



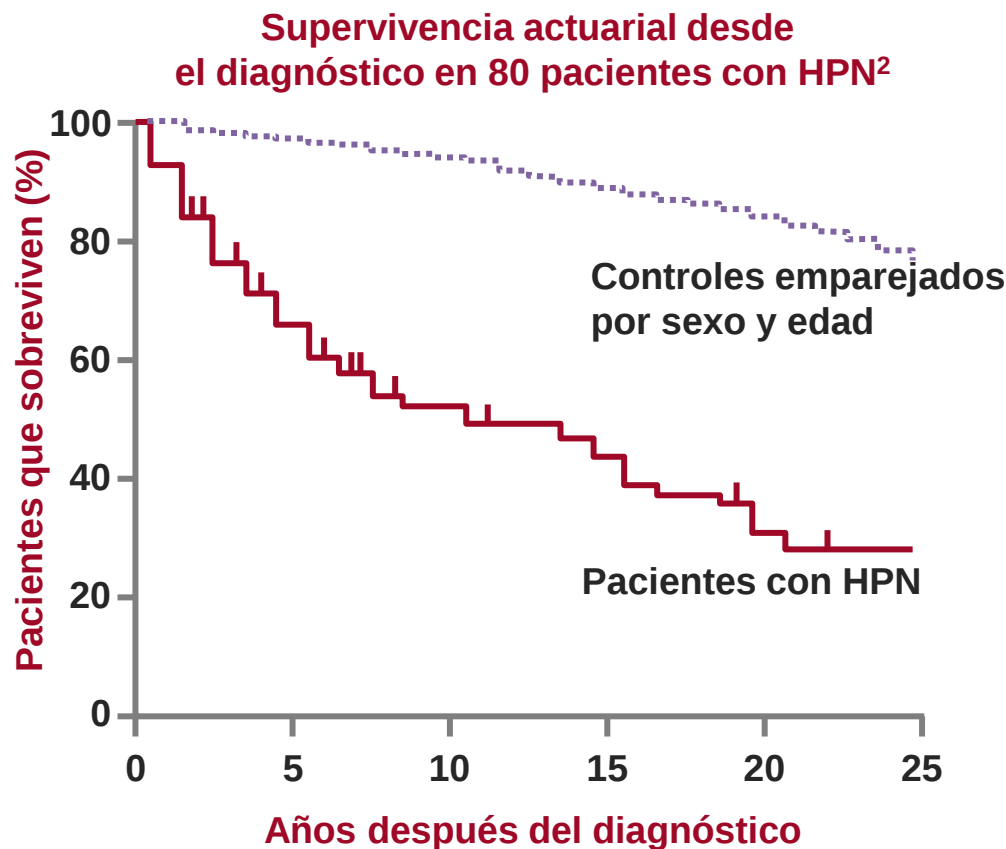
MIRTHA

Papel de **M**edicina **I**nterna en el **R**econocimiento y **T**ratamiento de
la **H**emoglobinuria **P**aroxística **N**octurna

Dr. Jordi Pérez López
Errores Congénitos del Metabolismo y otras Enfermedades
Minoritarias
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

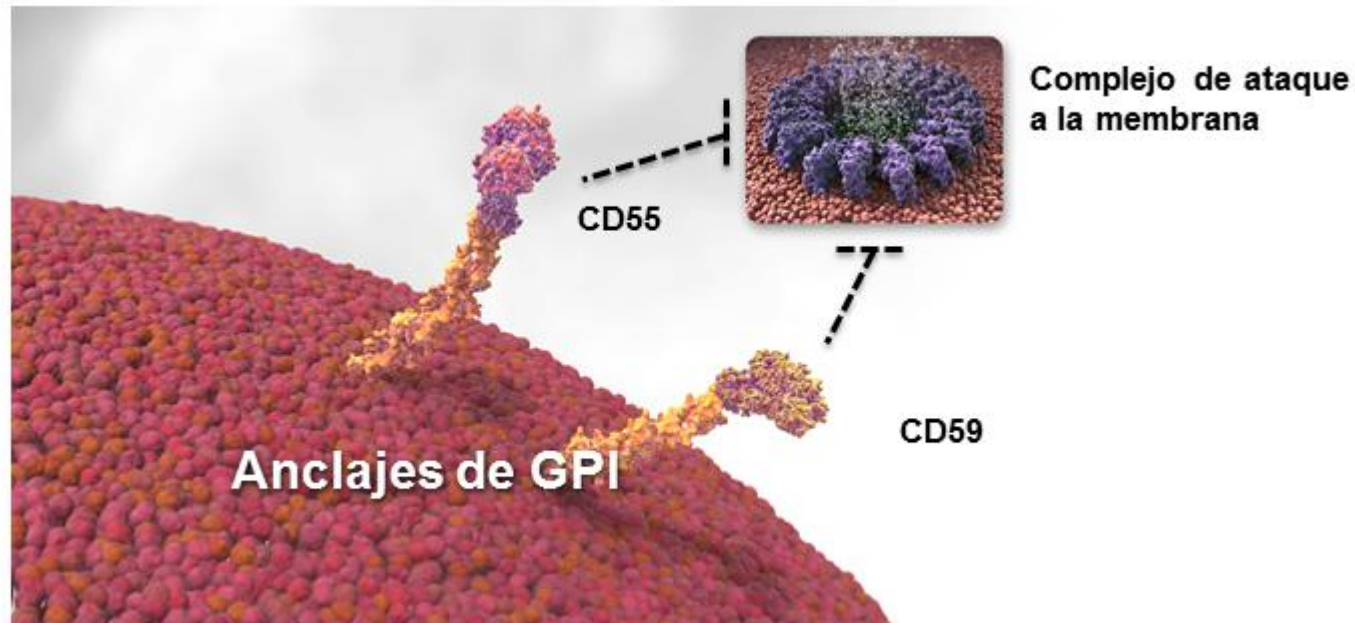
La HPN es una enfermedad progresiva y potencialmente mortal con una mortalidad precoz

- **Prevalencia: 15,9/millón¹**
- Mediana de **edad** en el momento del diagnóstico: **principio de la treintena^{2,3}**
- **El 35 % de los pacientes con HPN muere en los 5 años siguientes al diagnóstico a pesar de recibir el mejor tratamiento de soporte⁴**
- **Enfermedad progresiva:** se caracteriza por hemólisis crónica mediada por complemento



Referencias: 1. Hill A y cols. *Blood*. 2006;108:290a. Resumen 985. 2. Nishimura JI y cols. *Medicine*. 2004;83:193-207. 3. Socié G y cols. *Lancet*. 1996;348:573-577. 4. Hillmen P y cols. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258.

