg/g de creatinina en orina o alteraciones objetivadas por imagen (resonancia magnética [RM]) o histología. Estos dos últimos criterios permiten identificar la enfermedad renal crónica en el 64% de los pacientes, pudiendo presentar un 20% de ellos una enfermedad renal crónica en fase avanzada⁸. Puede haber evidencia de tubulopatía proximal generalizada (síndrome de Fanconi) o limitada, que se manifiesta como combinaciones variables de acidosis tubular, hipofosfatemia, aminoaciduria, glucosuria y proteinuria de pequeño peso molecular.

Las trombosis de los vasos renales no son frecuentes⁹.

Manifestaciones pulmonares

La hipertensión pulmonar también forma parte de las complicaciones de la HPN y se relaciona estrechamente con la HIV y el consumo de óxido nítrico¹¹; se ha descrito en un 47% de los pacientes con HPN¹².

El segundo fenómeno que contribuye a la afectación tisular pulmonar es la tromboembolia pulmonar, diagnosticada subclínicamente en un 60% de los pacientes mediante RM¹³. La presencia de una tromboembolia pulmonar previa contribuye a la aparición de hipertensión pulmonar.

En el diagnóstico, además de la valoración del grado de disnea, frecuente en los pacientes con HPN, hay que contemplar el valor de la fracción N terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), generalmente con cifras > 160 pg/ml, y la ecografía Doppler cardíaca¹⁴ con la medición del volumen de regurgitación tricuspídea.

Diagnóstico

Sospecha clínica. Indicaciones de estudio del clon HPN

La HPN es una enfermedad sistémica que puede presentar numerosas manifestaciones clínicas, frecuentemente inespecíficas. Por este motivo, la anamnesis debe ser exhaustiva para detectar los síntomas y signos más característicos de HIV (orina oscura, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (fatiga intensa, disfagia, dolor abdominal, disfunción eréctil) y trombosis previas (dolor abdominal, disnea, focalidad neurológica, cefalea crónica). En la exploración debe comprobarse en especial la existencia de ictericia, signos hemorrágicos o esplenomegalia.

El diagnóstico de la HPN se realizará por citometría de flujo multiparamétrica (CFM). El estudio de células con fenotipo HPN está indicado en pacientes que presenten una o varias de las alteraciones² reseñadas en la [tabla 2](#).

Pruebas de laboratorio

EXPLORACIONES OBLIGATORIAS

- Hemograma completo, reticulocitos, morfología eritrocitaria (descartar esquistocitos por microangiopatía), LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina, Hb en plasma, función renal (creatinina, aclaramiento de creatinina, filtrado glomerular), perfil férrico, vitamina B₁₂, ácido fólico, prueba de Coombs directa y grupo sanguíneo.
- Análisis completo de orina: hemoglobinuria, hemosiderinuria, proteinuria, sedimento de orina y eliminación de calcio, fósforo, bicarbonato, ácido úrico, etc.
- Aspirado de médula ósea para tinción de hierro, estudio citogenético y NGS (panel mieloide). Si existen

Tabla 2. Indicaciones de estudio de células con fenotipo de hemoglobinuria paroxística nocturna

Anemia hemolítica de etiología no filiada Hemoglobinuria/hemosiderinuria Hemólisis con insuficiencia renal
Insuficiencia medular Aplasia medular Síndrome mielodisplásico con evidencia de hemólisis/ síndrome mielodisplásico hipoplásico
Trombosis no explicada con al menos un criterio Jóvenes Localización inusual (venas intraabdominales, síndrome de Budd-Chiari, cerebrales, dérmicas, etc.) Hemólisis Citopenia
Citopenia idiopática Hemoglobina < 10 g/dl Neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ Plaquetas < $100 \times 10^9/l$
Al menos un síntoma de etiología no filiada Dolor abdominal Disfagia intermitente Disnea Disfunción eréctil

citopenias se deben descartar otras enfermedades (aplasia medular, SMD, mielofibrosis, etc.).

- Biopsia de médula ósea para descartar insuficiencia medular asociada, cuando se considere necesario.

CITOMETRÍA DE FLUJO: DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE CÉLULAS DE HPN

El diagnóstico de confirmación de la HPN se realiza mediante CFM de alta sensibilidad, que permite la detección y la cuantificación de células con fenotipo HPN en una proporción de al menos un 0,01%¹⁵⁻¹⁷. El estudio se realiza en muestras de sangre periférica fresca anticoagulada, preferiblemente con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), siendo necesaria la demostración de la deficiencia de al menos dos proteínas ligadas a grupos GPI en al menos dos líneas celulares diferentes¹⁵. La CFM permite la detección y la cuantificación de células normales, sin pérdida de GPI (tipo I), con déficit parcial de GPI (tipo II) o con pérdida total de GPI (tipo III)^{15,16}.

El análisis inicial se realiza en granulocitos neutrófilos y monocitos, y si se detectan células HPN se estudian los hematíes. Un marcador muy útil para el estudio simultáneo de neutrófilos y monocitos es la aerolisina fluorescente (FLAER, *fluorescein-labelled aerolysin*), una toxina bacteriana inactivada que se une directamente a las moléculas GPI. Este reactivo se puede

combinar con otros anticuerpos monoclonales frente a proteínas GPI, como CD14 para monocitos, CD24 para neutrófilos y CD157 para ambas poblaciones. Para aumentar la sensibilidad se deben emplear marcadores que faciliten la identificación y la selección de la población en estudio¹⁵⁻¹⁸.

Los clones de HPN en neutrófilos y monocitos se cuantifican en función de la deficiencia total de proteínas GPI (tipos II y III). La determinación de CD59 permite definir y cuantificar los diferentes tipos de hematíes (tipos I, II y III). Recientemente, para mejorar la valoración del componente eritroide se ha recomendado el estudio opcional en reticulocitos que no se encuentran afectados por las transfusiones o la hemólisis, como sucede con los hematíes maduros^{15,18}.

Por último, las diferencias en el tamaño clonal entre leucocitos y hematíes pueden deberse a hemólisis o a transfusiones.

En la **tabla 3** se resumen las recomendaciones de las guías clínicas de consenso para el estudio de CFM de alta sensibilidad en la HPN.

OTROS ESTUDIOS ANALÍTICOS POTENCIALMENTE ÚTILES

- Eritropoyetina sérica.
- Estudios de trombofilia.
- Determinación de proBNP o NT-proBNP.
- Tipificación del antígeno leucocitario humano (HLA): en pacientes jóvenes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- Control de la terapia con iC:
 - CH50, nivel de C5.
 - Determinación del depósito de C3b o C3d en los hematíes mediante CFM.
 - Determinación de las concentraciones plasmáticas del inhibidor.

Técnicas de imagen

- Ecografía Doppler abdominal para el estudio de trombosis en las venas hepáticas, porta, esplénica, mesentéricas, etc.
- Ecocardiografía Doppler: si se detectan signos de hipertensión pulmonar hay que solicitar una angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) pulmonar.
- RM renal: para detectar afectación renal (depósito de hemosiderina cortical).
- RM craneal o angio-TC (según criterio radiológico): en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos.
- RM abdominal: si la ferritina es ≥ 1000 ng/ml, evaluación de la sobrecarga de hierro hepática.

