

Actualización en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Miguel López¹, Macarena Roa^{2,3}, Cristián Bravo⁴, Christine Rojas⁵, Marcelo A. Navarrete^{6,*}.

Current Perspectives on Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

RESUMEN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna de la célula madre hematopoyética caracterizada por hemólisis intravascular y extravascular, trombosis, y complicaciones sistémicas potencialmente letales. Sin tratamiento, la supervivencia a 5 años es de aproximadamente 50%. Los avances en terapias anti-complemento han mejorado significativamente la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. **Objetivo:** Revisar la fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y los tratamientos actuales y emergentes para la HPN, destacando los beneficios de los fármacos anti-complemento. **Métodos:** Se realizó una revisión de alcance de la literatura sobre la fisiopatología y tratamientos HPN, EN NCBI/PUB-MED publicados entre marzo de 2010 y mayo de 2024. Se incluyeron 42 artículos de los que 29 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados en profundidad. **Resultados:** La citometría de flujo es el método diagnóstico de elección para identificar clones HPN. Pacientes con HPN clásica tratados con inhibidores de C5 (eculizumab y ravulizumab) presentan una supervivencia global superior al 95% a 5 años, con disminución significativa de la hemólisis, los episodios trombóticos y la dependencia transfusional, sin embargo, en los casos que persiste hemólisis extravascular la morbimortalidad continúa siendo un problema. Nuevos inhibidores de la vía proximal del complemento, como iptacopán, han demostrado mayor eficacia en el control de la hemólisis extravascular y mejoría en los niveles de hemoglobina. **Conclusiones:** La introducción de terapias anti-

¹Instituto Nacional del Cáncer, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

²Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

³Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁴Hospital Las Higueras de Talcahuano. Talcahuano, Chile.

⁵Hospital Gustavo Frick de Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.

⁶Escuela de Medicina, Universidad de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

*Correspondencia: Marcelo A. Navarrete / marcelo.navarrete@umag.cl
Universidad de Magallanes
Av. Bulnes 01855, Punta Arenas, Chile.

Fuente de apoyo financiero: Agencia Nacional de Investigación (ANID), Chile. Grants Anillo ATE220016, Fondecyt 1230298 y AFB240001.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 23 de diciembre de 2024.
Aceptado: 18 de julio de 2025.

complemento ha transformado la HPN clásica de una enfermedad mortal a una condición crónica controlable. Es esencial optimizar el acceso a estos tratamientos y garantizar la profilaxis adecuada contra infecciones capsuladas. Los nuevos fármacos amplían las opciones terapéuticas, mejorando aún más los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Agentes Inactivadores del Complemento; Eculizumab; Hemoglobinuria nocturna paroxística.

ABSTRACT

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a non-malignant clonal hematopoietic stem cell disorder characterized by intravascular and extravascular hemolysis, thrombosis, and potentially life-threatening systemic complications. Without treatment, the 5-year survival rate is approximately 50%. Advances in complement-inhibiting therapies have significantly improved the quality of life and survival of these patients. **Aim:** To review the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and current and emerging treatments for PNH, highlighting the benefits of complement-inhibiting drugs. **Methods:** A literature review of the literature on the pathophysiology and treatments of PNH was conducted, covering studies from March 2010 to May 2024. The review included 42 articles from PUBMED/NCBI, of which 29 met the inclusion criteria and were selected for an in-depth analysis of pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options. **Results:** Flow cytometry is the diagnostic method of choice for identifying PNH clones. Patients with classical PNH treated with C5 inhibitors (eculizumab and ravulizumab) exhibit an overall survival rate exceeding 95% at 5 years, with significant reductions in hemolysis, thrombotic episodes, and transfusion dependency. However, persistent extravascular hemolysis remains a challenge affecting morbidity and mortality. New proximal complement pathway inhibitors, such as iptacopan, have demonstrated greater efficacy in controlling extravascular hemolysis and improving hemoglobin levels. **Conclusions:** The introduction of complement-inhibiting therapies has transformed classical PNH from a fatal disease into a manageable chronic condition. It is essential to optimize access to these treatments and ensure adequate prophylaxis against encapsulated infections. New drugs expand therapeutic options, further improving clinical outcomes and patients' quality of life. **Keywords:** Complement Inactivating Agents; Eculizumab; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna de la célula madre hematopoyética caracterizada por hemólisis intravascular y extravascular, trombosis, y complicaciones sistémicas potencialmente letales. Los fármacos anti-complemento son la principal terapéutica en la actualidad y tienen una alta eficacia en el control de la hemólisis. De hecho, los pacientes con hemólisis que no reciben terapias anti-complemento tienen sobrevividas globales de 50% a 5 años, siendo las principales causas de muerte la trombosis y la falla renal. Por otra parte, quienes reciben este tratamiento tienen sobrevividas globales a 5 años cercanas al 100%. Se realiza una revisión de la fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y terapéutica de esta enfermedad.

