



Original

Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España

Montserrat López Rubio^{a,*}, Marta Morado^b, Ana Gaya^c, Dora Alonso Rosa^d, Emilio Ojeda^e, Juan Antonio Muñoz^f, Begoña Pérez de Mendiguren^g, María Dolores Monteagudo^h, José María Duránⁱ, Rosa María Fisac^j, Damián Moreno^k y Ana María Villegas^l

^a Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^e Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^f Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^g Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Yagüe, Burgos, España

^h Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Móstoles, Madrid, España

ⁱ Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital La Línea de la Concepción, Cádiz, España

^j Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

^k Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Infanta Margarita, Córdoba, España

^l Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2010

Aceptado el 2 de septiembre de 2010

On-line el 5 de febrero de 2011

Palabras clave:

Hemoglobinuria paroxística nocturna
Eculizumab

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal adquirida caracterizada por hemólisis mediada por complemento, insuficiencia medular y enfermedad tromboembólica. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 del complemento, que bloquea la formación del componente citolítico de este.

Pacientes y método: Se estudian 25 pacientes en tratamiento con eculizumab en España. El análisis estadístico se realiza con el software SPSS v15.0.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 14 meses (extremos 3–46), el eculizumab ha conseguido independencia transfusional en 58% de los pacientes y disminución del 60% de los requerimientos transfusionales en el resto de los pacientes, desaparición de la astenia en 96% de los casos y de los síntomas de distonía de músculo liso en la totalidad. Sólo un paciente ha presentado infección grave relacionada con el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con eculizumab es eficaz en el control de la hemólisis, con gran mejoría clínica. El fármaco es seguro y bien tolerado, sin efectos secundarios significativos, salvo el riesgo de infección meningocócica. En pacientes con respuesta subóptima a eculizumab es preciso valorar el grado de insuficiencia medular y la posibilidad de hemólisis extravascular.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria therapy with eculizumab: Spanish experience

ABSTRACT

Background and objectives: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal disease characterized by complement-mediated hemolysis, bone marrow failure and thrombosis. Eculizumab is a humanized monoclonal antibody that blocks the cytolytic component of the complement system by binding to complement C5.

Material and Methods: We report the results of eculizumab treatment in 25 PNH patients from different centers in Spain. Statistical analysis was performed with a SPSS v15.0 software.

Keywords:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Eculizumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montserratlr@terra.es (M. López Rubio).

Results: Fifty-eight per cent of the patients achieved transfusional independence after a median of 14 months. Transfusion requirements were reduced in 60% of the remaining cases. Fatigue resolved in 96% of the patients and smooth muscle dystony-related symptoms in all cases. A single case of treatment-related infection was observed.

Conclusions: Eculizumab controls effectively hemolysis and greatly improves clinical symptoms. The drug is safe and well tolerated, without significant adverse effects except meningococcal infection. Patients with suboptimal response to treatment must be assessed for bone marrow insufficiency and extravascular haemolysis.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es debida a la expansión clonal de una o varias células madre hematopoyéticas que adquieren una mutación del gen *PIG-A*, condicionando la carencia de proteínas de membrana ancladas a través del glicosil fosfatidil inositol (GPI). Dos de esas proteínas son reguladoras del complemento: CD55 inhibe la C3 convertasa y CD59 bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). La ausencia de estas proteínas provoca hemólisis extravascular e intravascular, siendo esta última la principal responsable de las manifestaciones clínicas. La hemoglobina liberada disminuye el óxido nítrico, produciendo espasmos esofágicos, disfunción eréctil, insuficiencia renal y trombosis.

La historia natural es variable, pero con una alta morbimortalidad, siendo la trombosis la principal causa de muerte. Las complicaciones debidas a fallo medular, insuficiencia renal e hipertensión pulmonar contribuyen a la mortalidad.

Se reconocen tres formas clínicas de HPN: la clásica, la asociada a otra patología medular y la subclínica, en función de la presencia de hemólisis, existencia o no de enfermedad asociada y el tamaño del clon HPN.

