

NORMA PARA LA CERTIFICACIÓN DE
LA ATENCIÓN A PACIENTES CON

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Norma QualiHPN

EDITORES

Sociedad Española de
Calidad Asistencial.

Fundación Española de
Calidad Asistencial Uria, 76,
3º Dcha., Oviedo, 33003,
Asturias.

ISBN

978-84-09-77592-7

OCTUBRE 2025

AVALADO POR

“Sociedad Española de
Hematología y
Hemoterapia”



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

“Sociedad Española de
Nefrología”



“Asociación Española de
Hemoglobinuria
Paroxística
Nocturna. FEDER”



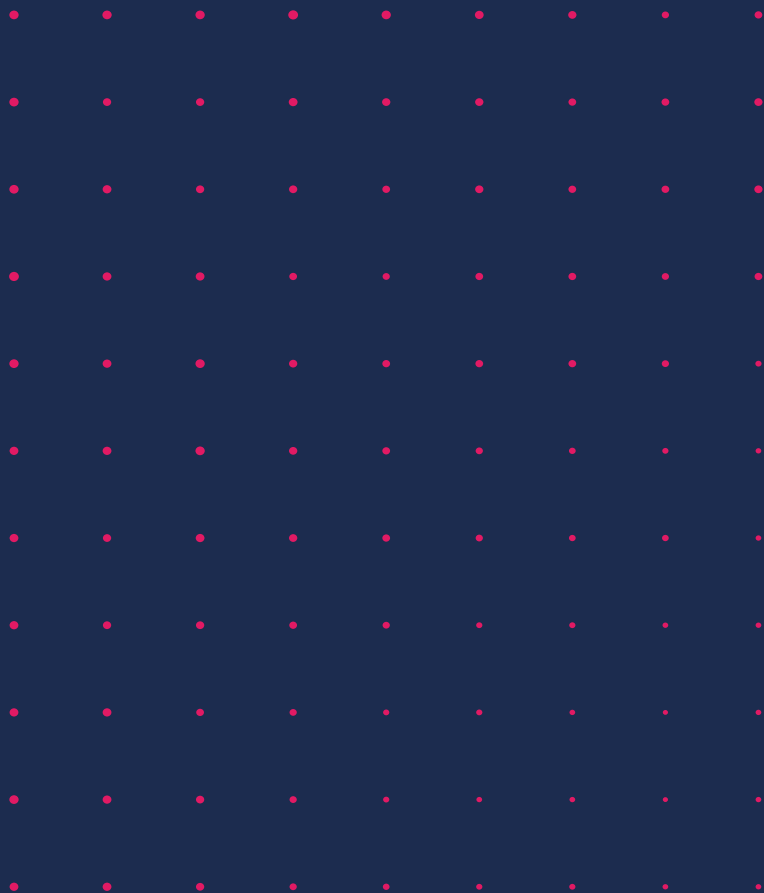
“Sociedad Española de
Medicina Interna”



ÍNDICE

01. AUTORES	06
02. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	09
03. MÉTODO DE VALORACIÓN	22
04. SOLICITUD DE LA CERTIFICACIÓN	23
05. CRITERIOS/INDICADORES	26
NIVEL CERTIFICADO	26
NIVEL AVANZADO	28
NIVEL EXCELENTE	30
06. CRITERIOS/INDICADORES	
NORMA QUALHPN	32
ESTRUCTURA	33
PROCESO	47
RESULTADO	60
07. BIBLIOGRAFÍA GENERAL	74
08. FUENTE/S DE EVIDENCIA	80
09. ANEXOS	119

AUTORES



AUTORES

DRA. MÓNICA BALLESTEROS

Hospital U. Gregorio Marañón. Madrid

DR. DAVID BENEITEZ

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

DR. SANTIAGO BONANAD

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

DRA. JULIANA BORDIGNON

Hospital U. de Bellvitge. Barcelona

DR. ENRIQUE COLADO

HUCA. Asturias.

DRA. ANNA GAYA

Hospital Clinic. Barcelona

DRA. ANA PILAR GONZÁLEZ

HUCA. Asturias

DR. ATAULFO GONZÁLEZ

Hospital Clínico. Madrid

DRA. INÉS HERNÁNDEZ

Hospital Universitario Germans Trías y Pujol. Barcelona

DRA. SÍLVIA MONSALVO

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

DR. RAMIRO NÚÑEZ

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

DRA. AMPARO SEMPERE

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, València

DR. CARLOS VALLEJO

C. A. Universitario de Salamanca

DRA. ANA VILLEGAS

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

EQUIPO COORDINADOR SECA

EMILIO IGNACIO GARCÍA

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)

JOSÉ JOAQUÍN MIRA SOLVES

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)

CRISTINA NAVARRO MACÍ

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)

MANEL SANTIÑA VILA

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)

ANTONIO TORRES OLIVERA

Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)

COLABORADORES

JORDI CRUZ VILLALBA

Fundador y representante

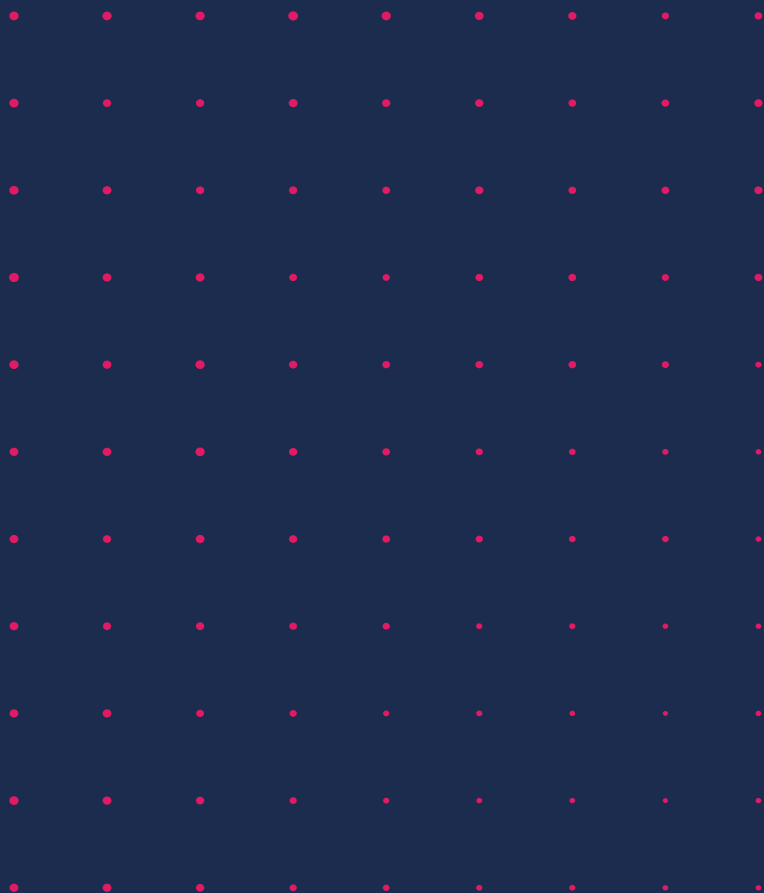
ADRIANA REYES

Presidenta

ASOCIACIÓN DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (HPNE)

Página web: <https://hpne.es/>

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN



Este proyecto profundiza en un conjunto de recomendaciones que deberían cumplir los servicios asistenciales que atienden a los pacientes con **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)** y cómo su cumplimiento podría mejorar la calidad de la atención a los pacientes que sufren esta patología.

La HPN es una enfermedad minoritaria, progresiva y potencialmente mortal que causa trombosis (la principal causa de muerte), daño multiorgánico y reducción de la calidad de vida, entre otros ^(1,2).

La causa subyacente de la enfermedad es una activación crónica e incontrolada a nivel terminal del sistema del complemento que afecta a las células hematopoyéticas, causando disfunción en las 3 líneas celulares sanguíneas: eritrocitos, leucocitos y plaquetas ⁽³⁾.

La HPN es una enfermedad clonal adquirida de la célula progenitora hematopoyética originada por la mutación o mutaciones del gen PIG-A (fosfatidil inositol glicano grupo A), localizado en el brazo corto del cromosoma X. Al tener lugar esta mutación en la célula progenitora hematopoyética, se verán afectadas también todas las células que descendán de ésta, es decir, eritrocitos, leucocitos y plaquetas ⁽¹⁾. Como consecuencia de dicha mutación somática se produce un déficit parcial o total de la síntesis de moléculas del grupo de anclaje glucosil fosfatidil inositol (GPI), necesarias para que numerosas proteínas de membrana se fijen a las superficies celulares. Entre ellas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento ^(4,5,6).

El déficit de estas dos proteínas se traduce en, por un lado, la desprotección del eritrocito ante la activación persistente de la vía alternativa del complemento, por lo que se produce

hemólisis intravascular crónica (evidenciada por niveles de lactato deshidrogenasa superiores o iguales de 1,5 veces el límite superior de la normalidad, también representado como $LDH \geq 1,5 \times LSN$), y, por otro lado, en la activación de neutrófilos, monocitos y plaquetas que condicionan un estado protrombótico multifactorial ^(2,6).

La incidencia se estima en 1-3 casos por millón de habitantes y año (prevalencia de 8-38 casos por millón de habitantes). La proporción entre ambos sexos es muy similar y puede aparecer en cualquier edad, dándose con mayor frecuencia en la tercera década de la vida ^(7,8).

Clínicamente, la HPN se caracteriza por una hemólisis intravascular crónica ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) con anemia, riesgo aumentado de trombosis y citopenias asociadas a un grado variable de insuficiencia medular. Reducir los niveles de LDH por debajo del límite superior de normalidad es un objetivo reconocido para el tratamiento de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Es una enfermedad multisistémica, con hemólisis crónica que se puede acentuar por crisis hemolíticas desencadenadas por condiciones amplificadoras de la activación del complemento (infecciones, intervenciones quirúrgicas, vacunas, procesos inflamatorios, etc.). Además, la depleción de óxido nítrico secundaria a la hemólisis crónica puede producir fatiga intensa, disfagia, dolor abdominal, disnea y disfunción eréctil ^(4,6).

Las complicaciones más frecuentes y graves son las trombosis, que constituyen la principal causa de muerte de la HPN en los pacientes sin tratamiento farmacológico (40-67%). Las trombosis son sobre todo venosas y pueden estar localizadas en lugares inusuales como las venas porta hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), esplénica, mesentérica, en el sistema nervioso central (SNC; seno sagital,

lateral o sigmoideo), las venas dérmicas o la vena central de la retina. Aproximadamente el 15% se producen en la circulación arterial, especialmente en las arterias cerebrales y coronarias ^(5,6,8).

La insuficiencia renal crónica y la hipertensión pulmonar son también complicaciones especialmente graves de la enfermedad. Coincidiendo con los episodios de crisis hemolíticas agudas se puede presentar una insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, que a veces requiere diálisis. Un 18.5% de los pacientes presentan insuficiencia renal crónica (un 45% en estadio 3 o superior) ^(9,10,11,12).

El diagnóstico de la HPN se lleva a cabo mediante citometría de flujo de alta sensibilidad 0.01%, que identifica las células deficitarias en GPI. El diagnóstico de HPN se determina mediante la presencia de clon, que se refiere al porcentaje de células sanguíneas afectadas por la mutación en relación con el total de células sanguíneas. Este tamaño puede variar entre individuos y puede cambiar con el tiempo ^(4, 6, 9, 13, 14). La determinación se debe realizar en sangre periférica y se analizan neutrófilos, monocitos y hematíes ⁽⁹⁾.

El diagnóstico correcto de la HPN es fundamental para un manejo efectivo del paciente. Por ello, se han establecido grupos de riesgo en los que la probabilidad de detectar un clon de HPN es mayor. Estos grupos incluyen: hemólisis intravascular (HIV) evidenciada por hemoglobinuria o hemoglobina plasmática elevada; hemólisis inexplicada acompañada de deficiencia de hierro, dolor abdominal, espasmos esofágicos o trombosis; granulocitopenia y/o trombocitopenia; y otras anemias hemolíticas adquiridas, negativas a Coombs, no esquistocíticas y no infecciosas. También se consideran trombosis en sitios atípicos (hígado, venas intraabdominales, senos cerebrales, venas cutáneas) asociados a hemólisis o citopenias

inexplicadas. Además, se evalúan signos de insuficiencia de médula ósea, como anemia aplásica o hipoplásica, citopenias refractarias o alteraciones en la línea unilineal, después de una evaluación exhaustiva ⁽¹⁴⁾.

La asociación con la aplasia medular (AM) es común y suele preceder al diagnóstico de HPN. Este perfil de pacientes con síndromes de insuficiencia medular (AM y síndrome mielodisplásico) generalmente presenta clones de pequeño tamaño. Por ello, se debe monitorizar de manera periódica y proactiva tanto el tamaño del clon como la sintomatología, ya que se ha observado que el tamaño del clon puede aumentar de manera impredecible o incluso desaparecer espontáneamente ^(2,3,4,6,9,15).

Es importante destacar que, si estos pacientes presentan hemólisis intravascular ($\text{LDH} \geq 1.5 \times \text{LSN}$) y/o trombosis, deben ser considerados para el inicio de un tratamiento específico con inhibidores del complemento ^(3,4,5,6,8).

Los inhibidores terminales del complemento (iC5, eculizumab y ravulizumab) bloquean la fracción C5 del complemento reduciendo la hemólisis, estabilizando la hemoglobina, reduciendo el riesgo de trombosis y mejorando la calidad de vida, así como la supervivencia general. El primer fármaco de esta familia, eculizumab, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de HPN en 2007 y el siguiente, ravulizumab, en 2018 por la FDA y en 2019 por la EMA ^(16,17,18).

Los inhibidores del componente terminal del complemento han revolucionado los resultados del tratamiento para los pacientes con HPN. Ravulizumab es un inhibidor de C5 de segunda generación,

diseñado a partir de eculizumab, que logra una inhibición inmediata, completa y sostenida de C5 a una dosis ajustada al peso y con un esquema de dosificación más espaciado (cada 8 semanas [Q8W] vs. cada 2 semanas con eculizumab [Q2W])^(18, 19). Dos ensayos clínicos pivotales y a largo plazo de fase 3 que evaluaron la eficacia y seguridad de ravulizumab en pacientes naïve para iC5 (estudio 301 (N=246); y en pacientes tratados previamente con eculizumab (estudio 302 [N=195])^(19, 20) con HPN, han demostrado la eficacia duradera y la tolerabilidad del tratamiento con ravulizumab durante un período de hasta 6 años (1468.0 años-paciente de exposición). Ravulizumab demostró un control mantenido de la HIV durante seis años, evidenciado por niveles estables de LDH que se mantienen cerca de los parámetros óptimos y por debajo de 1.5 veces el LSN, así como tasas bajas de hemólisis irruptivas (1.0 por cada 10 años-paciente en pacientes naïve para inhibidores de C5 y 1.0 por cada 30 años-paciente en aquellos con experiencia previa con inhibidores de C5 en los estudios 301 y 302, respectivamente. Todos los eventos de hemólisis intravascular irruptiva (del inglés *Breakthrough intravascular hemolysis; BT-IVH*) se resolvieron sin modificar el tratamiento con ravulizumab, y ninguno de los eventos reportados llevó a la discontinuación del ravulizumab ni estuvo asociado con eventos tromboembólicos (TEs).

