



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**DESTINO DE LOS ENFERMOS CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA
NOCTURNA ATENDIDOS EN UN CENTRO MEDICO DE ALTA ESPECIALIDAD
EN MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:
JOSE ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA, ENCARCADO DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

MÉXICO, DF, NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INFORMACION DEL PROYECTO	PAGINA 4
RESUMEN	PAGINA 4
ABREVIATURAS	PAGINA 5
INTRODUCCION	PAGINA 5
ANTECEDENTES	PAGINA 6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	PAGINA 10
JUSTIFICACION	PAGINA 11
HIPOTESIS	PAGINA 12
OBJETIVOS GENERALES	PAGINA 12
OBJETIVOS ESPECIFICOS	PAGINA 12
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	PAGINA 13
DEFINICION GRUPO CONTROL	PAGINA 14
DEFINICION GRUPO A INTERVENIR	PAGINA 14
CRITERIOS INCLUSION	PAGINA 14
CRITERIOS EXCLUSION	PAGINA 14
CRITERIOS ELIMINACION	PAGINA 14
TIPO DE MUESTRAS	PAGINA 15
DESCRIPCION VARIABLES	PAGINA 15
PROCESAMIENTO Y ANALISIS ESTADISTICO	PAGINA 19
ASPECTOS ETICOS	PAGINA 20
CONSENTIMIENTO	PAGINA 20
CONFLICTOS DE INTERES	PAGINA 20
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	PAGINA 21
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	PAGINA 21
RECURSOS FINANCIEROS	PAGINA 22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	PAGINA 22
RESULTADOS ESPERADOS, APORTACIONES Y PERSPECTIVAS	PAGINA 23
DIFUSION	PAGINA 24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	PAGINA 24
AUTORIZACIONES	PAGINA 27

PROTOCOLO	
NO. DE REGISTRO	Título: DESTINO DE LOS ENFERMOS CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA ATENDIDOS EN UN CENTRO MEDICO DE ALTA ESPECIALIDAD EN MÉXICO
	*Servicio(s):HEMATOLOGÍA ADULTOS
	*Unidad Médica(s): CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE
	*Delegación(s):
	Fecha: 22 DE MAYO 2015
	Teléfono/Ext: 52005003/14246
	Fax.:

* Indicar el área geográfica donde se realizara el estudio, en caso de ser varios los lugares involucrados incluir todos los servicios y unidades médicas involucradas anexando también los nombres de las delegaciones a las que pertenece cada unidad médica.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	UNIDAD Y/O DEPARTAMENTO	INSTITUCIÓN	FIRMA
Investigador responsable	Dra. Martha Alvarado Ibarra	Hematología Adultos	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE	
Investigador asociado 1	José Antonio de la Peña Celaya	Hematología Adultos	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE	

Investigador asociado 2				
Investigador asociado 3				
Investigador asociado 4				
<p>Dirección postal completa del investigador responsable y correo electrónico.</p> <p>Avenida Félix Cuevas 540 Colonia del Valle Sur C.P. 03229 Delegación Benito Juárez México DF</p> <p>noroblasto@gmail.com</p>				

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. TITULO DEL PROTOCOLO.
<p>DESTINO DE LOS ENFERMOS CON HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA ATENDIDOS EN UN CENTRO MEDICO DE ALTA ESPECIALIDAD EN MÉXICO</p>

2. RESUMEN.
<p>La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una enfermedad rara que afecta importantemente la calidad de vida de los pacientes afectados. En México existen pocos datos con respecto a la incidencia y prevalencia de esta entidad, la gran mayoría de ellos se han logrado en Centros Médicos de manera individual. Nuestro conocimiento con respecto a las características clínicas previas al diagnóstico y su comportamiento durante la evolución de la enfermedad en</p>

población mexicana también es poco conocida. El diagnóstico de esta enfermedad ha evolucionado radicalmente los últimos 20 años, pues de los estudios indirectos con sacarosa realizados en los inicios del entendimiento de la enfermedad a los actuales métodos moleculares en múltiples líneas celulares existe una diferencia exorbitante. Estos estudios como es el caso de la búsqueda de clona HPN por FLAER en células hematopoyéticas, no solo nos permite realizar diagnóstico, si no también categorizar la gravedad de la enfermedad y definir su pronóstico. El tratamiento, a diferencia del diagnóstico, es un área que ha tomado mucho más tiempo en desarrollarse en su máximo nivel alcanzado, desde el manejo de soporte que aun en nuestros días continua siendo una opción, hasta el anticuerpo monoclonal eculizumab, que ha revolucionado el manejo de estos pacientes, sin significar aun una opción de curación.

