



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición Salvador Zubirán**

**Factores pronósticos de mortalidad en  
pacientes con hemoglobinuria paroxística  
nocturna**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALIDAD**

**EN:  
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:  
Laura Guadalupe Ceja Ramírez**

**ASESOR DE TESIS:  
Dra. Elia Ixel Apodaca Chávez**

**Ciudad Universitaria, CD MX, 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por su gran amor.

A mi familia y a ti por creer en mí y motivarme a seguir adelante.

A la Dra. Elia Apodaca por su guía y por todas las enseñanzas compartidas.

A Dany e Isabel por su apoyo para el cumplimiento de este trabajo.

A mis amigos y familiares por demostrarme su cariño y el gran valor de la familia.

A todos los integrantes del departamento de Hematología del INCMNSZ por su amistad, confianza, calidez y formación; además por la enseñanza de la importancia de TENER y SER un buen mentor.

## **ABREVIATURAS**

<b>HPN</b>	<b>Hemoglobinuria paroxística nocturna</b>
<b>HPNc</b>	<b>Hemoglobinuria paroxística nocturna clásica</b>
<b>HPN/AA</b>	<b>Hemoglobinuria paroxística nocturna falla medular</b>
<b>HPN-sub</b>	<b>Hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica</b>
<b>PI</b>	<b>Fosfatidilinositol</b>
<b>GPI</b>	<b>Glicosilfosfatidilinositol</b>
<b>MAC</b>	<b>Complejo de ataque de membrana</b>
<b>Hb</b>	<b>Hemoglobina</b>
<b>DHL</b>	<b>Deshidrogenasa láctica</b>
<b>AA</b>	<b>Anemia Aplásica</b>
<b>CF</b>	<b>Citometría de flujo</b>
<b>ON</b>	<b>Óxido nítrico</b>
<b>LRA</b>	<b>Lesión renal aguda</b>
<b>ERC</b>	<b>Enfermedad renal crónica</b>
<b>TSR</b>	<b>Terapia de sustitución renal</b>
<b>IPR</b>	<b>Índice de producción reticulocitaria</b>
<b>NMD</b>	<b>Neoplasia mielodisplásica</b>
<b>TCPH</b>	<b>Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas</b>
<b>FDA</b>	<b>Food and Drug Administration</b>
<b>HD</b>	<b>Hemodiálisis</b>
<b>DP</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
<b>EVC</b>	<b>Evento cerebrovascular</b>

## CONTENIDO

Resumen ejecutivo-----	4
1) <u>Marco teórico</u> -----	6
• <u>Generalidades de HPN</u> -----	6
• <u>Epidemiología de la HPN</u> -----	7
• <u>Fisiopatología</u> -----	7
<u>Anemia hemolítica</u> -----	8
• <u>Falla medular</u> -----	8
• <u>Trombosis</u> -----	8
• <u>Enfermedad renal asociada con HPN</u> -----	9
• <u>Clasificación de HPN</u> -----	9
• <u>Diagnóstico</u> -----	11
• <u>Tratamiento</u> -----	12
• <u>Factores pronósticos de mortalidad</u> -----	15
2) <u>Planteamiento del problema</u> -----	17
3) <u>Justificación</u> -----	17
4) <u>Hipotesis</u> -----	18
5) <u>Objetivos</u> -----	18
6) <u>Metodología</u> -----	19
7) <u>Análisis estadístico</u> -----	19
8) <u>Resultados</u> -----	24
9) <u>Discusión</u> -----	32
10) <u>Conclusiones</u> -----	35
11) <u>Referencias bibliográficas</u> -----	36
12) <u>Anexos</u> -----	40

## **Índice de figuras**

<u>Figura 1: Clasificación de la HPN</u> -----	10
<u>Figura 2: Clasificación de HPN por expresión de células ancladas a la membrana por GPI</u> -----	11
<u>Figura 3: Alta carga de la enfermedad</u> -----	12
<u>Figura 4: Inhibidores de complemento y sitio de acción</u> -----	13

## **Índice de cuadros**

<u>Cuadro 1. Criterios de respuesta a inhibidores de complemento</u> -----	40
<u>Cuadro 2. Ensayos clínicos de inhibidores de complemento</u> -----	14

## **Índice de tablas**

<u>Tabla 1: Descripción de las características basales al diagnóstico de HPN</u>	-----25
<u>Tabla 2: Descripción de los sitios de trombosis en pacientes con HPN</u>	-----26
<u>Tabla 3: Tratamiento en pacientes con HPN</u>	-----28
<u>Tabla 4: Descripción de las complicaciones y tratamiento de acuerdo con la clasificación de Parker</u>	-----29
<u>Tabla 5: Análisis univariado y multivariado de factores pronósticos de mortalidad en HPN</u>	-----30

## **Índice de gráficas**

<u>Gráfica 1: Supervivencia Global de acuerdo con la Clasificación de Parker</u>	----- 31
<u>Gráfica 2: Supervivencia Global con y sin Inhibidor del Complemento</u>	----- 31

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), es una enfermedad clonal no maligna, que se presenta en la célula troncal hematopoyética a partir de una mutación del gen PIG-A en el cromosoma X, la cual se caracteriza por el siguiente espectro clínico: anemia hemolítica de tipo no autoinmune, falla medular y trombosis. Se reconoce como una entidad infrecuente, con un amplio espectro de presentación, con incremento de la morbimortalidad en aquellos sin uso de inhibidores de complemento. Por lo que nuestro objetivo será describir los factores de riesgo que impactan en la mortalidad durante el seguimiento

### **Justificación**

La HPN es una enfermedad poco frecuente, en México tenemos un número limitado de uso de inhibidores del complemento, por lo que al no existir datos epidemiológicos en nuestro país, resulta de gran importancia identificar los factores de riesgo de mortalidad que nos ayudarían a tomar decisiones en el tratamiento y posteriormente a determinar el pronóstico en los pacientes con esta enfermedad.

### **Hipótesis**

**Nula:** No existen factores clínicos y de laboratorio que indiquen el riesgo de mortalidad en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Alternativa:** Existen factores clínicos y de laboratorio que indiquen el riesgo de mortalidad en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Objetivo primario:** Determinar los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con HPN.

**Material y métodos:** Se incluyeron expedientes de pacientes de 4 centros de referencia del país: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Centro Médico Nacional La Raza y Centenario Miguel Hidalgo. Se describen las características generales y se dividió a los pacientes de acuerdo a la clasificación de Parker: HPN

clásica, HPN falla medular (HPN/AA) y HPN subclínica. Se realizó un análisis univariado y multivariado para identificar los factores predictores de mortalidad. Para el análisis de supervivencia se utilizó el Método de Kaplan-Meier.

### **Resultados:**

Se incluyeron 120 pacientes, de los cuales 51.7% (n=62) corresponden a población masculina; la mediana de edad fue de 48 años (37-58 años). Dentro de las complicaciones, la tasa de trombosis fue del 18.3%, siendo 12.5% de tipo venosa. La tasa de lesión renal aguda (LRA) fue del 18.3% (n=22) y el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) fue del 23.3% (n=28). El tratamiento con inhibidor de complemento se observó en 40% (n=35) en HPN clásica y únicamente en 3.5% (n=1) en el grupo con HPN/AA, el uso de inmunosupresión fue de 72% (n=72), 83.3% (n=5) y 96.4% (n=27), HPN clásica, HPN subclínica y HPN/AA, respectivamente.

La presencia de DHL >1.5 LSN, la trombocitopenia al diagnóstico, un tamaño de clona de HPN >50%, la presencia de AA y las infecciones se asociaron con mayor mortalidad, observando en el análisis multivariado de manera protectora el uso de inhibidor de complemento de manera significativa. La supervivencia global a 10 años se describió por subtipos: HPN clásica 55.9%, HPN/AA 27.5% y HPN subclínica 33.3%.

### **Conclusión:**

La HPN es una patología poco descrita en nuestra población, por lo que se requiere mayor conocimiento de los diferentes subtipos, las características clínicas y opciones de tratamiento, identificando factores predictores de mortalidad y supervivencia.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Generalidades de la HPN**

Dentro del espectro de anemias hemolíticas adquiridas, se encuentra la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), la cual corresponde a una enfermedad clonal no maligna, que se presenta en la célula troncal hematopoyética a partir de una mutación del gen PIG-A en el cromosoma X, la cual se caracteriza por el siguiente espectro clínico: anemia hemolítica de tipo no autoinmune, falla medular y trombosis.(1)

Diversos estudios retrospectivos, previo a la utilización de medicamentos anti-complemento, reportaron en pacientes con HPN tasas de supervivencia a 10 años entre 50 y 70% (2,3,4), sin embargo en 2016 el Registro Internacional de HPN, un estudio retrospectivo observacional, reportó en una población de 2356 personas con uso aproximado de inhibidores del complemento de 46.4% una incidencia de mortalidad de 5% a 10 años, lo que señala su claro beneficio. (5)

En 2004 Nishimura J., et al realizaron una comparación entre población occidental y oriental, encontrando en pacientes con tratamiento de soporte los principales factores de mortalidad: el antecedente de un evento trombótico, la presencia de citopenias asociado a falla medular y la enfermedad renal crónica.(2)

Historicamente, el presentar un evento trombótico se ha asociado como el principal factor de riesgo de mortalidad en esta población (2,3,4) contrastando con lo reportado en el Registro Internacional, detectando mayor peso de mortalidad a la presencia de citopenias, con incremento de infecciones y sangrado. (5)

Sin embargo, el advenimiento de medicamentos inhibidores del complemento ha revolucionado esta enfermedad, permitiendo mejoría en la calidad de vida y logrando misma supervivencia global que en aquellos sin la enfermedad.

