



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Formas Terapéuticas de la Hemoglobinuria Paroxística
Nocturna. Revisión narrativa**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autor: Larrea Monroy, Ana Kamila

Director: Quizhpe Alulima, Patricia Soledad

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Loja, 10 de mayo de 2024

Doctora:

María Irene Carrillo Mayanquer

Directora de la Carrera de Medicina UTPL

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Formas Terapéuticas de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Revisión Narrativa realizado por la estudiante Ana Kamila Larrea Monroy ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Dra. Patricia Soledad Quizhpe Alulima

CI: 1103213086

Correo electrónico: psquizhpe@utpl.edu.ec

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Ana Kamila Larrea Monroy, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autora del Trabajo de Titulación denominado: Formas Terapéuticas de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Revisión narrativa, de la carrera de Medicina específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Objetivo, Marco Teórico, Capítulo 2, Metodología, Capítulo 3 Resultados, Capítulo 4 Discusión y Conclusiones siendo Dra. Patricia Soledad Quizhpe Alulima, directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....
Autor: Ana Kamila Larrea Monroy

C.I.: 1104322530

Correo electrónico: aklarrea@utpl.edu.ec

DEDICATORIA

A mi madre Soraya por su constante paciencia, y dedicación para conmigo, a mis abuelos Carmen y Leonel por su apoyo incondicional y su guía por el camino correcto de la vida, a mis hermanos Mateo y Leonela por siempre haber estado para mí en todos los momentos. A mi padre Giovanni por a pesar de la distancia contar con su apoyo. A mis incondicionales compañeros de vida mis pequeñas mascotas Simba y Trueno por ser los compañeros de los traspasos a lo largo de este tiempo.

AGRADECIMIENTO

Primeramente, a Dios quiero darle gracias por haberme permitido llegar a culminar mi trabajo de fin de titulación y de esta manera estar un poco más cerca de poder cumplir mi meta final.

Gracias a mi madre Soraya por haber estado siempre a lo largo de mi carrera en los altos y tantos bajos que tuve en el camino, por tener siempre sus palabras y gestos de aliento y amor que me hacen hoy poder estar a un paso de finalizar la carrera, un agradecimiento inmenso a mis abuelos Carmen y Leonel por haber estado y haber sido ese pilar con el que siempre puedo contar, por ser quienes me animan a continuar y nunca desfallecer y quienes con su apoyo eterno me motivan a cumplir mis sueños. Gracias a Mateo y Leonela mis hermanos quienes confiaron siempre en mí y en que podía lograr llegar a la recta final, por la felicidad que en todo momento tienen para mí la cual me alienta a continuar. Gracias a Giovanni mi padre por a pesar de la distancia haber estado dándome aliento para poder culminar y lograr el objetivo.

Finalmente, pero no menos importante estoy eternamente agradecida con la Dra. Patricia Quizhpe por haber aceptado ser mi guía al realizar este trabajo de fin de titulación que es de los últimos pasos a cumplir para poder culminar la ardua carrera de médico. Gracias también a el Dr. Daniel Pacheco y Dra. Lucia Ludeña quienes realizaron aportes importantes para que pueda culminar el presente trabajo de la mejor manera.

INDICE DE CONTENIDOS

Carátula.....	I
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	III
DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTO	VI
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
PREGUNTA	5
OBJETIVO	5
CAPÍTULO UNO	6
MARCO TEÓRICO	6
1.1. Definición.....	6
1.3. Fisiopatología.....	7
1.4. Clasificación.....	8
1.5. Pronóstico	9
1.6. Clínica	10
1.7. Diagnóstico y laboratorios.....	11
1.8. Tratamiento.....	12
CAPÍTULO DOS	16
METODOLOGÍA	16
1.9. Tipo de estudio.....	16
1.10. Estrategia de búsqueda	16
1.11. Criterios de inclusión	17

1.12. Criterios de exclusión	17
1.13. Evidencias de grado de recomendación	17
CAPITULO TRES	19
2. RESULTADOS	19
2.1. Diagrama de flujo de resultados	19
3.2. Resultados obtenidos.....	19
3.3. Desarrollo de resultados	25
CAPÍTULO CUATRO.....	32
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS	37

Índice de tablas

Tabla 1. Glosario para búsqueda.....	19
Tabla 2. Términos de búsqueda: PubMed y BVS.	20
Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda PubMed y BVS.	21
Tabla 4. Tabla de extracción de datos	25

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna o “Síndrome de Marchiafava Micheli” tiene actualmente mucha controversia acerca de su tratamiento, por lo que en el presente trabajo se planteó como objetivo describir la terapéutica más efectiva en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, comparando el empleo del anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab vs el trasplante de médula ósea; ya que estos son los únicos tratamientos específicos. Se aplicó una búsqueda bibliográfica narrativa, se definió el tema y se formuló la pregunta mediante la estrategia PICO. Para obtener información actualizada para el desarrollo del trabajo, se realizó una búsqueda general en Pub Med donde se consiguió 19 artículos y en el portal regional de la BVS donde se encontró 81 artículos, teniendo un total de 100 artículos para la revisión, de los cuales se trabajó con siete, para conseguir información que guíe el desarrollo de la investigación.

En conclusión, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es el mejor tratamiento y la única cura de la hemoglobinuria paroxística nocturna, sin embargo, el eculizumab siendo inhibidor del complemento, C5, ayuda a prevenir la hemólisis, por lo que da muy buenos resultados si se lo usa como terapia pretrasplante y mejora la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Trasplante alogénico de células hematopoyéticas, hemólisis, eculizumab.

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria or "Marchiafava Michelli syndrome" is currently the subject of much controversy regarding its treatment, so in the present study the objective was to describe the most effective therapy in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, comparing the use of the anti-C5 monoclonal antibody eculizumab vs. bone marrow transplantation, since these are the only specific treatments. A narrative literature search was applied, the topic was defined and the question was formulated using the PICO strategy. To obtain updated information for the development of the work, a general search was carried out in Pub Med where 19 articles were obtained and in the regional portal of the VHL where 81 articles were found, having a total of 100 articles for the review, of which seven were worked with, to obtain information to guide the development of the research.

In conclusion, allogeneic hematopoietic cell transplantation is the best treatment and the only cure for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, however, eculizumab being a complement inhibitor, C5, helps to prevent hemolysis, so it gives very good results if used as pretransplant therapy and improves patient survival.

Keywords: Allogeneic hematopoietic cell transplantation, hemolysis, eculizumab.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), es una enfermedad rara y con gran variabilidad clínica la cual está relacionada con una crisis hemolítica importante generalmente durante las horas sueño que es lo que caracteriza a los pacientes con esta patología (1).

Desde 1945 existe registro de alrededor de 46 casos verificados de HPN, en 1953 se conocían 162 enfermos con la patología y diez años más tarde se registró 48 pacientes adicionales con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna (2). Actualmente a nivel mundial la HPN tiene una incidencia de 0,05-0,13 casos por cada cien mil habitantes por año. Afecta con igual frecuencia a varones y mujeres, y puede manifestarse a cualquier edad. La mortalidad es del 50 % con una mediana de supervivencia de 10 a 22 años aproximadamente. Más del 60 % de las muertes son causadas por trombosis y hemorragias (1).

Aunque la enfermedad ha sido descrita en todo el mundo, no se dispone de datos exactos de prevalencia. En países de Europa como Francia, se estima en 1/80.000 y en Gran Bretaña se ha notificado una incidencia estimada de aproximadamente 1/770.000/año, con una prevalencia prevista de aproximadamente 1/62.500 (3).