Además, los datos mostraron una baja incidencia de eventos adversos vasculares mayores relacionados con el tratamiento (MAVEs, por sus siglas en inglés) (tasa de MAVEs: 0.7–1.4 por 100 años-paciente) y, en comparación con los pacientes no tratados del Registro Internacional de HPN, redujo el riesgo de mortalidad en cinco veces. Al ajustar por la edad en el momento del diagnóstico de HPN, el género y el historial de transfusiones, la probabilidad de supervivencia aumenta a 97.7% (IC del 95%: 95.94 a 99.43) a los 4 años. Estos resultados respaldan el uso a largo plazo de ravulizumab como el tratamiento de primera línea

de elección para los pacientes con HPN ⁽²⁰⁾.

La gran mayoría de los pacientes con HPN se benefician de ravulizumab administrado cada ocho semanas. Sin embargo, se ha observado que entre un 20-25% de los pacientes en tratamiento con inhibidores de C5 pueden desarrollar hemólisis extravascular a pesar de tener controlada la actividad terminal del complemento. Esto puede traducirse en una disminución de la hemoglobina y un aumento en el recuento absoluto de reticulocitos. La hemólisis extravascular es una consecuencia de la efectividad de la inhibición terminal del complemento de los inhibidores de C5. Los eritrocitos supervivientes de HPN se opsonizan por C3 debido a la formación continua de la convertasa de C3 en la vía alternativa, lo que posteriormente conduce a una fagocitosis prematura en el bazo o el hígado ⁽²¹⁾.

En pacientes con HPN que reciben tratamiento con inhibidores de C5, se observa unión de C3 en los eritrocitos; sin embargo, la gravedad de la hemólisis extravascular no parece correlacionarse con el nivel real de depósito de C3. Actualmente, no existe una definición estandarizada de hemólisis extravascular, debido a los tamaños limitados de las muestras, las definiciones inconsistentes entre estudios y el uso de diferentes métodos para detectar el depósito de C3. La hemólisis extravascular no implica un mayor riesgo trombótico ni afecta directamente la supervivencia, pero puede requerir transfusiones de concentrado de hematíes, lo que impacta en la calidad de vida de los pacientes ⁽²¹⁾.

Para dar respuesta a esta necesidad no cubierta, se han desarrollado los inhibidores del complemento a nivel proximal. Las nuevas dianas terapéuticas incluyen C3 (pegcetacoplan), factor B (iptacopan) y factor D (danicopan). Estas dianas proximales no inhiben la vía clásica

del complemento; además, todas presentan vidas medias muy cortas (de horas a días).

Los estudios muestran resultados de hemoglobina superiores a 2 g/dL en comparación con los obtenidos con ravulizumab o eculizumab. Sin embargo, un fuerte estímulo de la vía clásica (infecciones, traumatismos, cirugías, vacunas, etc.) puede llevar a un potencial riesgo de hemólisis irruptiva (HIV) en pacientes tratados con inhibidores proximales. Incluso los pacientes con inhibidores de C5 pueden experimentar hemólisis irruptiva en condiciones que amplifican el complemento; sin embargo, los eventos de hemólisis irruptiva en inhibidores de C5 son menos frecuentes y severos porque solo se forma un complejo de ataque de membrana por cada molécula de C5 que escapa a ravulizumab ⁽²⁰⁾. En contraste, la inhibición incompleta de C3 con inhibidores proximales catalizan la escisión de múltiples moléculas de C5, amplificando así la lisis. Además, el tamaño del clon de eritrocitos de HPN aumenta con el inhibidor proximal del complemento, aproximándose al tamaño del clon de leucocitos, debido al aumento de la supervivencia de los eritrocitos deficientes en GPI. Por lo tanto, un clon más grande es vulnerable a eventos de lisis.

Danicopan es un tratamiento adicional a ravulizumab y eculizumab, para los pacientes que presentan anemia hemolítica residual debido a hemólisis extravascular. Al ser un tratamiento que se añade a los inhibidores de C5, mejora la calidad de vida de esta subpoblación de pacientes en términos de aumento en niveles de hemoglobina (>2 g/dL), mejora de la fatiga y reducción de transfusiones, sin comprometer el control de la hemólisis intravascular gracias a los beneficios de los inhibidores de C5 ^(21,22,23).

Danicopan es el único tratamiento que permite abordar la hemólisis

extravascular manteniendo el estándar de tratamiento, ravulizumab, como indican las Guías Clínicas Españolas e internacionales.

Una vez descrita la patología, su diagnóstico y las opciones de tratamiento, y centrándonos en el objetivo del proyecto, es importante destacar que la certificación de centros sanitarios, servicios o unidades es una de las estrategias más efectivas para garantizar la calidad en la atención a los pacientes.

Los sistemas de certificación, que son bien conocidos en el sector sanitario, comenzaron en 1919 en EE.UU. con la Joint Commission International (JCI). Todo proceso de certificación requiere seguir una serie de normas o guías específicas que aseguran el cumplimiento de los estándares de calidad. En este contexto, nos enfocaremos en establecer un conjunto de estándares que servirán como base para la certificación de diferentes niveles de calidad en la atención a los pacientes con HPN.

Este trabajo, que hemos denominado **Norma para optimizar la Calidad Asistencial en el manejo del Paciente con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)**, contiene el conjunto de indicadores/estándares de calidad que deberían ser aplicados si hablamos en términos de una correcta atención al paciente con HPN (**Norma QualiHPN**). Esta norma no solo será aplicable al Sistema Sanitario Español, hemos intentado que la misma se pueda extrapolar a **otros sistemas sanitarios de países emergentes** donde se están iniciando la infraestructura diagnóstica y el lanzamiento de tratamientos específicos para la HPN.

Esta norma permitiría certificar a los servicios que atienden a pacientes con HPN. Certificarse significa que se cuenta con los medios, los procedimientos y los resultados adecuados para realizar

una prestación de servicio determinada. Mediante la certificación se confirma, en este caso para servicios clínicos que atienden esta patología, que son merecedores de un reconocimiento concedido por una tercera parte que comprueba que cumple con los requisitos especificados en la Norma de Certificación. Se trata de un reconocimiento público de que los servicios que se prestan reúnen la calidad adecuada. Puede ser complementario a otras acreditaciones que incluyen a la HPN junto a otros grupos de enfermedades, como la europea ERN-EuroBloodNet en su subnetwork de Fallos Medulares Congénitos, a nivel nacional la CSUR en Eritropatología Hereditaria o a nivel de Cataluña por el CatSalut, la XUEC Enfermedades Hematológicas Minoritarias no Oncológicas.

Para lograr esta certificación la Unidad o Servicio, debe asegurarse que cumple con una serie de requisitos, (contemplados en la **Norma QualiHPN**), que dispone de evidencias suficientes que puedan ser evaluadas para demostrarlo y que, previsiblemente, dicha certificación la podrá mantener durante un periodo dilatado de tiempo.

Los procesos de certificación suponen una serie de requisitos:

- Independencia del acreditador/certificador respecto de la unidad que va a ser certificada.
- Debe existir una norma de certificación conocida por las unidades o servicios que soliciten la certificación y así estar en condiciones de poder optar a dicha certificación.
- Deben estar claramente definidos los criterios mínimos que permiten otorgar la certificación.

Por lo general, es el organismo certificador, en nuestro caso la **Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA)**, quien establece la Norma y sus criterios, el procedimiento, designa los auditores, solicita

la información que precisa y finalmente, emite el informe final acerca de la certificación que debe concluir con un dictamen favorable o señalando que no procede la certificación.

La Norma QualiHPN es el fruto del consenso entre todas las partes interesadas e involucradas en la actividad objeto de este desarrollo. La norma es una excelente herramienta para mejorar la calidad en la gestión y en la propia prestación de servicios.

Este proyecto ha estado sujeto a una estricta base metodológica, basada en la mejor evidencia disponible, con el consenso de un amplio grupo de expertos de todas las especialidades que participan en la atención al paciente con HPN y ha sido avalado por Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Medicina Interna, y la Asociación de pacientes HPN.

Esta norma se aplicará de la forma habitual en la que se lleva a cabo un procedimiento de certificación, es decir, se realizará utilizando un modelo mixto. En primer lugar, una autoevaluación por el centro sanitario/servicio que desea dicho reconocimiento y posteriormente, la comprobación externa de que efectivamente es merecedora de esa certificación, mediante evaluación externa de las evidencias. Las evidencias que se contemplan en la norma son orientativas, por lo tanto, es posible y válido que los diferentes criterios pudieran ser demostrados con otros registros que pudieran estar disponibles en los centros sanitarios.

Para llevar a cabo la autoevaluación, la entidad solicitante, revisará, uno a uno, los criterios contemplados en la Norma QualiHPN, recogerá las evidencias oportunas apoyadas en el dominio web www.qualiHPN.es y decidirá si finalmente concurre a la certificación.

Cada uno de los estándares requerirá una o varias evidencias que quedarán identificadas en la propia norma. En la mayoría de los casos, las evidencias vendrán dadas por documentos acreditativos o en su defecto la propia Historia Clínica que pueda contener la información oportuna.

La evaluación externa se realizará por personal cualificado (panel de auditores), con experiencia en gestión de calidad o sanitaria. La tarea consistirá en comprobar, uno a uno, si se satisfacen los criterios de la Norma.

Este panel estará integrado por 1-2 profesionales que deben suscribir el código ético de la entidad acreditadora/certificadora, y además haber recibido formación oportuna para conocer cómo aplicar la Norma y entender el significado e implicaciones de cada uno de los criterios.

En caso de informe favorable, se ha establecido que **la vigencia de una certificación de la Norma QualiHPN sea de cuatro años**. La unidad certificada tendrá la obligación de comunicar cualquier cambio sustancial que pudiera modificar las condiciones en las que se produjo la certificación, por ejemplo, cambios significativos en su estructura, modificación de procedimientos, sistema de evaluación, infraestructuras, etc., solicitando -si fuera el caso- una nueva auditoría de seguimiento para confirmar que se sigue siendo merecedor de la certificación concedida.

Los criterios/indicadores que componen la Norma QualiHPN se definen como aquella condición que debe cumplir una determinada actividad, actuación o proceso para ser considerada de calidad, en este caso para la atención al paciente con HPN.

La norma está compuesta de 34 criterios/indicadores que se clasifican en 11 de estructura, es decir, que hacen referencia a aspectos necesarios desde el punto de vista organizativo o de recursos. Además, la norma consta de 13 criterios de procesos (que hacen referencia a procedimientos o protocolos que deben estar integrados) y, por último, contempla 10 criterios/indicadores de resultados que intentan monitorizar la adecuación de los principales resultados que los pacientes deberían tener cuando son atendidos.

Cada uno de estos criterios/indicadores tiene descrito un nivel de referencia que debe ser alcanzado para considerar que el parámetro se cumple en una proporción adecuada. Además, todos han sido diseñados con una estructura uniforme de criterio, aclaraciones, fuente de información, evidencia que los sustenta, nivel de cumplimiento y tipo de certificación para el que ha sido diseñado.

Estos 36 criterios/indicadores están identificados para poder obtener tres tipos diferentes de certificación: nivel certificado sería aquella que se obtiene si se superan los 13 estándares que en la norma están clasificados para ese nivel, avanzada si además se superan los 10 estándares avanzados y finalmente un nivel de excelencia para unidades que superen además los 11 clasificados como excelente y por tanto la totalidad de los criterios/indicadores. La norma queda resumida en las tablas 1, 2 y 3. Los centros certificados, en sus diferentes niveles, serán publicados en la página Web de la Sociedad Española de Calidad Asistencial y otras webs de Sociedad Científicas relacionadas con la patología.

MÉTODO DE VALORACIÓN

Como se ha comentado, el sistema de valoración se basará en un procedimiento mixto de autoevaluación y evaluación externa. En ambos casos, estarán apoyadas por una plataforma online que guiará los pasos a seguir y permitirá registrar la valoración de cada estándar.

La autoevaluación será efectuada por los profesionales del propio centro u servicio que solicita la certificación.

Los diferentes criterios que componen la norma de certificación podrán ser evaluados, según el caso, mediante auditoría de una selección aleatoria de historias clínicas y/o comprobando la existencia o no de documentación oficial o protocolos que permita determinar el cumplimiento del criterio.

Para aquellos criterios que no sean dicotómicos (es decir, existe o no la evidencia correspondiente), se aplicará un muestreo por lotes para determinar si se cumple de forma adecuada y suficiente con los estándares de calidad establecidos. De este modo se han delimitado umbrales de aceptación o rechazo en base a un nivel de cumplimiento mínimo establecido. La principal ventaja de este método es que se evalúa un pequeño número del lote total con el fin de aceptar o rechazar en función del resultado.

Para este caso se utilizarán:

- Umbral: 80%
- Estándar: 90%
- Significación (α): 0,05, Intervalo de confianza al 95%
- Error β : 0,2, Potencia del 80%

Al tratarse de una enfermedad rara, el tamaño muestral de historias clínicas que cada centro hospitalario tendrá que revisar en total, se adecuará a la casuística de los diferentes servicios del Sistema de Salud que puedan ser auditados y se ajustará proporcionalmente el número de no conformidades para aceptar o rechazar el estándar. En el muestreo, estarán incluidos tanto pacientes pediátricos como adultos.

Todos los criterios de la norma que requieran ser auditados a través de las historias clínicas se revisarán en el mismo grupo historias clínicas seleccionadas y se aplicará el mismo método y valoración.

En el caso que durante la autoevaluación se detecten criterios que no se cumplen, el servicio podrá incorporar las medidas de mejora que consideren y transcurrido entre 3-6 meses podrá comprobar si el criterio se cumple. En estos casos, el auditor revisará los datos en las historias clínicas que correspondan con este último periodo.

Para lograr la certificación se deberá comprobar que se satisfacen, al menos, la totalidad de los estándares en el nivel de “Certificado”.

