



Resolución Directoral

Lima, 03 de marzo de 2025

VISTO: El Expediente Administrativo Registro N° 03047-2025, que contiene el formato denominado: Consentimiento Informado de Administración de Terapia Intravenosa de Inhibidores de Complemento y la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna - 2024, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés Público; y, por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla; señalando en el primer párrafo del artículo VI, del Título Preliminar que es de interés público la provisión de servicios de salud, cualquiera sea la persona o institución que los provea. Es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, mediante Decreto Supremo N° 013-2006-SA, se aprueba el Reglamento de Establecimiento de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, el cual tiene por objetivo establecer los requisitos y condiciones para la operación y funcionamiento de los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo, orientados a garantizar la calidad de sus prestaciones; así como los mecanismos para la verificación, control y evaluación de su cumplimiento;

Que, el artículo 9° del precitado Reglamento, y modificatorias, refiere que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo están obligados a garantizar la calidad y seguridad de la atención que ofrecen a sus pacientes, a proporcionarles los mayores beneficios posibles en su salud, a protegerlos integralmente contra riesgos innecesarios y satisfacer sus necesidades y expectativas en lo que corresponda;

Que, la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica", aprobada mediante Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, en los numerales 4.2.6., 4.2.8., 4.2.12., 4.2.19. y 5.2.2., establecen que, los formatos de atención que forman parte de la historia clínica deben consignar los nombres y apellidos completos del paciente o usuario de salud y el número de historia clínica, ubicados en un lugar uniforme y de fácil visibilidad, en el caso de hospitalización debe registrarse también el servicio, el número de cama y el episodio de hospitalización, en cumplimiento a lo establecido en la normatividad vigente. El personal de la salud es responsable de la veracidad y legibilidad de los datos e información que se registren en los diferentes formatos que integran la historia clínica, así como de la custodia y conservación de estas, cuando les sean entregadas para las actividades de atención, docencia e investigación. Son funciones del Comité Institucional de Historias Clínicas, entre otras, emitir opinión técnica a la Dirección o Jefatura de la IPRESS sobre cualquier cambio propuesto en los formatos de registro de las prestaciones que integran. En el caso de prestaciones especializadas o altamente especializadas que requieran del diseño de formatos adicionales a los establecidos previamente o incorporar una o más variables adicionales a los formatos básicos previamente establecidos, deberán formalizarse a través de un acto resolutorio para formar parte de la historia clínica, considerando los aspectos señalados en la presente norma;

Que, mediante Informe N° 001-2025-P-CIHC-HNDM, de fecha 18 de febrero de 2025, la Presidenta del Comité Institucional de Historias Clínicas, emite su opinión favorable para la aprobación del formato denominado: Consentimiento Informado de Administración de Terapia Intravenosa de Inhibidores de Complemento; para lo cual adjunta el Acta N° 012-2024-CIHC, de fecha 4 de febrero de 2025, expedida por el Comité Institucional de Historias



Clínicas, del que se desprende que por unanimidad, han brindado opinión favorable para que se apruebe e incorpore en la historia clínica el citado formato, el mismo que debe aprobarse a través del presente acto resolutivo;

Que, sin perjuicio de lo antes señalado, la Jefatura de la Oficina de Gestión de la Calidad, expide la Nota Informativa N° 26-2025-OGC-HNDM, de fecha 31 de enero de 2025, adjunto al cual remite la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna - 2024, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", a efectos que a través de dicha guía se regule el uso del formato denominado: Consentimiento Informado de Administración de Terapia Intravenosa de Inhibidores de Complemento;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, se aprobó las "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", mediante el cual señala que: "(...) Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC), y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud";

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la NTS N° 117 MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es de contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos, con el objetivo de establecer el marco normativo para estandarizar los procesos de elaboración y el uso de Guías de Práctica Clínica que aprueba el Ministerio de Salud;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA, se aprobó el "Documento Técnico: Metodología para la elaboración de las Guías de Práctica Clínicas" cuya finalidad es contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Prácticas Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, el artículo 42° del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo", aprobado con Resolución Ministerial N° 696-2008-/MINSA, señala que el Servicio de Hematología Clínica, es una Unidad Orgánica encargada de brindar atención médica especializada a los daños que afecten el sistema hematológico de los pacientes, depende del Departamento de Especialidades Médicas, y tiene asignada entre sus funciones: "f) Ejecutar y proponer protocolos y procedimientos de atención médica orientados a proporcionar un servicio eficiente y eficaz";

Que, el proyecto de la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna - 2024, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", tiene por finalidad, uniformizar el diagnóstico y manejo de los pacientes con hemoglobina paroxística nocturna que acuden al Hospital Nacional "Dos de Mayo";

Que, mediante Informe N° 00001-2025- HNDM-DEM, de fecha 14 de enero de 2025, suscrito por la Jefa del Servicio de Hematología Clínica y la Jefa del Departamento de Especialidades Médicas, a través del cual sustentan y justifican la elaboración del proyecto de Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna - 2024, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", razón por el cual solicitan su aprobación mediante el presente acto resolutivo;

Con las visaciones, del Director Adjunto de la Dirección General, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Especialidades Médicas; y, del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica;



Resolución Directoral

Lima, 03 de marzo de 2025

De conformidad con lo establecido en la Resolución Ministerial N° 696-2008/MINSA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional "Dos de Mayo" y la Resolución Ministerial N° 0886-2023/MINSA, de fecha 15 de setiembre de 2023, que designa temporalmente al Director de Hospital III (CAP-P N° 001), de la Dirección General del Hospital Nacional "Dos de Mayo";

SE RESUELVE:

Artículo 1°. - Aprobar el formato denominado: **CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", que en un total de dos (02) fojas, forma parte integrante de la presente resolución, el mismo que formará parte de la historia clínica.

Artículo 2°. - Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática, realice la impresión y distribución, del formato aprobado a través del artículo primero de la presente resolución.

Artículo 3°. - Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática, convierta el formato aprobado, en el artículo primero de la presente resolución, en formato digital, para su implementación en la historia clínica electrónica del Hospital.

Artículo 4°. - Aprobar la **GUÍA TÉCNICA: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA - 2024**, del Servicio de Hematología Clínica, del Departamento de Especialidades Médicas, del Hospital Nacional "Dos de Mayo", el que en treinta y un (31) fojas, forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 5°. - Disponer que, la Jefatura del Departamento de Especialidades Médicas, haga el seguimiento para el uso adecuado, del formato aprobado en el artículo primero, así como la difusión, supervisión y cumplimiento de la Guía aprobada en el artículo cuarto de la presente resolución.

Artículo 6°. - Disponer que, la Jefatura de la Oficina de Estadística e Informática de la Institución publique la presente resolución directoral en el portal institucional del Hospital <http://www.hdosdemayo.gob.pe>.

Regístrese, comuníquese y publíquese;



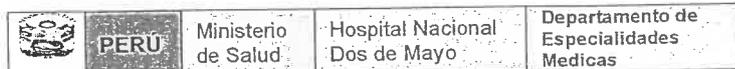
MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO"
M. VÍCTOR RAFAEL GONZÁLES PÉREZ
DIRECTOR GENERAL - DIRECCIÓN GENERAL
C.M.P. 13977

VRGP/JEVT/DLPA/dlpa

- C.c.:
- Dirección General.
 - Dirección Adjunta.
 - Ofic. de Control Institucional
 - Dpto. de Especialidades Médicas.
 - Ofic. Gestión de la Calidad.
 - Comité de Historias Clínicas.
 - Ofic. Asesoría Jurídica.
 - Ofic. Estadística e Informática.
 - Servicio de Hematología Clínica.
 - Archivo.



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Servicio de Hematología Clínica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: ___/___/20___; Hora: ___:___ Hs. N° de Historia Clínica:

Nombres y Apellidos del Paciente:

Nombre del Procedimiento: **ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**

Yo.....
de..... años, Identificado con DNI/CE/ otros..... N°

En mi calidad de: paciente (), APODERADO () parentesco:.....

y en pleno uso de mis facultades mentales y de los derechos de salud, en cumplimiento de la Ley N° 29414 – Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 027-2015-SA y en mi condición de PACIENTE ()/ APODERADO () (marcar el que corresponda), y en ejercicio de mi capacidad de discernimiento, y de mis derechos de salud; en cumplimiento de la Ley N° 26842-Ley General de Salud:

DECLARO:

Que el/la Dr. (a) me ha brindado información para la realización del Biopsia de Hueso y he comprendido lo siguiente:

INFORMACION GENERAL:

Tengo el diagnóstico de Hemoglobinuria **Paroxística Nocturna**

Este procedimiento busca tratar enfermedades asociadas con una activación descontrolada del sistema de complemento. La terapia intravenosa con inhibidores del complemento como **eculizumab o ravulizumab** ayuda a prevenir la destrucción de glóbulos rojos, trombosis, y otras complicaciones graves derivadas de estas enfermedades.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

La administración intravenosa de inhibidores del complemento, como eculizumab o ravulizumab, consiste en introducir el medicamento a través de una vía venosa, generalmente en el brazo. El procedimiento se realiza con el paciente despierto y cómodo, utilizando anestesia local solo si es necesario para colocar el acceso venoso. En casos complejos, como niños o pacientes que no pueden permanecer quietos, podría requerirse sedación ligera. El fármaco se administra mediante una infusión lenta y controlada, que dura entre 25 y 45 minutos, dependiendo del medicamento utilizado. Durante el procedimiento, el personal de salud monitorea los signos vitales para detectar posibles reacciones adversas, aunque estas son poco frecuentes. La infusión no produce dolor significativo ni deja secuelas funcionales. Tras la administración, el paciente permanece en observación durante 15 a 20 minutos para asegurar que no se presenten efectos secundarios inmediatos. Si se utilizó una vía venosa periférica, se aplicará compresión en la zona por 15 a 30 minutos y se mantendrán los apósitos por 12 a 24 horas para evitar complicaciones.

TIEMPO APROXIMADO DEL PROCEDIMIENTO: 40 minutos

- Tiempo previo al procedimiento: 10 minutos (preparación, confirmación de identidad del paciente y acceso venoso).
- Tiempo del procedimiento: 25-30 minutos (administración del inhibidor por vía intravenosa).
- Tiempo posterior al procedimiento: 15-20 minutos (observación del paciente para identificar posibles reacciones).