En países de Latinoamérica esta enfermedad está reconocida como una enfermedad poco frecuente; por ejemplo, en Argentina para el 2013 existían un total de 65 casos registrados (4).

En Ecuador y a nivel local, es decir, en la ciudad de Loja no existen datos exactos; sin embargo, existen algunos estudios en donde ya constan reportes

de casos de esta patología en el país, teniendo un aproximado de cuatro casos en la ciudad (4).

Actualmente el manejo de esta enfermedad consiste en la terapia de soporte, pero la terapia está evolucionando rápidamente con la disponibilidad de terapias biológicas que se enfocan en la hemólisis subyacente mediada por el complemento (4).

Es por esto que el presente trabajo de titulación con el tema “Formas terapéuticas de la Hemoglobinuria paroxística nocturna”, nace bajo la necesidad de singularizar y determinar el posible tratamiento farmacológico bajo el cual se dé una mejor calidad de vida al paciente.

Por todo lo mencionado y tomando en cuenta la migración, esta enfermedad puede instituirse muy pronto en países como el nuestro, como ya está sucediendo, ya que es de conocimiento actual la existencia de casos, es por esto que es de relevante importancia revisar sobre las formas terapéuticas de la HPN para de esta manera contribuir a tener conocimiento de la farmacología que se debería aplicar y de alguna manera favorecer a estar preparados un buen manejo del tratamiento que se dé a estos pacientes.

PREGUNTA

¿Cuál es la terapia más efectiva en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna?

OBJETIVO

Describir la terapéutica más efectiva en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, entre el empleo del anticuerpo monoclonal anti-C5, eculizumab vs el trasplante de médula ósea.

CAPÍTULO UNO

1 MARCO TEÓRICO

1.1. Definición

El síndrome de Marchiafava Michelli también llamado hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) consiste en una hemopatía adquirida rara, como consecuencia de una expansión clonal no maligna que se debe a la adquisición de una mutación en el gen fosfatidil inositol glucano A (PIG – A). En cuanto a las células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales, la mutación del gen mencionado anteriormente establece la existencia de una elevada insuficiencia de los anclajes glicosilfosfatidilinositol (GPI); esto quiere decir que las proteínas ancladas al GPI, las cuales incluyen la CD55 y CD59 cuya función consiste en regular el complemento, también presentan una deficiencia. En la superficie de los eritrocitos se pueden ver expresadas las proteínas CD55 Y CD59, lo cual puede explicar la razón por la que estos son en gran medida vulnerables a la activación del complemento en la superficie eritrocitaria y a la formación del complejo de ataque de membrana (5).

Lo mencionado anteriormente da sentido a la hemólisis intravascular crónica, característica propia de la enfermedad. Al existir ausencia del PIGA se puede apreciar que las proteínas no pueden ingresar a la superficie celular, por lo tanto, las mismas quedan sin ningún tipo de protección, dando como resultado que los glóbulos rojos tengan una descomposición con mayor rapidez y que aquello sea consecuencia de que secreten hemoglobina tanto a la sangre como a la orina (6).

1.2. Epidemiología

La prevalencia del síndrome de Marchiafava según la OMS tiene una prevalencia inferior a cinco casos por cada cien mil habitantes, a nivel global. Consideran que este síndrome o patología es infrecuente, inclusive no se ha podido determinar la incidencia anual de la misma; sin embargo, se estima que es de cinco a diez veces menor que la anemia aplásica, es importante mencionar que esta enfermedad afecta tanto al sexo masculino como femenino y puede desarrollarse a cualquier edad, aunque se ha podido evidenciar que es más frecuente a la edad adulta en el sexo femenino; el diagnóstico generalmente se puede realizar entre la tercera y quinta década de vida, por lo tanto, se puede dar un diagnóstico desde la niñez hasta la vejez (3).

El síndrome de Marchiafava tiene mayor incidencia en los países asiáticos tales como Tailandia e incluso en el Lejano Oriente; sin embargo, en Europa la misma es más frecuente en el sexo femenino a diferencia de los países asiáticos donde se puede apreciar mayor frecuencia en el sexo masculino (3).

1.3. Fisiopatología

La hemólisis se da en razón de que se activa de manera descontrolada el complemento que se encuentra en la superficie de los eritrocitos anormales, esto debido a que existe reducción o ausencia significativa de las proteínas de membrana reguladora, las cuales deberían proteger a la célula de la lisis mediada por el complemento. Aquellas proteínas cuya estructura es fisicoquímicas, que tienen distribución y función de manera distinta pero comparten un sistema de fijación de membrana plasmática común, el GPI le proporciona indicios de que se encuentran relacionados con el defecto subyacente en el Síndrome de Marchiafava en lo que respecta a su naturaleza.

La fisiopatología del presente síndrome se encuentra explicado en razón de la existencia de dos factores, el primero implica el fallo de la médula ósea y el segundo implica la mutación somática del gen PIG – A, al concurrir los mismos dentro de una persona, el clon del síndrome tiene probabilidad de proliferar y hacer visible los síntomas propios de la enfermedad (7).

En cuanto a la fisiopatología dual de la HPN se ha tratado de interpretar trazando la hipótesis de que el fallo medular es el punto de partida o propicia el desarrollo del clon de la hemoglobinuria, mismo que se propaga debido a la selección negativa contra el *stem cell* hematopoyético normal. Dando como resultado que en gran medida la hematopoyesis resultará en celular deficientes en proteínas ligadas al GPI (7).

1.4. Clasificación

El International PNH interés GROUP, menciona que la clasificación de la HPN, se debe realizar teniendo en cuenta la sintomatología clínica conjuntamente con las pruebas de laboratorio realizadas al paciente de trombosis o hemólisis, signos de anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos y el análisis realizado a las células que se encuentran afectadas por el defecto del GPI, igualmente el análisis citométrico, mismo que tiene la finalidad de determinar el tamaño del clon de células (8).

1.4.1. Los subtipos de HPN son:

- HPN clásica, tipo I: Dentro de este subtipo se puede apreciar que carece de signos que denoten y generen preocupación o que impliquen relevancia significativa de médula ósea. Una vez que se ha realizado un hemograma completo en el paciente se puede evidenciar que el número de leucocitos y

plaquetas no superan las cantidades normales. En lo referente al clon celular GPI (-) frecuentemente tiende a superar el 50% y en cuanto a la sérica de lactato deshidrogenasa y la concentración de la bilirrubina se puede apreciar que aumenta dependiendo el cuadro clínico que presenta el paciente (8).

- Forma subclínica de HPN, tipo II: Dentro de este subtipo podemos evidenciar la existencia del 10 al 50% de un clon celular GPI (-), así como las características de laboratorio tal como la hemólisis leve y la leucopenia o la trombocitopenia concomitante. La hemoglobina en 10g/dl, los neutrófilos de en $1 \times 10^9/L$ y las plaquetas de $80 \times 10^9/L$ se las puede encontrar en el hemograma (8).
- Forma subclínica de HPN, tipo III: Este subtipo se presenta en aquellos pacientes a los que se les ha diagnosticado con anemia aplásica esto; es un indicativo que el paciente tiene un clon celular pequeño GPI (-) (1%-10%); sin embargo, a través de las pruebas de laboratorio no se ha podido evidenciar hemólisis (8).

