

# ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Bioq. Esp. María Fernanda Fassetta

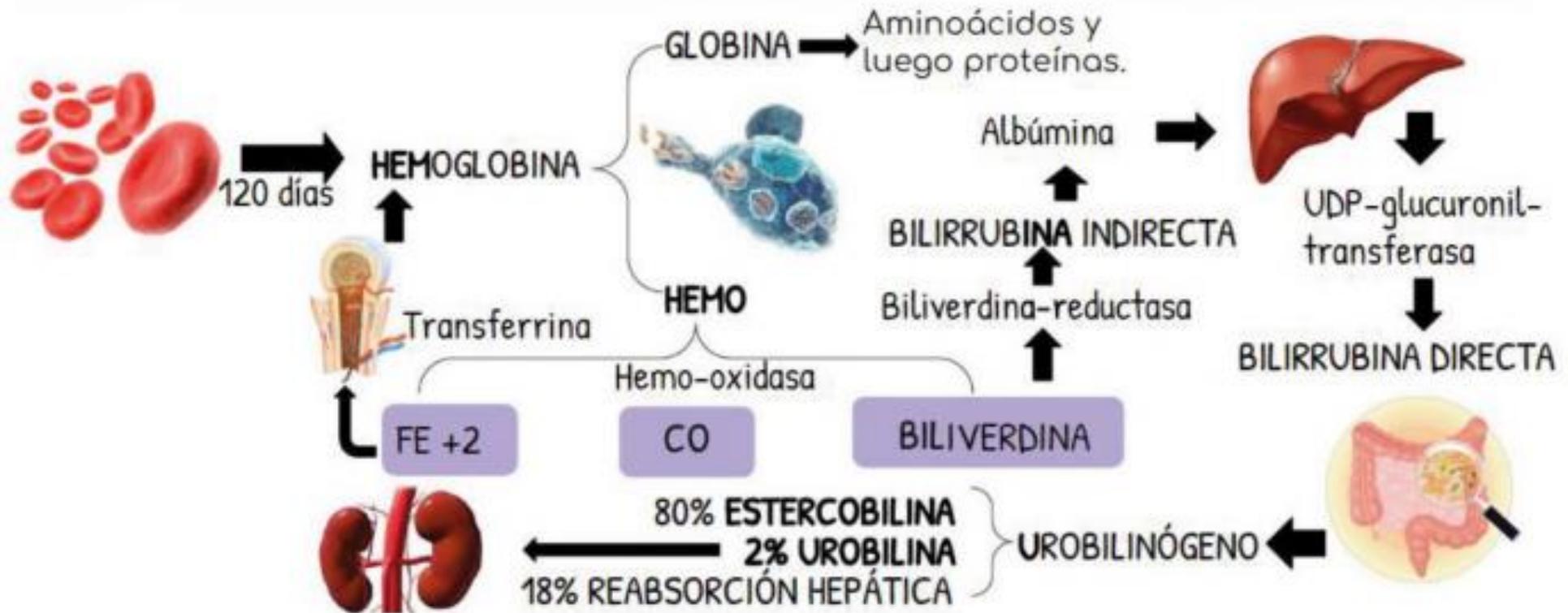
# Definición

- Las AH son un grupo diverso de trastornos caracterizados por una destrucción acelerada de los glóbulos rojos, típicamente con una capacidad intacta de la médula ósea para responder con aumento de la producción de eritrocitos.
- La anemia puede no ser evidente si la tasa de hemólisis es modesta y la médula ósea es capaz de compensar la disminución de la vida útil de los GR. Pero, cualquier estrés al sistema hematopoyético que conduzca a una disminución de la producción de GR puede provocar una marcada anemia.
- Una médula ósea normal puede aumentar su producción entre 6-8 veces.

# Clasificación de AH

- **CLÍNICA:** en Aguda o Crónica
- **SEGÚN EL SITIO DÓNDE TIENE LUGAR LA HEMÓLISIS:**
  - Hemólisis extravascular: más común, con la destrucción de GR por macrófagos tisulares en el hígado y el bazo
  - Hemólisis intravascular: la destrucción de GR ocurre principalmente dentro de la luz de los vasos sanguíneos (Ej: CID).
- **SEGÚN LAS CAUSAS DE HEMÓLISIS:**
  - Intrínsecas: defectos propios de las células (corpusculares)
  - Extrínsecas: causada por efectos externos sobre los GR (extracorpusculares)
- **CLASIFICACIÓN GENÉTICA:**
  - Hereditarias
  - Adquiridas

# Catabolismo normal de los GR envejecidos



Esquema del proceso de metabolización de la hemoglobina. Fuente: Fundación Universitaria de Área Andina. M. Royero Silva

# Hemólisis intravascular

- La destrucción intravascular de los glóbulos rojos libera Hb la cual se une a la haptoglobina (HP) en forma de complejo para ser catabolizada por el sistema retículo endotelial.
- También, si la Hb es liberada al plasma en grandes cantidades, se une a la albúmina generando metalbúmina.
- El exceso de hemoglobina libre termina eliminándose por el riñón, donde se descompone en hierro, el cual es acumulado en forma de hemosiderina, pudiendo ocasionar daño renal. En los casos donde se supera la capacidad de catabolización de la hemoglobina por las células renales, la hemoglobina se elimina a través de la orina, originando una coloración oscura a la misma, síntoma característico que puede observarse en estos pacientes

# Características clínicas

- La sintomatología y los signos clínicos depende de la intensidad de la hemólisis, el grado de anemia, la forma en la que se presenta (aguda o crónica) y de su origen fisiopatológico (corpuscular o extracorpuscular).
- Síntomas inespecíficos: palpitaciones, malestar general, cansancio, debilidad, sensación de mareo, cefaleas, palidez mucocutánea, taquicardia, etc.
- Síntomas específicos: ictericia, crisis hemolíticas, esplenomegalia, orinas oscuras, desarrollo de colelitiasis. Menos frecuentemente: úlceras en las piernas y anomalías óseas.