Métodos

Se realizó una revisión de alcance para identificar la evidencia disponible sobre la fisiopatología, el diagnóstico y las opciones terapéuticas de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos NCBI (PubMed), abarcando publicaciones desde marzo de 2010 hasta mayo de 2024. Los términos de búsqueda incluyeron: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", "PNH", "pathophysiology", "diagnosis", "treatment", "therapy" y combinaciones de estos utilizando operadores booleanos (AND, OR).

Se incluyeron estudios originales, revisiones, metaanálisis y guías clínicas publicados en inglés. Se excluyeron artículos de casos clínicos aislados, editoriales y cartas al editor.

Se incluyeron estudios que cumplieran con los criterios: publicaciones entre marzo de 2010 y mayo de 2024; estudios con foco en la fisiopatología, diagnóstico o tratamiento de la HPN; artículos con acceso al texto completo en la suscripción institucional.

Se identificaron un total de 42 artículos, de los cuales 29 cumplieron con los criterios. El proceso de selección se realizó 1) revisión del título y resumen para evaluar la relevancia según los criterios de inclusión y 2) lectura completa de los artículos preseleccionados para confirmar su elegibilidad.

Descripción de los mecanismos fisiopatológicos de la HPN, estrategias diagnósticas utilizadas, opciones terapéuticas, incluyendo tratamientos convencionales y terapias emergentes.

Los hallazgos fueron organizados y sintetizados cualitativamente para su presentación narrativa.

Resultados

Epidemiología y fisiopatología

La HPN es una enfermedad rara con incidencia de 1 x 1.000.000 habitantes al año. Por inferencia, en Chile, estiman unos 20 casos nuevos por año¹.

HPN es una enfermedad clonal adquirida de la célula madre hematopoyética (CMH). Esta CMH adquiere mutaciones somáticas en el gen PIGA lo que conlleva que toda la progenie (o clon HPN) de esa célula madre hematopoyética tengan la incapacidad de anclar proteínas de superficie anti-complemento. Esas células son susceptibles a la activación de las proteínas del complemento en su superficie, y por consiguiente son más sensibles a ser lisadas por el complejo de ataque a la membrana². De manera didáctica se ha dividido la activación del sistema del complemento en 2, la vía proximal y la vía terminal. La vía proximal del complemento tiene por objetivo la opsonización de las células por la proteína C3b y la vía terminal tiene por objetivo generar el complejo de ataque de membrana. La opsonización por C3b conlleva a una lisis celular extravascular por el sistema retículo endotelial y el complejo de ataque de membrana tiene por objetivo el generar poros en la superficie celular lo cual lleva a la lisis celular intravascular^{3,4}.

En resumen, en HPN existe un clon con mutaciones adquirida en el gen PIGA lo cual conlleva a la generación de células sanguíneas sin proteínas anti-complemento en su superficie lo cual las hace muy sensible a la lisis celular tanto intra como extravascular.