El clon de células GPI (-) es un indicativo importante para determinar la inexistencia del síndrome de Marchiafava, ya que al ser este menor al 1% se considera que la persona se encuentra sana, no obstante, cuando el clon de células es positivo, suele denotar y progresar a hemoglobinuria paroxística nocturna (4).

1.5. Pronóstico

El pronóstico de una persona diagnosticada con HPN, suele ser variado en razón de que la enfermedad afecta sin distinción de edad, sin embargo, en la mayor parte de los pacientes diagnosticados se ha evidenciado una tasa de supervivencia mayor o igual a diez años (3).

Cuando hablamos de un mal pronóstico suele referirse y ser relacionado con la aparición de anemia aplásica y de complicaciones trombóticas venosas, es decir, el síndrome de BUDD CHIARI, una trombosis de la vena hepática grave, la cual se suele presentar de manera espontánea en pacientes jóvenes mujeres. La muerte del paciente se debe a complicaciones causadas por la formación de trombosis o hemorragias (3).

1.6. Clínica

La HPN, consiste en una situación hemolítica crónica que tiene exacerbaciones agudas. La hemólisis únicamente es evidente en un 30% de los pacientes. En el momento que aparece adopta una clásica cronología horaria, la cual es más notoria en las últimas horas de la tarde y durante la noche, la cual se aclara a lo largo del día. Esta agravación nocturna es desconocida. Además de la anemia, puede aparecer o existir conjuntamente grados de leucopenia de manera variable y trombopenia, que en un escenario extremo podría dar lugar a la aparición de aplasia medular (9).

Se considera que la enfermedad se encuentra en un estado protrombótico, es decir, con trombosis venosas y arteriales recurrentes. Las trombosis venosas pueden afectar a los territorios de las venas y senos cerebrales, la cava y suprahepáticas, territorio abdominal e incluso a la dermis. Al liberar de manera continua la hemoglobina y membranas de los hematíes por los riñones, puede ser un condicionante de que la función renal se vea afectada de manera aguda o crónica. La liberación episódica de hemoglobina en la circulación y el secuestro de monóxido de nitrógeno se encuentra relacionado a la disfunción eréctil y a los espasmos esofágicos (5).

La principal causa de muerte en los pacientes con HPN es la trombosis. Un evento trombótico puede aparecer en el paciente de conformidad a la cantidad de polimorfonucleares HPN de tipo III, sin embargo, en aquellos pacientes con clones HPN de menor tamaño existe un riesgo, el cual es superior al de la población normal (8).

1.7. Diagnóstico y laboratorios

Estudios realizados han evidenciado la existencia de una anemia variable ya que en ciertos pacientes esta se ha tornado muy severa, es decir, de hasta 50g/L con un patrón de hemólisis, leucopenia y trombocitopenia e incluso sumado a esto se puede evidencia la existencia de un recuento de reticulocitos que se encuentra elevado en estos casos. Hay que tener en cuenta que la ferropenia puede ser ocasionada por la frecuencia de sangrados y hemosideruria. Existen estudios realizados referente a la hipercoagulidad, los cuales son imprescindibles debido a que el riesgo trombótico dentro de estos pacientes se ve incrementado (10).

La citometría de flujo multiparamétrica, es la técnica de elección, la cual sirve para determinar el diagnóstico de la HPN, debido a que la misma es sensible y específica. Existe un consenso realizado en el 2009, el cual comprende el uso de la citometría de flujo en pacientes que tengan sospecha de HPN, esta citometría debe ser realizada en pacientes con anemia hemolítica no inmune, en pacientes con hemoglobinuria e inclusive en pacientes que cuenten con trombosis en lugares que no sean frecuentes. Una vez que se realiza un estudio de expresión de moléculas asociadas a GPI de la HPN, se debe tener en cuenta que este debe ser realizado en dos líneas celulares, por

lo menos, y para ello es preciso emplear dos diferentes anticuerpos monoclonales (11).

1.8. Tratamiento

Existen dos terapias efectivas para pacientes con HPN, la primera es la inhibición del complemento con eculizumab y la segunda el trasplante de médula ósea alogénico. El uso de corticosteroides podría mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la hemólisis en determinados pacientes, sin embargo, la toxicidad a largo plazo y su poca eficacia han limitado su uso. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya finalidad consiste en bloquear el complemento terminal mediante la unión con C5 y esta es la única droga que ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los EEUU, que tiene la finalidad manejar a los pacientes con HPN. Este medicamento debe ser administrado a través de la vía intravenosa durante siete días en las primeras cinco semanas y luego debe ser aplicado o administrado de manera bisemanal (12).

El eculizumab inhibe la formación del complejo de ataque de la membrana (MAC), esto compensa la deficiencia existente de CD59 presentada por los pacientes; sin embargo, esto no compensa la deficiencia de CD55, por lo que se puede inferir que el eculizumab es eficaz para impedir la hemólisis intravascular, pero por otro lado la mayoría de los pacientes a los cuales se les ha aplicado el presente, continuaran experimentando hemólisis extravascular de leve a moderada debido al depósito de C3d en los eritrocitos. Aquello podría explicar porque razón más del 50% de los pacientes con HPN que han sido tratados con eculizumab han desarrollado una prueba de antiglobulina directa positiva (C3 positivo, pero IgG negativo), e inclusive se puede evidenciar

anemia moderada y un elevado recuento de reticulocitos. Al momento de tratar la HPN de manera inicial, no se puede ofrecer el alotrasplante hematopoyético sin importar que este sea el único tratamiento cuya eficacia sea considerablemente alta para curar la HPN. Pese a que sus resultados han mejorado durante estos últimos cuatro años el tratamiento inmunodepresor está indicado únicamente en casos de HPN, en los cuales se evidencie aplasia medular asociada en pacientes en los cuales no se pueda llevar a cabo un alotrasplante (12).

Recientemente se ha utilizado el anticuerpo anti – C5, eculizumab con la finalidad de prevenir la trombosis en pacientes con HPN, el cual ha sido bastante eficaz, sin embargo, en la actualidad aun no existen estudios comparativos que demuestren la factibilidad de retirar la anticoagulación en pacientes diagnosticados HPN con trombosis previa, en los cuales ya se ha iniciado un tratamiento a base del anticuerpo. Es por ello que aún se sigue considerando como único tratamiento curativo de la HPN el trasplante hemopoyético alogénico (12).

Se ha diseñado un anticuerpo monoclonal específico para combatir el C5 humano y de alta eficacia en la HPN durante los últimos cinco años. Para lo cual dentro de la molécula eculizumab se ha implementado cambios estructurales cuya finalidad consiste en reducir la inmunogenicidad y eliminar las funciones efectoras del anticuerpo, así como la adición de regiones determinantes complementarias murinas entre las secuencias estructurales de las cadenas pesadas y ligeras humanas (11).

Se han combinado secuencias humanas de cadenas pesadas de IgG2 e IgG4 con la finalidad de formar una región constante híbrida, la cual es

incapaz de unirse a receptores específicos de anticuerpos (FC) o de activar la cascada del complemento. El eculizumab tiene mucha semejanza y afinidad para el C5 humano, por lo que bloquea de manera eficaz la activación del mismo y la secuencia proinflamatoria y sus propiedades citolíticas. La indicación con la cual se aprobó dicho fármaco es para emplear en HPN, con la finalidad de reducir la hemólisis. En cuanto a la posología es de 600mg endovenosos en infusión de 35 min cada siete días durante cuatro semanas; a esto se le debe seguir con una dosis de 900 mg en la semana cinco y de 9 mg cada 14 días de manera indefinida. La contraindicación del uso o empleo de la eculizumab es para pacientes que no se han vacunado con la vacuna antimeningocócica previamente (12).