A pesar de los avances de los últimos 20 años, existe gran limitación a estos medicamentos por su elevado costo, lo que no ha permitido generalizar su uso, continuando en la mayoría de los pacientes tratamiento de soporte con requerimientos transfusionales y terapia de soporte. (6)

## **Epidemiología de la HPN**

La incidencia de HPN a nivel mundial es de aproximadamente 1 a 1.5 casos por millón en el mundo, teniendo predilección por países asiáticos. (6)

La información epidemiológica en America Latina respecto a la hemoglobinuria paroxística nocturna se encuentra con mayor limitación, siendo reportado en 2013 el primer consenso de diagnóstico y tratamiento por el Grupo Argentino de interés en HPN. (7) En 2015, se reportó el primer Consenso mexicano para el tratamiento de la HPN, en donde se reportó una incidencia en población mexicana aproximada de 2 casos por 100,000 habitantes. (8)

Se han observado diferencias geográficas en cuanto a la presentación de la enfermedad, los factores de riesgo asociados con su pronóstico y mortalidad, principalmente determinados por su espectro.(9)

## **Fisiopatología**

La HPN se caracteriza por presentar la mutación del gen PIG-A en el cromosoma X, impidiendo la síntesis de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), el cual es necesario para la unión celular de múltiples proteínas.

El GPI se compone de una molécula de fosfatidilinositol (PI), un núcleo de glucano que contiene una molécula de N-glucosamina y 3 moléculas de manosa y una molécula de etanolamina, sin embargo al presentar la mutación, se produce una síntesis anómala, lo que lleva a la deficiencia parcial o completa de proteínas de superficie de membrana como: antígenos de grupos sanguíneos, moléculas de adhesión y proteínas de membrana como CD59 y CD55. Al no contar, con estas últimas se presenta mayor sensibilidad al efecto biológico del complemento.

Al carecer del anclaje GPI, se forma una clona de células mutadas, las cuales presentan capacidad normal para la proliferación y diferenciación, pero con predisposición a la activación del complejo de ataque de membrana (MAC) guiado

por el complemento, sin embargo las manifestaciones clínicas se logran al presentar expansión clonal. (8)

### **Anemia hemolítica**

El eritrocito en ausencia de CD55 o CD59 sufre lisis intravascular, con presencia de hemoglobina libre en el plasma, llevando a la neutralización del óxido nítrico (ON), contribuyendo a un ambiente con predisposición a la distonía del músculo liso, que se manifiesta con sintomatología como: disfagia, disnea, dolor torácico, dolor abdominal, desórdenes de la contractilidad esofágica, disfunción eréctil en hombres, además de fatiga y cefalea de manera general. (7)

### **Falla medular**

Dentro del espectro de la enfermedad, se describe la falla medular como un efecto inmunomediado, en donde se presentan diferentes mecanismos inmunológicos, sin embargo su mecanismo exacto no se encuentra totalmente entendido.

Se ha descrito que el 50% de pacientes con anemia aplásica presentan clonas de HPN, que les confiere una ventaja selectiva contra la activación de los linfocitos T y las células NK, sin embargo otro grupo puede presentar clonas menores, que no presentan significancia clínica. (14)

### **Trombosis**

La HPN se ha descrito de manera más prevalente en países asiáticos, sin embargo la presencia de trombosis se documenta principalmente en países occidentales. Previo al uso de inhibidores del complemento, la trombosis se definió como la principal causa de mortalidad, con frecuencias desde 40% hasta 67%.

La hemólisis intravascular induce la activación plaquetaria, ya que la disminución del óxido nítrico incrementa la expresión de P-selectina, una proteína que lleva a la

agregación plaquetaria, activando el complemento llevando a mayor número de eventos trombóticos. Otro mecanismo descrito es la disminución del receptor activador plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR), la cual es un componente importante para la fibrinólisis y en su ausencia el riesgo predispone a un ambiente protrombótico. Otros componentes que se describe es la generación de citocinas y la disminución de anticoagulantes naturales.

Se ha descrito mayor prevalencia de trombosis de tipo venoso, predominando la trombosis de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) desde 7.5% a 25%. Otros tipos que se han descrito son la trombosis venosa profunda y la trombosis venosa del seno sagital, sin embargo las trombosis de tipo arterial también se describen predominantemente, involucrando a las arterias cerebrales. (15)

### **Enfermedad renal relacionada con HPN**

La disfunción renal se puede presentar como lesión renal aguda (LRA) y enfermedad renal crónica (ERC), que puede llegar a requerir terapia de sustitución renal (TSR).

Los desenlaces renales, han sido reportados por Hillmen et al, quienes reportan prevalencia de enfermedad renal en pacientes con HPN de 65%, sin embargo aquellos que presentan ERC con estadios avanzados (estadio 3 a 4) representaron el 21% de los pacientes.

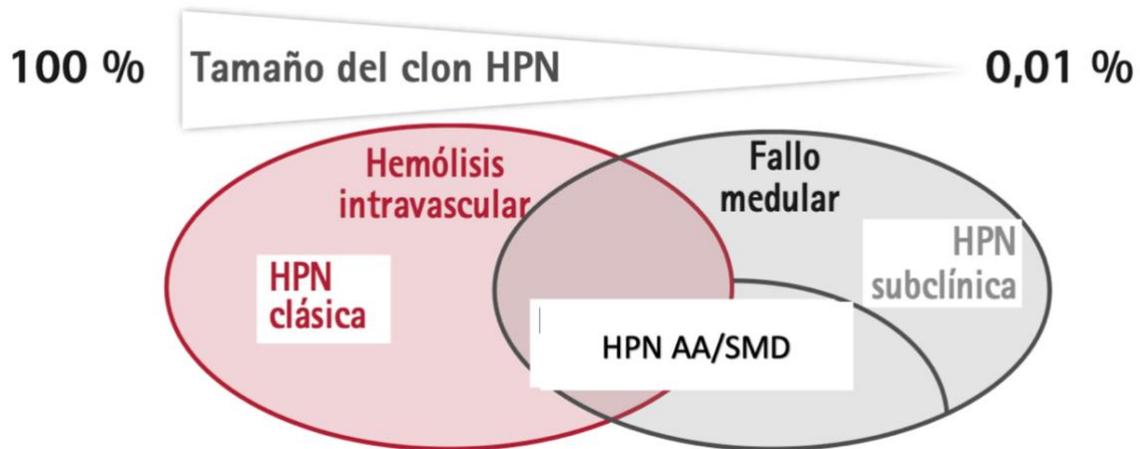
Con la realización de biopsias renales, el principal daño descrito son los depósitos de hemosiderina a nivel tubular, causada por la hemoglobina libre secundario a la hemólisis intravascular, sin embargo no se descarta la posibilidad de trombosis microvascular. (16)

### **Clasificación de la HPN**

En 2005, el Grupo Internacional con Interés en la HPN estableció 3 subcategorías de la enfermedad, basandose en el tamaño de la clona, la historia natural de la

enfermedad y el cuadro clínico: HPN clásica (HPNc), HPN asociada a un síndrome de falla medular (HPN/AA) y HPN subclínica (HPN-sub). (12) Ver **Figura 1**.

Figura 1. Clasificación de la HPN.



Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2013.

La HPN clásica (HPNc), se caracteriza por presentar hemólisis intravascular con incremento de marcadores como: deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina indirecta, concentraciones anormales de haptoglobinas e índice de producción reticulocitaria (IPR) elevada, ya que no presenta datos de falla medular. El tamaño de clona suele presentarse >50% y a la realización de biopsia de hueso se documenta predominio de serie eritroide. (12)

La HPN/AA presenta de manera concomitante datos de hemólisis intravascular y falla medular, presentando IPR disminuído y biopsia de hueso compatible con AA, neoplasia mielodisplásica (NMD) o mielofibrosis (MF). El tamaño de clona se describe >10% y <50%.

Finalmente la HPN subclínica se manifiesta de manera asintomática, con un tamaño de clona <10%, asociada a patologías de falla medular, principalmente AA.

## Diagnóstico

El avance en el diagnóstico de HPN se inició a partir de 1990, ya que previo a esta fecha el diagnóstico se realizaba con el test de Ham y el test de sucrosa, estudios poco sensibles y específicos que únicamente demostraban la sensibilidad del eritrocito a la hemólisis mediada por el complemento, por lo que a partir de esta fecha, la citometría de flujo (CF) se posicionó como el diagnóstico de elección. A través de la CF, se documenta la deficiencia de expresión del GPI, además de la ausencia de proteínas de unión a este anclaje. (18)

Una vez completada la sospecha por datos clínicos y de laboratorio, se debe realizar CF en sangre periférica de <48 horas para documentar la reducción o pérdida de proteínas ancladas a eritrocitos y a células nucleadas diferenciadas, ya que si únicamente se realizara en eritrocitos se infraestimaría el tamaño de la clona al ser únicamente destruidos los eritrocitos por la acción del complemento. El diagnóstico requiere la demostración de déficit de expresión de 2 o más proteínas asociadas a GPI en 2 o más líneas celulares hematopoyéticas distintas. Este déficit puede ser total o parcial (7). Ver **Figura 2**.