Tabla 3. Detección y cuantificación de células de hemoglobinuria paroxística nocturna mediante citometría de flujo de alta sensibilidad

Tipo de muestra	Sangre periférica anticoagulada con EDTA* Procesar en < 48 h (máximo 72 h)
Poblaciones diana Panel inicial Panel de confirmación	Neutrófilos y monocitos Hematíes
Marcadores GPI Neutrófilos (mínimo dos reactivos GPI) Monocitos (mínimo dos reactivos GPI) Hematíes y reticulocitos	CD24, CD157, FLAER CD14, CD157, FLAER CD59
Nivel de sensibilidad Límite mínimo de cuantificación	0,01% en hematíes y 0,05% en neutrófilos
Informe clínico de citometría de flujo	Indicar si existen o no células con fenotipo de HPN, y límites de detección y cuantificación de la técnica Incluir tamaño del clon en neutrófilos y monocitos de forma global (tipos II + III)* Incluir tamaño del clon en hematíes, así como porcentajes de tipo II y III

*Preferible EDTA, aunque también son aceptables heparina y Dextrosa de Citrato Ácido (ACD).

[†]Cuando no sea posible discriminar entre los subtipos deficitarios se deben informar conjuntamente, indicando el problema.

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; FLAER: aerolisina fluorescente; GPI: glucosilfosfatidilinositol; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

Seguimiento

Los pacientes con HPN requieren un seguimiento exhaustivo, con exámenes analíticos periódicos ajustados a la evolución, según la enfermedad se encuentre estable o no, y de acuerdo con el tratamiento que se esté recibiendo.

Es recomendable llevar a cabo una evaluación del tamaño clonal a los 6 meses del diagnóstico, con posteriores valoraciones anuales si la enfermedad se mantiene estable. Además, el clon debe ser reevaluado cuando se observe algún cambio clínico o analítico sugestivo de actividad o progresión de la enfermedad^{1,15}, junto con otras determinaciones analíticas o estudios de imagen (ecografía Doppler, RM, etc.)².

En la mayoría de los casos, los clones persisten a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero puede observarse tanto la expansión como la regresión del clon.

La monitorización periódica del clon también está indicada en los casos de aplasia medular y en aquellos pacientes que hayan recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de la hemoglobinuria nocturna paroxística

Tratamiento de soporte

Las recomendaciones se refieren principalmente al tratamiento de la HPN hemolítica y comprenden los siguientes aspectos:

- Administración oral de ácido fólico y vitamina B₁₂ si se demuestra deficiencia de estas.
- Tratamiento con hierro oral si se comprueba su deficiencia (ferritina, saturación de transferrina, receptor soluble de transferrina). No debe administrarse hierro intravenoso, dado que puede inducir HIV. Con el tratamiento con iC se frenan la HIV y la pérdida de hierro por la orina, y por lo tanto no debe administrarse hierro si no existe ferropenia.
- En caso de continuar con transfusiones, o si existe hemólisis extravascular (HEV) continuada, puede llegar a producirse sobrecarga férrica (ferritina ≥ 1000 ng/ml), que requiere el uso de quelantes del hierro.
- Transfusiones de concentrados de hematíes según el valor de la Hb y los requerimientos clínicos. Los hematíes no precisan ser lavados.
- Hidratación abundante durante las crisis hemolíticas.
- No se recomienda el uso prolongado de corticosteroides en la HPN. Pueden utilizarse en determinadas circunstancias durante las crisis agudas desencadenadas por procesos inflamatorios, en los cuales pueden ayudar a controlar la inflamación.
- En algunos pacientes con insuficiencia renal puede ser de utilidad el empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis¹⁹.

Anticoagulación

PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA PRIMARIA

Ante el riesgo trombótico que presentan los pacientes con HPN es importante que sean informados de

ello. Si el riesgo trombotico es elevado (clon > 50%, alta actividad de la enfermedad, factores de riesgo protrombotico)⁷ se recomienda prescribir profilaxis antitrombotica primaria, en ausencia de contraindicaciones y si no reciben iC²⁰. Sin embargo, en los pacientes de alto riesgo, la anticoagulacion no previene el desarrollo de trombosis y siguen ocurriendo eventos tromboticos hasta en un tercio de ellos⁷. El riesgo protrombotico se reduce ostensiblemente con el tratamiento con iC. Por este motivo, la terapia anticomplemento deberia ser la primera opcion terapeutica en los pacientes con HPN hemolitica, que son los que presentan mayor riesgo trombotico. Los farmacos mas empleados son los antagonistas orales de la vitamina K. Apenas hay informacion referente a los anticoagulantes orales directos, aunque presumiblemente podrian ser una opcion. El tratamiento antiagregante no es util en la HPN como prevencion de la tromboembolia venosa.

Se considera adecuado suspender la anticoagulacion si el paciente inicia tratamiento con iC, alcanza un buen control de la HIV y no ha presentado eventos tromboticos. En los pacientes que no reciben profilaxis antitrombotica, esta debe considerarse temporalmente en presencia de factores de riesgo adicionales.

TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS TROMBOTICOS. PROFILAXIS SECUNDARIA

El tratamiento optimo de los episodios tromboticos agudos en los pacientes con HPN requiere una intervencion urgente para alcanzar la anticoagulacion completa (en ausencia de contraindicaciones), habitualmente con heparina de bajo peso molecular y a continuacion con antagonistas de la vitamina K orales. Si el paciente no estaba recibiendo iC se recomienda su inicio inmediato para reducir el riesgo de extension o de recurrencia de la trombosis^{5,19}. Se puede considerar la terapia trombolitica sistémica en casos de trombosis grave potencialmente mortal, valorando los riesgos y los beneficios²⁰.

Si no hay contraindicacion, la anticoagulacion como profilaxis secundaria debe continuar indefinidamente en todo paciente con HPN que haya presentado una complicacion tromboembolica, pero en caso de iniciar tratamiento con iC se puede considerar suspender la profilaxis secundaria (valoracion individualizada de cada paciente segun la gravedad y la localizacion de la trombosis, la existencia de secuelas locales y la respuesta al iC).

Los anticoagulantes orales directos han demostrado su eficacia como profilaxis secundaria de la enfermedad

tromboembolica, pero su empleo en los pacientes con HPN es aun escaso²¹.

Se han descrito algunos casos de trombosis en pacientes tratados con iC (eculizumab), sobre todo en situaciones de crisis hemoliticas agudas. En estas circunstancias, los pacientes requieren anticoagulacion terapeutica y tratamiento urgente de la crisis hemolitica aguda.

Infecciones

TRATAMIENTO PROFILACTICO PRIMARIO

El tratamiento cronico con inhibidores de C5 (iC5) se ha asociado a un incremento de la incidencia de enfermedad por *Neisseria* spp. de entre 1000 y 2000 veces respecto a la poblacion general. El agente etiológico mas frecuente es el meningococo (*Neisseria meningitidis*), que puede causar infecciones graves y potencialmente mortales²²⁻²⁴. El riesgo de infeccion por gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*) también podria estar aumentado. No obstante, la infeccion gonocócica diseminada es muy infrecuente, y desde la comercializacion del eculizumab se han descrito muy pocos casos.

Por otro lado, el tratamiento con inhibidores proximales del complemento (inhibidores de C3 o de la via alternativa) aumenta el riesgo de padecer infecciones por otras bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*).

Vacunacion antimeningocócica

Está indicada la vacuna antimeningocócica tetravalente frente a los serogrupos A, C, W e Y (en España están disponibles Menveo® y Nimenrix®) y frente al serogrupo B (en España están disponibles Bexsero® y Trumenba®)²⁵.

La vacuna tetravalente debe administrarse en dos dosis separadas por 2 meses, y la vacuna frente al serogrupo B también en dos dosis separadas por 1 mes.

Se recomienda iniciar la vacunacion al menos 14 dias antes de instaurar el tratamiento anticomplemento, a no ser que el riesgo de retrasar el inicio del iC supere el riesgo de una potencial infeccion. En casos de crisis hemolitica grave que requiera iniciar el tratamiento farmacológico urgente pueden realizarse simultaneamente la vacunacion y la profilaxis antibiotica (durante las primeras 2 semanas).