La hemólisis constante en paciente con HPN induce una serie de problemas generados directa e indirectamente por la liberación masiva de desechos intracelulares al plasma sanguíneo. Dentro de los problemas directos, destaca la anemia hemolítica severa que lleva a dependencia transfusional. Dentro de los problemas indirectos, podemos

nombrar los espasmos de musculatura lisa por el consumo de óxido nítrico por la hemoglobina sérica libre y que resulta en hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, espasmos esofágicos y disfunción eréctil. Además, la hemoglobina libre sérica y la vasoconstricción de la vasculatura renal ocasionan falla renal aguda y crónica. Las complicaciones con mayor contribución a la morbimortalidad son las trombosis tanto venosas como arteriales. Estos son más frecuentes en casos de hemólisis no controlada, siendo la principal causa de muerte en pacientes con HPN los episodios trombóticos catastróficos^{5,6}.

En un paciente con HPN conviven CMH sanas y CMH con mutación del gen PIGA. Es así como tendremos en un mismo paciente células sanguíneas normales y células sanguíneas con ausencia de proteínas anti-complemento. Al porcentaje de células sanguíneas con ausencia de proteínas anti-complemento respecto del total se le denomina tamaño clonal. A saber, que, a mayor tamaño clonal, mayor nivel de hemólisis y mayor probabilidad de presentar trombosis y otras complicaciones.

Cabe agregar que las CMH portadoras de mutación del gen PIGA están protegidas frente a algunas injurias que dañan el pool del CMH de un paciente, esto explica por qué en paciente con aplasia medular, alrededor del 45% presentan clones de HPN, en pacientes con síndromes mielodisplásicos cerca del 10% presenta clones de HPN y en pacientes con citopenias sin causa precisada alrededor del 22% tienen clones de HPN⁷.

Existen factores precipitantes que pueden desencadenar episodios de crisis hemolíticas masivas. Los factores más relevantes para desencadenar crisis hemolíticas masivas son las infecciones, las cirugías y el embarazo⁸.

Cuadro clínico

La HPN suele presentarse como una anemia hemolítica no inmune, con Test de Coombs Directo negativo. Dentro de los síntomas destacan: fatigabilidad en el 80% de los pacientes; la hemoglobinuria, en la primera orina de la mañana está presente en el 62%, la disnea de esfuerzo, la disfunción eréctil, el dolor abdominal y los espasmos

esofágicos se presentan en alrededor del 40% de los pacientes, la trombosis varía según el nivel de hemólisis, pero se presenta hasta en un 40% de los pacientes que tienen niveles de LDH sobre 1,5 veces el nivel superior normal^{15,9}. Las trombosis se presentan con frecuencia en localizaciones atípicas. Dentro de las más importantes destacan la trombosis de las venas hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), la trombosis de la vena porta y la trombosis mesentérica. También, pueden aparecer trombosis arteriales donde destacan la trombosis cerebral y el infarto agudo al miocardio. Existe una asociación directa entre el tamaño del clon HPN y la probabilidad de trombosis, estas trombosis generalmente se presentan cuando los pacientes desarrollan crisis hemolíticas severas dado la activación masiva de células endoteliales hacia un fenotipo protrombótico con liberación de factor tisular y la activación plaquetaria masiva con liberación de micropartículas procoagulantes^{10,11,12}.

Diagnóstico

Históricamente se utilizaron test funcionales como HAM y Sucrosa que hoy se consideran obsoletos. Actualmente, la citometría de flujo en sangre periférica es el Gold Standard para el diagnóstico de HPN. Los consensos ponen el racional en buscar células sanguíneas con ausencia parcial o total de proteínas anti-complemento derivadas del gen PIGA. En los eritrocitos se busca ausencia de CD55 y CD59, en leucocitos se busca la ausencia de CD14, CD15, CD16, CD24, CD45 y CD64. También se propone el uso de un marcador que se une a un epítipo derivado del gen PIGA común a todos estos marcadores conocido como FLAER. Por lo tanto, la ausencia del marcador FLAER (del inglés fluorescein-labeled proaerolysin, o proaerolisina marcada con fluoresceína) puede medirse tanto en eritrocitos como en leucocitos. La citometría de flujo permite conocer el porcentaje de células con ausencia parcial o total de antígenos de superficie derivados del gen PIGA indicando el tamaño relativo del clon HPN^{13,14,15}.