SOLICITUD DE LA CERTIFICACIÓN

Los centros interesados en la certificación que crean que satisfacen los estándares definidos pueden registrarse en <http://www.qualiHPN.es> realizar la autoevaluación y solicitar la auditoría correspondiente.

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS/INDICADORES NORMA QUALIHPN

Los niveles de certificación se irán obteniendo, si se superan la totalidad de estándares del nivel anterior.

Criterios/Indicadores	CERTIFICADO	AVANZADO	EXCELENTE	TOTAL
Nivel de acreditación				
ESTRUCTURA	6	3	2	11
PROCESO	4	4	5	13
RESULTADO	3	3	4	10
TOTAL	13	10	11	34

TABLA 2.

CLASIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS/ INDICADORES NORMA QUALHPN CON CODIFICACIÓN

Los niveles de certificación se irán obteniendo, si se superan la totalidad de estándares del nivel anterior.

Criterios/Indicadores



Nivel de acreditación



	CERTIFICADO	AVANZADO	EXCELENTE	TOTAL
ESTRUCTURA	E01 E02 E03 E04 E06 E08	E03 E05 E07	E02 E09	11
PROCESO	P01 P02 P03 P04	P02 P03 P04 P07	P02 P03 P04 P05 P06	13
RESULTADO	R03 R04 R06	R01 R04 R05	R02 R04 R06 R07	10
TOTAL	13	10	11	34

* Existen algunos estándares que se repiten motivado por diferentes niveles de exigencia.

TABLA 3.

CLASIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS/ INDICADORES NORMA QUALHPN SEGÚN NIVEL DE CERTIFICACIÓN.

Criterios/Indicadores del nivel Certificado:

- | | |
|-----|---|
| E01 | Se debe disponer de un equipo sanitario cualificado con conocimiento especializado sobre la HPN que permita su correcta identificación y abordaje. |
| E02 | El equipo que atiende a pacientes con HPN debe estructurarse en base a un equipo multidisciplinar. Para el nivel de acreditación certificado se requiere al menos el equipo básico. |
| E03 | El hospital debe contar con espacio y herramientas adecuados para la atención de los pacientes con HPN. Los recursos para este nivel certificado quedan descritos en la ficha que desarrolla este criterio. |
| E04 | Se debe disponer de un protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para los pacientes con HPN acorde con las guías clínicas de referencia. |

- E06 Se dispone de un plan de formación continua sobre HPN para los especialistas responsables en atención a los pacientes con HPN.
- E08 Se debe disponer para los pacientes de HPN de una historia clínica en las que se reflejen los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y seguimiento evolutivo de los pacientes, con la que se realice la prescripción médica, validación farmacéutica y la administración /dispensación de medicamentos.
- P01 Se realizan las pruebas complementarias protocolizadas siguiendo las guías clínicas vigentes para el diagnóstico HPN.
- P02 Se realizan procedimientos protocolizados siguiendo las guías clínicas nacionales e internacionales vigentes para el seguimiento y valoración del plan terapéutico para la HPN. Para el nivel certificado debe cumplirse al menos en el 70 % de los casos.
- P03 Se realiza una valoración temprana del paciente con sospecha de HPN, desde que se remite a la unidad. Para el nivel certificado el Indicador 1 debe ser $\geq 80\%$.
- P04 Se ofrece apoyo emocional y seguimiento adecuado al paciente con HPN y familias que lo requieran. Para el nivel Certificado debe quedar registrado en la Historia Clínica el ofrecimiento al paciente para recibir apoyo emocional.

- | | |
|-----|--|
| R03 | Se debe monitorizar la adherencia al tratamiento farmacológico hospitalario en el paciente con HPN. |
| R04 | Se debe promover la cultura de seguridad de los pacientes con HPN. Para el nivel de acreditación Certificado se deben cumplir los indicadores 1, 2, y 3 incluidos en la ficha. |
| R06 | Se debe realizar educación sanitaria a los pacientes con HPN que incluya también a sus familiares y cuidadores, así como ponerlos en contacto con las asociaciones de pacientes con HPN. Para el nivel certificado cumplimiento Indicador 1. |

Criterios/Indicadores del nivel Avanzado:

- | | |
|-----|--|
| E03 | El hospital debe contar con espacio y herramientas adecuados para la atención de los pacientes con HPN. Los recursos para este nivel avanzado quedan descritos en la ficha que desarrolla este criterio. |
| E05 | Se debe contar con profesionales con las competencias adecuadas para que gestione y garantice la continuidad asistencial de los pacientes con HPN. |
| E07 | Se debe contar con un soporte administrativo eficiente para coordinar las citas, pruebas y consultas. |

P02	Se realizan procedimientos protocolizados siguiendo las guías clínicas vigentes el seguimiento y valoración del plan terapéutico para la HPN. Para el nivel avanzado debe cumplirse al menos en el 80 % de los casos.
P03	Se realiza una valoración temprana del paciente con sospecha de HPN, desde que se remite a la unidad. Para el nivel avanzado el Indicador 2 debe ser $\geq 80\%$.
P04	Se ofrece apoyo emocional y seguimiento adecuado al paciente con HPN y familias que lo requieran. Para el nivel Avanzado de acreditación se proporciona el apoyo necesario mediante convenio o derivación constatable.
P07	Se dispone de un protocolo asistencial para facilitar una transición coordinada y adecuada de la atención del paciente de etapa infantil a etapa adulta para pacientes con HPN.
R01	La unidad perseguirá entre sus objetivos la aplicación de un cuestionario validado para evaluar la calidad de vida en las actividades de la vida diaria (ADV) de los pacientes con HPN.
R04	Se debe promover la cultura de seguridad de los pacientes con HPN. Para el nivel de acreditación Avanzado se deben cumplirse los indicadores 1,2,3 y 4 incluidos en la ficha.
R05	Disponibilidad de los tratamientos específicos actuales con adecuada coordinación con los servicios de Farmacia.

Criterios/Indicadores del nivel Excelente:

- | | |
|-----|--|
| E02 | La unidad que atiende a pacientes con HPN debe estructurarse en base a un equipo multidisciplinar. Para el nivel de acreditación excelente se debe contar con equipo multidisciplinar básico y extendido. |
| E09 | El servicio de farmacia cuenta con un farmacéutico especialista en la UMD (Unidad Multidisciplinar), que actúa como referente para los pacientes con HPN. Además este profesional debe tener formación y conocimientos farmacéuticos necesarios para el cuidado adecuado de los pacientes con HPN. |
| P02 | Se realizan procedimientos protocolizados siguiendo las guías clínicas vigentes para el seguimiento y valoración del plan terapéutico para la HPN. Para el nivel excelente debe cumplirse al menos en el 90 % de los casos. |
| P03 | Se realiza una valoración temprana del paciente con sospecha de HPN, desde que se remite a la unidad. Para el nivel excelente el Indicador 3 debe ser $\geq 80\%$. |
| P04 | Se ofrece apoyo emocional y seguimiento adecuado al paciente con HPN y familias que lo requieran. El propio centro proporciona el apoyo necesario. |
| P05 | Se realiza una adecuada codificación de la HPN en la historia clínica del paciente que permita el registro de casos. |

P06	Se dispone de mecanismos de alarma para la detección y derivación tempranas de la HPN.
R02	Se recogen medidas sobre la experiencia (PREM) y de satisfacción del paciente con HPN.
R04	Se debe promover la cultura de seguridad de los pacientes con HPN. Para el nivel de acreditación Excelente se deben cumplir los indicadores 1,2,3,4,5 y 6 incluidos en la ficha.
R06	Se debe realizar educación sanitaria a los pacientes con HPN que incluya también a sus familiares y cuidadores, así como ponerlos en contacto con la asociación de pacientes. Para el nivel excelente cumplimiento de los indicadores 1 y 2.
R07	La Unidad/Servicio que atiende a pacientes con HPN deberá ser activa en I+D+I.

CRITERIOS / INDICADORES NORMA QUALIHPN

•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•

ESTRUCTURA
PROCESO
RESULTADO

E01

CRITERIO: Se debe disponer de un equipo sanitario cualificado con conocimiento suficiente sobre la HPN que permita su correcta identificación y abordaje.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La idiosincrasia de la patología hace necesario que se cuente con médicos referentes en HPN que tengan el conocimiento especializado necesario para identificar la enfermedad y poder poner en marcha el tratamiento adecuado y las medidas preventivas necesarias. También es necesario que los médicos referentes en HPN estén familiarizados con el manejo de la enfermedad para abordar la comorbilidad de manera que se garantice una adecuada prevención de complicaciones y un seguimiento que haga posible el mejor pronóstico posible.

Además, el equipo sanitario debe contar con un coordinador asistencial, encargado de coordinar el manejo y tratamiento del paciente con HPN, y asegurar una colaboración y coordinación eficaz entre el equipo sanitario y otras unidades participantes en la atención a los pacientes con HPN.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Relación de puestos de Trabajo (RPT). Currículum Vitae de los miembros del equipo.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Certificado

CRITERIO: El equipo multidisciplinar que atiende a pacientes con HPN debe estructurarse en base a un equipo multidisciplinar.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La idiosincrasia de la patología y la variabilidad clínica de su presentación y evolución, así como la complejidad de los tratamientos, hacen recomendable un abordaje holístico y multidisciplinar de los pacientes con HPN.

Por equipo multidisciplinar se entiende que deben establecerse mecanismos de colaboración y comunicación con los profesionales implicados en la atención a pacientes con HPN, así como profesionales del ámbito social como trabajadores sociales y otros, y asociaciones de pacientes.

El equipo multidisciplinar básico debe estar formado por:

- Especialistas en Hematología y Hemoterapia
- Nefrólogo
- Enfermería
- Radiólogo
- Bioquímica clínica
- Farmacéutico
- Hepatólogo o profesional con las competencias
- Citometrista experto
- Pediatra para casos de pacientes pediátricos con HPN

Además, el equipo básico deberá contar con:

- Perfil de profesionales con competencia en vacunas

El equipo multidisciplinar extendido debe estar formado además, y como mínimo, por: Cardiólogo, Neumólogo, Ginecólogo, Obstetra, Médico Internista, y Enfermera experta.

En todo caso, se debe contar con un coordinador hematólogo dentro del equipo base, con perfil clínico, que coordine el tratamiento y el manejo del paciente con HPN, y además que facilite la comunicación y organización entre los diferentes profesionales de la salud que forman parte del equipo multidisciplinar garantizando la accesibilidad y asegurando una comunicación efectiva entre los diferentes especialistas para un enfoque integral del tratamiento.

El objetivo final de esta estructura es asegurar un diagnóstico precoz, así como la eficacia, seguridad y eficiencia de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes, asegurando en todo momento una atención integral.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Relación de puestos de Trabajo (RPT). Curriculum Vitae de los miembros del equipo. Memoria de actividades del equipo multidisciplinar. Procedimiento Normalizado de Trabajo. Reuniones programadas. Informes clínicos. Mapa de flujo de pacientes.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO



Certificado: Equipo multidisciplinar básico



NIVEL DE ACREDITACIÓN



Excelente: Equipo multidisciplinar básico y extendido

E03

CRITERIO: El hospital debe contar con espacio y herramientas, adecuados para la atención de los pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Para garantizar la atención adecuada a los pacientes con HPN, es esencial que el hospital de referencia cuente con los espacios y recursos necesarios, tanto materiales como humanos, que permitan abordar de manera integral la evaluación, el tratamiento y la monitorización de los pacientes con HPN, en todas las etapas del curso de la enfermedad. Este criterio se divide en dos según nivel de acreditación:

E03. (Nivel de Acreditación Certificado) Procedimientos y recursos necesarios:

- Disponibilidad de un laboratorio y servicio de hematología.
- Disponibilidad de acceso a un laboratorio especializado de citometría de flujo de alta sensibilidad para el correcto diagnóstico.
- Disponibilidad de un laboratorio de análisis clínicos que permita detectar crisis hemolíticas.
- Disponibilidad de un servicio de radiodiagnóstico que permita realizar las pruebas necesarias para diagnosticar complicaciones tromboembólicas en caso de sospecha clínica.
- Disponibilidad de Unidad de Hemoterapia.
- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros donde habitualmente tratan al paciente a los recursos de la Unidad, mediante vía telefónica, e-mail o similar.
- Disponibilidad de consultas externas, con consulta adecuada para explorar a los pacientes e informar a las familias (tanto para niños como para adultos).

E03

- Disponibilidad de hospitalización para adultos y para niños.
- Hospital de día.
- Consulta de enfermería.
- Servicio de urgencias todo el año con protocolo de actuación o circuito de acceso a urgencias definido.
- Consulta telefónica.
- Acceso a historia clínica.
- Disponibilidad de cardiodiagnóstico.

E03. (Nivel de Acreditación Avanzado) Los que se detallan en el nivel certificado más:

- Disponibilidad de un laboratorio y servicio de hematología.
- Disponibilidad de un laboratorio que permita detectar crisis hemolíticas en un plazo menor de 24 horas.
- Disponibilidad de un servicio de radiodiagnóstico que permita realizar las pruebas necesarias para diagnosticar complicaciones tromboembólicas en caso de sospecha clínica en menos de 24 horas, así como realizar análisis del hierro.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Visita a las instalaciones. Documento que avale la existencia del recurso.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— **Certificado - Avanzado**
Recursos descritos para estos niveles.

CRITERIO: Se debe disponer de un protocolo o proceso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para los pacientes con sospecha de HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La implementación de un proceso que incluya procedimientos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento para la HPN es crucial para proporcionar una atención de calidad y mejorar los resultados de salud de los pacientes afectados por esta enfermedad. Este protocolo debe reflejar el abordaje integral de la HPN, incluyendo a todos los profesionales implicados.

- En los centros de atención exclusiva para población pediátrica: El centro debe disponer de un proceso específico para pacientes en edad pediátrica con HPN.
- En los centros de atención exclusiva para adultos: El centro debe disponer de un proceso específico para pacientes en edad adulta con HPN o al menos un protocolo consensuado por el equipo multidisciplinar.

En todos los centros que atienden a pacientes con HPN, se debe asegurar la continuidad de la atención cuando los pacientes pediátricos lleguen a la edad adulta. Esto se logrará a través de un acuerdo de colaboración. Se debe reflejar claramente el proceso de derivación y coordinación entre los centros pediátricos y de adultos y contemplar cuando es necesario realizar una citometría de flujo.