# Características clínicas

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE PROCESO HEMOLÍTICO

Antecedentes familiares de anemia, ictericia y litiasis biliar.

Anemia recurrente y persistente asociada a reticulocitosis.

Esplenomegalia.

Hemoglobinuria.

Anemia que no responde al tratamiento de hemoderivados.

Anemia asociada a: infecciones a repetición, alteraciones del crecimiento, alteraciones óseas, úlceras cutáneas, trombosis

# Hallazgos de laboratorio

- Deben demostrar un aumento de la destrucción de los GR y aumento compensador de la eritropoyesis.

Por aumento del catabolismo de la Hb	Por incremento de la eritropoyesis
Hiperbilirrubinemia	Aumento del recuento de reticulocitos
Urobilinógeno en orina y heces	Macroцитos (↑ VCM)
Disminución de la haptoglobina plasmática	Eritroblastos en sangre periférica
Hemoglobinuria	Policromatofilia
Hemosiderinuria	Hiperplasia eritroide en MO
Metahemoglobinemia en suero	
Metahemalbúmina en suero	
Formas anómalas de los hematíes en el frotis	
Actividad de lactato deshidrogenasa aumentada	

# Hallazgos de laboratorio

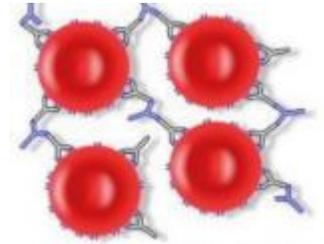
Hemólisis					
	Reticulocitos	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Haptoglobina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobina libre en plasma	SP	citrato 3,8 %	4-8°C/-20°C	72 hs/1 mes
	Hemopexina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
	Hemosiderinuria	O	noche/ mañana	4-8 °C	6 hs
	LDH	SP	suero	4-8°C	24 hs
	Bilirrubina indirecta	SP	suero	4-8°C Oscuridad	24 hs
	Urobilina urinaria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
Mecanismo inmune					
	Prueba de Coombs directa	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Anticuerpos fríos	SP	Toma de muestra y procesamiento a cargo del Servicio de Medicina Transfusional		
	Anticuerpos calientes	SP			
	Prueba de Donath-Landsteiner	SP			

# Estudio de las Anemias Hemolíticas

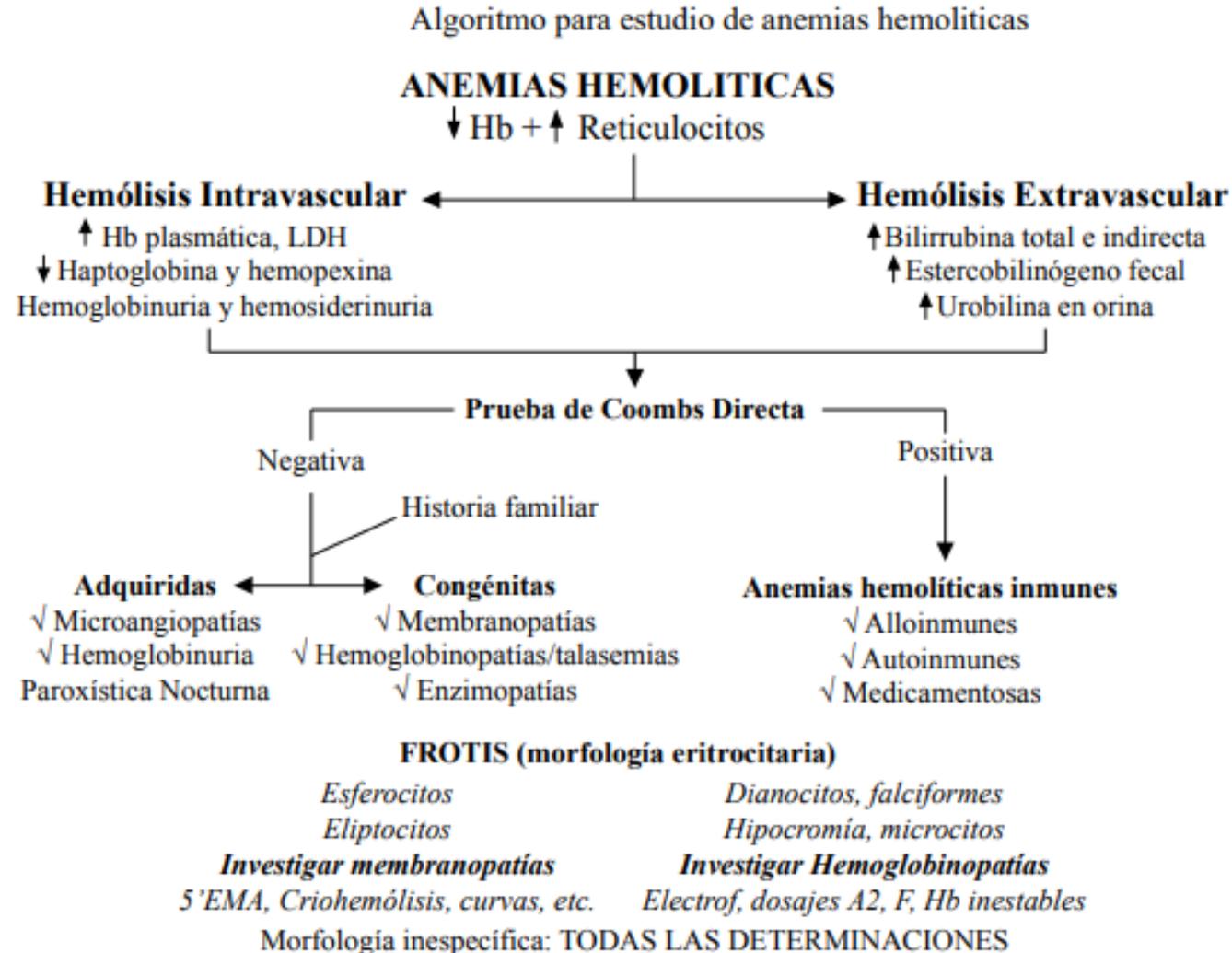
Clasificación de las anemias Hemolíticas	
INTRACORPUSCULARES (HEREDITARIAS)	EXTRACORPUSCULARES (ADQUIRIDAS)
Hemoglobinopatías	De origen inmunitario  PCD
Membranopatías	De origen no inmunitario
Enzimopatías	