El tratamiento se ha basado en la transfusión de hematíes, la administración de andrógenos o corticoides y de anticoagulantes. El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. El gran avance en el tratamiento de esta enfermedad se debe al eculizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la fracción C5 del complemento, que impide la formación del CAM. En 2007 la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron el uso del eculizumab (Soliris®) para el tratamiento de la HPN, basados en la eficacia demostrada en dos ensayos clínicos fase III^{1,2}. En este trabajo se recoge parte de la experiencia con el fármaco en pacientes con HPN en España.

Pacientes y método

Se remitió un cuestionario a los facultativos responsables de pacientes con HPN en tratamiento con eculizumab. Se recogieron los datos de 25 pacientes: 10 de la Comunidad de Madrid, 5 de Cataluña, 7 de Andalucía y 3 de Castilla y León. Se analizaron los datos demográficos, diagnósticos, evolución clínica, parámetros de eficacia y complicaciones del tratamiento. En esta serie se incluyen 7 pacientes provenientes de los estudios clínicos que dieron lugar a la aprobación del medicamento. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v15.0

Resultados

La serie incluye 25 pacientes. Los datos demográficos y características basales se recogen en la tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico es de 34 años (extremos 7-69). Un paciente diagnosticado de HPN clásica a los 7 años se mantuvo con régimen

transfusional hasta los 19 años, en que comenzó tratamiento con eculizumab.

La mediana de edad al inicio del tratamiento es de 53 años. Un paciente inició tratamiento a los 83 años, logrando independencia transfusional, sin complicaciones.

Los valores medianos de hemoglobina (Hb) al diagnóstico fueron 85 g/L, los de leucocitos $3,39 \times 10^9/L$ y los de plaquetas $143 \times 10^9/L$. La mediana de lactodeshidrogenasa sérica (LDH) fue de 3.107 UI/L y la del número de concentrados de hematíes (CH) transfundidos en los 6 meses previos al inicio del tratamiento fue de 6 (extremos 0 a 29). Se estudió el clon HPN mediante citometría de flujo en todos los pacientes. La mediana en hematíes fue del 47% y en granulocitos del 90%.

Veinte casos cumplían criterios de HPN clásica, sin embargo 12 de ellos tenían cifras de leucocitos entre $1,7$ y $4 \times 10^9/L$ y las plaquetas fueron menores de $140 \times 10^9/L$ en 12 pacientes. Ocho pacientes presentaban cifras de plaquetas entre 40 y $100 \times 10^9/L$; la mitad de estos presentaron trombosis. De los 17 pacientes con plaquetas $> 100 \times 10^9/L$, dos presentaron trombosis venosas y dos pacientes trombosis arteriales (accidentes isquémicos transitorios [AIT]).

Cuatro pacientes estaban diagnosticados de aplasia medular (AM) previa al diagnóstico de HPN. La paciente restante, con respuesta subóptima a eculizumab, desarrolló AM que respondió a tratamiento con ciclosporina (CSA).

Siete pacientes presentaron trombosis previa al tratamiento con eculizumab: dos en territorio arterial y cinco en territorio venoso. Un paciente inició tratamiento con acenocumarol y eculizumab tras episodio tromboembólico (ETE) grave con afectación renal. Tras 12 meses de tratamiento no ha presentado nuevas trombosis y ha mejorado la función renal (descenso de creatinina de 2,9 a 1,5 mg/dl). Un paciente presentó trombosis del

Tabla 1

Datos basales de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Sexo (M/V)	16/9
Edad (años) al diagnóstico ^a	34 (7-69)
Edad (años) al inicio de tratamiento ^a	53 (19-83)
Tipo de HPN	
HPN/aplasia	5
HPN clásica	20
% Clon HPN en hematíes ^a	47 (9-94)
% -Clon HPN en granulocitos ^a	90 (50-98)
Hemoglobina (g/L)^a	
Leucocitos ($\times 10^9/L$) ^a	3,39 (1,7-7,5)
Plaquetas ($\times 10^9/L$) ^a	143 (39-267)
LDH (UI/L) ^a	3.107 (573-9.336)
Historia de trombosis	
Arteriales	2
Venosas	6
Insuficiencia renal	6
Afectación hepática	6

^a Valores expresados como mediana (extremos). HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactodeshidrogenasa; M: mujeres; V: varones.

seno longitudinal y mesentérica previa al tratamiento, sin recurrencia posterior. Tres debutaron con síndrome de Budd-Chiari, iniciando posteriormente tratamiento con acenocumarol y eculizumab, que mantienen hasta la actualidad. Un paciente desarrolló trombosis de la porta en el postoperatorio de una colecistectomía complicada, estando en tratamiento con eculizumab, pero sin anticoagulación. Dos pacientes estaban en tratamiento anticoagulante por AIT, en uno de ellos asociado a fibrilación auricular (FA).