3. ABREVIATURAS.

- Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: CMN 20 de Nov.
- Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: HPN
- Food and Drugs Administration: FDA
- Gramos: gr
- Decilitros: dL
- Unidades Internacionales: UI
- Miligramos: mg
- Litro: L
- Deshidrogenasa Láctica: DHL
- Fosfatasa Alcalina: FA
- Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG
- Glicosilfosfatidilinositol: GPI
- Complejo de Ataque a Membrana: CAM
- Fluorescencia de Proaerolisina: FLAER

4. INTRODUCCION.

La hemoglobinuria Paroxística Nocturna se trata de una enfermedad huérfana que afecta profundamente la calidad de vida y productividad de aquellos a los que aqueja. Nuestra unidad, al tratarse de un Centro Médico de tercer nivel tiene la

capacidad de diagnosticar y tratar a estos pacientes, sin embargo no contamos con casuística exacta de la serie de pacientes tratados en esta unidad con dicha enfermedad. la realización de este estudio aborda esta problemática y trata de dar claridad a las características y destino de los pacientes con esta enfermedad.

5. ANTECEDENTES.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es un trastorno clonal adquirido de la célula hematopoyética. Es una enfermedad huérfana que aumenta la sensibilidad de estas células al complemento. Descrita por primera vez por el Doctor Strübing en el año 1882, en un varón de 29 años con paroxismos de hemoglobinuria, posteriormente, Marchiafava y Micheli reportan un caso similar en una mujer con anemia y hemoglobinuria, dándole nombre a esta enfermedad con sus apellidos, epónimo actualmente en desuso. Es hasta 1925 que Eneking introduce el término de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. En 1937, Thomas Ham reporta que los eritrocitos de estos pacientes se lisan al incluirlos en un medio de solución salina acidificado, dando lugar a lo que se considera la primera prueba diagnóstica para la enfermedad. En 1957 se describe el sistema del complemento, y es posible entonces, describir el mecanismo por el cual estos pacientes presentan hemólisis, pero es hasta la década de 1980 que se descubre el papel de del glicosilfosfatidilinositol (GPI) en la fisiopatogenia de la enfermedad, dando pie a mas descubrimientos y métodos diagnósticas y terapéuticos.¹

Al tratarse de una enfermedad huérfana, es extremadamente rara pues se define a una enfermedad de este tipo a aquella que presenta 1 caso por cada 2000 habitantes de una región en específico, con una prevalencia reportada por la Organización Orphanet de 1.9 por cada millón de habitantes en el mundo.² En México no se cuenta con la prevalencia exacta, con algunas estimaciones por parte de Institutos y Centros Médicos que se dedican a su estudio y tratamiento, como es el caso del Hospital General de México, que reporta una frecuencia de 28% de HPN, en pacientes con Anemia Aplásica³ En el año 1981, el Doctor Ruiz Arguelles y colaboradores realizan unos de los primeros trabajos descriptivos de esta enfermedad en población mexicana, donde no logran determinar una prevalencia pero observan el patrón de edad de presentación de la enfermedad dando un promedio de 37 años.⁴

La HPN surge al haber preponderancia de una clona anómala de células progenitoras hematopoyéticas, deficientes o carentes de GPI, un glicolípido que fija más de 150 proteínas a la membrana celular, entre ellas CD55 y CD59, ambas, proteínas inhibitorias del complejo de ataque a la membrana del complemento.⁵ Esta población celular requiere de expansión para que se exprese la enfermedad. El punto clave en la fisiopatología de esta enfermedad se encuentra en la vía alterna del complemento, donde C3 se hidroliza espontáneamente, generando una C3 convertasa que a su vez genera más C3 y activa a C5 con la formación de CAM. La deficiente fijación de CD55 y CD59 a la membrana celular generan una constante conversión de C3 a C3 convertasa, pues CD55 es el responsable de la disminución de C3 y CD59 se encarga de disminuir la cantidad de CAM presente, esta constante formación de CAM sin restricciones da lugar a la hemólisis característica. Genéticamente, el Gen PIGA se encuentra en cromosoma X. La expansión de la clona anómala precisa de que esta misma sea la clona preponderante.⁶