En muy pocas ocasiones se ha realizado el trasplante de médula ósea (TMO) en la HPN, pese a que el reemplazar las células anormales de la médula ósea con células medulares normales en la HPN, han brindado una buena esperanza de curación. A la fecha actual se han realizado trasplantes de manera limitada con fallo de médula ósea con donante histocompatible. Debido a los buenos resultados obtenidos se ha comenzado a realizar en niños, cuyo pronóstico es pobre y aún se analiza. Se ha evidenciado que el trasplante sinérgico con régimen acondicionante con drogas inmunosupresoras y mieloablativas da mejores resultados (4).

También es importante mencionar que para dar tratamiento a la anemia se debe dar soporte hemoterápico, sumado a ello se debe realizar el intento de suprimir la hemólisis a través de glucocorticoides. En la mayoría de pacientes es preciso emplear suplementos tales como el hierro y el ácido fólico. A la fecha actual aún existen debates sobre el uso y la utilidad que implican los

corticoides, es por ello que únicamente se recomienda su uso de manera restringida y en dosis intermedias de 15 a 30mg y en días alternados (10).

Se debe tener precaución debido a que las transfusiones de hematíes, tienen la probabilidad de desencadenar en este tipo de pacientes episodios hemolíticos agudos, para ello es recomendable emplear concentrados de leucocitos. Antes del comienzo de las transfusiones se recomienda un fenotipaje eritrocitario extenso, esto con la finalidad de que en caso de aloanticuerpos se pueda anticipar la selección de concentrados (13).

En aquellos pacientes que tengan insuficiencia renal o citopenias añadidas es de utilidad emplear el filgrastim o la eritropoyetina recombinante. De existir una asociación de aplasia medular podría ser efectivo el uso de la inmunosupresión con globulina antitimocítica (10).

En cuanto a la profilaxis antitrombótica con warfarínicos a través de la vía oral en pacientes con este padecimiento, se encuentra en debate debido a su utilidad, ya que en muchos de los casos no ha mostrado ser útil o eficiente en su totalidad. Al existir una trombosis en fase aguda debe ser tratada con anticoagulación o trombólisis (7).

CAPÍTULO DOS

2 METODOLOGÍA

1.9. Tipo de estudio

Revisión bibliográfica narrativa

1.10. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica narrativa; para mejorar el proceso de búsqueda se empezó definiendo el tema continuando con la formulación de la pregunta mediante la estrategia PICO. Con la finalidad de investigar la información más actualizada para el desarrollo del marco teórico, se realizó una búsqueda general en Pub Med, el portal regional de la BVS, y las páginas oficiales de las diferentes organizaciones rectoras en salud, para conseguir información que guíe el desarrollo del tema de investigación.

Para el desarrollo de la búsqueda en PubMed se aplicó la terminología MeSh y la siguiente ecuación de búsqueda (("haemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria"[MeSH Terms] OR "hemoglobinuria"[All Fields]) AND "paroxística"[All Fields] AND "nocturna"[All Fields] AND ("adulto"[All Fields] OR "adultos"[All Fields])) se utilizaron filtros como: Texto completo, publicación en los últimos 5 años, artículos en inglés y español.

En el portal regional BVS se aplicó la siguiente ecuación de búsqueda: (hemoglobinuria paroxística nocturna) AND (tratamiento) AND (db:("MEDLINE") AND mj:("Hemoglobinuria Paroxística") AND type_of_study:("case_reports" OR "incidence_studies") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022]) y se aplicaron filtros como: Texto completo, publicación en los últimos 5 años, artículos en inglés y español.

1.11. Criterios de inclusión

- Artículos originales de investigación
- Idioma español e inglés
- Artículos con texto completo
- Antigüedad máxima de 5 años
- Pacientes adultos

1.12. Criterios de exclusión

- Tesis y Revisiones bibliográficas narrativas
- Artículos repetidos en otras bases de datos
- Metaanálisis
- Artículos de texto incompleto

1.13. Evidencias de grado de recomendación

Para poder clasificar los grados de recomendación de los artículos utilizados en esta revisión se empleó los niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Figura 1. Niveles de evidencia científica

Nota. Tomado de: Guía Salud 2019

Grados de recomendación	
A	Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Figura 2. Grados de recomendación