Se sugiere realizar esta citometría en los siguientes escenarios clínicos:

- Hemólisis intravascular crónica: con LDH aumentada, haptoglobina baja, hi-

perbilirrubinemia indirecta y prueba de antiglobulina directa negativa

- Trombosis no provocada (venosa o arterial), especialmente cuando ocurre en sitios inusuales o en pacientes jóvenes asociados a signos de hemólisis y/o citopenia
- Disfagia, dolor abdominal o disfunción eréctil de etiología no identificada, con evidencia de hemólisis
- Pacientes con una causa desconocida de deficiencia de hierro y signos de hemólisis
- Diagnóstico confirmado de anemia aplásica o síndrome mielodisplásico (SMD)
- Citopenia inexplicable idiopática y mantenida.

Los autores de esta revisión cuentan con experiencia directa en el diagnóstico y manejo de pacientes con HPN en diversos centros hospitalarios del sistema público y privado en Chile. En particular, en la experiencia combinada los autores realizan más de 100 estudios de citometría de flujo anuales en pacientes con sospecha de HPN, permitiendo diagnóstico y seguimiento clonal en múltiples casos. El marcador FLAER que se une directamente a los sitios de anclaje GPI en la membrana celular, es considerado uno de los marcadores más sensibles y específicos dado que su ausencia indica una población de células deficientes en GPI. Sin embargo, existen centros tanto a nivel nacional como internacional donde FLAER no está disponible. En la experiencia de los autores se puede utilizar una combinación de anticuerpos monoclonales contra proteínas GPI-dependientes como CD55 y CD59 en eritrocitos, y CD14, CD16, CD24, CD66b, CD157 o CD64 en granulocitos y monocitos, como estrategia es válida^{14,15}. En estos casos hay que considerar que se trabaja con menor sensibilidad en casos de clones pequeños (<1%) o cuando solo se analizan eritrocitos (ya que estos pueden estar ausentes en casos de hemólisis severa o transfusión reciente).

Tratamiento

La terapia de HPN consiste en medidas generales, y la utilización de fármacos específicos, estos últimos actúan en distintas vías del complemento y se resumen en la tabla 1.

Para su aplicación práctica pueden definirse 3 escenarios distintivos.

El primero es un paciente que no tiene hemólisis relevante y que por otros motivos se le solicita un estudio de HPN por citometría de flujo en sangre periférica donde se observa un clon muy pequeño de HPN (1% o menos de tamaño clonal). Estos pacientes se denominan como portadores de HPN subclínica y no necesitan de terapia anti-complemento sino seguimiento con citometría de flujo periódicamente, buscando incremento del tamaño clonal sobretodo cuando aparecen signos de hemólisis.

El segundo escenario corresponde a pacientes que son portadores de una aplasia medular o un síndrome mielodisplásico y se les objetiva portación de un clon de HPN en sangre periférica. En estos pacientes lo que comanda las decisiones terapéuticas es su aplasia medular o su síndrome mielodisplásico, por lo que en pacientes con aplasia medular se tomará la decisión de realizar terapia inmunosupresora asociado a eltrombopag o se procederá a un trasplante alogénico de médula ósea. En el caso del síndrome mielodisplásico se debe categorizar según el riesgo y decidir entre utilización de factor estimulante de colonias, hipometilantes, quimioterapia o trasplante de médula ósea. En estos pacientes el tratamiento de la HPN es secundario.

El tercer escenario corresponde a los portadores de HPN clásica, quienes presentan hemólisis importante asociado al cuadro clínico antes mencionado con un aumento importante en la probabilidad de trombosis de riesgo vital^{16,17}.

Tratamiento de la HPN clásica

Antes de la aparición de fármacos anti-complemento la sobrevida de los pacientes con HPN clásica era pobre, con una sobrevida global de 60% a los 4 años de evolución de la enfermedad con una pésima calidad de vida derivada de los síntomas de la anemia severa, la necesidad de transfusión frecuente de hemoderivados, la fatigabilidad derivada de la hemólisis y la anemia, la aparición de trombosis y necesidad de tratamiento anticoagulante, dolores derivados de la contracción de la musculatura esplácnica. Por lo

Tabla 1. Principales fármacos y medidas para la terapia de HPN.