La activacion del sistema inmunitario secundaria a la vacunacion puede desencadenar de forma transitoria una crisis hemolitica y causar un empeoramiento de la enfermedad. Aun así, los beneficios de la vacunacion superan los riesgos a corto plazo. En los pacientes que

ya estuvieran en tratamiento con iC se recomienda administrar la vacuna en la primera mitad del ciclo (p. ej., durante la primera semana tras el eculizumab, o en las primeras 4 semanas tras el ravulizumab), cuando se esperan mayores concentraciones del fármaco en sangre²⁵.

Los títulos de anticuerpos pueden disminuir con el tiempo, por lo que se recomienda administrar una dosis de refuerzo de la vacuna tetravalente (ACWY) cada 3-5 años, y de la vacuna frente al serogrupo B también cada 3-5 años²⁵.

Otras vacunas

- Vacunación frente a otras bacterias encapsuladas: aunque los iC5 no aumentan el riesgo de infección por el resto de bacterias encapsuladas, se recomienda la vacunación frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en los niños o si existen otros factores de riesgo, como asplenia, edad avanzada o comorbilidad importante. Estas vacunas sí son necesarias en todos los pacientes tratados con inhibidores del complemento proximal. Las pautas son:
 - Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y 8 semanas después vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente. Revacunar con una dosis única de vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente transcurridos 5 años.
 - Vacuna frente a *H. influenzae*: dosis única.
- Vacunación frente a virus: aunque los pacientes en tratamiento con iC no parecen tener mayor riesgo de infecciones virales, se recomienda la vacunación anual frente a la gripe y frente a la COVID-19, dado el riesgo elevado de crisis hemolíticas en el contexto de una infección viral. Si bien la vacunación *per se* también puede aumentar el riesgo de HIV, la relación riesgo-beneficio es favorable a la vacunación.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES. PROFILAXIS SECUNDARIA ANTIBIÓTICA

A pesar de lograr unas elevadas tasas de vacunación, se han descrito casos de infección meningocócica²². Las bajas tasas de seroconversión después de la vacunación o la existencia de cepas no cubiertas por la vacunación podrían explicar este hecho.

Basándose en estos datos, algunos expertos y agencias de salud pública²⁶ recomiendan la profilaxis antibiótica continuada en los pacientes en tratamiento con iC, en particular para prevenir la infección por *N. meningitidis*. No obstante, la profilaxis antibiótica es motivo de debate, pues aunque la incidencia de infección en los pacientes vacunados es baja, podría ser hasta 1000

veces mayor que en la población general. Además, hay que destacar que, como consecuencia de la inhibición del complemento, la manifestación clínica puede ser atípica, complicando el diagnóstico precoz, y tener un desenlace igualmente fatal. En este sentido, es necesario mantener un elevado índice de sospecha y el paciente debe acudir con rapidez a un servicio de urgencias ante la aparición de cualquier síntoma sugestivo de infección.

La profilaxis antibiótica debe valorarse de manera individual. Las estrategias empleadas pueden consistir en vigilar estrechamente al paciente y ante cualquier situación sospechosa comenzar con antibiótico activo frente al meningococo, administrar profilaxis con penicilina oral continua o bien otras pautas que alternen penicilina o amoxicilina con una quinolona. No se recomienda el uso continuado de quinolonas.

No hay estudios comparativos ni existe evidencia suficiente para recomendar una pauta antibiótica profiláctica concreta.

Tratamiento específico farmacológico

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

El tratamiento específico con iC está indicado en los pacientes con HPN que presentan HIV. No serán candidatos a tratamiento específico los pacientes con un clon de HPN subclínico. Para establecer la indicación de tratamiento se usa el concepto de alta actividad de la enfermedad, que se refiere a la presencia de HIV, definida como LDH $\geq 1,5$ veces el LSN y, como mínimo, uno o más de los siguientes síntomas clínicos atribuidos a la enfermedad (descartando otras causas): astenia, hemoglobinuria, anemia con Hb < 10 g/dl, acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), dolor abdominal o disfagia (episodios recurrentes que requieren hospitalización o uso frecuente de analgésicos opiáceos), disfunción eréctil, disnea que provoca limitación de la actividad normal (clase III o IV de la *New York Heart Association*), o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda. El embarazo también constituye una indicación de tratamiento, pero requiere una valoración individualizada (Tabla 4).

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO TERMINAL: iC5

Eculizumab (Soliris®)

El eculizumab fue el primer tratamiento aprobado para la HPN. Es un anticuerpo monoclonal humanizado

Tabla 4. Indicaciones de tratamiento

Alta actividad de la enfermedad	LDH > 1,5 × LSN + al menos uno de los siguientes	Astenia
		Hemoglobinuria
		Anemia con hemoglobina < 10 g/dl
		Acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis)
		Dolor abdominal o disfagia (episodios recurrentes que requieren hospitalización o uso frecuente de analgésicos opiáceos)
		Disfunción eréctil
		Disnea que provoca limitación de la actividad normal (clase III o IV de la New York Heart Association) o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar
		Enfermedad renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda
Embarazo		Valoración individualizada

LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad.

que bloquea la activación terminal del complemento. Al unirse a C5 inhibe la generación de C5a y C5b, impidiendo la formación del complejo de ataque de membrana, al tiempo que preserva importantes acciones del complemento, como la opsonización mediada por C3b y la fagocitosis. Los estudios de registro que llevaron a su aprobación demostraron la eficacia del eculizumab frente a placebo para controlar la HIV y reducir la necesidad de transfusión sanguínea y el riesgo de trombosis, así como la mejoría de la anemia y de la calidad de vida^{27,28}.

Se administra por vía intravenosa a una dosis de inducción de 600 mg semanal durante 4 semanas. A partir de la quinta semana se administran 900 mg cada 14 días ($\pm$ 2 días)^{28,29}. En niños y en pacientes con peso corporal < 40 kg, la posología variará en función del peso.

Se ha demostrado que el tratamiento con eculizumab es seguro y bien tolerado, excepto por la presencia de cefalea durante las primeras dosis²⁸. La complicación más temida son las infecciones por *N. meningitidis*, a pesar de la vacunación previa obligatoria e incluso de la profilaxis antibiótica.

Con un mayor tiempo de seguimiento con eculizumab se ha observado que solo una fracción de los pacientes consiguen independencia transfusional (50-60%) y alcanzan niveles de Hb en rango normal (20-25%). Las causas de esta respuesta insuficiente, definida por la persistencia de la anemia, son las siguientes:

- Polimorfismos en C5 que impiden que el eculizumab se una a su epítipo. Son causa de una ausencia total de respuesta y se observan sobre todo en pacientes japoneses.

- HIV farmacocinética por dosificación subóptima del eculizumab. Se manifiesta por la reaparición de los síntomas propios de la enfermedad pocos días antes de la administración del fármaco. Se puede corregir aumentando la dosis o disminuyendo el intervalo de administración a 10-12 días.
- HIV farmacodinámica debida a la intensificación de la actividad del complemento en situaciones como infección, cirugía, traumatismos, inflamación o embarazo.
- HEV asociada a fragmentos de C3, fenómeno que se produce en los pacientes que reciben inhibidores de iC5, aunque con una expresión clínica muy variable.
- Fallo medular o déficit carencial, que característicamente cursarán con reticulocitopenia. En este caso, la persistencia de la anemia no se debe a una respuesta insuficiente del tratamiento específico anticomplemento.

Biosimilares del eculizumab

Los biosimilares del eculizumab son versiones biológicas similares al medicamento de referencia eculizumab³⁰. Los biosimilares están diseñados para tener una estructura y una función similares a las del medicamento de referencia y demostrar una eficacia y una seguridad equivalentes. La intercambiabilidad entre el medicamento de referencia y sus biosimilares puede variar según la regulación y las políticas de cada país. En general, los biosimilares se consideran una opción terapéutica debido a su potencial para reducir los costes y mejorar el acceso a tratamientos biológicos. A diferencia de los fármacos genéricos, los biosimilares no precisan requisitos preclínicos; solo se requiere

asegurar la bioequivalencia y la similitud farmacocinética, y no se les exige estudios de fase 2. No obstante, deben disponer de estudios posteriores a la aprobación, un plan de control de riesgos y un programa de farmacovigilancia.