Diversas teorías se han formulado alrededor de este fenómeno, una de ellas y tal vez, la más conocida y aceptada, es la del desarrollo de HPN secundario a una enfermedad de carácter inmunológico que afecte a la célula hematopoyética, como la Anemia Aplásica y los Síndromes Mielodisplásicos. Esta teoría deduce que la deficiencia de ciertas proteínas relacionadas a la unión de factores como Parvovirus, son las responsables del ataque por parte del sistema inmune mediado por linfocitos T, estas proteínas requieren de GPI, por ende, aquellas células con clona HPN, carecen de receptores para estos elementos dañinos, lo que las excluye de la eliminación y por ello se convierten en la clona preponderante. Aunque estas células con deficiencia de GPI se han descrito en hasta 21.4% de pacientes con diagnóstico de Anemia Aplásica⁷

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por hemólisis, que es directamente proporcional a la sensibilidad que los eritrocitos presenten al complemento, aceptándose que aquellos categorizados como HPN II, con deficiencia parcial de la GPI en su superficie celular tienen poca sensibilidad a complemento con poca hemólisis, mientras que aquellos categorizados como HPN III con severa o total deficiencia del GPI, tienen alta sensibilidad a complemento y por ende altas tasas de hemólisis y la sintomatología que la acompaña.⁸ Además de las manifestaciones clínicas, la hemólisis es responsable en parte de otra de las características de la enfermedad, la falla renal secundaria al depósito de hierro en los túbulos proximales, debida a la incapacidad de la haptoglobina de fijar la totalidad de los dímeros de hemoglobina liberados a la circulación después de la destrucción eritrocítica. Esta hemoglobina libre fija óxido nítrico, lo que genera diversas alteraciones, principalmente notorias en la motilidad esofágica y en la

disfunción eréctil observada en los pacientes varones. Tal falla aguda inicialmente da lugar a una disminución crónica de función renal, hasta 40% de los pacientes con HPN presentarán un evento trombocítico, arterial o venoso, siendo estos la principal causa de muerte de esta población.⁹ Irónicamente, la hemoglobinuria, que le da su nombre a la entidad, se observa a lo mucho en 25% de los casos y no es paroxística ni nocturna.¹⁰

El diagnóstico de esta patología ha evolucionado ampliamente, desde las primeras pruebas desarrolladas por el Doctor Ham en las cuales se sometía a un grupo de eritrocitos a medios con pH y densidad variable buscando la activación espontánea de la cascada de complemento y con ello identificar la hemólisis, teóricamente, producto de esta actividad, hasta el advenimiento de la citometría de flujo que permite la identificación fiel de CD55 y CD59 en la superficie celular. A pesar de que la literatura refiere que las pruebas iniciales como Ham y Sacarosa se encuentran en desuso, en nuestro medio aun es frecuente encontrarlas como parte del escrutinio diagnóstico inicial de la enfermedad, dando lugar, posteriormente, a la realización de la citometría de flujo. Esta prueba tiene la desventaja de que puede alterarse en situaciones como la transfusión sanguínea, por lo cual la recomendación actual indica que se lleve a cabo en otras poblaciones celulares como granulocitos y monocitos, debido a su menor vida media en comparación al eritrocito y que estas, no se alteran el resultado en caso de transfusión.¹¹

El uso de una variante marcada por fluorescencia de proaerolisina, FLAER por sus siglas en inglés, determina de manera más exacta la cantidad de GPI presente en la membrana, así como el porcentaje de células de acuerdo a su sensibilidad a complemento.

El tratamiento de esta entidad ha tenido pocos o nulos avances previos al actual. Durante años el único manejo consistía en el apoyo transfusional y hierro oral o parenteral para la mejoría de la sintomatología relacionada. Al tratarse de una enfermedad de la célula madre hematopoyética, homologa a la anemia aplásica y en la cual también se sospecha de mecanismo autoinmune, durante años se intentó el tratamiento de esta con esquemas de inmunosupresión tanto sola como en combinación, un ejemplo de ello se ve en un reporte de casos realizado en India, publicado en 2013, en el cual se trataba a estos pacientes con la combinación de danazol más ciclosporina, reportando respuesta completa en la recuperación de cifras de hemoglobina superiores a 8 gr/dL en 33% de sus pacientes. Sin embargo la tasa de recaída era alta y reportan una mortalidad elevada hasta 16% relacionada a efectos adversos del tratamiento.¹² Es hasta el año 2007, que la FDA aprueba el uso de eculizumab para el tratamiento de HPN. Este anticuerpo monoclonal contra C5, cuyo mecanismo de acción inhibe la