La falta de proteínas reguladoras en la superficie celular provoca un aumento de la sensibilidad al complemento

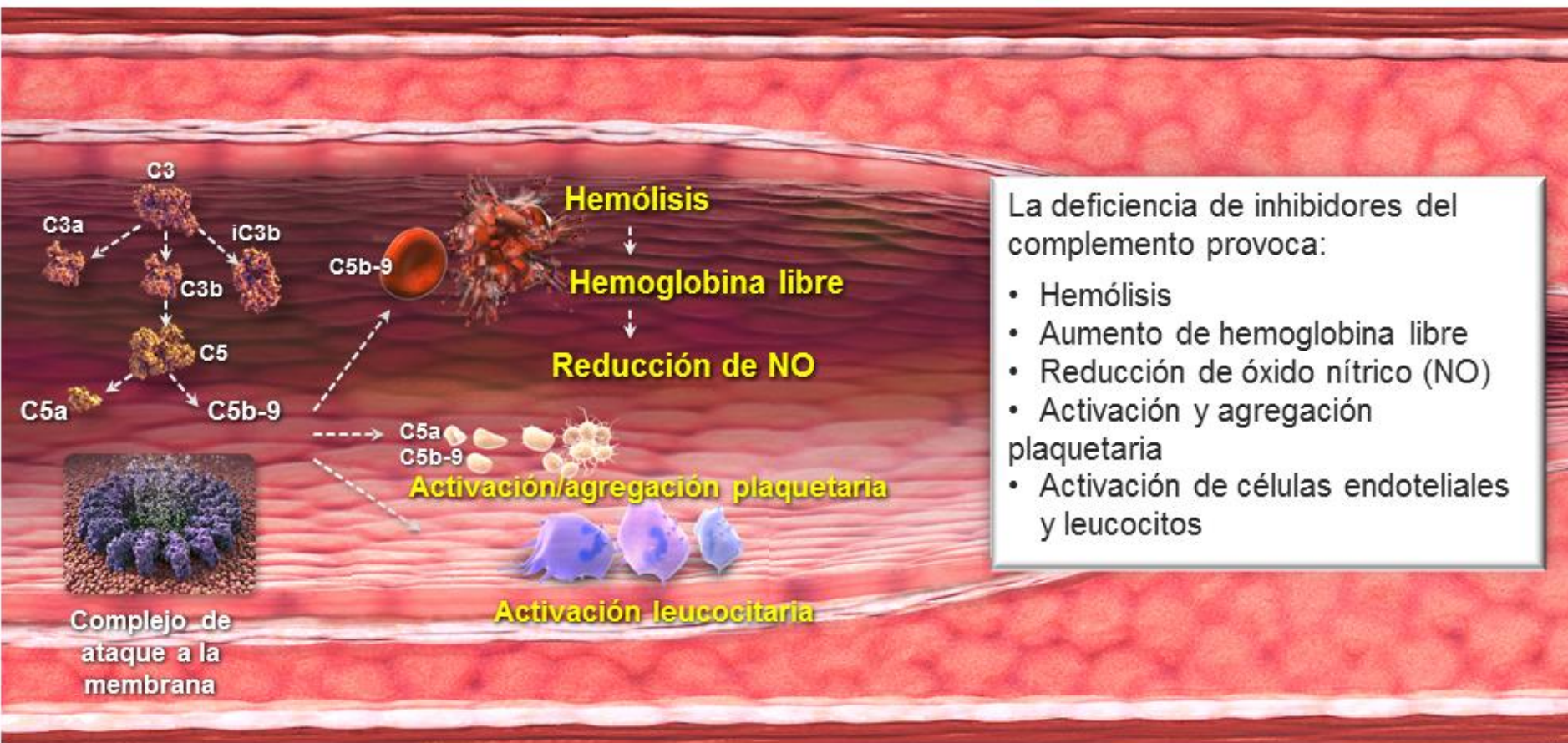


La falta de anclajes GPI en la superficie celular conlleva una carencia de CD55 y CD59 ***aumentando la sensibilidad al complemento en las células HPN¹***

GPI = glicosilfosfatidilinositol.

Referencias: 1. Borowitz MJ y cols. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78:211–230.

La activación incontrolada del complemento provoca hemólisis intravascular¹⁻⁵



La deficiencia de inhibidores del complemento provoca:

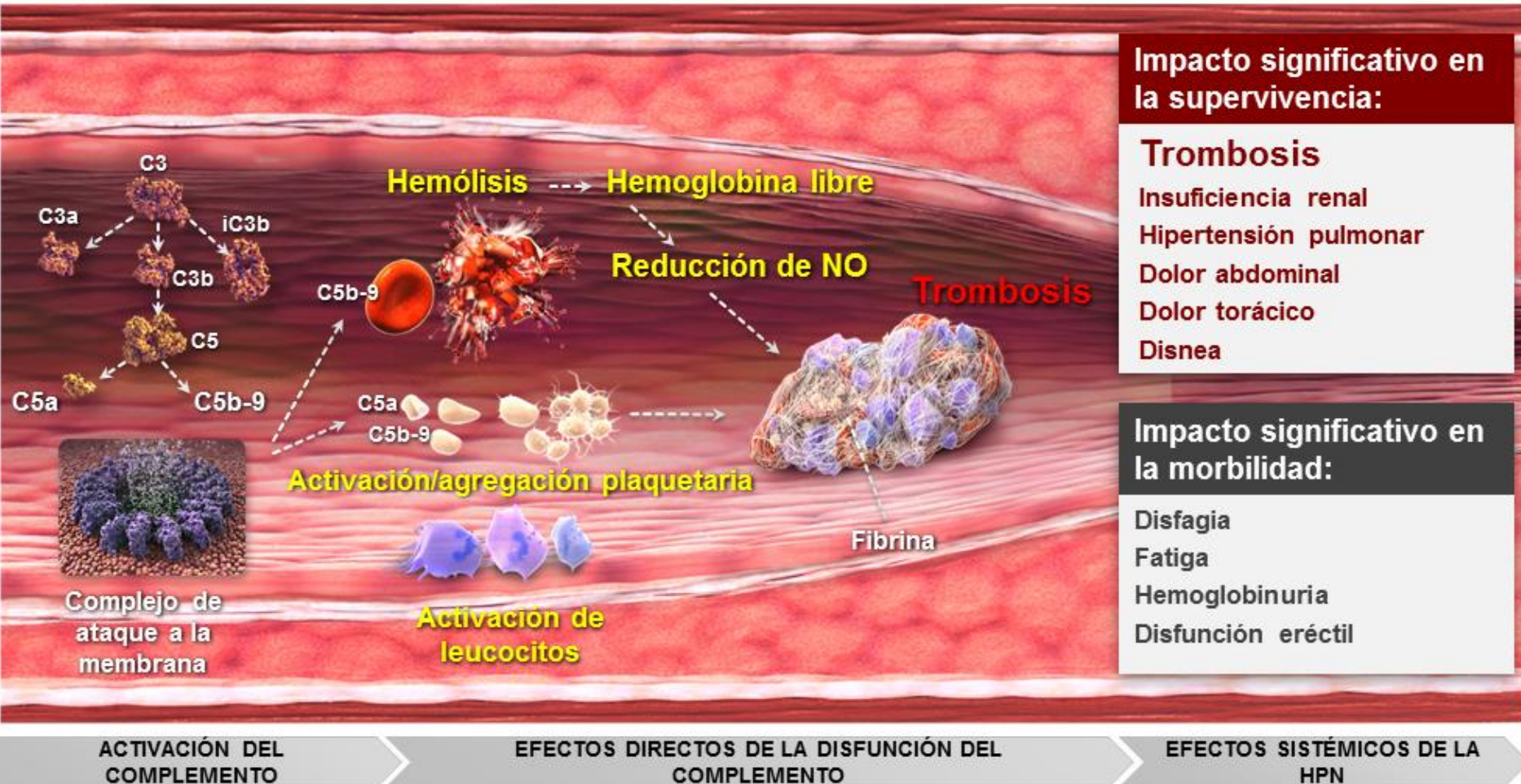
- Hemólisis
- Aumento de hemoglobina libre
- Reducción de óxido nítrico (NO)
- Activación y agregación plaquetaria
- Activación de células endoteliales y leucocitos

ACTIVACIÓN DEL
COMPLEMENTO

EFFECTOS DIRECTOS DE LA DISFUNCIÓN DEL
COMPLEMENTO

Referencias: 1. Parker C y cols. International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106:3699-3709. 2. Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: Hoffman R y cols., eds. *Hematology---Basic Principles and Practices*. 4th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427. 3. Rother RP y cols. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. 4. Socié G y cols. *Lancet*. 1996;348:573-577. 5. Hill A y cols. *Br J Haematol*. 2007;137:181-192.

