



# Guías Prácticas Clínicas

## PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2017



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2016.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores**

### **Versión 1.0**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta

Dra. Gloria Rubio Arancibia

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Mónica Torrens Parraguez, Dr. Christopher Tabilo Heavey y Dra. Patricia Fardella Bello.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

### **Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:**

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
- La HPN se clasifica según CIE-10, con el código D59.5.

### **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.

Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.

Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Hemoglobinuria paroxística nocturna" en mayores de 15 años.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con HPN, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con HPN.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **TABLA DE CONTENIDOS**

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3.- CLASIFICACIÓN**
- 4.- TRATAMIENTO**
- 5.- MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- ALGORITMO**
- 8.- BIBLIOGRAFIA**



## **1.- INTRODUCCIÓN**

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) descrita por William Gull (Londres-1866), constituye una enfermedad clonal adquirida de la célula troncal hematopoyética (CTH), caracterizada por mutaciones somáticas del gen PIG-A, ligadas al cromosoma X. Las células HPN son deficientes en múltiples proteínas, adheridas a la membrana celular a través de anclajes de Glicosil-fosfatidil-inositol (GPI). La lesión primaria es un defecto en la biosíntesis de GPI. El déficit de GPI condiciona alteraciones de membrana que producen una sensibilidad anormal al Complemento (C). Las mutaciones identificadas hasta la fecha son muy numerosas.

El fenotipo GPI anómalo se determina utilizando anticuerpos monoclonales (Ac.Mo.) dirigidos contra las múltiples proteínas ausentes en la membrana de las células HPN, por citometría de flujo. (1)(2)

El defecto clonal de las CTH afecta a los eritrocitos, leucocitos (granulocitos, monocitos, linfocitos) y plaquetas. Aunque tradicionalmente ha sido referida como una anemia hemolítica, la HPN debe considerarse como un síndrome mielodisplásico primario, donde el fenómeno hemolítico es una manifestación clínica más de la enfermedad. La asociación de la HPN con otras patologías como: la metaplasia mieloide, la anemia refractaria con exceso de blastos, la anemia aplásica y la leucemia mieloblástica, apoyan el hecho de considerarla como una enfermedad clonal, así como también los estudios citogenéticos y de expresión alélica de la G6PD. (3)(4)

La HPN es una patología poco frecuente, su tasa anual de incidencia se desconoce. Se estima que sea de 5 a 10 veces menor que la de la anemia aplásica. Aparece a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos del sexo femenino (30-50 años), pero se ha presentado en niños, jóvenes y ancianos.

Aunque no se registra una predisposición familiar ni racial, se describe con mayor frecuencia en países asiáticos (Tailandia, Japón)(7)(8), similar a lo que ocurre con la anemia aplásica. En Europa es más frecuente en mujeres, mientras que en Asia es más frecuente en varones. La HPN ha sido asociada en ocasiones con agentes infecciosos y químicos.(9)

### **Consideraciones etiopatogénicas**

El clon de la HPN aparece por daño de la médula ósea. Factores como: radiaciones ionizantes, infecciones virales, exposición a benceno, drogas, etc. podrían ser responsables de este daño medular.

La capacidad de proliferación del clon condiciona la aparición de las manifestaciones clínicas. Los fenómenos hemolíticos obedecen a un desarrollo celular acelerado, en contraposición a los fenómenos hipoplásicos o aplásicos, que serían la consecuencia de un crecimiento lento de las células HPN.

La hematopoyesis ineficaz es consecuencia de un déficit de proliferación de las CTH, de magnitud variable. Las proteínas reguladoras del C se pueden detectar in vitro en las unidades formadoras de colonias de las CTH (CFU-L/M,BFU-E,CFU-GEMM), mientras que en las CTH comprometidas (CFU-E,CFU-GM,CFU-Meg) estas proteínas se hallan disminuidas o ausentes, hecho que permite expresar el defecto HPN con mayor selectividad.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)**

**Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



Las eritrocitos HPN se presentan en tres grupos: I, II, III, con sensibilidad creciente al C respectivamente. Los eritrocitos HPN-III tienen además un defecto que produce mayor sensibilidad al complejo de ataque a la membrana (MAC). Estos defectos celulares se deben a la deficiencia de las proteínas GPI, en particular al "decay accelerating factor, DAF", acelerador de la degradación de las convertasas del C (C3), evaluable por la expresión del cluster de diferenciación CD55.