Defectos extracorporeales que  
producen HEMÓLISIS

Causas inmunes

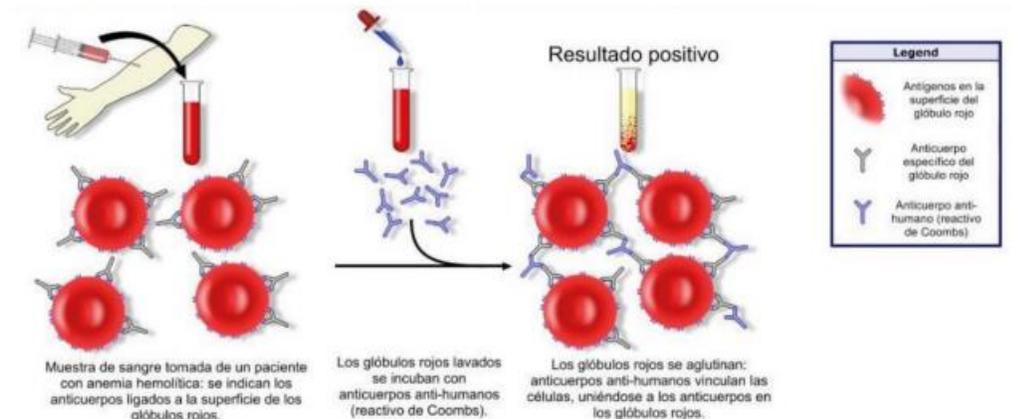


# Algoritmo para el estudio de las Anemias Hemolíticas



# Prueba de Coombs directa

- Se usa para determinar si hay complemento o anticuerpos fijados a los GR del paciente.
- Los GR se lavan y se agrega el reactivo de Coombs. Los anticuerpos del reactivo se unen a IgG, IgM, o complemento que está unido a la superficie. Estos se aglutinan, produciendo grupos de células que indican un resultado positivo.
- El reactivo de Coombs contiene anticuerpos de animales inmunizados dirigidos contra IgG, IgM y complemento humano.



# Anemia Hemolítica Inmune

- En las AHI la alteración de los GR es el resultado de un episodio inmune que se produce en la superficie.
- Algunas AHI afectan directamente la membrana del eritrocito por acción del Anticuerpo, con complemento o sin él.
- En otras AHI, los GR son afectados indirectamente por un complejo inmune que se adsorbe sobre éstos fijando complemento con posterior lisis por el SMF.
- Las AHI se clasifican en AH Autoinmune (AHAI), AH Inducida por fármacos y AH Aloinmunes.

# AH Autoimmune (AHA)

- Se caracteriza por la destrucción prematura de los GR debido a la presencia de autoanticuerpos que se unen a los antígenos presentes en la membrana.
- Es posible que el trastorno sea consecuencia de una alteración en la inmunidad con pérdida de la tolerancia inmune.
- La AHA se clasifica según el rango térmico de los autoanticuerpos y la presencia o ausencia de enfermedad asociada.
- La incidencia de AHA es de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes/año en la población caucásica; más del 70% de los casos nuevos se diagnostican anualmente en individuos mayores de 40 años siendo más frecuente en mujeres que en hombres en un relación 60:40 .
- Los complejos inmunes (Ag-Ac) pueden activar el sistema del complemento e inducir la lisis osmótica de los GR a través del complejo de ataque a la membrana. La destrucción de los GR también ocurre en el SRE porque los macrófagos activados expresan receptores de membrana para la porción Fc de la IgG (FcγR) así como receptores de fracciones del complemento (CR) que pueden reconocer los eritrocitos opsonizados y destruirlos por fagocitosis. También la hemólisis se puede presentar por el mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediado por LT CD8+ y células NK que expresan FcγR.

# Clasificación de las AHAI

- La AHAI se clasifica etiológicamente en idiopática o primaria, cuando no aparece asociada a otras patologías; y secundaria o asociada, cuando coexiste con patologías que pueden alterar el equilibrio inmunológico como ocurre en algunas infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias (50% de los casos).
- También se clasifican por la T° de reacción de los anticuerpos: i) AHAI por anticuerpos calientes, cuando la temperatura óptima de reacción de los autoanticuerpos es de 37°C; ii) AHAI por anticuerpos fríos, cuando los autoanticuerpos reaccionan a temperaturas inferiores a la temperatura corporal (37°C) y temperaturas bajas, particularmente a 4°C; y iii) AHAI mixta, cuando es mediada por ambos tipos de anticuerpos.