Nombre de la droga	Mecanismo de acción	Vía de administración	Frecuencia de administración	Referencia bibliográfica
Farmacos Específicos				
Eculizumab	Inhibidor del complemento C5, previene la activación terminal del complemento	Intravenosa	Cada 2 semanas	21) Brodsky et al., NEJM, 2006
Ravulizumab	Inhibidor de C5 del complemento, con duración prolongada	Intravenosa	Cada 8 semanas	23) Kulasekararaj et al., Blood, 2019.
Pegcetacoplan	Inhibidor de la fracción C3 del complemento, bloquea la activación temprana	Subcutánea	Cada 2 semanas	25) Hillmen et al., NEJM, 2021.
Iptacopan	Inhibidor del factor B del complemento, bloquea la activación de la vía alternativa	Oral	Diario	26) Peffault et al., NEJM, 2024
Fármacos y Medidas Generales o de Soporte				
Ácido fólico	Suplemento para apoyar la eritropoyesis compensatoria	Oral	Diario	17) Parker et al., Blood, 2005
Anticoagulantes	Prevención y tratamiento de trombosis asociadas a HPN	Oral, Subcutánea o Intravenosa	Según necesidad	18) Hall et al. Blood, 2003
Danazol	Esteroides androgénicos, estimula la producción de glóbulos rojos	Oral	Diario	17) Parker et al., Blood, 2005.
Transfusiones de sangre	Soporte para anemia severa; reestablece niveles de hemoglobina	Intravenosa	Según necesidad	17) Parker et al., Blood, 2005

tanto, antes de la aparición de los fármacos anti-complemento el tratamiento era eminentemente de soporte y consistía en¹⁷:

- Transfusión Glóbulos Rojos
- Ácido Fólico – Ácido folínico
- Anticoagulación en caso de trombosis
- Manejo del dolor en caso de crisis vaso-constrictoras
- Tratamiento sucesivo de las fallas de órganos por especialistas correspondientes

Trombosis en pacientes con HPN clásica

Los pacientes con HPN clásica que han tenido algún episodio tromboembólico y que no han iniciado fármacos anti-complemento deben estar anticoagulados de manera indefinida o por 3-6 meses desde inicio de fármacos anti-complemento.

En pacientes con HPN clásica que no han iniciado fármacos anti-complemento, no se ha logrado demostrar beneficio de trombopprofilaxis en personas con HPN que no han tenido episodios trombóticos con excepción de pacientes embarazadas.

Existen recomendaciones de trombopprofilaxis primaria en pacientes que tienen un clon > 50% y plaquetas >100.000 x uL donde se recomienda el uso de Warfarina^{17,18}.

Fármacos anti-complemento

Su desarrollo revolucionó el manejo de esta enfermedad. Por un lado, la sobrevida global a 5 años en pacientes en tratamiento con fármacos anti-complemento es superior al 95% y por el otro lado la calidad de vida de los pacientes mejoró hasta igualarse a la de la población general¹⁹. De más está decir que existen pocas terapéuticas en la historia de la medicina tan exitosas como los fármacos anti-complemento en HPN clásica.

El primer fármaco anti-complemento descubierto fue el eculizumab, un fármaco anti C5, que inhibe la hemólisis intravascular mediada por la vía terminal del complemento. Los estudios pivotaes que demostraron su efectividad fueron los estudios TRIUMPH y SHEPHERD publicados entre los años 2006 y 2008^{20,21}. El uso de eculizumab en estos pacientes demostró una disminución de la hemólisis, disminución de los requerimientos