E04

Este proceso debe estar consensuado por el equipo multidisciplinar y debe actualizarse periódicamente (por ejemplo, se debe realizar una revisión cada 5 años o antes si se producen cambios importantes en el manejo de la enfermedad). Además, tiene que estar validado por la Unidad de Calidad del centro.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Existencia del proceso de diagnóstico y seguimiento actualizado, en cualquier formato.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Certificado

E05

CRITERIO: Se debe contar con profesionales con las competencias adecuadas para que gestione y garantice la continuidad asistencial de los pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La naturaleza compleja de la enfermedad hace necesaria la existencia de un profesional que gestione el contacto del paciente y la familia con todos los profesionales implicados en su tratamiento y seguimiento, promoviendo así la calidad de la atención al paciente. Sería el responsable de la coordinación e integración de la asistencia interniveles e interprofesional, garantizando la continuidad asistencial y contribuyendo a la formación del paciente sobre la enfermedad, resolver dudas y servir de nexo entre las distintas especialidades y los centros de Atención Primaria.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Visita a las instalaciones. Currículum Vitae. Memoria de actividades del servicio.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Avanzado

CRITERIO: Se dispone de un plan de formación continua sobre HPN para los especialistas responsables en atención a los pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

El equipo sanitario implicado en el abordaje del paciente con HPN debe recibir una adecuada formación continuada, que le permita disponer de la información clave para la identificación de poblaciones de riesgo, diagnóstico, seguimiento y manejo del tratamiento de los pacientes con HPN.

Se debe disponer de un plan de formación continuada en HPN, que describa las actividades formativas al año destinadas a profesionales de diversas áreas, tanto los profesionales de la Unidad, como otros profesionales sanitarios del propio centro, de otros hospitales y de atención primaria.

El plan formativo puede verse completado con actividades formativas externas.

Como actividades formativas se consideran adecuadas: charlas, discusión de casos clínicos, congresos, sesiones clínicas formativas, cursos de formación tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y el seguimiento, webinars, etc. En total, el plan formativo debe contener un mínimo de 10 horas anuales.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Plan formativo. Memoria del servicio. Acta de la sesión formativa. Congresos. Sesiones clínicas formativas.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Certificado

CRITERIO: Se debe contar con un soporte administrativo eficiente para coordinar las citas, pruebas y consultas.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Disponer de un sistema de apoyo administrativo eficaz resulta crucial pues facilita la coordinación necesaria en el manejo de los pacientes con HPN. La organización y agrupación de consultas, pruebas complementarias y diferentes citas es un paso clave para ofrecer una atención de calidad, y en este caso es especialmente relevante dada la variedad de servicios y unidades que pueden estar implicadas en la atención del paciente con HPN, más aún en aquellos con complicaciones graves y necesidades de atención urgente en el caso de exacerbaciones.

Dado que el equipo que trata a los pacientes con HPN engloba a múltiples especialidades, como parte de esta coordinación de citas, pruebas y consultas se sugiere la agrupación de estas en un solo día y en un mismo centro con tal de minimizar el impacto en el día a día de los pacientes, siempre que sea posible y conveniente teniendo en cuenta el tipo de pruebas que se vayan a realizar.

El cumplimiento del criterio se basará en la existencia de un profesional administrativo con dedicación parcial o completa que lleve a cabo estas tareas para la Unidad.

**FUENTE/S DE INFORMACIÓN**

Visita a las instalaciones. Plantilla del hospital y/o servicio donde se incluya al profesional administrativo (se considera correcto a tiempo parcial compartido con otros servicios o completo)

**ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO**

Sí / No

**NIVEL DE ACREDITACIÓN**

Avanzado

CRITERIO: Se debe disponer para los pacientes de HPN de una historia clínica en las que se reflejen los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y seguimiento evolutivo de los pacientes, con la que se realice la prescripción médica, validación farmacéutica y la administración /dispensación de medicamentos.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Es imprescindible poder disponer fácilmente de los datos básicos de los enfermos diagnosticados con HPN, su tipo y forma clínica, así como de un sistema de prescripción y validación de los tratamientos farmacológicos para facilitar la coordinación del tratamiento y seguimiento del paciente. Además, el paciente o su tutor legal podrán disponer de los datos y/o consultarlos.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Historia clínica. Sistema de prescripción, validación farmacéutica, administración o dispensación de medicamentos informatizada.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Certificado

CRITERIO: El servicio de farmacia cuenta con un farmacéutico especialista en la UMD (Unidad Multidisciplinar), que actúa como referente para los pacientes con HPN. Además, este profesional debe tener formación y conocimientos farmacéuticos necesarios para el cuidado adecuado de los pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Debe haber un Servicio de Farmacia (SF) con acceso las 24 h del día, que provea de medicamentos necesarios para los pacientes con HPN. El SF debe estar equipado para el almacenamiento seguro de fármacos y contar con un sistema de trazabilidad de los medicamentos.

El SF debe contar con al menos un farmacéutico especialista en la UMD con formación y conocimientos farmacéuticos para el cuidado de los pacientes con HPN. Su objetivo debe ser proveer una atención farmacéutica de calidad y conseguir así el máximo beneficio clínico contribuyendo a mejorar los resultados en salud de forma eficiente. La formación y los conocimientos deben incluir el cuidado del paciente con HPN, monitorización de los tratamientos, seguridad y farmacovigilancia, ajustes de dosis por interacciones o disfunción orgánica.

El farmacéutico de hospital colaborará con el resto del equipo y los pacientes en la prevención, identificación y resolución de cualquier problema relacionado con la medicación. En la dispensación de los medicamentos se proporcionará al paciente información sobre los medicamentos y su correcta utilización.

El farmacéutico de hospital debe formar parte del equipo multidisciplinar para el manejo de la HPN del hospital. Además, deberá estar involucrado en el desarrollo e implementación de los documentos relacionados con el manejo farmacológico de los pacientes con HPN.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Historia clínica informatizada, agendas de programación de visitas, sistema asistido de prescripción y registro de la dispensación. Programa de dispensación de medicamentos de Farmacia Hospitalaria. CV acreditando formación del farmacéutico/a.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Excelente

CRITERIOS / INDICADORES NORMA QUALIHPN



ESTRUCTURA
PROCESO
RESULTADO

CRITERIO: Se realizan las pruebas complementarias protocolizadas siguiendo las guías clínicas vigentes para el diagnóstico de la HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Cribado de la HPN en grupos de riesgo:

1. Hemólisis:

LDH elevada ($LDH \geq 1.5 \times LSN$), o haptoglobina baja o recuento de reticulocitos elevado o bilirrubina indirecta elevada: Anemia hemolítica Coombs negativo; Hemoglobinuria o hemosidenuria

2. Disfuncion de la medula ósea

Anemia aplásica; Síndrome mielodisplásico: Con alguno de los siguientes: Hemólisis: $LDH \geq 1,5 \times LSN$, Hipoplasia, Citopenia refractaria, Citopenia Con alguno de los siguientes: Hemólisis: $LDH \geq 1,5 \times LSN$, Anemia ferropénica, Sin respuesta al tratamiento

3. Trombosis venosa o arterial:

Trombosis: Con alguno de los siguientes: Hemólisis: $LDH \geq 1,5 \times LSN$, Localizaciones inusuales; Cualquier citopenia, Con anticoagulación previa, Paciente joven.

La frecuencia de casos HPN positivos (HPN+) según el grupo de riesgo, está basado en una evaluación de la eficiencia del consenso de las indicaciones médicas para la evaluación de HPN en 3.938 muestras de sangre periférica para la evaluación por citometría de flujo en 24 laboratorios en España y un centro de referencia en Brasil. Los casos se consideraron HPN+ cuando se encontraron células GPI deficientes en ≥ 2 líneas celulares a una frecuencia $>0,01\%$ del total de leucocitos y los resultados son los siguientes.

- Anemia hemolítica: 19% (n = 382)
- Hemoglobinuria: 48 % (n = 73)
- Anemia aplásica: 45 % (n = 541)
- Síndrome mielodisplásico: 10 % (n = 261)
- Citopenias con anemia: 22 % (n = 393)
- Trombosis con anemia no hemolítica y cualquier citopenia :14 % (n = 73)

Anamnesis y exploración física:

Valorar especialmente los síntomas y signos de hemólisis intravascular (LDH $\geq 1.5 \times$ LSN, orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (fatiga intensa, disfagia, dolor abdominal, dolor torácico, disfunción eréctil en los varones) y trombosis previas (dolor abdominal, disnea, focalidad neurológica, cefalea crónica).

Pruebas de laboratorio:

- Diagnóstico de confirmación: Citometría de flujo de alta sensibilidad. (Anexo 1).
- Hemograma completo, reticulocitos, morfología eritrocitaria.
- Bioquímica sérica: LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina, perfil férrico.
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico.
- Prueba de Coombs directa y grupo sanguíneo.
- Análisis de orina: proteinuria, albuminuria, fosfaturia, sedimento urinario y tira reactiva: pH, hemoglobinuria glucosuria, sedimento de orina y eliminación de calcio, fósforo, bicarbonato, densidad urinaria, hemoglobinuria.
- Función renal (creatinina, urea y filtrado glomerular por CKD-EPI), orina de 24hs con proteinuria, albuminuria, fosfaturia, sedimento urinario y tira reactiva: pH, hemoglobinuria glucosuria.

Estudio de médula ósea:

- Aspirado: morfología, tinción de hierro, estudio citogenético, inmunofenotipo y estudio genético (NGS con panel mieloide).
- Biopsia: valoración de insuficiencia medular.

Estudios potencialmente útiles:

- Eritropoyetina sérica.
- Estudios de trombofilia y dímero D.
- Determinación de pro-BNP o NT-pro-BNP.
- Tipificación HLA.

Técnicas de imagen en caso de sospecha clínica para el diagnóstico/ seguimiento:

- Ecografía Doppler para el estudio de la trombosis.
- Angiotomografía axial computarizada (angioTAC) pulmonar, si se llegan a detectar signos de hipertensión pulmonar o ante la sospecha de tromboembolismo.
- Resonancia magnética renal para determinar depósito de hemosiderina cortical renal.
- RM craneal o angio-TAC (según el criterio radiológico) en el caso de cefalea u otros síntomas neurológicos.
- RM abdominal: puede ser útil para la evaluación de sobrecarga de hierro hepática.

Para el seguimiento:

- Función renal (creatinina y filtrado glomerular por CKD-EPI)
- Tira reactiva y orina de 1ª hora (proteinuria/creatininuria y albuminuria/creatininuria).



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Historia clínica.

Laboratorio de Análisis Clínico y/o Bioquímica Clínica

Laboratorio de Hematología



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO



≥ 80%



NIVEL DE ACREDITACIÓN



Certificado

CRITERIO: Se realizan procedimientos protocolizados siguiendo las guías clínicas vigentes para el seguimiento y valoración del plan terapéutico para la HPN.



INDICADORES

Número de nuevos pacientes a los que se les aplica las recomendaciones de las Guías Clínicas vigentes / total de nuevos pacientes con diagnóstico de HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Durante las consultas de seguimiento:

- Los pacientes con HPN requieren un seguimiento exhaustivo con exámenes analíticos periódicos (cada 2-4 meses).
- Se recomienda llevar a cabo controles de la función renal.
 - ◊ En relación con el diagnóstico: Función renal (creatinina, y filtrado glomerular por CKD-EPI, orina de 24hs con proteinuria, albuminuria, fosfaturia, sedimento urinario y tira reactiva: pH, hemoglobinuria glucosuria).
 - ◊ En el seguimiento: función renal (creatinina y filtrado glomerular por CKD-EPI), tira reactiva y orina de 1ª hora (proteinuria/creatininuria y albuminuria/creatininuria). Ajustados tanto a la evolución de la enfermedad como al tratamiento que estén recibiendo (cada 6 meses).
- La evaluación del tamaño clonal debe hacerse a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente con una frecuencia anual si la enfermedad

está estable.

- Si se administra terapia anticomplemento, hay que monitorizar el clon de acuerdo con el tratamiento recibido para valorar la evolución.

Además, el tamaño clonal se debe reevaluar cuando se observe algún cambio clínico o analítico sugestivo de alta actividad de la enfermedad (definida como un nivel de LDH $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ y uno o más de los siguientes signos o síntomas relacionados con la HPN: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia (hemoglobina $< 10 \text{g/dl}$), antecedentes de un acontecimiento adverso vascular grave (de sus siglas en inglés MAVEs, major adverse vascular event, incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil) o sospecha de desarrollo de síndrome de insuficiencia medular o evolución clonal, junto con otras determinaciones analíticas o estudios de imagen (ecografía Doppler, RM, etc.).

Tanto en la inhibición del complemento terminal como la proximal los pacientes deben recibir la vacuna antimeningocócica o iniciar un tratamiento antibiótico profiláctico al menos 14 días antes de comenzar la terapia.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Existencia de un protocolo actualizado. Historia clínica.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO



NIVEL DE ACREDITACIÓN

Certificado $\geq 70\%$

Avanzado $\geq 80\%$

Excelente $\geq 90\%$

P03

CRITERIO: Se realiza una valoración temprana del paciente con sospecha de HPN.

INDICADORES

- **Indicador 1:** Número de Pacientes que reciben la confirmación diagnóstica antes de seis meses de la primera consulta (en la consulta de referencia) /Total de pacientes.
- **Indicador 2:** Número de Pacientes que reciben la confirmación diagnóstica antes de cuatro meses de la primera consulta /Total de pacientes.
- **Indicador 3:** Número de Pacientes que reciben la confirmación diagnóstica antes de dos meses de la primera consulta /Total de pacientes.

JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Se debe evaluar la eficiencia en el proceso de diagnóstico de HPN y asegurar que los pacientes reciban la confirmación del diagnóstico de manera oportuna después de ser derivados, lo que es fundamental para una atención de calidad y una intervención temprana.

FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Registro de los tiempos de espera en la atención al paciente con HPN.
Historia clínica.

ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

NIVEL DE ACREDITACIÓN

Certificado ①¹ ≥ 80%

Avanzado ①² ≥ 80%

Excelente ①³ ≥ 80%

CRITERIO: Se ofrece apoyo emocional y seguimiento adecuado al paciente con HPN y familias que lo requieran.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

El apoyo emocional al paciente con HPN y sus familias durante el curso de la enfermedad forma parte de la atención integral y de calidad que debe ofrecerse. La disponibilidad y derivación del paciente a recursos de apoyo psicológico y emocional son claves debido al gran impacto emocional y el menoscabo en la calidad de la vida por el curso impredecible de la enfermedad y la morbilidad.

Las asociaciones de pacientes pueden ofrecer una colaboración invaluable en el apoyo emocional al paciente y sus familias, por lo que, además de la derivación a los servicios de salud mental en caso de ser necesario, puede ser de utilidad contar con grupos de ayuda mutua u otras formas de apoyo que se puedan generar en colaboración con las asociaciones de pacientes.

