

# HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB

Alejandro Santiago, Belén Menchén, Pilar Robledillo, Virginia Saavedra, Amelia Sánchez, Amalia Torralba

Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una patología que se caracteriza por la destrucción de las células de la serie roja, anemia, hemoglobinuria y trombosis. La hemólisis que se produce y la insuficiente hematopoyesis condicionan una dependencia de las transfusiones de componentes sanguíneos. Esta hemólisis se puede seguir monitorizando los niveles de la enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH), que típicamente se encuentra elevada en hasta 20 veces por encima de su rango en estos pacientes.

La HPN se produce por la expansión clonal de células madre hematopoyéticas con una mutación que resulta en la deficiencia de Fosfatidil-Inositol Glucano Clase A, que participa en el anclaje de varias proteínas a la membrana celular. Algunas de éstas son los inhibidores del complemento CD55 y CD59. El primero inhibe el complemento a nivel de C3 y el segundo previene de la formación poro hemo lítico en la membrana C5b-9.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la proteína del complemento C5, evitando su aclaramiento. Las vías del complemento convergen a nivel de C5, y la inhibición a este nivel bloquea la formación de C5a y de C5b-9.

## OBJETIVOS

1. Analizar los resultados de eficacia y seguridad dos pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna existentes en tratamiento con Eculizumab en nuestro centro.
2. Comparar los resultados del tratamiento obtenidos con los publicados en los ensayos clínicos con este fármaco.

## METODOLOGÍA

Se revisaron las historias clínicas de los dos pacientes en tratamiento con Eculizumab en nuestro centro recogiendo los datos relativos a eficacia (descenso en el número de transfusiones y de la actividad de Lactato Deshidrogenasa sérica) y seguridad (Reacciones en la administración, infecciones y hospitalizaciones) desde el principio del tratamiento hasta abril de 2008.

Se revisaron los artículos donde se publicaban los resultados de los ensayos clínicos con Eculizumab en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

## RESULTADOS

La evidencia de beneficio del tratamiento con Eculizumab en pacientes con HPN se limita a aquellos con antecedentes de transfusiones. Para disminuir el riesgo de infección meningocócica debe vacunarse a los pacientes al menos 2 semanas antes del inicio de la administración.

En ambos pacientes existían antecedentes de transfusiones semanales y habían sido tratados previamente con corticoides y con anticoagulantes orales. Previo al inicio del tratamiento, los dos pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica tetravalente y se realizaron serologías para Herpes simple, Varicela-Zoster, Virus de Epstein Barr y Citomegalovirus, siendo todas positivas para uno de los pacientes y positivas para Herpes simple, Varicela-Zoster y Citomegalovirus en el segundo paciente.

La posología comprende una fase inicial de 5 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase Inicial: durante las 4 primeras semanas se administraron 600 mg de Eculizumab. La quinta semana esta dosis fue de 900 mg.
- Fase de Mantenimiento: administración de 900 mg de eculizumab cada  $14 \pm 2$  días.

En la fase inicial de tratamiento no se observaron efectos adversos en la administración, los pacientes fueron premedicados con corticoide y antihistamínico en la primera dosis. Ambos pacientes precisaron la transfusión de dos unidades de hematíes por anemia (Concentraciones de hemoglobina de 7,7 mg/dl y 7,6 mg/dl). Las reducciones en la actividad de la Lactato Deshidrogenasa sérica alcanzaron valores normales (230-460 UI/l) al final de la etapa inicial del tratamiento.

Los pacientes continúan en tratamiento. El primero ha recibido 8 dosis con pauta bisemanal sin necesidad de nuevas transfusiones de sangre, mientras que el segundo no ha iniciado todavía esta etapa y precisó una transfusión de dos unidades de hematíes (Concentración de hemoglobina 7,0 mg/dl). No se observaron efectos adversos graves. No hubo reactivación de las infecciones víricas en las que había primoinfección. No ha habido ingresos por otras infecciones ni por ninguna otra causa.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con Eculizumab de la hemoglobinuria paroxística nocturna, en los casos descritos, fue eficaz y bien tolerado.

Durante la fase inicial se redujo el número de transfusiones comparado con antes del tratamiento. Uno de los pacientes tuvo necesidades transfusionales en la fase de mantenimiento.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por el Servicio de Hematología y Hemoterapia del hospital, especialmente la del Dr. Cartier, en la recogida de datos y la posterior evaluación.

## CONFLICTO DE INTERESES

No ha existido conflicto de intereses alguno por parte de los autores.

## BIBLIOGRAFÍA

A. Hill, P. Hillmen, S.J. Richards, D. Elebute, J. Marsh, J. Chan et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106 (7) 2559-2565

P. Hillmen, C. Hall, J. Marsh, M. Elebute, M.P. Bombara, B.S. Beth et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004; 350 (6) 552-559

P. Hillmen, N.S. young, J. Schubert, M.D. Robert, G. Socié, P. Muus et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006; 355 (12) 1233-1243.

Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión. [Ficha técnica]. AGEMED. [Acceso el 11 de febrero de 2008]. Disponible en <http://www.agemed.es>