En el momento de redactar este texto, hay dos biosimilares de eculizumab aprobados en nuestro país: bekemv® y epysqli®³⁰ (Tabla 5).

Ravulizumab

Es un anticuerpo monoclonal de segunda generación aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), comercializado en España desde julio de 2022.

Presenta una estructura similar a la del eculizumab, con una modificación de cuatro aminoácidos que inducen una mayor afinidad por el receptor Fc neonatal del endosoma, permitiendo que se recicle y vuelva de nuevo al torrente sanguíneo para neutralizar más C5³¹. Con ello se consigue una vida media más larga del fármaco, aproximadamente cuatro veces mayor que la del eculizumab, lo que permite su administración cada 8 semanas. Esto se traduce en un máximo de siete infusiones al año, en comparación con las 26 que requiere el eculizumab, y supone una reducción de más del 70%^{32,33}.

Los estudios de fases 2 y 3, así como los de extensión, han demostrado que el ravulizumab no es inferior en cuanto a eficacia al eculizumab. Los pacientes en tratamiento con ravulizumab presentaron un menor número de episodios de hemólisis farmacocinéticas y una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida, en probable relación con una inhibición más profunda y sostenida de C5, sin aumento de la toxicidad^{32,33}.

El ravulizumab se administra por vía intravenosa. En los pacientes que nunca han recibido tratamiento con eculizumab, y por lo tanto comienzan con ravulizumab, se administra una dosis inicial de carga de ravulizumab y a las 2 semanas se administra la primera dosis de mantenimiento, que se continúa con infusiones cada 8 semanas si el peso es ≥ 20 kg o cada 4 semanas si es < 20 kg. En los pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab se inicia la dosis de carga de ravulizumab 2 semanas después de la última infusión de eculizumab, y a las 2 semanas se administra la primera dosis de mantenimiento, que se continúa con infusiones cada 8 semanas en pacientes con peso ≥ 20 kg y cada 4 semanas en aquellos con peso < 20 kg. Las dosis de carga y de mantenimiento se ajustan al peso del paciente según se indica en la **tabla 6**³⁴.

Tabla 5. Biosimilares del eculizumab

Biosimilar	Fabricante	Estado
Elizaria®	Generium pharmaceuticals	Aprobado en Rusia
Bekemv® (ABP 959)	Amgen	Aprobado en España
Epysqli® (SB12)	Samsung Bioepis	Aprobado en España
BCD-148	Biocad	Estudio comparativo con HPN completado

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

Tabla 6. Dosis de ravulizumab

Peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)
≥ 10 a < 20	600	600
≥ 20 a < 30	900	2100
≥ 30 a < 40	1200	2700
≥ 40 a < 60	2400	3000
≥ 20 a < 100	2700	3300
≥ 100	3000	3600

Crovalimab

El crovalimab (anti-C5aR1) es un anticuerpo monoclonal humano dirigido específicamente contra el receptor 1 del componente 5a del complemento (C5aR1), que ha sido desarrollado con el objetivo de inhibir la señalización mediada por C5aR1.

En el programa COMPOSER (NCT03157635)³⁵ se analizaron la seguridad y la farmacocinética/farmacodinámica del crovalimab en un estudio de fase 1/2 seguido de una fase de extensión abierta, en pacientes con HPN no tratados o tratados previamente con eculizumab. El estudio de extensión abierta incluyó 43 pacientes, de los cuales el 83-92% alcanzaron la independencia transfusional y el 79-88% la estabilización de la Hb durante un seguimiento de 24 semanas. El 32% de los pacientes experimentaron acontecimientos adversos y se registraron cinco episodios de hemólisis intercurrente.

En el ensayo de fase 3 COMMODORE (NCT04654468)³⁶ se evaluaron la eficacia y seguridad del crovalimab en pacientes mayores de 12 años con HPN

Tabla 7. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con inhibidores de C5

Periodicidad	Prueba
Semanal durante la inducción	Hemograma completo con reticulocitos Parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina fraccionada, haptoglobina) Bioquímica básica con perfil renal y hepático
Cada 2-6 meses	Función renal: urea, creatinina, electrolitos, filtrado glomerular Orina de 24 horas Prueba de Coombs directa (anti-C3)
Cada 6 meses	Metabolismo del hierro: sideremia, índice de saturación de transferrina, ferritina Concentración de ácido fólico y vitamina B12
Cada 2-6 meses los dos primeros años en los pacientes con iC5 Posteriormente cada 12 meses si enfermedad estable	Clon HPN mediante citometría de flujo

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactato deshidrogenasa.

hemolítica y requerimientos transfusionales, no tratados previamente con iC. La dosis se ajustó al peso, con una dosis de carga por vía intravenosa (peso < 100 kg: 1000 mg; peso ≥ 100 kg: 1500 mg) el día 1, seguida de cuatro dosis por vía subcutánea del día 2 a la semana 4 (340 mg semanales, independientemente del peso). El tratamiento de mantenimiento se administró por vía subcutánea en dosis ajustada al peso (peso < 100 kg: 680 mg; peso ≥ 100 kg: 1020 mg) cada 4 semanas desde la semana 5. El parámetro de eficacia fue el control de la hemólisis desde la semana 5 hasta la semana 25. De los 51 pacientes reclutados, el 78,7% alcanzaron un control adecuado de la hemólisis, sin acontecimientos adversos que limitaran el uso del fármaco.

El crovalimab ofrece la oportunidad de inhibir el complemento terminal mediante su administración subcutánea cada 4 semanas.

Evaluación de la respuesta al tratamiento con eculizumab

En cuanto a la respuesta al tratamiento con eculizumab, se ha propuesto una estratificación de las categorías de respuesta hematológica en función de la cifra de Hb y de la presencia de actividad biológica de la enfermedad, usando la LDH y los reticulocitos como biomarcadores de hemólisis. De esta forma se establecen seis categorías de respuesta, que comprenden desde casos con una respuesta completa y normalización de la Hb y de los biomarcadores de hemólisis hasta casos sin respuesta que siguen dependiendo de transfusiones³⁷. Esta clasificación está siendo discutida y todavía no ha sido validada. En este sentido, nos parece más reproducible la propuesta de Debureaux et al.³⁸, que

utiliza cuatro parámetros (transfusión, Hb, LDH y reticulocitos) y simplificado la clasificación de la respuesta en completa, buena, parcial y menor. Incluso suprimiendo el parámetro transfusiones, dependiente ampliamente de la cifra de Hb, se podrían considerar estos mismos cuatro grupos.

Seguimiento de los pacientes con iC5

El beneficio del tratamiento con iC5 debe revisarse al menos cada 6 meses, según se indica en la **tabla 7**. La evaluación y la monitorización del tratamiento se llevan a cabo mediante análisis de laboratorio regulares que incluyan, como mínimo, hemograma completo, recuento de reticulocitos y LDH sérica. Por otra parte, la mayoría de los pacientes no consiguen normalizar la Hb, pero no siempre es por fracaso del tratamiento anti-complemento³⁹. Es importante realizar una evaluación sistemática de la anemia antes de hacer cambios terapéuticos relevantes.

Hemólisis intercurrentes o crisis hemolíticas

Las crisis hemolíticas agudas se definen por un aumento del nivel de LDH comparado con el valor basal que alcanza una cifra de LDH > 1,5 veces el LSN, en combinación con una disminución de Hb ≥ 2 g/dl o síntomas relacionados con HIV (hemoglobinuria, crisis dolorosas, disfagia o cualquier otro hallazgo clínico significativo)^{30,38,40,41} (**Tabla 8**).