RIESGOS REALES Y POTENCIALES:

El procedimiento de administración de inhibidores del complemento no está exento de riesgos. Es posible que el paciente experimente dolor leve o moderado en el sitio de punción, aunque este malestar suele ser temporal. También puede aparecer un pequeño hematoma o sangrado leve en la zona donde se realizó la infusión. En casos poco frecuentes, podría formarse un hematoma más grande que irrite algún nervio cercano, lo que podría causar mayor dolor. Existe un riesgo bajo de infección en el sitio de punción si no se siguen los cuidados adecuados. Además, puede ocurrir extravasación del medicamento, es decir, que este se filtre fuera de la vena.

EFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos posibles se encuentran las reacciones alérgicas al medicamento empleado. En casos muy raros, el paciente podría presentar síntomas como fiebre, urticaria o dificultad para respirar durante la infusión.

PRONÓSTICO Y RECOMENDACIONES POSTERIORES AL PROCEDIMIENTO:

Después del procedimiento, se recomienda aplicar compresión en el sitio de punción durante 15 a 30 minutos para prevenir sangrado y mantener los apósitos durante 12 a 24 horas. Estos cuidados ayudan a evitar complicaciones y favorecen la pronta recuperación.

Finalmente declaro que la decisión tomada no obedece a ningún tipo de sugerencias por parte del médico informante y/o tratante, así pues, de forma libre y voluntaria he leído el consentimiento informado y recibido además explicaciones sobre la naturaleza, efectos y riesgos previsibles de este acto médico, así como toda duda que haya necesitado consultar, por lo que en tales condiciones:

SI (...), NO (...) **ACEPTO** el como parte del diagnóstico de mi enfermedad la realización del procedimiento: **ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**

Lima, ... de del 20.....

Firma del Paciente () / Padre () /
apoderado () y/o representante legal ()



Firma y Sello del Médico Informante

Nombre:

Nombre:

DNI:

CMP: RNE.....



DENEGACIÓN O REVOCATORIA CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Fecha: ____/____/20__ ; Hora: ____:____ Hs. N° de Historia Clínica:

Nombres y Apellidos del Paciente:

.....
Nombre del Procedimiento: ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO

Yo.....

de..... años, Identificado con DNI/CE/ otros N°

En mi calidad de: paciente () , APODERADO () parentesco:.....

Luego de haber sido informado de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto en forma libre mi Denegación (....) /Revocación (....) para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de mi decisión, exonerando de responsabilidad al hospital Nacional Dos de Mayo.



Firma del Paciente () /Padre () /apoderado () y/o representante legal ()

Firma y Selló del Médico Informante

Nombre:

Nombre:

DNI:

CMP: RNE.....



HOSPITAL NACIONAL “DOS DE MAYO”

**GUIA TECNICA:
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA
NOCTURNA**

**Departamento de Especialidades
Medicas**

Servicio de Hematología Clínica

2024



DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

JEFATURA

Dra. Nancy LOAYZA URCIA
Jefa del Servicio de Hematología

EQUIPO ELABORADOR

Dr. Luis CASTILLO MARTÍNEZ
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. María Fernanda CUEVA URBINA
Médico Especialista Hematología Clínica

Dr. Alex Yuri ORELLANA CORTEZ
Médico Cirujano

**INTEGRANTES DEL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA**

Dr. Oscar Emilio RUIZ FRANCO
Médico Especialista Hematología Clínica

Dr. David DIAZ ROBLES
Médico Especialista Hematología Clínica

Dr. Luis CASTILLO MARTÍNEZ
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Jovita VERGARA FRANCO
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Denisse MENDOZA SANCHEZ
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Rosa VERÁSTEGUI RUIZ
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Sandra VENEGAS COHELLO
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. María Fernanda CUEVA URBINA
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Karla María GONZALES SANDOVAL
Médico Especialista Hematología Clínica

Dra. Jacqueline GUILLEN CASTILLO
Médico Especialista Hematología Clínica



INDICE

I.	FINALIDAD.....	1
II.	OBJETIVO.....	1
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	1
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.....	1
4.1	NOMBRE.....	1
4.2	CÓDIGO CE 10.....	1
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	1
5.1	DEFINICIÓN.....	1
5.2	ETIOLOGÍA.....	2
5.3	FISIOPATOLOGÍA.....	2
5.4	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	3
5.5	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	3
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	3
6.1	CUADRO CLÍNICO.....	3
6.2	DIAGNOSTICO.....	6
6.3	EXAMENES AUXILIARES.....	9
6.4	MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.....	9
6.5	COMPLICACIONES.....	16
6.6	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.....	17
6.7	FLUJOGRAMAS.....	17
VIII.	ANEXOS:.....	20
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	29



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

I. FINALIDAD.

La finalidad de la presente guía de práctica clínica es uniformizar el diagnóstico y manejo de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo.

II. OBJETIVO.

El objetivo de la presente guía de práctica clínica es establecer los criterios para el diagnóstico y manejo adecuado de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna que acuden al Hospital Nacional Dos de Mayo.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN.

El ámbito de aplicación de la presente guía de práctica clínica es el servicio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

POBLACIÓN OBJETIVO:

La guía es dirigida a la población adulta, mayores de 18 años con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR.

4.1 NOMBRE.

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna.

4.2 CÓDIGO CE 10

CODIGO CIE 10	NOMBRE
• D59.5	Hemoglobinuria paroxística nocturna



V. CONSIDERACIONES GENERALES.

5.1 DEFINICIÓN.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), considerada una enfermedad rara o huérfana, es una enfermedad crónica y clonal no maligna de una célula madre hematopoyética autorrenovable que afecta al sistema del complemento, ocasionando su activación descontrolada, lo que se presenta con diversas manifestaciones, como anemia hemolítica, insuficiencia medular, trombofilia adquirida, o una combinación de estas.¹



5.2 ETIOLOGÍA.

La HPN constituye una enfermedad clonal adquirida de la célula madre hematopoyética, caracterizada por mutaciones somáticas del gen A de la fosfatidilinositol-N-acetilglucosaminiltransferasa (PIG-A), situado en el brazo corto del cromosoma X, como consecuencia de dicha mutación no se biosintetiza GPI (glicosilfosfatidilinositol), que es una fracción glucolipídica que ancla y ayuda a la fijación a más de 150 proteínas diferentes a la superficie celular (y más de 12 proteínas en las células hematopoyéticas, incluidos antígenos de grupos sanguíneos, moléculas de adhesión y proteínas reguladoras de complemento), entre ellas las proteínas reguladoras del complemento como CD56 y CD59, que forman parte del mecanismo de autorreconocimiento del huésped y protegen a estas células de ser destruidas si el sistema del complemento se activa.^{2,3}

Para causar HPN, las mutaciones de *PIGA* deben ocurrir en una célula madre hematopoyética autorrenovable y deben lograr un dominio clonal. Los mecanismos que conducen a la expansión clonal y dominio de las células madre de PNH siguen siendo un tema de investigación continua.⁴

5.3 FISIOPATOLOGÍA.

La HPN es consecuencia de una expansión clonal no maligna de una o más células madre hematopoyéticas autorrenovables debido a una mutación en el gen PIG-A, cuya proteína resultante codificada es necesaria para la biosíntesis de la fracción de GPI, esta fracción glucolipídica ancla más de 150 proteínas diferentes a la superficie celular, entre estas se encuentran las proteínas inhibitoras del complemento CD55 (factor acelerador del decaimiento, DAF) y CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva de membrana, ILRM).³⁻⁵ La primera, acelera la tasa de destrucción de convertasa CD3 unida a la membrana celular y, por lo tanto, reduce la cantidad de esta al escindirle; la segunda, interactúa directamente con el complejo de ataque de membrana (MAC) para prevenir la formación de poros líticos al bloquear la agregación de C9 (reduce la cantidad de MAC que se forma). El aumento de la actividad de C3 convertasa en la superficie de los eritrocitos de HPN como resultado de la deficiencia de CD55 conduce a la activación de C3, C5 y la vía terminal del complemento que culmina en la formación del MAC, ocasionando hemólisis intravascular. Además, el aumento de la opsonización de los eritrocitos de HPN por fragmentos del complemento (principalmente C3d), ocasiona hemólisis extravascular.⁵

La hemólisis puede empeorar durante períodos de infección, trauma o estrés y puede ocurrir intravascularmente (es decir, dentro de la circulación), liberando contenido celular al ambiente circundante y llevando a un aumento en el nivel sérico de DHL. Además, la hemoglobina libre reacciona de forma irreversible con el óxido nítrico (NO) formando metahemoglobina, agotando el óxido nítrico, lo que conduce a la constricción del músculo liso, disfunción endotelial y agregación plaquetaria causando las diversas características clínicas de la HPN.³

En pacientes con HPN, las plaquetas parecen ser más susceptibles a los efectos de la protrombina inducidos por el complemento terminal, lo que podría explicar la tendencia a la trombosis. La trombosis es una de las principales causas de mortalidad en HPN y tiene una etiología multifactorial. La ausencia de proteínas reguladoras del complemento ancladas a GPI (CD55 y CD59) en las plaquetas de pacientes con HPN conduce a la formación de micropartículas



protrombóticas, y adicionalmente, la activación del complemento contribuye a la tendencia protrombótica de estos pacientes. Los sitios más comunes de trombosis son la trombosis venosa del hígado (síndrome de Budd-Chiari); abdomen (portal, mesentérico, esplénico); y el cerebro (seno sagital y cavernoso); además, el riesgo de desarrollar trombosis se correlaciona con la proporción de clones de HPN y la gravedad de la hemólisis intravascular.³⁻⁵

Se han asociado otros mecanismos fisiopatológicos como la inmunoselección de las células madre hematopoyéticas de HPN durante los ataques autoinmunes, cuyas características peculiares como el ser capaz de coexistir con células hematopoyéticas normales sin una ventaja de aptitud selectiva, le confieren una ventaja de supervivencia, ejerciendo dominio clonal, con el consiguiente crecimiento del clon de HPN.⁴

En la mayoría de los pacientes con HPN, además de las mutaciones características de PIG-A, se pudieron encontrar otras mutaciones somáticas similares a las de los síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda. Los estudios sobre la distribución de estas mutaciones en los clones individuales han demostrado que generalmente hay una jerarquía clonal compleja en la médula ósea de los pacientes con HPN.⁶

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, dándose una mayor incidencia en la tercera década de la vida⁷. La proporción es similar entre varones y mujeres (1:1). La HPN es una enfermedad muy rara con una prevalencia estimada de hasta 16 casos/1 millón de habitantes y una incidencia de aproximadamente 1,3 casos/1 millón de habitantes (datos del Reino Unido y Francia).^{8,9}

En cuanto a la prevalencia e incidencia, no existen datos epidemiológicos fiables sobre la HPN en Perú. Debido a su heterogeneidad clínica, se puede asumir que está infradiagnosticada. A pesar de buen manejo, estos pacientes presentan una mortalidad a los 5 y 10 años del 35% y aproximadamente del 50%, respectivamente.^{4,9,10}

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

5.5.1 MEDIO AMBIENTE.

NO APLICA

5.5.2 ESTILOS DE VIDA.

NO APLICA

5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS.