En nuestro estudio se detectó astenia en 24 pacientes (96%) y síntomas de distonía de músculo liso en 9 pacientes (37%). La distonía se manifestaba por disfagia y en un caso por disfunción eréctil. Los síntomas mejoraron en todos los casos con el tratamiento.

Se valoró la función renal con valores de creatinina séricos. Se observó insuficiencia renal previa al inicio del tratamiento en 6 pacientes. En uno de ellos fue atribuida a tratamiento con CSA por AM previa, en dos casos relacionada con trombosis venosa y otro con trombosis arterial. En los dos restantes la insuficiencia renal sólo era atribuible a hemólisis crónica. Cuatro pacientes mejoraron los valores de creatinina tras el tratamiento con eculizumab.

Seis pacientes presentaron afectación hepática. Tres en relación con síndrome de Budd-Chiari, dos presentaban hepatopatía por virus de hepatitis C y el paciente restante de causa desconocida. Un paciente inició eculizumab 5 años después del diagnóstico de Budd-Chiari, normalizando las enzimas hepáticas y el flujo hepático estimado mediante eco-Doppler hepático tras el tratamiento. En el resto de casos no se han modificado las pruebas de función hepática con el tratamiento.

Aunque ningún paciente presentaba signos clínicos de hipertensión pulmonar, no se realizaron estudios para detectarla de manera precoz sistemáticamente.

El tratamiento con eculizumab se realizó a dosis estándar según ficha técnica. Sólo un paciente presentó hemólisis irruptiva, reduciendo el intervalo entre las dosis (cada 12 días) y cambiando la pauta posteriormente a 1.200 mg cada dos semanas para adecuarlo a la logística hospitalaria. Con ninguna de las pautas ha vuelto a presentar hemólisis.

Está descrita cefalea y síntomas pseudogripales tras la infusión del eculizumab, pero en nuestra serie no se han comunicado casos con síntomas significativos. Sólo un paciente refiere sistemáticamente mialgia gemelar tras la infusión, de 2-3 horas de duración y de resolución espontánea. Un paciente presentó reacción perfusional leve, relacionada con baja temperatura de la solución intravenosa, que se resolvió espontáneamente.

Los datos evolutivos tras el tratamiento se muestran en la [tabla 2](#). Se observa un aumento mediano de los valores de Hb de 24 g/L con una clara disminución de las necesidades transfusionales, logrando independencia transfusional en 14 (58%) de los pacientes, y reduciéndose en un 60% en el resto. Los valores de LDH disminuyeron, con unas cifras medianas de 416 UI/L estables. Las respuestas se observaron con las primeras dosis del tratamiento.

Tabla 2
Evolución de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna durante el tratamiento con eculizumab.

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Hemoglobina (g/L) ^a	85 (65-105)	109 (73-159)
LDH (UI/L) ^a	3.107 (573-9.336)	444 (206-1.002)
Nº concentrados de hematíes ^a	6 (0-29)	0 (0-15)
Síntomas distonía de músculo liso	37%	0%
Reacciones infusionales		1
Infecciones		3
Suspensión del tratamiento		5

^a Valores expresados como mediana (extremos). HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactodeshidrogenasa.

Con una mediana de seguimiento de 14 meses de tratamiento (extremos 3-46), sólo se ha constatado infección grave relacionada con el tratamiento en un paciente, que presentó sepsis meningocócica por serotipo no cubierto por la vacuna, reiniciándolo posteriormente sin complicaciones. El episodio ocurrió durante la administración del eculizumab dentro de ensayo clínico y no constituye evento de nueva aparición desde su comercialización. Un paciente con hiperplasia benigna de próstata presentó sepsis *E. coli* y otro paciente colecistitis en relación con coledocistitis.