Nota. Tomado de: Guía Salud 2019

CAPITULO TRES

3 RESULTADOS

2.1. Diagrama de flujo de resultados

Diagrama de flujo para la selección de estudios

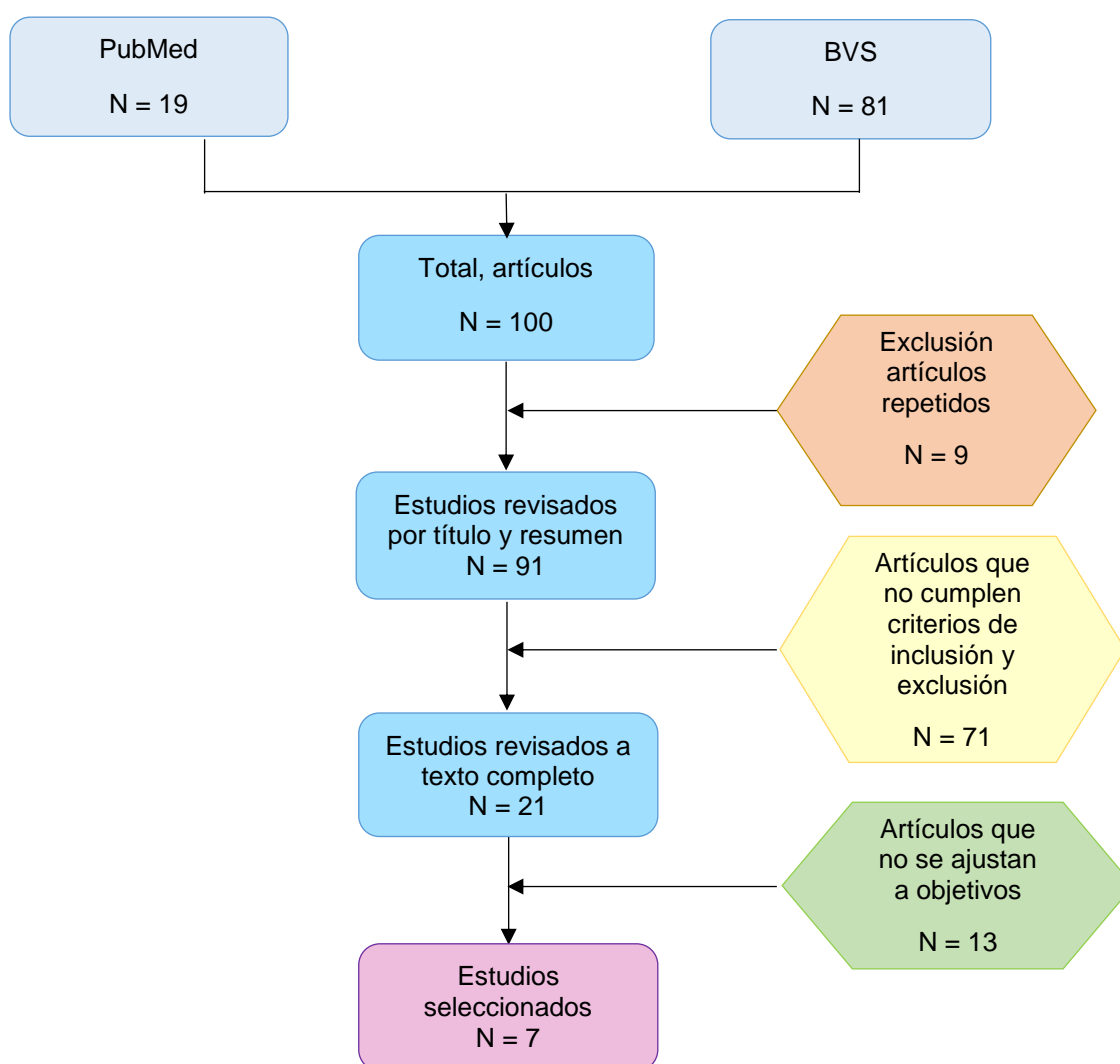


Figura 3: Diagrama de flujo para la selección de estudios

3.2. Resultados obtenidos

Tabla 1. Glosario para búsqueda

ESPAÑOL	INGLES
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
Terapéutica Previa	Previous Therapeutic
Trasplante de médula	Bone marrow transplant

Formas Terapéuticas	Therapeutic forms
Adultos	Adults
Tiempo de vida con la enfermedad	Life time with the disease
Daño renal	Kidney damage
Daño hepático	Hepatic injury
Corticoides	Corticosteroids
Eculizumab	Eculizumab
Daño esplénico	Splenic damage
Riesgo de muerte	Death risk
Factor genético	Genetic factor
Síntomas característicos	Characteristic symptoms
Triada propia	Own triad
Porcentaje de población que lo padece	Percentage of the population that suffers from it

Tabla 2. Términos de búsqueda: PubMed y BVS.

Motor de Búsqueda: PubMed			
Variable	Termino en Ingles	MeSH	Sinónimos en ingles
1.- Hemoglobinuria paroxística nocturna	Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria	Cold Paroxysmal Hemoglobinuria Hemoglobinuria, Paroxysmal Cold Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal	Marchiafava Micheli Syndrome
2.- Formas terapéuticas	Therapeutic forms	Chemotherapy Pharmacologic Therapy pharmacotherapy	Treatment
3.- Trasplante de médula ósea	Bone marrow transplantation	Bone Marrow Graft Bone Marrow Cell Transplantation	Hematopoietic cell transplantation
4.- Anticuerpo monoclonal anti- C5. Eculizumab	Anti-C5 monoclonal antibody. Eculizumab	Antibodies monoclonal humanized – Eculizumab	-
5.- Humanos	Humans	Humans	-
Motor de Búsqueda: BVS			

Variable	Termino en ingles	DEC'S	Sinónimos en español
1.- Hemoglobinuria paroxística nocturna	Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna Hemoglobinuria Paroxística al Frío	Síndrome de Marchiafava Micheli
2.- Formas terapéuticas	Therapeutic forms	Acciones terapéuticas, procedimiento curative, procedimiento terapéutico, procedimiento de terapia	Tratamiento Terapia
3.- Trasplante de médula ósea	Bone marrow transplantation	Trasplatación de células de médula ósea, Trasplatación de médula ósea Trasplante de células de médula ósea	Injerto de médula ósea
4.- Anticuerpo monoclonal anti-C5. Eculizumab	Anti-C5 monoclonal antibody. Eculizumab	Eculizumab	-
5.- Humanos	Humans	Humans	-

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos a través de los motores de búsqueda PubMed y BVS.

Motor de búsqueda / Bases de datos	Descriptores y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)	Limitadores	Número de artículos encontrados
PubMed			
Ecuación 1	((("haemoglobinuria"[All Fields] OR "hemoglobinuria"[MeSH Terms] OR "hemoglobinuria"[All Fields]) AND paroxistica[All Fields] AND nocturna[All Fields]) AND (Y[All Fields] AND tratamiento[All Fields]) AND ((medline[sb] AND "open access"[filter]) AND	Texto completo gratuito Ensayo clínico, Medline, Últimos 5 años, Humanos, Inglés, Español	3

	"2017/12/20"[PDat] : "2022/12/18"[PDat] (AND "Humans"[Mesh]) NOT "Child"[Mesh]) NOT "Adolescent"[Mesh]	Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTPL	
Ecuación 2	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields] AND "nocturnal"[All Fields]) OR "hemoglobinuria paroxysmal nocturnal"[All Fields]) AND ("eculizumab"[Supplementary Concept] OR "eculizumab"[All Fields]) AND ((medline[sb] AND "open access"[filter]) AND "2017/12/20"[PDat] : "2022/12/18"[PDat])	Texto completo gratuito Ensayo clínico, Últimos 5 años, Humanos, Inglés, Español, Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTPL, Adulto más de 19 años	11
Ecuación 3	("hemoglobinuria, paroxysmal"[MeSH Terms] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields]) OR "paroxysmal hemoglobinuria"[All Fields] OR ("hemoglobinuria"[All Fields] AND "paroxysmal"[All Fields] AND "nocturnal"[All Fields]) OR "hemoglobinuria paroxysmal nocturnal"[All Fields]) AND ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "marrow"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "bone marrow transplantation"[All Fields]) AND ((medline[sb] AND "open access"[filter]) AND "2017/12/20"[PDat] : "2022/12/18"[PDat])	Texto completo gratuito Ensayo clínico, Últimos 5 años, Humanos, Inglés, Español, Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTPL, Adulto más de 19 años	5
Total Artículos PubMed			19
BVS			
Ecuación 1	(hemoglobinuria paroxística nocturna) AND (tratamiento) AND (Disponible gratuitamente,	58

	db:("MEDLINE") AND mj:("Hemoglobinuria Paroxística") AND type_of_study:("case_reports" OR "incidence_studies") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	Texto complete, MEDLINE, Ensayo clínico, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Inglés, Español, Últimos 5 años Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTPL	
Ecuación 2	(hemoglobinuria paroxística nocturna) AND (trasplante de medula osea) AND (fulltext:("1") AND db:("MEDLINE") AND mj:("Hemoglobinuria Paroxística" OR "Trasplante de Médula Ósea") AND type_of_study:("case_reports" OR "guideline") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	Disponible gratuitamente, Texto complete, MEDLINE, Ensayo clínico, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Trasplante de médula ósea, Inglés, Español, Últimos 5 años Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTPL	4
Ecuación 3	(hemoglobinuria paroxística nocturna) AND (eculizumab) AND (fulltext:("1" OR "1" OR "1" OR "1") AND db:("MEDLINE") AND mj:("Hemoglobinuria Paroxística" OR "Anticuerpos Monoclonales Humanizados") AND type_of_study:("clinical_trials") AND	Disponible gratuitamente, Texto complete, MEDLINE, Ensayo clínico, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna,	19

la:("en")) AND (year_cluster:[2017 TO 2022])	Anticuerpos monoclonales humanizados, Inglés, Español, Últimos 5 años Artículos de acceso libre o acceso a través de la biblioteca de la UTP
Total Artículos BVS	81

3.3. Desarrollo de resultados

Tabla 4. Tabla de extracción de datos

Título del artículo	Autor y año	Nivel de evidencia / Grado de Recomendación	País	Tipo de artículo	Resultados
Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab	Cooper, J. P., Farah, R. J., Stevenson, P. A., Gooley, T. A., Storb, R., & Scott, B. L. (2019)	A	Seattle, Washington	Ensayo Clínico	En este estudio se incluyeron 55 pacientes, de los cuales 49 fueron sometidos directamente al trasplante alogénico de células hematopoyéticas, y los otros seis fueron tratados con eculizuman antes del trasplante. Cuatro experimentaron falla en el injerto, dos después del primer intento de TCH y otros dos tuvieron falla tardía del injerto. Existieron 24 muertes; especialmente por infección y hemorragia. De los seis pacientes que fueron tratados con eculizumab antes del trasplante de células hematopoyéticas, se vio buenos resultados ya que siguieron vivos hasta luego del último contacto que se tuvo en el estudio. Finalmente se concluye en este estudio que a pesar de estar en el tiempo del eculizumab, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el mejor tratamiento para la HPN, ya que con este la mortalidad ha reducido, con una supervivencia global del 70% a los 5 años; obviamente todo esto con la influencia de la terapia con eculizumab.