NO APLICA

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.

6.1 CUADRO CLÍNICO

Clinicamente, la HPN se manifiesta con una hemólisis intravascular con anemia, riesgo aumentado de trombosis y citopenias asociadas a un grado variable de insuficiencia medular.



El grupo IPIG (International PNH Interest Group) clasifica a la HPN en tres categorías principales según su espectro de presentación clínica: HPN clásica (pacientes con hemólisis y trombosis), HPN en el contexto de otros trastornos primarios de la médula ósea (aplasia medular y síndrome mielodisplásico) y HPN subclínica (pequeños clones de HPN sin evidencia clínica o de laboratorio de hemólisis o trombosis).^{10,11}

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Anemia asociada a hemólisis y hemoglobinuria.

La anemia asociada a hemólisis se manifiesta como producto de la destrucción prematura de los glóbulos rojos, y se puede acentuar por crisis hemolíticas desencadenadas por condiciones amplificadoras de la activación del complemento como infecciones o cuadros inflamatorios.¹¹

La anemia asociada con la HPN es a menudo crónica y puede llevar a síntomas que incluyen dificultad para respirar, dolor de cabeza y dolor en torácico, así como un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Asociada a la hemólisis intravascular, la HPN da como resultado parámetros hematológicos anormales, incluyendo disminución de la hemoglobina y aumento de los niveles de DHL de hasta veces su valor normal, reticulocitos y bilirrubina.^{5,10,11}

La HPN en el contexto de otros trastornos primarios de la médula ósea generalmente se refiere a anemia aplásica adquirida (debida principalmente a insuficiencia medular), por lo tanto, estos pacientes con frecuencia tienen médulas óseas hipocelulares, trombocitopenia más grave, clones de HPN pequeños, recuentos de reticulocitos más bajos y elevación modesta o nula en los niveles de DHL, con menos frecuencia de episodios de trombosis en comparación con los pacientes con HPN clásica.⁴

La hemólisis crónica trae como consecuencia consumo y depleción del nivel de óxido nítrico, lo que puede producir fatiga intensa, se estima que entre el 25% y el 35% de los pacientes con HPN también presentan distonía del músculo liso, que no se relaciona con la severidad de la anemia, pero está en correlación con la magnitud de la hemólisis y el tamaño de la clon de HPN. Los niveles bajos de NO pueden causar disnea, disfunción eréctil, espasmos gastrointestinales y dolor abdominal, así como dolor en otras partes del cuerpo.³

Además, la hemoglobinuria, una manifestación clásica de la HPN solo se puede presentar en aproximadamente el 26% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial. Muchos pacientes con HPN no tienen hemoglobinuria clínicamente aparente o, en el mejor de los casos, episodios intermitentes que no tienen relación con el ritmo día / noche. Sin embargo, existe una relación entre la hemoglobinuria que se encuentra y el tamaño del clon de HPN, es decir, la proporción de células con déficit de GPI en la sangre periférica.¹²

Trombosis.

La trombosis se presenta en el 13,3% de los pacientes con HPN antes del inicio del tratamiento y en el 40% de los pacientes en general³. Las complicaciones tromboembólicas son la complicación clínicamente más relevante para los pacientes con HPN y son la principal causa del aumento de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Estudios demuestran que los pacientes con eventos tromboembólicos tienen una tasa de



mortalidad de hasta 14 veces mayor en comparación con la población en general ^{12,13}, siendo la trombosis venosa más común que la arterial. La trombosis puede ocurrir en cualquier paciente con HPN, pero aquellos con un gran porcentaje de células de HPN (>50% de clones en granulocitos) tienen mayor riesgo. ⁴ Estas pueden presentarse en cualquier sitio, y por razones poco claras, se pueden presentar en sitios inusuales como venas intraabdominales (síndrome de Budd Chiari, portales, mesentéricas, etc.); cerebrales, embolias pulmonares y trombosis dérmica, siendo la trombosis hepática (síndrome de Budd Chiari) el sitio más común de trombosis en la HPN. ^{12,14} La probabilidad de sufrir trombosis se correlaciona con la presencia de los síntomas clásicos, es decir, hemólisis y hemoglobinuria. El dolor abdominal y torácico, así como la disnea y la hemoglobinuria, podrían identificarse como indicadores tempranos de un inminente evento tromboembólico. ¹⁵

Síndromes aplásicos secundarios o síndrome AM – HPN.

Tanto clínica como fisiopatológicamente hay una estrecha conexión entre la aplasia medular (AM) y HPN:

- El riesgo de desarrollar HPN clínica depende del tamaño del clon inicial de HPN en pacientes con una anemia aplásica adquirida en aproximadamente el 15-25%. ^{16,17}
- Casi la mitad de los pacientes con aplasia medular (AM) adquirida, desarrollan clones HPN. ¹⁸
- La presencia de un clon de HPN en pacientes con aplasia medular ahora se considera prueba suficiente de una insuficiencia de médula ósea de origen inmunológico (aplasia medular adquirida). ¹⁸
- Según el estudio, entre el 10% y el 20% de los pacientes con anemia aplásica desarrollan HPN hemolítica manifiesta durante el curso de su enfermedad, a menudo muchos años después de completar la terapia inmunosupresora. ¹⁹
- Los clones de HPN también pueden surgir en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y más raramente en neoplasias mieloproliferativas.
- Según un estudio retrospectivo, en aproximadamente el 20% de los pacientes con HPN se encuentra un hallazgo citogenético aberrante en el momento del diagnóstico. ²⁰
- Los clones de HPN tienen una distribución de tamaño bimodal estrechamente relacionada con las presentaciones clínicas de los pacientes: los pacientes con HPN clásica tienen un tamaño medio de clon de HPN de más del 70%. En contraste, dos tercios de los clones de HPN ocurren en pacientes que tienen citopenias e insuficiencia medular sin hemólisis clínica. La mayoría de los pacientes con insuficiencia de médula ósea son en gran medida asintomáticos de HPN y tienen clones pequeños (tamaño promedio de 11%). ^{16,17}
- El alotrasplante de células madre puede prevenir el riesgo de desarrollo secundario de HPN en pacientes con aplasia medular.

Manifestaciones renales.

Los pacientes con HPN tienen un riesgo seis veces mayor de enfermedad renal crónica. ²¹ El deterioro de la función renal se encuentra en dos tercios de todos los pacientes con HPN, y, en el 21%, en estadios avanzados. ² El daño tubular renal es causado por trombosis microvascular y acumulación de depósitos de hierro. Una alteración reversible de la función renal como expresión de vasoespasmo de los conductos aferentes



debe distinguirse del daño del parénquima renal con daño tubular. La insuficiencia renal reversible probablemente esté relacionada causalmente con el aumento de catabolismo del óxido nítrico causado por la hemólisis intravascular, que conduce a la desregulación de las células endoteliales y las células del músculo liso en la pared del vaso y la vasculopatía/vasoespasma resultante. La característica clínica dominante es la alteración de la función tubular y una disminución gradual del aclaramiento de creatinina en la mayoría de los pacientes.^{4,21,22}

Manifestaciones pulmonares.

La hipertensión pulmonar leve a moderada es más común de lo que se reconocía previamente. Un síntoma clínico en pacientes con HPN hemolítica suele ser la disnea, que no se correlaciona únicamente con la anemia causada por la hemólisis. Las presiones pulmonares elevadas y la función ventricular derecha reducida causadas por microtrombos subclínicos y la eliminación de óxido nítrico asociada a la hemólisis contribuyen a los síntomas de fatiga y disnea.^{4,23}

Manifestaciones clínicas inespecíficas.

El foco clínico de los pacientes con HPN es la fatiga pronunciada. Por lo general, esto no es proporcional al grado de anemia, sino más bien al grado de hemólisis y generalmente durante las exacerbaciones hemolíticas. Además, el dolor abdominal, espasmo esofágico, la disfagia y la disfunción eréctil son consecuencia directa de la hemólisis intravascular la liberación de hemoglobina libre, la cual es un potente depurador de óxido nítrico).⁴ La deficiencia de óxido nítrico contribuye a la desregulación del tono del músculo liso (más común en pacientes con un gran tamaño de clon).^{3,5} Estos síntomas pueden verse influidos positivamente por el tratamiento con fármacos bloqueadores del complemento como eculizumab o ravulizumab.²⁴

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA.

- Síntomas iniciales: fatiga, disnea, disfagia, dolor abdominal, dolor torácico, hemoglobinuria, disfunción eréctil.
- Síntomas tardíos: Se deben al desarrollo de complicaciones como eventos tromboembólicos en sitios inusuales (venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica, cava inferior, venas cerebrales), hipertensión pulmonar, insuficiencia renal crónica.

6.1.3 GRÁFICOS Y DIAGRAMAS.

- Se colocarán durante el desarrollo de la guía.

