



## Impacto del tratamiento con eculizumab en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Ana Villegas Martínez\* y Fernando Ataúlfo González Fernández

Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Artículo aceptado para su publicación el 25 de junio de 2012

### Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad hematológica poco frecuente asociada a la anomalía de determinadas proteínas de la membrana de los hematíes que los hacen especialmente sensibles al complemento. Se caracteriza clínicamente por hemólisis, trombosis e insuficiencia de la médula ósea. Tan sólo hay un tratamiento curativo para la HPN, el trasplante de médula ósea, que tiene unas indicaciones muy limitadas dados sus potenciales riesgos.

Eculizumab es el primer tratamiento farmacológico específico para la HPN, ha demostrado inhibir de forma marcada, segura y persistente la hemólisis, mejora la anemia y reduce las necesidades transfusionales de los pacientes. Además, eculizumab mejora la calidad de vida de los enfermos, parece mejorar o ralentizar el deterioro de la función renal, reduce el riesgo de trombosis y ha demostrado su eficacia en parámetros indicativos de hipertensión pulmonar (HTP) y disnea, reduciendo significativamente los valores de péptido natriurético (NT-proBNP).

Aunque los pacientes requieren vacunación meningocócica previa a su administración, por lo general eculizumab es seguro y bien tolerado. Un reciente estudio en pacientes en tratamiento con eculizumab, con un seguimiento de más de 7 años, muestra una mejora en su supervivencia equivalente a la de la población general.

Eculizumab ha cambiado la forma de abordar el tratamiento de los pacientes con HPN, hasta tal punto que podría también condicionar las indicaciones del trasplante alogénico de médula ósea.

### Fisiopatología, clínica y tratamiento sintomático de la hemoglobinuria paroxística nocturna

La HPN es una enfermedad sistémica de base hematológica. Su patogenia está asociada a una mutación somática adquirida del gen *PIG-A* del brazo corto del cromosoma X en un número variable de células madre hematopoyéticas<sup>1</sup>. Las células afectadas son deficientes en unas proteínas que se anclan a la membrana a través del glucosil-fosfatidil inositol (GPI-AP) como el MIRL (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana; CD59) y el DAF (factor acelerador de la degradación del complemento; CD55)<sup>2</sup>. Estas glucoproteínas regulan la actividad lítica del complemento y su déficit, al activar la cascada del complemento en la superficie de la célula es la causa de la hemólisis intravascular crónica con la liberación a plasma de hemoglobina y otros contenidos eritrocitarios.

La tríada clínica de la HPN es hemólisis, trombosis e insuficiencia de la médula ósea<sup>3</sup>. Como consecuencia de la hemólisis crónica, el síndrome anémico es responsable de los síntomas y signos de la enfermedad como astenia, ligeros mareos, taquicardia ocasional coincidiendo con pequeños o moderados esfuerzos, malestar general. Además existe hemoglobinuria, si bien esta última solamente aparece en el 26% de los pacientes en el momento del diagnóstico<sup>3</sup>. La trombosis es la causa principal de mortalidad en pacientes con HPN<sup>4-6</sup>, se manifiesta en cerca del 50% de los casos y puede tener localizaciones muy dispares y poco habituales como las venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica y cerebral<sup>7</sup>. La causa de la trombofilia es multifactorial, y la captación del óxido nítrico (NO) por la hemoglobina libre parece un acontecimiento relevante en la aparición de la trombosis y de otros síntomas relacionados con la HPN, como disfagia y crisis de dolor abdominal, HTP y disfunción eréctil, derivadas de la disregulación del tono de la musculatura lisa y la vasoconstricción<sup>7</sup>. Por otro lado, los distintos grados de leucopenia, trombocitopenia y reticulocitopenia indican, a su vez, el grado de afectación de la médula ósea. La HPN es, de hecho, una enfermedad sistémica en la que junto a la hemólisis hay un elevado riesgo trombótico, insuficiencia renal y de HTP responsables de la gran mortalidad y morbilidad de estos pacientes<sup>8</sup>.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el tratamiento de la HPN se centraba fundamentalmente en transfusiones para la anemia y antiocoagulantes para las trombosis. El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN es el alotrasplante hematopoyético. Sin embargo, a pesar de las mejoras en los resultados en estos últimos años, este procedimiento todavía se asocia a una elevada morbilidad y queda reservado para pacientes muy seleccionados, en especial a aquellos con HPN con insuficiencia medular asociada<sup>2</sup>. La búsqueda de tratamientos eficaces dirigidos específicamente a "reparar" la fisiopatología de la HPN no ha tenido éxito hasta la primera década de este siglo con el desarrollo y aplicación clínica de eculizumab, un fármaco obtenido mediante biotecnología y que actúa modulando la activación del sistema del complemento.

En el año 2007, las autoridades sanitarias americanas y europeas dieron su aprobación, mediante procedimiento acelerado, a la comercialización y el uso clínico del hasta ahora único fármaco específico para el tratamiento de la HPN, eculizumab.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana impidiendo la escisión en C5a y C5b y, por tanto, la generación del complejo C5b-9 del complemento. De este modo, eculizumab inhibe la hemólisis intravascular mediada por el complemento en pacientes con HPN<sup>9</sup>. La introducción de eculizumab ha cambiado la forma de abordar el tratamiento de los pacientes con HPN, que a la vista de los

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [avillegas.hcsc@salud.madrid.org](mailto:avillegas.hcsc@salud.madrid.org) (A. Villegas Martínez).

resultados de su eficacia y seguridad podría condicionar las indicaciones del trasplante alogénico de médula ósea<sup>10</sup>.