<p>Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab</p>	<p>Kulagin, A. D., Ptushkin, V. V., Lukina, E. A., Davydkin, I. L., Korobkin, A. V., Shamrai, V. S., Konstantinova, T. S., Kaporskaya, T. S., Mitina, T. A., Ksenzova, T. I., Zuev, E. V., Markova, O. A., Gapchenko, E. V., & Kudlay, D. A. (2021)</p>	<p>A</p>	<p>Rusia</p>	<p>Ensayo Clínico</p>	<p>Este estudio se realizó en 10 centros médicos de Rusia, se incluyeron 32 pacientes entre 23 a 71 años de edad, de los cuales 15 fueron masculinos y 17 femeninas, quienes tuvieron diagnóstico de HPN que se confirmó por citometría de flujo. Buscaron la evaluación del primer biosimilar (Elizaria) en relación con el originador (Soliris) del eculizumab para confirmar su biosimilitud y así comprobar si tienen el mismo efecto, o existe diferencia entre estos. Es de importancia mencionar que se excluyeron dos pacientes de la investigación ya que interrumpieron el estudio antes de tiempo. Por lo que se asignó a los pacientes en bloques, el bloque A recibió de tratamiento con el biosimilar (Elizaria), y el grupo B recibió la terapia el originador (Soliris). El uso a largo plazo del biosimilar del eculizumab (Elizaria) tiene una inhibición funcional de la actividad hemolítica del complemento en pacientes con HPN; por lo que no mostró menor eficacia en comparación con el originador (Soliris), lo cual afirma la biosimilitud entre ambos medicamentos.</p>
<p>Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or without</p>	<p>Yilmaz, F., Soyer, N., Cengiz Seval, G., Civriz Bozdağ, S., Topcuoğlu, P., Ünal, A., Kaynar, L., Özgür, G., Sucak, G., Göker, H., Velet, M., Özdoğu, H., Yilmaz,</p>	<p>A</p>	<p>Turquía</p>	<p>Estudio Observacional</p>	<p>En este estudio se incluyeron 35 (19 hombre y 16 mujeres) pacientes entre los que constaron personas diagnosticadas de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), con HPN clásica (cHPN) y con anemia aplásica; se seleccionó a los donantes en base a la tipificación serológica de los antígenos HLA – A, HLA – B, HLA – C, y en la del ADN para el antígeno HLA – DRB1; la primera opción de donantes</p>

<p>Aplastic Anemia: A Multicenter Turkish Experience</p>	<p>M., Kaya, E., Salim, O., Deveci, B., Karadoğan, İ., Saydam, G., Şahin, F., & Vural, F. (2021)</p>				<p>fueron los hermanos compatibles con HLA, y la segunda opción los donantes no emparentados compatibles con HLA. Para acondicionar a los pacientes pretrasplante, a los primeros administró quimioterapia con o sin globulina antitimocítica como terapia mieloablative. Es importante mencionar que todos los pacientes fueron tratados con profilaxis antiviral, antifúngica, antibacteriana. También se dio terapia pretrasplante entre las que utilizaron en el estudio fueron corticoides ciclosporina, ATG, factores de crecimiento y eritropoyetina, andrógenos y eculizumab. Al realizar el trasplante se dio un fracaso de 6 pacientes del injerto primario, y un fracaso secundario se observó tan solo en un paciente; sin embargo, luego de esto y con una vigilancia aproximada de 6 años se vio una supervivencia del 87,8%; de estos pacientes ninguno recibió transfusiones ni volvió a tener evidencias de HPN. Finalmente, y concluyendo según el estudio el alo – HCT es una buena opción para pacientes seleccionados que estén diagnosticados de HPN Y CHPN, estos seleccionados por lo general son aquellos que presenten hemólisis refractaria y debilitante, en la era de los inhibidores del complemento es muy importante identificar a aquellos que se beneficiaran del alo – HCT y a los otros a quienes les conviene seguir con el tratamiento del eculizumab. Es importante recalcar que el acondicionamiento y tratamiento pretrasplante fue muy</p>
--	--	--	--	--	--

					significativo para alcanzar en los pacientes una alta tasa de supervivencia.
Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment	DeZern, A. E., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2018)	A		Estudio Observacional	<p>Se vigiló 63 pacientes de los cuales todos habían recibido eculizumab por vía intravenosa de 25 a 45 minutos, con una dosis de inducción de 600mg cada 7 más menos 2 días, durante 4 dosis, luego se administró eculizumab 900mg cada 7 más menos 2 días, se sigue después con una dosis de mantenimiento de eculizumab de 90mg cada 14 más menos 2 días. Se les administró también un régimen de acondicionamiento que fue con globulina antitímocito ATG de conejo, más fludarabina, ciclofosfamida y solo un paciente recibió busulfán oral. Además, se les dio profilaxis antibiótica vía oral y bacteriana hasta la recuperación de neutrófilos. Cabe recalcar que el eculizumab se suspendió desde que se empezó el tratamiento de acondicionamiento. En el estudio se confirmó que el eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que mejora la anemia y disminuye la hemólisis intravascular además de reducir el riesgo de trombosis y mejorar la calidad de vida en pacientes diagnosticados con HPN.</p> <p>Se concluye finalmente que el eculizumab usado como terapia puente pre trasplante ha tenido muy buenos resultados para pacientes con HPN y aplasia medular, y ha ayudado a que estos tengan un mejor apego al trasplante de médula ósea y una mejor supervivencia.</p>