**Figura 2. Clasificación de HPN por expresión de células ancladas a la membrana por GPI**



El estudio de las proteínas asociadas a GPI, se combina con marcadores que permitan la adecuada identificación de las poblaciones, siendo el FLAER, una aerolisina marcada con fluoroseína, un importante marcador para células nucleadas, además de otros, como: CD55, CD59, CD14, CD64, CD15 y CD24.

## Tratamiento

El advenimiento de los inhibidores de complemento ha revolucionado a la HPN, logrando disminución de la morbilidad e incrementando la supervivencia global. Sin embargo el manejo depende del tipo de HPN de acuerdo a la clasificación, de las características clínicas y de laboratorio que se presenten, por lo que una vez realizada la correcta clasificación de la enfermedad, el siguiente paso es determinar si corresponde el uso de un inhibidor de complemento, documentando si el paciente presenta alta carga de la enfermedad. Ver **Figura 3**.

**Figura 3. Alta carga de la enfermedad**

<b>DHL <math>\geq</math> 1.5xLNS</b>			
<b>+</b>			
<b>1 o más de los siguientes:</b>			
<b>1) Anemia &lt;10 mg/dL</b>	<b>2) Trombosis</b>	<b>3) Disfunción orgánica</b>	<b>4) Dolor no controlado</b>
-Anemia hemolítica	-Arterial o venosa	-HTA pulmonar	-Dolor abdominal
-Dependencia transfusional		-Daño renal	-Disfagia
-Síndrome anémico			

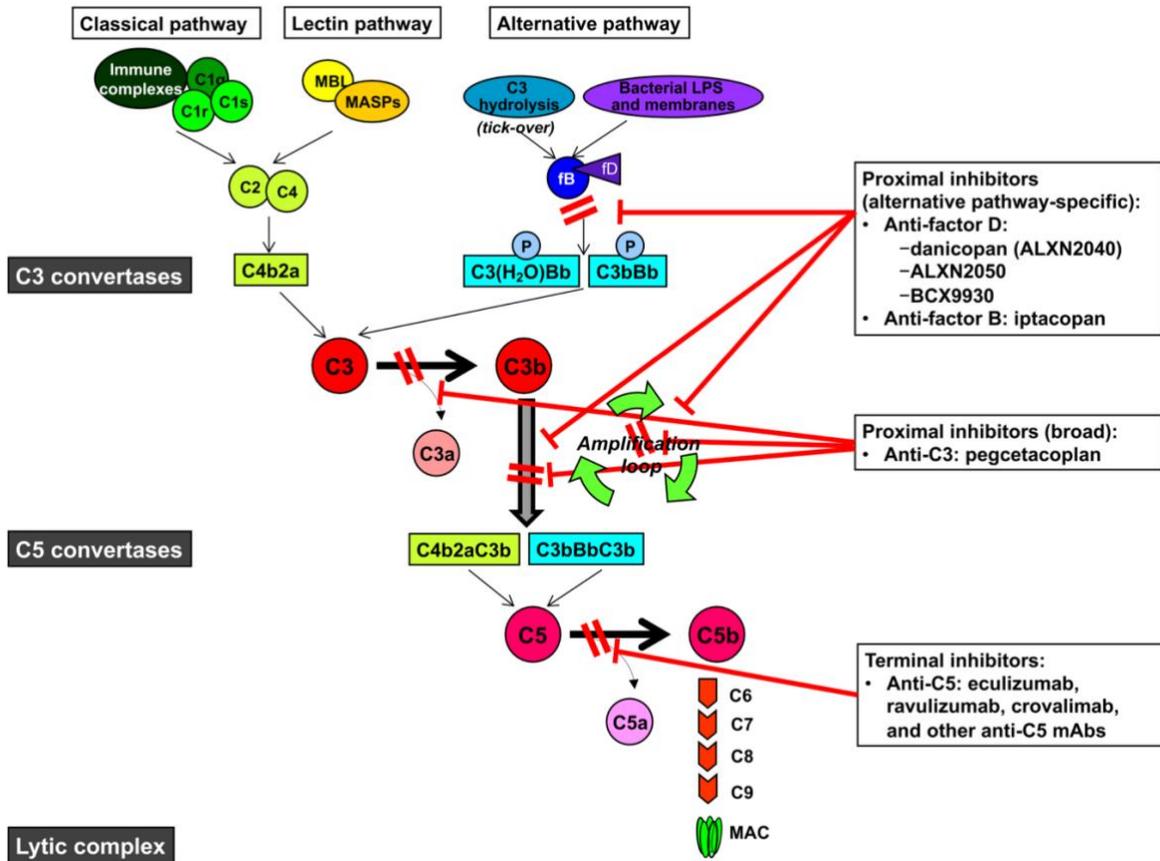
Abreviaturas: HTA: hipertensión; DHL: deshidrogenasa láctica

**Definición de alta carga de la enfermedad que requiere uso de inhibidor del complemento.**

En pacientes en donde la falla medular predomina, el tratamiento debe estar enfocado a la patología de base. En pacientes con anemia aplásica que sean candidatos, la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) de tipo alogénico y en aquellos no candidatos, el uso de terapia inmunosupresora. En pacientes con neoplasia mielodisplásica (NMD) el tratamiento debe ajustarse de acuerdo al riesgo de la enfermedad. (17)

En los últimos 20 años, el avance en la inhibición de complemento ha llevado a buscar medicamentos que inhiban la vía terminal (C5), la vía proximal (C3) y más recientemente la vía alternativa a través de la inhibición del factor D y el factor B. (19) Ver **Figura 4**.

Figura 4. Inhibidores del complemento y sitio de acción



Inhibidores de complemento dirigidos a porción terminal (C5) y proximal (C3). Inhibidores dirigidos a contra la vía alternativa (anti-Factor D y anti-Factor B).

El eculizumab, fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado enfocado a inhibir el fraccionamiento de C5 en C5a y C5b, evitando la formación del MAC y fue en 2006 que el estudio TRIUMPH, demostró el mantenimiento de los niveles de la Hb, la disminución del requerimiento transfusional y la mejoría de la hemólisis intravascular, con evidente impacto en la sintomatología, sin embargo un estudio con mediana de seguimiento de 30 meses se comprobó su seguridad y eficacia, colocando al eculizumab como el tratamiento de elección. (20, 21)

A lo largo del tiempo se ha reportado la experiencia del uso del eculizumab en diversos estudios, demostrando mejoría de la sintomatología y disminución de los eventos trombóticos, sin embargo, se han reportado eventos asociados, (6) como:

- a) Hemólisis extravascular: ocasionada por la opsonización de eritrocitos por fragmentos de C3.
- b) Hemólisis intravascular (farmacocinética): niveles de eculizumab disminuídos horas o días previo a la siguiente colocación del medicamento.
- c) Hemólisis intravascular (farmacodinamia): activación masiva del complemento, con niveles adecuados de eculizumab.

La evaluación al uso de eculizumab se ha documentado a través de criterios de respuesta. (22) (**cuadro 1, anexos**)

Las necesidades no resueltas con el uso de eculizumab llevaron a la búsqueda de nuevos inhibidores de complemento, siendo aprobado en 2020 ravulizumab (ALXN1210), un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de C5, con vida media 4 veces mayor a eculizumab, demostrano no inferioridad vs eculizumab en el estudio CHAMPION-301. (23, 24, 25, 26) Ver **cuadro 2**

**Cuadro 2. Ensayos clínicos de inhibidores de complemento**

<b>TRIUMPH (2006)</b>	Estudio clínico, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado por placebo fase 3. <b>Duración: 6 meses</b>	2 grupos: -Eculizumab: 44 pacientes -Placebo: 43 pacientes	<b>Resultados:</b> Mantenimiento de la Hb y reducción de transfusiones Disminución de hemólisis intravascular y mejoría de los síntomas
<b>SHEPHERD (2006)</b>	Estudio clínico, etiqueta abierta, multicéntrico, fase 3. Seguridad y eficacia <b>Duración: 52 semanas</b>	97 pacientes -HPN tipo III >10% -DHL >1.5 veces del LSN -Plaquetas >30,000 -Transfusión de un paquete globular en los últimos 2 años.	-Reducción de hemólisis 87% -Disminución de transfusiones 52% -Mejoría de calidad de vida
<b>CHAMPION-301 (2018)</b>	Estudio clínico, aleatorizado, multicéntrico, etiqueta abierta, fase 3	2 grupos: -Eculizumab: 121 pacientes -Ravulizumab: 125 pacientes	-Ravulizumab no inferior a eculizumab -Disminución de eventos de hemólisis interrecurrente
<b>PEGASUS (2021)</b>	Estudio clínico, aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, fase 3, que compara la eficacia y seguridad de pegcetacoplan vs eculizumab	2 grupos: -Pegcetacoplan: 41 pacientes -Eculizumab: 39 pacientes	-Normalización de Hb a la semana 16 en 34% con uso de pegcetacoplan -Independencia transfusional en el 85% -Control de hemólisis extravascular

**Ensayos clínicos de inhibidores de C5 (eculizumab y ravulizumab) y del inhibidor de la vía proximal C3 (pegcetacoplan).**

Recientemente, en la búsqueda de formas de inhibición más proximal del complemento para prevenir la hemólisis intra y extravascular se buscó la inhibición del C3. El pegcetacoplan es un fármaco que se une a la proteína del complemento C3 y a su fragmento de activación C3b, regulando su activación de manera proximal. En el estudio comparativo de eculizumab vs pegcetacoplan se evidenció el control de la hemólisis extravascular, además de la normalización de la hemoglobina en gran porcentaje comparado con eculizumab, sin embargo en el seguimiento a 48 semanas se demostró el mantenimiento de la hemoglobina de manera crónica, además de evidente mejoría en la calidad de vida. **Cuadro 2** (26,27).