Por su importancia y novedad en la terapéutica de la HPN, a continuación revisamos brevemente el desarrollo de eculizumab, su eficacia y seguridad, y algunos aspectos específicos de su manejo en la práctica clínica.

### El desarrollo inicial y la búsqueda de dosis de eculizumab

Originalmente, eculizumab fue desarrollado y evaluado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico<sup>11,12</sup>. De estos estudios iniciales deriva la información sobre la posología y la dosis requerida para lograr el bloqueo del complemento. Así, en los estudios iniciales, dosis entre 0,1 a 8 mg/kg fueron bien toleradas y seguras, y las dosis de 8 mg/kg mostraron que inhibían de forma completa la acción del complemento a nivel de C5 durante 7-14 días<sup>13</sup>. Los modelos de farmacocinética y farmacodinamia derivados de estudios en humanos indicaron que la dosificación fija no presentaba diferencias relevantes respecto a la dosificación basada en el peso.

### Eficacia de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna

La eficacia de eculizumab se ha investigado en 3 estudios: un ensayo clínico piloto no comparativo en 11 pacientes<sup>14</sup>, un ensayo clínico aleatorizado pivotal de eficacia (estudio TRIUMPH)<sup>15</sup>, y un estudio de apoyo no comparativo en una población menos restringida de pacientes con HPN (estudio SHEPHERD)<sup>16</sup>. Estos estudios se han complementado con algunos estudios de extensión<sup>17,18</sup>, en especial un estudio de 104 semanas en el que se han incluido casi la totalidad de los pacientes de los 3 estudios mencionados y que ha proporcionado información sobre la seguridad a largo plazo de eculizumab y su efecto sobre la aparición de trombosis<sup>18</sup> (fig. 1).

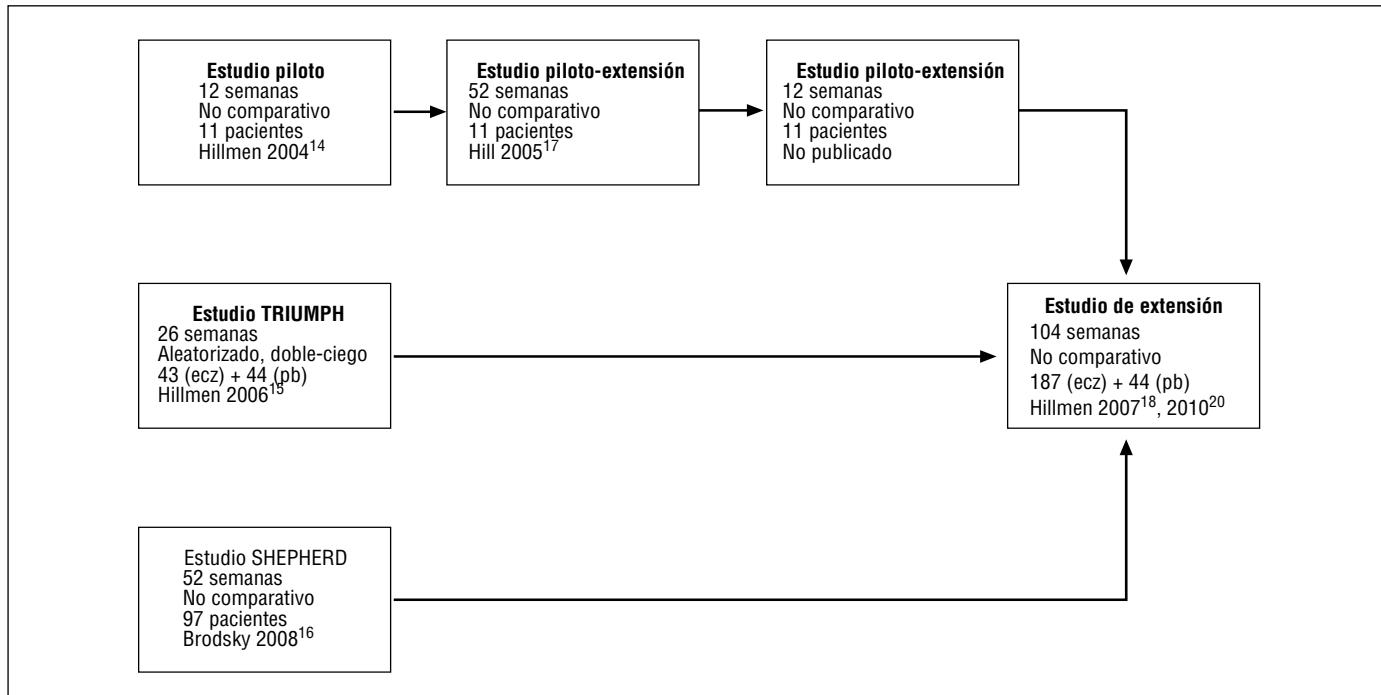
En los 3 estudios que han valorado la eficacia de eculizumab<sup>14-16</sup>, éste se administró a dosis de 600 mg cada 7 días durante 4 semanas, seguidos de 900 mg a la quinta semana y continuando con 900 mg cada 14 días. Las restantes características del diseño de estos 3 estu-

dios se resumen en la tabla 1, aunque la diferencia más relevante entre ellos fue que en el estudio SHEPHERD<sup>16</sup> se incluyó una población con una exigencia menos restrictiva de pacientes con HPN, con requerimientos de transfusiones de 1 o más en 24 meses a diferencia de las 4 o más en 12 meses del estudio TRIUMPH<sup>15</sup>, y un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ $\mu$ l comparado con un recuento de al menos 100.000/ $\mu$ l. Estos estudios, en especial el estudio TRIUMPH que tenía como objetivo principal evaluar la eficacia de eculizumab, han demostrado que los pacientes con HPN tratados con eculizumab presentan una reducción significativa de la hemólisis, evaluada mediante los cambios en el lactato deshidrogenasa (LDH), con mejoría de la anemia, como indica el aumento de los pacientes con estabilización de las concentraciones de hemoglobina, y una disminución de la necesidad de transfusiones de concentrado de eritrocitos (tabla 2).