INHIBIDORES PROXIMALES

Los inhibidores proximales del complemento se han desarrollado para que prevengan la HIV sin producir

Tabla 8. Hemólisis intercurrentes

Tipo	Mecanismo	Acción correctora
Crisis hemolíticas agudas farmacocinéticas recurrentes (10-15% de los pacientes)	Concentraciones plasmáticas de eculizumab insuficientes	Disminuir el intervalo entre dosis (12 días), aumentar la dosis de eculizumab (1200 mg cada 2 semanas), cambiar a ravulizumab o a otro agente
Crisis hemolíticas agudas farmacodinámicas esporádicas (pueden ocurrir en cualquier paciente)	Activación masiva del complemento por eventos clínicos concomitantes	Tratar la causa subyacente

HEV. Son una nueva categoría en expansión para el tratamiento de la HPN. Estos inhibidores tienen como objetivo la normalización completa de la Hb a través del efecto sobre el complemento proximal^{42,43}.

La HEV se desarrollará, con intensidad variable, en todos los pacientes con HPN tratados con iC5, ya que la inhibición terminal del complemento no afecta a la activación proximal de este. Dada la activación constante de C3 por la vía alternativa, se acumularán fragmentos de C3, como C3b, en la superficie de los hematíes HPN que están a salvo de la lisis celular mediada por el complejo de ataque a la membrana, debido a una inhibición eficaz de C5. Estas células cargadas de fragmentos de C3 serán opsonizadas por las células reticuloendoteliales del bazo y del hígado, lo que conduce a una HEV, que se refleja mediante una prueba de Coombs directa positiva para C3, reticulocitosis, bilirrubina indirecta elevada y LDH normal o ligeramente elevada, y explica la presencia de una anemia residual en muchos de estos pacientes⁴⁰.

Pegcetacoplán

Se trata de un péptido que actúa inhibiendo el complemento a nivel de C3, aprobado por la EMA en 2021 y disponible en España desde marzo de 2023. Está indicado como tratamiento de segunda línea para los pacientes con anemia persistente a pesar de haber estado recibiendo un iC5 (eculizumab o ravulizumab) durante un mínimo de 3 meses. Se administra por vía subcutánea mediante un sistema de bomba de infusión con jeringa autoadministrable en 30-60 minutos, dos veces por semana (1080 mg), los días 1 y 4 de cada semana. Para empezar el tratamiento en los pacientes que estén recibiendo un iC5, se iniciará el pegcetacoplán y se mantendrá el tratamiento con el iC5 durante las primeras 4 semanas, para minimizar el riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento. Esto implica administrar dos dosis de eculizumab (días

1 y 15 desde el inicio del pegcetacoplán) o empezarlo el día 1 de la quinta semana tras la última dosis de ravulizumab. En el estudio de fase 3 en pacientes tratados con un iC5 (PEGASUS) se demostró un incremento medio de la Hb respecto al valor basal de 2,37 g/dl (3,84 g/dl de diferencia en comparación con el grupo que continuó con eculizumab)^{44,45}, junto con un incremento muy marcado del clon HPN en los hematíes, que puede llegar a equipararse al de neutrófilos y monocitos. El aumento del clon de hematíes HPN es un índice de la elevada eficacia del tratamiento, pero puede conllevar que, en caso de activación del complemento por un proceso intercurrente o una demora o suspensión de la administración del fármaco, se desencadenen crisis hemolíticas muy intensas. En caso de que ocurran crisis hemolíticas durante el tratamiento con pegcetacoplán se pueden adoptar diferentes estrategias:

- Si la crisis hemolítica es muy intensa, se administrará una dosis extra de pegcetacoplán por vía intravenosa o bien dosis subcutáneas durante 3 días sucesivos y posteriormente cada 3 días hasta su resolución. Si la crisis fue secundaria a un evento agudo, se puede considerar volver a la pauta inicial tras un periodo de estabilidad.
- Si la respuesta es insuficiente, definida por la persistencia de la LDH > 2 veces el LSN, se puede modificar la pauta posológica a cada 3 días (días 1, 4, 7, 10, 13 y así sucesivamente) o incluso a tres veces por semana (p. ej., lunes, miércoles y viernes), si con la pauta anterior no fuera suficiente.

Seguimiento de los pacientes en tratamiento con iC3

La experiencia actual con el empleo de pegcetacoplán es todavía limitada. El seguimiento debe ser similar al de los pacientes en tratamiento con iC5, pero de manera más estrecha, en especial durante las primeras semanas del tratamiento, prestando especial atención al incremento del clon eritroide (Tabla 9).

Tabla 9. Seguimiento de los pacientes en tratamiento con inhibidores de C3

Periodicidad	Prueba
Semanal hasta respuesta estable (1 mes)	Hemograma completo con reticulocitos Parámetros de hemólisis (LDH, bilirrubina fraccionada, haptoglobina) Bioquímica básica con perfil renal y hepático
Cada 2-6 meses	Función renal: urea, creatinina, electrolitos, filtrado glomerular Orina de 24 horas Prueba de Coombs directa (anti-C3)
Cada 6 meses	Metabolismo del hierro: sideremia, índice de saturación de transferrina, ferritina Concentración de ácido fólico y vitamina B12
Meses 1, 3, 6, 9 y 12; segundo año: cada 2-6 meses. Posteriormente cada 12 meses si enfermedad estable	Clon HPN mediante citometría de flujo

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactato deshidrogenasa.

Otros inhibidores proximales

Los agentes orales dirigidos contra los factores B y D de la vía alternativa representan una importante innovación terapéutica. Se encuentran en fase de ensayo o de evaluación por parte de las agencias reguladoras.

Danicopán

El primer inhibidor del factor D se ha investigado en dos ensayos de fase 2 en pacientes con respuesta insuficiente al eculizumab y en pacientes no tratados^{46,47}. En el grupo de pobres respondedores al eculizumab se administró como tratamiento adicional a dosis de 100-200 mg cada 8 horas a 12 pacientes con HPN dependientes de transfusión. En los 11 pacientes que completaron el tratamiento, la adición de danicopán resultó en un incremento medio de la Hb de 2,4 g/dl a las 24 semanas. El acontecimiento adverso más común fue la cefalea.

En el estudio de HPN en pacientes no tratados, 10 pacientes con HPN hemolítica recibieron danicopán en monoterapia (100-200 mg/8 h). El fármaco fue efectivo en la prevención de la HIV, con un incremento significativo de la Hb.

En el estudio ALPHA, de fase 3, se incluyeron 42 pacientes que persistían anémicos (Hb < 9,5 g/dl) con requerimiento transfusional por HEV (reticulocitosis) a pesar del tratamiento con un iC5. Se inició el tratamiento con danicopán, aleatorizado frente a placebo, durante 12 semanas (150 mg, tres veces al día, escalando la dosis en algunos a 200 mg), añadido a eculizumab o ravulizumab. A las 12 semanas se observó un incremento de la Hb de 2,49 g/dl, frente a 0,50 g/dl en el grupo que recibió placebo, y el 59,5% de los pacientes

alcanzaron niveles de Hb $\geq$ 12 g/dl, con un incremento de la puntuación en la escala FACIT de fatiga de 7,97 puntos. En el 12% de los pacientes hubo un incremento de las enzimas hepáticas, frente al 8,3% en el grupo que recibió placebo. Por lo tanto, se trata de un fármaco oral que se administra de forma concomitante con un iC5 en pacientes con respuesta insuficiente a los iC5.

La EMA ha emitido la indicación del danicopán (Voydeya®) como terapia complementaria al ravulizumab o al eculizumab para el tratamiento de pacientes adultos con HPN que presentan anemia hemolítica residual.