El DAF es detectable normalmente en los precursores eritrocitarios. En los eritrocitos HPN-III su déficit es total, mientras que en los tipos I y II es parcial. Del mismo modo su déficit es detectable en los granulocitos, monocitos, linfocitos y plaquetas.

Otra proteína reguladora del C es el "membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL", inhibidor de la membrana de la lisis reactiva; bloquea la unión de C9 al complejo C5b-C8 y es evaluable por la expresión del cluster de diferenciación CD59. Los eritrocitos HPN-III son deficientes en esta proteína, mientras que los HPN-I y HPN-II tienen menor déficit. Otra proteína ausente en la membrana del eritrocito es C8bp, que regula la activación de los últimos componentes del C, junto con CD59.(10) (11)

## **2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

El diagnóstico de la HPN se realizaba antes evidenciando una mayor sensibilidad de los glóbulos rojos del paciente, respecto de controles normales, a la lisis por el complemento activado, ya fuera por acidificación del plasma (test de Ham) o por aumento de su osmolaridad (test de sucrosa), tests que son de baja sensibilidad. (12)

El diagnóstico se realiza en la actualidad por citometría de flujo identificando su inmunofenotipo (Tabla 1), característico (detección del clon HPN e identificación de las células deficitarias en GPI) y debe sospecharse en las siguientes situaciones clínicas: (2)(13)(14)

- Hemólisis intravascular evidenciada por: hemoglobinuria (48% de los casos) y/o hemosiderinuria.
- Hemólisis no explicada en: déficit de hierro, dolor abdominal, disfagia intermitente o espasmos esofágicos, trombosis, neutropenia o trombocitopenia.
- Anemia hemolítica adquirida con Test de Coombs negativo, sin alteraciones morfológicas celulares (p.ej.: esquistocitos) y no infecciosa.
- Trombosis (40%) en las siguientes localizaciones venosas atípicas: esplácnica (Sd.de Budd-Chiari), cerebral o dérmica; con signos de hemólisis o con citopenias no explicadas.
- Anemia aplásica o mielodisplasia de bajo grado (estudios de alta sensibilidad para clones muy pequeños)
- Estados de hipercoagulabilidad
- Complicaciones renales
- Manifestaciones neurológicas
- Infecciones recurrentes

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



**Tabla 1**

**IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSILFOSFATIDILINOSITOL(GPI) por C.de Flujo.**

<b>Tipo de muestra</b>	Sangre periférica
<b>Poblaciones</b>	1er paso: Granulocitos, neutrófilos y monocitos 2º paso: Eritrocitos
<b>Marcadores GPI</b>	1er paso: granulocitos neutrófilos y monocitos <b>FLAER y CD157 ó FLAER, CD24 (ó CD16) y CD14</b> Alternativa (si no se dispone de FLAER): <b>CD157PE, CD24 (ó CD16) y CD14</b> 2º paso: eritrocitos <b>CD59</b>
<b>Marcadores adicionales de identificación celular</b>	<b>CD45 y CD10</b> para granulocitos neutrófilos <b>CD45 y CD64</b> para monocitos <b>CD235a</b> para eritrocitos
<b>Combinaciones para estudio de leucocitos*</b>	4 fluorescencias (2 tubos): <b>FLAER CD157(ó CD24)PE/CD45PerCP/CD10APC</b> <b>FLAER CD157(ó CD14)PE/CD45PerCP/CD10APC</b>
<b>Controles</b>	Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador)
<b>Indicaciones</b>	Diagnóstico , monitorización: enfermedad y tratamiento

\*Distintos citómetros

## **Evaluación completa pretratamiento**

### **Anamnesis y examen físico**

#### **Laboratorio**

- Hemograma, fórmula leucocitaria, reticulocitos
- Inmunofenotipo en Sangre Periférica
- LDH
- Bilirrubinemia indirecta
- Haptoglobina
- Hemoglobina en plasma
- Hemoglobinuria, hemosidenuria
- Eritropoyetina sérica
- Cinética de hierro, ferritinemia
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico.
- Test de Coombs directo
- Creatinemia y Clearance de creatinina
- Proteinuria y sedimento urinario