formación del complejo de ataque a la membrana, ha demostrado efecto benéfico principalmente en la dependencia a transfusiones mediante la disminución de la tasa de hemolisis así como beneficio en otras complicaciones de la misma como lo demostraron dos de los estudios pivote en la aprobación de este medicamento. TRIUMPH, publicado en el año 2006 concluye como principal beneficio del tratamiento la independencia transfusional, la cual reportan se logra en 73% mientras que en aquellos en quienes no se logra independencia, se reporta una reducción de 44% en la tasas de transfusiones/año, otro efecto benéfico fue la mejoría en la calidad de vida de los pacientes al disminuir la hemolisis, esto demostrado mediante la aplicación de cuestionarios acreditados para la determinación de la calidad de vida.¹³

El estudio SHEPHERD, realizado dos años después y cuyo objetivo fue reproducir los resultados del estudio anterior con criterios de inclusión más relajados que su homólogo, reporto independencia transfusional en 51% de sus pacientes, mientras que en aquellos que no lograron la preciada independencia se reporta una reducción de tasa transfusión/año de 92%, de la misma manera, el mayor impacto se observa en la disminución de la astenia y la calidad de vida. Posterior a estos estudios el uso de eculizumab se generalizó en aquellos centros donde se contaba con el recurso económico necesario para su obtención.¹⁴ En España, se publicó en el año 2011 la experiencia de un centro con el uso de este fármaco, logrando reproducir los efectos de los estudios anteriores: independencia transfusional de 58% y reducción de la tasa transfusional en 60% en aquellos que no lograron independencia.¹⁵

Otro de los beneficios de este fármaco se vio en la disminución de la frecuencia de una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad, la trombosis, la cual se puede ver en hasta 40% de los pacientes con HPN disminuyendo 84% la tasa de eventos trombocitos en estos pacientes con el uso de eculizumab, otros estudios reportan reducción de eventos trombótico por año de 6-3 a 0-1 con este manejo¹⁶.

A largo plazo, se reporta sobrevida de 97.6% a 36 meses, sostenida a 66 meses. Con lo que respecta a esta complicación, en población mexicana la incidencia de la misma varía en comparación con las reportadas en estudios como el previamente discutido, con apenas 10.4%¹⁶

A pesar de los buenos resultados de eculizumab, este medicamento debe ser administrado de por vida y puede presentar niveles bajos de hemolisis extravascular persistentes debido a la opsonización de C3¹⁷ y de la misma manera, no mejora la hematopoyesis, por lo cual puede requerirse de otros tratamientos como Globulina Antitímocito o Trasplante de Células Progenitoras, el

cual puede ser curativo cuando se relaciona a esquemas de acondicionamiento no mieloablato¹⁸ sin embargo se relaciona a altas tasas de morbi-mortalidad relacionadas a Enfermedad de injerto contra huésped.¹⁹ Una clara indicación de trasplante son aquellos pacientes en los cuales se detecta la mutación c.2654 G-A²⁰ Esta mutación se ha encontrado en 3.5% de población japonesa, mas no se ha descrito en otro grupo étnico ²¹ esta mutación genera un bloqueo en la unión de C5 con eculizumab, lo que condiciona que aún se produzca hemólisis.²²

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna continúa entonces siendo un reto para el médico de unidades especializadas donde se diagnostica y trata. Los avances en su estudio parecen ser pocos, sin embargo cada vez se reportan más casos y mayor experiencia en centros médicos alrededor del mundo que a la postre beneficiaran en la evolución de la visión que tenemos los médicos de esta entidad.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por una mutación del gen de la Glucosilfosfatidilinositol que condiciona disminución de este lípido a nivel celular que causa hemolisis crónica intensa así como fenómenos trombóticos severos.