Efectos sistémicos de la HPN¹⁻⁸



Referencias: 1. Parker C et al; International PNH Interest Group. *Blood* 2005;106:3699–3709; 2. Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: R Hoffman y cols., eds. *Hematology - Basic Principles and Practices*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005;419–427; 3. Rother RP y cols. *JAMA*. 2005;293:1653–1662; 4. Socie G y cols. *Lancet* 1996;348:573–577; 5. Hill A y cols. *Br J Haematol* 2007;137:181–192; 6. Lee JW y cols. *Hematologica* 2010;95(s2): Resúmenes 505 y 506; 7. Hill A y cols. *Br J Haematol* 2010;149:414–425; 8. Hillmen P y cols. *Am J Hematol* 2010;85:553–559.

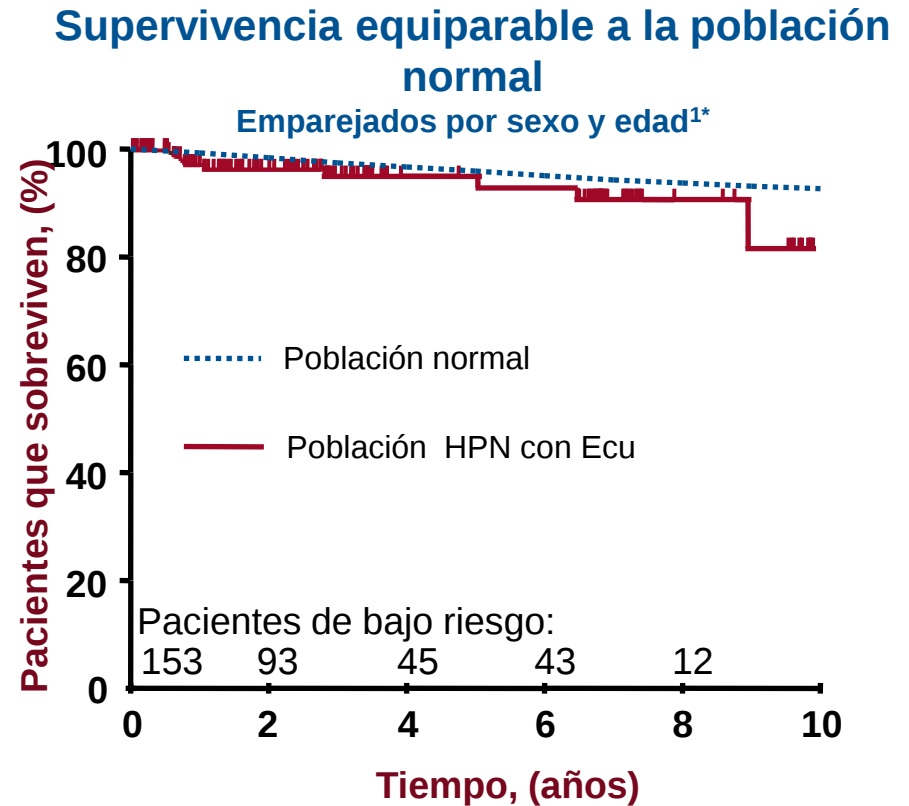
Consecuencias de la activación incontrolada del complemento en la HPN¹

- La HPN es una enfermedad crónica, sistémica y potencialmente mortal
 - **Mortalidad significativa** a pesar de tratamiento de soporte^{1,2}
 - La **trombosis** es la causa principal de muerte en la HPN ¹
 - 40 % al 67 % de las muertes
 - La **nefropatía crónica** está presente en el 64% de los pacientes^{3,4,5}
 - 8 % al 18 % de las muertes
 - La **hipertensión pulmonar** afecta casi a la mitad de los pacientes^{3,4}
 - Se produce una grave afectación de **la calidad de vida**^{1,3,4}

Referencias: 1. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013 Jun 20;121(25):4985-96. 2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of PNH. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 3. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293:1653-1662. 4. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at PNH. Eur J Intern Med. 2010;21:260-267. 5. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of PNH in the United States and Japan. Medicine. 2004;83:193-207.

Eculizumab mejora la supervivencia de los pacientes

- Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la fracción C5 del complemento
- El tratamiento reduce drásticamente la aparición de trombosis
- Mejora la función renal
- Mejora drástica de la CdV
- Mejora la supervivencia de los pacientes



Cociente de riesgos instantáneos [HR]= 2,24 ($p = 0,013$)

*La supervivencia después de 10 años es ligeramente inferior con respecto a los controles, con causas de muerte relacionadas con insuficiencia medular, y no hemólisis o trombosis.

El diagnóstico precoz es esencial para mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes¹⁻²

**Grupos de riesgo para el descarte de HPN mediante citometría de flujo,
tras evaluación clínica**

**Anemia hemolítica
con prueba de
Coombs negativa**

Hemoglobinuria

**Anemia
aplásica**

SMD-AR

**Citopenia
idiopática**

**Trombosis
idiopática
(venosa o arterial)**

SMD-AR = Síndrome mielodisplásico- Anemia refractaria

Referencias: 1. Borowitz MJ y cols. Clinical Cytometry Society. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78:211-230. 2. Parker C y cols. International PNH Interest Group. *Blood.* 2005;106:3699-3709.



MIRTHA

Papel de **M**edicina **I**nterna en el **R**econocimiento y **T**ratamiento de
la **H**emoglobinuria **P**aroxística **N**octurna

Objetivo del proyecto:

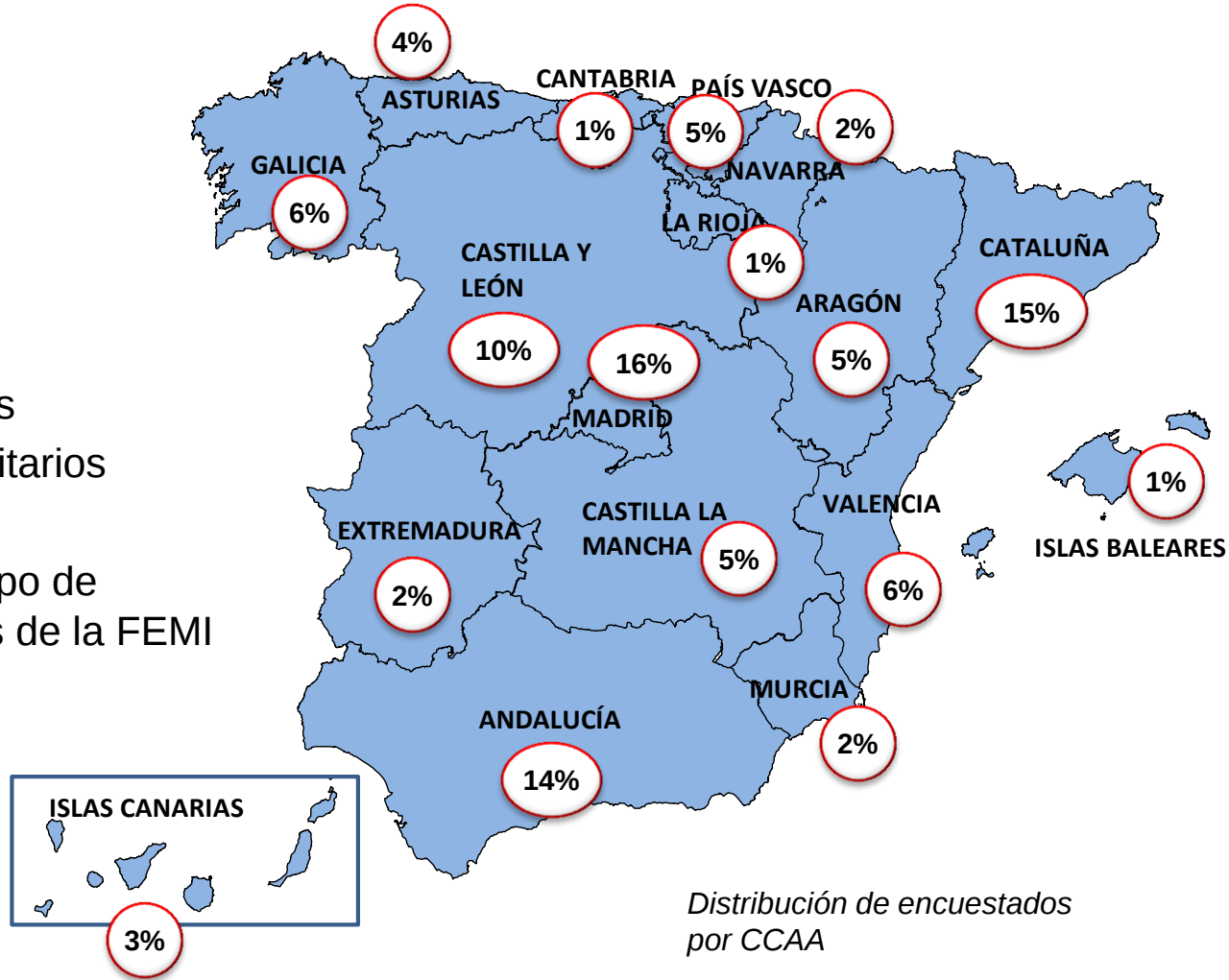
- Conocer mejor cuál es la situación actual de los especialistas en Medicina Interna, respecto al diagnóstico y tratamiento de la HPN y otras patologías raras

Muestra:

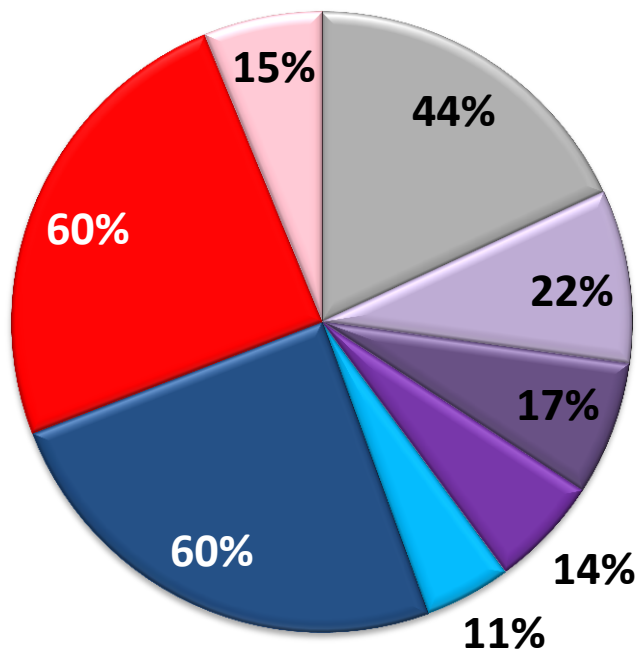
- Encuesta con la participación de 207 especialistas de medicina interna

207 participantes

- Hombres 62%
- Mujeres 38%
- Edad media: 44 años
- Años de experiencia: 14
- 92% en hospitales públicos
- 53% en hospitales universitarios
- 13% pertenecientes al grupo de enfermedades minoritarias de la FEMI

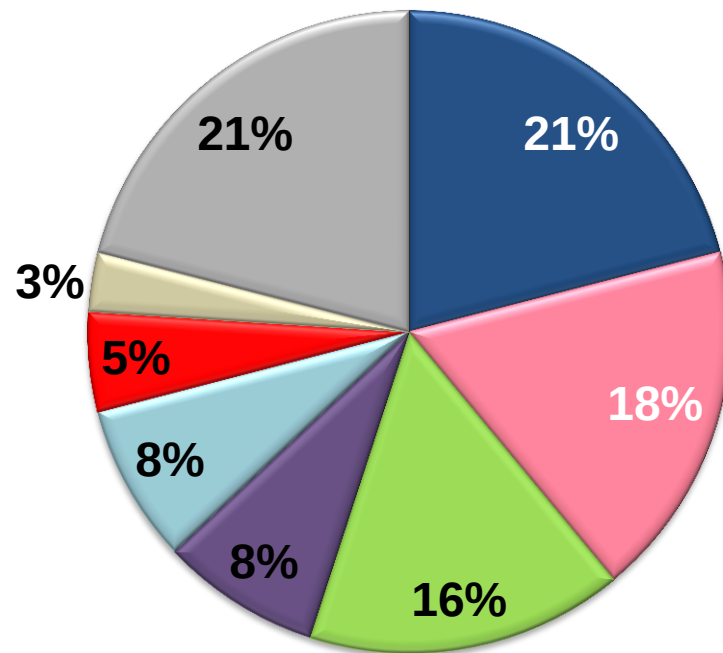


Perfil de médicos internistas encuestados



- Ninguna/ General
- Riesgo cardiovascular/ diabetes
- Infeciosas
- Autoinmunes
- Insuficiencia cardíaca
- EPOC
- Enfermedades raras
- Otras

Mayoría en enfermedades raras o EPOC



- Enfermedades Autoinmunes
- Riesgo Cardiovascular
- Enfermedades Infecciosas
- Servicio de Urgencias
- Hospitalización a domicilio
- Enfermedades Minoritarias
- Cuidados Paliativos
- Otros

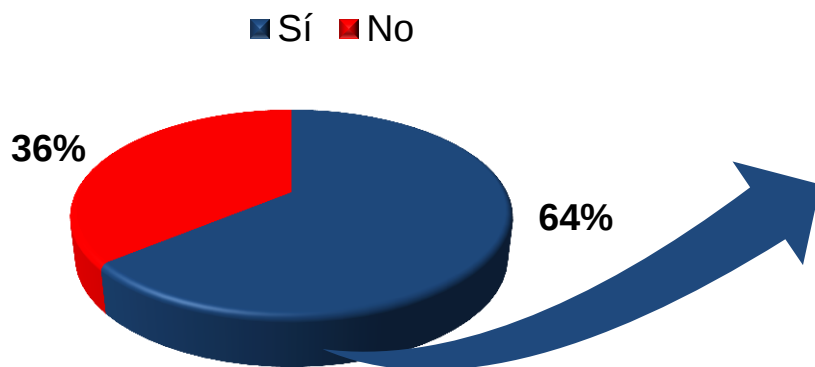
Mayoría en enfermedades autoinmunes o riesgo cardiovascular

2/3 de los internistas han atendido pacientes con enfermedades raras en los últimos 12 meses, con **una media de casi 12 pacientes**

Tienden a ser especializados en **enfermedades autoinmunes o en riesgo cardiovascular/ diabetes**

Mayor presencia de estos especialistas en centros universitarios

¿Atienden pacientes con enfermedades raras?



