



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 31 de Diciembre de 2024

VISTO:

El Expediente N° 25679-2024, que contiene el Memorando N° 422-SOH-HNAL-2024, el Informe Técnico Sustentatorio N° 09-SOH-HNAL-2024, la Nota Informativa N° 628-OGC-HNAL y el Informe N° 367-2024-OAJ-HNAL, sobre la aprobación de la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna" del Servicio de Onco - Hematología del Departamento de Especialidades Médicas del Hospital Nacional "Arzobispo Loayza", y;

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establecen que *"la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo"*. y *"La protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla"*, respectivamente;

Que, mediante la Resolución Ministerial N°302-2015/MINSA, se aprueba la NTS N°117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es *"contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos"*; siendo el ámbito de aplicación de la citada Norma Técnica de Salud, los establecimientos de salud, entre otros;

Que, mediante la Resolución Ministerial N°826-2021/MINSA aprueba las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", con los objetivos específicos de establecer la aplicación de etapas estandarizadas, transparentes y explícitas para la emisión de los Documentos Normativos del Ministerio de Salud; así como, brindar a las instancias proponentes de la regulación del Ministerio de Salud una herramienta que facilite el desarrollo de sus funciones normativas; estableciendo en su numeral 6.1.3 literales a) y b) que la Guía Técnica es un documento normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias;

Que, la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), es una enfermedad rara, adquirida, crónica, cional y potencialmente fatal que se produce por la ausencia adquirida de un grupo de proteínas que regulan el anclaje del complemento a la superficie de las células sanguíneas lo que propicia su destrucción principalmente intravascular;

Que, mediante el Memorando N° 422-SOH-HNAL-2024 y el Informe Técnico sustentatorio N° 09-SOH-HNAL-2024 de fecha 13 de diciembre de 2024, el Servicio de Onco-Hematología del Departamento de Especialidades Médicas remite el anteproyecto de "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna" el cual tiene como finalidad uniformizar el diagnóstico y manejo de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que se atienden y pertenecen a la jurisdicción del Hospital Nacional "Arzobispo Loayza"; por lo que solicita su aprobación a fin que permita estandarizar los procesos para el diagnóstico y manejo de los pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna que acuden a nuestra entidad;



Que, con la Nota Informativa N° 628-OGC-HNAL de fecha 20 de diciembre de 2024, la Oficina de Gestión de la Calidad, señala que la precitada guía busca estandarizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con sospecha y/o diagnóstico definitivo de hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), además señala que está basado en la revisión de la evidencia científica acumulada hasta la fecha, adaptada a las condiciones locales del Hospital, por lo que, concluye que la "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna" cumple con la estructura descrita en la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA que aprueba la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01, por lo tanto, emite opinión favorable, recomendando proseguir con el trámite administrativo correspondiente;

Que, bajo ese contexto, la Oficina de Asesoría Jurídica mediante Informe N° 367-2024-OAJ-HNAL, de fecha 27 de diciembre de 2024, concluye que luego de verificar el sustento del Informe Técnico emitido por el Servicio de Onco - Hematología del Departamento de Especialidades Médicas, para la aprobación del Documento Normativo: "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna" el mismo que cumple con el análisis, aspectos y lineamientos establecidos en la normativa vigente y con la opinión favorable de la Oficina de Gestión de la Calidad, resulta pertinente la emisión del acto resolutivo correspondiente;

Que, a fin de continuar y garantizar el regular desarrollo de las actividades, resulta pertinente expedir el acto resolutivo que aprueba el Documento Normativo: "Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna" del Servicio de Onco - Hematología del Departamento de Especialidades Médicas del Hospital Nacional Arzobispo Loayza;

Con el visto bueno del Jefe del Departamento de Especialidades Médicas, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad y de la Jefa de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza;

En uso de las atribuciones conferidas mediante Resolución Ministerial N° 777-2005-MINSA, que modifica el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, y la Resolución Ministerial N° 428-2024-MINSA, de fecha 17 de junio de 2024, que dispone designar temporalmente en el puesto de Director del Hospital III de la Dirección General del Hospital Nacional Arzobispo Loayza al MC Eduardo Franklin Yong Motta;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- APROBAR, el Documento Normativo: "GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA" del Servicio de Onco-Hematología del Departamento de Especialidades Médicas del Hospital Nacional "Arzobispo Loayza".