Asimismo, se debe incluir una evaluación periódica del bienestar emocional del paciente y la frecuencia recomendada de seguimiento clínico, asegurando el acceso a los recursos disponibles en el caso de que sean necesarios (por ejemplo, terapia psicológica).

Para saber si requieren del apoyo referido en el indicador se debe realizar una valoración de estas alteraciones mediante una entrevista semiestructurada u otros medios adecuados para poder ofrecer el tratamiento apropiado, la derivación a las unidades de salud mental, así como prevenir un mayor deterioro y sufrimiento. Este servicio tiene que notificarse en la historia clínica para conocer si el paciente lo acepta o no. No es un servicio obligatorio, es una opción que el paciente puede elegir.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Registro de pacientes. Existencia de protocolo de derivación a salud mental. Colaboración con asociaciones de pacientes (número de actividades conjuntas, etc.) y facilitación de contacto entre los pacientes y estas entidades. Historia clínica.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

- **Certificado:** Se dispone de anotación sobre el ofrecimiento en HC de la derivación.
- **Avanzado:** Se proporciona el apoyo necesario mediante convenio o derivación constatable .
- **Excelente:** El propio centro proporciona el apoyo necesario.

CRITERIO: Se realiza una adecuada codificación de la HPN en la historia clínica del paciente que permita el registro de casos.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La correcta codificación de la enfermedad en la historia clínica del paciente y la capacidad del sistema informático para realizar el registro de casos de la patología en el servicio es imprescindible para la obtención de una información epidemiológica de los procesos analizados y una producción científica derivada del análisis de los datos e intervenciones de mejora. El registro supone una fuente de información para el desarrollo de la investigación biomédica (clínica, bioquímica, genética, diagnóstico, tratamiento, evolución, calidad de vida) e investigación epidemiológica. Se establecerán los siguientes registros clínicos:

1. Registro de los pacientes diagnosticados de HPN con sus principales características
2. Registro anual de las crisis hemolíticas irruptivas
3. Registro de pacientes con HPN que precisan transfusión
4. Registro de complicaciones tromboembólicas en pacientes diagnosticados de HPN
5. Registro de las vacunaciones frente a meningococo y otras bacterias capsuladas en pacientes con HPN



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Historia clínica. Registro de casos de HPN del Servicio.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Excelente

P06

CRITERIO: Se dispone de mecanismos de alarma para la detección y derivación tempranas de los pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Se debe establecer criterios concretos que sirvan para identificar al paciente con HPN desde otros servicios o especialidades, facilitando su diagnóstico y derivación tempranos. Estos criterios deberían estar contemplados en protocolos conjuntos entre los servicios clínicos implicados.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Evidencia que demuestre la existencia de mecanismos de alerta. Protocolos con los criterios de alarma en casos de pacientes con HPN.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Excelente

CRITERIO: Se dispone de un protocolo asistencial para facilitar una transición coordinada y adecuada de la atención del paciente de etapa infantil a etapa adulta para pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La transición del paciente con HPN de los servicios de atención en la infancia a los del adulto es un momento crucial en la atención médica. Una transición sin problemas y bien coordinada puede disminuir las brechas en el tratamiento, favorecer la continuidad de la atención y asegurar un cuidado adecuado para las necesidades de salud cambiantes del paciente a medida que avanza hacia la adultez. Además, al informar y preparar adecuadamente al paciente y a su familia para este cambio en la atención médica, se mejora la experiencia del paciente y se promueve una atención más completa y centrada en la persona. Específicamente, se deberá contar con un protocolo asistencial que establezca los pasos que se deben seguir para asegurar la transición del paciente entre los servicios de atención infantil a los de adultos. Este plan debería incluir a la familia durante el proceso de cambio e incorporar el seguimiento en paralelo por ambos equipos durante un periodo y la notificación a atención primaria sobre el paso a seguimiento en adultos.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Existencia de protocolo actualizado en cualquier formato para garantizar la transición del paciente. Informe de transición, informe de seguimiento, reuniones de los equipos.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— Sí / No



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Avanzado

CRITERIOS / INDICADORES NORMA QUALIHPN

•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•	•	•

ESTRUCTURA
PROCESO
RESULTADO

R01

CRITERIO: La unidad perseguirá entre sus objetivos la aplicación de un cuestionario validado para evaluar la calidad de vida en las actividades de vida diaria (AVD) de los pacientes con HPN.



INDICADORES

Pacientes con HPN en los que se evalúa la AVD / total de pacientes con HPN.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La mejora de la calidad de vida de los pacientes con HPN es uno de los elementos fundamentales que debe perseguir la atención que se les ofrece. La atención integral para pacientes con HPN debe tener en cuenta la percepción del paciente sobre su propio estado de salud, sus síntomas y grado de autonomía, así como su bienestar y la calidad de vida relacionada con la salud. Esta información permitirá medir la efectividad de las intervenciones y tratamientos en la mejora de la calidad de vida de los pacientes reflejada en sus actividades en la vida diaria. La frecuencia recomendada para evaluar la perspectiva del paciente utilizando herramientas validadas para la evaluar la calidad de vida es al menos cada 12 meses. Existen diversas escalas que pueden ser de utilidad para evaluar la calidad de vida, ya sean genéricas o específicas (QoL, FACIT-score, OMS...). Se deben implementar las versiones de adultos o pediátricas, según el caso. Para el cumplimiento de este criterio, es imprescindible que quede registrada la calidad de vida que refiere el paciente con HPN en su historia clínica, independientemente del método que se utilice para realizar dicha evaluación.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Herramientas validadas quedando constancia en la Historia Clínica del

paciente.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO



≥ 80%



NIVEL DE ACREDITACIÓN



Avanzado

R02

CRITERIO: Se recogen medidas sobre la experiencia y la satisfacción del paciente con HPN.



INDICADORES

- **Indicador 1:** Se recogen medidas sobre la experiencia del paciente con HPN (PREM Medida de la Experiencia Reportada por el Paciente (Patient-Reported Experience Measure)).
- **Indicador 2:** Pacientes con HPN satisfechos con la atención recibida / total de pacientes con HPN encuestados.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Es importante conocer la percepción de los pacientes con HPN sobre la asistencia recibida. La evaluación de la experiencia del paciente (PREM) permitirá establecer áreas de mejora de la asistencia proporcionada. Asimismo, la evaluación de la experiencia del paciente ayuda a conocer el nivel de satisfacción global de los pacientes con HPN, el cual redundará en la adherencia terapéutica y en el cumplimiento de objetivos. Por tanto, la unidad tendrá en cuenta entre sus objetivos tanto la evaluación de la experiencia del paciente como su satisfacción. En particular, se recomienda realizar una evaluación de la calidad del trato recibido, a través de un cuestionario, entrevista estructurada o cualquier medida que nos permita valorar la experiencia del paciente y su satisfacción, especialmente antes de dar el alta al paciente ingresado o después de una atención o intervención significativa. Para la recolección de datos se debe utilizar unas herramientas PREM y de satisfacción validadas. Para el indicador 2, si la encuesta valora la satisfacción de 0 a 5 se considera necesarios valores superiores a 3 y si la encuesta valora de 0 a 10 se considera necesarios valores de satisfacción superior a 7.

**FUENTE/S DE INFORMACIÓN**

Encuesta de satisfacción validada. Registro en historia clínica de la evaluación de satisfacción

**ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO**

①¹ : Sí / No

①² $\geq$ 80%

**NIVEL DE ACREDITACIÓN**

Excelente

R03

CRITERIO: Se debe monitorizar la adherencia al tratamiento farmacológico hospitalario en el paciente con HPN.



INDICADORES

Número de pacientes con HPN con adherencia al tratamiento farmacológico hospitalario / total de pacientes con HPN con tratamiento farmacológico hospitalario.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Conocer el nivel de adherencia terapéutica de los pacientes con HPN resulta fundamental, ya que influye directamente en la evolución de la enfermedad. Evaluar la adherencia a la medicación a lo largo del tiempo en pacientes con HPN es esencial para evaluar el impacto en los resultados médicos. La adherencia farmacológica a largo plazo puede ser un desafío para pacientes con enfermedades crónicas, por lo que monitorizar la adherencia y sus consecuencias resultan de gran interés. Los profesionales de la farmacia hospitalaria desempeñan un papel fundamental al ser responsables de la dispensación de los tratamientos farmacológicos en el hospital. Su participación en la monitorización de la adherencia a los tratamientos y en la educación de los pacientes sobre la importancia de seguir las pautas terapéuticas contribuye de manera significativa a mejorar la adherencia y, por ende, la efectividad de los tratamientos en pacientes con HPN.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Historia clínica. Programa de dispensación de medicamentos de Farmacia Hospitalaria.

R03



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO



> 95%



NIVEL DE ACREDITACIÓN



Certificado

R04

CRITERIO: Se debe promover la cultura de seguridad de los pacientes con HPN.

INDICADORES

- Indicador 1: La unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes y eventos adversos (sí/no).
- Indicador 2: La unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de errores de medicación (sí/no).
- Indicador 3: Proporcionar al paciente la lista de medicamentos contraindicados por el médico y registrar la entrega de la lista en la Hª Clínica.
- Indicador 4: La Unidad registra las reacciones adversas a medicamentos en la historia clínica (sí/no).
- Indicador 5: La Unidad participa en la notificación a los centros de farmacovigilancia (sí/no).
- Indicador 6: Se comunican las reacciones adversas en las reuniones de los equipos multidisciplinares (sí/no).



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

La seguridad del paciente es un elemento esencial en la atención de calidad. Se debe realizar la recogida sistemática de incidentes/eventos adversos de seguridad en pacientes con HPN con el objetivo de revisarlos e incorporar medidas correctoras para que no vuelvan a suceder. El cumplimiento de este criterio requiere que exista un sistema de registro y de notificación, así como que se disponga de informes de los incidentes/eventos adversos notificados.

**FUENTE/S DE INFORMACIÓN**

Historia Clínica. Registro de eventos adversos con incidentes/eventos adversos notificados.

**ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO**

Sí / No

**NIVEL DE ACREDITACIÓN**

- **Certificado:** Indicador 1, 2 y 3.
- **Avanzado:** Indicadores 1, 2, 3 y 4.
- **Excelente:** Todos los indicadores.

R05

CRITERIO: Disponibilidad de los tratamientos específicos actuales aprobados en cada país con adecuada coordinación con los servicios de Farmacia.

La solicitud y administración de los tratamientos aprobados para la HPN debe realizarse considerando tanto las características del paciente como las posibilidades reales del centro, priorizando siempre la opción terapéutica más adecuada y viable en cada contexto.



JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

En el contexto de la enfermedad de HPN, el conocimiento de la patología y el cumplimiento terapéutico es de suma importancia en el manejo de la HPN, ya que existen tratamientos específicos que pueden ayudar a controlar los síntomas y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento específico con Inhibidores del Complemento (iC) solo está indicado en pacientes de HPN que presentan hemólisis con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad.

Para establecer las indicaciones de estos tratamientos específicos debe estar establecida una alta actividad de la enfermedad definida por $LDH \geq 1,5 \times LSN$ más uno o más de los siguientes síntomas: Astenia, Hemoglobinuria, Anemia ($Hb < 10g/dl$), Acontecimiento vascular grave (incluyendo trombosis), Dolor Abdominal y/o Disfagia (episodios frecuentes que requieren hospitalización o uso de analgésicos opiáceos), Disfunción eréctil, Disnea que provoca limitación de la actividad normal (NYHA de clase III y IV y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar) e Insuficiencia renal crónica o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda*.

* Guía Clínica en HPN. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

**FUENTE/S DE INFORMACIÓN**

Historia Clínica. Catálogo de Fármacos disponibles.

**ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO**

Sí / No

**NIVEL DE ACREDITACIÓN**

Avanzado

R06

CRITERIO: Se debe realizar educación sanitaria a los pacientes con HPN que incluya también a sus familiares y cuidadores, así como ponerlos en contacto con las asociaciones de pacientes con HPN.

INDICADORES

- Indicador 1: Número de pacientes con HPN que reciben educación sanitaria / total de pacientes con HPN.
- Indicador 2: Número de pacientes con HPN a los que se les oferta información en programas de apoyo ofrecidos por asociaciones de pacientes / Total de pacientes con HPN.

JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Las personas afectadas y sus familias deben ser conscientes de la naturaleza de la enfermedad, sus manifestaciones, su pronóstico y las posibles complicaciones que pueden desarrollarse. Es esencial proporcionar educación sobre la necesidad de vigilancia periódica y atención multidisciplinaria a lo largo del tiempo, orientada hacia el bienestar físico y mental. Esta educación redundará en la mejora de la calidad de vida y la seguridad del paciente.

Consecuentemente, la Unidad debe contar con un plan de educación sanitaria para pacientes, familia y cuidadores, donde se evalúe la necesidad de educación sanitaria, las actividades que se realizan (individuales y/o grupales) y la evaluación de la educación realizada.

La educación sanitaria también debe incluir la participación de aquellos profesionales, asociaciones y centros/unidades que puedan ayudar a promover información de utilidad que permita a pacientes con HPN y su entorno comprender, detectar, manejar y tomar decisiones informadas sobre su atención médica, mejorando así su calidad de vida y su capacidad para

afrontar la enfermedad. Asimismo, la unidad debe facilitar el contacto con las asociaciones de pacientes para que aquellos pacientes que lo deseen puedan contactar con ellas.



FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Actas de sesiones educativas. Historia clínica.



ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— $\geq 85\%$



NIVEL DE ACREDITACIÓN

— ⓘ¹ : **Certificado**
 — ⓘ¹, ⓘ² : **Excelente**

R07

CRITERIO: La Unidad/Servicio que atiende a pacientes con HPN deberá ser activa en I+D+I.

INDICADORES

- Indicador 1: La unidad participa en proyectos de investigación en el campo de la HPN.
- Indicador 2: La unidad realiza aportaciones científicas sobre la HPN (artículos, presentaciones en conferencias científicas, congresos, cursos y/o contribuciones a libros o capítulos de libros).

JUSTIFICACIÓN / EXCLUSIONES / ACLARACIONES

Los profesionales que forman parte de la unidad o servicio que atiende a pacientes con HPN deben estar comprometidos con la divulgación del conocimiento, la investigación y la innovación en el campo de la HPN. Este compromiso debe plasmarse en contribuciones científicas relevantes en el área de la HPN, a través de publicaciones, participaciones en congresos, proyectos de investigación y ensayos clínicos.

FUENTE/S DE INFORMACIÓN

Memoria anual del Servicio/Instituto de Investigación del Hospital.