Media de pacientes con enfermedades raras: 11,8

= 2,9 pacientes con errores congénitos del metabolismo

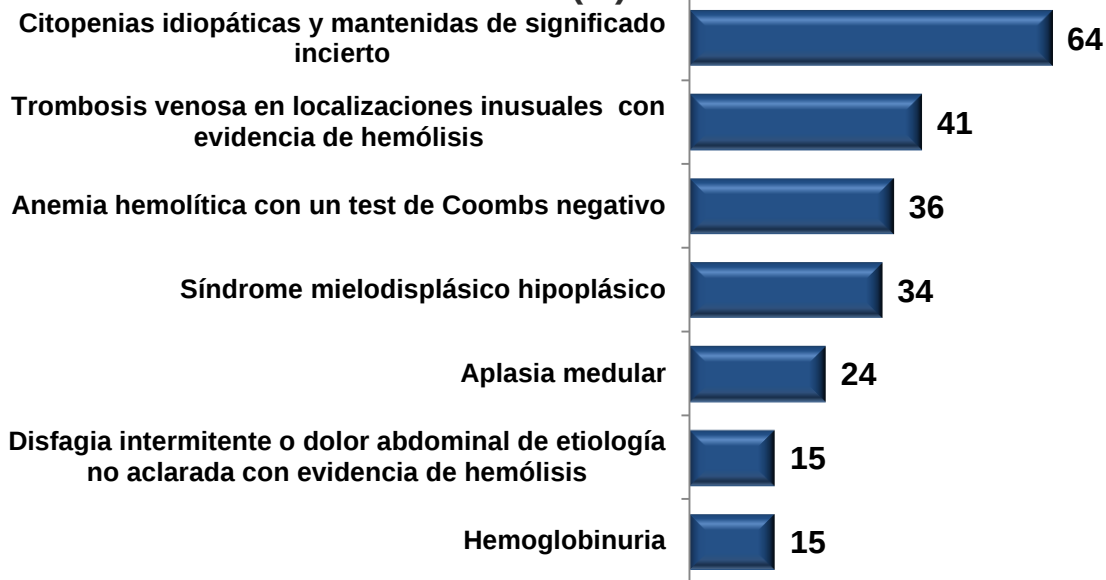
= 1,1 pacientes con facomatosis (síndromes neurocutáneos)

Base: Atiende pacientes con enfermedades raras (132)

- **La manifestación más atendida:** Citopenia idiopática y mantenida de significado incierto
- **La manifestación menos atendida:** Hemoglobinuria y disfagia intermitente

El promedio de pacientes con alguna de las manifestaciones clínicas es de 4 en los últimos 12 meses

Médicos con pacientes con estas manifestaciones clínicas (%)



Base: Total (207)

MEDIA DE PACIENTES

= 2,7

= 1,9

= 1,9

= 1,4

= 1,3

= 1,8

= 4,4

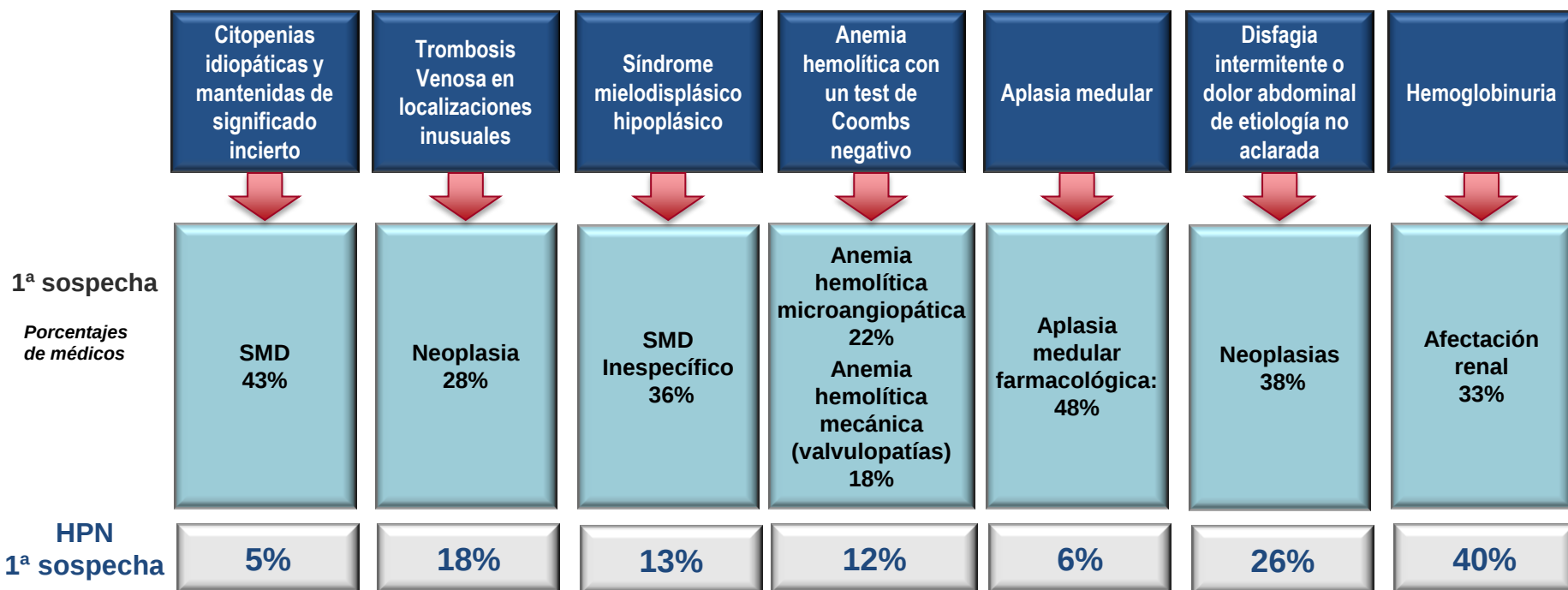
Total pacientes con alguna manifestación clínica
 (Últimos 12 meses)

= 4,3

Base: Total

80% de los internistas consultados no sospechan sobre un caso de HPN ante una manifestación clínica susceptible de HPN, excepto frente a una hemoglobinuria o de una disfagia intermitente/ dolor abdominal de etiología no aclarada donde el 30% piensan que podría ser una HPN.

Entre las **principales sospechas** destacan las **neoplasias** y los **SMD**.