ARTÍCULO 2°.- ENCARGAR al Servicio de Onco-Hematología del Departamento de Especialidades Médicas, el cumplimiento de la implementación de la Guía aprobada en la presente resolución, así como la supervisión de la misma.

ARTÍCULO 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones publique la presente Resolución Directoral en el portal de la página institucional del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. (www.gob.pe/hospitalloayza).

Regístrese, Comuníquese y Publíquese,

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "ARZOBISPO LOAYZA"

Dr. EDUARDO FRANKLIN YONG MOTTA
Director General
C.M.P. 001304 R.N.E. 630350

EFYM/ELVF/khj
CC: Archivo
Interesados

MINISTERIO DE SALUD



DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
SERVICIO DE ONCO - HEMATOLOGÍA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

VERSIÓN 1

HOSPITAL NACIONAL
ARZOBISPO LOAYZA



2024

HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
Dr. Juan Carlos Samané Pérez-Vargas
Oncólogo Médico - CMP 48964 RNE 24679
Jefe del Servicio de Onco-Hematología

PRESENTACIÓN

La elaboración de esta guía tiene como finalidad uniformizar y estandarizar los criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, por medio de la revisión de la evidencia disponible, y así contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con este diagnóstico.



INDICE

- I. FINALIDAD
- II. OBJETIVO
- III. ÁMBITO DE APLICACIÓN
- IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR
 - 4.1 NOMBRE
 - 4.2 CÓDIGO CIE-10
- V. CONSIDERACIONES GENERALES
 - 5.1 DEFINICIÓN
 - 5.2 ETIOLOGÍA
 - 5.3 FISIOPATOLOGÍA
 - 5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS
 - 5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS
 - 5.5.1 Medio Ambiente
 - 5.5.2 Estilos de Vida
 - 5.5.3 Factores Hereditarios
- VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS
 - 6.1 CUADRO CLÍNICO
 - 6.1.1 Signos y Síntomas
 - 6.1.2 Interacción cronológica
 - 6.1.3 Gráficos, diagramas y fotografías
 - 6.2 DIAGNÓSTICO
 - 6.2.1 Criterios de Diagnostico
 - 6.2.2 Diagnóstico diferencial
 - 6.3 EXÁMENES AUXILIARES
 - 6.3.1 De Patología Clínica
 - 6.3.2 De Imágenes
 - 6.3.3 De Exámenes especializados complementarios
 - 6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA
 - 6.4.1 Medidas generales y preventivas
 - 6.4.2 Terapéutica
 - 6.4.3 Efectos adversos o colaterales con el tratamiento
 - 6.4.4 Signos de alarma
 - 6.4.5 Criterios de alta
 - 6.4.6 Pronóstico
 - 6.5 COMPLICACIONES
 - 6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA
 - 6.7 FLUXOGRAMA
- VII. ANEXOS
- VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

I. FINALIDAD

La finalidad de la presente guía de práctica clínica es uniformizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que se atienden y pertenecen a la jurisdicción del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

II. OBJETIVO

El objetivo de la presente guía de práctica clínica es establecer y estandarizar los procesos para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que se atienden en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El ámbito de aplicación de la presente guía de práctica clínica es la jurisdicción del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO POR ESTANDARIZAR

Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

CIE 10: D59.5

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad rara, adquirida, crónica, clonal y potencialmente fatal que se produce por la ausencia adquirida de un grupo de proteínas que regulan el anclaje del complemento a la superficie de las células sanguíneas, lo que propicia su destrucción principalmente intravascular ^{1,2}

5.2. ETIOLOGÍA

Hasta la fecha no se conoce la causa de la HPN.³



5.3. FISIOPATOLOGÍA

El evento inicial de la HPN es una mutación adquirida en las células madre hematopoyéticas. Esto conlleva a hemólisis y trombosis mediada por el sistema de complemento.^{2,4,5} Todas las células resultantes de la célula madre mutada compartirán las mismas deficiencias en las proteínas ligadas al gen PIG – A.^{42, 43}

La hemólisis crónica de la HPN está principalmente ligada a la deficiencia de las proteínas CD55 y CD59, los glóbulos rojos lisados a nivel intravascular generan incremento de hemoglobina libre, la cual será filtrada a nivel renal ocasionando hemoglobinuria. La hemoglobinuria crónica induce falla renal e infecciones urinarias a repetición. La hemoglobina libre también se une al Óxido nítrico (ON) lo que ocasiona los síntomas gastrointestinales como dolor y flatulencias, además esta deficiencia de ON favorece los procesos trombóticos. La hemoglobinuria de larga data puede llevar a ferropenia lo que contribuye a la anemia del paciente con todos los síntomas concomitantes.⁴¹