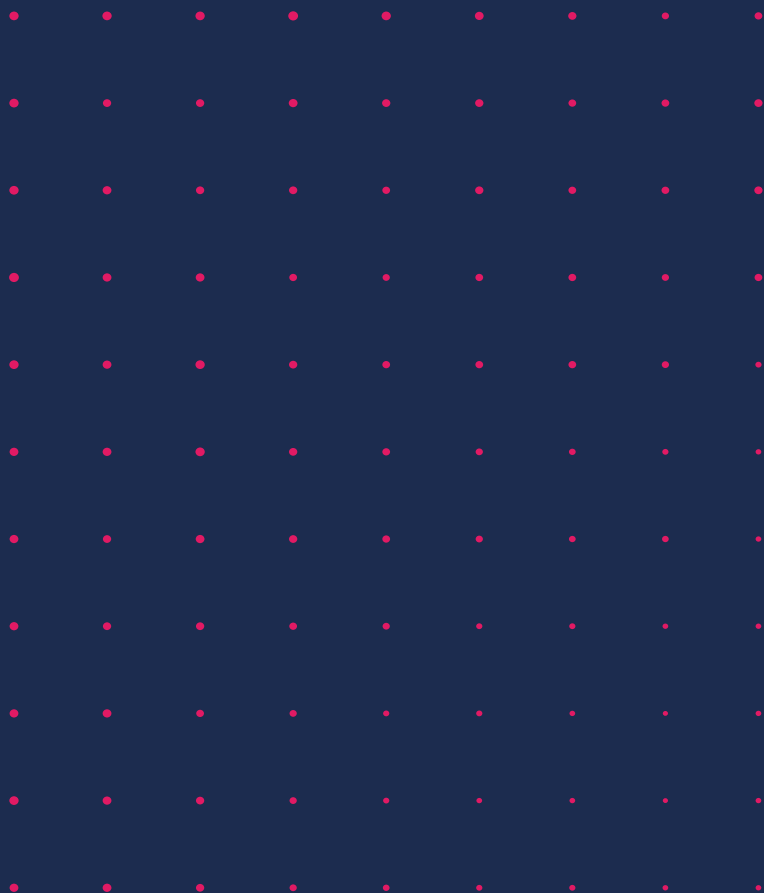
ESTÁNDAR DE CUMPLIMIENTO

— ^①: 1 proyecto cada 4 años
^②: Al menos 1 publicación
cada 4 años

NIVEL DE ACREDITACIÓN

— Excelente

BIBLIOGRAFÍA GENERAL



- 1 Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237200; PMCID: PMC4215311.
- 2 Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol. 2007 Nov;25(11):1256-1264. doi: 10.1038/nbt1344. Erratum in: Nat Biotechnol. 2007 Dec;25(12):1488. PMID: 17989688..
- 3 Sharma VR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathogenesis, testing, and diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2013;11 Suppl 13(9):2-8. PMID: 25856267.
- 4 Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258. doi: 10.1056/NEJM199511093331904. PMID: 7566002.
- 5 Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-4996; quiz 5105. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610373.
- 6 Guía Clínica HPN. Consenso Español para el diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Coordinadoras Ana Villegas, Anna Gaya. Disponible en <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guía-clinica-en-hpn>

- 7 Richards SJ, Painter D, Dickison A, Griffin M, Munir T, Arnold L et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004- 2018. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):211-218. PMID: 34060690.
- 8 Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol.* 2023;98 Suppl 4:S20-S32. PMID: 36594182.
- 9 Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A et al.; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. *Med Clin (Barc).* 2016;146(6):271-278. PMID: 26895645.
- 10 Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010 ;85(8):553-559. doi: 10.1002/ajh.21757. Erratum in: *Am J Hematol.* 2010 ;85(11):911. PMID: 20658586.
- 11 Villegas A, Núñez R, Gaya A, Cuevas-Ruiz MV, Bosch JM, Carral A, et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol.* 2017;96(10):1727-1733. doi: 10.1007/s00277-017-3059-x. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748287.

- 12** Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409-414. PMID: 22639982.
- 13** Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:73-81. PMID: 31069981.
- 14** Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al . Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230.
- 15** Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(8):2509-2519. doi: 10.1182/blood-2006-03-010777. Epub 2006 Jun 15. PMID: 16778145; PMCID: PMC1895575.
- 16** Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglo-binuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233-1243.

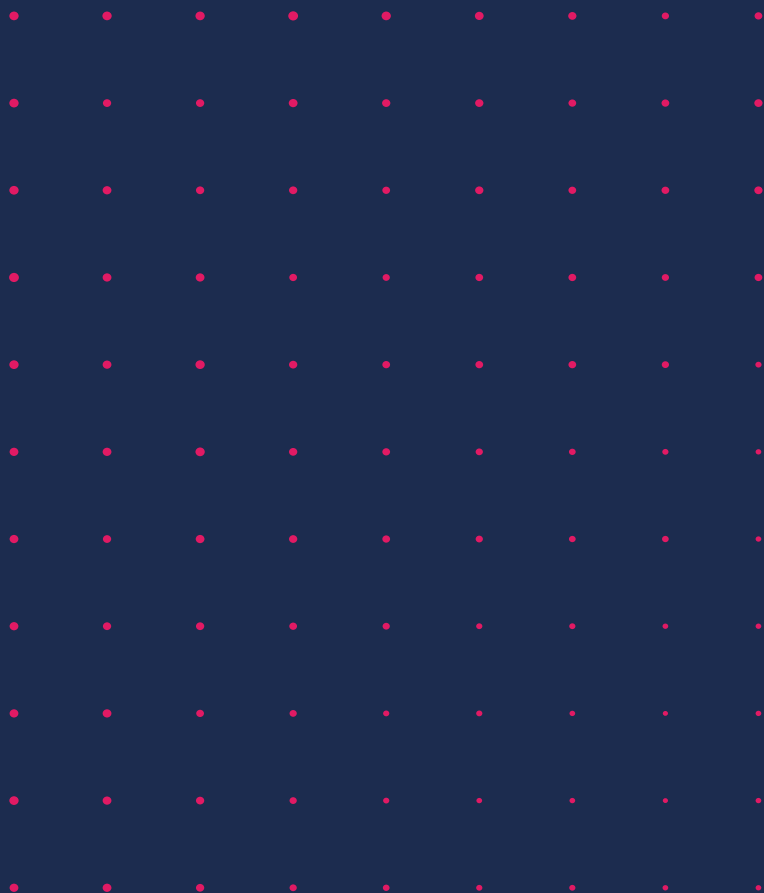
- 17** Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111:1840-1847.
- 18** Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-539.
- 19** Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, González Fernández FA, Gaya A, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106:389-397.
- 20** Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, Griffin M, Röth A, Piatek C, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2025;104(1):81-94. doi: 10.1007/s00277-025-06193-5. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39841198; PMCID: PMC11868214.
- 21** Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood*. 2021;138:1928-1938.

- 22** Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106:3188-3197.
- 23** Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, Shammo J, Nishimura JJ, Patriquin C, et al. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood*. 2025;145(8):811-822. doi: 10.1182/blood.2024026299. PMID: 39700502; PMCID: PMC11867134.

ANEXO 1

- 24** Villegas Martínez, A., & Gaya Valls, A. (Coords.). (2023). Consenso español para el diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna: Guía clínica. Fundación Española de Hematología y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>

FUENTE/S DE EVIDENCIA



REFERENCIAS

E01

- 1** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. Blood Reviews. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 2** Patriquin, C. J., Kiss, T., Caplan, S., Chin-Yee, I., Grewal, K., Grossman, J., Larratt, L., Marceau, D., Nevill, T., Sutherland, D. R., Wells, R. A., & Leber, B. (2019). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. European Journal of Haematology, 102(1), 36-52. <https://doi.org/10.1111/EJH.13176>
- 3** Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2021 Mar 11;137(10):1304-1309. doi: 10.1182/blood.2019003812. PMID: 33512400; PMCID: PMC7955407. <https://ashpublications.org/blood/article/113/26/6522/26212/How-I-treat-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
- 4** Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la HPN en pacientes con HPN grave. American Journal of Blood Research. 2016 ;6(2):19-27. PMID: 27570707; PMCID: PMC4981648.

- 5 Red Blood Cell Disease (Anemia) Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. [Guidelines for the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (2024)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2024 Aug 14;45(8):727-737. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121090-20240624-00232. PMID: 39307719; PMCID: PMC11535552.
- 6 Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, Griffin M, Hillmen P, Ireland R, Killick S, Mansour S, Mufti G, Potter V, Snowden J, Stanworth S, Zuha R, Marsh J; BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):784-804. doi: 10.1111/bjh.19236. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38247114.

E02

- 7 Srinivas, V., Choubey, U., Motwani, J., Anami'ka, F., Chennupati, C., Garg, N., Gupta, V., & Jain, R. (2023). Synergistic strategies: Optimizing outcomes through a multidisciplinary approach to clinical rounds. *Baylor University Medical Center Proceedings*. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2274230>
- 8 Şahin, F., Cömert Özkan, M., Mete, N., Yilmaz, M., Oruc, N., Gürgün, A., Kayıkçıoğlu, M., Güler, A., Gökçay, F., Bilgir, F., Ceylan, C., Bilgir, O., Sari, I., & Saydam, G. (2015). Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Blood Research*, 5(1), 1-9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4497492/>

- 9** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 10** Fattizzo, B., Cavallaro, F., Oliva, E. N., & Barcellini, W. (2022). Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *Journal of Blood Medicine*, 13, 327-335. <https://doi.org/10.2147/JBM.S339660>
- 11** Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 18;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28. PMID: 28516949; PMCID: PMC7879566. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7879566/>
- 12** Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (2024). Guía clínica en HPN: Consenso español para el diagnóstico y el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>

E03

- 13** Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):208-216. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208. PMID: 27913482; PMCID: PMC6142517.

- 14** Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):23-48. doi: 10.1002/cyto.b.21610. PMID: 29236353.
- 15** Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):143-152. doi: 10.1182/hematology.2021000245. PMID: 34889408; PMCID: PMC8791108.
- 16** 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. doi: 10.1111/ejh.13176. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30242915.
- 17** Dingli D, De Castro Iii C, Koprivnikar J, Kulasekararaj A, Maciejewski J, Mulherin B, Panse J, Pullarkat V, Roth A, Shammo J, Terriou L, Weitz I, Yermilov I, Gibbs S, Broder M, Beenhouwer D, Kuter D. Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology.* 2024 Dec; 29 (1):2329030 Epub 2024 Mar 21

- 18** Jang JH, Kim JS, Lim CTK, Kleinman NJ, Myren KJ, Wang A, Patel Y, Lee JW. Impact of Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin Levels on Clinical Outcomes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results From the National Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2024 Mar 4;39(8):e81. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e81. PMID: 38442722; PMCID: PMC10911938.
- 19** Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, Weitz IC, Röth A. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev*. 2023 May;59:101041. doi: 10.1016/j.blre.2023.101041. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36732204.
- 20** Hill A, Hotermans C, Pirozzi G. The Importance of Controlling Terminal Complement Activity and Intravascular Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Am J Hematol*. 2025 Mar;100(3):505-506. doi: 10.1002/ajh.27556. Epub 2024 Dec 9. PMID: 39651745; PMCID: PMC11803539.
- 21** Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, Sicre de Fontbrune F, Prata PH, Soret J, Sica M, Notaro R, Scheinberg P, Mallikarjuna V, Gandhi S, Large J, Risitano AM, Peffault de Latour R, Frieri C; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2600-2602. doi: 10.1038/s41409-021-01372-0. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226670.

- 22** Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2015.12.012. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26895645.
- 23** Croden, J., Oliver, M., & Wu, C. (2023). Anticoagulation Use and Patient Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Province-Wide Retrospective Review. *Blood*, 142(Supplement 1), 1283. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-188164>
- 24** Panse, J., Höchsmann, B., & Schubert, J. (2024). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. <https://doi.org/10.1159/000540474>
- 25** Rubio, Montserrat López, et al. "Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con Eculizumab: experiencia en España." *Medicina clínica* 137.1 (2011): 8-13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775310009991>

- 26** Hussein M, Pavlova M, Ghalwash M, Groot W. The impact of hospital accreditation on the quality of healthcare: a systematic literature review. BMC Health Serv Res. 2021 Oct 6;21(1):1057. doi: 10.1186/s12913-021-07097-6. PMID: 34610823; PMCID: PMC8493726. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12913-021-07097-6>
- 27** Fundación para la Calidad en Transfusión Sanguínea, Terapia Celular y Tisular. Estándares en Hemoterapia. 5ª ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2019. Revisión 2022. [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/445-documentos/guias/123444-estandares-en-hemoterapia-5-edicion-2019>
- 28** Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés A, Poveda-Andrés JL, y Grupo de trabajo Documento de Barbate. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. Farm Hosp. 2020; 44(4) 158-62. <https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000400007&script=sciarttext&tlng=pt>
- 29** Sharaya NH, Dorrell MF, Sciacca NA. The Impact of Addressing Adherence in Pharmacist-Managed Pharmacotherapy Clinics. J Pharm Pract. 2017 Feb;30(1):37-41. doi: 10.1177/0897190015585760. Epub 2016 Jul 10. PMID: 26033790. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0897190015585760>

- 30** de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, L Chrétien M, Rossi C, Manfredi S, Dalac S, Gueneau P, Boulin M. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology-oncology department. *J Oncol Pharm Pract*. 2020 Jul;26(5):1172-1179. doi: 10.1177/1078155220915763. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299314. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1078155220915763>
- 31** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 32** Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía Clínica en HPN. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna [Internet]. Madrid: SEHH; 2024. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>

E04

- 33** Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Coordinadoras: Ana Villegas, Anna Gaya. Actualización 2023. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2023. ISBN: 978-84-09-58699-8. <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn?highlight=WyJocG4iXQ==>

- 34** Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, Weitz IC, Röth A. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev.* 2023 May; 59:101041. doi: 10.1016/j.blre.2023.101041. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36732204. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X23000024>
- 35** Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreassen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):23-48. doi: 10.1002/cyto.b.21610. PMID: 29236353. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cyto.b.21610>
- 36** Dingli, D., De Castro III, C., Koprivnikar, J., Kulasekararaj, A., Maciejewski, J., Mulherin, B., Panse, J., Pullarkat, V., Röth, A., Shammo, J. M., Terriou, L., Weitz, I. I., Yermilov, I., Gibbs, S. N., Broder, M. S., Beenhouwer, D., & Kuter, D. J. (2024). Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2329030>

- 37** Füreder, W., Sperr, W. R., Heibl, S., Zebisch, A., Pfeilstöcker, M., Stefanzl, G., Jäger, E., Greiner, G., Schwarzing, I., Kundi, M., Keil, F., Hoermann, G., Bettelheim, P., & Valent, P. (2020). Prognostic factors and follow-up parameters in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): experience of the Austrian PNH network. *Annals of Hematology*, 99(10), 2303-2313. <https://doi.org/10.1007/S00277-020-04214-Z>
- 38** Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):208-216. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208. PMID: 27913482; PMCID: PMC6142517. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6142517/>
- 39** Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):23-48. doi: 10.1002/cyto.b.21610. PMID: 29236353. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.21610>

- 40** Srinivas, V., Choubey, U., Motwani, J., Anami`ka, F., Chennupati, C., Garg, N., Gupta, V., & Jain, R. (2023). Synergistic strategies: Optimizing outcomes through a multidisciplinary approach to clinical rounds. Baylor University Medical Center Proceedings. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2274230>
- 41** Şahin, F., Cömert Özkan, M., Mete, N., Yilmaz, M., Oruc, N., Gürgün, A., Kayıkçıoğlu, M., Güler, A., Gökçay, F., Bilgir, F., Ceylan, C., Bilgir, O., Sari, I., & Saydam, G. (2015). Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American Journal of Blood Research, 5(1), 1-9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4497492/>
- 42** Fraile Bravo, M. Enfermeras gestoras de casos; ¿Esa gran desconocida? Rev. Cient. Soc. Esp. Enferm. Neurol. 2015, 42, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.sedene.2015.10.001>
10
- 43** Rovó A, et al. Front. Med. 2023. Volume 10 <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1200431>
- 44** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. Blood Reviews. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>

- 45** Jesús Millán Núñez-Cortés, José Antonio Gutiérrez Fuentes, and José Antonio Sacristán del Castillo. "Educación Médica: una nueva etapa." *Educación médica* 16.1 (2015): 1-2. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6365241>
- 46** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia en Enfermedades Raras el Sistema Nacional de Salud. Actualización 2014*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesRaras/docs/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf
- 47** Rovó A, et al. *Front. Med.* 2023. Volume 10 <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1200431>
- 48** Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2015.12.012. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26895645.