Cinco pacientes suspendieron el tratamiento con eculizumab. Una paciente voluntariamente por gestación, con discreto aumento de hemólisis, pero sin requerimientos transfusionales. Una segunda paciente, con aplasia previa y sin independencia transfusional con eculizumab, siguió requiriendo transfusiones, sin crisis hemolítica severa. La tercera paciente había disminuido las transfusiones de 16 a 9 CH durante el tratamiento. Presentaba insuficiencia renal crónica y artritis reumatoide y se suspendió por respuesta subóptima y sospecha de anemia multifactorial. Al mes de la interrupción del tratamiento presentó una crisis hemolítica severa que obligó a reintroducirlo, con una excelente respuesta (Hb de 5,2 a 10,9 g/dL). Dos pacientes, que suspendieron el tratamiento al finalizar el ensayo clínico, presentaron crisis hemolíticas severas que obligaron al retratamiento.

Discusión

La HPN es una enfermedad clonal adquirida que se manifiesta por anemia hemolítica intravascular, insuficiencia medular y trombosis. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de su fisiopatología y manejo, pero son escasos los conocimientos respecto a su historia natural.

Hillmen et al³ en 1995 y de Latour et al⁴ en 2008 publican los resultados de series de pacientes con HPN que incluyen 80 y 460 pacientes, respectivamente. La mediana de edad al diagnóstico es de 35-40 años, con una mediana de supervivencia de 10 y de 22 años en las respectivas series. En la serie de Hillmen et al, de los 35 pacientes que vivieron más de 10 años, 12 experimentaron una remisión espontánea. Kelly et al⁵ realizan un seguimiento del clon HPN en granulocitos en pacientes en tratamiento con eculizumab: en 18% observan una reducción del clon mayor de 10%, pudiendo suspender el tratamiento en dos pacientes.

La edad mediana al diagnóstico en nuestra serie es de 34 años, con un caso diagnosticado en edad pediátrica. El estudio no es válido para evaluar la historia natural de la enfermedad, al incluir sólo pacientes vivos que reciben tratamiento con eculizumab y por el corto seguimiento.

La patogenia de la anemia es compleja. El mecanismo principal es la hemólisis mediada por complemento, pero el grado de hemólisis depende del tamaño del clon HPN y de su fenotipo. En la mayoría de los pacientes existe un componente de insuficiencia medular y muchos pacientes presentan ferropenia debida a hemoglobinuria.

Todos nuestros pacientes presentaban anemia, con una mediana de Hb al diagnóstico de 85 g/L y LDH de 3.107 UI/L, indicando un importante componente hemolítico. De los 20 pacientes diagnosticados de HPN clásica, 12 presentaban leucocitos menores de $4 \times 10^9/L$ y 8 cifras de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$, reflejando insuficiencia medular asociada en casi la mitad de los casos.

El diagnóstico de la HPN se basa en la demostración de ausencia de proteínas ancladas a través del GPI mediante citometría de flujo. La técnica presenta dificultades, debido a la rareza de la enfermedad y la ausencia de controles estandarizados. Por otra parte, la posibilidad de estudiar distintas proteínas y distintos tipos celulares hace que no todos los citometristas utilicen los mismos anticuerpos, ni la misma sensibilidad⁶. Recientemente se han

publicado en nuestro país unas guías de diagnóstico citométrico para intentar homogeneizar los criterios diagnósticos y los límites de detección del clon HPN⁷.

Estudiamos el clon HPN en hematíes de 20 pacientes y en granulocitos de 23 pacientes, encontrando células HPN de 47% (extremos 9-94) y de 90% (extremos 50-98), respectivamente. Los pacientes incluidos en nuestra serie tienen HPN clásica o asociada a aplasia medular, lo que explica el alto porcentaje de clon HPN encontrado. El grado de hemólisis y las transfusiones recientes explican la variabilidad de los porcentajes del clon en hematíes, con menor dispersión en granulocitos. La determinación del clon en granulocitos es importante por su relación con el riesgo trombótico⁸, aunque algunos autores encuentran una alta incidencia de trombosis en pacientes con pequeños clones⁹.

La AM y la HPN son patologías de la célula madre hematopoyética estrechamente relacionadas. Se detectan células HPN entre el 20 y 60% de pacientes con AM^{10,11}, que no suele superar el 10% de los granulocitos. Después de tratamiento inmunosupresor para AM, el 10-50% de los pacientes desarrollan trastornos clonales, siendo la HPN el más frecuente¹²⁻¹⁴.