6.2 DIAGNOSTICO.

6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO.²⁵⁻²⁸

- **Sospecha:** ante la presencia de citopenias idiopáticas persistentes de significado incierto, anemia hemolítica de etiología no filiada con prueba de coombs directa negativa, trombosis venosas o arteriales con al menos uno de los siguientes criterios: pacientes jóvenes, asociadas a parámetros de hemólisis o citopenias, de sitios inusuales o no explicadas e insuficiencias medulares (aplasia medular/mielodisplasia).²⁶



- **Certeza:** La citometría de flujo es el examen gold estándar para confirmar la identificación de células deficitarias de GPI, y por lo tanto, útil para el diagnóstico y seguimiento de las diferentes formas clínicas de HPN¹¹. El criterio diagnóstico que se tiene en cuenta en la actualidad es que se demuestre el déficit de dos o más proteínas dependientes de anclaje a la membrana por el GPI en al menos dos líneas celulares diferentes.^{11,27-29}

Tabla 1. Citometría de flujo en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Parámetro	Recomendaciones de consenso
Muestra	Sangre periférica anticoagulada con EDTA Procesar en menos de 48 horas
Poblaciones diana	
Panel inicial	Neutrófilos y monocitos
Panel de confirmación	Hematíes
Marcadores GPI	
Neutrófilos (mínimo 2 reactivos GPI) Monocitos (mínimo 2 reactivos GPI) Hematíes	Neutrófilos y monocitos Hematíes
Marcadores GPI	
Neutrófilos (mínimo 2 reactivos GPI) Monocitos (mínimo 2 reactivos GPI) Hematíes	CD24, CD157, FLAER CD14, CD157, FLAER CD59
Nivel de sensibilidad	
Límite inferior de cuantificación	0.01% en hematíes/ 0.05% en neutrófilos
Informe clínico de citometría de flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Indicar si existen o no células con fenotipo de HPN y límites inferiores de detección y cuantificación de la técnica. • Incluir el tamaño clonal en neutrófilos y monocitos de forma conjunta (tipos II + III) • Incluir el tamaño clonal en hematíes, así como porcentajes de tipos II y III

Fuente: Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023.²⁸

Las recomendaciones para el análisis por citometría de flujo en el diagnóstico y tratamiento de HPN son:

- Para pacientes con evidencia clínica de hemólisis (HPN clásico y HPN asociado a aplasia medular)²⁰
 1. En el momento del diagnóstico.
 2. Una vez establecido el diagnóstico, cada 6 meses y durante 2 años. Posteriormente anualmente si los parámetros son estables.



- 3. Si hay evidencia de progresión clínica.
 - Para pacientes con aplasia medular y SMD sin evidencia clínica de hemólisis ²⁰
 1. En el momento del diagnóstico.
 2. Cada año, incluso en ausencia de evidencia clínica de hemólisis, incluidos pacientes tratados con terapia inmunosupresora.

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ²⁹⁻³¹

La HPN y la aplasia medular adquirida son enfermedades estrechamente relacionadas. Así también puede ocurrir en asociación con mielodisplasia de bajo grado, como la anemia refractaria.

La anemia aplásica adquirida es una enfermedad causada por una insuficiencia grave y casi completa de la médula ósea, de origen autoinmune no neoplásico, causado por la destrucción mediada por células T de células progenitoras hematopoyéticas que está estrechamente asociada con enfermedades hematopoyéticas clonales. Tiene una ausencia casi total de células madre hematopoyéticas, lo que eventualmente conduce a una deficiencia de todas las líneas celulares (pancitopenia). Los síntomas específicos asociados con la aplasia medular adquirida varían, pero incluyen fatiga, infecciones recurrentes, mareos, debilidad, dolores de cabeza y sangrado excesivo.

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de heterogéneo de trastornos mieloides que se caracterizan por citopenias en sangre periférica y un mayor riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA). ³¹ Este grupo de neoplasias malignas mieloides surgen de la función distorsionada de las células madre hematopoyéticas, desregulación inflamatoria e inmunitaria innata, apoptosis desregulada y múltiples eventos genómicos. Como resultado, los pacientes con SMD son susceptibles a padecer anemia, mayor riesgo de infecciones, sangrado y transformación a LMA.

Entre el 15% y el 20% de los pacientes con AM y entre el 2% y 6% de los pacientes con HPN desarrollan SMD/LMA secundarios a los 10 años de seguimiento.³² Los factores asociados con la progresión a SMD/LMA secundario incluyen una mayor duración de la enfermedad, un mayor desgaste de telómeros, la presencia de mutaciones pronósticas adversas y mutaciones múltiples, en particular cuando se producen al inicio de la enfermedad y con carga alélica alta. ^{5,32}

La HPN debe ser diferenciada de otras anemias hemolíticas adquiridas como las anemias hemolíticas microangiopáticas que incluye a el síndrome urémico hemolítico que se presenta principalmente en niños, a menudo precedido por una historia de infección, se manifiesta por oliguria, hipertensión e insuficiencia renal severa; además de la purpura trombótica trombocitopénica que presenta fiebre, manifestaciones neurológicas mentales, alteración de la función renal, hemólisis y trombocitopenia, la actividad disminuida del ADAMTS13 es útil para su diagnóstico. ^{11,30}

La hemoglobinuria paroxística por frío es una rara enfermedad hemolítica autoinmune caracterizada por la destrucción prematura de glóbulos rojos sanos (hemólisis) minutos u horas después de la exposición al frío. En personas con hemoglobinuria fría paroxística, la exposición a temperaturas inferiores a 10 a 15 grados °C provoca la destrucción temprana y repentina de los glóbulos rojos mediante un proceso mediado por anticuerpos.



6.3 EXAMENES AUXILIARES.

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA. ^{11,28-35}

- Gold estándar: citometría de flujo (descrito líneas arriba).
- Hemograma completo, reticulocitos.
- Bioquímica: DHL, bilirrubina indirecta, perfil de cinética de hierro, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico.
- Prueba de Coombs directa y grupo sanguíneo.
- Pruebas de función renal: creatinina, urea, proteinuria en orina.
- Aspirado de médula ósea para evaluar morfología, depósitos de hemosiderina, estudio citogenético.
- Biopsia de médula ósea para valorar la insuficiencia medular asociada.
- Dímero D, NT-pro-BNP.

6.3.2 DE IMÁGENES. ^{22,28,29}

- Angiotomografía axial computarizada, ante la sospecha de hipertensión pulmonar para descartar tromboembolismo pulmonar.
- Ecografía doppler abdominal: para el estudio de trombosis intraabdominales (venas hepáticas, porta, esplénica y mesentérica).
- Ecocardiografía Doppler.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS. ^{11,28,36-39}

- Transfusiones: los glóbulos rojos deben ser leucodepletados, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.
- Tratamiento con hierro si existe ferropenia. Para compensar las pérdidas urinarias de hierro (por hemoglobinuria y hemosiderinuria), de ser necesario. Se recomienda la vía oral, pero en caso de preferir la vía endovenosa, se recomienda vigilancia por el riesgo de trombosis.
- Suplementos de ácido fólico, vitamina B12: por una mayor demanda por consumo (hemólisis).
- Hidratación abundante durante las crisis hemolíticas.
- Eritropoyetina: en pacientes con insuficiencia renal asociada.
- Anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso.
 - Profilaxis antitrombótica primaria:
Se debe valorar en pacientes con alto riesgo trombótico (clon \geq 50%, alta actividad de la enfermedad (DHL \geq 1.5 LSN), factores de riesgo trombótico, que no reciben inhibidores del complemento.
El tratamiento antiagregante no es útil en la HPN como prevención del tromboembolismo venoso.
El riesgo trombótico se reduce considerablemente con el tratamiento específico de la HPN con inhibidores de C5. Por este



motivo, esta debería ser la primera opción terapéutica en los pacientes con HPN hemolítica.

- Profilaxis antitrombótica secundaria:
Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular y continuar tratamiento oral. Debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con inhibidor de complemento. En caso de iniciar el tratamiento con estos, se puede considerar suspender la profilaxis secundaria.

6.4.2 TERAPÉUTICA. ^{11,28,36-40}

A. Hormonas esteroideas:

No se recomienda el uso de corticoides, a excepción de cortos períodos de tiempo, en el contexto de crisis hemolíticas desencadenadas por procesos inflamatorios, donde estos puedan ayudar a controlar la inflamación. ^{11,22,28,29,34}

B. Bloqueo del complemento:

1) Inhibidores terminales C5. ^{11,28-29,34-40}

La terapia actualmente se centra en la hemólisis intravascular subyacente. Los inhibidores de C5 son anticuerpos monoclonales humanizados contra el componente 5 del complemento. Su función es inhibir la formación del complemento de ataque a la membrana, y por lo tanto, la lisis celular. ^{11,22,28,29,34-40} Ver Anexo N°02

Indicaciones de uso. ^{11,28-29,34-40}

Pacientes con hemólisis DHL ≥ 1.5 LSN, y con la presencia de síntomas o condiciones como:

- Hb <7 g/dL o Hb <10 g/dL en pacientes con síntomas cardiovasculares.
- Trombosis relacionada a HPN.
- Complicaciones asociadas con la hemólisis: disfunción renal e hipertensión pulmonar.
- Dolor abdominal y/o disfagia y/o disfunción eréctil.
- Embarazo, particularmente en los que tengan historia previa de complicaciones en la gestación.

Se recomienda que la presencia de estos criterios de inclusión es suficiente para considerar el tratamiento con un inhibidor de C5, independientemente de la necesidad de transfusiones y del tamaño del clon (teniendo en cuenta que los pacientes con gran clon de HPN $>50\%$ en granulocitos y $>10\%$ en eritrocitos tienen más probabilidades de presentar hemólisis intravascular relevante). (2)
²⁹



Criterios de exclusión (pacientes con HPN no elegibles a tratamiento con inhibidores de C5).

- Síntomas leves o no atribuibles a la hemólisis.
- Tamaño de clon de granulocitos pequeño (<30%) sin evidencia de hemólisis y con recuentos sanguíneos normales.
- Pacientes con AM o SMD sin hemólisis ni trombosis.

i. Eculizumab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino humanizado) dirigido contra la fracción C5 terminal del sistema de complemento. Fue el primer inhibidor del complemento terminal que se desarrolló para uso clínico. Eculizumab se une al C5 e impide su escisión por las convertasas de C5, lo que previene la activación del complemento terminal al inhibir la liberación del metabolito proinflamatorio C5a y la formación del complejo de ataque a la membrana a través de C5b.^{11,22,28}

Posología en adultos y niños:

- Inducción: 600mg/semana, intravenoso, durante 4 semanas. Mantenimiento: 900mg cada 14 (± 2) días a partir de la quinta semana, de forma indefinida.^{11,22,28}

A la fecha este medicamento no se comercializa en nuestro país.

ii. Ravulizumab.

Es un anticuerpo monoclonal muy similar a eculizumab aprobado por la FDA en 2018. Se une también a C5, con una vida media más prolongada, al tener una vida media 4 veces más larga permite administrarlo cada 8 semanas en vez de cada 2 semanas, logrando un bloqueo de C5 más sostenido.^{28,35-37}

Posología en adultos y niños:

- Dosis de carga según el peso; a las 2 semanas se administra la primera dosis de mantenimiento que se continua posteriormente cada 8 semanas, de forma indefinida. Su administración es vía endovenosa.^{28,37}

Tabla 2. Posología de Ravulizumab.