Iptacopán

Se trata de un inhibidor selectivo y potente del factor B, de administración oral⁴⁸. En el ensayo aleatorizado de fase 3 APPLY⁴⁹ se incluyeron 97 pacientes con HPN y anemia persistente (Hb < 10 g/dl) a pesar del tratamiento con un iC5, que recibieron iptacopán en monoterapia (n = 60) o tratamiento con iC5 (n = 35). A las 24 semanas, el iptacopán demostró una mejoría significativa de los valores de Hb: en 51 de 60 pacientes se incrementó la Hb > 2 g/dl, en 41 de 60 pacientes la cifra de Hb alcanzada fue > 12 g/dl y en 60 de 62 pacientes no requirieron transfusiones, comparado con 0 de 35 pacientes, 6 de 35 pacientes y 14 de 35 pacientes en el grupo control, respectivamente. La mejoría en la puntuación de la escala FACIT de fatiga fue de +8,59 puntos. El fármaco fue bien tolerado, sin suspensión del tratamiento ni acontecimientos adversos graves. Todos los marcadores de hemólisis mejoraron con iptacopán, que demostró una notable eficacia para impedir tanto la HIV como la HEV, confirmada por la eliminación de la deposición de C3 en los hematíes y el incremento

Tabla 10. Diferencias entre los dos tipos de inhibidores del complemento

	Inhibidores del complemento terminal	Inhibidores del complemento proximal
Propiedades farmacológicas Farmacocinética Farmacodinámica Vía de administración Ventajas Desventajas	Muy favorable Favorable Intravenosa Subcutánea Intervalos de administración muy separados Administración hospitalaria	Vida media corta Datos limitados Subcutánea Oral Autoadministración Adherencia al tratamiento Frecuencia de dosificación
Eficacia Hemólisis intravascular Hemólisis extravascular Trombosis Objetivo terapéutico Biomarcadores de respuesta	Muy eficaz Efecto secundario de estos tratamientos Eficaz Control de la hemólisis intravascular, mejoría de la anemia e independencia transfusional LDH y Hb	Muy eficaz Muy eficaz Eficacia por demostrar Mejoría y normalización de la Hb Hb, reticulocitos y LDH
Seguridad Crisis hemolíticas agudas Infecciones	Generalmente leves y autolimitadas; suelen deberse a razones farmacocinéticas y se manejan con ajustes de dosis Causa farmacodinámica en caso de hiperactivación del complemento por circunstancias externas <i>Neisseria meningitidis</i>	Posiblemente grave o muy grave Manejo en estudio <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>

Hb: hemoglobina; LDH: lactato deshidrogenasa.
Adaptada de Risitano et al., 2022⁴³.

de la población de eritrocitos HPN. En síntesis, el tratamiento con iptacopán en monoterapia a dosis de 200 mg/12 h consiguió controlar la HIV y evitar la HEV mediada por C3, con una notable resolución de la anemia en la mayoría de los pacientes.

En el ensayo APPOINT⁴⁹ se trataron 40 pacientes, sin tratamiento previo, y se consiguió un incremento de la Hb > 2 g/dl en el 92,2% (mediana de incremento de 4,28 g/dl), un valor de Hb > 12 g/dl en el 62,8% y la independencia transfusional en el 97,6% de los pacientes.

La EMA ha emitido una opinión positiva y ha recomendado conceder la autorización de comercialización al iptacopán para el tratamiento de adultos con HPN que presentan anemia hemolítica, tanto tratados con iC como sin tratamiento previo.

En la **tabla 10** se muestran las diferencias entre las dos categorías de iC⁴³, y en la **figura 1** el algoritmo de tratamiento de la HPN.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO EN FASE DE DESARROLLO

En la actualidad se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos en HPN con distintos agentes⁵⁰ (**Tabla 11**).

Tratamiento conjunto de la aplasia medular y la HPN

Aunque habitualmente el tratamiento de la aplasia precede al de la HPN, en ocasiones es preciso tratar las dos condiciones de manera conjunta. La experiencia acumulada sugiere que el tratamiento concomitante es seguro y que las decisiones terapéuticas referentes a la aplasia medular no deben estar influidas por la presencia de HPN^{51,52}.

Los pacientes con aplasia medular deben tratarse según las directrices actuales, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la comorbilidad, siguiendo las indicaciones reflejadas en las guías de aplasia medular.

La principal novedad respecto a la terapia inmunosupresora es que la adición del análogo del receptor de la trombopoyetina eltrombopag a la combinación de globulina antitimocítica (ATG) y ciclosporina mejora la respuesta a la primera línea⁵³, sin incremento de la toxicidad ni de la evolución clonal.

En los pacientes con HPN que deben iniciar el tratamiento con ATG por la gravedad de su aplasia se debe valorar si requieren mantener el iC, según el grado de hemólisis.

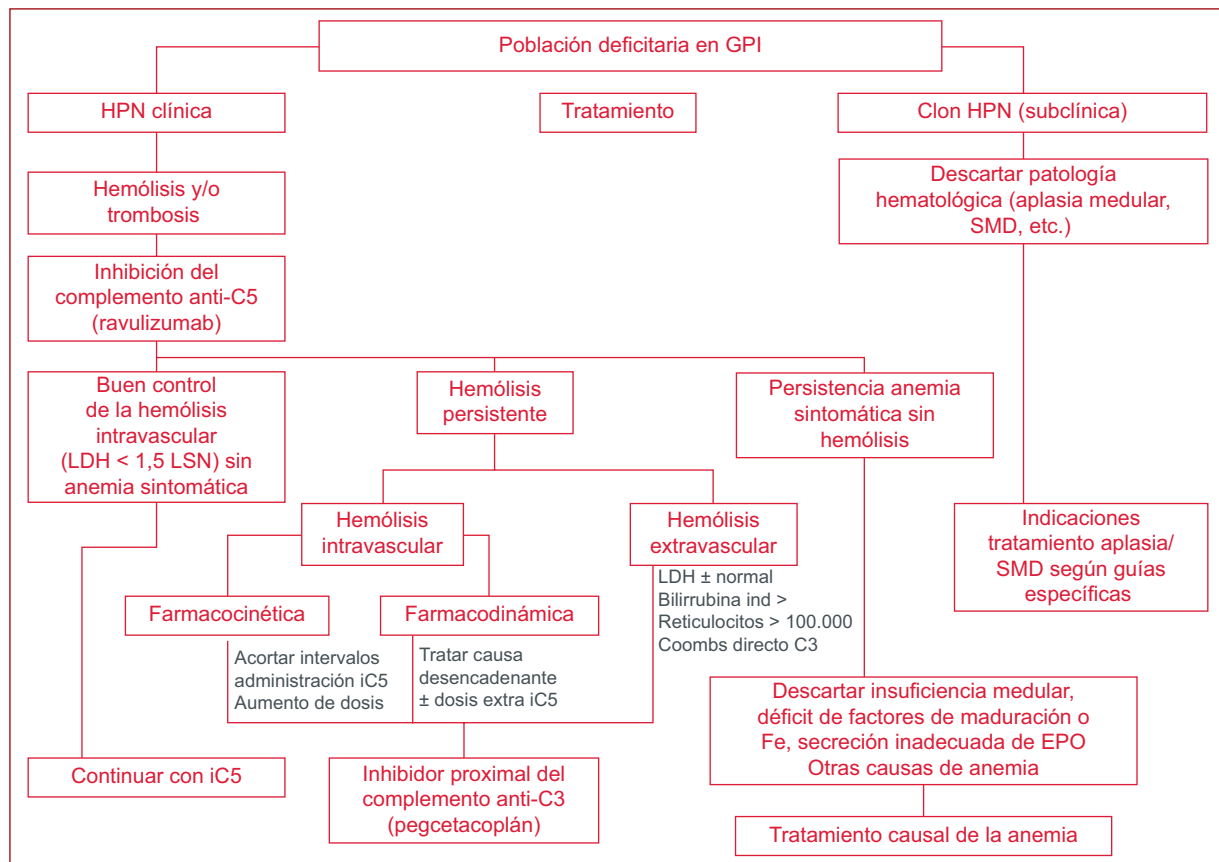


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con HPN

Pese a ser la única opción curativa disponible, el trasplante de progenitores hematopoyéticos en la HPN presenta una mortalidad global del 30%. Por lo tanto, se reserva para pacientes muy seleccionados, como aquellos con aplasia medular grave, HIV persistente, HEV con significado clínico o evolución a enfermedad clonal Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), síndrome mielodisplásico (SMD)^{54,55} (Tabla 12).