# Clasificación de las AHAI

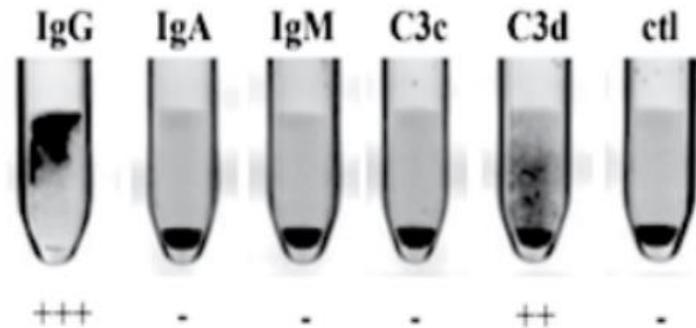
**Tabla 1.** Clasificación etiológica de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI)

<b>AHAI por anticuerpos calientes (IgG)</b>
A. Primaria (idiopática)
B. Secundaria o asociada a: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desórdenes linfoproliferativos (linfoma Hodgkin)</li> <li>2. Desórdenes reumáticos (Lupus Eritematoso Sistémico)</li> <li>3. Neoplasias no linfoides (tumores de ovario) o enfermedades inflamatorias crónicas (colitis ulcerativa)</li> <li>4. Medicamentos (alfa-metildopa)</li> </ol>
<b>AHAI por anticuerpos fríos (IgM)</b>
<b>Síndrome de aglutininas frías</b>
A. Primario (idiopático)
B. Secundario o asociado a: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndromes linfoproliferativos: leucemia linfocítica crónica, linfoma de LB, macroglobulinemia de Waldeström</li> <li>2. Infecciones: mononucleosis infecciosa (virus de Epstein Barr), <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Treponema pallidum</i> y menos frecuentemente por adenovirus, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), varicela zóster, influenza)</li> </ol>
<b>Hemoglobinuria paroxística a frigore (por frío)</b>
A. Primaria (idiopática)
B. Secundaria o asociada a: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones virales de vías respiratorias altas: sarampión, parotiditis, varicela, citomegalovirus, Epstein Barr, adenovirus, influenza A.</li> <li>2. Infecciones bacterianas: <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Treponema pallidum</i>.</li> </ol>
<b>AHAI mixta (autoanticuerpos IgM + IgG)</b>
A. Primaria o idiopática
B. Secundaria (procesos reumáticos o neoplásicos)

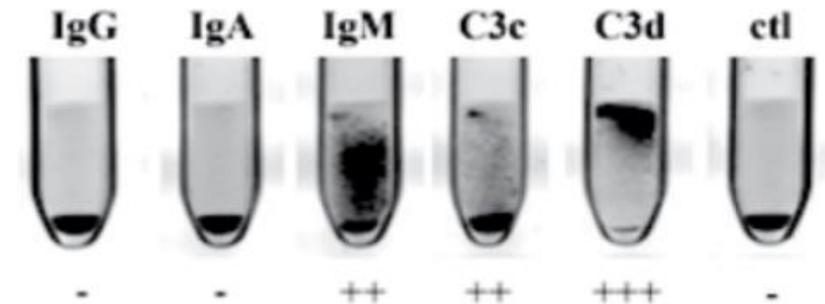
# Diagnóstico de las AHAI

- Hay dos aspectos fundamentales: evidenciar la existencia de autoanticuerpos contra los eritrocitos y la existencia de signos de hemólisis (disminución de la hemoglobina y el hematocrito, reticulocitosis, policromatofilia, poiquilocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, aumento de LDH, disminución de haptoglobina y presencia de hemoglobinuria).
- Una PCD negativa no descarta el diagnóstico de AHAI en casos de fuerte sospecha clínica, síntomas y signos de hemólisis. Las causas más asociadas a este hallazgo comprenden: la destrucción acelerada de las inmunoglobulinas in vivo, características biológicas de los autoanticuerpos IgM las cuales pueden disociarse rápidamente de la membrana de los hematíes o limitaciones de sensibilidad y especificidad.
- La PCD de tamizaje utiliza de rutina suero de Coombs poliespecífico con anticuerpos anti-IgG y anti-C3d. En caso de una PCD positiva o PCD negativa con fuerte sospecha clínica, es preciso realizar la PCD monoespecífica para detectar de manera individual cada proteína (IgG, IgM, IgA y/o C3b, C3d) fijada a la membrana eritrocitaria.

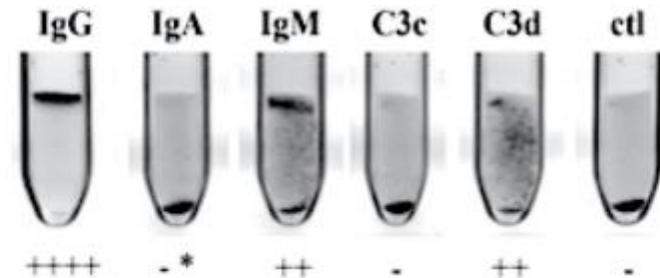
# Diagnóstico de las AHAI



**Imagen 1. Prueba de antiglobulina directa monoespecífica en microcolumnas de gel.** Resultados de un paciente con AHAI por anticuerpos calientes IgG (3+) y presencia de C3d (2+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).



**Imagen 2. Prueba de antiglobulina directa monoespecífica en microcolumnas de gel.** Resultados de un paciente con AHAI por anticuerpos fríos IgM (2+) y presencia de C3c (2+) y C3d (3+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).