En nuestra serie 4 pacientes estaban diagnosticados de AM y habían recibido tratamiento inmunosupresor, desarrollando posteriormente HPN con hemólisis franca. Un paciente debutó con HPN claramente hemolítica, pero con citopenia y respuesta subóptima a eculizumab, desarrollando posteriormente claros criterios de AM que mejoraron con tratamiento inmunosupresor.

El 40% de los pacientes con HPN sufren trombosis, que causa la muerte en la mitad de los casos. El diagnóstico de éstas es difícil por lo inespecífico de los síntomas. Algunos estudios refieren un 40% de ETE clínica y un 60% subclínica en pacientes con HPN. Se debe realizar tratamiento precoz con anticoagulantes y/o antifibrinolíticos. El tratamiento con eculizumab es eficaz en la disminución del riesgo trombótico al reducir la hemólisis y el consumo de óxido nítrico, reduciendo en un 85% la incidencia de trombosis^{15,16}. Aunque el beneficio antitrombótico parece producirse sólo en pacientes con necesidades transfusionales, Mus et al⁸ refieren una incidencia de trombosis del 28% en pacientes con hemólisis sin necesidades transfusionales y sugieren un posible beneficio del tratamiento con eculizumab en la prevención de trombosis en estos pacientes.

La incidencia de trombosis en nuestra serie es del 32%, similar a la publicada. Siete pacientes presentaron trombosis previa al tratamiento. Las trombosis venosas fueron graves y en localizaciones poco habituales, típicas de la HPN. El tratamiento con eculizumab y acenocumarol ha sido eficaz en nuestros pacientes en la profilaxis secundaria de trombosis. La instauración precoz en uno de nuestros pacientes con trombosis renal permitió mejorar de manera significativa la función renal. El paciente diagnosticado de Budd-Chiari cinco años antes del inicio del tratamiento con eculizumab normalizó los valores de aspartato aminotransferasa (GOT) tras éste, lo que sugiere una estrecha relación con el control de la hemólisis.

Un paciente presentó trombosis portal mientras recibía tratamiento con eculizumab, coincidiendo con colecistectomía por colecistitis. Aunque se ha demostrado una disminución de la incidencia de trombosis con eculizumab, es posible que en situaciones de especial riesgo trombótico (gestación, período posparto, perioperatorio e inmovilización prolongada) no sea suficiente y deba asociarse tratamiento anticoagulante. Por otra parte, no existen suficientes datos que permitan aconsejar la suspensión del tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis que inicien tratamiento con eculizumab. Todos nuestros pacientes mantienen el tratamiento anticoagulante.

La presencia de trombocitopenia está descrita en 25% de los pacientes con HPN. En su patogenia está implicado un componente

de insuficiencia medular, además del consumo provocado por la activación del complemento. Socie et al¹⁷ observaron que los pacientes con trombocitopenia tienen mayor incidencia de ETE que aquellos con cifras de plaquetas normales (45 frente a 27%). En nuestra serie obtenemos resultados similares. Un 50% de los pacientes con plaquetas < 100 x 10⁹/L presentaron trombosis, mientras que sólo el 23% de los pacientes con plaquetas > 100 x 10⁹/L presentaron ETE.

Existe controversia acerca de la anticoagulación como profilaxis primaria en pacientes con HPN, especialmente en pacientes con trombocitopenia. Eculizumab disminuye el riesgo de trombosis sin aumentar el riesgo hemorrágico de la anticoagulación oral, por lo que se podría valorar su indicación en estos pacientes.

El tratamiento con eculizumab mejoró la astenia en el 87% de los casos y los síntomas de distonía de músculo liso en la totalidad de los pacientes. Dado el componente de subjetividad de la astenia y lo inespecífico de los síntomas de distonía, es necesario realizar a los pacientes cuestionarios específicos de calidad de vida, no aplicados en nuestro estudio, por lo que puede estar infraestimada la incidencia real.