Diversos grupos a nivel internacional reportan distintos resultados de acuerdo a la severidad de la enfermedad y al tipo de tratamiento. Históricamente esta es una enfermedad que no contaba con tratamiento estándar hasta el advenimiento de eculizumab; anticuerpo monoclonal que inhibe al complejo de ataque a la membrana, bloqueando la hemolisis y mejorando la calidad de vida de estos enfermos

Por lo tanto nuestro planteamiento del problema es el siguiente:

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN DE LOS ENFERMOS DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA ATENDIDOS EN UN CENTRO DE ALTA ESPECIALIDAD DE MÉXICO?

7. JUSTIFICACIÓN.

- A pesar de su baja incidencia a nivel mundial, la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una enfermedad que genera un profundo deterioro en la calidad de vida de los afectados.
- Al ser una enfermedad crónica, la necesidad de manejo médico de estos pacientes se prolonga indefinidamente, impactando en la eficacia de la atención de estos pacientes por parte de los sistemas de salud pública, específicamente de ISSSTE.

- Desconocemos hasta el momento si la población mexicana tiene el mismo comportamiento clínico comparado con otras poblaciones.
- No contamos con una descripción global e integral de la evolución que llevan nuestros pacientes de acuerdo a las diferentes intervenciones terapéuticas disponibles en la Institución
- El uso de eculizumab ha reportado diversos resultados a través del mundo, sin embargo no nos es posible actualmente comprar nuestro desempeño al utilizar dicha droga con el resto del mundo al no conocer el comportamiento clínico que los pacientes bajo este tratamiento desarrollan.
- Dado estos factores nos daremos a la tarea de recabar la información disponible de los pacientes con esta enfermedad, analizaremos sus características pre diagnóstico, al diagnóstico y su pronóstico de acuerdo a tratamiento.
- Ampliar el conocimiento de esta enfermedad y de cómo se comporta en nuestros pacientes traerá como beneficio un mayor entendimiento de la misma lo que llevara a su mejor manejo, con la obtención de herramientas necesarias para la adecuada toma de decisiones con respecto al tratamiento específico. La determinación de los factores que componen la fisiopatología de nuestros pacientes dará además nuevas armas para la pronta detección y referencia a médicos y especialistas en centro médicos de segundo nivel.

8. HIPÓTESIS.

No Aplica

9. OBJETIVO GENERAL.

Conocer la evolución de los pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, atendidos en el curso de 15 años en el Servicio de Hematología del Centro Medico 20 de Noviembre

10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir las características clínicas, laboratoriales y epidemiológicas de los pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
- Conocer las distintas intervenciones terapéuticas utilizadas durante el período de estudio.
- Conocer la dependencia transfusional de los pacientes con HPN pre y post tratamiento.
- Conocer la frecuencia con que la enfermedad se asocia a eventos trombóticos.
- Determinar si alguna de las intervenciones terapéuticas impacta de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con HPN.

11. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN
11.1 Diseño y tipo de estudio.
Estudio retrospectivo, retro lectivo, observacional, transversal.
11.2 Población de estudio.
Enfermos diagnosticados y tratados de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna del servicio de Hematología del Centro Medico 20 de Noviembre de Enero año 2000 a Enero 2015.
11.3 Universo de trabajo
Servicio de hematología del CMN 20 de Noviembre debido a que se trata de una enfermedad huérfana esta tiene una baja incidencia como se ha comentado en los antecedentes, por lo cual se describirán la totalidad de la serie de pacientes diagnosticados y tratados en este Centro Médico Nacional de Enero 2000 a Enero 2015.
11.4 Tiempo de ejecución.
1 mes

12.5 Esquema de selección.
11.5.1 Definición del grupo control.
No Aplica
11.5.2 Definición del grupo a intervenir.
No Aplica
11.5.3 Criterios de inclusión.
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes hombres y mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna diagnosticado con prueba de Ham positiva, Sacarosa positiva o FLAER con más de 50% de clona en cualquier serie hematopoyética, de acuerdo a disponibilidad en el tiempo del diagnóstico.
11.5.4 Criterios de exclusión.
Ninguno.
11.5.5 Criterios de eliminación.
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermos con expediente electrónico y físico incompleto - Los que abandonaron el Servicio o se perdieron en el seguimiento.

11.6 Tipo de muestreo.

11.6.1 Muestreo probabilístico.

11.6.2 Muestreo no probabilístico.

11.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Debido a que se trata de una enfermedad huérfana esta tiene una baja incidencia como se ha comentado en los antecedentes, por lo cual se describirán la totalidad de la serie de pacientes diagnosticados y tratados en este Centro Médico Nacional de enero 2000 a enero 2015.