<p>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish Adult Leukemia Group</p>	<p>Markiewicz, M., Drozd-Sokolowska, J., Biecek, P., Dzierzak-Mietla, M., Boguradzki, P., Staniak, M., Piatkowska-Jakubas, B., Piekarska, A., Tormanowska, M., Halaburda, K., Ussowicz, M., Waszczuk-Gajda, A., Basak, G., Bołkun, L., Rybka, J., Sadus-Wojciechowska, M., Giebel, S., Szmigielska-Kaplon, A., Mendek-Czajkowska, E., Warzybok, K., ... Dwilewicz-Trojaczek, J. (2020)</p>	<p>A</p>	<p>Polonia</p>	<p>Análisis multicéntrico</p>	<p>En este estudio existió una cohorte de 78 pacientes diagnosticados de HPN, de los cuales 27 padecían HPN clásica y 51 HPN, todos se sometieron al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en 11 centros polacos.</p> <p>A todos los pacientes sometidos al estudio se les administró protocolo de acondicionamiento de toxicidad reducida, en 51 pacientes se le agregó a este protocolo el treosulfán más fludarabina o ciclofosfamida. Ninguno de los pacientes del estudio recibió antes del trasplante eculizumab, pero el 26% recibieron tratamiento inmunosupresor; y el 92% transfusiones de eritrocitos. Cabe recalcar que, de toda la población estudiada, cuatro pacientes se sometieron a un segundo trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas después de 35, 57, 70 y 90 días respectivamente, de los cuales todos fallecieron, y solo a uno de estos cuatro se le administró eculizumab postrasplante, pero no tuvo efecto alguno.</p> <p>De los demás pacientes con HPN con vigilancia de 3 años se alcanzó una supervivencia postrasplante del 85,1%, y de los pacientes con HPN clásica con vigilancia de 5 años tuvieron una supervivencia postrasplante del 88.9%. El factor que no contribuyó a mejorar la supervivencia de los pacientes fue el proceso de hemólisis de los pacientes y más bien la trombosis no tuvo ningún papel para calcular esta supervivencia postrasplante.</p>
--	--	----------	----------------	-------------------------------	---

					<p>Concluyendo a pesar de que el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento para la hemoglobinuria paroxística nocturna pero los datos sobre la funcionalidad son limitados, en este estudio lo que se puede agregar a lo ya definido es que la hemólisis es el punto que falla en el resultado de trasplante, es por eso que se ocupa hacer investigaciones con tratamientos anti-hemolíticos pretrasplante.</p>
<p>Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry</p>	<p>Röth, A., Araten, D. J., Larratt, L., Kulasekararaj, A. G., Maciejewski, J. P., Wilson, A., Gustovic, P., & Kanakura, Y. (2020)</p>	<p>A</p>		<p>Estudio observacional, prospectivo, multinacional</p>	<p>En este estudio se evaluó los efectos de eculizumab en pacientes que han usado previamente transfusiones o han tenido algún evento trombótico (TE) dentro de los últimos 12 meses previo a la administración de eculizumab.</p> <p>Dentro de los criterios de inclusión para los pacientes de estudio se tomó en cuenta el nunca haber recibido eculizumab como tratamiento, los antecedentes de transfusiones dentro de los últimos 12 meses, y antecedente de evento trombótico, lo que dio una población de 895 pacientes.</p> <p>A todos los pacientes que se les dio tratamiento con eculizumab, resultaron tener buena respuesta al mismo ya que bajaron la tasa de transfusión de glóbulos rojos en pacientes con HPN, también se observó reducción de la hemólisis intravascular y las tasas de TE. Por lo que finalmente se concluye que los pacientes con HPN pueden beneficiarse con gran amplitud usando el eculizumab como</p>

					tratamiento, independiente de su historial de transfusiones o avance de la enfermedad.
Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry	Lee, J. W., Peffault de Latour, R., Brodsky, R. A., Jang, J. H., Hill, A., Röth, A., Schrezenmeier, H., Wilson, A., Marantz, J. L., & Maciejewski, J. P. (2019)	A		Ensayo Clínico	<p>La población seleccionada para el estudio fue tomada del registro internacional de pacientes con HPN se tomó a partir de la fecha del 17 de julio de 2017, se los consideró a aquellos que llevaban tratamiento con eculizumab 6 meses o más con presencia de HDA más la presencia de fatiga, hemoglobinuria, disnea, dolor abdominal, anemia (hb < 100 g/l), algún evento vascular adverso mayor (MAVE), algún evento trombotico, disfunción eréctil o disfagia. Se realizó tres grupos para iniciar el estudio, el primero consto de pacientes con HPN y AA en curso; el segundo se conformó con pacientes con HPN y antecedentes de AA pero que no esté en curso, por último, el tercer grupo se realizó con pacientes con HPN y sin antecedentes de AA.</p> <p>Finalmente, el estudio se mostró que el eculizumab dio una mejora muy significativa en la reducción de la tasa de eventos vasculares adversos mayores, eventos tromboticos, transfusiones de glóbulos rojos, las proporciones de LDH y los niveles de hemoglobina; y un aumento sustancial en proporciones de pacientes con mejoría en los síntomas que se relacionan con la HPN, independiente del estado de AA. Con lo que se demostró que los pacientes con HPN que tienen HDA pueden manejarse de manera efectiva independiente de su estado de AA.</p>

CAPÍTULO CUATRO

4 DISCUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se maneja actualmente a nivel local con tratamientos diversos con los cuales no se ha logrado estabilizar a los pacientes; razón, por la cual se objetiviza en esta revisión describir la terapéutica más efectiva en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, entre el empleo del anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab vs el trasplante de médula ósea (14).

(15) afirma en su estudio que el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) y la inhibición del complemento con eculizumab son las únicas terapias modificadoras de la enfermedad disponibles hoy en día. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al componente terminal C5, reduciendo así la hemólisis intravascular y trombosis; además que mejora la calidad de vida, sin embargo, este no corrige el defecto de las células madre, por lo que debe administrarse de por vida, excepto que exista una remisión espontánea. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es la única terapia curativa, se la administra en hemólisis graves o trombosis por eculizumab. Finalmente, los autores de este estudio concluyeron que a pesar de estar en el tiempo del eculizumab, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el mejor tratamiento para la HPN, ya que con este la mortalidad a reducido sumado a este la influencia de la terapia con eculizumab. Cabe recalcar que en este estudio se reportó fallecimientos, pero estos en su gran mayoría fueron por infecciones y hemorragias; más, no por rechazos a los injertos o a la medicación. Lo que concuerda con lo que (16) aporta en su estudio ya que estos autores concluyen que el trasplante

alotópico de células madre hematopoyéticas es una buena opción para pacientes diagnosticados de HPN y HPN clásica, más en aquellos que presentan hemólisis refractaria al eculizumab y debilitante. En la era de los inhibidores del complemento es muy importante identificar a aquellos que se beneficiarían del alo – HCT (trasplante alotópico de células madre hematopoyéticas) y a los otros a quienes les conviene seguir con el tratamiento del eculizumab. Es importante recalcar que el acondicionamiento con quimioterapia de intensidad reducida basada en fludarabina, ciclofosfamida, fludarabina y globulina antitumoral (ATG) y tratamiento pretrasplante con corticoides, ciclosporina, ATG, factores de crecimiento y eritropoyetina, andrógenos y eculizumab según la necesidad de cada paciente en el estudio fue muy significativo para alcanzar en los pacientes una alta tasa de supervivencia. Señalaron también los autores del estudio titulado “trasplante de células madre hematopoyéticas para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna con o sin anemia aplásica” que a pesar de que la terapia anticomplemento con eculizumab es bastante efectiva para pacientes con HPN clásica, la refractariedad a este es un problema, y que este tratamiento no es opción para aquellos enfermos que no tienen hemólisis evidente, por lo que el alo – HCT sigue siendo la opción número uno para la patología tratada.