Además de la mejoría de la hemólisis y la anemia, en el estudio piloto<sup>14</sup>, a pesar del pequeño tamaño muestral y el corto período de seguimiento (12 semanas), se observó que eculizumab mejoraba de forma significativa la calidad de vida evaluada mediante el Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC (EORTC QLQ-C30), incluyendo una mejoría en el estado de salud global, funcionamiento físico y emocional, cognición, fatiga, disnea e insomnio<sup>14</sup>. Los estudios TRIUMPH<sup>15</sup> y SHEPHERD<sup>16</sup> confirmaron estos hallazgos iniciales, observándose en ambos estudios una mejoría en la mayoría de los dominios del EORTC QLQ-C30, y una marcada mejoría de la fatiga que se evaluó de forma específica con la escala de fatiga del cuestionario de Evaluación Funcional del Tratamiento de la Enfermedad Crónica (FACIT-fatiga)<sup>15,16</sup>. Por otra parte, los estudios de extensión con eculizumab han mostrado el mantenimiento de la inhibición de la hemólisis mediada por el complemento<sup>17-19</sup> y de la mejoría de la calidad de vida hasta un período de 52 semanas<sup>17</sup>.

### Efecto de eculizumab sobre la trombosis, la función renal y la hipertensión pulmonar

El estudio de extensión de 104 semanas ha permitido estudiar el efecto del tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN sobre el riesgo de trombosis<sup>18</sup> y la función renal<sup>19</sup>. Eculizumab redujo la



**Figura 1** Programa de desarrollo clínico de eculizumab. ecz: eculizumab; pb: placebo.

**Tabla 1**

Características del diseño de los 3 principales estudios con eculizumab

Característica	Estudio piloto <sup>14</sup>	Estudio TRIUMPH <sup>15</sup>	Estudio SHEPHERD <sup>16</sup>
Diseño general	No comparativo	Aleatorizado (estratificado en función del número de transfusiones de concentrados de eritrocitos en el año previo), doble-ciego, comparativo con placebo	No comparativo
Duración del tratamiento	12 semanas	26 semanas	52 semanas
Objetivo y variable principal	Estudio piloto para investigar si eculizumab reducía la incidencia de hemólisis, hemoglobinuria y necesidades transfusionales	Evaluar la eficacia. Dos variables principales: estabilización de la hemoglobina y el número de transfusiones de concentrados de hematíes	Evaluación de la seguridad de eculizumab
Objetivos secundarios	Evaluación de la calidad de vida y la seguridad	Evitación de transfusiones, hemólisis medida mediante la LDH, calidad de vida y tolerabilidad	Evaluación de la eficacia
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 4 transfusiones de concentrados de eritrocitos en los 12 meses previos</li> <li>- Cultivos faríngeos negativos para <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>- Vacunación frente a <i>N. meningitidis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 4 transfusiones de concentrados de eritrocitos en los 12 meses previos</li> <li>- Clona de eritrocitos tipo III ≥ 10%</li> <li>- Dosis estables de anticoagulantes y otros fármacos</li> <li>- Vacunación contra <i>N. meningitidis</i></li> <li>- LDH ≥ 1,5 veces por encima de lo normal</li> <li>- Plaquetas ≥ 100.000/<math>\mu</math>l</li> <li>- Neutrófilos ≥ 500/<math>\mu</math>l</li> </ul>	Los mismos que en el estudio TRIUMPH excepto: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 1 transfusión de concentrados de eritrocitos en los 24 meses previos</li> <li>- Plaquetas ≥ 30.000/<math>\mu</math>l</li> </ul>
Criterios de exclusión		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedentes de trasplante médula ósea</li> <li>- Enfermedad meningocócica</li> <li>- Deficiencia hereditaria del complemento</li> <li>- Mujeres embarazadas o en período de lactancia</li> </ul>	

LDH: lactato deshidrogenasa.

**Tabla 2**

Resultados de eficacia en tres estudios con eculizumab

Variable	Estudio piloto <sup>14</sup>		Estudio TRIUMPH <sup>15</sup>			Estudio SHEPHERD <sup>16</sup>	
	Eculizumab		Eculizumab Placebo		Eculizumab		
	N = 11	p <sup>d</sup>	N = 43	N = 44	p	N = 97	p <sup>d</sup>
Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio	-	-	49	0	< 0,001	-	-
Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento, mediana	0 <sup>a</sup> (1,8) <sup>a</sup>	0,003	0	10	< 0,001	0	< 0,001
Sin transfusiones durante el tratamiento, %	55	-	51	0	< 0,001	51	< 0,001
Niveles de LDH al final del estudio (U/l), mediana	594 ± 32 <sup>b</sup> (3.111 ± 598) <sup>b</sup>	0,002	239	2.167	< 0,001	269	< 0,001
Área bajo la curva de la LDH al final del estudio (U/l al día), mediana	-	-	58.587	411.822	< 0,001	-	-
Cambio del área bajo la curva de la LDH al final del estudio (U/l al día), mediana	-	-	-	-	-	-632.264	< 0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mg/dl), mediana	10,3 <sup>c</sup> (10,0) <sup>c</sup>	NS	5	62	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatiga (magnitud del efecto)	-	-	1,12	-	< 0,001	1,14	< 0,001

LDH: lactato deshidrogenasa; ns: no significativo.