Peso (kg)	Dosis de carga (mg)	Mantenimiento (mg)
10 a < 20	600	600
> 20 a < 30	900	2.100
> 30 a < 40	1.200	2.700
> 40 a < 60	2.400	3.000
> 60 a < 100	2.700	3.300
> 100	3.000	3.600

Fuente: Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023.²⁸



Ravulizumab demostró ser no inferior a eculizumab en la prevención de transfusiones, control de hemólisis, normalización de DHL y estabilización de hemoglobina en pacientes con HPN, manteniendo la eficacia hasta las 52 semanas. Su principal ventaja radica en la dosificación cada 8 semanas, lo que mejora la adherencia y preferencia de los pacientes al reducir la frecuencia de infusiones^{35,36}. Además, ofrece un control más estable del C5 libre, disminuyendo los episodios de hemólisis intercurrente. Ravulizumab surge como una opción más costo efectiva (por la reducción de la frecuencia de dosis administrada), eficiente y conveniente para el manejo a largo plazo de HPN.⁴¹⁻⁴³

Se recomienda considerar aumentar la dosis de eculizumab, disminuir el tiempo entre infusiones o cambiar de eculizumab a ravulizumab, en caso de respuesta inadecuada a la terapia con eculizumab (dependencia de transfusión debido a hemólisis intravascular o imposibilidad de reducir los niveles séricos de DHL a <1,5 veces el límite superior normal) o hemólisis intercurrente regular durante el tratamiento con eculizumab (≥3 meses) luego de excluir causas agudas o farmacodinámicas como infecciones o embarazo. **(2)**²⁹

2) Inhibidores proximales de C3 (iC3).

i. Pegcetacoplán.

Es un péptido que actúa inhibiendo el complemento a nivel de C3. Es de administración subcutánea. Previene la hemólisis tanto intravascular como extravascular. Este medicamento fue aprobado por la Unión Europea en 2021, pero aún no se comercializa en nuestro país.^{1,28}

Está indicado como tratamiento de segunda línea para los pacientes que persisten anémicos a pesar de haber recibido tratamiento con iC5 (eculizumab o ravulizumab) durante al menos 3 meses. No está aprobado en niños.²⁸

Posología en adultos: administración subcutánea mediante un sistema de bomba de perfusión de jeringa administrable en una infusión de 30-60 minutos. Permite la autoadministración. Dosis de 1.080 mg 2 veces por semana (día 1 y 4 de cada semana).²⁸

Se recomienda considerar el cambio de la terapia con inhibidores de C5 a la terapia con inhibidores de C3 en caso de cualquiera de las siguientes condiciones: **(2)**²⁹

- Hemólisis intravascular intercurrente durante el tratamiento regular con inhibidores de C5 (≥3 meses).
- Hemólisis extravascular mediada por C3 clínicamente relevante durante el tratamiento con inhibidores de C5 (≥3 meses).
- Evento tromboembólico no provocado durante la terapia con inhibidores de C5.



- Fatiga grave inexplicable y deterioro de la calidad de vida a pesar de la terapia con inhibidores de C5 durante ≥ 3 meses.
- Respuesta inadecuada a la terapia con inhibidores de C5 (dependencia de transfusión debido a hemólisis intravascular o incapacidad para reducir los niveles séricos de DHL a $< 1,5$ el límite superior normal).

Paso de iC5 a pegcetacoplán: en los pacientes que estaban previamente en tratamiento con eculizumab, se inicia el tratamiento (día 1) con pegcetacoplán y se mantiene el iC5 durante las primeras 4 semanas (días 1 y 15), para minimizar el riesgo de hemólisis con la interrupción brusca del tratamiento.²⁸

En el caso de estar previamente con ravulizumab, se inicia pegcetacoplán el día 1 de la quinta semana tras la última dosis de ravulizumab.²⁸

C. Trasplante de células madre:

El único enfoque terapéutico potencialmente curativo para la HPN es el alotrasplante de células madre. Una indicación para el alotrasplante de células madre surge en la HPN en el contexto de anemia aplásica grave, si se debe únicamente a la anemia aplásica.^{11,22,28,44}

Complicaciones como insuficiencia secundaria de la médula ósea análoga al procedimiento de anemia aplásica grave, transición a SMD o leucemia aguda, así como complicaciones tromboembólicas recurrentes a pesar de la profilaxis de la trombosis, el tratamiento con eculizumab o ravulizumab, pueden representar posibles situaciones que den lugar a una indicación de vástago alogénico. trasplante de células (preferiblemente con médula ósea en el caso de anemia aplásica análoga a la guía de anemia aplásica).^{11,22,28,44}

El alotrasplante de células madre continúa estando asociado con una morbilidad y mortalidad significativas asociadas al trasplante debido a las altas tasas de rechazo de trasplantes, especialmente después del acondicionamiento convencional y complicaciones infecciosas (tasas de supervivencia a largo plazo de aproximadamente 50%-60%).^{11,22,28,44}

D. Vacunación y profilaxis recomendadas.^{28,29}

El uso de inhibidores del complemento incrementa el riesgo de infecciones por microorganismos como Neisseria, Streptococcus Pneumoniae, Haemophilus influenzae, por lo que se requiere iniciar la vacunación en estos pacientes.

- a. Inhibidores del complemento terminal: obligatoria frente a meningococo.
- b. Inhibidores del complemento proximal: bacterias capsuladas (meningococo, neumococo y H. influenzae)

1) Indicaciones.^{28,29}

- La inmunización debe iniciarse 14 días antes de la primera dosis de tratamiento.



- La revacunación debe administrarse cada 3 a 5 años con las vacunas antimeningocócicas.

2) Recomendaciones. ^{28,29}

- **Se recomienda** la vacuna meningocócica tetravalente frente a los serogrupos A, C, W135 e Y, y contra el serogrupo B al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de C5. **(2)** ²⁹
- Se debe realizar seguimiento del estado de vacunación de los pacientes durante todo el curso del tratamiento.
- Se deben incluir revacunaciones según las recomendaciones actualizadas de salud pública.

E. Situaciones especiales.

1) Embarazo. ^{11,22,28,29}

El embarazo es una situación de alto riesgo para las pacientes con HPN debido a un mayor riesgo de trombosis que incrementa la morbilidad y mortalidad materno-fetal. La mortalidad materna durante el embarazo y puerperio varía entre el 12 a 21%. ^{11,22,28,29}

Se recomienda continuar el tratamiento con eculizumab ya que no atraviesa la placenta a dosis suficiente como para alterar la activación del complemento en el feto y no se excreta por la leche materna, ²⁸ la hemólisis aguda es habitual a partir del segundo trimestre y hasta el 50% de las pacientes requieren un incremento de la dosis o acortamiento de los intervalos. El tratamiento con eculizumab debe continuarse hasta al menos 6 semanas después del parto. **(2)** ²⁹

En la profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo **se recomienda** la administración de enoxaparina, desde el segundo trimestre hasta como mínimo 6 semanas después del parto. **(2)** ²⁹

6.4.3 EFECTOS ADVERSOS COLATERALES CON EL TRATAMIENTO ^{39,41,45-47}

1) Eculizumab.

Estudios que evaluaron una década de datos de farmacovigilancia sobre el uso de eculizumab en HPN, evidenciaron que la tasa de infección meningocócica fue de 0.24 por 100 pacientes/año, con base en una exposición acumulada de 21.016 pacientes/año. ^{39,41,46}

Se recopilaron datos de farmacovigilancia de métodos organizados como programas de apoyo al paciente, programas de gestión de enfermedades, encuestas a pacientes, estudios observacionales, entre otros, desde el 16 de marzo de 2007 al 01 de octubre del 2016, de pacientes con HPN y SHUa. La susceptibilidad a las infecciones meningocócicas siguió siendo el riesgo clave en los pacientes que recibieron eculizumab. La tasa de infección meningocócica disminuyó con el tiempo y la mortalidad relacionada se mantuvo estable. Además, la distribución de las infecciones meningocócicas por edad también fue similar a la población en general (los jóvenes de 16 a 25 años tienen una tasa de infección más alta). Las infecciones no meningocócicas graves con mayor frecuencia fueron neumonía (11.8%); bacteremia, sepsis y shock séptico (11.1%); infección del tracto urinario (4.1%);



infección estafilocócica (2.6%); e infección viral (2.5%). Las tasas de notificación de tumores sólidos y neoplasias malignas se mantuvieron estables a lo largo del tiempo. No se identificaron nuevas señales de seguridad que afectaran el perfil beneficio-riesgo de eculizumab. Otros estudios realizados ⁴⁶ que también evaluaron la seguridad de eculizumab en pacientes con HPN evidenciaron que la cefalea fue el evento adverso informado más frecuente en hasta el 54.9% de los participantes del estudio. La mayoría 24 horas después de la administración del medicamento. Se informaron náuseas y vómitos en hasta el 32.3% y el 25.6% de los participantes. Se notificaron prurito, exantema, dolor en el lugar de la inyección en el 10.3%, 10.3% y 6.3% de los pacientes. Ninguno de los eventos adversos relacionados con la infusión del medicamento condujo a la interrupción del tratamiento. Además. Se reportaron faringitis, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior en hasta 36.4%, 77.8%, y 41% de los pacientes. ^{11,41,45,46}

2) Ravulizumab.

La seguridad de ravulizumab vs. Eculizumab en pacientes con HPN se comparó en seis estudios, la cefalea fue la reacción adversa al medicamento más frecuentemente observada en los grupos de ravulizumab y eculizumab en todos los estudios (36% vs. 33.1%). Hubo una mayor caída en el porcentaje de cefalea entre los pacientes tratados con ravulizumab (hasta un 6%) que entre los pacientes tratados con eculizumab (hasta un 10.5%) durante el período de mantenimiento. El dolor musculoesquelético, la artralgia, el dolor de espalda, la mialgia y el insomnio fueron más frecuentes en el grupo tratado con eculizumab que entre los participantes tratados con ravulizumab. Así mismo, se reportó que el dolor abdominal, y la dispepsia fueron más frecuentes en el grupo tratado con eculizumab. Las infecciones del tracto respiratorio superior, como la nasofaringitis y la rinitis fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ravulizumab. En general, se encontró que el perfil de seguridad general de ambos fármacos era similar. ⁴⁶

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA. ¹¹

- Parámetros de alta actividad de la enfermedad:
 Hemólisis (DHL $\geq 1.5 \times$ LSN) o uno o más de los siguientes: Astenia, hemoglobinuria, anemia (Hb $< 10 \text{g/dL}$), evento vascular adverso mayor (trombosis), dolor abdominal y/o disfagia (episodios recurrentes o que requieran hospitalización), disfunción eréctil, disnea (NYHA clase III o IV) y/o diagnóstico de hipertensión pulmonar, insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda.
- Aparición de nuevos signos/síntomas (cambios en los marcadores clínicos o severidad de los síntomas y cambios en el tamaño clonal).