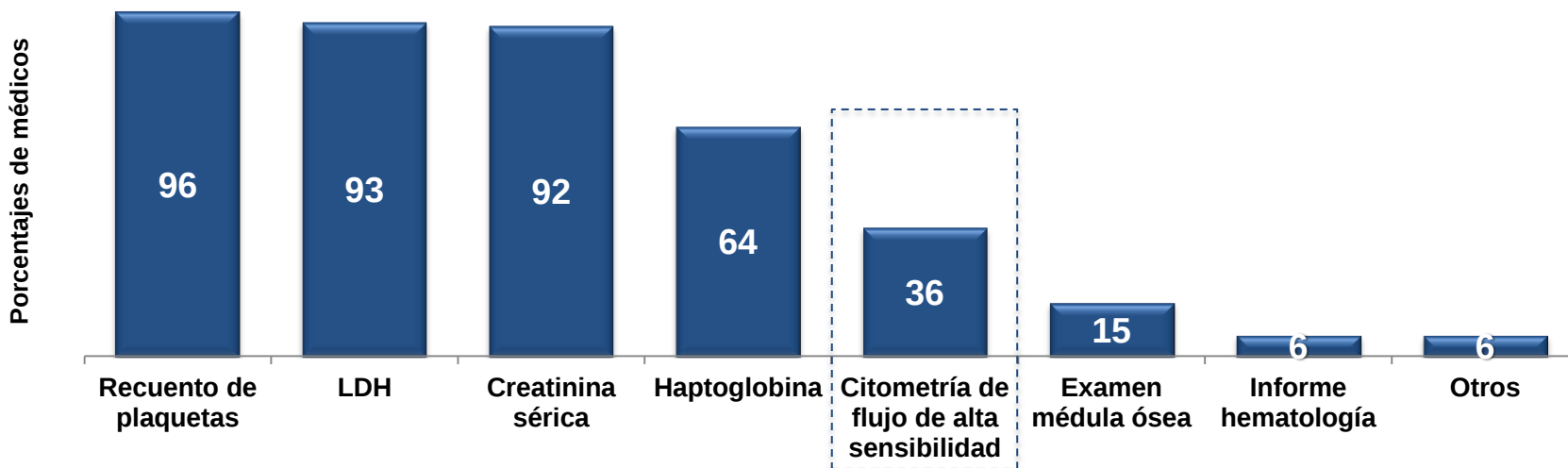


Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto

Solo un 5% de los internistas con pacientes con citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto piensan en la HPN en un primer momento

La principal sospecha es SMD

Pruebas solicitadas a pacientes con citopenias inexplicadas de significado incierto



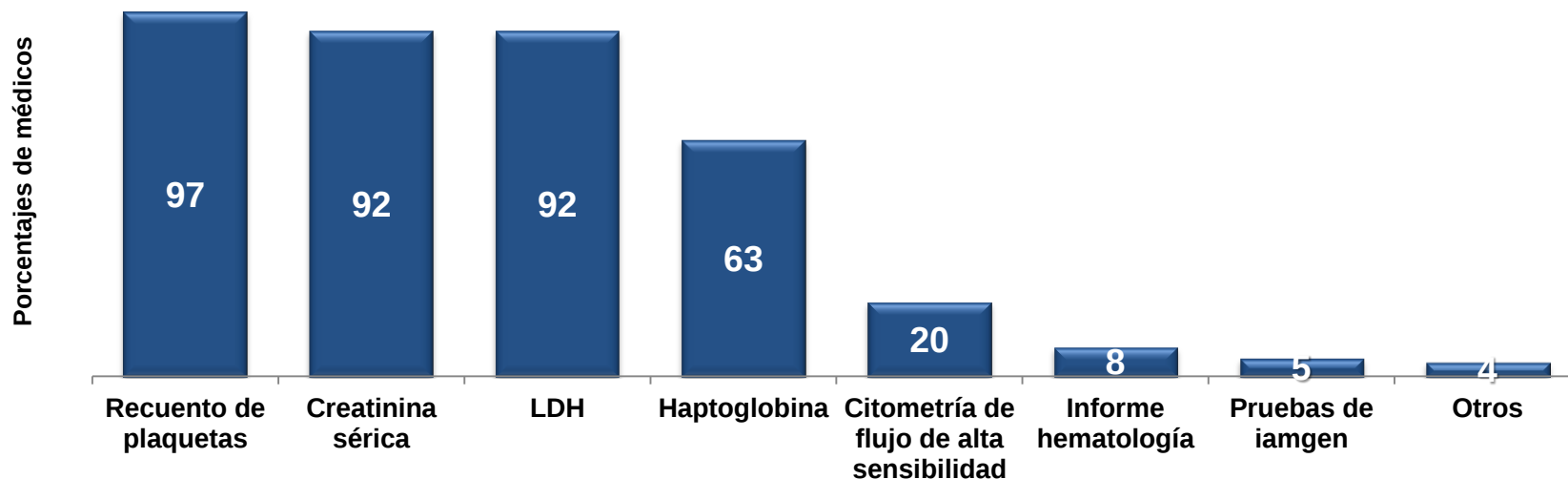
La mayoría confirmación de SMD

Base: Tiene pacientes con citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto (131)

Un 18% de los internistas con pacientes con trombosis venosa en localizaciones inusuales con evidencia de hemólisis **piensa en la HPN**

La principal sospecha es neoplasia y, en menor medida, **trombofilia y síndrome antifosfolípido**.

Pruebas solicitadas en pacientes con Trombosis venosas en localizaciones inusuales con evidencia de hemólisis



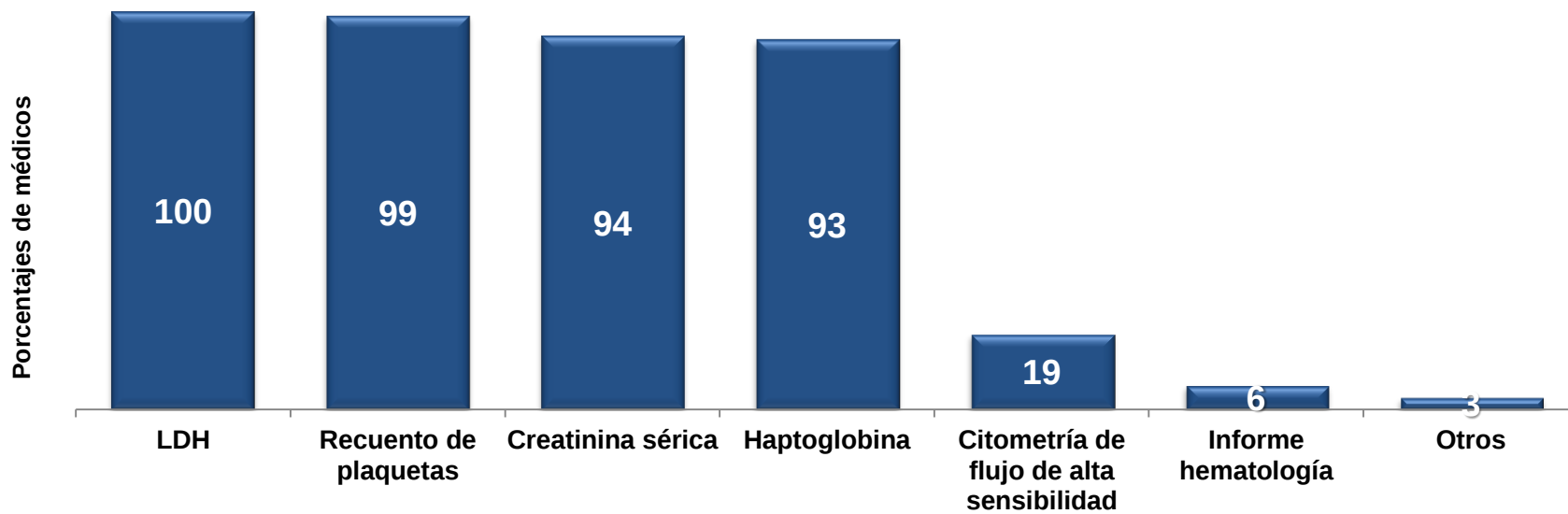
Base: Tiene pacientes con TV en localizaciones inusuales (83)