<sup>a</sup>Mediana al final del estudio y en (basal).<sup>b</sup>Media ± desviación estándar al final del estudio y en (basal).<sup>c</sup>Media al final del estudio y en (basal).<sup>d</sup>Comparación con respecto a antes de iniciar el tratamiento.

tasa de tromboembolias en un 85%, desde una tasa de 7,37 eventos por 100 años/paciente antes del tratamiento con eculizumab a una de 1,07 eventos por 100 años/paciente durante el tratamiento<sup>18</sup>. La reducción fue del 94% (de 10,61 a 0,62 eventos por 100 años/paciente) en pacientes que recibían concomitantemente tratamiento antitrombótico<sup>18</sup>. Recientemente, de forma experimental, se ha visto que eculizumab induce una disminución significativa y sostenida de la activación tanto del sistema hemostático como la del endotelio vascular, lo que probablemente pueda contribuir al efecto protector de eculizumab sobre la trombosis<sup>20</sup>. Se podría argumentar que estos beneficios no se han demostrado en ensayos clínicos autorizados, sin embargo, dada la baja prevalencia de la enfermedad y la relativamente baja incidencia de eventos trombóticos, es poco factible que se pueda desarrollar un ensayo clínico comparativo con ese objetivo.

La disfunción o daño renal es una complicación frecuente y progresiva de los pacientes con HPN que puede contribuir a la mortalidad en estos pacientes<sup>21,22</sup>. Analizando los datos del mismo estudio de extensión<sup>19</sup>, Hillmen et al. han comunicado recientemente que eculizumab mejora sustancialmente la función renal o retrasa su deterioro.

De los 195 pacientes incluidos en este estudio, 69 (35%) no cumplían criterios de enfermedad renal crónica al inicio de éste, incrementándose esta cifra a 103 pacientes (61%) al final de los 18 meses de tratamiento con eculizumab. La mejoría se produjo sobre todo en los primeros estadios de la enfermedad renal, lo que sugiere que el impacto de eculizumab en el retraso de la progresión o la mejoría de la función renal puede ser más eficaz si el tratamiento se inicia en los primeros estadios evolutivos de la enfermedad<sup>19</sup>.

Finalmente, en un subanálisis del estudio TRIUMPH<sup>15</sup>, se observó que, a diferencia del grupo placebo, el tratamiento con eculizumab mejoraba parámetros considerados como indicativos de HTP y la disnea<sup>23</sup>.

NT-proBNP es un indicador con alto valor predictivo positivo del diagnóstico de HTP en estos pacientes<sup>15,23,24</sup>. En el estudio de Hill<sup>23</sup>, el 47% de los pacientes con HPN presentó valores elevados de NT-proBNP ( $\geq 160$  pg/ml). En este estudio se observó que eculizumab reducía de forma significativa los valores de NT-proBNP en las diferentes semanas de tratamiento, como muestran los datos de la tabla 3. Los pacientes con HPN tratados presentaron una reducción media del área bajo la curva de NT-proBNP de 560 pg/ml comparado con un incremento

**Tabla 3**

Efectos de eculizumab en los niveles de péptido natriurético (pg/ml)

Grupo	Eculizumab			
	Basal	Semana 2	Semana 14	Semana 26
Mediana	182	91,5	105	115,5
Mediana de cambio*	0	-34	-39	-30
Grupo	Placebo			
	Basal	Semana 2	Semana 14	Semana 26
Mediana	118	117	110	150,5
Mediana de cambio*	0	-13	-2	-14

\*p = 0,04

Fuente: Hill et al<sup>23</sup>.

medio de 135 pg/ml de NT-proBNP de los pacientes del grupo placebo<sup>23</sup>.

### Tolerabilidad y seguridad de eculizumab

Los eventos adversos más frecuentes con eculizumab reportadas en los estudios TRIUMPH y SHEPHERD fueron cefalea, nasofaringitis, infecciones de las vías altas respiratorias, dolor de espalda y náuseas<sup>15,16</sup>. En ninguno de los 2 estudios hubo acontecimientos adversos graves relacionados con la medicación. En la tabla 4 se describen los acontecimientos adversos más frecuentes reportados en los dos brazos de pacientes tratados con eculizumab de los estudios SHEPHERD y TRIUMPH.

En el estudio TRIUMPH<sup>15</sup>, controlado con placebo, se comunicaron 4 acontecimientos adversos graves en el grupo tratado con eculizumab y 9 en el grupo placebo, de los cuales todos los pacientes se recuperaron totalmente<sup>15</sup>. En el estudio SHEPHERD<sup>16</sup>, no controlado, se reportaron un total de 44 acontecimientos adversos graves en 52 semanas de tratamiento, de los cuales 7 fueron considerados posiblemente relacionados con el tratamiento de eculizumab: pirexia (2), cefalea (1), distensión abdominal (1), infección viral (1), ansiedad (1) y deterioro en la función renal (1). Ningún acontecimiento adverso grave fue considerado posiblemente o definitivamente relacionado con el tratamiento.