A todo lo afirmado en los estudios agregados se le suman la opinión de (14) quienes confirman en su estudio que el eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que mejora la anemia y disminuye la hemólisis intravascular además; de reducir el riesgo de trombosis y mejorar la calidad de vida en pacientes diagnósticas con HPN. Usando este anticuerpo como terapia puente pre trasplante se ha tenido muy buenos resultados para pacientes con

HPN y aplasia medular, y ha ayudado a que estos tengan un mejor apego al trasplante de médula ósea y una mejor supervivencia. Lo que concuerda con (17) quienes evaluaron los efectos de eculizumab en pacientes que han usado previamente transfusiones o han tenido algún evento trombótico (TE) dentro de los últimos 12 meses previo a la administración de eculizumab, lo que dio como resultado una buena respuesta al mismo ya que bajaron la tasa de transfusión de glóbulos rojos en pacientes con HPN, también se observó reducción de la hemólisis intravascular y las tasas de TE. Por lo que finalmente se argumenta que los pacientes con HPN pueden beneficiarse con gran amplitud usando el eculizumab como tratamiento, independiente de su historial de transfusiones o avance de la enfermedad.

Esta última acotación comparte ideas y recalca los mismos principios con (2) quienes redactan que a pesar de que la hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad heterogénea por su clínica, varias veces hay pacientes con insuficiencia de la médula ósea (BMF) acompañante a su patología, comúnmente los que tiene anemia aplásica (AA) la cual puede estar asociada a resultados menos favorables para los pacientes con HPN. Cabe mencionar que los pacientes con HDA (alta actividad de la enfermedad), que significa tener niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) mayor o igual a 1,5 veces el límite superior normal y presenta uno o más signos o síntomas de la HPN, estos pacientes tienen una mayor carga de enfermedad y mayor riesgo de eventos trombóticos en comparación a los pacientes sin HDA, para lo que mostraron que el eculizumab dio una mejora muy significativa en la reducción de: la tasa de eventos vasculares adversos mayores, eventos trombóticos, transfusiones de glóbulos rojos, proporciones de LDH y los niveles de

hemoglobina; y un aumento sustancial en: proporciones de pacientes con mejoría en los síntomas que se relacionan con la HPN, independiente del estado de AA. Por lo que con todos los resultados sugirieron que los pacientes con HPN que tienen HDA pueden manejarse de manera efectiva con HPN independiente de su estado de AA.

En el artículo de (18) se hace la comparación del primer biosimilar (Elizaria) en relación con el originador (Soliris) del eculizumab para confirmar su biosimilitud y así comprobar si tienen el mismo efecto, o existe diferencia entre estos. Los resultados obtenidos en el estudio fueron que el uso a largo plazo del biosimilar del eculizumab tiene una inhibición funcional de la actividad hemolítica del complemento en pacientes con HPN; por lo que no mostró menor eficacia con el originador, lo cual afirma la biosimilitud entre ambos medicamentos. Es importante recalcar que existieron pacientes que se encontraron en el grupo de manejados con el biosimilar y tuvieron terapia previa con Soliris y no existió actividad neutralizante. A pesar que no se encontró menor eficacia en el biosimilar, analizando la farmacocinética del mismo se observó variabilidad del 12% en la concentración inicial del medicamento. Además dentro de la farmacodinámica la concentración de complejo de ataque a la membrana (MAC) disminuye luego del final de la infusión y después aumenta gradualmente hasta alcanzar el máximo del intervalo de la dosis. En conclusión, el uso a largo plazo del biosimilar de Eculizumab tiene una inhibición exitosa de la actividad hemolítica del complemento en la HPN. Y se demostró que este no tiene menor eficacia ni otros efectos diferentes al originador.

CONCLUSIONES

- El trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el mejor tratamiento para la hemoglobinuria paroxística nocturna, y es el único tratamiento curativo para estos pacientes; pero el eculizumab usado como terapia puente pre trasplante ha dado muy buenos resultados para pacientes con HPN, y ha ayudado a que los enfermos tengan un mejor apego al trasplante de médula ósea y una mejor supervivencia.
- Los enfermos con HPN que tienen alta actividad de la enfermedad pueden manejarse de manera efectiva con eculizumab o con su biosimilar, independiente de su afectación medular, ya que los dos tiene una inhibición exitosa de la actividad hemolítica del complemento en la HPN, simultáneamente el eculizumab da una mejora muy significativa en la reducción de la tasa de eventos vasculares adversos mayores, eventos trombóticos, transfusiones de glóbulos rojos, las proporciones de LDH y mantener los niveles de hemoglobina.

REFERENCIAS

1. Pérez Ivis Macía, García Peralta Tania, Sarraff Teresa Fundora, Fernández Delgado Norma. Hemoglobinuria paroxística nocturna: de Strübing al Eculizumab. Revista cubana de Hematología. 2021;
2. Brito LC de, Oliveira FR de, Cardoso DA, Melo BMS de, Azevedo MC, Nascimento MH, et al. Presença de clones de hemoglobinúria paroxística noturna em portadores de leucemia aguda do estado do Pará, Amazônia, Brasil. Rev Panamazonica Saude. noviembre de 2019;10(0).
3. Sicre F, Socie G. HPN Tratamiento - Trasplante. orpha.net. 2017;
4. Rehan ST, Hashmi MR, Asghar MS, Tahir MJ, Yousaf Z. Pegcetacoplan - a novel $C3$ inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Health Sci Rep. 25 de mayo de 2022;5(3).
5. Paredes G, Janet Y. Hemoglobinuria paroxística nocturna: revisión de la literatura. bvsalud. 2019;
6. Szlendak U, Budziszewska B, Spsychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pol Arch Intern Med. 6 de junio de 2022;
7. García-Suárez J, Royo DC. Anemias por fallo medular. Anemia aplásica adquirida. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. noviembre de 2020;13(21):1178-90.

8. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom.* septiembre de 2017;92(5):361-70.
9. García Rojas Víctor Andrés, Sánchez Vargas Xinia Alexandra, Mora Hernández Gustavo Adolfo. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Scielo. 2017;
10. García Rojas Víctor Andrés, Mora Hernández Gustavo Adolfo. HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA.
11. Díaz Domínguez Gabriela, Marsán Suárez Vianed, Sánchez Ballester Amanda. Diagnóstico por citometría de flujo de la hemoglobinuria paroxística nocturna. 2019;
12. Campos-González N, Ruiz-Jiménez S, Rodríguez-Jiménez J, Chacón-Jiménez L. Aplicaciones terapéuticas del eculizumab. *Univ Salud.* 29 de abril de 2022;24(2):184-96.
13. Fantl Dorotea, Stemmelin Germán, Chiappe Gustavo. GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Sociedad Argentina de Hematología. 2019;
14. DeZern AE, Jones RJ, Brodsky RA. Eculizumab Bridging before Bone Marrow Transplant for Marrow Failure Disorders Is Safe and Does Not Limit Engraftment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* diciembre de 2018;24(12):e26-30.
15. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA, Gooley TA, Storb R, Scott BL. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- in the Age of Eculizumab. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. julio de 2019;25(7):1331-9.
16. Yılmaz F, Soyer N, Cengiz Seval G, Civriz Bozdağ S, Topcuoğlu P, Unal A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with or Without Aplastic Anemia: Multicenter Turkish Experience. *Turkish Journal of Hematology*. 1 de junio de 2021;
 17. Röth A, Araten DJ, Larratt L, Kulasekararaj AG, Maciejewski JP, Wilson A, et al. Beneficial effects of eculizumab regardless of prior transfusions or bone marrow disease: Results of the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol*. 11 de noviembre de 2020;105(5):561-70.
 18. Kulagin AD, Ptushkin V V., Lukina EA, Davydkin IL, Korobkin A V., Shamrai VS, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 16 de noviembre de 2021;100(11):2689-98.