Finalmente, los medicamentos de molécula pequeña, inhibidores de la vía alternativa del complemento como iptacopan y danicopan, son el siguiente paso en el tratamiento de HPN, aún pendientes de autorización por la Food and Drug Administration (FDA).

### **Factores pronósticos de mortalidad y causas de muerte en HPN**

En 2016, Ho Jang et al., realizaron un análisis retrospectivo a partir del Registro Nacional de HPN de Corea del Sur en el que fueron incluidos 301 pacientes que presentaban la enfermedad. A partir de una mediana de seguimiento de 6.6 años de esta misma cohorte se identificaron factores asociados con mortalidad a través de un análisis multivariado, encontrado asociación significativa con los eventos tromboembólicos ( $p \leq 0.001$ ), enfermedad renal ( $p = 0.029$ ) y citopenias ( $p = 0.020$ ). Dentro de las variables se evaluó el presentar un nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) al diagnóstico superior a 1.5 veces mayor al número superior del laboratorio, en donde se observó 4.8 mayor riesgo de mortalidad que en aquellos con un valor de DHL por debajo de esta cifra. (10)

En 2013, Wook Lee et al., realizaron un análisis retrospectivo a partir del Registro Nacional de HPN de Corea del Sur, anteriormente mencionado, observando que 17.9% presentó eventos tromboembólicos de tipo principalmente venoso (69.1%) en sitios usuales e inusuales, con el 30.9% en sitios arteriales. El 53% de los

pacientes que presentaron trombosis presentaban un espectro clínico de HPN clásica y el 47% con falla medular, sin realizar diferencia en la de tipo subclínico, sin embargo al realizar asociación con el tamaño de la clona de granulocitos y la trombosis, no se observaron resultados significativos ( $p=0.98$ ). El análisis univariado mostró que los pacientes con una DHL mayor de 1.5 veces de su límite de referencia al momento del diagnóstico mostraba mayor asociación con la presentación de trombosis a comparación de aquellos con DHL por debajo de 1.5 del límite de referencia (OR 8.57;95% IC 2.00-36.68;  $p <0.001$ ), lo que podría indicar otros factores indicadores del riesgo de trombosis y no únicamente el tamaño de clona de HPN. (14)

En 2016, el Registro Internacional de HPN reportó los principales factores de riesgo asociados a mortalidad en 2,356 pacientes con HPN, dividiendo a la población en 4 categorías, 702 con HPN de tipo hemolítica, 375 con HPN con falla medular tipo anemia aplásica (AA), 691 con HPN de tipo intermedia (sin completar características de las dos categorías previas) y 588 sin clasificación, es decir, pacientes con información insuficiente para su categorización.(5)

La mediana de seguimiento fue de 9.4 años, sin embargo aproximadamente el 40% no presentó más de 5 años de seguimiento. El 28.7% de la población contaba con terapia anti-complemento, reportando al finalizar el estudio un total de 46.4% en tratamiento con eculizumab, con 57.8% del grupo con HPN de tipo hemolítica y siendo el grupo con falla medular el que presentó menor uso (21.1%), mismo que contó con mayor incidencia de mortalidad, contrastando con anteriores estudios, como el de la Sociedad Francesa de Hematología publicado en 2008 y el reporte del Registro Nacional de Corea, en donde el grupo con mayor mortalidad fue aquel con pacientes con HPN de tipo hemolítico. (3,13)

Se reportó una incidencia de mortalidad en los subgrupos de HPN de tipo hemolítica, HPN con falla medular tipo anemia aplásica (AA), HPN de tipo intermedia y sin clasificación de 5.1%, 11.7%, 2% y 4.8%, respectivamente.

Las principales causas asociadas a mortalidad en el grupo de HPN con falla medular fueron la presencia de infecciones y sangrado. La presencia de un evento

trombótico se reportó únicamente en el 2% de la población, indicando los autores disminución en la prevalencia por dos razones, el uso de terapias anti-complemento en una porción significativa de la población estudiada y el tiempo reducido de seguimiento. (5)

Como se describe, a lo largo del tiempo se han logrado reconocer factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes con HPN, sin embargo la información continúa siendo escasa en nuestra población, por lo que se requieren mayor número de estudios que describan características, tratamiento y desenlaces.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La HPN es una enfermedad poco frecuente que cuenta con epidemiología limitada en México. Previo al uso de inhibidores del complemento esta enfermedad se caracterizó por una alta morbimortalidad, sin embargo, desde la introducción de eculizumab en 2007 el rumbo de la enfermedad se ha modificado, disminuyendo la carga alta de la enfermedad asociada con trombosis, LRA, anemia con Hb <10g/dL y sintomatología asociada.

Diversos estudios internacionales han descrito la evolución de pacientes con uso de inhibidores de complemento, sin embargo, en nuestro medio los medicamentos anti-complemento son de difícil acceso, por lo que al contar con una mayor población que se mantiene con tratamiento de soporte, se desconoce la evolución y los factores pronósticos asociados con mortalidad.

## **JUSTIFICACIÓN**

Se trata de una enfermedad poco frecuente, en México tenemos un número limitado del uso de inhibidores de complemento, por lo que al no existir datos epidemiológicos en nuestro país, resulta de gran importancia identificar los factores de riesgo de mortalidad que nos ayudarían a tomar decisiones en el tratamiento y posteriormente a determinar el pronóstico en los pacientes con esta enfermedad.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis alterna:**

Existen factores clínicos y de laboratorio que indiquen el riesgo de mortalidad en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

### **Hipótesis nula**

No existen factores clínicos y de laboratorio que indiquen el riesgo de mortalidad en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

Determinar los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

### **Objetivos secundarios:**

- Describir características sociales, clínicas y de laboratorio en pacientes con HPN.
- Determinar si existe asociación entre el tamaño de la clona: síntomas, trombosis y enfermedad renal crónica.
- Determinar si existe asociación entre el tipo de la clona: síntomas, trombosis y enfermedad renal crónica.
- Determinar si existe asociación entre trombosis y los niveles de DHL.
- Determinar la supervivencia global de los pacientes con HPN sin tratamiento
- Describir causas de muerte en pacientes con HPN.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño general del estudio:**

Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo.

### **Tamaño de muestra:**

Se incluyeron expedientes de pacientes de 4 centros de referencia del país: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Centro Médico Nacional La Raza y Centenario Miguel Hidalgo

### **Criterios de Inclusión.**

- 1) Todos los expedientes completos de pacientes con el diagnóstico de HPN mayores de 18 años,
- 2) Diagnóstico por citometría de flujo (CF) y clona mayor de 0.01%

### **Criterios de exclusión.**

- 1) Expedientes de pacientes con HPN incompletos

### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo, empleando variables categóricas que se expresan en frecuencias y porcentajes, para variables cuantitativas se utilizó medianas y rango intercuartilar (RIQ).

Se realizó un análisis univariado y multivariado para identificar los factores predictores de mortalidad. Para el análisis de supervivencia se utilizó el Método de Kaplan-Meier.

El análisis estadístico se realizó por medio del programa SPSS versión 26.