**Imagen 3. Prueba de antiglobulina directa monoespecífica en microcolumnas de gel.** Resultados de un paciente con AHAI mixta con IgG (4+), IgM (2+) y presencia de C3d (2+) en la membrana de los eritrocitos. Ctl: control salino: negativo. Prueba realizada con la tarjeta DC screening I (Diamed/BioRad).

# Diagnóstico de las AHAI

## AHAI producidas por anticuerpos calientes

- Corresponden al 80%. Es más frecuente en mujeres, entre la tercera y cuarta década.
- Puede ser idiopática en el 50% de los casos, o secundaria a enfermedades: síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica.
- El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones. La subclase de IgG formada que predomina es IgG1 y en menor proporción IgG3, siendo las dos subclases de inmunoglobulinas G las que fijan con mayor avidéz complemento.
- Fisiopatología: la sensibilización del eritrocito ocurre a 37°C, pudiendo provocar hemolisis extravascular por fagocitosis.

# Diagnóstico de las AHAI

## AHAI producidas por anticuerpos fríos

- Conocida como síndrome de aglutininas frías, esta AHAI es poco común.
- El isotipo de inmunoglobulina formada es IgM y representa el 10 - 20% de las AHAI.
- Su incidencia es mayor en ancianos.
- La hemólisis producida por estos anticuerpos actúa con mayor eficiencia entre los 0 y 20°C. Se diferencian de los anticuerpos fríos naturales irregulares porque en esta patología el anticuerpo presenta un mayor rango térmico y títulos altos (> 1:1000).
- Se puede presentar en forma idiopática, pero lo habitual es asociada a infecciones, particularmente a infección por Mycoplasma pneumoniae, también se han descrito casos en mononucleosis infecciosa, VIH, hepatitis C, influenza, citomegalovirus, rubeola, varicela, sarampión, sífilis, malaria, endocarditis bacteriana.
- Algunos casos asociados a síndromes linfoproliferativos.
- La hemólisis es intravascular, dado que la IgM es eficiente en la activación del complemento hasta llegar a complejo ataque de membrana (C9) y también está involucrado el sistema retículo endotelial.

# Diagnóstico de las AHAI

## **AHAI producidas por anticuerpos bifásicos (hemoglobinuria paroxística a frigore)**

Autoanticuerpos tipo IgG, siendo su especificidad hacia el antígeno P.

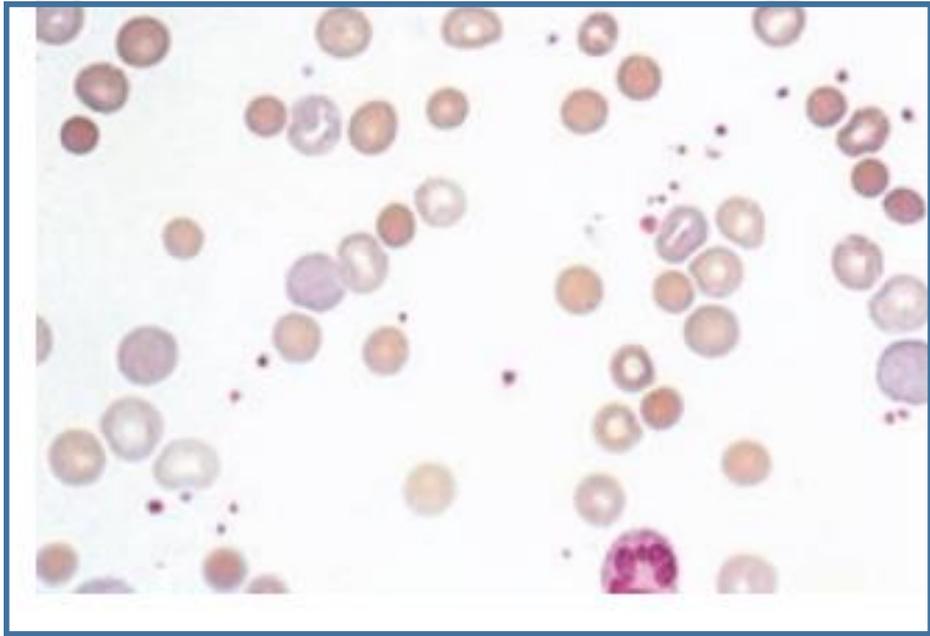
Es poco frecuente (2%) y suele presentarse en niños, secundaria a infecciones.

Su curso clínico es crónico y cursa con hemoglobinuria tras la exposición al frío, escalofríos, vómitos, fiebre, dolor renal, abdominal y de miembros inferiores.