Poco se sabe sobre el mecanismo de la insuficiencia medular que usualmente acompaña a la HPN, pero se postula la participación de citotoxicidad autoinmune mediada por células T y NK. Se ha reportado que el 30% a 40% de los pacientes con HPN clásica desarrollará anemia Aplásica, Síndrome mielodisplásico o incluso leucemia mieloide aguda; Además, hasta el 50% de los pacientes con anemia Aplásica adquirida tienen clonas subclínicas de HPN.⁴²

El 30% a 45% de los pacientes presenta signos de tromboembolismo venoso al momento del diagnóstico de HPN clásica, y son los eventos tromboembólicos la principal causa de muerte entre estos pacientes. La fisiopatología de los eventos trombóticos en HPN es compleja e involucra alteraciones a múltiples niveles que incluyen: activación de la hemostasia primaria y secundaria, activación de las plaquetas, hemoglobina libre, depleción de óxido nítrico, daño endotelial, inhibición del sistema fibrinolítico, activación de la cascada inflamatoria, ETC.⁴³

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad, con una mayor incidencia en la tercera década de la vida; la proporción entre sexos es de aproximadamente 1/1. Es necesario resaltar que la HPN es una enfermedad muy rara con una prevalencia estimada de hasta 16 casos por millón de habitantes y una incidencia de aproximadamente 1,3 casos por millón de habitantes (datos del Reino Unido y Francia).⁶

No existen datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de HPN en el Perú. Debido a su heterogeneidad clínica, se puede asumir que está infradiagnosticada.⁶

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS⁷⁻⁹

5.5.1. MEDIO AMBIENTE:

No existe evidencia de factores de riesgo ambientales.

5.5.2. ESTILOS DE VIDA:

No existe evidencia de factores de riesgo ligados a los estilos de vida.

5.5.3. FACTORES HEREDITARIO:

No existe evidencia de factores de riesgo hereditarios.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas^{7,10-14}

- Anemia (88-94%)
- Fatiga (80%)
- Signos y síntomas de Disfunción renal (65%)
- Disnea (64%)
- Signos y Síntomas de Hipertensión pulmonar (47%)
- Hemoglobinuria (45-62%)
- Dolor abdominal (44%)
- Disfunción eréctil (38% en los hombres)
- Disfagia (24%)
- Cefalea (50%)

6.1.2. Examen físico^{12,14-17}

- Cardiopulmonar: Taquicardia, disnea/taquipnea, dolor torácico
- Vascular y hemodinámico: Eventos trombóticos (arteriales y venosos)
- Digestivo: Disfagia, dolor abdominal
- Reno urinario: Orina de color oscuro
- Reproductor: Disfunción eréctil

6.1.3. Interacción cronológica:

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo que no se describe una interacción cronológica. Sin embargo los periodos de crisis hemolíticas pueden manifestarse con orinas oscuras (hemoglobinuria).

El término “Nocturna” (parte del nombre de la enfermedad) es un término histórico que no tiene relación con las manifestaciones de la enfermedad.

6.2. DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico precoz es importante para prevenir las complicaciones y mantener una adecuada calidad de vida. Sin embargo, debido a la variabilidad clínica, el diagnóstico suele ser tardío.¹⁸

6.2.1 Criterios de diagnóstico:

Como tales, no existen criterios diagnósticos para HPN, sin embargo, debe realizarse el descarte mediante citometría de flujo de sangre periférica en pacientes con alto riesgo de padecer HPN, los cuales incluyen:⁴⁵

- Pacientes con anemia hemolítica inexplicable: Anemia hemolítica Coombs Negativo, Hemoglobinuria / Hemosideinuria, Hemólisis con falla renal.
- Pacientes con citopenias inexplicables.
- Pacientes con evidencia de falla medular: pacientes con anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, citopenia refractaria.
- Pacientes con trombosis inexplicable y evidencia de hemólisis sin causa obvia.
- Trombosis venosa o arterial de sitios inusuales.
- Pacientes con síntomas inexplicables de: disnea, dolor abdominal, cefalea, disfagia, disfunción eréctil y pérdida de peso.