transfusionales, aumento de los niveles de hemoglobina, normalización de la LDH en cerca de la mitad de los pacientes, mejoría en los scores de fatiga y disminución de las trombosis. Gracias a estos ensayos clínicos se aprueba por la FDA y la EMA la utilización de eculizumab en pacientes portadores de HPN clásica. El eculizumab se utiliza a dosis de 600 mg ev por semana por 4 semanas y luego 900 mg cada 2 semanas de manera indefinida. Esto significa que los pacientes deben acudir al centro de salud para infusión de eculizumab cada 2 semanas lo que impide que el paciente pueda alejarse del centro de salud por períodos de tiempo mayores a 2 semanas. Es así como se desarrolla una nueva molécula anti C5 de mayor vida media, el ravulizumab, que se infunde cada 8 semanas. Se llevan a cabo 2 ensayos clínicos fase 3 donde se comparan eculizumab versus ravulizumab en pacientes portadores de HPN clásica vírgenes de tratamiento y en tratamiento con eculizumab^{22,23}. El estudio 301 consistió en randomizar pacientes con HPN vírgenes a terapia a rama de terapia con eculizumab y otra rama de terapia con ravulizumab. El ravulizumab demostró igual eficacia que eculizumab en pacientes HPN vírgenes a tratamiento para controlar la hemólisis, la disminuir transfusiones, incrementar los niveles de hemoglobina, normalizar LDH y mejorar los scores de fatiga. El estudio 302 randomizó pacientes que estaban en tratamiento con eculizumab a continuar con eculizumab o iniciar ravulizumab. Se demostró que en pacientes en tratamiento con eculizumab el ravulizumab tiene igual efectividad en controlar la hemólisis, la disminución de requerimiento transfusionales, aumento de los niveles de hemoglobina, normalización de la LDH y mejoría en los scores de fatiga.

Los seguimientos a largo plazo de estos ensayos clínicos han demostrado que sobre el 95% de los pacientes sigue vivo a los 5 años con una buena calidad de vida y no han desarrollado trombosis, por lo que claramente aumentan la sobrevida global de estos enfermos¹⁹.

El tratamiento antitrombótico de los pacientes portadores de HPN clásica son los fármacos anti-complemento que han logrado disminuir los episodios trombóticos en un 92%²⁴.

Nuevos fármacos anti-complemento

A pesar de que los fármacos anti C5 logran controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, existe alrededor de un 10 a 15% de enfermos de HPN clásica que persistirán con niveles de hemólisis importante. Esto se debe en gran parte a 3 razones⁸:

1. Eculizumab y ravulizumab son inhibidores de la vía terminal del complemento por lo que la vía proximal del complemento sigue activa y C3b opsoniza glóbulos rojos que van a ser fagocitados por el sistema retículo endotelial y, por lo tanto, persistirá la hemólisis extravascular.
2. A medida que nos alejamos de la infusión de fármacos antiC5 el C5 comienza a aumentar su concentración plasmática y comenzará a reaparecer hemólisis intravascular.
3. Las infecciones, el embarazo y las cirugías aumentan la producción de C3b y C5 lo cual puede llevar a la aparición de crisis hemolíticas severas en pacientes portadores de HPN clásica a pesar de que estén recibiendo anti C5.

Esto generó la búsqueda de nuevos fármacos que inhibieran la vía proximal del complemento. El primero de los fármacos inhibidores de la vía proximal del complemento fue el pegcetacoplán. El pegcetacoplán es un inhibidor de C3 y por lo tanto inhibe tanto la vía proximal como la terminal del complemento. En el ensayo fase 3 se randomizó a pacientes que no lograban controlar su hemólisis con eculizumab a continuar con eculizumab o iniciar pegcetacoplán²⁵. Se demostró que en estos pacientes pegcetacoplán era mejor que eculizumab en aumentar los niveles de hemoglobina, disminuir los requerimientos transfusionales y mejorar los scores de fatiga. La desventaja de pegcetacoplán es que es un fármaco de uso subcutáneo que se utiliza 3 veces por semana.