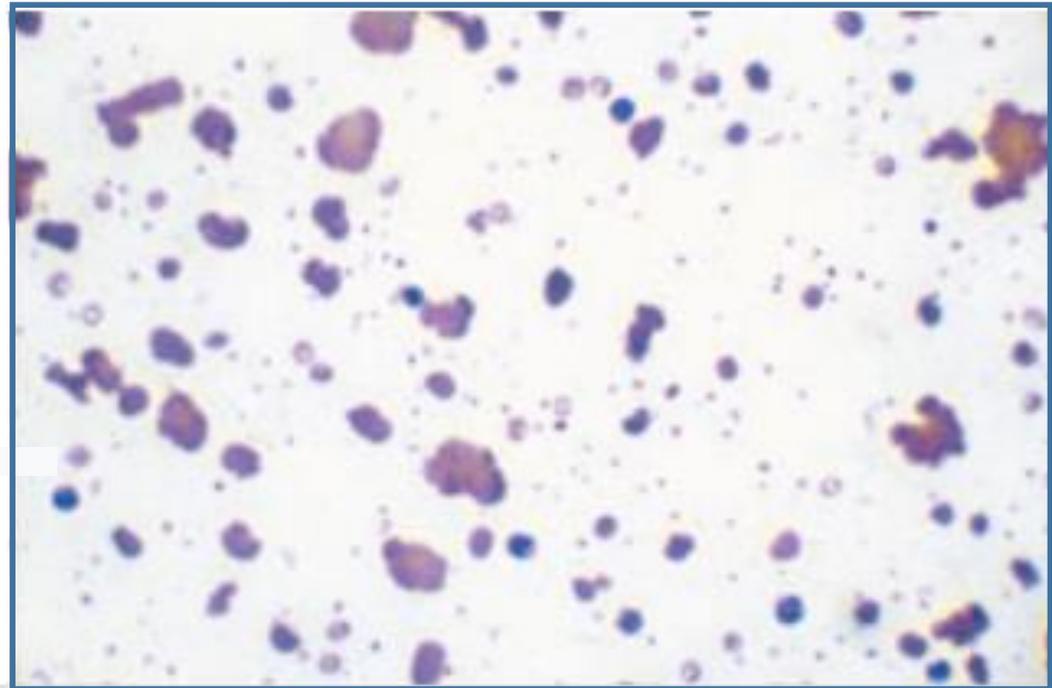
El anticuerpo se une al eritrocito en frío, luego el complejo antígeno-anticuerpo se separa, por tanto no hay fagocitosis y la hemólisis se produce a 37°C, siendo la destrucción aguda a nivel intravascular por activación del complemento.

Se los denomina anticuerpos de Donath-Landsteiner.

# Diagnóstico de las AHAI



Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.



Enfermedad de aglutininas frías

# AH Aloinmune

- La hemólisis está provocada por anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios.
- Se producen por anticuerpos regulares o irregulares.
- Los anticuerpos regulares (o anticuerpos generados de forma natural por el organismo, como el sistema ABO), se desarrollan durante la infancia sin necesidad de sensibilización y se dirigen frente a antígenos presentes en los hematíes transfundidos o los hematíes fetales durante la gestación. Estos anticuerpos naturales son una mezcla de IgG e IgM de manera que pueden atravesar la placenta en caso de embarazo (los IgG) y además los IgM pueden provocar cuadros bruscos de hemólisis intravascular aguda masiva cuando se produce una transfusión de hematíes incompatibles.
- Los anticuerpos que pueden ser originados durante un embarazo o transfusiones por contacto previo con antígenos no reconocidos por el sistema inmunológico del individuo, son los denominados anticuerpos irregulares, entre ellos encontramos los originados por el sistema Rh y otros. Normalmente son sólo de tipo IgG por lo que no activan el complemento y provocan hemólisis extravascular menos grave.

# Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido

- Los aloanticuerpos generados por la madre (bien de forma natural en el caso de la incompatibilidad ABO o bien tras sensibilización por transfusiones o embarazos previos en el caso del Rh) se unen a los hematíes fetales produciendo cuadros muy heterogéneos desde casos sin clínica asociada, hasta el cuadro de EHRN que puede causar desde anemia fetal hasta muerte intraútero.
- La EHRN por incompatibilidad ABO es infrecuente cursando de forma mucho menos agresiva que la que implica a anticuerpos frente al sistema Rh. Esto se debe al desarrollo incompleto de los antígenos A y B en el feto y a la presencia de antígenos A y B solubles en el plasma fetal y neonatal que neutralizan los anticuerpos de la madre.
- La incidencia de EHRN debida a Rh en gestantes por anti-D ha disminuido mucho gracias a la profilaxis con inmunoglobulinas anti-D en gestantes Rh-negativo. Sin embargo, existen otros anticuerpos frente a antígenos menores del sistema Rh que también pueden provocar EHRN por lo que deben ser controlados durante el embarazo.

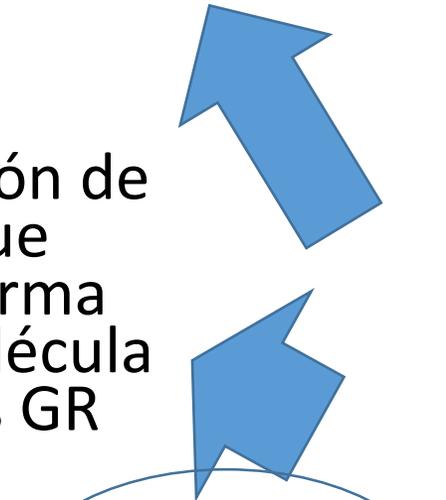
# Diagnóstico de las AHI

## AHI inducida por drogas

- Se han identificado varios medicamentos que pueden ocasionar AHI y PCD positivo, por diferentes mecanismos (mecanismo tipo hapteno, mecanismo tipo complejo inmunitario, mecanismo tipo formación de anticuerpo, mecanismo de adherencia no específico)
- Suponen entre el 16 al 18 % de las anemias hemolíticas autoinmunes.

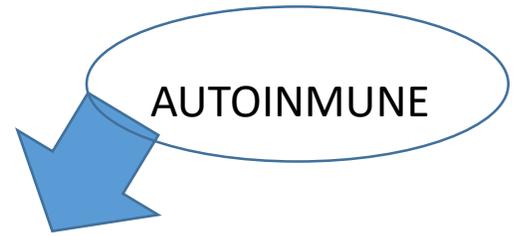
# AHI inducida por drogas

- Mecanismo tipo hapteno: la droga se une a la membrana del eritrocito en forma covalente sin causar daño a los eritrocitos, se sintetizan anticuerpos dirigidos contra los epítopes de la droga que recubre estas células. Son IgG, la mayoría de los eritrocitos recubiertos con la droga son retirados de circulación por los macrófagos del bazo, y la hemólisis es extravascular. Ej: penicilina
- Mecanismo de tipo complejo inmunitario: se inicia con la formación de anticuerpos anti-droga predominantemente de isotipo IgM, los que reconocerán a la droga en el plasma, para finalmente unirse en forma inespecífica a la membrana del glóbulo rojo formando una tri-molécula estable (complejo ternario), provocando que la destrucción de los GR mediada por la activación del sistema del complemento con lisis intravascular.