La citometría de flujo es el Gold estándar para el diagnóstico de HPN, se emplearán las recomendaciones de la Sociedad internacional de Citometría de Flujo. El diagnóstico de HPN se basa en la detección de una clona GPI deficiente en al menos dos líneas celulares (neutrófilos, monocitos o eritrocitos), lo que confirma el origen de la mutación a nivel de la célula madre hematopoyética. La detección del defecto en una sola línea celular sugiere una mutación en un estadio tardío, lo que puede aparecer de forma transitoria en el contexto de síndrome mielodisplásico.^{45, 46}



Además de CD55 y CD59, las células de los pacientes con HPN carecen de muchas otras proteínas ligadas a GPI, además estas son diagnósticas: ^{42, 47}

- Plaquetas: CD55, CD59, CD58, CD109, PrPc, GP500.
- Hematíes: CD55, CD59, CD58, PrPc, AChE.
- Granulocitos: CD55, CD59, FLAER, CD58, CD14, CD16, CD24, NAB1-Ag, CD48, CD66b, CD66c, CD87, CD109, CD157, LAP, NB1, PrPc, ADP-RT, P50-80, GPI-80.
- Monocitos: CD55, CD59, FLAER, CD58, CD14, CD16, CD48, CDw52, CD87, CD109, CD157, Grupo-8, PrPc, GPI-80.
- Células B: CD55, CD59, CD58, CD24, CD48, CDw52, CD73, CDw108, PrPc.
- Células T: CD55, CD59, CD58, CD16, CD48, CDw52, CD73, CD87, CD90, CDw108, CD109, PrPc, ADP-RT, CD160.
- Células NK: CD55, CD59, CD58, CD16, CD48, CDw52, PrPc.

Con el Desarrollo de la citometría de flujo para el diagnóstico de HPN, el test de HAM ha quedado en desuso.

6.2.2. Diagnóstico diferencial¹⁹⁻²¹

- Anemia hemolítica autoinmune Coombs negativa
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome antifosfolipídico
- Otras trombofilias primarias
- Síndrome urémico hemolítico
- Síndromes mielodisplásicos
- Anemia aplásica
- Anemia por deficiencia de hierro refractaria



6.3 EXÁMENES AUXILIARES ^{19,21-23}

Todo paciente con sospecha de HPN debe tener exámenes para demostrar hemólisis, y búsqueda de eventos de trombosis, por lo que son útiles:

- Deshidrogenasa láctica
- Hemograma completo
- Haptoglobina
- Reticulocitos
- Bilirrubina indirecta
- Coombs Directo
- Dímero-D
- Perfil renal
- Proteinuria
- NT- proBNP
- Niveles de B12 y B9
- Ferritina, Saturación de Transferrina
- Dosaje de eritropoyetina

6.3.1 De patología clínica ²⁴

- Biopsia de médula ósea, si procede (si existe sospecha de otras patologías asociadas)
- Biopsia renal, se puede apreciar acumulación de hemosiderina en células tubulares que indicaría hemólisis intravascular crónica. Además de evidenciar necrosis y degeneración tubular.
- Aspirado de médula ósea más mielograma

6.3.2 De imágenes

- Tomografía computarizada: en búsqueda de evidenciar trombosis
- Ecografía Doppler arterial o venosa
- Ecocardiografía



6.3.3 De exámenes especializados complementarios

- Citometría de flujo de sangre Periférica.
- Aspirado medula ósea
- Biopsia Medular o de otros órganos
- Citogenética de Medula ósea

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- **Soporte transfusional:** los glóbulos rojos deben ser leucodepletados, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular. Las Directrices de práctica clínica²⁵ sobre el uso de componentes sanguíneos de 2001 indicaron que debe mantenerse la Hb en > 8 Gr/dl. Recordar que es conveniente que las transfusiones se realicen de forma ambulatoria.⁴⁷

Con respecto a las plaquetas, no existe un número de plaquetas mínimo, pero al igual que en otras patologías, se sugiere transfusión profiláctica para mantener las plaquetas por sobre 10 000 por mm^3 , y de forma terapéutica para mantenerlas por sobre 50 000 por mm^3 en caso de hemorragia activa. Al igual que los glóbulos rojos es preferible que las plaquetas sean leucodepletadas e idealmente irradiadas, de preferencia se evitara el empleo de hemocomponentes procedentes de los familiares, por ser potenciales donantes de medula ósea.⁴⁷