## Definición de variables

Variable	Definición	Tipo	Codificación
<b>Fecha de sospecha</b>	Día de laboratorios con datos sugestivos de HPN	-	Día-mes-año ejemplo: 15-abr-51
<b>Fecha de diagnóstico</b>	Día en que se reportó la CF	-	15-abr-51
<b>Trabajo previo</b>	Trabajo al momento del diagnóstico	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Trabajo actual</b>	Trabajo actual	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Edad</b>	Al momento del estudio	Cuantitativa	
<b>Tipo de HPN</b>	De acuerdo con la clasificación de Parker	Cualitativa	HPN clásica=0 HPN/AA=1 HPN subclínica=2
<b>Lugar de origen</b>	De que estado de la república es referido	Cualitativa	
<b>Género</b>		Cualitativa	0=Mujer 1=Hombre
<b>Edad al inicio de los síntomas</b>	Edad cuando comenzó con los síntomas de la enfermedad	Cuantitativa	
<b>Tiempo con la enfermedad</b>	En años al momento del estudio	Cuantitativa	
<b>DHL (U/L)</b>		Cuantitativa	
<b>DHL (U/L)</b>	El número de veces por el límite superior del laboratorio	Categoría	<1.5=1 ≥1.5=2
<b>Hemoglobina (Hb) (g/L)</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>VCM fL</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Leucocitos x 10<sup>9</sup> L</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Neutrófilos x 10<sup>9</sup> L</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Neutropenia</b>	Al diagnóstico	Categoría	Leve=1 Moderada=2 Grave=3 Profunda=4
<b>Monocitos x 10<sup>9</sup> L</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Linfocitos x 10<sup>9</sup> L</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Reticulocitos %</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Cuenta absoluta de reticulocitos</b>	Usando la fórmula: (Reticulocitos%/100) x eritrocitos	Cuantitativa	
<b>Plaquetas x 10<sup>9</sup> L</b>		Cuantitativa	
<b>Trombocitopenia al diagnóstico</b>	Menor o igual a 100 000	Categoría	No=0 Si=1
<b>Índice de saturación de transferrina (IST)</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Ferritina</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	

<b>Deficiencia de hierro al diagnóstico</b>		Categórica	No=0 Si=1
<b>Clona de granulocitos %</b>	Tamaño, es la suma de la II y III	Cuantitativa	
<b>Clona de monocitos %</b>	Tamaño, es la suma de la II y III	Cuantitativa	
<b>Clona de eritrocitos II</b>	Tamaño del tipo II	Cuantitativa	
<b>Clona de eritrocitos III</b>	Tamaño del tipo III	Cuantitativa	
<b>Tamaño de la clona</b>	Categorizar de acuerdo con el tamaño de la clona	Cualitativa	<10%=0 10-49%=1 ≥50%=2
<b>Historia de la trombosis</b>	Antes del diagnóstico de HPN	Cualitativo	No=0 Si=1
<b>Trombosis al momento del diagnóstico</b>	Al diagnóstico	Cualitativo	No=0 Si=1
<b>Eventos de trombosis</b>	Número de eventos en toda su historia	Cuantitativa	No se conoce=0 1 evento=1 2 eventos=2 3 eventos=3 4 o más eventos=4
<b>Fecha del primer evento de trombosis</b>	Posterior al diagnóstico de la enfermedad	-	15-abr-51
<b>Tipo de trombosis</b>	Arterial o venosa	Cualitativa	Arterial=0 Venosa=1
<b>Sitio de trombosis</b>	Lugar	Cualitativa	No se conoce=0 Cerebral=1 Pulmón=2 Venas hepáticas=3 Porta=4 Mesentérica=5 TVP=6
<b>Anticoagulación</b>	Al momento de la trombosis		No=0 Si=1
<b>Hipertensión portal</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Cirrosis por hipertensión portal</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Historia de enfermedad renal aguda</b>	Antecedente de DP o HD secundario a nefropatía por pigmentos	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Daño renal crónico secundario a nefropatía por pigmentos (KDIGO 2014)	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Lesión renal aguda</b>	Lesión renal aguda en cualquier momento	Cualitativa	No=0 Si=1

<b>Número de episodios de LRA</b>	Durante la evolución	Categórica	1=1 ≥2=2
<b>Terapia sustitutiva</b>	Pacientes que requieren de manera crónica HD o DP	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Creatinina</b>	Al diagnóstico	Cuantitativa	
<b>Eventos cardiovasculares antes del diagnóstico</b>	Antes del diagnóstico EVC, IAM.	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Eventos cardiovasculares</b>	Desarrollar posterior al diagnóstico EVC, IAM.	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Transfusiones</b>	Carga transfusional	Categórica	<3 en 6 meses 3-6 en 6 meses >6 en 6 meses
<b>Transfusiones</b>		Categórica	No=0 Si=1
<b>Disfagia</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Dolor abdominal</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Disnea</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Dolor torácico</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Fatiga</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Hemoglobinuria</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>Disfunción eréctil</b>	Al diagnóstico	Categórica	No=1 Si=2 No se pregunto=3
<b>HAP</b>	Al diagnóstico o en el transcurso de la enfermedad	Categórica	No=1 Si=2 No se realizó ECO=3
<b>Alta carga de la enfermedad al diagnóstico</b>	DHL ≥1.5 (LNS) más una de los siguientes: +Hb menor de 10g/dl +Trombosis +Lesión renal +Algún síntoma de HPN	Cualitativa	No=1 Si=2
<b>Tratamiento con anticoagulación</b>	Para prevenir trombosis de forma primaria	Cualitativa	No=1 Si=2

<b>Tipo de anticoagulación</b>	Tipo de anticoagulante para prevenir trombosis de forma primaria	Categórica	DOACS=1 AvitK=2
<b>Inmunosupresión</b>	Como tratamiento para HPN	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Tipo de inmunosupresión</b>	Tipo de inmunosupresión	Categórica	1=Ciclosporina 2=Esteroides 3=Andrógenos
<b>Eculizumab</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Fecha de inicio de eculizumab</b>	Fecha en la que inició el tratamiento con eculizumab	-	15-abr-51
<b>Respuesta posterior a la terapia con eculizumab</b>	Posterior a las 5 semanas del inicio del tratamiento con eculizumab	Categórica	Respuesta completa Respuesta mayor Respuesta buena Respuesta parcial Respuesta menor Sin respuesta
<b>Hemólisis extravascular</b>	Pacientes con buena respuesta y que se compruebe por coombs positivo	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Hemólisis interrecurrente farmacocinética</b>	Hemólisis clínicamente significativa (DHL $\geq 1.5$ LNS + Hb $< 2$ g/dl o Síntomas de HPN)	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Historia de AA</b>	Antes de tener el diagnóstico de HPN	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Número de hospitalizaciones</b>	Número de hospitalizaciones desde el diagnóstico de HPN	Cuantitativa	Ninguno=0 1 evento=1 2 eventos=2 3 eventos=3 4 o más eventos=4
<b>TCPH por HPN con AA</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>TCPH por HPN clásica</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Fecha del TCPH</b>		-	15-abr-51
<b>Fecha del diagnóstico del antecedente de AA</b>		-	15-abr-51
<b>Muerte</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Fecha de muerte</b>		-	15-abr-51
<b>Fecha de último seguimiento</b>		-	15-abr-51
<b>Progresión a SMD</b>		Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Progresión a LMA</b>		Cualitativa	No=0

		Si=1
<b>Progresión a AA</b>	Cualitativa	No=0 Si=1
<b>Fecha de progresión AA</b>	-	15-abr-51
<b>Fecha de progresión SMD</b>	-	15-abr-51
<b>Fecha de progresión LMA</b>	-	15-abr-51
<b>Causa de muerte</b>	Cualitativa	Infección=1 Sepsis=2 AA=3 Leucemia=4 Cardiovasculares=5 Cáncer=6 IRCT por HPN=7 Trombosis por HPN=8 Otras=9
<b>Agente infeccioso</b>	Cualitativa	Bacteriano=1 Viral=2 Fúngico=3
<b>Tipo de infección</b>	Cualitativa	Pulmonar=1 Urinario=2 Gastrointestinal=3 Tejidos blandos=4 Infección a catéter=5 No definido=6

## RESULTADOS

### Características generales de los pacientes con HPN

De enero del 1990 hasta febrero 2022 encontramos 120 pacientes con HPN de cuatro centros de referencia del país: Instituto Nacional del Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) 76.7% (n=92), Centro Médico Nacional 20 de noviembre 12.5% (n=15), Centro Médico Nacional La Raza 10.0% (n=12) y Centenario Hospital Miguel Hidalgo 0.8% (n=1). El 51.7% y 48.3% fueron de género masculino y femenino, respectivamente; siendo la mediana de edad de 48 años (RIQ; 37-58 años).

El 35.5% (n=43) originarios de la ciudad de México, el resto de los pacientes son de diferentes lugares de la República Mexicana, Veracruz, Durango, Guerrero entre otros; incluso algunos pacientes de otros países como un paciente de Guatemala y otro de Honduras, representando la diversidad de la población estudiada.

A la realización del diagnóstico únicamente el 36.7% (n=44) se encontraba con trabajo y al momento del estudio el 53.5% (n=64) se encontraba sin trabajo actual.

La mediana de la edad a la que iniciaron con los síntomas fue 38 años (RIQ; 24-48 años). Los principales síntomas fueron: fatiga 84.2% (n=101), disnea 69.2% (n=83), hemoglobinuria 38.3% (n=46), dolor torácico 23.3% (n=28), dolor abdominal 15.0% (n=18), disfagia 4.2% (n=5) no preguntado en el 51.7% (n=62), disfunción eréctil 3.3% (n=4) pero este último síntoma no fue preguntado en el 46.7% (n=56).

De acuerdo con la clasificación de Parker se documentó: HPN clásica 71.7% (n=86), HPN/AA 23.3% (n=28) y 5% (n=6) HPN subclínica. **Tabla 1.** El tamaño de clona fue: 79%, 25%,15%, HPN clásica, HPN/AA y HPN subclínica, respectivamente.