En todos los estudios sobre la HPN y otras enfermedades realizados con eculizumab se han detectado, de forma infrecuente, respuestas a títulos bajos de anticuerpos, siendo la frecuencia similar con eculizumab (3,4%) y con placebo (4,8%). No se ha notificado ningún

paciente que haya desarrollado anticuerpos neutralizantes y no se ha observado ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los acontecimientos adversos<sup>9</sup>.

### Otros aspectos específicos del tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab

#### Infección meningocócica

Debido al mecanismo de acción de eculizumab, que bloquea parcialmente la activación del sistema del complemento, el tratamiento con el fármaco aumenta la susceptibilidad a la infección por *Neisseria meningitidis*. Para disminuir el riesgo de infección debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab, y deben revacunarse de acuerdo a las directrices médicas vigentes sobre vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas tetravalentes frente a los serotipos A, C, Y y W135, preferiblemente conjugadas<sup>9</sup>.

#### Crisis hemolíticas

Dado que el tratamiento con eculizumab protege a las células de la lisis mediada por el complemento, aumenta el número de eritrocitos HPN –“sensibles al complemento”– en sangre periférica. Inicialmente hubo una cierta preocupación sobre si la interrupción del tratamiento podría desencadenar una crisis hemolítica importante<sup>13</sup>. Sin embargo, en 16 pacientes que han interrumpido el tratamiento con eculizumab no se ha observado ninguna exacerbación de la hemólisis<sup>13</sup>.

Por otra parte, una pequeña proporción de pacientes tratados con eculizumab desarrolla síntomas de hemólisis intravascular 1 o 2 días antes de su siguiente perfusión. En los estudios clínicos se ha observado que este problema se puede resolver aumentando la frecuencia de administración del fármaco de 14 a 12 días<sup>14,18</sup> y otros autores, con objeto de evitar la posible incomodidad del cambio de día o de la administración durante fines de semana, han probado con éxito y proponen como alternativa el incremento de la dosis a 1.200 mg cada 14 días<sup>25</sup>.

#### Hemólisis intravascular y extravascular

Desde hace relativamente poco tiempo se conocen con bastante precisión los mecanismos fisiopatológicos responsables de la expresión clínica de la hemólisis intravascular que caracteriza a la HPN. De este modo, la activación descontrolada del complemento conduce a la progresiva anemización del paciente, a lo que se suma, según se ha visto antes, el efecto deletéreo derivado de la presencia de hemoglobina libre circulante.

Dado que el defecto genético característico de la HPN tiene expresión fenotípica en forma de déficit de anclajes GPI en toda la progenie hematopoyética, resulta obvio que en su presencia se verán afectados todos los pasos reguladores del complemento que sean dependientes de ese tipo de fijación a la superficie celular. Por esta razón, tanto la actividad de la convertasa de C3 como de C5 se verán afectadas en el paciente con HPN, ya que característicamente carecerá de CD55 (DAF) y CD59 (MIRL) normofuncionales.

Frente al exceso de formación del complejo de ataque de membrana C5b-9 (MAC), el fenómeno de lisis eritrocitaria intravascular es el predominante, lo que se corresponde con una expresión de clona HPN en eritrocito típicamente minoritaria en la fase álgida de la enfermedad.

La disponibilidad reciente de eculizumab no sólo ha corroborado la importancia de la actividad terminal del complemento en la fisiopatología de la HPN, sino que también ha puesto de manifiesto posibles mecanismos fisiopatológicos adicionales que podrían explicar otras manifestaciones de la enfermedad que hasta el presente eran poco o completamente desconocidas.

**Tabla 4**Acontecimientos adversos reportados como mínimo en el 10% de los pacientes en tratamiento con eculizumab en los estudios SHEPHERD<sup>16</sup> y TRIUMPH<sup>15</sup>

Estudio	SHEPHERD	TRIUMPH*
	Semana 52 n = 97 (%)	Semana 26 n = 43 (%)
Cefalea	51 (52,6)	19 (44)
Nasofaringitis	31 (32,0)	10 (23)
Infección respiratoria de vías altas	29 (29,9)	6 (14)
Náuseas	20 (20,6)	7 (16)
Pirexia	19 (19,6)	–
Dolor de espalda	15 (15,5)	8 (19)
Vértigos	14 (14,4)	2 (5)
Infección tracto urinario	13 (3,4)	–
Atrialgia	12 (12,4)	3 (7)
Diarrea	12 (12,4)	4 (9)
Dolor abdominal	11 (11,3)	2 (5)
Mialgias	10 (10,3)	–
Vómitos	10 (10,3)	2 (5)
Fatiga	–	5 (12)
Infección viral	–	1 (2)
Tos	–	5 (12)

\*Controlado con placebo.

Un aspecto clínico hasta ahora poco valorado en el paciente con HPN es el que se deriva del "acúmulo" en membrana eritrocitaria de la fracción del complemento proximal C3b. En este sentido, eculizumab ha sido una herramienta que ha permitido comprender mejor esta situación. El secuestro del componente C5 mediante eculizumab y, por tanto, el cese completo de la actividad terminal del complemento redundan en una acumulación de los productos derivados de la ausencia de CD55 funcional, como la fracción C3b, favoreciéndose así la opsonización pasiva de los elementos celulares, fundamentalmente eritrocitos, por el sistema monocito-macrófago. Este mecanismo alcanzaría mayor expresión en los pacientes que reciben tratamiento con eculizumab<sup>26</sup> dando lugar a un proceso de anemización de baja intensidad en pacientes con HPN debido a un fenómeno de hemólisis extravascular. Más recientemente ha podido constatarse que dicho fenómeno de hemólisis ya está presente en los pacientes con HPN antes de recibir tratamiento con eculizumab<sup>27</sup>.