- **Suplementos de hierro:** la hemólisis intravascular crónica, conlleva a generación de hemoglobina libre, que termina siendo eliminada vía renal, esto genera pérdidas incrementadas de hierro. Además, la absorción intestinal se ve comprometida por el estado proinflamatorio y la elevación de los niveles de hepcidina. Es preferible la suplementación oral de hierro ya que la administración intravenosa de hierro sin inhibición continua del complemento, puede desencadenar una crisis hemolítica.²⁶
- **Suplementos de Ácido fólico:** en dosis de 1-5 mg/día vía oral y, si es necesario, también vitamina B12 (en caso de deficiencia) debido al aumento considerable de la eritropoyesis compensatoria en la médula ósea.⁴⁷



- **Profilaxis antitrombótica primaria:** valorar la profilaxis antitrombótica en los pacientes de alto riesgo (clon $\geq 50\%$, alta actividad de la enfermedad y factores de riesgo protrombótico) que no reciben inhibidores del complemento (IC) y en ausencia de contraindicaciones.²⁸ El tratamiento antiagregante no es útil en la HPN como prevención del tromboembolismo venoso. El riesgo trombótico se reduce ostensiblemente con el tratamiento específico de la HPN con inhibidores de C5. Por este motivo, esta debería ser la primera opción terapéutica en los pacientes con HPN hemolítica.²⁷
- **Profilaxis antitrombótica secundaria:** iniciar anticoagulación completa, al inicio con heparina de bajo peso molecular, y continuar Warfarina con objetivo de INR entre 2 a 3. Tras un episodio trombótico agudo se recomienda el inicio inmediato de inhibidores del complemento.²⁹ Si no hay contraindicación, la anticoagulación se debe continuar indefinidamente como profilaxis secundaria. No queda claro si es factible suspender la anticoagulación como profilaxis secundaria posterior al inicio de la terapia con inhibidores del complemento, por lo que en presencia de otros factores de riesgo trombótico asociados debería mantenerse este tratamiento. Se han descrito algunos casos de trombosis en pacientes en tratamiento con IC, sobre todo en situaciones de crisis hemolíticas agudas. En esta situación se requiere anticoagulación terapéutica y tratamiento urgente de la crisis hemolítica aguda. En cuanto a los anticoagulantes orales directos, su utilidad queda circunscrita a ensayos clínicos.⁴⁷

6.4.2. Tratamiento específico:

El tratamiento específico con inhibidores del complemento está indicado en los pacientes afectados de una HPN que presentan hemólisis. No serán candidatos a un tratamiento específico los pacientes con HPN subclínica. Para definir la indicación de tratamiento se usa el término de alta actividad de la enfermedad, un concepto que se refiere a la presencia de hemólisis, definida como LDH $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) y, como mínimo, uno o más de los siguientes síntomas clínicos atribuidos a la enfermedad (descartando otras causas):³⁰

- Astenia
- Hemoglobinuria
- Anemia con hemoglobina < 10 g/dL
- Acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis)
- Dolor abdominal y/o disfagia (episodios recurrentes que requieren hospitalización o uso frecuente de analgésicos opiáceos)
- Disfunción eréctil
- Disnea que provoca limitación de la actividad normal (NYHA de clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar
- Insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda



6.4.2.1. Inhibición del complemento:

Los inhibidores del complemento suponen la primera línea de tratamiento en la HPN y están indicados en paciente con clona de HPN y síntomas asociados. El uso de inhibidores del complemento C5 no solo controla los eventos hemolíticos, si no que previene la formación de trombos y mejora la calidad de vida. Al momento existen dos inhibidores del complemento C5 aprobados para el tratamiento de la HPN.⁴⁷

- **Eculizumab:** es el primer anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento de HPN (2007). El mecanismo de acción supone la inhibición del complemento terminal (donde confluyen las 3 vías de activación del complemento: clásica, alternativa y de las lectinas), específicamente el clivaje de C5 en C5a y C5b. La administración es por vía intravenosa con dosis fijas en adultos y adaptadas al peso en niños.⁴⁸

Posología en adultos. Inducción: 600 mg/semana, intravenoso, durante 4 semanas. Mantenimiento: 900 mg cada 14 ($\pm$ 2) días a partir de la quinta semana, de forma indefinida.^{31,32} Posología en niños. Ajustada en función del peso.⁴⁸