- 49** Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):143-152. doi: 10.1182/hematology.2021000245. PMID: 34889408; PMCID: PMC8791108. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8791108/>

E07

- 50** Arrison MI, Shortell SM. Multi-level analysis of the learning health system: Integrating contributions from research on organizations and implementation. Learn Health Syst. 2020 Apr 2;5(2):e10226. doi: 10.1002/lrh2.10226. PMID: 33889735; PMCID: PMC8051352.

E08

- 51** Keasberry J, Scott IA, Sullivan C, Staib A, Ashby R. Going digital: a narrative overview of the clinical and organizational impacts of eHealth technologies in hospital practice. Aust Health Rev. 2017 Dec;41(6):646-664. doi: 10.1071/AH16233. PMID: 28063462. <https://www.publish.csiro.au/AH/AH16233>
- 52** Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. Am J Health Syst Pharm. 2018 Oct 1;75(19):1493-1517. doi: 10.2146/ajhp170811. PMID: 30257844

- 53** Gaudet-Blavignac C, Foufi V, Bjelogrić M, Lovis C. Use of the Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT) for Processing Free Text in Health Care: Systematic Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2021 Jan 26;23(1):e24594. doi: 10.2196/24594. PMID: 33496673; PMCID: PMC7872838 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7872838/>
- 54** Integración de dispositivos médicos con los sistemas de información Recomendaciones Técnicas para la adquisición de dispositivos médicos y su integración con los sistemas de Información de Centros Sanitarios. Seis - Comité Técnico De Interoperabilidad Del Sistema Nacional De Salud. 2020 <https://seis.es/integracion-dispositivos-medicos-si/>
- 55** Vuokko R, Vakkuri A, Palojoki S. Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terminology (SNOMED CT) Clinical Use Cases in the Context of Electronic Health Record Systems: Systematic Literature Review. *JMIR Med Inform*. 2023;11:e43750. <https://medinform.jmir.org/2023/1/e43750>
- 56** Scott IA, Sullivan C, Staib A, Ashby R. Improving the quality of care in the hospital: a multidisciplinary approach. *Aust Health Rev*. 2017;41(6):646-64. doi: 10.1071/AH16233.
- 57** Keasberry J, Scott IA, Sullivan C, Staib A, Ashby R. Going digital: a narrative overview of the clinical and organisational impacts of eHealth technologies in hospital practice. *Aust Health Rev*. 2017;41(6):646. <https://doi.org/10.1071/AH16233>

- 58** Holmgren AJ, McBride S, Gale B, Mossburg S. Technology as a tool for improving patient safety. PSNet. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services. 2023. Disponible en: <https://psnet.ahrq.gov>

E09

- 59** Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés A, Poveda-Andrés JL, y Grupo de trabajo Documento de Barbate. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. Farm Hosp. 2020; 44(4) 158-62. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000400007&script=sci_arttext&tlng=pt
- 60** Sharaya NH, Dorrell MF, Sciacca NA. The Impact of Addressing Adherence in Pharmacist-Managed Pharmacotherapy Clinics. J Pharm Pract. 2017 Feb;30(1):37-41. doi: 10.1177/0897190015585760. Epub 2016 Jul 10. PMID: 26033790. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0897190015585760>
- 61** de Grégori J, Pistre P, Boutet M, Porcher L, Devaux M, Pernot C, L Chrétien M, Rossi C, Manfredi S, Dalac S, Gueneau P, Boulin M. Clinical and economic impact of pharmacist interventions in an ambulatory hematology-oncology department. J Oncol Pharm Pract. 2020 Jul;26(5):1172-1179. doi: 10.1177/1078155220915763. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32299314. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1078155220915763>

- 62** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>

P01

- 63** Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Actualización 2023. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2023. ISBN: 978-84-09-58699-8. <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn?highlight=WyJocG4iXQ==>
- 64** 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 B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):16-22. doi: 10.1002/cyto.b.21608. PMID: 29236352.
- 65** Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 - data analysis, reporting and case studies. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018 Jan;94(1):49-66. doi: 10.1002/cyto.b.21609. PMID: 29236350.

- 66** Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreassen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):23-48. doi: 10.1002/cyto.b.21610. PMID: 29236353.
- 67** Illingworth AJ, Marinov I, Sutherland DR. Sensitive and accurate identification of PNH clones based on ICCS/ESCCA PNH Consensus Guidelines-A summary. *Int J Lab Hematol.* 2019 May;41 Suppl 1:73-81. doi: 10.1111/ijlh.13011. PMID: 31069981.
- 68** Sutherland DR, Richards SJ, Ortiz F, Nayyar R, Benko M, Marinov I, Illingworth A. CD71 improves delineation of PNH type III, PNH type II, and normal immature RBCs in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry B Clin Cytom.* 2020 Mar;98(2):179-192. doi: 10.1002/cyto.b.21853. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31705743.
- 69** Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, Weitz IC, Röth A. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev.* 2023 May;59:101041. doi: 10.1016/j.blre.2023.101041. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36732204.

- 70** Srinivas, V., Choubey, U., Motwani, J., Anami'ka, F., Chennupati, C., Garg, N., Gupta, V., & Jain, R. (2023). Synergistic strategies: Optimizing outcomes through a multidisciplinary approach to clinical rounds. Baylor University Medical Center Proceedings. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2274230>
- 71** Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6): 278. e1-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316000099>
- 72** Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017 Mar;8(3):119-126. doi: 10.1177/2040620716681748. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28246555; PMCID: PMC5305005. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040620716681748>
- 73** Patriquin, C. J., Kiss, T., Caplan, S., Chin-Yee, I., Grewal, K., Grossman, J., Larratt, L., Marceau, D., Nevill, T., Sutherland, D. R., Wells, R. A., & Leber, B. (2019). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *European Journal of Haematology*, 102(1), 36-52. <https://doi.org/10.1111/EJH.13176>

- 74** Morado M, et al. PNH Working Group of the Iberian Society of Cytometry (SIC). Cytometry B Clin Cytom. 2016;92:361-370. 2. Röth A, et al. Eur J Haematol 2018;101:3-11; 3. Borowitz MJ, et al. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78:211-30; 4. Parker C, et al. Blood 2005;106:3699-709; 5. Sahin F, et al. Am J Blood Res 2016;6:19-27; 6. Hillmen P, et al. Am J Hematol 2010;85:553-9; 7. Canadian PNH Network. <https://www.pnhnetwork.ca/en.html#patient-screening> (Accessed June 5, 2025).

P02

- 75** Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Coordinadoras: Ana Villegas, Anna Gaya. Actualización 2023. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2023. ISBN: 978-84-09-58699-8. <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn?highlight=WyJocG4iXQ==>
- 76** Füreder, W., Sperr, W. R., Heibl, S., Zebisch, A., Pfeilstöcker, M., Stefanzl, G., Jäger, E., Greiner, G., Schwarzingner, I., Kundi, M., Keil, F., Hoermann, G., Bettelheim, P., & Valent, P. (2020). Prognostic factors and follow-up parameters in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): experience of the Austrian PNH network. Annals of Hematology, 99(10), 2303-2313. <https://doi.org/10.1007/S00277-020-04214-Z>

- 77** Sahin F, Akay OM, Ayer M, et al. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la HPN en pacientes con HPN grave. American Journal of Blood Research. 2016 ;6(2):19-27. PMID: 27570707; PMCID: PMC4981648.
- 78** Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, Griffin M, Hillmen P, Ireland R, Killick S, Mansour S, Mufti G, Potter V, Snowden J, Stanworth S, Zuha R, Marsh J; BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Mar;204(3):784-804. doi: 10.1111/bjh.19236. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38247114.
- 79** Dingli, D., De Castro III, C., Koprivnikar, J., Kulasekararaj, A., Maciejewski, J., Mulherin, B., Panse, J., Pullarkat, V., Röth, A., Shammo, J. M., Terriou, L., Weitz, I. I., Yermilov, I., Gibbs, S. N., Broder, M. S., Beenhouwer, D., & Kuter, D. J. (2024). Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology. <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2329030>
- 80** Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013 Jun 20;121(25):4985-96; quiz 5105. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23610373. <https://ashpublications.org/blood/article/121/25/4985/125576/Thrombosis-in-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>

- 81** Parker C, Omine M, Richards S, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Natural History and Treatment Options Blood. 2005;106(12):3699-3709. PubMed ID: 16105975. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/btt.s1420>
- 82** Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):208-216. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208. PMID: 27913482; PMCID: PMC6142517. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6142517>
- 83** Gaudet-Blavignac C, Foufi V, Bjelogrić M, Lovis C. Use of the Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms (SNOMED CT) for Processing Free Text in Health Care: Systematic Scoping Review. J Med Internet Res. 2021 Jan 26;23(1):e24594. doi: 10.2196/24594. PMID: 33496673; PMCID: PMC7872838 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7872838/>
- 84** Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, Wallace PK, Keeney M. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 - reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing. Cytometry B Clin Cytom. 2018 Jan;94(1):23-48. doi: 10.1002/cyto.b.21610. PMID: 29236353. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.b.21610>

- 85** Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Dec;26(12-b Suppl): S8-S14. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s8. PMID: 33356781; PMCID: PMC10408416.
- 86** Jamile M. Shammo, Rachel L Mitchell, Kylene Ogborn, Ellen Salkeld, Stephanie Chisolm, Path to Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Results of an Exploratory Study Conducted By the Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndrome International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey, Blood, Volume 126, Issue 23, 2015, Page 3264, ISSN 0006-4971, <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3264.3264>.
- 87** 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 B Clin Cytom. 2018 Jan;94(1):16-22. doi: 10.1002/cyto.b.21608. PMID: 29236352.
- 88** Oldaker T, Whitby L, Saber M, Holden J, Wallace PK, Litwin V. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 4 - assay validation and quality assurance. Cytometry B Clin Cytom. 2018 Jan;94(1):67-81. doi: 10.1002/cyto.b.21615. PMID: 29251828.

- 89** Srinivas V, Choubey U, Motwani J, Anamika F, Chennupati C, Garg N, Gupta V, Jain R. Synergistic strategies: Optimizing outcomes through a multidisciplinary approach to clinical rounds. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2023 Dec 20;37(1):144-150. doi: 10.1080/08998280.2023.2274230. PMID: 38174031; PMCID: PMC10761132.

P04

- 90** Consenso profesional. Recomendaciones Asociación Española de HPN.

P05

- 91** Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. Med Clin (Barc). 2016 Mar 18;146(6):278.e1- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002577531600009>
- 92** Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4008114/>

- 93** Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz IC, Armstrong E, Risitano AM, Patriquin CJ, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner MP, Schrezenmeier H, Peffault de Latour R. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9. doi: 10.1056/NEJMoal502950. PMID: 26352814. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal502950>
- 94** Villegas A, Núñez R, Gaya A, Cuevas-Ruiz MV, Bosch JM, Carral A, Arrizabalaga B, Gómez-Roncero MI, Mora A, Bravo P, Lavilla E, Monteserín C, Hernández B, Martínez-Barranco P, Jarque I, Urquía MA, García-Donas G, Brunet S, González FA, Urbano Á. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. *Ann Hematol*. 2017 Oct;96(10):1727-1733. doi: 10.1007/s00277-017-3059-x. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28748287. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-017-3059-x>
- 95** Dingli, D., De Castro III, C., Koprivnikar, J., Kulasekararaj, A., Maciejewski, J., Mulherin, B., Panse, J., Pullarkat, V., Röth, A., Shammo, J. M., Terriou, L., Weitz, I. I., Yermilov, I., Gibbs, S. N., Broder, M. S., Beenhouwer, D., & Kuter, D. J. (2024). Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2329030>

- 96** Girmenia C, Barcellini W, Bianchi P, Di Bona E, Iori AP, Notaro R, et al. Management of infection in PNH patients treated with eculizumab or other complement inhibitors: Unmet clinical needs. *Blood Rev* (2023) 58:101013. doi: 10.1016/j.blre.2022.101013 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X2200087X>
- 97** Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* (2019) 185(2):297–310. doi: 10.1111/bjh.15790 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15790>
- 98** McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *Am J Transplant* (2017) 17(9):2481–4. doi: 10.1111/ajt.14426. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6627e1.htm>
- 99** Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023 Dec 6;14:613–628. doi: 10.2147/JBM.S431493. PMID: 38084255; PMCID: PMC10710797. Published 2023 Feb 6. doi:10.2196/43750 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10710797/>