<b>Tabla 1. Características basales al momento del diagnóstico de HPN</b>	
	<b>HPN n=120 (%)</b>
<b>Variable</b>	
<b>Genero, Hombres (%)</b>	62 (51.7)
<b>Edad (años), mediana (RIQ)</b>	48 (37-58)
<b>Tipo de HPN</b>	
HPN-clásica	86 (71.7)
HPN-falla medular	28 (23.3)
HPN-subclínica	6 (12.5)
<b>Estudios de laboratorio</b>	
DHL >1.5 LNS (U/L)	72 (62.5)
Hemoglobina (g/L), mediana (RIQ)	8.3 (6.5-10.0)
Volumen globular medio	99.75 (87.6 -104.9)
Leucocitos, x10 <sup>9</sup> /L	2.9 (1.8 – 4.8)
Neutrófilos absolutos, x10 <sup>9</sup> /L	1.76 (0.8-3.1)
Plaquetas, x10 <sup>9</sup> /L	95 (19.5-189.2)
Reticulocitos, %	3.27 (1.64-8)
Índice de saturación de transferrina	48.5 (28.4-82.65)
Ferritina	520 (56-1148)
Creatinina	0.81 (0.69-1.05)
<b>Alta carga de la enfermedad</b>	67 (55.8)

**Tabla 1: Descripción de las características basales al diagnóstico de HPN**

## Complicaciones en HPN

### 1. Trombosis

La mediana de seguimiento fue de 5 años (RIQ; 0.2-9.75), con una tasa de trombosis de 18.3%. El 3.3% (n=4) presentaron trombosis al momento del diagnóstico, 15% presentaron un único evento de trombosis y 1.6% (n=2) tuvieron más de tres eventos. Los tipos de trombosis corresponden a 12.5% (n=15) de tipo venoso y 3.3% (n=4) de tipo arterial. El sitio más común de trombosis fue el sistema nervioso central (SNC) 25% (n=6), seguido por la vena porta 16.6% (n=4), venas hepáticas y tromboembolia pulmonar (TEP) en 12.5% (n=3), y las menos prevalentes fueron trombosis en vena mesentérica y de manera concomitante TEP y trombosis venosa profunda (TVP). En la **Tabla 2** se documentan los tipos de trombosis en pacientes con HPN.

<b>Tabla 2. Sitios de trombosis en pacientes con HPN</b>	
<b>N= 24 (%)</b>	
<b>Sitio de trombosis</b>	
<b>Sistema nervioso central</b>	<b>6 (25)</b>
<b>Lecho esplácnico</b>	<b>9 (37.5)</b>
Venas hepáticas	3 (12.5)
Vena porta	4 (16.6)
Mesentérica	2 (8.3)
Tromboembolia pulmonar	3 (12.5)
TVP/TEP	2 (8.3)
Miembros torácicos	1 (4.1)

Tabla 2: Descripción de los sitios de trombosis en pacientes con HPN

## 2. Enfermedad renal aguda y crónica

La tasa de enfermedad renal aguda fue del 18.3% (n=22) y durante el seguimiento el desarrollo de enfermedad renal crónica fue de 23.3% (n=28). El 10.8% (n=13) requirió terapia renal sustitutiva.

## 3. Alteraciones hepáticas e infecciones

Debido a que uno de los sitios más frecuentes de trombosis fue el lecho esplácnico nos dimos a la tarea de explorar la prevalencia de hipertensión portal y cirrosis en este grupo de pacientes, siendo baja (2.5% (n=3) y 1.7% (n=2), respectivamente.

Se documentó durante todo el seguimiento que el 48.3% (n=58) presentaron infecciones. Las infecciones más comunes fueron por bacterias, siendo las infecciones pulmonares las más prevalentes 22.4% (n=13), en segundo y tercer lugar 20.6% (n=12) y 10.3% (n=6) infección de vías urinarias (IVU) e infección de tejidos blandos, respectivamente.

### Tratamiento en HPN

De toda nuestra población solo el 30.0% (n=36) se encontró en tratamiento con inhibidor del complemento; aquellos con terapia inmunosupresora representaron el 78.3% (n=94), con uso único de un fármaco: esteroide 26.7% (n=32); ciclosporina (CsA) 14.2% (n=17) y andrógenos 7.5% (n=9); en aquellos con uso de 2 terapias, la combinación más frecuente fue el uso de esteroide y andrógenos 13.3% (n=16), seguido por CsA y esteroides 10.8 (n=13) y por último CsA y andrógenos 5% (n=6). La terapia con los 3 inmunosupresores se observó en el 5% (n=6).

El 32.5% (n=39) se mantenían con anticoagulación, de los cuales el 15.8% (n=19) emplearon anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), 12.5% (n=15) antagonistas de la vitamina K (AVK) y el uso de ambos de manera secuencial fue del 3.3% (n=4). Solamente el 2.5% (n=3) recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En la **tabla 3** se describen los diferentes tipos de tratamientos.

<b>Tabla 3. Tratamiento de pacientes con HPN</b>	
	<b>HPN n=120 (%)</b>
<b>Variable</b>	
<b>Inhibidor de complemento</b>	<b>36 (30)</b>
<b>Terapia inmunosupresora</b>	<b>94 (78.3)</b>
Ciclosporina	17 (14.2)
Esteroide	32 (26.7)
Andrógenos	9 (7.5)
Ciclosporina y esteroide	13 (10.8)
Ciclosporina y andrógenos	6 (5)
Esteroide y andrógenos	16 (13.3)
Triple terapia	6 (5)
<b>Anticoagulación</b>	
ACOD	19 (15.8)
Antagonistas de la vitamina K	15 (12.5)
<b>TCPH</b>	<b>3 (2.5)</b>

**Tabla 3: Tratamiento en pacientes con HPN**

### **Supervivencia global, causas de muerte y factores pronósticos de pacientes con HPN**

Durante el seguimiento fallecieron el 51.5% (n=63), la principal causa de muerte fue sepsis en un 13.3% (n=16), seguido de anemia aplásica 2.5% (n=3) y en tercer lugar trombosis 1.7% (n=2).

Para poder distinguir los desenlaces graves y las causas de mortalidad realizamos un cuadro comparativo de los tres tipos de HPN (**Tabla 4**), donde se presenta de manera significativa ( $p=0.035$ ) mayor mortalidad en los pacientes con HPN/AA y HPN subclínica; se documentó mayor prevalencia de ERC en los pacientes con HPNc, además de incremento de eventos cardiovasculares; en el grupo de HPN/AA los eventos trombóticos fueron menores, al igual que la ERC.

El tratamiento con inhibidor de complemento se observó en 40% (n=35) en HPN clásica y únicamente en 3.5% (n=1) en el grupo con HPN/AA, el uso de inmunosupresión fue de 72% (n=62), 83.3% (n=5) y 96.4% (n=27), HPN clásica, HPN subclínica y HPN/AA, respectivamente. La terapia con anticoagulación se observó en 41.8% (n=36) de HPN clásica, 33.3% (n=2) HPN subclínica y 3.5% (n=1) HPN/AA.

**Tabla 4. Clasificación de Parker y desenlaces**

	HPN clásica n=86 (%)	HPN subclínica n=6 (%)	HPN/AA N=28 (%)	<i>p</i>
<b>Variable</b>				
<b>Falla medular</b>				
Progresión de AA	1 (1.16)	0	0	0.161
<b>Trombosis</b>	14 (16.2)	2 (33.3)	2 (7.14)	0.218
<b>Enfermedad renal crónica</b>	23 (26.7)	1 (16.6)	4 (14.2)	0.360
<b>Eventos cardiovasculares</b>	5 (5.81)	0	1 (3.5)	
<b>Mortalidad</b>	39 (45.3)	5 (83.3)	19 (67.8)	<b>0.035</b>
<b>Causas</b>				0.630
Infección	10 (25.6)	2 (40)	4 (21)	
Anemia aplásica	0	1 (20)	2 (10.5)	
Trombosis	1 (2.5)	0	1 (3.5)	
Otros	28 (71.7)	2 (40)	12 (63.15)	
<b>Tratamiento</b>				
Inhibidor de complemento	35 (40.69)	0	1 (3.5)	<b>0.001</b>
Inmunosupresión	62 (72)	5 (83.3)	27 (96.4)	0.035
TCPH	2 (2.32)	0	1 (3.5)	0.862
Anticoagulación	36 (41.8)	2 (33.3)	1 (3.5)	<b>0.001</b>

**Descripción de las complicaciones y tratamiento de acuerdo con la clasificación de Parker**

Se realizó un análisis univariado y multivariado para identificar los factores que impactan en la supervivencia global, encontrando que la presencia de DHL >1.5 LSN, la trombocitopenia al diagnóstico, un tamaño de clona de HPN >50%, la presencia de AA y las infecciones se asocian con mayor mortalidad, observando en el multivariado de manera protectora el uso de inhibidor de complemento de manera significativa.