Posología de eculizumab en niños		
Rango de peso corporal (kg)	Fase Inicial	Fase de mantenimiento
5 a menos de 10	Dosis única de 300mg en la semana 1	300mg la 2da semana, después 300mg cada 3 semanas
10 a menos de 20	Dosis única de 600mg en la semana 1	300mg la 2da semana, después 300mg cada 2 semanas
20 a menos de 30	600mg semanales durante las 2 primeras semanas	600mg la 3ra semana, después 600mg cada 2 semanas
30 a menos de 40	600mg semanales durante las 2 primeras semanas	900mg la 3ra semana, después 900mg cada 2 semanas

- **Ravulizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado generado por modificación en el Eculizumab, lo que le otorga un tiempo de vida media más largo.³³⁻³⁴ Por este motivo, se considera actualmente como primera opción de tratamiento específico en la HPN. La administración es por vía intravenosa con dosis ajustadas al peso.

Posología en adultos y niños: dosis de carga según el peso; a las 2 semanas se administra la primera dosis de mantenimiento, que se continúa posteriormente cada 8 semanas, de forma indefinida.



Posología de ravulizumab		
Rango de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg)	Dosis de Mantenimiento (mg) e Intervalo de la Dosis (mg)
5 a menos de 10	600	300
10 a menos de 20	600	600
20 a menos de 30	900	2100
30 a menos de 40	1200	2700
40 a menos de 60	2400	3000
60 a menos de 100	2700	3300
100 o más	3000	3600

6.4.2.2. Otras alternativas:

- **Hormonas esteroideas:** Generalmente, no se recomienda el uso de corticoides, aunque pueden utilizarse, siempre en cortos periodos de tiempo, durante las crisis hemolíticas desencadenadas por procesos inflamatorios, en donde los corticoides pueden ayudar a controlar la inflamación.²⁷

La alternativa generalmente seleccionada será prednisona en 1mg/Kg día por un lapso de 10-15 días y se suspenderá sin necesidad de destete progresivo.

- **Danasol:** la evidencia sobre su uso es escasa, aunque existen algunos reportes a dosis variable.

6.4.2.3. Vacunación y profilaxis recomendadas

Se sugiere que el paciente con indicación de inicio de tratamiento con inhibidores del C5, debe vacunarse contra gérmenes encapsulados, por lo menos 15 días antes del inicio del tratamiento. Los gérmenes encapsulados a considerar son:

- Haemophilus influenzae tipo B
- Meningococo
- Neumococo

6.4.2.4. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

- **Eculizumab:** La reacción adversa más frecuente reportada es la cefalea (tiene lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave reportada es la infección meningocócica.³⁸



Otras reacciones adversas a considerar: Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal, Náusea, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, Insomnio, mareos, hipertensión, Pirexia, fatiga, enfermedad de tipo gripal, Reacción relacionada con la perfusión.³⁸

- **Ravulizumab:** Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con ravulizumab fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, hipertensión arterial y pirexia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en más de los 2,7% tratados con ravulizumab fueron hipertensión arterial, neumonía y dolor abdominal.

6.4.2.5. Trasplante de células madre:

Única alternativa curativa, se reserva para pacientes jóvenes o en casos de resistencia a la inhibición del complemento.⁴⁸

El alotrasplante de células madre continúa estando asociado con una morbilidad y mortalidad significativas asociadas al trasplante debido a las altas tasas de rechazo de trasplantes, especialmente después del acondicionamiento convencional y complicaciones infecciosas (tasas de supervivencia a largo plazo de aproximadamente 50%-60%).⁴⁸

El trasplante, es una alternativa no disponible en nuestra realidad.

6.4.3. Signos de alarma^{15,17,40}

- Pacientes con alta actividad de la enfermedad: hemólisis ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) con uno o más de los siguientes signos/síntomas (fatiga, debilidad, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia, trombosis, disfagia y/o disfunción eréctil)
- Signos de hemólisis, trombosis, enfermedad renal crónica o hipertensión arterial.
- Aparición de nuevos signos/síntomas (cambios en los marcadores clínicos o severidad de los síntomas y cambios en el tamaño clonal).

6.4.4. Criterios de alta

En General los pacientes con HPN no requieren hospitalización, aunque algunas complicaciones podrían requerirlo, de presentarse se manejarán de acuerdo con las guías específicas de cada situación (Ejemplo: neutropenia febril)



6.4.5. Pronóstico

Sin la administración de terapia de inhibición del complemento, la calidad de vida de los pacientes es pobre y la expectativa de vida menor a 15 a 20 años. Es necesario considerar que los eventos trombóticos pueden presentarse en cualquier órgano y sistema, con riesgo de muerte súbita.