- 100** Şahin, F., Cömert Özkan, M., Mete, N., Yilmaz, M., Oruc, N., Gürgün, A., Kayıkçioğlu, M., Güler, A., Gökçay, F., Bilgir, F., Ceylan, C., Bilgir, O., Sari, I., & Saydam, G. (2015). Multidisciplinary clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American Journal of Blood Research*, 5(1), 1-9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4497492/>
- 101** Dingli, D., De Castro III, C., Koprivnikar, J., Kulasekararaj, A., Maciejewski, J., Mulherin, B., Panse, J., Pullarkat, V., Röth, A., Shammo, J. M., Terriou, L., Weitz, I. I., Yermilov, I., Gibbs, S. N., Broder, M. S., Beenhouwer, D., & Kuter, D. J. (2024). Expert consensus on the management of pharmacodynamic breakthrough-hemolysis in treated paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2329030>
- 102** Jang, J. H., Kim, J. S., Lim, C. T. K., Kleinman, N. J., Myren, K.-J., Wang, A., Patel, Y., & Lee, J. W. (2024). Impact of Lactate Dehydrogenase and Hemoglobin Levels on Clinical Outcomes in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results From the National Korean PNH Registry. *Journal of Korean Medical Science*, 39. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e81>

- 103** Notaro, Rosario, and Lucio Luzzatto. "Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition." *New England Journal of Medicine* 387.2 (2022): 160-166. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr2201664>
- 104** Kulasekararaj, Austin G., et al. "Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: differences between terminal and proximal complement inhibition." *Blood Reviews* 59 (2023): 101041. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X23000024>
- 105** Hill A, Hotermans C, Pirozzi G. The Importance of Controlling Terminal Complement Activity and Intravascular Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Am J Hematol*. 2024 Dec 9. doi: 10.1002/ajh.27556. Epub ahead of print. PMID: 39651745. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27556>
- 106** Patriquin, C. J., Kiss, T., Caplan, S., Chin-Yee, I., Grewal, K., Grossman, J., Larratt, L., Marceau, D., Nevill, T., Sutherland, D. R., Wells, R. A., & Leber, B. (2019). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *European Journal of Haematology*, 102(1), 36-52. <https://doi.org/10.1111/EJH.13176>

- 107** Debureaux, P. E., Kulasekararaj, A. G., Cacace, F., Silva, B. G., Calado, R. T., Barone, F., ... & Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation. (2021). Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplantation*, 56(10), 2600-2602.
- 108** Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, Jarque I, Núñez R, Ojeda E, Orfao A, Ribera JM, Vicente V, Urbano-Ispizua Á; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2016 Mar 18;146(6): 278.e1-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316000099>
- 109** Croden, J., Oliver, M., & Wu, C. (2023). Anticoagulation Use and Patient Outcomes in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Province-Wide Retrospective Review. *Blood*, 142(Supplement 1), 1283. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-188164>
- 110** Hill A, Hotermans C, Pirozzi G. The Importance of Controlling Terminal Complement Activity and Intravascular Hemolysis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Am J Hematol*. 2024 Dec 9. doi: 10.1002/ajh.27556. Epub ahead of print. PMID: 39651745. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.27556>

- 111** Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017 Mar;8(3):119-126. doi: 10.1177/2040620716681748. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28246555; PMCID: PMC5305005. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040620716681748>
- 112** Patriquin, C. J., Kiss, T., Caplan, S., Chin-Yee, I., Grewal, K., Grossman, J., Larratt, L., Marceau, D., Nevill, T., Sutherland, D. R., Wells, R. A., & Leber, B. (2019). How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *European Journal of Haematology*, 102(1), 36-52. <https://doi.org/10.1111/EJH.13176>
- 113** Panse, J., Höchsmann, B., & Schubert, J. (2024). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Pathophysiology, Diagnostics, and Treatment. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. <https://doi.org/10.1159/000540474>
- 114** Hussein M, Pavlova M, Ghalwash M, Groot W. The impact of hospital accreditation on the quality of healthcare: a systematic literature review. *BMC Health Serv Res*. 2021 Oct 6;21(1):1057. doi: 10.1186/s12913-021-07097-6. PMID: 34610823; PMCID: PMC8493726. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12913-021-07097-6>

P07

- 115** Cohen JA, Karp J. The role of care coordination in the transition of adolescents with chronic illness. *Journal of Adolescent Health*. 2022;70(3):456-62.
- 116** Buchanan RJ, Kauffman R. Transitioning from pediatric to adult care: a systematic review of the literature. *Pediatrics*. 2019;143(5):e20183500.
- 117** American Academy of Pediatrics. Transitioning youth with special health care needs to adult health care. *Pediatrics*. 2018;142(5):e20183000.
- 118** Kearney MT, McCarthy C. Transitioning adolescents with chronic illness: a review of the literature. *J Pediatr Nurs*. 2018;43:1-7.

R01

- 119** Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Brümmendorf TH, Panse J. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1547-1559. doi: 10.1007/s00277-019-03681-3. Epub 2019 May 21. PMID: 31115593; PMCID: PMC6591198.

- 120** Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):102. <https://link.springer.com/article/10.1186/s41687-021-00376-0>
- 121** Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 122** Bänziger S, Weisshaar K, Arokoski R, et al. Feasibility of electronic patient reported outcome monitoring and self-management program in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-a pilot study (ePROAA-PNH). *Ann Hematol*. 2023;102(1):199-208. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-022-05012-5>
ASOCIACION DE PACIENTES HPNE.ES <https://hpne.es/>
- 123** Weisshaar K, Ewald H, Halter J, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PRO-AA/PNH). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):249. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-020-01532-3>
- 124** Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med*. 2022; 13:327-335 <https://doi.org/10.2147/jbm.s339660>

- 125** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 126** Questionnaires: FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
Includes general and disease-specific modules (such as FACIT-Fatigue, FACIT-Palliative Care, etc.) FACIT overview/site ; EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) ; Oncology-specific QoL assessment tool. EORTC QLQ-C30 info

R02

- 127** Weissshaar K, Ewald H, Halter J, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PRO-AA/PNH). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):249. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-020-01532-3>
- 128** Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Brümmendorf TH, Panse J. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1547-1559. doi: 10.1007/s00277-019-03681-3. Epub 2019 May 21. PMID: 31115593; PMCID: PMC6591198.

129 Slade A, Isa F, Kyte D, Pankhurst T, Kerecuk L, Ferguson J, et al. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>; PMID: 29688860; PMCID: PMC5914068.

130 Zabaleta E, González M. Instrumentos de medida de resultados y de experiencias comunicadas por el paciente: directrices y herramientas para identificar y seleccionar los más adecuados. *Enferm Intensiva.* 2021;32(1):37-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfi.2020.08.001>

R03

131 Kaiser K, Yount SE, Martens CE, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ (©)). *Patient Prefer Adherence.* 2020; 14:705-715. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S233830>

R04

132 Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, Moline K, Robertson JJ. ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2018 Oct 1;75(19):1493-1517. doi: 10.2146/ajhp170811. PMID: 30257844.

- 133** Fundación para la Calidad en Transfusión Sanguínea, Terapia Celular y Tisular. Estándares en Hemoterapia. 5ª ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2019. Revisión 2022. [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/445-documentos/guias/123444-estandares-en-hemoterapia-5-edicion-2019>
- 134** Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* (2019) 185(2):297-310. doi: 10.1111/bjh.15790 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15790>
- 135** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Disponible en: www.notificaRAM.es.
- 136** Moncharmont P, Quittançon E, Barday G, Benamara A; les Correspondants d'Hémovigilance et de sécurité transfusionnelle Auvergne Rhône Alpes. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes. *Vox Sang*. 2019 May;114(4):349-354. doi: 10.1111/vox.12765. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30818416

- 137** Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Guía Clínica en HPN. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna [Internet]. Madrid: SEHH; 2024. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn>
- 138** Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023 Dec 6;14:613-628. doi: 10.2147/JBM.S431493. PMID: 38084255; PMCID: PMC10710797. Published 2023 Feb 6. doi:10.2196/43750 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10710797/>
- 139** Hillmen, P., Horneff, R., Yeh, M. W., Kolev, M., & Deschatelets, P. (2024). Navigating the Complement Pathway to Optimize PNH Treatment with Pegcetacoplan and Other Currently Approved Complement Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 25. <https://doi.org/10.3390/ijms2517947>
- 140** Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD. Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med*. 2023 Jun 22;11:20503121231181267. doi: 10.1177/20503121231181267. PMID: 37388903; PMCID: PMC10302528. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20503121231181267>

- 141** Kulasekararaj AG, Kuter DJ, Griffin M, Weitz IC, Röth A. Biomarkers and laboratory assessments for monitoring the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Differences between terminal and proximal complement inhibition. *Blood Rev.* 2023 May; 59:101041. doi: 10.1016/j.blre.2023.101041. Epub 2023 Jan 14. PMID: 36732204. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X23000024>
- 142** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ravulizumab (Ultomiris®) en hemoglobinuria paroxística nocturna. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022 [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-ravulizumab-ultomiris-en-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna/>
- 143** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pegcetacoplan (Aspaveli®) en hemoglobinuria paroxística nocturna. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2023 [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-107-2023-Aspaveli.pdf>

- 144** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de danicopan (Voydeya®) en hemoglobinuria paroxística nocturna. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024 [citado el 4 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/nota-informativa-sobre-ipt-febrero-2024>
- 145** Waheed, A., Shammo, J. M., & Dingli, D. (2023). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. Blood Reviews. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101158>
- 146** Clayton D, Shafrin J, Yen G, Lee S, Geevarghese L, Shi Y, He L, Shen Y, Waheed A. Treatment Patterns and Healthcare Resource Utilization of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Retrospective Claims Data Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2024 Jan-Dec;30:10760296231213073. doi: 10.1177/10760296231213073. PMID: 38173351; PMCID: PMC10768575. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029623121307>
- 147** Robertson JJ, Brem E, Koyfman A. The Acute Hemolytic Anemias: The Importance of Emergency Diagnosis and Management. J Emerg Med. 2017 Aug;53(2):202-211. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.02.018. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28408234. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073646791730155>

- 148** A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. [Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. Med Clin (Barc). 2016;146(6):278.e1-7

R06

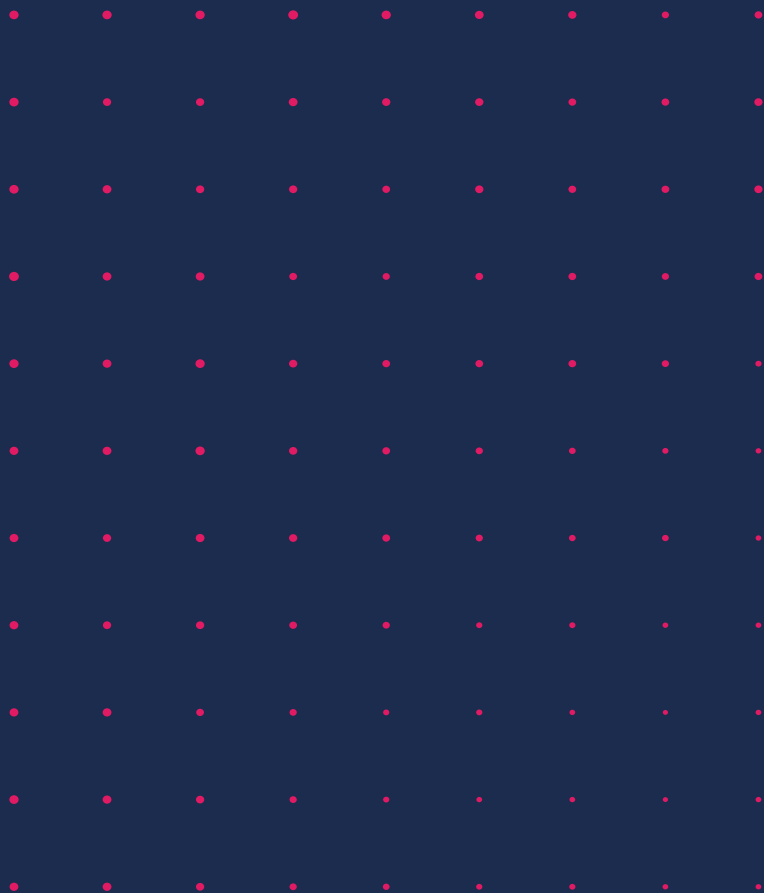
- 149** Weisshaar K, Arokoski R, et al. Feasibility of electronic patient reported outcome monitoring and self-management program in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-a pilot study (ePROAA-PNH). Ann Hematol. 2023;102(1):199-208. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-022-05012-5> ASOCIACION DE PACIENTES HPNE.ES <https://hpne.es/>

- 150** Weisshaar K, Ewald H, Halter J, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PRO-AA/PNH). Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):249. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-020-01532-3>

R07

- 151** Consenso profesional

ANEXOS



ANEXO 1

DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE CÉLULAS DE HPN MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO DE ALTA SENSIBILIDAD

El diagnóstico de la HPN se lleva a cabo mediante citometría de flujo de alta sensibilidad (0,01%), se recomienda realizarla en <24h. Es una prueba confirmatoria por detección y cuantificación de células de HPN.

Este protocolo de diagnóstico ha sido creado según guías vigentes consensuadas de la SEHH (1) basadas en las guías internacionales: International Clinical Cytometry Society (ICCS) y la European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA).



[*] Preferible EDTA, aunque heparina y ACD también son aceptables.

[**] Identificar la población con marcadores no GPI.

[***] Cuando no sea posible discriminar entre los subtipos deficitarios, se deben informar de forma conjunta indicando el problema.

ACD: ácido citrato dextrosa.

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

FLAER: fluorescein-labelled aerolysin.

HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

PARÁMETRO	RECOMENDACIONES DE CONSENSO
Muestra	Sangre periférica anticoagulada con EDTA* Procesar en < 48 horas
Poblaciones diana** - Panel inicial - Panel de confirmación	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 y 0,05% en neutrófilos
Informe clínico de citometría de flujo	- 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***
Disponibilidad de Programa de calidad externo	Como, por ejemplo, UK-NEQAS, Programa de Calidad de la Sociedad Ibérica de Citometría

EDITORES

Sociedad Española de
Calidad Asistencial.

Fundación Española de
Calidad Asistencial Uria, 76,
3º Dcha., Oviedo, 33003,
Asturias.

ISBN

978-84-09-77592-7

OCTUBRE 2025

AVALADO POR

“Sociedad Española de
Hematología y
Hemoterapia”



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

“Sociedad Española de
Nefrología”



“Asociación Española de
Hemoglobinuria
Paroxística
Nocturna. FEDER”



“Sociedad Española de
Medicina Interna”



Norma
HPN

Patrocinado por:

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

FECA
Fundación Española
de Calidad Asistencial