11.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLES

- **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento expresado en años.
Cuantitativa
- **Sexo:** característica morfológica que identifica al hombre y a la mujer.
Nominal
- **Talla:** Medición de altura de una persona de los pies a la cabeza, se expresará en centímetro, variable escalar
- **Peso:** Medición de kilogramos mediante técnicas estandarizadas, se expresará en kilogramos, variable escalar.
- **Frecuencia cardíaca:** Cantidad de latidos por minuto medidos por palpación de arteria radial, expresada en latidos por minuto, variable escalar

- **Frecuencia respiratoria:** Cantidad de inhalaciones y exhalaciones realizadas en un minuto medidas mediante auscultación de campos pulmonares con estetoscopio, expresada en respiraciones por minuto, variable escalar
- **ECOG:** Escala medica diseñada para medir de manera objetiva calidad de vida de una persona, se expresara:

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
- **ECOG 1:** El paciente presenta **síntomas** que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** Paciente fallecido.

- **Grupo sanguíneo:** Tipo sanguíneo A, B u O al que pertenece el paciente, determinado por pruebas inmunológicas de eritrocitos, se expresa A, B u O, variable nominal
- **Síndrome Febril:** Temperatura corporal arriba de 38 grados centígrados por más de tres horas, se expresa sí o no. Variable nominal
- **Síndrome Anémico:** Sintomatología relacionada a a disminución de hemoglobina, caracterizada por astenia, adinamia y disnea, se expresara en si o no, variable nominal

- **Síndrome Purpúrico:** Signología relacionada a disminución de plaquetas, se expresa en sí o no, variable nominal.
- **Cuenta Leucocitaria:** Numero de leucocitos identificados en sangre periférica mediante realización de biometría hemática, se expresara en miles por litro, variable escalar.
- **Conteo Plaquetario:** Cantidad de plaquetas en sangre periférica cuantificados por realización de biometría hemática, se expresara en miles por litro, variable escalar.
- **Hemoglobina:** Proteína transportadora de oxígeno que forma parte de hemoglobina, se expresara en miligramos sobre decilitro, variable escalar
- **Conteo Linfocitario:** Numero de linfocitos identificados en sangre periférica mediante realización de biometría hemática, se expresara en miles por litro, variable escalar.
- **Conteo de Monocitos:** Numero de monocitos identificados en sangre periférica mediante realización de biometría hemática, se expresara en miles por litro, variable escalar.
- **Enzimas hepáticas (TGO, TGP):** Proteínas sintetizadas por hígado que realizan diversas reacciones metabólicas intra y extra hepáticas, se expresan en miligramos sobre decilitro, variable escalar.
- **Reticulocitos:** Formas jóvenes de serie eritroide previa a eritrocitos maduros, se expresaran en porcentaje presentes en sangre periférica. Variable escalar.
- **Deshidrogenasa Láctica:** Enzima presente en gran mayoría de tejidos humanos, forma parte de ciclo de glucólisis. Se expresara su concentración en suero en Unidades Internacionales sobre litro, variable escalar
- **Fosfatasa Alcalina:** Enzima hidrolasa presente en tejido hepático, se expresara su concentración en suero en Unidades Internacionales sobre Litro. Variable escalar
- **Glucosa:** Concentración de glucosa en suero, expresada en miligramos pro