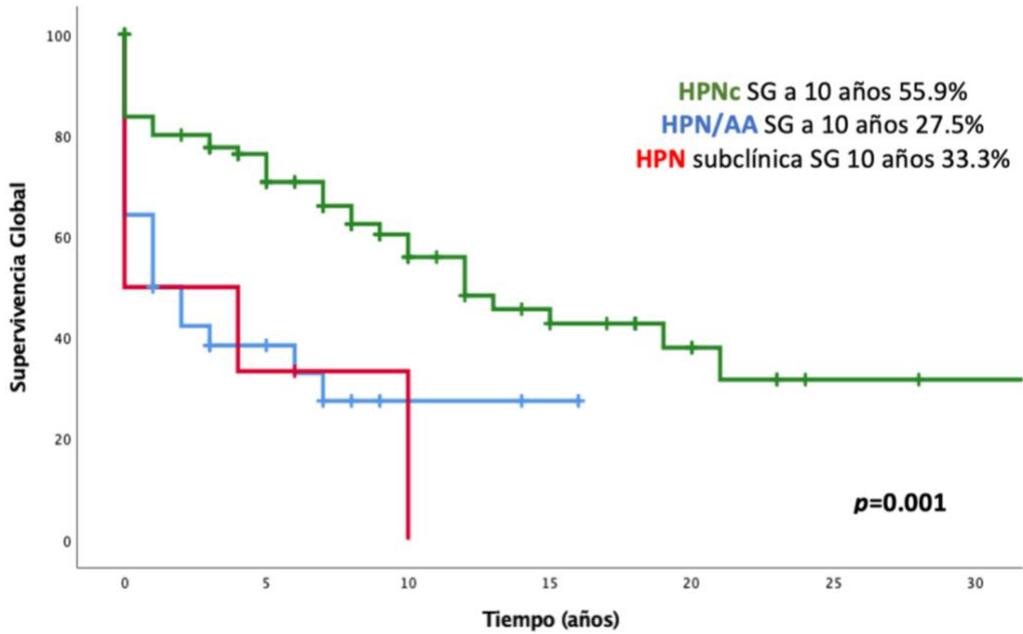
**Tabla 5. Análisis univariado y multivariado de factores pronósticos de mortalidad en HPN**

<b>Variable</b>	<b>Univariado</b>	<b>Multivariado</b>
<i>Trabajo actual (si vs no)</i>	<b>0.19(0.08-0.47), p=0.001</b>	---
<b>Tipo de HPN</b>		
<i>HPN/AA vs HPNc</i>	<b>2.42(1.37-4.26), p=0.002</b>	---
<i>HPNsub vs HPNc</i>	<b>2.98(1.16-7.67), p=0.003</b>	---
<i>DHL ≥1.5 vs &lt;1.5 LNS</i>	<b>3.08(1.76-5.40), p=0.0001</b>	---
<i>Hb g/dl (continua)</i>	<b>0.87(0.78-0.97), p=0.013</b>	---
<i>Trombocitopenia al diagnóstico</i>	<b>2.55(1.38-4.71), p=0.003</b>	---
<b>Tamaño de la Clona</b>		
<i>&lt;10% vs &gt;50%</i>	<b>2.27(1.11-4.64),p=0.025</b>	---
<i>Trombosis</i>	0.91(0.65-1.28),p=0.606	---
<i>IRCT</i>	0.85(0.46-1.55),p=0.602	---
<i>Alta carga de la enfermedad</i>	0.64(0.37-1.10),p=0.110	---
<i>Anticoagulación</i>	<b>0.23(0.11-0.47),p=0.0001</b>	<b>0.34((0.14-0.83),p=0.08</b>
<i>Inmunosupresión</i>	1.15(0.62-2.13),p=0.652	---
<i>Inhibidor del complemento</i>	<b>0.048(0.012-0.19),p=0.0001</b>	<b>0.067(0.016-0.287), p=0.0001</b>
<i>Anemia aplásica</i>	<b>2.13(1.33-4.02),p=0.003</b>	---
<i>Infecciones</i>	1.35(0.77-2.36),p=0.291	---

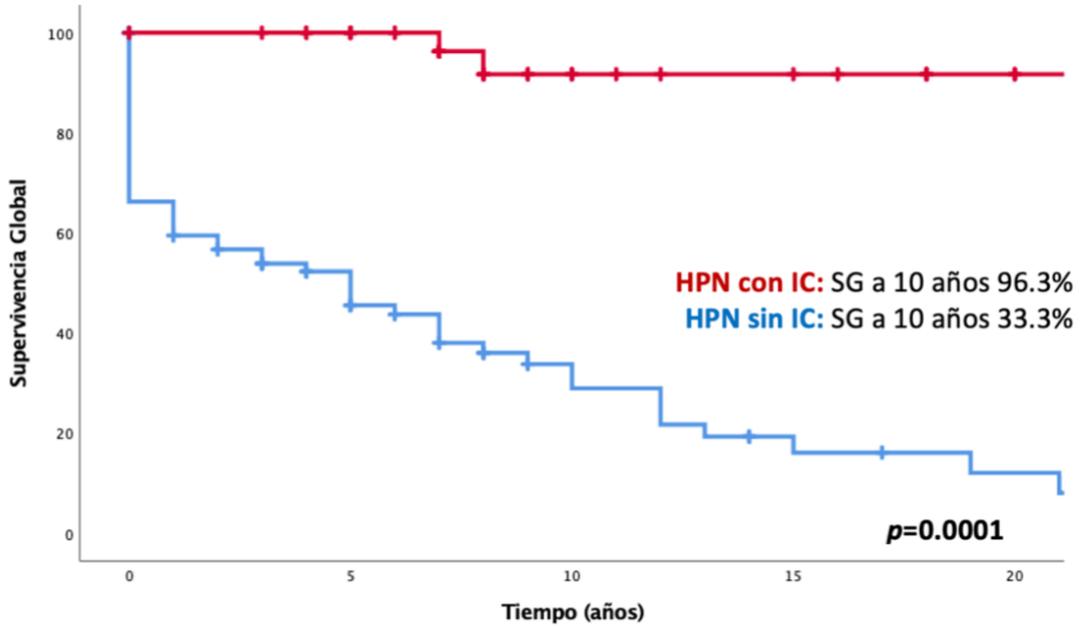
La supervivencia global a 10 años se describe en la **Grafica 1** de acuerdo con la clasificación de Parker, observando en HPN clásica 55.9%, HPN/AA 27.5% y HPN subclínica 33.3%, presentando significancia estadística  $p=0.001$ .

La supervivencia global con y sin inhibidor se reportó de 96.3% y 33.3%  $p=0.0001$ . Se observa en la **Gráfica 2**.

Gráfica 1. Supervivencia Global de acuerdo con la Clasificación de Parker



Gráfica 2. Supervivencia Global con y sin Inhibidor del Complemento



## Discusión

La HPN es una patología poco descrita en nuestra población, sin embargo la morbilidad que presentan los pacientes al no contar con tratamiento con un inhibidor del complemento es elevada, presentando sintomatología que compromete la calidad de vida y que lleva a complicaciones crónicas.

En 2015 se publicó el Consenso Mexicano enfocado en el tratamiento de la HPN, sin embargo no contamos con la descripción poblacional, seguimiento y complicaciones a largo plazo de estos pacientes, por lo que realizamos un estudio multicéntrico con 4 centros de referencia para determinar los factores asociados a mortalidad, además de las características basales al diagnóstico, seguimiento y complicaciones asociadas. De forma similar a reportes internacionales, como el Registro Internacional publicado en 2016, en nuestra población, la edad de diagnóstico se da entre la cuarta y quinta década de la vida, aunque el inicio de síntomas se presenta casi una década antes, indicando que existe un infradiagnóstico de la enfermedad. La fatiga se documentó como el síntoma más frecuente, sin embargo síntomas como disfagia y disfunción eréctil se documentaron en menor porcentaje que en el Registro Internacional, reportando que no fueron cuestionados al diagnóstico casi en el 50%, lo que podría indicar bajo conocimiento de los síntomas relacionados con la enfermedad. El principal subgrupo que se reportó fueron aquellos con HPN clásica, seguido por el grupo de HPN/AA y en último lugar aquellos con HPN subclínica, contrario al Registro Internacional, en donde se documentó una mayor incidencia de pacientes con HPN clásica, seguido por HPN de tipo subclínica. (28)

Dentro de las complicaciones descritas, los eventos trombóticos suelen presentar mayor incidencia en países de occidente, comparado con países de Asia (20-30% contra <15%). (6) En ausencia de inhibición del complemento, el riesgo de trombosis se ha correlacionado principalmente con el tamaño de la clona de HPN, considerando que un aumento del 10% en los clones de HPN puede aumentar el riesgo de trombosis en 1.64 veces. Diversas cohortes han identificado factores relacionados con este desenlace, teniendo como principal premisa el grado de

hemólisis que refleja el tamaño de la clona. (9) En 2015 se realizó un seguimiento de 40 pacientes en un único centro de referencia en México en donde se reportó 5% de eventos trombóticos en un período de seguimiento de 10 años, siendo menor a la reportada en nuestro estudio 18.3%. (29) Sin embargo, previamente se ha reportado que la población mexicana cuenta con manifestaciones similares de HPN a los países asiáticos, siendo similar la frecuencia de trombosis reportada en el Registro Nacional realizado en Corea de 2016 quienes presentaron una frecuencia similar de eventos trombóticos 17.9%. (10)

Las trombosis de tipo venosas fueron más prevalentes y el sitio de mayor trombosis fue el lecho esplácnico, documentando baja incidencia de complicaciones como hipertensión portal o hepatopatía crónica. De acuerdo a la clasificación de Parker los pacientes con HPNc presentaron el mayor número de trombosis, seguidos por el grupo de HPN/AA, similar a lo descrito en la literatura.