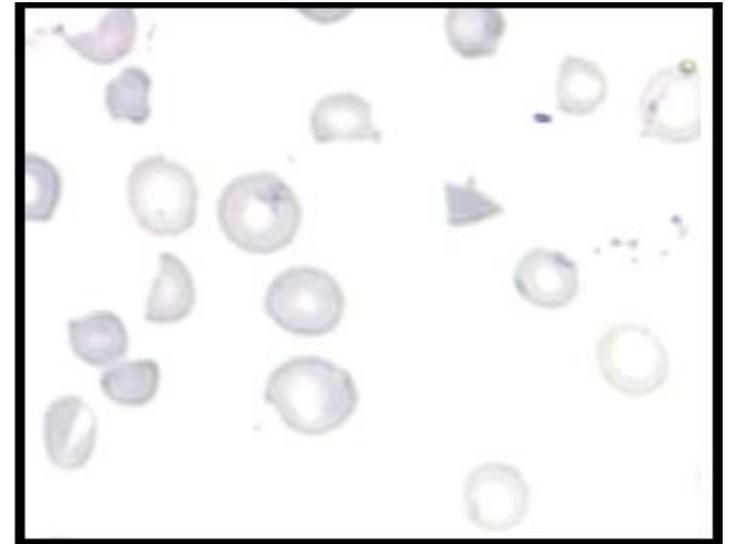
Mal utilizado el término  
AUTOINMUNE

# AHI inducida por drogas



- Mecanismo tipo formación de anticuerpos: en este caso, los anticuerpos formados son verdaderos autoanticuerpos antieritrocitos. Hay dos mecanismos posibles: a) que la droga interfiere con la función de los linfocitos T supresores; b) que la droga cause una alteración a los antígenos de los GR, creando nuevos epítopes, que no son reconocidos como propios. El isotipo de autoanticuerpo formado es principalmente IgG. Ej: droga antihipertensiva alfa-metildopa.
- Mecanismos de adherencia no específica: algunos medicamentos parecen ser capaces de modificar la membrana de los eritrocitos, provocando una disminución de la vida media, sin mediar formación de un anticuerpo. No hay hemólisis. Ej: medicamentos que contienen inhibidores de  $\beta$ -lactamasas y cefalosporina

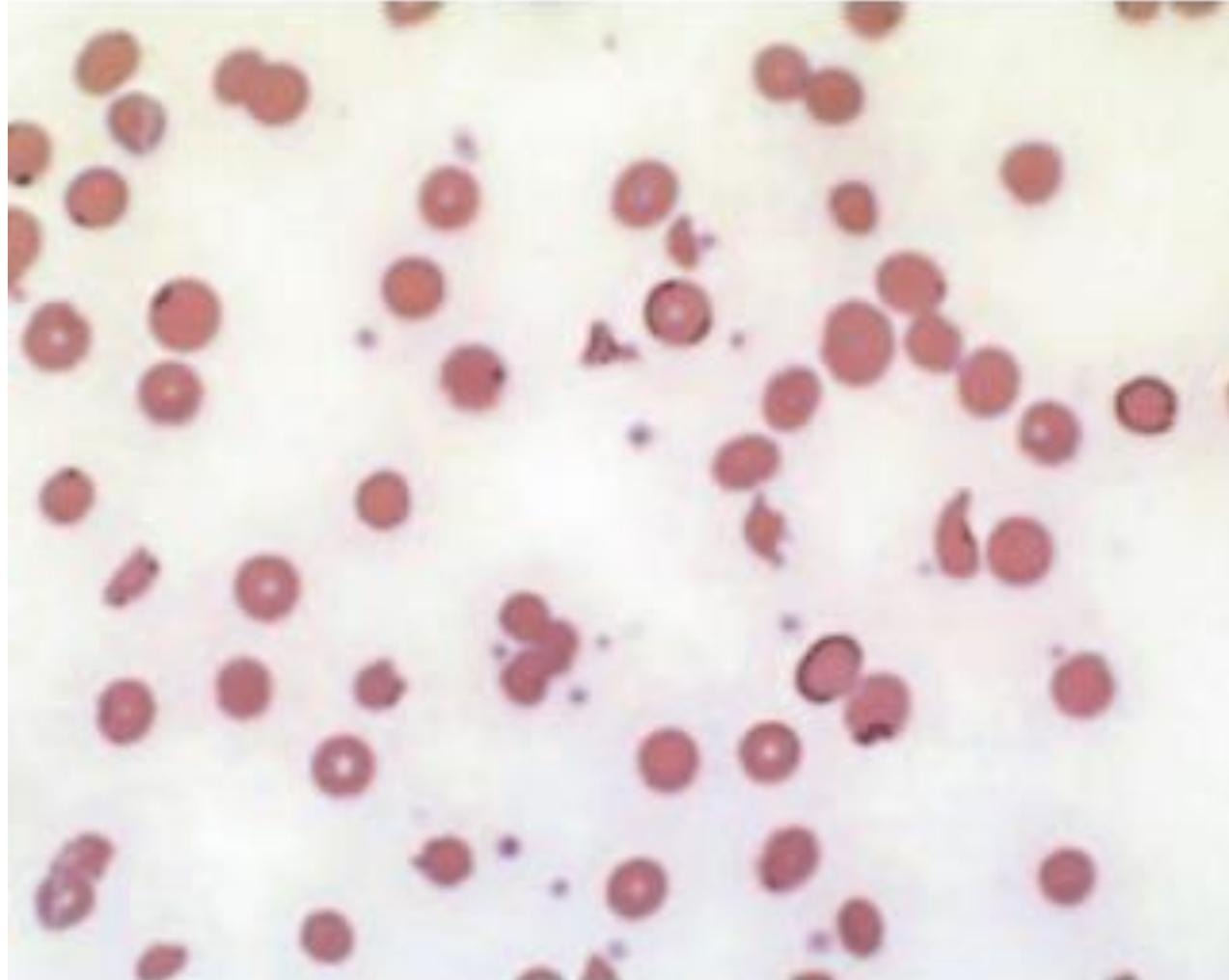
Defectos extracorpóreos que  
producen HEMÓLISIS  
Causas no inmunes