La experiencia se basa principalmente en donantes HLA idénticos (65% en la mayor serie publicada⁵⁴).

Manejo de las situaciones especiales

Procesos intercurrentes

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

ejercido por el tratamiento. En este caso hay que actuar de forma preventiva, cuando se pueda, o estar atentos a la aparición de signos de hemólisis intercurrente que indiquen una inhibición incompleta del complemento.

En caso de procedimientos programados (intervenciones quirúrgicas, vacunas, extracciones dentales), hay que intentar realizarlos antes de transcurridas 48-72 horas desde la última administración de eculizumab o < 4 semanas desde la última administración de ravulizumab, preferentemente < 2 semanas. Se aconseja un seguimiento estrecho hasta la próxima administración del tratamiento para detectar signos de HIV que pudieran indicar la necesidad de administrar una dosis extra, adelantar la siguiente dosis de iC5 o modificar la pauta posológica de iC3. Si se presenta una hemorragia con pérdida importante de sangre durante o tras el acto quirúrgico, puede ser necesaria una dosis adicional de iC5 o modificar la pauta posológica de iC3.

En los procedimientos urgentes, procesos agudos o de nuevo diagnóstico (intervenciones quirúrgicas, infecciones, traumatismos, procesos inflamatorios, enfermedades

Tabla 11. Inhibidores del complemento aprobados para la hemoglobinuria paroxística nocturna en España, pendientes de aprobación o en fase de ensayo clínico

Componente del complemento	Tipo de molécula	Nombre de la molécula	Vía y frecuencia de administración*	Ensayos clínicos de fase 2-3 o aprobados
C5	Anticuerpo monoclonal	Eculizumab	IV cada 2 sem	Aprobado
		Ravulizumab	IV cada 8 sem	Aprobado
		Crovalimab	SC cada 4 sem	COMMODORE 1 (NCT04432584) [†] COMMODORE 2 (NCT04434092) [†] COMMODORE 3 (NCT04654468) [†]
		Pozelimab + cemdisirán	SC cada 4 sem + SC cada 4 sem	ACCESS-1 (NCT05133531), fase 3 ACCESS-2 (NCT05131204) ACCESS-1 Ph (NCT05133531) ACCESS-2 Ph (NCT05131204)
	siRNA			
	Biosimilar a eculizumab	Bekemv®	IV cada 2 sem	Aprobado
		Epysqli®	IV cada 2 sem	Aprobado
		Elizaria®	IV cada 2 sem	NCT04463056 [‡]
C3	Péptido cíclico pegilado	Pegcetacoplán	SC 2 veces/sem	Aprobado [§] PRINCE (NCT03588026) [†]
Factor D	Molécula pequeña	Danicopán (asociado a eculizumab/ravulizumab)	Oral 150-200 mg/8 h	ALPHA (NCT04469465) ^{‡,†}
Factor B	Molécula pequeña	Iptacopán	Oral 200 mg/12 h	APPOINT (NCT04820530) [†] APPLY (NCT04558918) [†]

*Frecuencia de administración durante la fase de mantenimiento.

[†]Pendiente de próxima aprobación en España, informe de opinión positiva de la EMA.[‡]Aprobado exclusivamente en Rusia.[§]Aprobado en España para pacientes con anemia después de haber sido tratados con un iC5 al menos 3 meses.[†]Reclutamiento cerrado.

IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Adaptada de Kulasekararaj et al., 2023⁶⁰.**Tabla 12.** Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Indicaciones
HPN hemolítica sin respuesta al tratamiento específico
HPN hemolítica sin disponibilidad de tratamiento específico
Desaconsejado en pacientes con antecedentes de trombosis por la elevada mortalidad relacionada con el trasplante
HPN evolucionada a síndrome mielodisplásico de alto riesgo, leucemia aguda o insuficiencia medular
Seguir las guías correspondientes a cada enfermedad por separado y tratar según sus criterios.
Tipo de acondicionamiento (no incluye HPN-AM)
Busulfán-ciclofosfamida/ICT/ATG
Régimen basado en fludarabina
Profilaxis de la EICH
Ciclosporina A + metotrexato
Fuente de progenitores
Médula ósea (64%)
Manejo de inhibidores de C5 en el paciente que recibirá el trasplante
Se recomienda mantener la administración de inhibidores de C5 hasta el momento del inicio del acondicionamiento

EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; HPN-AM: HPN asociada a aplasia medular; ICT: irradiación corporal total; ATG: globulina antitímocítica.

neoplásicas, etc.) se recomienda realizar una evaluación clínica y analítica de los síntomas, los signos y los parámetros de HIV en el momento del diagnóstico y en los días consecutivos, hasta su resolución. Además, es importante tener en cuenta la fecha de administración de la última dosis para poder hacer una estimación del riesgo de que se desencadene una crisis hemolítica. Además de iniciar el tratamiento de la causa, si el riesgo de que se produzca una crisis hemolítica es elevado se recomienda el ingreso hospitalario para realizar un control clínico y analítico seriado, administrar fluidoterapia para la prevención de la insuficiencia renal aguda y transfusión según la tasa de Hb. Si se produce hemólisis grave se debe valorar administrar una dosis extra del iC5 o adelantar la siguiente dosis, o bien modificar la pauta posológica del iC3. Si se trata de una enfermedad crónica (enfermedad autoinmunitaria, neoplasia, etc.) puede ser necesario un cambio en la pauta de tratamiento para ajustarla a las nuevas necesidades (aumento de la dosis o acortar el tiempo entre dosis).

Embarazo

La activación del complemento aumenta durante el embarazo, especialmente después de la semana 20. En el momento actual, el tratamiento con eculizumab es el de elección para las mujeres embarazadas con HPN, ya que el fármaco no atraviesa la placenta en dosis suficiente como para alterar la activación del complemento en el feto, y no se excreta por la leche materna⁵⁶. La hemólisis aguda es habitual a partir del segundo trimestre y hasta el 50% de las pacientes requieren un incremento de la dosis o un acortamiento de los intervalos. Debido a su similitud estructural, el ravulizumab también podría ser seguro en el embarazo, pero no hay experiencia clínica⁵⁷.

En la profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo se recomienda la administración de enoxaparina desde el segundo trimestre hasta, como mínimo, 8 semanas después del parto⁵⁶.

HPN en pediatría

Solo un 5-10% de los casos registrados de HPN corresponden a niños, siendo la incidencia estimada de la HPN en la infancia y la adolescencia de 1,3 casos por millón⁵⁸. En los pacientes pediátricos predominan los casos de HPN subclínica o clonas HPN asociadas a aplasia medular. Según un estudio del grupo del Registro Internacional de HPN, en comparación con los adultos, la mayoría de los pacientes pediátricos presentaban clonas de HPN < 10% (57,3% vs. 39,5%), y en la mayoría de los casos constaba el antecedente de aplasia o hipoplasia medular (77,8% vs. 54,5%). El 50% de los pacientes presentaban datos de hemólisis, pero en el 60% era de baja intensidad (LDH < 1,5 veces el LSN), respecto al 48% de los pacientes adultos. A pesar de que la frecuencia de complicaciones trombóticas es menor (2% vs. 8,6%), cuando ocurren son graves⁵⁹.