Anemia hemolítica con pruebas de Coombs negativa

1 de cada 10 internistas sospecha de HPN en pacientes con anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa

Las principales sospechas fueron las anemias hemolíticas microangiopáticas y las mecánicas (valvulopatías por ej.)

Pruebas solicitadas en un paciente con Anemia hemolítica con un test de Coombs negativo

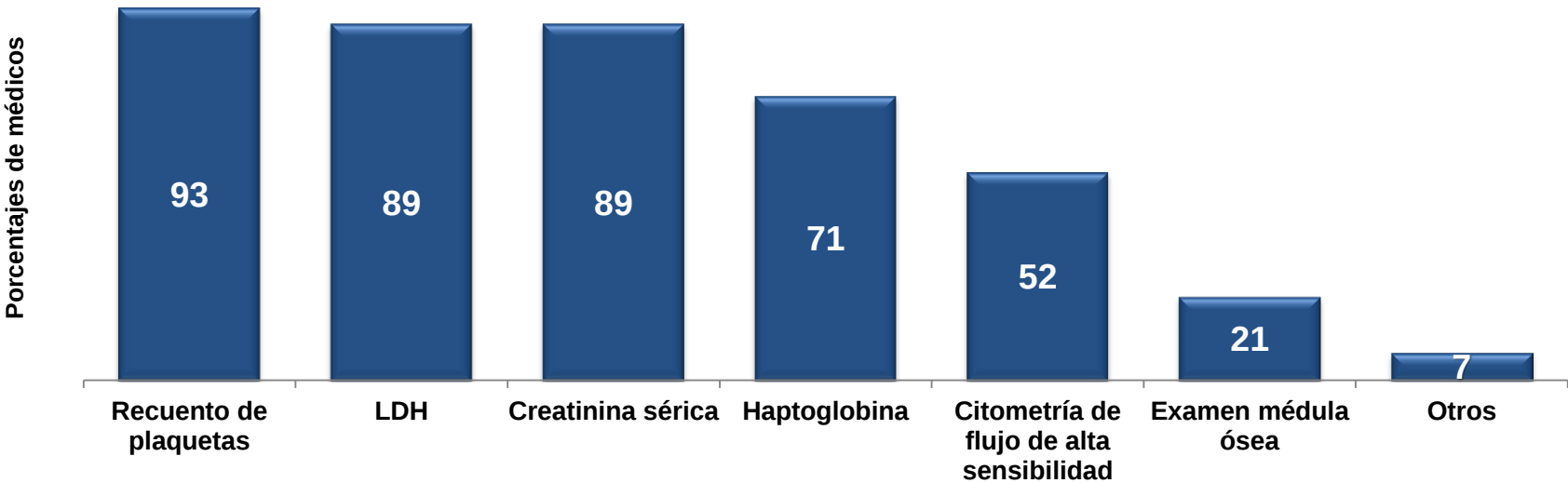


Base: Tiene pacientes con Anemia hemolítica con un test de Coombs negativo (68)

El 6% de los internistas piensa en la HPN en una primera sospecha, ante una aplasia medular

Las principales sospechas es aplasia medular farmacológica, así como infección (VIH, VHC) o neoplasia

Pruebas solicitadas en un paciente con Aplasia medular

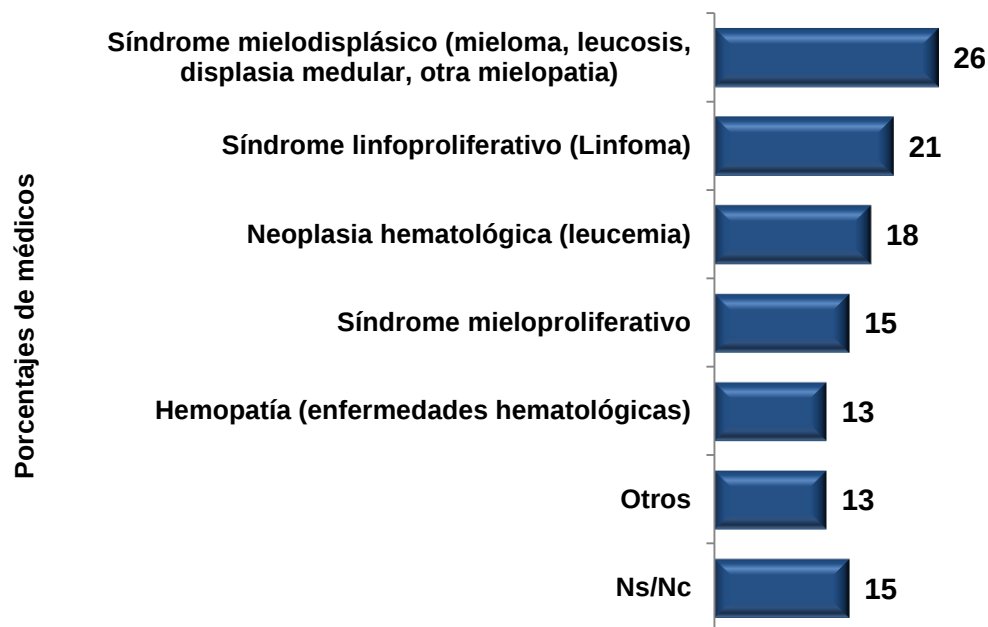


Base: Tiene pacientes con aplasia medular (48)

1/3 de los médicos que solicitan citometría de flujo buscan descartar la HPN

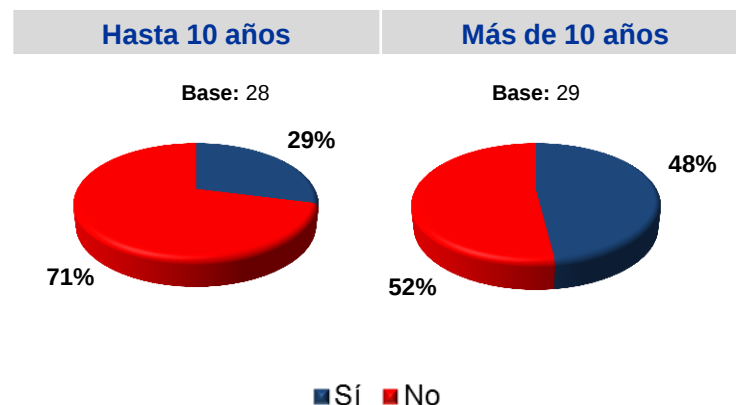
Entre los que no buscan la HPN, mencionan SMD, síndrome mieloproliferativos y linfoproliferativos, neoplasias hematológicas y hemopatías.