De este modo, la frecuente positivización del test de Coombs para C3 en los eritrocitos de un paciente con HPN tratado con eculizumab, representa la expresión directa del bloqueo del complemento terminal (inhibición del componente C5) en un contexto general de descontrol de la activación de la vía alternativa del complemento (ausencia de CD55 y CD59 funcionales) por presencia de un gen *PIG-A* aberrante en la progenie hematopoyética.

#### *Tratamiento antitrombótico en pacientes que reciben eculizumab*

Como se ha señalado anteriormente, la trombosis es frecuente en pacientes con HPN y es la causa principal de mortalidad de estos pacientes, por lo que con frecuencia se requiere tratamiento antitrombótico. Dado que la profilaxis anticoagulante en ocasiones es solamente parcialmente eficaz, algunos autores recomiendan que ante la existencia de un episodio tromboembólico debería iniciarse terapia con eculizumab<sup>28</sup>.

Un hecho todavía controvertido es si la utilización de eculizumab en pacientes con una trombosis previa debería ir acompañada de la retirada de la anticoagulación<sup>28</sup>. Sobre este aspecto, los resultados obtenidos recientemente sobre los efectos de eculizumab a largo plazo en 79 pacientes con HPN y con más de 7 años de tratamiento<sup>29</sup> sugieren que eculizumab podría tener cierto papel protector contra la trombosis, dado que a 21 pacientes les fue retirado el tratamiento profiláctico con warfarina, sin que aconteciera ningún episodio trombótico en un período con duración media de 10,8 meses y un total acumulado superior a 19 años<sup>29</sup>.

#### *Tratamiento con eculizumab en mujeres embarazadas*

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria y, por tanto, eculizumab podría causar la inhibición del complemento en la circulación fetal. Por consiguiente, se recomienda la utilización de eculizumab en el embarazo sólo si fuera estrictamente necesario<sup>9</sup>.

Dado que la administración de eculizumab es de por vida y que su utilización podría reducir el riesgo de trombosis en mujeres embarazadas, es relevante conocer la información disponible, aunque sea poca, acerca del uso del fármaco durante el embarazo. En este sentido, una de las pacientes que interrumpió el tratamiento con eculizumab durante los estudios clínicos con el fármaco lo hizo por encontrarse embarazada; el niño nacido de ese embarazo fue normal<sup>30</sup>. Se ha comunicado también un caso de administración de eculizumab en una paciente en su 30 semana de gestación que dio a luz gemelos mediante cesárea sin que se hubieran comunicado complicaciones<sup>31</sup>. Más recientemente se ha comunicado la experiencia con eculizumab en 7 pacientes embarazadas, aunque solamente en 3 de ellas tiene relevancia la información, ya que una paciente decidió practicar una interrupción voluntaria del embarazo y continuar con eculizumab y 3 de ellas interrumpieron el tratamiento en las primeras semanas de gestación<sup>32</sup>. Lo más relevante de esta experiencia es

que en ninguna de las 3 mujeres que continuaron con eculizumab se encontró evidencia de inhibición del complemento en la sangre del cordón umbilical en el momento del parto y que la dosis de eculizumab necesaria para bloquear el complemento durante las últimas etapas del embarazo parecía ser mayor que la de las mujeres no embarazadas<sup>32</sup>. No obstante, es necesaria mucha más información para poder valorar la utilidad y los riesgos de la administración de eculizumab en esta población.

#### **Efectos a largo plazo de eculizumab**

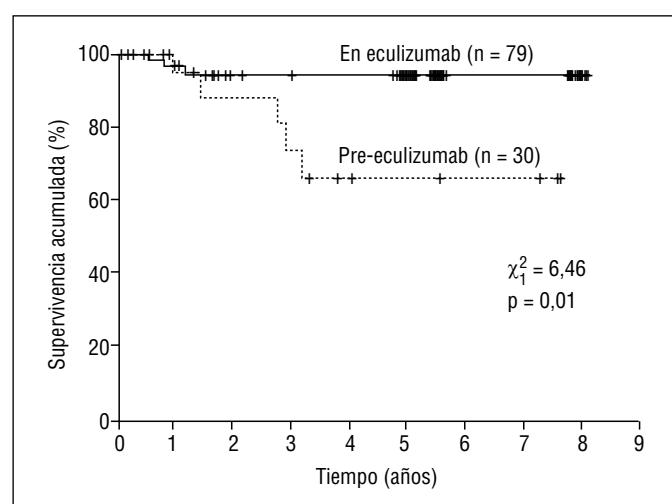
En un reciente estudio, Kelly et al<sup>29</sup> muestran los efectos de eculizumab tras un período de seguimiento de más de 7 años en una muestra de 79 pacientes tratados con eculizumab que presentan una curva de supervivencia similar a la población general ( $p = 0,46$ ). La supervivencia de estos pacientes se comparó también con un grupo control de pacientes con HPN tratados con el mejor tratamiento disponible antes de la aparición de eculizumab, siendo ésta significativamente peor ( $p = 0,03$ ) (fig. 2). Se observa, además, una disminución significativa en la ratio de episodios trombóticos, de 5,6 episodios por 100 años/paciente antes de inicio del tratamiento a 0,8 episodios por 100 años/paciente ( $p < 0,001$ ), y una disminución significativa de la media del número de transfusiones: en un 74% de los pacientes que necesitaban 19,3 unidades (rango: 2-52) pasaron a 5,0 unidades (rango: 0-50) ( $p < 0,001$ ).