Aunque algunos estudios sugieren que la detección de un clon HPN en un paciente con insuficiencia medular es altamente sugestiva de una aplasia medular adquirida, es necesario descartar otros síndromes que cursan con insuficiencia medular, como son la anemia de Fanconi y las telomeropatías, entre otros⁶⁰.

Las indicaciones de tratamiento de la HPN en los niños no difieren de las establecidas para los pacientes adultos. Los únicos fármacos aprobados para los pacientes pediátricos son el eculizumab y el ravulizumab, aunque hay ensayos clínicos en curso con otros inhibidores del complemento.

Tabla 13. Ajuste de dosis de eculizumab según el peso del paciente pediátrico

Peso (kg)	Fase de inducción	Fase de mantenimiento
30 a < 40	600 mg/sem × 2 dosis	900 mg c/2 sem desde la 3.ª sem
20 a < 30	600 mg/sem × 2 dosis	600 mg c/2 sem desde la 3.ª sem
10 a < 20	600 mg/sem × 1 dosis	300 mg c/2 sem desde la 2.ª sem
5 a < 10	300 mg/sem × 1 dosis	300 mg c/3 sem desde la 2.ª sem

Si se administra eculizumab, los pacientes con peso > 40 kg recibirán la misma pauta de tratamiento que los adultos. No se ha estudiado la dosis de eculizumab en pacientes con HPN con peso < 40 kg. En estos casos se utiliza la pauta posológica de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico. Los pacientes con peso > 40 kg requieren ajuste de dosis²⁹ (Tabla 13).

En cuanto al ravulizumab, en pacientes pediátricos se puede usar a partir de 10 kg de peso, ajustando la dosis según el peso³⁴ (Tabla 6).

Se seguirán las mismas pautas de vacunación para la prevención de infecciones por meningococos, pero también se recomienda administrar vacunas frente al neumococo y *H. influenzae*. Asimismo, se recomienda mantener la profilaxis antibiótica durante todo el tratamiento²².

Conclusión

La HPN es una enfermedad rara caracterizada por una anemia hemolítica intravascular crónica, con tendencia a presentar eventos trombóticos y cierto grado de insuficiencia medular.

La introducción de los iC en el tratamiento de la enfermedad ha cambiado su curso clínico, mejorando sustancialmente la supervivencia y la evolución natural de la HPN. Sin embargo, no todos los pacientes responden a los iC5, permaneciendo un número importante de ellos con hemólisis y anemia residual.

Las principales causas de respuesta insuficiente, además de cierto componente de insuficiencia medular, son la HIV residual y la HEV producida por el depósito de C3 en los eritrocitos.

En el momento actual se encuentran en desarrollo una serie de moléculas que bloquean el complemento en etapas más tempranas, inhibidores proximales, buscando mayor efectividad junto con la eliminación de la

HEV, y otros fármacos que pretenden lograr distintos beneficios terapéuticos, como disminuir el número de infusiones o explorar otras vías de administración.

Se dispone de varios fármacos comercializados para el tratamiento de la HPN: eculizumab, ravulizumab, pegcetacoplán, y los biosimilares de busulfán, bekemv® y epysqli®. Otros ya han sido aprobados por la EMA y están pendientes del precio de reembolso en nuestro país: crovalimab (iC5 de administración subcutánea), danicopán (inhibidor del factor D, asociado a iC5) e iptacopán (inhibidor del factor B).

Financiamiento

El trabajo no ha recibido ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en relación con este trabajo.

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 de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-8.
- Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146:278.e1-7.
- Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98(Suppl 4):S20-32.
- Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:141-8.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121:4985-96; quiz 5105.
- Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348:573-7.
- Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97:749-57.
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85:553-9.
- Villegas A, Núñez R, Gaya A, Cuevas-Ruiz MV, Bosch JM, Carral A, et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017;96:1727-33.
- Sanz AB, Sánchez-Niño MD, Ramos AM, Ortiz A. Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:281-99.
- Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurishara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*. 2012;158:409-14.
- Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2010;149:414-25.
- Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Intern Med J*. 2013;43:298-307.
- Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):30S-8S.
- Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines — a summary. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(Suppl 1):73-81.
- Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 — data analysis, reporting and case studies. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94:49-66.
- Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 — reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94:23-48.
- 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.
- Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:208-16.
- Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8:119-26.
- Dragonetti F, Chiarotti F, Iori AP, La Rocca U, Cafolla A. Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and thrombotic events. *Thromb J*. 2018;16:26.
- Muri L, Ispasanie E, Schubart A, Thorburn C, Zamurovic N, Holbro T, et al. Alternative complement pathway inhibition abrogates pneumococcal opsonophagocytosis in vaccine-naïve, but not in vaccinated individuals. *Front Immunol*. 2021;12:732146.
- McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:734-7.
- Ispasanie E, Muri L, Schubart A, Thorburn C, Zamurovic N, Holbro T, et al. Alternative complement pathway inhibition does not abrogate meningococcal killing by serum of vaccinated individuals. *Front Immunol*. 2021;12:747594.
- Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69:1-41.
- Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, Di Bona E, Iori AP, Notaro R, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: unmet clinical needs. *Blood Rev*. 2023;58:101013.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-43.
- Brodsky RA, Young NS, Antonoli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111:1840-7.
- Ficha técnica de Soliris. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07393001/FT_07393001.html
- Kulasekararaj A, Brodsky R, Kulagin A, Jang JH. Biosimilars in rare diseases: a focus on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2023;108:1232-43.
- Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One*. 2018;13:e0195909.

32. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-9.
33. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106:389-97.
34. Ficha técnica de ravulizumab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191371002/FT_1191371002.html.
35. Röth A, Ichikawa S, Ito Y, Kim JS, Nagy Z, Obara N, et al. Crovalimab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term results from the phase I/II COMPOSER trial. *Eur J Haematol*. 2023;111:300-10.
36. Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, et al. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): a multicenter, phase 3, single-arm study. *Am J Hematol*. 2023;98:1407-14.
37. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196:288-303.
38. Debureaux PE, 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 Transplant*. 2021;56:2600-2.
39. Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Hill A. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. *Am J Hematol*. 2021;96:E232-5.
40. 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.
41. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S, Risitano AM, Jang JH, Hillmen P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol*. 2020;191:476-85.
42. 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.
43. Risitano AM, Peffault de Latour R, Marano L, Frieri C. Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: achievements and pitfalls. *Semin Immunol*. 2022;59:101618.
44. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-37.
45. Peffault de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9:e648-59.
46. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021;138:1928-38.
47. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106:3188-97.
48. Risitano AM, Röth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2021;8:e344-54.
49. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390:994-1008.
50. Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: where are we going. *Am J Hematol*. 2023;98(Suppl 4):S33-43.
51. Pagliuca S, Risitano AM, De Fontbrune FS, Robin M, Iori AP, Marotta S, et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:105-7.
52. Griffin M, Kulasekararaj A, Gandhi S, Munir T, Richards S, Arnold L, et al. Concurrent treatment of aplastic anemia/paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome with immunosuppressive therapy and eculizumab: a UK experience. *Haematologica*. 2018;103:e345-7.
53. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2017;376:1540-50.
54. Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012;97:1666-73.
55. Nakamura Y, Takenaka K, Yamazaki H, Onishi Y, Ozawa Y, Ikegami K, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2021;113:122-7.
56. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015;373:1032-9.
57. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137:1304-9.
58. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:375-96.
59. Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica*. 2017;102:e76-9.
60. Shah YB, Priore SF, Li Y, Tang CN, Nicholas P, Kurre P, et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv*. 2021;5:3216-26.