# Anemias Hemolíticas debidas a fragmentación de los GR

- Grupo de trastornos clínicos caracterizados por la fragmentación de los eritrocitos en circulación con hemólisis intravascular.
- Los hallazgos de laboratorio son consistentes con hemólisis intravascular: disminución de la haptoglobina, elevación de la hemoglobina plasmática, y el aumento de la bilirrubina indirecta, hemoglobinuria, hemosiderinuria.
- Puede ocurrir por valvulopatías /reemplazo valvular/ envejecimiento de la prótesis (nido para la formación de trombos): generalmente formas leves. Aneurismas aórticas, dispositivos intraventriculares, etc. (macrovascular).
- La hemólisis por fragmentación debida a enfermedad microvascular intrínseca es de etiología diversa y se ha denominado anemia hemolítica microangiopática (AHMA).

# Anemias Hemolíticas debida a fragmentación de los GR



Esquistocitos

# Anemia Hemolítica Microangiopática (AHMA)

- La PTT y el SUH (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico) son ejemplos clásicos de microangiopatía y se deben al depósito de microtrombos plaquetarios a lo largo del endotelio de pequeños vasos de varios órganos.
- La identificación de hematíes fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica en el contexto de una anemia hemolítica acompañada de plaquetopenia es esencial para el diagnóstico de componente microangiopático propio de las microangiopatías trombóticas o de cuadros clínicos severos (neoplasias o infecciones sistémicas, hipertensión arterial maligna, etc).

# AHMA: Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)

- Caracterizada por: anemia hemolítica con fragmentación de eritrocitos, plaquetopenia, disfunción neurológica, fiebre e insuficiencia renal progresiva.
- Se produce por una deficiencia congénita o inmunomediada grave en ADAMTS13, la enzima que escinde los multímeros del factor von Willebrand.
- Cuando la actividad de ADAMTS-13 está disminuida, los multimeros persisten en circulación y generan microtrombos ricos en plaquetas y VWF, causantes de patología micro/macrovascular oclusiva e isquemia tisular.
- Los eritrocitos resultan dañados por las interacciones con los microtrombos y la fibrina depositados en los vasos pequeños.
- Puede ser crónica o aguda (más frecuente, puede ser mortal).
- Asociada a infecciones, embarazo, situaciones de estrés.

# AHMA: Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)

- Es una enfermedad grave, caracterizada por daño agudo de los riñones, asociado a alteraciones en las células de la sangre: trombocitopenia y anemia por ruptura anormal de glóbulos rojos.
- Pueden asociarse vómitos, irritabilidad y, en algunos casos, convulsiones (como parte de un compromiso neurológico de grado variable). Siempre requiere hospitalización y puede llevar a la muerte.
- Este cuadro es precedido por síntomas digestivos que se presentan durante la semana previa (diarrea o diarrea con sangre).
- Se asocia principalmente a la infección por E. Coli productora de toxina Shiga.
- Luego de ingresar a la circulación la toxina, se une al receptor Gb3 de las células endoteliales (principalmente en el riñón) lo que provoca inicialmente edema celular y posteriormente la liberación de citoquinas inflamatorias. En los vasos sanguíneos se produce daño endotelial, con depósito de fibrina, las plaquetas se activan y adhieren a dicho sitio, generando trombosis y alteración de la función del órgano blanco.
- Principalmente se afectan intestino, riñón y sistema nervioso central.

# Otras AHMA

- Hipertensión maligna: destrucción mecánica de los GR por depósitos de fibrina en arteriolas y el paso forzado de los hematíes por la microcirculación.
- Eclampsia, Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia) e hígado graso agudo del embarazo: tienen un componente microangiopático.
- Coagulación Intravascular diseminada: Por la presencia de cordones de fibrina en circulación: la hemólisis por lo general no es grave.
- Carcinoma diseminado.
- Inducida por quimioterapia.
- Asociada a trasplante

# Anemia Hemolítica causada por infección

- Lesión de la membrana de los glóbulos rojos causada por bacterias (sepsis por clostridium: la toxina liberada altera la síntesis de lípidos).
- Septicemia y endocarditis causadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas.
- La neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* puede estar asociada con la producción de aglutininas frías y anticuerpos IgM causando anemia hemolítica .
- Asociada a parásitos: -El paludismo es la causa infecciosa más común de enfermedad: *Plasmodium falciparum*, *P. malarie*, *P.vivax*, *P. ovale*.  
-Babeiosis

# Anemia Hemolítica causada por infección