Con el tratamiento de inhibición del complemento, la expectativa de vida es similar a los congéneres sin enfermedad.

6.5. COMPLICACIONES^{7,10,11-13}

- Anemia severa.
- Neutropenia.
- Infarto cerebral.
- Infarto de miocardio.
- Infecciones.
- Hipertensión pulmonar.
- Disnea.
- Dolor abdominal.
- Disfunción renal.



6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

6.6.1. Criterios de Referencia



6.6.1.1 Primer nivel de atención

Objetivo: Sospecha anemia hemolítica y de acuerdo con la severidad los refiere a consulta externa de hematología o a emergencia de una institución de mayor complejidad

6.6.1.2 Segundo nivel de atención

Objetivo: Sospecha de anemia hemolítica intravascular, maneja las complicaciones agudas de acuerdo con su capacidad resolutive y refiere a emergencia o consulta externa de hematología

6.6.1.3. Tercer nivel de atención

Objetivo: Representación por Hospital Nacional Arzobispo Loayza, establece el diagnóstico definitivo, la severidad de la enfermedad e instaura el tratamiento y seguimiento del paciente

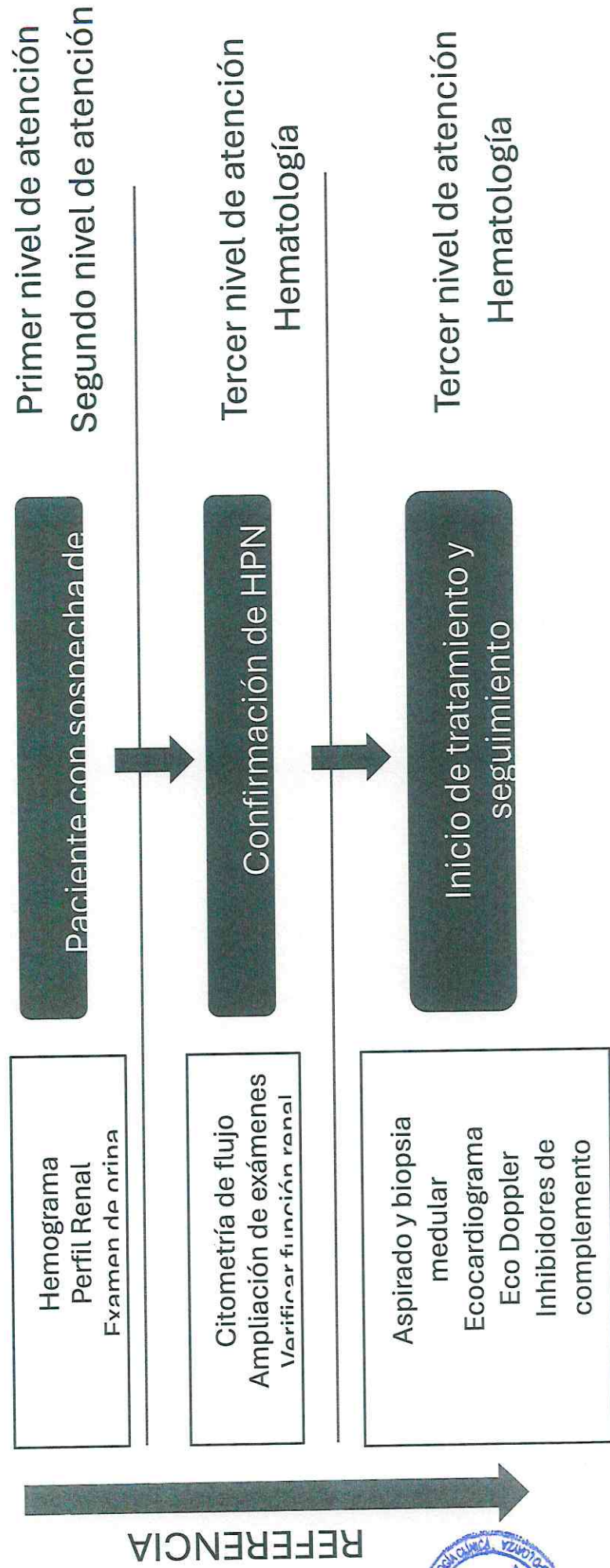
6.6.2. Criterios de Contrarreferencia

Los pacientes con HPN no se contrarrefieren a una institución de menor nivel de atención.