La insuficiencia renal es una alteración frecuente en la HPN que puede deberse a trombosis renal, hemosiderosis renal secundaria a hemólisis crónica y necrosis glomerular aguda secundaria a infecciones^{18,19}. En el estudio AEGIS²⁰, realizado en pacientes con HPN en tratamiento con eculizumab, se valora la función renal mediante filtrado glomerular, encontrando una prevalencia de insuficiencia renal crónica en el 65% de los pacientes. Durante el seguimiento, el 33% de los pacientes mejoraron y ninguno empeoró.

Encontramos insuficiencia renal en 6 (24%) de nuestros pacientes, mejorando en cuatro de ellos tras el tratamiento con eculizumab. En nuestros casos la mejoría es atribuible a la disminución de la hemólisis y la resolución de la enfermedad trombótica. Es posible que la incidencia de insuficiencia renal esté infravalorada en nuestra serie, ya que no hemos recogido datos de filtrado glomerular, sino valores de creatinina sérica.

El único tratamiento curativo para los pacientes con HPN es el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dada la alta mortalidad, la disponibilidad del eculizumab y la existencia de remisiones espontáneas, actualmente sólo está indicado en pacientes jóvenes con citopenias severas y en hemólisis o trombosis no controladas con eculizumab. Ninguno de nuestros pacientes ha sido sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los corticoides disminuyen la hemólisis y aumentan los valores de Hb, pero su eficacia es limitada, estando desaconsejados de manera prolongada. Dos pacientes recibían esteroides de manera crónica para el control de la hemólisis. El tratamiento con eculizumab permitió la suspensión de los mismos, consiguiendo independencia transfusional en uno de los pacientes y disminución de un 80% de transfusiones en el otro.

El eculizumab es el tratamiento de elección de pacientes con HPN clásica porque reduce la hemólisis, disminuye los requerimientos transfusionales y mejora la calidad de vida de los pacientes^{1,21-24}. Dado el coste del tratamiento, el potencial riesgo infeccioso y la variabilidad clínica de la enfermedad, debe considerarse su indicación de manera individualizada. Los pacientes que más pueden beneficiarse son aquellos con grandes clones y manifestaciones clínicas derivadas de hemólisis intravascular, incluyendo anemia, trombosis, astenia o síntomas derivados del consumo de óxido nítrico que limiten la calidad de vida. Los pacientes con clones pequeños y manifestaciones clínicas derivadas de insuficiencia medular son susceptibles de tratamiento inmunosupresor o trasplante de progenitores hematopoyéticos^{25,26}.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaban hemólisis franca, que mejoró notablemente tras el tratamiento, logrando independencia transfusional el 58% de ellos y reduciendo las necesidades transfusionales en un 60% en los restantes.

El tratamiento con eculizumab bloquea la hemólisis intravascular, pero en la mayoría de los pacientes persiste anemia debida a hemólisis extravascular mediada por C3, como ha sido demostrado por Risitano et al²⁷. A pesar de la excelente respuesta de nuestros pacientes, la mitad de ellos seguían teniendo cifras altas de LDH, lo cual sugiere un cierto grado de hemólisis extravascular. En 13 pacientes se realizó test de Coombs durante el tratamiento, siendo positivo en 5 de ellos.

La respuesta al tratamiento depende en gran medida del componente de insuficiencia medular. En casos con respuesta parcial y componente de AM se puede plantear el tratamiento con eritropoyetina²⁸ o tratamiento inmunosupresor²⁹. Ninguno de nuestros pacientes ha recibido tratamiento con eculizumab e inmunosupresores simultáneamente. Un caso con respuesta subóptima y citopenias severas recibió tratamiento inmunosupresor con mejoría de las mismas, reiniciando posteriormente eculizumab por persistencia de hemólisis severa.

La dosis de eculizumab es de 600 mg iv/semana durante 4 semanas y 900 mg/2 semanas después. Todos los pacientes recibieron dosis estándar excepto un paciente que presentó hemólisis irruptiva. Típicamente ocurre 1 o 2 días antes de la dosis de eculizumab; está descrita en menos del 2% de pacientes y se evidencia por aumento de la cifra de LDH. Puede ocurrir transitoriamente en situaciones de activación del complemento como infecciones o traumatismos. Si ocurre de manera regular se resuelve disminuyendo el intervalo entre las dosis a 12 días o aumentado la dosis a 1.200 mg/14 días.