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



- Complemento hemolítico total, C3, C4 y dímero D

### **Otros exámenes**

- Aspirado de médula ósea con tinción de hemosiderina y
- Biopsia de
- Cariograma médula ósea
- Estudios de trombofilia (antecedentes de episodios trombóticos previo al Dg.)
- Ecografía Doppler abdominal
- Ecocardiografía Doppler: con signos de hipertensión pulmonar solicitar AngioTAC pulmonar
- Determinación de ProBNP ó NTProBNP
- RNM cerebral ó angioTAC en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos

### **3.- CLASIFICACIÓN (Tabla 2)**

De acuerdo a los antecedentes de enfermedad hematológica previa, la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios, se reconocen 2 grupos fisiopatológicos y 4 categorías clínicas de pacientes con presencia de un clon HPN:

**Tabla 2**

<b>Pacientes con hemólisis intravascular</b>	<b>HPN clásica: con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y sin antecedentes, ni evidencias actuales de falla medular por aplasia, mielodisplasia o mielobrosis.</b>
	<b>HPN en el contexto de otra mielopatía:</b> con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y antecedentes o evidencias actuales de falla medular.
<b>Pacientes sin hemólisis intravascular</b>	<b>HPN en el contexto de otra enfermedad medular:</b> pacientes con falla medular (otra mielopatía), presencia de un clon HPN >10% y sin clínica ni laboratorio de hemólisis.
	<b>HPN subclínica:</b> Falla medular (por aplasia, mielodisplasia ó mielobrosis), sin clínica ni laboratorio de hemólisis, a los que se les detecta una pequeña población de células hemopoyéticas GPI negativas por citometría de flujo.

### **4.- TRATAMIENTO (15)(16)(20)**

#### **1. Soporte**

TRANSFUSIONES: anemia severa y/o sintomática.

- Glóbulos rojos leucodepletados, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**





intravasculares.

APORTE DE ACIDO FOLICO Y HIERRO (según cinética) de hierro : para

- compensar las pérdidas por hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.

ERITROPOYETINA: la falla medular contribuye a la anemia con recuentos reticulocitarios  $<100.000/\mu\text{L}$  y la eritropoyetina endógena sea  $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$

### **ANTICOAGULACIÓN: TAC ORAL, profilaxis del tromboembolismo venoso. (17)(18)(19)**

Se recomienda el uso de warfarina en aquellos pacientes que no tengan otro tipo de contraindicaciones, que impidan el inicio de la profilaxis con este fármaco. El International Normalized Ratio (INR) recomendado es : 2.0 a 3.0. El tiempo de profilaxis es mínimo durante 1 año para poder evaluar la presencia o ausencia de eventos trombóticos durante la evolución, si estos pacientes se comparan con aquellos que no reciben anticoagulación oral.

## **2. Esteroides**

Corticoides y anabólicos androgénicos

ANABÓLICOS(danazol): Se ha objetivado respuesta con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. Tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de trombosis, por lo que debe ser empleado a la menor dosis posible y sólo en pacientes que muestren respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento.

## **3. Eculizumab**

### **Indicaciones**

- A)** Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
- B)** Anemia hemolítica intravascular crónica con todo lo siguiente:
  1. LDH  $> 1,5$  límite superior normal.
  2. Sintomatología clínica debida a anemia hemolítica (pudiendo manifestarse como una importante afectación de la calidad de vida).
- C)** Trombosis profunda atribuida a HPN.
- D)** Insuficiencia pulmonar: disnea y/o dolor torácico resultante en limitación de la actividad normal (New York Heart Association clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar cuando otras causas de la misma hayan sido excluidas.
- E)** Insuficiencia renal crónica grave atribuida a HPN.
- F)** Afectación del músculo liso: episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieren hospitalización o toma habitual de analgésico narcóticos, cuando se hayan descartado otras causas.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



Mínimo 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con eculizumab es obligatoria la vacunación antimeningocócica con una vacuna conjugada que incluya los serotipos A, C, Y y W135. Está en preparación una vacuna monovalente que cubre el serotipo B.

#### Posología (iv):

Una dosis semanal de 600 mg x 4 semanas. La 5ª semana 900 mg y, a continuación, 900 mg/14 días.

#### **4. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos**

El TPH continúa siendo hasta la fecha la única estrategia de tratamiento curativa para esta entidad, sin embargo, se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. En noviembre de 2011, una reunión de expertos en HPN y Trasplante de Médula Ósea revisó la experiencia existente.