6.7. FLUXOGRAMA

(Realizar un flujoograma de tipo algoritmo de manejo, que incluya fármacos)



REFERENCIA



VII. BIBLIOGRAFIA

1. Jong Wook Lee, Brodsky RA. 2022. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. DOI: 10.1080/17512433.2022.2109462.
2. Haematology: Basic Principles and Practices. 4th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 419-427
3. Parker CJ, Richard-Lee G. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. En: Richard-Lee G, Foerst J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe Clinical Hematology. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins. p. 1264-86.
4. Monica Bessler, Jeffrey Hiken; The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. (1): 104–110. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.104> Kelly R, et al. Ther Clin Risk Manag. 5:911–921.
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. Nov 9;333(19):1253-8. doi: 10.1056/NEJM199511093331904. PMID: 7566002.
6. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine (Baltimore);83(3):193–207.
7. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol;126(1):133–138.
8. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237200; PMCID: PMC4215311.
9. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014



May;99(5):922-9. doi: 10.3324/haematol.2013.093161. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488565; PMCID: PMC4008114. Hill A, et al. Br J Haematol;149(3):414-425

10. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, Khursigara G, Fu CL, Omine M, Browne P, Rosse W. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. Aug;85(8):553-9. doi: 10.1002/ajh.21757. Erratum in: Am J Hematol. Nov;85(11):911. PMID: 20658586. Schrezenmeier H, et al. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-1514
11. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. Eur J Haematol. 2018 Jul;101(1):3-11. doi: 10.1111/ejh.13059. Epub 2018 May 16. PMID: 29532535. Borowitz MJ, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78(4):211-230
12. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717. PMCID: PMC1895106. Sahin F, et al. Am J Blood Res. 2016;6(2):19-27
13. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2021
14. Parker CJ, Ware RE. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 14th ed. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, et al., eds. 2019 Wolters Kluwer. Philadelphia, PA. pp. 783-822.
15. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. F1000Res. 2016; F1000 Faculty Rev-209
16. Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica. 95:567-573
17. Barcellini, W., Fattizzo, B., Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia, Disease Markers, 2015, 635670, 7 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/635670>



18. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 87(12):5332
19. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int*. 2021-30. doi: 10.1038/sj.ki.5001934. PMID: 17051142; PMCID: PMC2950017. National Health and Medical Research Council (NHMRC) and Australasian Society of Blood Transfusion (ASBT) (2001). Clinical practice guidelines on the use of blood components, NHMRC, Canberra, Australia.
20. Jörg Schuber&Georg Stüssi, Et Al. Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). DGHO Sociedad Alemana de Hematología y Oncología Médica. 2023.
21. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA. Actualización 2023.
22. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-126. PMID: 28246555.
23. Lee JW, Jang JH, Kim JS, 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*. 749- 757. PMID: 23636668
24. Directiva Europea extensión indicación eculizumab 2015. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000791/WC500186127.pdf
25. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. PMID: 16990386.
26. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. PMID: 18055865.
27. . Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, 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(3):389-397. PMID: 33301613.



28. Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, et al. Scientific committee of the Associazione Italiana Emoglobinuria Parossistica Notturna (AIEPN). Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev.* 2023;58:101013. PMID: 36117056.
29. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-1037. PMID: 33730455.
30. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(27):734-737. PMID: 28704351.
31. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(9):1-41. PMID: 33417592.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Soliris 300mg Concentrado para solución para perfusión. Consultado Agosto 2024.
33. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Ficha técnica Ultomiris 300mg Concentrado para solución para perfusión. Consultado Agosto 2024.
34. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015 Sep;95(3):190-8. doi: 10.1111/ejh.12543. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25753400. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028. Published 2017 May 18. doi:10.1038/nrdp.2017.28
35. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 104-110.
36. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 293:1653-1662.



37. Nair RK, Khaira A, Sharma A, et al. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 40: 471-475.
38. 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: 73-8
39. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, et al. 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.
40. Villegas A, et al. Consenso español. 2016. para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012>
41. Carlos Bravo-Perez. 2023. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina* 2023, 59, 1612. <https://doi.org/10.3390/medicina59091612>.