decilitro, variable escalar

- **Creatinina:** Cantidad de creatinina en suero, expresada en miligramos por decilitro, variable escalar
- **Hepatomegalia:** Crecimiento anormal de hígado, identificado mediante exploración física de abdomen, se expresara en centímetros por debajo de reborde costal derecho. Variable escalar.
- **Esplenomegalia:** Crecimiento anormal de bazo identificado por exploración física del abdomen, se expresara en centímetros por debajo de reborde costal izquierdo. Variable escalar
- **Clona HPN Monocitos:** Cantidad de monocitos positivos a clona HPB medida mediante FLAER, se expresa en porcentaje, variable escalar
- **Clona HPN Granulocitos:** Cantidad de granulocitos positivos a clona HPB medida mediante FLAER, se expresa en porcentaje, variable escalar
- **Clona HPN Eritroides:** Cantidad de eritrocitos positivos a clona HPB medida mediante FLAER, se expresa en porcentaje, variable escalar
- **Numero de Hospitalizaciones:** Numero de veces que el paciente requirió internamiento hospitalario, se expresara en número de días, variable numérica
- **Transfusión Eritrocitaria:** Administración de concentrado eritrocitario intravenoso, se expresara en número de veces administrado, variable numérica
- **Transfusión Plaquetaria:** Administración de concentrados plaquetarios o aféresis plaquetarias de acuerdo a indicaciones. Se expresara en número de veces administrado, variable numérica
- **Coombs Directo :** Prueba inmunológica realizadas en eritrocitos de paciente para búsqueda de anticuerpos contra membrana eritrocitaria, se expresara en positiva o negativa, variable nominal
- **Coombs Indirecto :** Prueba inmunológica realizadas en suero de paciente para búsqueda de anticuerpos contra membrana eritrocitaria, se expresara en positiva o negativa, variable nominal

- **Prueba de Ham:** Prueba laboratorial para medición de susceptibilidad de eritrocitos mediada por complemento ante el cambio de pH. Se expresa en positiva o negativa, variable nominal
- **Prueba de Sacarosa:** Prueba laboratorial para medición de susceptibilidad de eritrocitos mediada por complemento ante el cambio de osmolaridad. Se expresa en positiva o negativa, variable nominal.
- **FLAER:** Fluorescencia de Proaerolisina para búsqueda de porcentaje de clones de células con alteración de PGI, se expresa en porcentaje, variable escalar.

11.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

No aplica

11.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v21.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis comparativo mediante prueba t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas y de acuerdo al comportamiento de la información; Chi² para variables cualitativas. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

12. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No Aplica

13. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios nacionales, locales e institucionales aplicables a ello. Además de ajustarse a los lineamientos establecidos por la Secretaría de Salud y del CMN 20 de Noviembre en materia de investigación clínica. No se requiere consentimiento informado debido a que la información se obtendrá de manera retrolectiva del expediente clínico y no se tendrá acceso a los pacientes. En este sentido, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que esta parte del estudio trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva.

14.1 Consentimiento informado.

No Aplica

14.2 Conflicto de intereses.

No Aplica

14. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No Aplica

15. RECURSOS.

16.1 RECURSOS HUMANOS.

- Dra. Martha Alvarado Ibarra. Hematólogo. Médico Adscrito del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre: Asesoría y análisis de información
- Dr. José Antonio de la Peña Celaya. Residente segundo año de Hematología: Involucrado en todos los procesos del estudio.
- Médicos Adscritos y Médicos residentes del Servicio de Hematología
- Servicio de Enfermería de la Consulta Externa y de Hospitalización de Hematología
- Químicos y técnicos del laboratorio de Hematología Especial y de Citometría de Flujo.

16.2 RECURSOS MATERIALES.

- Expediente clínico
- Material de oficina

16.3 RECURSOS FINANCIEROS.

Las pruebas diagnósticas iniciales y de rutina así como las complementarias con citometría de flujo se realizan en la Institución.

La prueba de FLAER es realizada en el laboratorio clínico de Puebla.

Los medicamentos son del cuadro básico Institucional.

El medicamento más reciente llamado eculizumab es adquirido por la Institución mediante el mecanismo de droga huérfana

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Mayo- Agosto 2015	Septiembre 2015	Septiembre 2015	Noviembre 2015
Evaluación por comités	xxxxxxx			
Desarrollo del estudio		xxxxxxxxxx		
Análisis de Resultados			xxxxxxx	

Elaboración de tesis				xxxxxxxxx
----------------------	--	--	--	-----------

17. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

Esperamos una amplia comprensión de las características epidemiológicas de los pacientes con HPN. Con base en ello esperamos determinar la mejor opción terapéutica aplicable a cada subgrupo definido de pacientes en nuestra población

18. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Al entender de manera más adecuada las características y comportamiento de los pacientes con HPN en nuestra población, tendremos herramientas mas útiles para una mejor toma de decisiones terapéuticas y un mejor aprovechamiento de los recursos de la institución

19. PERSPECTIVAS.

- Dar a conocer la existencia de la enfermedad por otros medico especialistas tanto hematólogos como no hematólogos.
- Informar a las autoridades los beneficios para el derechohabiente del diagnostico y tratamiento tempranos de la enfermedad.

20. DIFUSIÓN.

Los resultados del estudio de presentarán en el congreso nacional e internacional de la especialidad en Hematología. Simultáneamente se publicarán en revista internacional indexada

21. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	
Nombre del Laboratorio	
Nombre de la Institución u Organismo	

22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Brodsky A. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood, 2014;124(18):2804-11
2. [Www.orpha.net](http://www.orpha.net), Actualización 09/05/2015, Fecha de consulta 10/05/2015
3. Johnston J, Gropman A, Sapp JC, Teer J, Martín J, Liu C, Yuan X, Ye Z, Cheng L, Brodsky RA, et al. The Phenotype of A Germline Mutation in PIGA: The Gene Somatically Mutated in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Am J Hum Genet 2012 (90), 295-300
4. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Aceves R, Labardini JR, Kraus-Weisman A. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Experiencia de 30 años en el Instituto Nacional de la Nutrición. Sangre(26):463-470, 1981
5. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. The American Journal of Human Genetics,

2012;90:295-300

6. Rotterdam RP, Rollins SA, Mojcić CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the treatment of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat. Biotechnol.* 2007 (11):1256-64
7. Lubin DM, Atkinson JP. Decay-accelerating factor, biochemistry, molecular biology and function. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:35-58
8. Timeus F, Crescenzo N, Longoni D, Doria A, Foglia L, Pagliano S, Vallero S, Decimi V, Svahn J, Palumbo G, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones in Children With Acquired Aplastic Anemia: A Multicentre Study. *2014;9(7):1-5*
9. Ware RE, Pickens CV, DeCastro CM, Howard TA. Circulating PIG-A mutant T Lymphocytes in healthy adults and patients With bone marrow failure syndromes. *Exp Hematol* 2001;29:1403-9
10. Socie GM, de Gramont A, Río B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria: long-term follow up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996;348:573-7
11. Wong ES, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy With eculizumab for the treatment of Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res* 2015;165:306-20
12. Kanjaksha G, Manisha M, Maya G, Farah J. Evaluation of Danazol, Cyclosporine and Prednisolone as single agent or in combination for Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria. *Turk J, Hematol* 2013;30:366-370
13. Hillmen P, Young N, Schubert J, Brodsky R, Socié G, Muus P, Röth A, Szer J, Modupe O, Nakamura R et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2013;355:1233-1243
14. Brodsky R, Young N, Antonioli E, Risitano A, Scherezenmeier H, Schubert J, Gaya A, Coyle L, De-Castro C, Fu C et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria; *Blood* 2008:1840-1847
15. Lopez-Rubio M, Morado M, Gaya A, Dora-Alonso R, Ojeda E, Muñoz JA, Perez-deMenfdriguen B, Monteagudo MD, Duran JM, Fisac RM et al. Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: Experiencia en España; *Med Clin* 2011:8-13
16. Góngora-Biachi RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The mexican experience. *Rev Invest Clin* 1997; 49 (supl): 85-8.
17. Seregina EA, Tsvetaeva NV, Nikulina OF, Zaparix AP, Erasov AV, Gribkova IV, Orel EB, Ataulakhanov FI, Balandina AN. Eculizuman effect on the hemostatic state in patients with Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria *Blood cells, Molecules and Diseases* 2014;54:14-150
18. Hill A, Rother RP, Arnold L, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* 2010;95:567-573.

19. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, Nathan DG, Orkin SH, Rapoport JM. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood*. 1985;66(6):1247-1250.
20. Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 1999;104:392-396.
21. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16-24.(hpn 14.76)
22. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370(7):632-639.

23. AUTORIZACIONES**Del Jefe de Enseñanza e Investigación**

NOMBRE	FIRMA
Dr. Arnoldo Ruiz Esparza Ávila Jefe de Enseñanza	
Dra. Aura A. Erazo Valle Solís Subdirectora de Enseñanza e investigación	

Del Jefe de Servicio

NOMBRE	FIRMA
Dra. Martha Alvarado Ibarra	

Del Asesor del Protocolo (tesis)

NOMBRE	FIRMA
Dra. Martha Alvarado Ibarra	

Del Director de la Unidad

NOMBRE	FIRMA
Dr. Luis Ernesto Gallardo Valencia	