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA.

Criterios para la interrupción del tratamiento. ^{11,29}

Lo ideal es que el tratamiento con inhibidores del complemento C5 se mantenga durante un período prolongado. En algunos casos se puede



considerar la interrupción del tratamiento como en algunos de los siguientes: **(2)**²⁹

- Reducción del requerimiento de transfusión de menos del 30%, 6 meses después de la administración de la primera dosis.
- Continuidad de hemólisis significativa en el contexto de ausencia o mejoría mínima del nivel basal de Hb después de la administración de la primera dosis.
- Remisión espontánea de la enfermedad.
- Insuficiencia medular severa.
- Decisión del paciente de suspender el tratamiento o falta de adherencia del paciente a este.

Seguimiento de los pacientes en tratamiento con inhibidor de C5. ¹¹

Los principales parámetros de seguimiento del tratamiento incluyen:

- Durante la inducción: semanal. Parámetros de hemólisis: hemograma completo, recuento de reticulocitos, DHL, función renal y hepática
- Cada 6 meses: citometría de flujo para evaluar clones de HPN (aumento de la clona)
- Cada 2 a 6 meses los primeros 2 años. Posteriormente, cada 12 meses si la enfermedad se encuentra estable

6.4.6 PRONÓSTICO. ^{9, 48-50}

Antes de la introducción de los fármacos inhibidores del complemento, las opciones de tratamiento eran reducidas e incluían cuidados de soporte, anticoagulación y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Con estas opciones de tratamiento, la supervivencia media de los pacientes con HPN oscilaba entre 10 a 30 años. Algunos estudios sobre los índices de supervivencia indicaban tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico son de 80% y que esta tasa disminuye al 50% a los 10 años de realizado el diagnóstico, sin tratamiento con inhibidores del complemento. Con las nuevas terapias inhibitoras del complemento, las principales complicaciones asociadas a mortalidad, como la trombosis, se redujo del 32.6% al 3.6%, lo que resulto en una proporción de supervivencia a tres años del 97.6%. La supervivencia de 4 a 5 años en pacientes tratados con inhibidores del complemento es del 95.5%-98.3% en comparación con el 66.8%-79.7% en pacientes no tratados. ^{9,48-50}

6.5 COMPLICACIONES. ^{9,12,47-51}

En un análisis retrospectivo de 301 pacientes con HPN que no habían recibido inhibidor de C5 se identificaron sistemáticamente síntomas y signos clínicos predictivos de mortalidad, entres los que destacan:

Hemólisis. Los pacientes con HPN con hemólisis ($DHL \geq 1,5 \times$ el límite superior normal [LSN]), tienen una tasa de mortalidad 4.8 veces mayor en comparación con la población general de la misma edad y sexo.

Tromboembolismo. Los pacientes con TE tuvieron una tasa de mortalidad de 14 veces más en comparación con la población en general.



Citopenias. Los pacientes con citopenias tuvieron una tasa de mortalidad 6.2 veces más que la población general.

Insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal tuvieron una tasa de mortalidad de 7.8 más que la población general.

Entre otras complicaciones asociadas a HPN, se describen: riesgo de infecciones (en todos los pacientes con HPN se observa una insuficiencia hematopoyética subclínica), evolución clonal a LMA/SMD, entre otros.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.

Manejo en III nivel: El Hospital Nacional Dos de Mayo es de categoría III-1 y es de referencia a nivel nacional, por lo que brindará tratamiento a los pacientes con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna en el grupo etario de pacientes adultos.

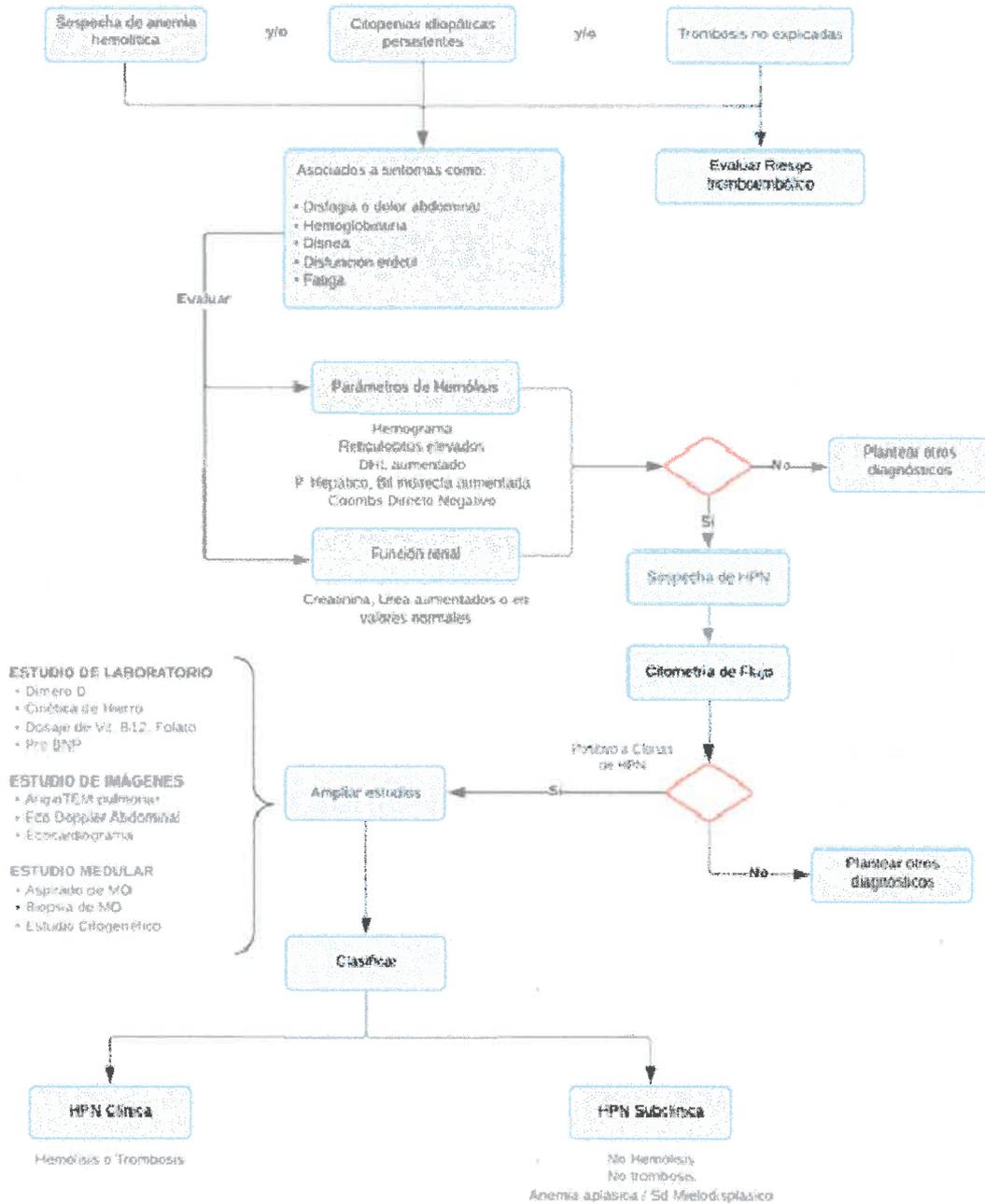
6.7 FLUJOGRAMAS.



FLUJOGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO DE HPN

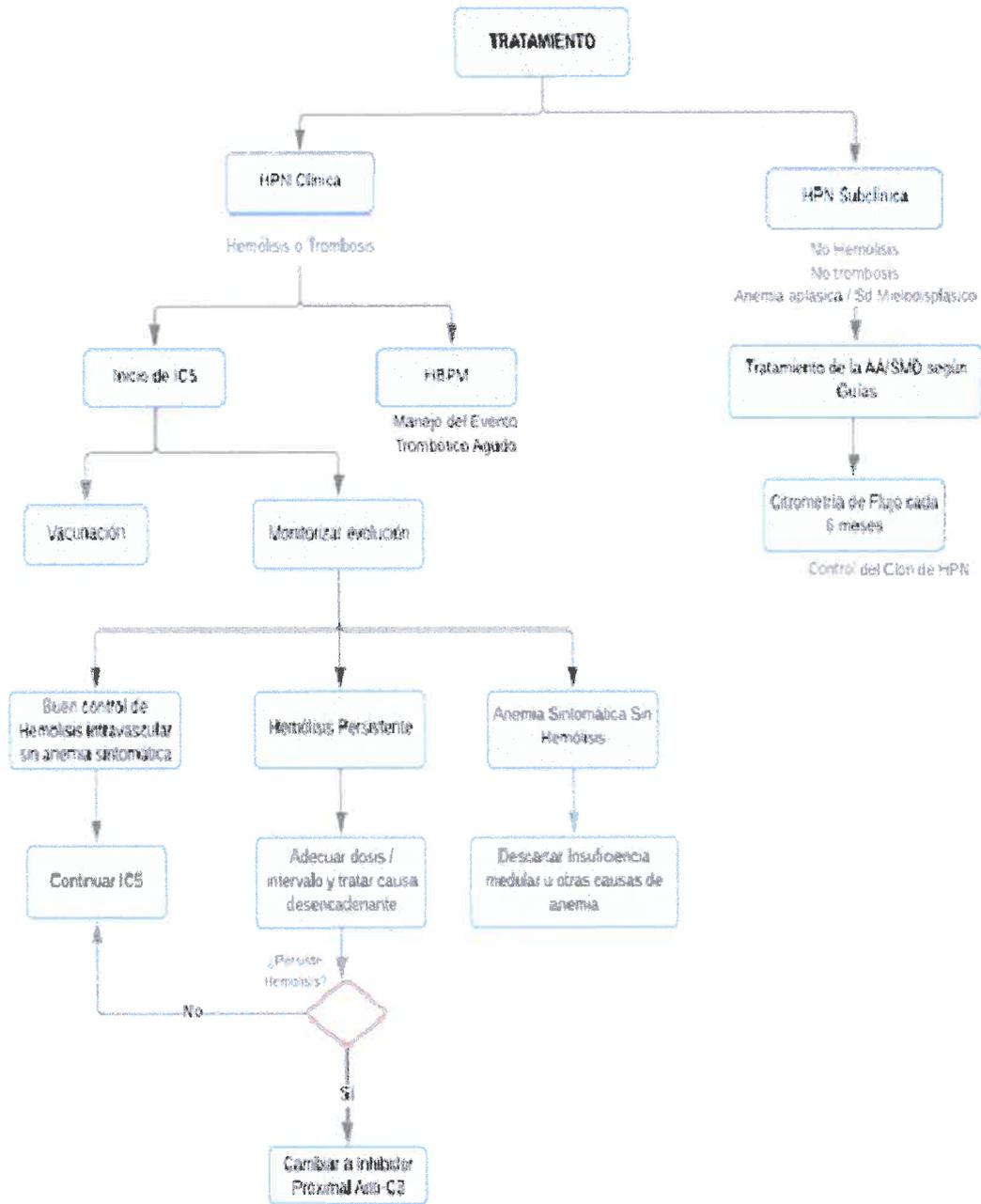
Servicio de Hematología Clínica - Hospital Nacional Dos de Mayo | October 23, 2024



FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

FLUJOGRAMA DE TRATAMIENTO DE HPN

Servicio de Hematología Clínica - Hospital Nacional Dos de Mayo | October 23, 2024



HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna; IC5: Inhibidores Terminales complemento C5; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; AA: Anemia aplásica; SMD: Síndrome Mielodisplásico

Fuente: Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Actualización 2023



VIII. ANEXOS:

- Anexo N° 01: Nivel de evidencia utilizado en la Guía Clínica
- Anexo N° 02: Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anexo N° 03: Declaración de conflicto de intereses.
- Anexo N.º 04: Glosario de Siglas y Acrónimos.
- Anexo N° 05: Formato de Consentimiento informado.



ANEXO N° 01
NIVELES DE EVIDENCIA UTILIZADO EN LA GUÍA CLÍNICA

Pregunta	Paso 1 (Nivel 1*)	Paso 2 (Nivel 2*)	Paso 3 (Nivel 3*)	Paso 4 (Nivel 4*)	Paso 5 (Nivel 5*)
¿Qué tan común es el problema?	Encuestas (o censos) locales y actuales de muestreo aleatorio	Revisión sistemática de encuestas que permitan adecuarse a las circunstancias locales**	Muestra local no aleatoria**	Serie de casos**	n/a
¿Es precisa esta prueba diagnóstica o de seguimiento? (Diagnóstico)	Revisión sistemática de estudios transversales con estándar de referencia y cegamiento aplicado consistentemente	Estudios transversales individuales con estándar de referencia y cegamiento aplicado consistentemente	Estudios no consecutivos o estudios sin estándares de referencia aplicados de manera consistente**	Estudios de casos y controles, o "estándar de referencia deficiente o no independiente"	Razonamiento basado en mecanismos
¿Qué pasará si no añadimos una terapia? (Pronóstico)	Revisión sistemática de estudios de cohorte iniciales	Estudios de cohorte iniciales	Estudio de cohorte o grupo de control de un ensayo aleatorizado*	Estudios de series de casos o de casos y controles, o estudios de cohorte de pronóstico de mala calidad**	n/a
¿Esta intervención ayuda? (Beneficios del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorios o ensayos de paciente único	Ensayo aleatorio o estudio observacional con efecto dramático	Estudio de seguimiento/cohorte controlado no aleatorizado**	Estudios de series de casos, estudios de casos y controles o estudios históricamente controlados**	Razonamiento basado en mecanismos
¿Cuáles son los daños COMUNES? (Daños del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorios, revisión sistemática de estudios de casos y controles anidados, ensayo de paciente única con el paciente sobre el que está planteando la pregunta o estudio observacional con efecto dramático	Ensayo aleatorio individual o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto dramático	Estudio de seguimiento/cohorte controlado no aleatorizado (vigilancia posterior a la comercialización) siempre que haya un número suficiente de pacientes para descartar un daño común. (En el caso de daños a largo plazo, la duración del seguimiento debe ser <u>suficiente</u>)**	Estudios de series de casos, de casos y controles o históricamente controlados**	Razonamiento basado en mecanismos
¿Cuáles son los daños RAROS? (Daños del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorios o ensayos de paciente único	Ensayo aleatorio o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto dramático	Estudio de seguimiento/cohorte controlado no aleatorizado**	Estudios de series de casos, de casos y controles o históricamente controlados**	Razonamiento basado en mecanismos
¿Vale la pena esta prueba (de detección temprana)? (Detección)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados	Ensayos aleatorizados	Estudio de seguimiento/cohorte controlado no aleatorizado**	Estudios de series de casos, de casos y controles o históricamente controlados**	Razonamiento basado en mecanismos

* El nivel puede reducirse en función de la calidad del estudio, la imprecisión, la indirección, debido a la inconsistencia entre los estudios o porque el tamaño del efecto absoluto es muy pequeño; el nivel puede aumentarse si el tamaño del efecto es grande o muy grande.

** Como siempre, una revisión sistemática suele ser mejor que un estudio individual.

*** Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1)**, según corresponda.

**** Se usa la metodología según Oxford Levels of Evidence 2011.



ANEXO 2

RECOMENDACIONES PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Fuente: Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023. 28

EVIDENCIA

- La citometría de flujo es la prueba diagnóstica gold estándar para Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Ravulizumab, aprobado por la FDA en 2018, es un anticuerpo monoclonal que inhibe el complemento C5, con una vida media cuatro veces mayor que eculizumab.
- Permite una dosificación cada 8 semanas, mejorando la adherencia y el control sostenido de la hemólisis.
- En estudios, demostró ser no inferior a eculizumab en la prevención de transfusiones, control de hemólisis, normalización de LDH y estabilización de hemoglobina hasta 52 semanas.

RECOMENDACIONES CLAVE

- Se recomienda profilaxis antibiótica en pacientes tratados con inhibidores de C5 (iC5), aunque no existe consenso sobre una pauta específica.
- Monitorear a los pacientes para prevenir y tratar infecciones de manera inmediata, especialmente aquellas producidas por *N. meningitidis*.

INDICACIONES

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

Dosis de carga y mantenimiento según peso corporal

Peso (kg)	Dosis de carga (mg)	Mantenimiento (mg)
10 a < 20	600	600
> 20 a < 30	900	2.100
> 30 a < 40	1.200	2.700
> 40 a < 60	2.400	3.000
> 60 a < 100	2.700	3.300
> 100	3.000	3.600

- **Paso de eculizumab a ravulizumab:** Administrar la dosis de carga de ravulizumab 2 semanas después de la última infusión de eculizumab. La primera dosis de mantenimiento se administra a las 2 semanas y luego cada 8 semanas.



MONITOREO

Parámetros de seguimiento:

- Durante la etapa de inducción: semanal. Parámetros de hemólisis: hemograma completo, recuento de reticulocitos, DHL, función renal y hepática
- Cada 6 meses: citometría de flujo para evaluar clones de HPN (aumento de la clona)
- Cada 2 a 6 meses los primeros 2 años. Posteriormente, cada 12 meses si la enfermedad se encuentra estable

SIGNOS DE ALARMA

- Parámetros de alta actividad de la enfermedad:
Hemólisis ($LDH \geq 1.5x$ LSN) o uno o más de los siguientes: Astenia, hemoglobinuria, anemia ($Hb < 10g/dL$), evento vascular adverso mayor (trombosis), dolor abdominal y/o disfagia (episodios recurrentes o que requieran hospitalización), disfunción eréctil, disnea (NYHA clase III o IV) y/o diagnóstico de hipertensión pulmonar, insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda.
- Aparición de nuevos signos/síntomas (cambios en los marcadores clínicos o severidad de los síntomas y cambios en el tamaño clonal).

VACUNACIÓN Y PROFILAXIS

Indicaciones

- La inmunización debe iniciarse 14 días antes de la primera dosis de tratamiento.
- La revacunación debe administrarse cada 3 a 5 años con las vacunas antimeningocócicas.

Recomendaciones

- Se debe realizar seguimiento del estado de vacunación de los pacientes durante todo el curso del tratamiento.
- Se deben incluir revacunaciones según las recomendaciones actualizadas de salud pública.



ANEXO N°03
DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES

El Equipo de trabajo desarrollador de la presente Guía de Práctica Clínica **DECLARA NO TENER CONFLICTO DE INTERÉS**, de lo siguiente:

- a. No tener relación como Empleo y/o consultorías con alguna organización con el área objeto del presente grupo de trabajo.
- b. No apoyar en investigación, como financiamiento, colaboración, pago de viajes a reuniones de trabajo, adquisición de equipos de trabajo, auspicio y otro tipo de transferencia de fondos valoradas.
- c. No tener Interés de inversión. No tener inversiones en una institución comercial con intereses relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- d. No tener propiedad intelectual, patente, marcas, o derechos de autor (incluyendo solicitudes pendientes), tener derechos sobre propiedad intelectual relacionados al área de estudio del presente grupo de trabajo.
- e. No haber proveído una opinión o testimonio, posiciones o declaraciones públicas de experto relacionado al área de estudio del presente grupo de trabajo.



ANEXO N° 04

GLOSARIO DE SIGLAS Y ACRONIMOS:

- AM: Aplasia medular.
- C5: Fracción C5 Complemento.
- DHL: Deshidrogenasa láctica.
- FDA: Food and Drug Administration.
- LSN: Limite superior normal.
- GPI: Glicosilfosfatidilinositol.
- HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
- MAC: Complejo de ataque de membrana.
- MO: Médula ósea.
- NO: Óxido nítrico
- PIG-A: Gen A de la fosfatidilinositol-N-acetilglucosaminiltransferasa.
- SHUa: Síndrome hemolítico urémico atípico.
- SMD: Síndrome Mielodisplásico.
- TE: Tromboembolismo.