Sus conclusiones fueron:

1. Eculizumab es la indicación para los casos de hemólisis intravascular (HPN clásica) y también en la prevención de los eventos tromboembólicos.
2. Tanto los regímenes mieloablativos como los de intensidad reducida han demostrado ser útiles para curar la enfermedad. Las ventajas de uno sobre otro requieren todavía de un mayor análisis. En pacientes con disfunción de órganos moderada o edad avanzada, se sugiere el RIC por la mejor tolerancia.

#### **5.- MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTO**

##### **Eculizumab:**

La LDH es el marcador más sensible y fidedigno de la presencia de hemólisis intravascular. Se deben medir sus niveles en forma seriada, para monitorear el tratamiento y detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento (p.ej.: infección intercurrente, traumatismos). Suspensión del tratamiento con eculizumab por remisión de la HPN. Algunos pacientes presentan espontáneamente un descenso del clon HPN a niveles que no presentan hemólisis intravascular manifiesta por clínica ni laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En este caso pueden discontinuar el tratamiento con eculizumab, ya que no hay hemólisis clínica ni de laboratorio y el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente.

#### **6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**

- Control de la hemólisis: seguimiento con hemograma completo, reticulocitos y LDH: cada 14 días.
- Normalización de ferremia, transferrina, % saturación de transferrina y ferritina: cada 3 meses.
- Test de Coombs directo global y anti-C3: cada 3 meses.
- Estudio de la función renal: cada 3 meses.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **7.- ALGORITMO TERAPÉUTICO EN HPN + FALLA MEDULAR**

### **7.1 Evidencia de Criterios de Severidad:**

- Trombosis o embolia que requiera anticoagulación
- Transfusión  $\geq 4$  UGR en 1 año o anemia sintomática
- Corticoides en dosis  $>8$  mg/d de metilprednisona
- Clearance de creatinina  $< 60$  ml/hr.
- Hipertensión pulmonar o disnea secundarios a la HPN
- Síntomas severos: Fatiga que impide las actividades habituales
- Dolor gastrointestinal crónico o episódico
- Disfagia severa

- A. **Sin criterios de severidad:** Tratamiento de soporte  $\pm$  anticoagulación profiláctica
- B. **1 ó + criterios de severidad:** Eculizumab  $\pm$  anticoagulación terapéutica
- ✓ Fracaso terapéutico: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

### **7.2. ALGORITMO TERAPÉUTICO HPN NO HEMOLÍTICA (CLÍNICA O SUBCLÍNICA)**

- **Tratamiento del Fallo Medular:**
- ✓ Inmunosupresión
- ✓ Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas



## **8.- BIBLIOGRAFIA**

1. Parker CJ, Richard-Lee G. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. En: Richard-Lee G, Foerst J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe Clinical Hematology. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p. 1264-86.
2. Cao,C; Hemoglobulinuria paroxística nocturna: diagnóstico definitivo por Citometría de Flujo. Revista CLC Vol. 10 N°1 - Abril 1999.
3. Endo M, Ware RE, Vreeke TM. Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1996; 87:2546-57.
4. Rosse WF. Phosphatidylinositol-linked proteins and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1990; 75: 1595-9.
5. Melitis J, Terpos E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical presentation y association with other haematological disorders. Haematologica 2001; 4:79-88.
6. Rosti V. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2000,85:82-9.
7. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology 2000;18:82-7.
8. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995; 333:1253-8.
9. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325:991-6.
10. Davitz MA, Low MG, Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol specific phospholipase C (PIPLC). J Exp Med 1996; 163:1150-61.
11. Richards SJ, Norfolk DR, Swirsky DM, Hillmen P. Lymphocytes subset analysis and glycosylphosphatidylinositol phenotype in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1998, Sep 1; 92 (5): 1799-806.
12. Guía clínica HPN - Actualización 2014 - Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
13. Guías de diagnóstico y tratamiento: Sociedad Argentina de Hematología (2015).
14. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993; 73 (4) 703-711.
15. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 3699-3709.
16. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009; 113: 6522-6527.
17. Rother RB, Bell L, Hillmen P et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma haemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA 2005; 293 (13):1653-1662.
18. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. Haematologica. 2014 Jan 31 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24488565.
19. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH).Blood 2003; 102:3587-3591.
20. Kelly R, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival. Blood 2011; 117: 6786-6792
21. Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2009; 84:699-701.
22. Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, Mackman N, Green R, Liebman HA. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. Thromb Res. 2012; 130 (3): 361-368.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**