El otro inhibidor de la vía proximal del complemento es el iptacopán. Iptacopán inhibe el factor B del complemento. Es un fármaco oral y se publica el año 2024 un estudio que engloba 2 ensayos clínicos²⁶. El estudio APPLY PNH toma pacientes que están con eculizumab o ravulizumab y los

randomiza a seguir con su terapia o cambiarse a iptacopán. Se buscó como objetivo aumentar 2 gr/dL la hemoglobina desde su basal estando con terapias anti C5 y quienes lograban alcanzar niveles de Hemoglobina de 12 gr/dL. El estudio APPLY PNH logra demostrar que iptacopán logra alcanzar estos 2 objetivos en cerca del 70-80% de los pacientes versus menos del 5% en pacientes que continuaron usando su terapia anti C5. El otro estudio llamado APPOINT PNH incluyó pacientes con HPN vírgenes a terapia e inicia en ellos el iptacopán. Se demuestra que iptacopán logra controlar la hemólisis en más del 90% de los pacientes y el 63% de los pacientes alcanza niveles de Hemoglobina >12 gr/dL. El iptacopán es un fármaco oral donde se toman comprimidos de 200 mg 2 veces por día de manera indefinida.

Existe un inhibidor de la vía proximal del complemento, el danicopán. Danicopán es un inhibidor del factor D. En el estudio fase 3 doble ciego se toma pacientes que estando con eculizumab o ravulizumab no lograban controlar la hemólisis y se randomizaban a recibir placebo o danicopán²⁷. Los pacientes que usaron danicopán lograron controlar de mejor forma la hemólisis que los pacientes que recibieron placebo y aumentaron los niveles de hemoglobina en casi 3 gr/dL versus 0.5 gr/dL que aumentó el grupo placebo. Danicopán es un fármaco oral que se utiliza 3 veces al día de manera indefinida.

También existe un nuevo inhibidor de C5, el crovalimab, se utiliza como inyección subcutánea cada 4 semanas. Un estudio fase 3 de única rama tomó pacientes con HPN clásica vírgenes a tratamiento donde los objetivos eran ver la cantidad de pacientes que normalizaba LDH y la cantidad de pacientes que dejaban de transfundirse glóbulos rojos²⁸. Alrededor del 80% de los pacientes normalizó LDH a las 24 semanas de uso y un 50% de los pacientes logró independizarse de las transfusiones de glóbulos rojos a las 24 semanas de uso.

Profilaxis antimeningococo

El sistema del complemento es fundamental para el control de algunas infecciones donde destacan los microorganismos capsulados: *Neis-*

seria meningitidis, *Streptococo pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae B*. Cuando un paciente inicia los fármacos anti-complemento queda en riesgo de hacer alguna infección severa por estos microorganismos. Dado lo anterior, por lo menos 2 semanas antes del inicio de los fármacos anti-complemento se debe vacunar a los pacientes contra estos 3 microorganismos. En el caso de la *Neisseria meningitidis* se debe vacunar contra todos los serogrupos disponibles. En caso de necesidad de inicio de urgencia de terapia anti-complemento los pacientes deben ser vacunados el mismo día e iniciar antibióticos profilácticos por 2 a 4 semanas del inicio de los fármacos anti-complementos con ciprofloxacino 500 mg 2 veces al día oral o penicilina V 500 mg dos veces al día²⁹.

Conclusiones

Gracias a la aparición de los fármacos anti-complemento la HPN clásica ha pasado de ser una enfermedad mortal a una enfermedad crónica. Como hematólogos debemos agotar todos los medios a nuestra disposición para que estos pacientes reciban los fármacos anti-complemento. Hacer hincapié al mismo tiempo que todos los pacientes deben ser vacunados contra los microorganismos capsulados para evitar una infección severa por estos.

Agradecimientos

Agradecemos a la Agencia Nacional de Investigación (ANID), Chile. Grants Anillo ATE220016, Fondecyt 1230298 y AFB240001, por apoyo financiero.