Por tanto se confirma que eculizumab altera el curso natural de la HPN reduciendo significativamente los síntomas y las complicaciones así como comporta una mejoría de la supervivencia del paciente equivalente a la de la población general<sup>29</sup>.

#### **Indicaciones del tratamiento con eculizumab**

Como indican Rother y Parker, el principal objetivo del tratamiento de la HPN debe ser reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones<sup>3,33</sup>.

El Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia elaboró un artículo de consenso nacional sobre el diagnóstico y tratamiento de la HPN<sup>2</sup>, donde se recogían, de acuerdo con los datos existentes hasta el momento, las indicaciones de tratamiento con eculizumab en pacientes con HPN. Este artículo fue muy importante en su momento, ya que recopiló el conocimiento de la HPN y estableció una pauta para su manejo, pero pronto aparecieron nuevos avances en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento y distintas entidades empezaron a publicar guías de recomendación.



**Figura 2** Curvas de supervivencia de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con y sin tratamiento con eculizumab. Fuente: Kelly et al<sup>29</sup>.

ción. En el ámbito internacional destacan las Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program (guías australianas de consenso sobre la HPN para su diagnóstico, manejo y tratamiento) publicadas en diciembre del 2010<sup>34</sup>, que señalan eculizumab como el mayor avance terapéutico para la HPN.

Además de las indicaciones anteriormente establecidas, estas guías recogen que son tributarios de tratamiento con eculizumab los pacientes que presenten los siguientes síntomas habiéndose descartado, previamente, que sean debidos a otras causas diferentes a la HPN:

- Aparición de un episodio trombótico o embólico que requiera terapia anticoagulante.
- Anemia crónica o recurrente, descartadas otras causas que no sean la hemólisis y con unos valores de hemoglobina  $\leq 70 \text{ g/l}$ , o valores  $\leq 100 \text{ g/l}$  y con síntomas concurrentes de anemia.
- Insuficiencia pulmonar: dificultad respiratoria y/o dolor torácico que dificulta y limita la actividad normal del paciente (New York Heart Association clase III), y/o diagnóstico de HTP.
- Insuficiencia renal: antecedentes de insuficiencia renal demostrada por un índice o tasa de filtrado glomerular (IFG)  $\leq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .
- Espasmos de músculo liso: episodios recurrentes de dolor severo que requieren hospitalización y/o la administración de analgesia nácortica.

La aparición de estas guías y otras como las del gobierno canadiense, la guía de la Sociedad de Hematología y Oncología de Alemania y la del PNH Reference Center de Reino Unido impulsaron al Grupo de Trabajo en HPN en representación de la Sociedad Española del Hematología y Hemoterapia, a actualizar las suyas<sup>35</sup>, estableciéndose los siguientes criterios:

1. Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
2. Anemia hemolítica intravascular crónica con todo lo siguiente:
  - LDH  $> 1,5$  veces por encima del límite superior normal.
  - Sintomatología clínica debida a anemia hemolítica (pudiendo manifestarse como una importante afectación de la calidad de vida).
3. Trombosis profunda atribuida a HPN.
4. Insuficiencia pulmonar: disnea y/o dolor torácico resultante en limitación de la actividad normal (New York Heart Association clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de HTP cuando otras causas de ésta hayan sido excluidas.
5. Afectación del músculo liso: episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieren hospitalización o toma habitual de analgésicos narcóticos, cuando se hayan descartado otras causas.

Desde la perspectiva del subtipo de HPN, el tratamiento con eculizumab sería útil en pacientes con HPN clásica sintomática y dependiendo del tamaño de la clona HPN podría ser también de ayuda en pacientes con HPN en el marco de otro síndrome de fracaso medular<sup>13</sup>.

En términos generales, desde un punto de vista clínico no hay indicación basada en las pruebas biológicas para el tratamiento de la HPN. Las manifestaciones clínicas adquieren un papel más decisivo. La astenia mantenida, la existencia o riesgo incrementado de trombosis, la dependencia de transfusiones o la presencia de episodios dolorosos recidivantes abdominales pueden utilizarse como indicación de un tratamiento más agresivo<sup>36</sup>. En este sentido, algunos autores consideran indicado el tratamiento con eculizumab en pacientes con requerimiento transfusional debido a hemólisis, con trombosis de repetición o una primera trombosis con riesgo para la vida del paciente, pacientes con astenia mantenida, dolores abdominales recidivantes, con ins-

suficiencia renal o pacientes con otras complicaciones orgánicas debidas a la enfermedad<sup>2,28</sup>.

La eficacia del tratamiento con eculizumab abre puertas a posibles nuevos beneficios para pacientes con HPN con signos y síntomas secundarios a los procesos fisiopatológicos de la propia enfermedad, como por ejemplo en síndromes de insuficiencia renal<sup>19,23</sup>.