Durante el seguimiento, la ERC se documentó en más del 20% de la población con HPN, siendo más representativa en el grupo de HPNc. En el Registro Nacional de Corea, la ERC representó un factor de riesgo independiente de mortalidad, documentándose de manera progresiva de igual manera que en nuestra población en aquellos pacientes con HPNc, secundario a la hemólisis crónica (10)

La principal causa de mortalidad documentada en nuestro estudio fueron las infecciones, siendo relevante la presencia en los 3 grupos y no únicamente en los pacientes con presencia de citopenias representado por aquellos con HPN/AA, reportándose como causa de mortalidad en un tercio de los pacientes del Registro Nacional de Corea, lo que indica que otros factores pueden estar involucrados en su desarrollo.

Se documentó en nuestra población el uso de inhibidores de complemento únicamente en el 30% de la población, contrastando con el Registro Internacional, quienes reportaban en 2016 que cerca al 50% de la población se mantenían con estos medicamentos, siendo relevante el acceso limitado a estas terapias por parte de la población mexicana. (28)

El uso de medicamentos inmunosupresores es elevando en nuestra población, sin embargo en el análisis multivariado no representó un factor protector para la mortalidad en estos pacientes, siendo únicamente el uso de inhibidores del complemento y la terapia anticoagulante los 2 parámetros que disminuyen la mortalidad en nuestra población. En 2003, previo al uso de inhibidores de complemento, se documentó por Hall et al. el seguimiento de 163 pacientes con HPN, en donde se reportó el beneficio de la anticoagulación primaria en pacientes con clonas >50%, al no documentar eventos tromboticos en aquellos con profilaxis, contrario a aquellos sin terapia anticoagulante, quienes presentaron riesgo a 10 años de trombosis de 36.5%, lo que nos indica que la terapia anticoagulante es un tratamiento importante en aquellos sin inhibidor de complemento y con clona >50%.  
(30)

A través del análisis univariado observamos asociación entre el componente de falla medular y el riesgo de mortalidad, siendo el grupo de HPN/AA, un grupo con limitación en el uso de inhibidores de complemento y que también cuenta con una baja incidencia de TCPH, lo que lo lleva a mayor morbilidad y mortalidad.

Finalmente las curvas de supervivencia favorecen claramente a los pacientes en el grupo de HPNc, siendo el grupo con mayor uso de inhibidores de complemento, continuando la HPN/AA y la HPN-sub como patologías con áreas de oportunidad en la búsqueda de tratamientos que logren limitar su alta morbilidad, indicando de igual manera la actual limitación a la realización de TCPH en nuestro medio de aquellos con indicación.

Este estudio representa el primer estudio multicéntrico que analiza factores asociados con mortalidad en México, además de describir los desenlaces por grupo.

## **Conclusiones**

A pesar de reportes de centros de referencia de HPN en México, no contamos con un estudio multicéntrico en nuestro país que detalle los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con HPN, por lo que al reportar las características poblacionales y sus desenlaces, se enriquece el conocimiento de esta patología en población mexicana.

Los avances en el estudio de los inhibidores de complemento ha conducido a un incremento en la supervivencia de vida en pacientes con HPN, sin embargo, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos, el alcance continúa siendo limitado para la mayoría de los pacientes en nuestro país, por lo que continúa siendo un reto el poder ofrecer estas terapias en los pacientes que cuentan con la indicación de tratamiento.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Charles J. Parker. (2006) Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Kaushansky K et al. 9th ed. Williams Hematology (571-581). McGraw-Hill Education.
- 2.- Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. (2004) Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*, 83(3):193-207. doi: 10.1097/01.md.0000126763.68170.46.
- 3.- de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, Roth S, de Guibert S, Maury S, Cahn JY, Socié G (2008). French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*.112(8):3099-106.doi: 10.1182/blood-2008-01-133918.
- 4.- Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. (1996) Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 348(9027):573-7. doi: 10.1016/s0140-6736(95)12360-1.
- 5.- Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, Lee JW, Araten D, Hill A, Brodsky R, Urbano-Ispizua A, Szer J, Wilson A, Hillmen P; PNH Registry. (2016) Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J*. 46(9):1044-53. doi: 10.1111/imj.13160.
- 6.- Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. (2021). *Blood*. 137(10):1304-1309. doi: 10.1182/blood.2019003812.
- 7.-Brodsky A. (2013). Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires. Sociedad argentina de hematología.

- 8.- Góngora-Biachi A., González-Martínez P., Ceballos-López A., Rivas-Llamas J., Rico-Curiel E., Aquino-Salgado J., López-Karpovitch X., López-Hernández M., Alvarado-Ibarra M., Trejo-Gómora J., Vélez-Ruelas M., Oropeza-Martínez M., Selva-Pallares J., León-González M. (2015). Consenso Mexicano para el tratamiento de la HPN. *Rev. de Hematología*. 16:70-94.
- 9.- Araten DJ, Thaler HT, Luzzatto L. High incidence of thrombosis in African-American and Latin-American patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. (2005) *Thromb Haemost*. 93(1):88-91. doi: 10.1160/TH04-06-0391
10. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, Chung J, Sohn SK, Lee JW. (2016) Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 31(2):214-21. doi: 10.3346/jkms.2016.31.2.214.
11. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Chagneau C, Elias E, Primignani M, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. (2009) European Network for Vascular Disorders of the Liver. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol*. 51(4):696-706. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.019.
12. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, Hillmen P, Luzzatto L, Young N, Kinoshita T, Rosse W, Socié G. (2005). International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 106(12):3699-709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717.
13. J. W., Lee et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. 2013. *Int J Hematol*.
14. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B, Babushok DV. (2022) Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Front Immunol*. 28;12:830172. doi: 10.3389/fimmu.2021.830172.

15. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. (2013) Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 121(25):4985-96; quiz 5105. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.
16. 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*. 2010;85(8):553–559.
17. Patriquin C, Kiss T., Caplan, S., Chin-Yee, I., Grewal, K., Grossman, J., Larrat, L., Marceau, D., Nevill, T., Sutherland, D., Wells, R. y Leber, B. (2018). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*; (102), 36–52.
18. Keeney M, Illingworth A, Sutherland DR. (2017). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Assessment by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*;37(4):855-867. Doi: 10.1016/j.cll.2017.07.007.
19. Peffault de Latour R, Hosokawa K, Risitano AM. (2022) Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress. *Semin Hematol*. 59(1):38-46. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.01.001.
20. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP y Luzzatto L. (2006)The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 21;355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648.
21. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. (2008). Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*.15;111(4):1840-7. doi: 10.1182/blood-2007-06-094136.
22. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, Sica M, Kulasekararaj A, Calado RT, Scheinberg P, Notaro R, Peffault de Latour R. (2019).

Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 14;10:1157. doi: 10.3389/fimmu.2019.01157.

23. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J, Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L. (2006 )The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 355(12):1233-43. doi: 10.1056/NEJMoa061648.

24. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, de Castro C, Fu CL, Maciejewski JP, Bessler M, Kroon HA, Rother RP, Hillmen P. (2008) Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.*111(4):1840-7. doi: 10.1182/blood-2007-06-094136.

25. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. (2019). Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.*133(6):530-539. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136.

26. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. (2021). Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073.

27. de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro CM, Nishimori H, Ajayi T, Al-Adhami M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Risitano AM, Hillmen P. (2022) Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol.* 9(9): e648-e659. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.

28. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C y Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. (2014) *Haematologica*. 99(5):922-9. doi: 10.3324/haematol.2013.093161. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24488565; PMCID: PMC4008114.
29. Scherling-Ocampo AA, Vargas-Ruíz ÁG, López-Karpovitch X. Study of Anticoagulant, Procoagulant, and Fibrinolytic Pathways in Mexican Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. (2015). *Rev Invest Clin*. 67(6):350-6. PMID: 26950739.
30. Hall C, Richards S, Hillmen P. (2003) Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 102(10):3587-91. doi: 10.1182/blood-2003-01-0009.

## ANEXOS:

**Cuadro 1. Criterios de respuesta a inhibidores de complemento**

Response category	Red blood cell transfusions	Hemoglobin level	LDH level	ARC
Complete response	None	≥12 g/dL	≤1.5x ULN	<b>and</b> ≤150,000/μL
Major response	None	≥12 g/dL	>1.5x ULN	<b>or</b> >150,000/μL
Good response	None	≥10 and <12 g/dL	A. ≤1.5x ULN B. >1.5x ULN	Rule out bone marrow failure
Partial response	None or occasional (≤2 every 6 months)	≥8 and <10 g/dL	A. ≤1.5x ULN B. >1.5x ULN	Rule out bone marrow failure
Minor response	None or occasional (≤2 every 6 months) Regular (3–6 every 6 months) Reduction by ≥50% <sup>^</sup>	<8 g/dL <10 g/dL <10 g/dL	A. ≤1.5x ULN B. >1.5x ULN	Rule out bone marrow failure
No response	Regular (>6 every 6 months)	<10 g/dL	A. ≤1.5x ULN B. >1.5x ULN	Rule out bone marrow failure