El eculizumab protege a los hematíes de la lisis mediada por el complemento, por lo que aumentan los hematíes HPN durante el tratamiento, y podría producirse una hemólisis brusca al suspenderlo. Cinco pacientes suspendieron el tratamiento con eculizumab. Tres presentaron hemólisis severa que obligó a reintroducir el tratamiento. En los dos casos restantes no hubo una hemólisis significativa. El distinto comportamiento de los pacientes está en relación con el peso de los distintos factores etiopatogénicos de la anemia, por lo que es importante valorarlos tanto a la hora de indicar el tratamiento como al retirarlo.

El eculizumab es bien tolerado y tiene escasos efectos secundarios. La cefalea es el más frecuente y desaparece tras las primeras dosis. La inhibición de la fase terminal del sistema del complemento aumenta el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas, especialmente del género *Neisseria*, siendo obligatoria la vacunación frente al meningococo dos semanas antes de iniciar el tratamiento. Todos nuestros pacientes recibieron vacunación frente al meningococo, con administración de dosis de recuerdo periódicamente.

Sólo un paciente presentó sepsis meningocócica por serotipo no cubierto por la vacuna. El episodio ocurrió durante la administración del fármaco dentro del ensayo clínico. El resto de las infecciones descritas no son atribuibles al tratamiento.

La HPN es una enfermedad grave de escasa incidencia. El avance en el conocimiento de la patogenia y complicaciones de esta enfermedad nos está permitiendo mejorar la monitorización de los pacientes para prevenir la aparición de complicaciones. La disponibilidad actualmente de un tratamiento efectivo y la posibilidad de incluir a los pacientes en el registro internacional de HPN nos permitirá seguir avanzando en su conocimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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, Antonioli 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.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-8.
- De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112:3099-106.
- Kelly R, Richards S, Arnold L, Valters G, Cullen M, Hill A, et al. A spontaneous reduction of clone size in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated with eculizumab for greater than 12 months. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009. Abstract 1992.
- Hernández Campo P, Almeida J, Orfao A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:617-30.
- Morado M, Subirá D, López Rubio M. Hemoglobinuria paroxística nocturna: nuevos tratamientos y recomendaciones generales para su diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:369-74.
- Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004;126:133-8.
- Muus P, Risitano AM, Castro-Malaspina HR, Jones M, Fuller S, Socie G. Clinical impact of unregulated terminal complement activity in never-transfused patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009. Abstract 4029.
- Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor deficient hematopoiesis in untreated aplastic anemia. *Br J Haematol*. 2001;115:476-82.
- Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, et al. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol*. 2001;66:200-5.
- Tichelli A, Gratwohl A, Würsch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1998;69:413-8.
- De Planque MM, Bacigalupo A, Würsch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 1989;73:121-6.
- Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N Engl J Med*. 1993;329:1152-7.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect on the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110:4123-8.
- Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology American Society Hematology Educational Program*. 2008;116-23.
- Socie G, Muus P, Schrezenmeier H, Maciejewsky J, Weitz I, Hill A, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab improves complement-mediated platelet consumption and thrombocytopenia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009. Abstract 4030.
- Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:E17.
- Jose MD, Lynn KL. Acute renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol*. 2001;56:172-4.
- Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, et al. Chronic renal insufficiency in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Improvement with eculizumab treatment in the long-term follow-up of the AEGIS Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009. Abstract 1980.
- Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:2559-65.
- Brodsky RA, Muus P, Dührsen U, Hill A, Bessler M, Coutre S, et al. Effect of the terminal complement inhibitor eculizumab on patient reported outcomes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): phase III Triumph study results. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108:3770.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli 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.
- Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009;373:759-67.
- Parker C. Ask the hematologist. How do I diagnose and treat PNH? *The Hematologist*. 2008;5:4-5.
- Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2009;113:6522-7.
- Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Séneca 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.
28. Hill AI, Richards SJ, Rother RP, Hillmen P. Erythropoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2007;92:e31–33.
29. Schrezenmeier H, Schubert J, Luzzatto L, Muus P, Socie G, Risitano AM, et al. Effects of eculizumab therapy in patients with paroxysmal hemoglobinuria (PNH) receiving concurrent immunosuppressive therapy for bone marrow insufficiency. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009. Abstract 3012.