ANEXO N° 05
FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Servicio de Hematología Clínica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: ____/____/20__ ; Hora: ____:____ Hs. N° de Historia Clínica:

Nombres y Apellidos del Paciente:

Nombre del Procedimiento: **ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**

Yo.....
de..... años, Identificado con DNI/CE/ otros..... N°

En mi calidad de: paciente (), APODERADO () parentesco:.....

y en pleno uso de mis facultades mentales y de los derechos de salud, en cumplimiento de la Ley N° 29414 – Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 027-2015-SA y en mi condición de PACIENTE ()/ APODERADO () (marcar el que corresponda), y en ejercicio de mi capacidad de discernimiento, y de mis derechos de salud; en cumplimiento de la Ley N° 26842-Ley General de Salud:

DECLARO:

Que el/la Dr. (a)..... me ha brindado información para la realización del Biopsia de Hueso y he comprendido lo siguiente:

INFORMACION GENERAL:

Tengo el diagnóstico de Hemoglobinuria **Paroxística Nocturna**
Este procedimiento busca tratar enfermedades asociadas con una activación descontrolada del sistema de complemento. La terapia intravenosa con inhibidores del complemento como **eculizumab o ravulizumab** ayuda a prevenir la destrucción de glóbulos rojos, trombosis, y otras complicaciones graves derivadas de estas enfermedades.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

La administración intravenosa de inhibidores del complemento, como eculizumab o ravulizumab, consiste en introducir el medicamento a través de una vía venosa, generalmente en el brazo. El procedimiento se realiza con el paciente despierto y cómodo, utilizando anestesia local solo si es necesario para colocar el acceso venoso. En casos complejos, como niños o pacientes que no pueden permanecer quietos, podría requerirse sedación ligera. El fármaco se administra mediante una infusión lenta y controlada, que dura entre 25 y 45 minutos, dependiendo del medicamento utilizado. Durante el procedimiento, el personal de salud monitorea los signos vitales para detectar posibles reacciones adversas, aunque estas son poco frecuentes. La infusión no produce dolor significativo ni deja secuelas funcionales. Tras la administración, el paciente permanece en observación durante 15 a 20 minutos para asegurar que no se presenten efectos secundarios inmediatos. Si se utilizó una vía venosa periférica, se aplicará compresión en la zona por 15 a 30 minutos y se mantendrán los apósitos por 12 a 24 horas para evitar complicaciones.

TIEMPO APROXIMADO DEL PROCEDIMIENTO: 40 minutos

- Tiempo previo al procedimiento: 10 minutos (preparación, confirmación de identidad del paciente y acceso venoso).
- Tiempo del procedimiento: 25-30 minutos (administración del inhibidor por vía intravenosa).
- Tiempo posterior al procedimiento: 15-20 minutos (observación del paciente para identificar posibles reacciones).

RIESGOS REALES Y POTENCIALES:

El procedimiento de administración de inhibidores del complemento no está exento de riesgos. Es posible que el paciente experimente dolor leve o moderado en el sitio de punción, aunque este malestar suele ser temporal. También puede aparecer un pequeño hematoma o sangrado leve en la zona donde se realizó la infusión. En casos poco frecuentes, podría formarse un hematoma más grande que irrite algún nervio cercano, lo que podría causar mayor dolor. Existe un riesgo bajo de infección en el sitio de punción si no se siguen los cuidados adecuados. Además, puede ocurrir extravasación del medicamento, es decir, que este se filtre fuera de la vena.

EFFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos posibles se encuentran las reacciones alérgicas al medicamento empleado. En casos muy raros, el paciente podría presentar síntomas como fiebre, urticaria o dificultad para respirar durante la infusión.

PRONÓSTICO Y RECOMENDACIONES POSTERIORES AL PROCEDIMIENTO:

Después del procedimiento, se recomienda aplicar compresión en el sitio de punción durante 15 a 30 minutos para prevenir sangrado y mantener los apósitos durante 12 a 24 horas. Estos cuidados ayudan a evitar complicaciones y favorecen la pronta recuperación.

Finalmente declaro que la decisión tomada no obedece a ningún tipo de sugerencias por parte del médico informante y/o tratante, así pues, de forma libre y voluntaria he leído el consentimiento informado y recibido además explicaciones sobre la naturaleza, efectos y riesgos previsibles de este acto médico, así como toda duda que haya necesitado consultar, por lo que en tales condiciones:

SI (...), NO (...) ACEPTO el como parte del diagnóstico de mi enfermedad la realización del procedimiento: **ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**

Lima, ... de del 20.....

Firma del Paciente () /Padre () / apoderado () y/o representante legal ()



Firma y Sello del Médico Informante

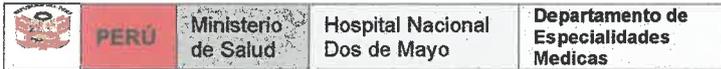
Nombre:

Nombre:

DNI:

CMP:RNE.....





Servicio de Hematología Clínica

DENEGACIÓN O REVOCATORIA CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Fecha: ____/____/20__ ; Hora: ____:____ Hs. N° de Historia Clínica:

Nombres y Apellidos del Paciente:

Nombre del Procedimiento: **ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA INTRAVENOSA DE INHIBIDORES DE COMPLEMENTO**

Yo.....

de..... años, Identificado con DNI/CE/ otros N°

En mi calidad de: paciente () , APODERADO () parentesco:.....

Luego de haber sido informado de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto en forma libre mi Denegación (....) /Revocación (....) para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de mi decisión, exonerando de responsabilidad al hospital Nacional Dos de Mayo.



Huella digital

Firma del Paciente () /Padre () /
apoderado () y/o representante legal ()

Firma y Sello del Médico Informante

Nombre:

Nombre:

DNI:

CMP: RNE.....



IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1304-1309.
2. Parker CJ, Richard-Lee G. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. En: Richard-Lee G, Foerst J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe Clinical Hematology*. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p. 1264-86.
3. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Dec;26(12-b Suppl):S3-S8. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s3.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18.
5. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfus Med Hemother*. 2024 Aug 21;51(5):310-320. doi: 10.1159/000540474.
6. Shen W, Clemente MJ, Hosono N et al.: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 124:4529-4538, 2014.
7. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Hemoglobinuria paroxística nocturna: historia natural de las subcategorías de la enfermedad. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.
8. Hill A, Platts PJ, Smith A, et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire.. *Blood*. 2006;108:985.
9. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Engl J Med* 1995; 333: 1253-1258.
10. Parker CJ. Actualización sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):208-16.
11. Cañado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, Gualandro SFM, Saad STO, Costa FF. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021 Jul-Sep;43(3):341-348. Epub 2020 Jul 6.
12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121:4985-5105, 2013.
13. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee JW. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2016 Feb;31(2):214-21. Epub 2016 Jan 26.
14. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al.: Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 97:749-57, 2013. DOI:10.1007/s12185-013-1346-4
15. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 85:3283-3288, 1995.
16. ShahYB, Priore SF, Li Y, et al.: The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv* 5:3216-3226, 2021.
17. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A: Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:91-101, 2000.
18. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, et al.: Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115:360-368, 2001.
19. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al.: Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 85:553-559, 2010. DOI:10.1002/ajh.21757



20. Parker C, Omine M, Richards S, et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699-3709, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-04-1717
21. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, et al.: Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 323:1184-1189, 1990.
22. Brodsky AL, Elena G, Milovic V, Ramos A, Rossi BM, Watman N. Síndromes de fallo medular. En: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2021.
23. Höchsmann B, Peffault de Latour R, Hill A, Röth A, Devos T, Patriquin CJ, Chou WC, Jain D, Zu K, Wu C, Lee JW. Risk factors for thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a nested case-control study in the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2023 Nov;102(11):2979-2988. Epub 2023 Sep 5.
24. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019 Jan;102(1):36-52.
25. Parker CJ, Ware RE. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: *Wintrob's Clinical Hematology*, 14th ed. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, et al., eds. 2019 Wolters Kluwer. Philadelphia, PA. pp. 783-822.
26. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *F1000Res.* 2016;F1000 Faculty Rev-209
27. Dezern AE, Borowitz MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders Part 1 – Clinical utility. *Cytometry Part B Clin Cytom* 2018;94:16-22.
28. Villegas A, Gaya A, Ballesteros M, Bonanad S, Gonzalez F, Hernandez I. Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023. En: *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.* 2023.
29. Goh YT, Yap ES, Tan CW, Tan D, Loh YSM, Lee YS, Chong LL, Lim ZY, Than H. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2024 Jun 28;53(6):371-385.
30. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:635670. Epub 2015 Dec 27.
31. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Aug;98(8):1307-1325. Epub 2023 Jun 8.
32. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020 Jul 2;136(1):36-49.
33. Movalia MK, Weitz IC, Lim SH, et al. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Presentado en: 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA. 2011:Resumen 1033.
34. Soares R, Fonseca P, Fertrin K, Marinato A, Melo A, Kneese Nascimento AC. Current global scenario of guidelines on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic literature review. *J. bras. econ. saúde.* 2020; 12(3): 281-290.
35. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LW, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study *Blood.* 2019;133(6):530539.
36. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Szer J, Risitano A, Nakao S, Bachman E, Shafner L, Damokosh AI, Ortiz S, Roth A, Peffault de Latour R.



- Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
37. Inseto autorizado por DIGEMID sobre Ravulizumab, 2024.
 38. Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al.: Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 104:392-396, 1999.
 39. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *Journal of Blood Medicine*. 2023;14:613.
 40. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2022 Jun 29;132(6):16271. doi: 10.20452/pamw.16271. Epub 2022 Jun 6.
 41. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S, Risitano AM, Jang JH, Hillmen P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol*. 2020;191(3):476-85.
 42. Quist SW, Postma AJ, Myrén KJ, de Jong LA, Postma MJ. Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. *Eur J Health Econ*. Dec 2023;24(9):1455-72.
 43. O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020 Sep;38(9):981-94.
 44. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Khafan-Dabaja MA: Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:656-661, 2009.
 45. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, Mitchell LD, Cohen DR, Gregory WM, Hillmen P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6786-92. Epub 2011 Apr 1.
 46. Mallenahalli Neeekantappa V, Kamath A, Bharathi Rajaduraivelpandian P. Safety Profile of Monoclonal Antibodies and Subsequent Drug Developments in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Feb 24;60(3):379.
 47. Peter Hillmen, Petra Muus, Ulrich Dührsen, Antonio M. Risitano, Jörg Schubert, Lucio Luzzatto, Hubert Schrezenmeier, Jeffrey Szer, Robert A. Brodsky, Anita Hill, Gerard Socié, Monica Bessler, Scott A. Rollins, Leonard Bell, Russell P. Rother, Neal S. Young; Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110 (12): 4123-4128.
 48. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011 Dec 3;71(17):2327-45.
 49. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus*. 2023 Oct 17;15(10):e47225.
 50. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*. 2004;126(1):133-138.
 51. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee JW. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2016 Feb;31(2):214-21. Epub 2016 Jan 26.
 52. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