¿De qué patología quería confirmar la sospecha?



Base: la HPN no era patología que quería determinar (39)

Petición de prueba de citometría de flujo según los años de experiencia del médico



Base: Realizan Citometría de flujo (62)

Derivación e interconsulta en cada manifestación clínica

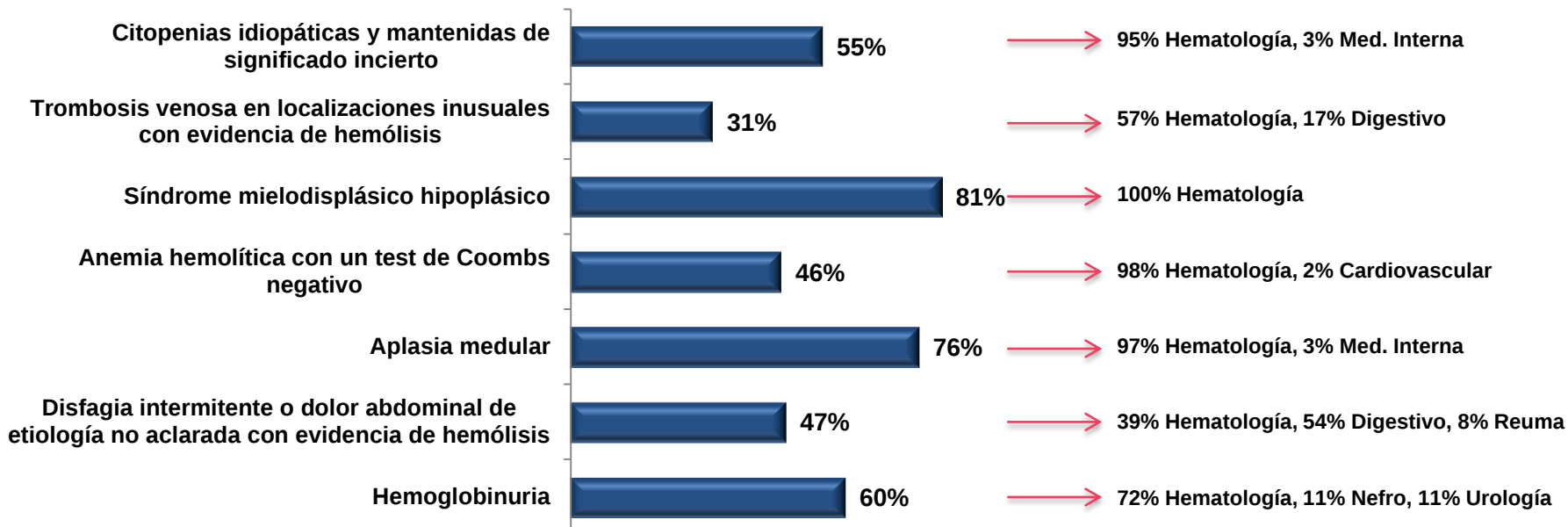
En general, **se derivan los pacientes** con estas manifestaciones clínicas, **principalmente a hematología**

Medicina interna sigue a los pacientes que presentan **trombosis venosas de localización inusual o anemias hemolíticas con prueba de Coombs negativa**

También **se realizan interconsultas** sobretodo en **citopenias idiopáticas de significado incierto, SMD, Anemia hemolítica prueba de Coombs negativa y Aplasia medular**. Generalmente a hematología

Médicos que derivan a los pacientes con manifestaciones clínicas (%)

Especialidad a quien deriva (%)



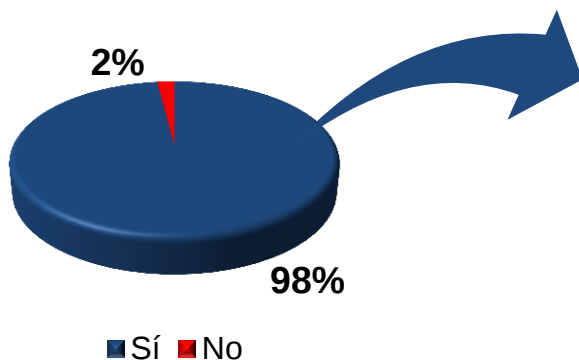
Casi todos los internistas consultados conocían la HPN

Solo el 6% han tenido pacientes con HPN (1 o 2 pacientes al año)

El 95% de los internistas que han atendido a pacientes con HPN, han derivado a hematología

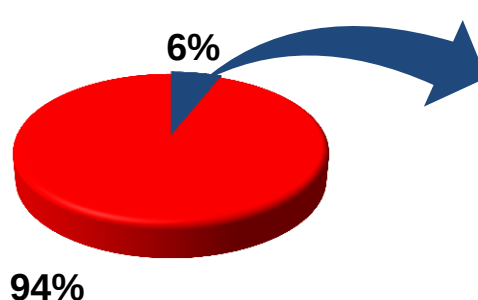
Médicos que conocen la HPN

Porcentajes de médicos



Base: Total (207)

Han tenido pacientes con HPN en los últimos 12 meses



Base: 202

Media de pacientes con HPN en los últimos 12 meses

Base: han atendido algún paciente con HPN (13)

= **1,5** pacientes con HPN

- **2/3 han atendido algún paciente con una enfermedad rara en los últimos 12 meses, promedio de pacientes de 11,8.**
- **Los MI atienden un promedio de 4 pacientes en los últimos 12 meses con alguna de las manifestaciones clínicas de HPN, siendo la CITOPENIA IDIOPÁTICA Y MANTENIDA DE SIGNIFICADO INCIERTO la más presente en su consulta.**
- **80% de los internistas no sospechan sobre un caso de HPN excepto cuando se trata de una hemoglobinuria o de una disfagia intermitente/ dolor abdominal de etiología no aclarada, que alrededor de un 30% de MI piensan que ser una HPN.**
 - **Las principales sospechas varían según la manifestación clínica, pero en general destacan las neoplasias y los síndromes mielodisplásicos.**
- **El 30% de los internistas solicitan prueba de citometría de flujo ante las manifestaciones clínicas de la HPN.**

- **1/3 de los MI que realizan citometrías de flujo buscan descartar la HPN**
- En general, **el internista deriva a los pacientes que presentan alguna manifestación clínica de la HPN**, reteniendo en mayor medida en su consulta a aquellos que presentan **trombosis venosas de localización inusual o anemias hemolíticas con test Coombs negativo.**
- **Principalmente deriva estos pacientes a hematología.**
- **Casi todos los internistas consultados conocían la HPN antes de realizar la encuesta si bien han tenido pacientes con la patología solo el 6% de los médicos.**
 - **Estos han, ha atendido a una media de 1 a 2 pacientes con HPN en los últimos 12 meses.**
 - **El 95% de los internistas que han atendido a pacientes con HPN, los han derivado al hematólogo.**



MIRTHA

Papel de **M**edicina **I**nterna en el **R**econocimiento y **T**ratamiento de
la **H**emoglobinuria **P**aroxística **N**octurna

El proyecto MIRTHA se ha podido desarrollar gracias a la colaboración de:

