

Anemias Hemolíticas: Cuando los Glóbulos Rojos Mueren Prematuramente

Las anemias hemolíticas representan un grupo fascinante de trastornos donde los glóbulos rojos son destruidos antes de completar su ciclo de vida normal de 120 días. A diferencia de otras anemias causadas por producción insuficiente, estas condiciones resultan del consumo excesivo de eritrocitos mientras la médula ósea funciona normalmente o incluso aumenta su producción. Esta distinción fundamental define tanto el diagnóstico como el tratamiento de estos trastornos complejos.

La clasificación tradicional divide las anemias en tres categorías principales: disminución de la producción, aumento de la destrucción y hemorragia aguda. Las anemias hemolíticas pertenecen al segundo grupo, caracterizándose por la destrucción prematura de eritrocitos dentro del cuerpo. Esta destrucción puede ocurrir en los vasos sanguíneos (hemólisis intravascular) o en órganos como el bazo e hígado (hemólisis extravascular), cada una con manifestaciones clínicas distintivas.

Estas condiciones pueden ser hereditarias o adquiridas, agudas o crónicas, leves o potencialmente mortales. Los mecanismos subyacentes varían desde defectos intrínsecos en la estructura del glóbulo rojo hasta ataques externos por anticuerpos o agentes infecciosos. Comprender estas diferencias es crucial para el diagnóstico preciso y el manejo efectivo de cada paciente.

Manifestaciones Clínicas: Reconociendo las Señales

Signos Característicos

La ictericia es el signo clínico principal, resultado de la acumulación de bilirrubina no conjugada por la degradación acelerada de hemoglobina. Los pacientes pueden notar coloración amarillenta de la piel y ojos, junto con orina oscura cuando hay hemólisis intravascular significativa.

La esplenomegalia es común porque el bazo es el sitio preferencial de destrucción eritrocítica. En algunos casos también se presenta hepatomegalia. Las formas congénitas pueden causar cambios esqueléticos por hiperactividad de la médula ósea, aunque menos severos que en la talasemia mayor.

Hallazgos de Laboratorio

La reticulocitosis es el signo principal de respuesta medular, reflejando el intento del cuerpo de compensar la pérdida acelerada de eritrocitos. El aumento puede ser tanto en porcentaje como en recuento absoluto, acompañado de elevación del volumen corpuscular medio.

En hemólisis extravascular predomina el aumento de bilirrubina no conjugada y AST. La hemólisis intravascular se caracteriza por hemoglobinuria, hemoglobina libre en suero, LDH elevada y haptoglobina disminuida o ausente.

Hemólisis Extravascular

- Bilirrubina no conjugada elevada
- AST aumentada
- Urobilinógeno en orina y heces

Hemólisis Intravascular

- Hemoglobinuria y hemosiderinuria
- Hemoglobina libre en suero
- Haptoglobina disminuida

Respuesta Medular

- Reticulocitosis marcada
- MCV aumentado
- Policromasia en frotis

Fisiopatología: El Eritrocito Vulnerable

El eritrocito maduro representa un extremo de diferenciación celular, habiendo sacrificado núcleo, ribosomas y mitocondrias para maximizar su capacidad de transporte de oxígeno. Esta simplificación extrema, con hemoglobina alcanzando concentraciones de 340 g/L (aproximadamente 5 mM), lo hace extraordinariamente eficiente pero también vulnerable.

Sin mitocondrias, el eritrocito depende exclusivamente de la glucólisis anaerobia para producir ATP. Sin ribosomas, no puede sintetizar nuevas proteínas para reemplazar componentes dañados. Esta limitación metabólica significa que cualquier defecto en enzimas glucolíticas, proteínas de membrana o sistemas antioxidantes no puede ser reparado, llevando inevitablemente a la muerte celular prematura.

1

2

3

Envejecimiento Normal

Durante 120 días, los eritrocitos acumulan daño gradual. La banda 3, proteína más abundante de la membrana, se degrada y expone sitios antigenicos reconocidos por anticuerpos naturales IgG de baja avidez.

Opsonización

Los anticuerpos anti-banda 3 marcan las células senescentes. Este proceso se intensifica con la acumulación de hemicromos resultantes de la degradación de hemoglobina.

Fagocitosis

Los macrófagos en bazo, hígado y otros tejidos reconocen y eliminan las células opsonizadas, completando el ciclo de vida eritrocítico.

En las anemias hemolíticas, este proceso de envejecimiento se acelera dramáticamente. Defectos estructurales, enzimáticos o ataques externos reducen la vida media eritrocítica desde los 120 días normales hasta apenas días o incluso horas en casos severos. Cuando la velocidad de destrucción supera la capacidad compensatoria de la médula ósea, que puede aumentar su producción hasta seis veces, aparece la anemia clínicamente significativa.

Hemólisis Compensada: El Equilibrio Precario

Un concepto fundamental en las anemias hemolíticas es la hemólisis compensada, donde el aumento en la producción de eritrocitos por la médula ósea equilibra completamente su destrucción acelerada. En estas circunstancias, no hay anemia a pesar de existir un trastorno hemolítico activo. Este fenómeno tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

La eritropoyetina (EPO) producida por el riñón regula este mecanismo compensatorio con notable eficacia. Cuando detecta hipoxia tisular, aumenta su producción, estimulando la médula ósea para incrementar la eritropoyesis hasta seis veces su tasa basal. Este aumento puede mantener niveles normales de hemoglobina incluso con destrucción eritrocítica significativamente acelerada.



Sin embargo, esta compensación es frágil y puede descompensarse en varias situaciones. El embarazo aumenta las demandas de eritropoyesis. La deficiencia de folato, nutriente esencial para la síntesis de DNA, limita la capacidad proliferativa. La insuficiencia renal compromete la producción de EPO. Infecciones agudas, particularmente por parvovirus B19, pueden suprimir temporalmente la eritropoyesis, causando crisis aplásicas con caída precipitada de la hemoglobina.

6X

Capacidad Máxima

Aumento máximo de producción eritrocítica que la médula ósea puede alcanzar

120

Días Normales

Vida media del eritrocito en condiciones fisiológicas

15%

Mortalidad

Tasa de mortalidad en crisis aplásicas por parvovirus B19

Esferocitosis Hereditaria: Defecto de Membrana Clásico

La esferocitosis hereditaria (HS) es la anemia hemolítica hereditaria más común en poblaciones de ascendencia europea, con prevalencia estimada de 1:2,000 a 1:5,000. Identificada por Minkowski y Chauffard a finales del siglo XIX, esta condición resulta de mutaciones en genes que codifican proteínas del complejo membrana-citoesqueleto, incluyendo espectrina, anquirina, banda 3, proteína 4.2 y otras.

Heterogeneidad Genética

La HS muestra notable heterogeneidad genética. Mutaciones en al menos cinco genes diferentes pueden causar el fenotipo clínico. La herencia es típicamente autosómica dominante en heterocigotos, pero las formas más graves son autosómicas recesivas en homocigotos. Esta variabilidad genética explica el amplio espectro de severidad clínica observado.

Manifestaciones Clínicas

Los casos graves se manifiestan en la lactancia con anemia severa, mientras los leves pueden diagnosticarse en adultos jóvenes o incluso más tarde. La tríada clásica incluye ictericia, esplenomegalia y frecuentemente cálculos biliares. El descubrimiento de cálculos biliares en personas jóvenes a menudo inicia las investigaciones diagnósticas.

El diagnóstico se basa en la morfología eritrocítica característica mostrando esferocitos, junto con aumento de MCHC ($>34 \text{ g/dL}$) y RDW elevado ($>14\%$) con MCV normal o ligeramente disminuido. La fragilidad osmótica aumentada, la lisis con glicerol ácido y la prueba de unión con eosina-5'-maleimida (EMA) son estudios confirmatorios. En casos complejos, la electroforesis en gel SDS de proteínas de membrana o pruebas moleculares pueden ser necesarias.

01

Defecto Estructural

Mutaciones en proteínas de membrana-citoesqueleto causan inestabilidad estructural

02

Pérdida de Membrana

Los eritrocitos pierden fragmentos de membrana al pasar por el bazo

03

Formación de Esferocitos

La pérdida de membrana sin pérdida proporcional de volumen crea células esféricas

04

Destrucción Espoplénica

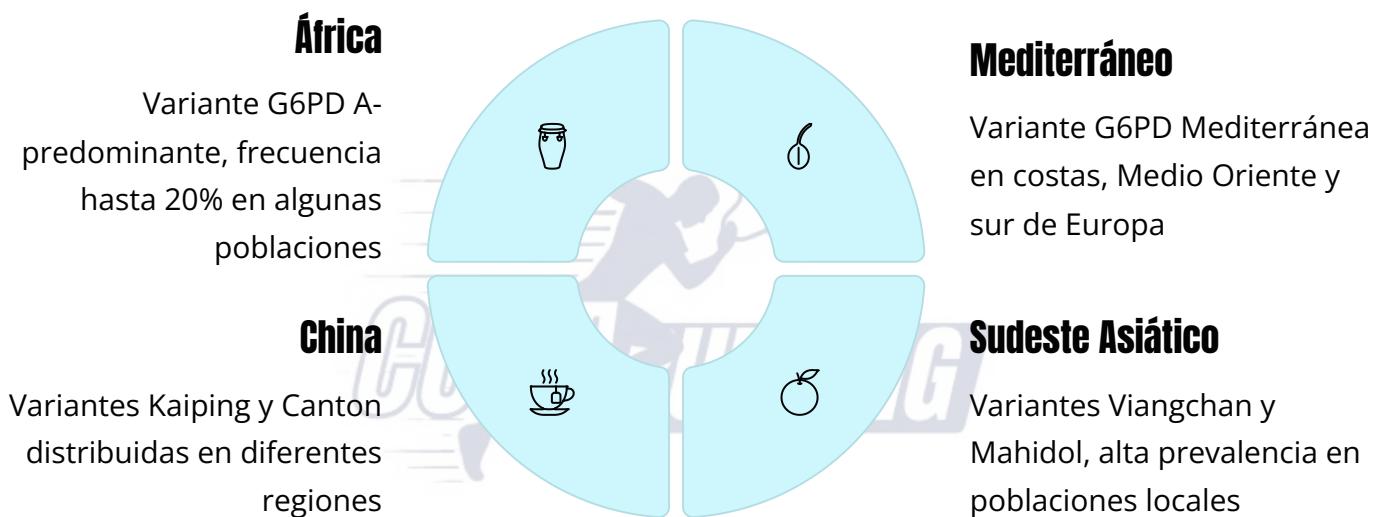
Los esferocitos menos deformables son atrapados y destruidos en el bazo

El tratamiento definitivo es la esplenectomía, recomendada a los 4-6 años en casos graves, pospuesta hasta la pubertad en casos moderados, y evitada en casos leves. La vacunación contra bacterias encapsuladas es obligatoria antes de la cirugía. La esplenectomía parcial puede considerarse en casos seleccionados, ofreciendo beneficio con menor riesgo de infección.

Deficiencia de G6PD: Polimorfismo Protector

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una de las enzimopatías más comunes mundialmente, afectando a más de 500 millones de personas. Esta enzima es fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción, siendo la única fuente de NADPH en eritrocitos, que los defiende contra el daño oxidativo a través del glutatión.

El gen G6PD está ligado al cromosoma X, lo que tiene importantes consecuencias. Los varones son hemicigotos (normales o deficientes), mientras las mujeres pueden ser normales, deficientes (homocigotas) o heterocigotas. Debido a la inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas muestran mosaicismo genético con proporciones variables de células normales y deficientes, resultando en expresión clínica igualmente variable.



La distribución geográfica de la deficiencia de G6PD coincide notablemente con áreas endémicas de malaria, sugiriendo fuertemente que este polimorfismo genético ha sido seleccionado por conferir resistencia relativa contra *Plasmodium falciparum*. Esta es una de las mejores demostraciones de polimorfismo balanceado en humanos, donde la ventaja selectiva ocurre en heterocigotos, particularmente mujeres.

Deficiencia de G6PD: Manifestaciones Clínicas

Ictericia Neonatal

La ictericia neonatal relacionada con deficiencia de G6PD raramente se presenta al nacimiento, con incidencia máxima entre los días 2-3. Aunque generalmente no es grave, en algunos lactantes puede ser pronunciada, especialmente con prematuridad, infección o factores ambientales como naftaleno. El riesgo aumenta con mutaciones concomitantes en UGT1A1 (síndrome de Gilbert). El tratamiento oportuno es crucial para prevenir kernicterus y daño neurológico permanente.



La anemia hemolítica aguda resulta de tres tipos de desencadenantes: habas (favismo), infecciones y fármacos. La crisis típicamente comienza con malestar, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de horas a 2-3 días, aparece ictericia y orina oscura. El inicio puede ser súbito, especialmente en favismo infantil.



Favismo

Hemólisis aguda tras consumo de habas, particularmente severa en niños con variantes mediterráneas



Infecciones

Infecciones virales y bacterianas pueden desencadenar hemólisis por activación del complemento



Fármacos

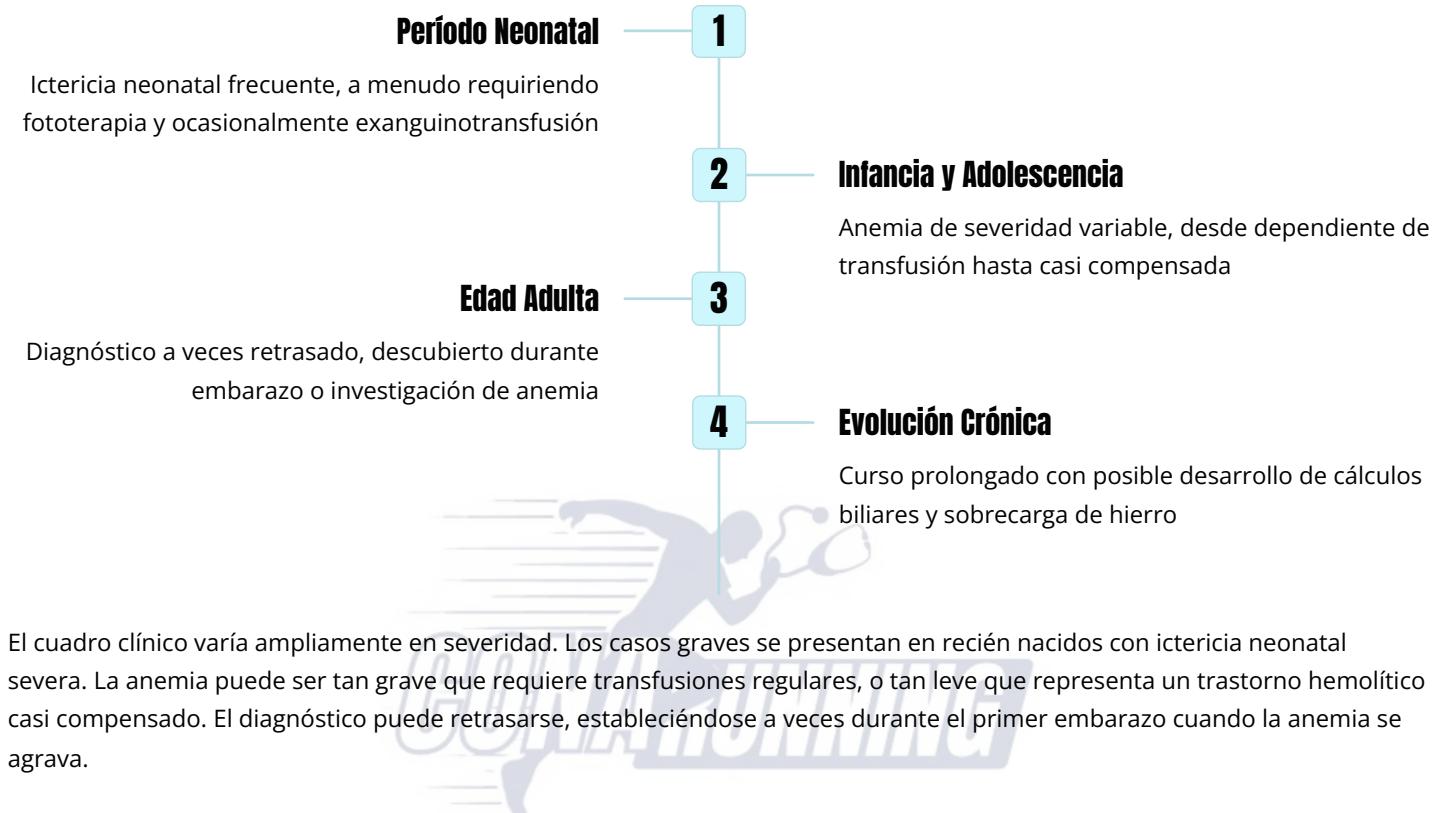
Primaquina, dapsona, rasburicasa y otros agentes oxidantes causan hemólisis aguda

La anemia es moderada a severa, normocítica y normocrómica, con hemólisis tanto intravascular como extravascular. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos. Característicamente aparecen poiquilocitos aberrantes: "hemifantasmas" con distribución irregular de hemoglobina y "células mordidas" o vacuoladas. La tinción supravital con violeta de metilo puede revelar cuerpos de Heinz (precipitados de hemoglobina desnaturalizada).

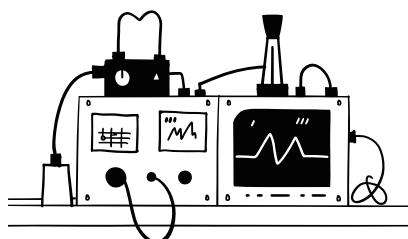
Una pequeña minoría presenta anemia hemolítica no esferocítica crónica (CNSHA), generalmente varones con antecedente de ictericia neonatal. La anemia fluctúa desde indeterminada hasta dependiente de transfusión. Estos pacientes son especialmente vulnerables a exacerbaciones agudas con los mismos desencadenantes que afectan a personas con deficiencia ordinaria de G6PD.

Deficiencia de Piruvato Cinasa: Trastorno Glucolítico

La deficiencia de piruvato cinasa (PK) es la enzimopatía glucolítica menos rara, con prevalencia estimada de 1:10,000 en poblaciones europeas. Recientemente se identificó una mutación polimorfa PK (E277K) en poblaciones africanas con frecuencias heterocigotas de 1-7%, sugiriendo otro polimorfismo relacionado con malaria. Esta anemia hemolítica es autosómica recesiva, manifestándose en homocigotos o heterocigotos compuestos.



Paradójicamente, la anemia es extraordinariamente bien tolerada. El bloqueo metabólico en la última etapa de la glucólisis aumenta el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), efector importante de la curva de disociación hemoglobina/oxígeno. Esto aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos, proporcionando compensación significativa a pesar de la anemia.



El tratamiento es principalmente de soporte. Los suplementos orales de ácido fólico son esenciales dado el notable aumento en recambio eritrocítico. Las transfusiones se administran según indicación; algunos pacientes requieren quelación de hierro incluso sin transfusiones debido a sobrecarga por aumento de absorción intestinal. Aproximadamente 50% de pacientes eventualmente se somete a esplenectomía, que produce aumento modesto pero significativo en hemoglobina. El trasplante de médula ósea de hermano HLA-identico ha sido exitoso en casos graves. Actualmente se investiga mitapivat, un activador alostérico oral de PK de molécula pequeña, que elevó la hemoglobina en casi la mitad de pacientes en estudios fase 2.

Anemia Hemolítica Autoinmunitaria: Ataque del Sistema Inmune

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA) tiene incidencia estimada de 1-3:100,000 por año en Estados Unidos y prevalencia de 17:100,000. Puede ser grave, con mortalidad de 5-10% incluso con tratamiento apropiado. Esta condición resulta cuando verdaderos autoanticuerpos se dirigen contra antígenos de la superficie eritrocítica.

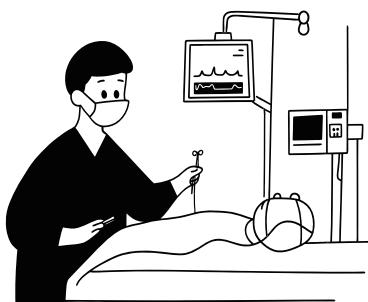
El inicio de AIHA a menudo es repentino y dramático. La hemoglobina puede descender en días hasta 4 g/100 mL. La eliminación masiva de eritrocitos provoca ictericia, frecuentemente acompañada de esplenomegalia. Esta tríada sugiere fuertemente AIHA. El recuento de reticulocitos está típicamente elevado, excepto cuando el autoanticuerpo ataca también precursores eritroides. La LDH también se eleva.

Prueba de Coombs La prueba de antiglobulina directa (Coombs) es prácticamente diagnóstica cuando es positiva. Utiliza reactivo de "espectro amplio" detectando inmunoglobulinas y componentes del complemento unidos a eritrocitos. La sensibilidad varía según técnica, desde 400 moléculas de Ig o C por eritrocito con métodos estándar, hasta 30-40 moléculas con técnicas avanzadas como citometría de flujo.	Características Térmicas En AIHA por anticuerpos calientes, los autoanticuerpos reaccionan mejor a 37°C y son generalmente específicos de Rhesus (frecuentemente anti-e). El mecanismo principal de hemólisis es reconocimiento de la porción Fc del IgG unido por receptores Fc de macrófagos, desencadenando eritrofagocitosis especialmente en bazo.	Clasificación Clínica AIHA puede ser idiopática (aislada) o parte de trastorno sistémico autoinmunitario como lupus eritematoso sistémico, o trastornos linfoproliferativos. Se identifica cada vez más en leucemia linfocítica crónica, posterior a trasplante de médula ósea, después de trasplante de órganos sólidos, y como efecto colateral de inhibidores inmunes del punto de control.

El síndrome de Evans combina AIHA con trombocitopenia autoinmunitaria, indicando enfermedad de alto riesgo. Puede ser manifestación de inmunodeficiencia variable común y en niños sugiere síndromes de inmunodeficiencia primaria. Factores predictivos del resultado incluyen anemia grave (Hb <6 g/100 mL), características del anticuerpo, insuficiencia renal aguda e infección.

Tratamiento de AIHA: Estrategias Terapéuticas

La AIHA aguda grave es una urgencia médica. El tratamiento inmediato casi siempre incluye transfusión de eritrocitos, planteando un problema especial porque muchas o todas las unidades pueden ser incompatibles en pruebas cruzadas. Paradójicamente, es correcto transfundir sangre ABO compatible pero incompatible en otras pruebas: los eritrocitos transfundidos serán destruidos no menos que los propios del paciente, pero mantienen al paciente con vida.



Esta situación obliga a establecer relación cercana entre la unidad médica tratante y el laboratorio de serología/transfusiones. Cuando la anemia no causa muerte inmediata, se debe diferir la transfusión porque los problemas de compatibilidad pueden agravarse con cada unidad transfundida.

01

Primera Línea

Prednisona 1 mg/kg/día logra remisión rápida en al menos 50% de pacientes. Rituximab (anti-CD20) 100 mg/semana x 4 se usa cada vez más junto con prednisona como tratamiento inicial, disminuyendo recidivas.

02

Segunda Línea

Para recaída o resistencia: esplenectomía produce beneficios significativos removiendo sitio importante de hemólisis. Tasa de respuesta similar a rituximab. Fármacos como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato e inmunoglobulina IV son ahora segunda o tercera línea.

03

Casos Resistentes

En casos graves raros, considerar ciclofosfamida alta dosis (50 mg/kg/día x 4 días) seguida de mieloestimulante, o alemtuzumab (anti-CD52). Cuando anemia grave se relaciona con reticulocitopenia, eritropoyetina puede reducir necesidad de transfusión.

La estrategia terapéutica debe individualizarse según severidad, respuesta al tratamiento y factores del paciente. El seguimiento cercano es esencial para detectar recaídas tempranamente y ajustar el tratamiento. La colaboración entre hematología y banco de sangre es crucial para manejo óptimo de estos pacientes complejos.

Crioaglutininemia: Hemólisis Inducida por Frío

La crioaglutininemia (CAD) representa el otro tipo principal de AIHA, con características muy diferentes a la AIHA por anticuerpos calientes. Es una condición crónica e indolente, a diferencia del inicio súbito de wAIHA. El término "frío" se refiere a que los autoanticuerpos reaccionan poco o nada con eritrocitos a 37°C, pero intensamente a temperaturas menores. Consecuentemente, la hemólisis es más notable con mayor exposición al frío.

Naturaleza Monoclonal

El anticuerpo es producido por clona de linfocitos B autorreactivos. Su concentración plasmática puede ser tan alta que se manifiesta como espiga en electroforesis de proteínas, calificando a CAD como gammapatía monoclonal por IgM. Difiere de macroglobulinemia de Waldenström por ausencia de mutación MYD88. En su lugar, la mayoría tiene mutación somática en KMT2D, que codifica lisina histona metilasa favoreciendo proliferación.

Mecanismo de Hemólisis

El anticuerpo producido es IgM, generalmente con especificidad anti-I (antígeno I presente en eritrocitos de casi todas las personas) y puede tener título muy elevado (hasta 1:100,000 o más). Cuando IgM se une a eritrocitos, activa potenteamente la cascada del complemento, formando complejo de ataque a la membrana (MAC), produciendo destrucción directa (hemólisis intravascular). Los pacientes pueden presentarse con hemoglobinuria.

Opsonización por C3b

Una vez activado el complemento, C3b se une a eritrocitos que, opsonizados, son destruidos por macrófagos (hemólisis extravascular). A diferencia de AIHA, no existe predominio del bazo en este proceso. La distribución de destrucción es más generalizada en el sistema reticuloendotelial.

En formas leves de CAD, evitar exposición al frío puede ser suficiente para calidad de vida razonablemente cómoda. En formas más graves, el tratamiento no es fácil. La plasmaféresis elimina anticuerpos y es estrategia racional en casos graves, pero el tratamiento ha cambiado significativamente con rituximab (anti-CD20): hasta 60% de pacientes responde. Si la remisión es seguida de recaída, puede ser efectivo nuevo curso de rituximab, y las remisiones pueden ser más duraderas con combinación rituximab-fludarabina, particularmente en CAD relacionada con trastornos linfoproliferativos.

Por tanto, aunque sin ensayo formal, rituximab se ha convertido de facto en tratamiento de primera línea, especialmente porque agentes inmunodepresores/citotóxicos previamente utilizados tienen eficacia clínica limitada y efectos secundarios inaceptables dada la naturaleza crónica de CAD. A diferencia de AIHA, prednisona y esplenectomía no son efectivas. En recaída, inhibidores del receptor de linfocitos B (venetoclax, ibrutinib) y bortezomib tienen aplicación nueva. También se exploran inhibidores del complemento (eculizumab anti-C5, sutimlimab anti-C1s), aunque la hemólisis solo se reduce mientras se administran estos fármacos.

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: Enfermedad Clonal Única

La hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) es una anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente con exacerbaciones recurrentes. Se acompaña de una tríada distintiva: hemólisis, pancitopenia y clara tendencia a trombosis venosas. Esta combinación convierte a PNH en trastorno clínico singular, aunque cuando no se manifiestan las tres características al inicio, el diagnóstico suele retrasarse.

PNH se observa en todas las poblaciones mundiales pero es rara, con prevalencia estimada de 5 por millón (puede ser menos rara en Sureste Asiático y Extremo Oriente). Tiene frecuencia similar en varones y mujeres. No es hereditaria y nunca se ha reportado como congénita, pero puede presentarse desde niños pequeños hasta séptimo decenio, aunque mayoría son adultos jóvenes.



Hemoglobinuria

El paciente puede buscar atención porque por la mañana ha expulsado "sangre en vez de orina". Este episodio perturbador es considerado cuadro clásico, pero muy a menudo pasa desapercibido u oculto. Frecuentemente el problema es diagnóstico diferencial de anemia sintomática o descubierta accidentalmente.



Pancitopenia

La anemia a veces se acompaña desde el principio de neutropenia, trombocitopenia o ambas, indicando insuficiencia medular. Algunos pacientes tienen antecedentes previos de anemia aplásica, a veces bien documentada. La insuficiencia medular que precede a PNH manifiesta es probablemente la regla más que la excepción.



Trombosis

Algunos pacientes se presentan con ataques recurrentes de dolor abdominal grave relacionados a trombosis en venas abdominales, o atribuibles a depleción de NO asociada con hemólisis intravascular. Cuando trombosis afecta venas hepáticas puede occasionar síndrome de Budd-Chiari con hepatomegalia aguda y ascitis.

La evolución natural de PNH puede prolongarse por décadas. En el pasado, solo con tratamiento de soporte, la mediana de sobrevida se estimaba en 10-20 años. La causa más frecuente de muerte era trombosis venosa, seguida de infección secundaria a neutropenia grave y hemorragia secundaria a trombocitopenia grave. Raramente (1-2% de casos), PNH termina en leucemia mieloide aguda. Por otra parte, está bien documentada la recuperación espontánea completa, aunque ocurre raramente.

PNH: Diagnóstico y Fisiopatología Molecular

El dato más constante en análisis sanguíneo es anemia, fluctuando de leve o moderada a muy grave. La anemia suele ser normomacrocítica sin morfología eritrocítica anormal. Si MCV está elevado, suele deberse a reticulocitosis, que puede ser muy intensa (hasta 20% o 400,000/ μ L). La anemia puede volverse microcítica si el paciente cae en ferropenia por hematuria crónica (hemoglobinuria).

La bilirrubina no conjugada está leve o moderadamente alta, LDH casi siempre muy elevada (valores del orden de millones son comunes) y haptoglobina no suele ser detectable. Estos datos permiten diagnóstico de HA. La hemoglobinuria muchas veces se observa en muestra aleatoria de orina; vale la pena obtener varias muestras porque la hemoglobinuria cambia sorprendentemente de día a día, incluso de hora a hora.



La médula ósea es generalmente celular, con hiperplasia eritroide pronunciada a masiva, a menudo con características diseritropoyéticas leves a moderadas. En alguna etapa, la médula puede volverse hipocelular o definitivamente aplásica. El diagnóstico definitivo debe basarse en demostración de proporción sustancial de eritrocitos con mayor susceptibilidad al complemento por deficiencia de proteínas protectoras en su superficie (particularmente CD59 y CD55).

Mutación PIGA

Mutación somática en gen PIGA ligado a cromosoma X, necesario en paso inicial de biosíntesis de GPI

Deficiencia de GPI

Escasez de glucosilfosfatidilinositol (GPI), molécula que fija proteínas protectoras a membrana celular

Células Vulnerables

Eritrocitos GPI-negativos carecen de CD59 y CD55, proteínas que normalmente protegen contra complemento activado

Hemólisis

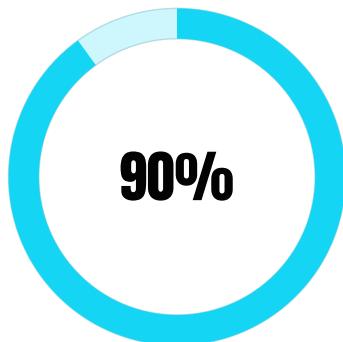
Complemento activado forma complejo de ataque a membrana (MAC), causando destrucción directa de eritrocitos

La prueba de hemólisis de sacarosa no es confiable; la prueba de suero acidificado (Ham) es altamente confiable pero se realiza solo en pocos laboratorios. Hoy el estándar de oro es citometría de flujo, realizable en granulocitos y eritrocitos, con sensibilidad muy alta. Una distribución bimodal de células, con población definida negativa para CD59 y CD55, es característica de PNH. Ningún paciente debe diagnosticarse con PNH a menos que su proporción sea sustancial: al menos 5% de eritrocitos totales y al menos 20% de granulocitos totales.

La médula ósea del paciente es mosaico de células mutantes y no mutantes, y la sangre periférica siempre contiene células GPI-negativas (PNH) y GPI-positivas (no-PNH); en mayoría de casos prevalece la primera. La patogenia de trombosis, complicación que pone en peligro la vida más inmediatamente, aún se desconoce. Quizá la deficiencia de CD59 en plaquetas PNH ocasiona activación incorrecta, aunque pueden haber otros mecanismos.

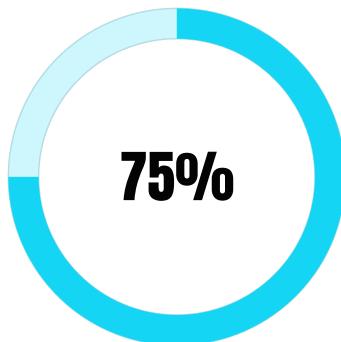
Tratamiento de PNH: Revolución con Eculizumab

Hasta hace 15 años había esencialmente dos opciones de tratamiento para PNH: trasplante de médula ósea alogénico, proporcionando cura definitiva al costo de riesgos importantes; o tratamiento de soporte continuo de por vida. Un gran avance fue la introducción en 2007 de eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une al componente C5 del complemento cerca del sitio que, cuando escindido, desencadena la parte distal de la cascada del complemento conduciendo a formación del MAC.



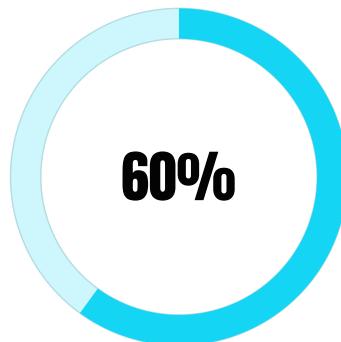
Reducción de Hemólisis

Disminución de hemólisis intravascular con eculizumab



Independencia Transfusional

Pacientes que eliminan necesidad de transfusiones

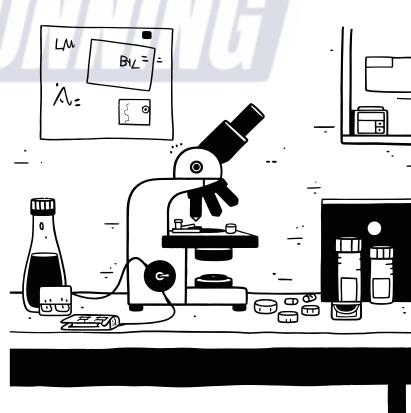


Reducción de Trombosis

Descenso sustancial en tasa de eventos trombóticos

Con C5 bloqueado por anti-C5, el paciente es eximido de hemólisis intravascular y sus consecuencias concomitantes, incluyendo hemoglobinuria, con descenso sustancial en tasa de trombosis. En mayoría de pacientes que necesitan transfusiones regulares, los requerimientos son abolidos o significativamente reducidos. Para muchos pacientes con PNH, eculizumab ha supuesto mejoría real en calidad de vida, así como disminución en complicaciones, particularmente trombosis.

Es importante saber que en pacientes tratados con eculizumab, los eritrocitos PNH, ahora protegidos de ser lisados a través de MAC, aún unen fragmentos de C3 y por tanto llegan a ser opsonizados. Por tanto, la hemólisis continúa, pero ahora es extravascular. El grado con que ocurre depende en parte de polimorfismo genético del receptor C1 del complemento. Pacientes que en tratamiento con eculizumab continúan recibiendo transfusiones están en riesgo de sobrecarga de hierro.



Basado en su semivida, eculizumab se debe administrar intravenosamente cada 14 días. Ravulizumab, anti-C5 de vida prolongada derivado de eculizumab, se administra cada ocho semanas en lugar de cada dos, produciendo beneficio similar con evidente ventaja práctica. Ambos son muy costosos y por tanto no accesibles a pacientes en muchos lugares del mundo, haciendo que el manejo mediante tratamiento de soporte siga siendo muy importante.

Los suplementos de ácido fólico (al menos 3 mg/día) son obligados. Se mide hierro sérico periódicamente, administrando suplementos apropiadamente. Las transfusiones de eritrocitos filtrados se utilizan cuando es necesario. No está indicada administración a largo plazo de glucocorticoides porque no hay pruebas de efecto en hemólisis crónica; de hecho, están contraindicados por sus reacciones adversas importantes. Cualquier paciente que ha tenido trombosis o tiene estado trombofílico determinado genéticamente además de PNH, se debe mantener en profilaxis anticoagulante regular.

Perspectivas Futuras y Conclusiones

El campo de las anemias hemolíticas ha experimentado avances notables en las últimas décadas, transformando el pronóstico de muchos pacientes. La comprensión molecular de estos trastornos ha permitido desarrollar terapias dirigidas, como el eculizumab para PNH y el mitapivat para deficiencia de piruvato cinasa, que ofrecen esperanza donde antes solo existía tratamiento de soporte.



Terapia Génica

El rescate de deficiencias enzimáticas hereditarias mediante transferencia génica con lentivirus ha tenido éxito en modelos murinos. La aplicación clínica en humanos representa el próximo horizonte terapéutico para condiciones como deficiencia de PK y otras enzimopatías.

Moléculas Pequeñas

El desarrollo de activadores alostéricos y chaperonas farmacológicas que estabilizan enzimas mutantes ofrece estrategia prometedora. Estos fármacos orales podrían transformar el manejo de múltiples enzimopatías, mejorando calidad de vida sin necesidad de terapias invasivas.

Inhibidores del Complemento

Nuevos inhibidores del complemento que actúan en puntos más proximales de la cascada prometen mayor eficacia en PNH y aHUS. Compuestos que inhiben la función convertasa de C3 se encuentran en estudios clínicos avanzados.

La secuenciación de nueva generación está revolucionando el diagnóstico, permitiendo identificar mutaciones causales en pacientes con presentaciones atípicas. Los paneles de genes específicos para trastornos de membrana, enzimopatías y otras condiciones hereditarias están volviéndose herramientas diagnósticas estándar, reduciendo el tiempo hasta el diagnóstico definitivo y permitiendo consejo genético preciso.

Desafíos Persistentes

A pesar de los avances, persisten desafíos significativos. El costo de terapias biológicas como eculizumab limita su acceso en muchas regiones del mundo. La comprensión incompleta de mecanismos patogénicos en algunas condiciones, como la trombosis en PNH, impide el desarrollo de terapias más efectivas. La identificación temprana de pacientes con formas leves o compensadas sigue siendo problemática.

Medicina Personalizada

El futuro apunta hacia medicina personalizada, donde el tratamiento se adapta al perfil genético y molecular específico de cada paciente. La farmacogenómica permitirá predecir respuesta a tratamientos y riesgo de efectos adversos. Los biomarcadores mejorados facilitarán monitoreo de actividad de enfermedad y respuesta terapéutica.

Las anemias hemolíticas, desde las formas hereditarias más comunes como deficiencia de G6PD hasta condiciones raras como PNH, ilustran la complejidad y diversidad de la patología eritrocítica. El progreso continuo en comprensión molecular, diagnóstico y tratamiento promete mejorar significativamente el pronóstico y calidad de vida de pacientes afectados. La colaboración entre investigación básica, desarrollo farmacéutico y práctica clínica seguirá impulsando avances en este campo dinámico de la hematología.