Referencias

- Corrons V. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010; 686.
- Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné J. M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A review. *European Journal of Haematology*. 2015; 95(3): 190-198.
- Ricklin D, Mastellos D. C, Lambris J. D. Therapeutic targeting of the complement system. *Nature reviews. Drug discovery*. 2019.
- Holers V. M. Complement and its receptors: New insights into human disease. *Annual review of immunology*. 2014; 32(1): 433-459.
- Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski J. P, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014; 99(5): 922.
- Markiewski M. M, Nilsson B, Ekdahl K. N, Mollnes T. E, Lambris J. D. Complement and coagulation: Strangers or partners in crime? *Trends in immunology*. 2007; 28(4): 184-192.
- Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, PNH working group of the Iberian Society of Cytometry (SIC). Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2017; 92(5): 361-370.
- Brodsky R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021; 137(10): 1304-1309.
- Jang J.H, Kim J.S, Yoon S.S, Lee J.H, Kim Y.K, Jo D.Y, Lee J.W. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH registry. *Journal of Korean medical science*. 2016; 31(2): 214-221.
- Ziakas P.D, Poulou L.S, Rokas G.I, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(3): 642-645.
- Malato A, Saccullo G, Coco L. L, Mancuso S, Santoro M, Martino S, Siragusa S. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A literature review. *Blood Transfusion*. 2012; 10(4): 428.
- Chapin J, Terry H.S, Kleinert D, Laurence J. The role of complement activation in thrombosis and hemolytic anemias. *Transfusion and Apheresis Science*. (2016; 54(2): 191-198.
- Dezern A.E, Borowitz M.J. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1—clinical utility. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2018; 94(1): 16-22.
- Sutherland D.R, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreassen J, Payne D, Keeney M. 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 Part B: Clinical Cytometry*. 2018; 94(1): 23-48.
- Cançado R.D, Araújo A.D.S, Sandes A.F, Arrais C, Lobo C.L.D.C, Figueiredo M.S, Costa F.F. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2021; 43(03): 341-348.
- Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014; 124(18): 2804-2811.
- Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J.I, Bessler M,

- Ware R, International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12): 3699-3709.
18. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003; 102(10): 3587-3591.
 19. Kulasekararaj A, Brodsky R, Griffin M, Röth A, Piatek C, Ogawa M, Lee J.W. Long-term ravulizumab treatment in complement inhibitor-experienced patients with PNH provides durable control of intravascular hemolysis with low incidence of major adverse vascular events and death. In European Hematology Association 2023 Congress. 2023; 8-11.
 20. Young N.S, Antonioli E, Rotoli B, Schrezenmeier H, Schubert J, Urbano-Ispizua A, Hillmen P. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Interim SHEPHERD phase III clinical study. *Blood*. 2006; 108(11): 971.
 21. Brodsky R.A, Young N.S, Antonioli E, Risitano A.M, Schrezenmeier H, Schubert J, Hillmen P. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008; 111(4): 1840-1847.
 22. Lee J.W, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: The 301 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019; 133(6): 530-539.
 23. Kulasekararaj A.G, Hill A, Rottinghaus S.T, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez F.A, Peffault de Latour R. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019; 133(6): 540-549.
 24. Kulasekararaj A, Schrezenmeier H, Usuki K, Kulagin A, Gualandro S.F, Notaro R, Lee J.W. Ravulizumab Provides Durable Control of Intravascular Hemolysis and Improves Survival in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Follow-up of Study 301 and Comparisons with Patients of the International PNH Registry. *Blood*. 2023; 142: 2714.
 25. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Peffault de Latour R. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(11): 1028-1037.
 26. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj A.G, Han B, Scheinberg P, Maciejewski J. P, Risitano A.M. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2024; 390(11): 994-1008.
 27. Lee J.W, Griffin M, Kim J.S, Lee L.W.L, Piatek C, Nishimura J.I, Yamaguchi H. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): A double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2023; 10(12): e955-e965.
 28. Liu H, Xia L, Weng J, Zhang F, He C, Gao S, Fu R. Efficacy and safety of the C5 inhibitor crovalimab in complement inhibitor-naïve patients with PNH (COMMODORE 3): A multicenter, phase 3, single-arm study. *American Journal of Hematology*. 2023; 98(9): 1407-1414.
 29. Socié G, Caby-Tosi M.P, Marantz J.L, Cole A, Bedrosian C.L, Gasteyger C, Haller H. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *British journal of haematology*. 2019; 185(2): 297-310.