Es importante señalar también que el número de transfusiones previas no parece ser un factor que afecte al beneficio clínico de eculizumab. En el estudio TRIUMPH<sup>15</sup>, tanto la hemólisis como otras variables de eficacia clínica mejoraban de forma significativa con el tratamiento con eculizumab con independencia del número de transfusiones previas<sup>15</sup>. Además, en el estudio SHEPHERD<sup>16</sup> el criterio de inclusión era mucho más laxo que en el TRIUMPH respecto al requerimiento de transfusiones previas (esto es, al menos 1 en los 24 meses previos) y, aunque el estudio no era comparativo, los beneficios observados fueron similares a los descritos en el estudio TRIUMPH<sup>15</sup>.

## Conclusión

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad poco frecuente de la célula stem hematopoyética, cuya característica esencial es la hemólisis crónica intravascular. La persistente o excesiva hemólisis intravascular tiene como consecuencia anemia, hemoglobunuria y otras diferentes complicaciones de enfermedad. La clínica de la enfermedad y la dependencia de las transfusiones en una importante proporción de pacientes tienen un importante impacto sobre ellos, incluyendo un deterioro de su calidad de vida. Además, la enfermedad puede presentar complicaciones importantes como el deterioro de la función renal, la HTP y especialmente la trombosis, cuya aparición puede tener consecuencias devastadoras. Los tratamientos utilizados durante años para la HPN han sido simplemente de soporte. Tan sólo hay un tratamiento curativo, el trasplante de médula ósea, que tiene unas indicaciones muy limitadas dados sus potenciales riesgos. Eculizumab es el primer tratamiento farmacológico específico para la HPN que ha demostrado inhibir de forma marcada y persistente la hemólisis, mejorar la anemia y reducir las necesidades transfusionales en una proporción importante de pacientes. En este sentido, los últimos datos a largo plazo sobre este aspecto así lo confirman<sup>29</sup>, donde el número de transfusiones se redujo de forma significativa en un 74% de los pacientes en tratamiento con eculizumab (19,3 frente a 5,0 unidades;  $p < 0,001$ ).

Además, eculizumab mejora la calidad de vida de los enfermos, parece mejorar o, al menos, ralentizar el deterioro de la función renal y, lo que es muy importante, reduce el riesgo de trombosis. Indudablemente contar con eculizumab ha Enriquecido sustancialmente la forma de enfrentarnos al manejo terapéutico de la enfermedad. Los nuevos estudios y los datos derivados de los registros de pacientes existentes nos proporcionarán a lo largo de estos próximos años nueva información relevante sobre eculizumab, como es su impacto sobre la supervivencia de estos pacientes, su utilización en embarazadas, su influencia en las indicaciones del trasplante de médula ósea, el manejo terapéutico en pacientes que reciben anticoagulación, o su combinación con otros fármacos (p. ej., inmunosupresores para el tratamiento de la HPN en presencia de una anemia aplásica), por citar algunas de ellas.

## Bibliografía

1. Luzzatto L, Gianfaldoni G. Recent advances in biological and clinical aspects of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2006;84:104-12.
2. Grupo de Trabajo en HPN de la SEHH. HPN. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Diagnóstico y Tratamiento. Guía Clínica. Barcelona: BcnScience S.L.; 2010.
3. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:3699-709.
4. Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Semin Haematol*. 1972;5:3-23.

5. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol.* 2004;126:133-8.
6. De Latour RP, Amoura Z, Socié L. Hemoglobinurie paroxystique nocturne. *Rev Med Interne.* 2010;31:200-7.
7. Schrezenmeier H, Hochsmann B. The Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria—recent advances in diagnosis and treatment, and new hope for patients. *US Hematology.* 2010;2:74-80.
8. Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E, López M, Arrizalbaga B, Vicente V, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc).* 2011;136:121-7.
9. Soliris. Summary of Product Characteristics [consultado 14-6-2010]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000791/WC500054208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf)
10. Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2010;95:855-6.
11. Rother RP, Mojzik CF, McCroskery EW. Inhibition of terminal complement: a novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:328-34.
12. Rother RP, Rollins SA, Mojzik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol.* 2007;25:1256-64.
13. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet.* 2009;373:759-67.
14. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350:552-9.
15. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233-43.
16. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111:1840-7.
17. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106:2559-65.
18. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110:4123-8.
19. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85:553-9.
20. Helley D, De Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Matheron J, et al; French Society of Hematology. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematologica.* 2010;95:574-81.
21. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:193-207.
22. Rosse WF, Nishimura J. Clinical manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: present state and future problems. *Int J Hematol.* 2003;77:113-20.
23. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149:414-25.
24. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, et al; MSH Investigators. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA.* 2006;296:310-8.
25. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-21.
26. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113:4094-100.
27. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* 2010;95:567-73.
28. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009;113:6522-7.
29. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank L, Richards SJ, Cullen M, et al. Long term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117:6786-92.
30. Dmytryjuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist.* 2008;13:993-1000.
31. Danilov AV, Brodsky RA, Craig S, Smith H, Miller KB. Managing a pregnant patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. *Leuk Res.* 2010;34:566-71.
32. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149:446-50.
33. 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.* 2005;293:1653-62.
34. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. Diciembre 2010. Disponible en: [www.health.gov.au/lspd](http://www.health.gov.au/lspd)
35. Villegas A, Urbano A, Arrizabalaga A, Colado E, Gaya A, González F, et al. Guía Clínica PNH. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Mayo de 2012. Disponible en: [www.sehh.es/documentos\\_detalle.php?id=42](http://www.sehh.es/documentos_detalle.php?id=42)
36. Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 2008;148:587-95.