
SINDROME UREMICO HEMOLITICO

Silvia Andrea Barslund, Jorge Antonio Benitez, Luis Horacio Parra
Dra. Natalia Noemí Wilka

Resumen

El síndrome urémico hemolítico es un cuadro caracterizado por la combinación de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.

Se reconocen múltiples agentes etiológicos de síndrome urémico hemolítico, aunque se considera a la infección por *Escherichia coli* Enterohemorrágica como la principal etiología. La gran mayoría de los brotes epidémicos y casos esporádicos en humanos se han asociado con el serotipo O157:H7. El síndrome urémico hemolítico constituye la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en Argentina. Actualmente, nuestro país presenta el registro más alto de síndrome urémico hemolítico en todo el mundo.

El contagio al hombre frecuentemente se debe al consumo de alimentos carneos y lácteos contaminados y deficientemente cocidos o sin pasteurizar, al consumo de agua, de frutas o verduras contaminadas o mediante el contacto interhumano. La hamburguesa con deficiente cocción es el vector que favorece más de la mitad de los casos epidémicos reportados.

Se determinó que surge la necesidad de estudios prospectivos orientados a la búsqueda exhaustiva del agente etiológico y los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad para la aplicación de futuros tratamientos y prevención del daño renal a largo plazo.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es brindar una visión panorámica sobre los aspectos generales del síndrome urémico hemolítico: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento.

Palabras claves: síndrome urémico hemolítico, syndrome uremic hemolytic, *Escherichia coli* Enterohemorrágica, diarrea sanguinolenta, anemia hemolítica y trombocitopenia.

Summary:

The hemolytic urémico syndrome is a picture characterized by the combination of acute renal insufficiency, trombocitopenia and microangiopática hemolítica anemia.

Numerous etiologic factors have been associated with hemolytic uremia syndrome but the infection with enterohemorrhagic *Escherichia Coli* is considered the most common cause. The majority of outbreaks and sporadic cases in humans have been associated with serotype O157:H7. It is the most common of acute renal failure and the second cause of chronic renal failure and renal transplantation in children in Argentina. Our country has the highest incidence of hemolytic uremia syndrome in the world.

Infect the man frequently must to the consumption of contaminated carneos and milky foods and deficiently cooked or without pasteurizar, to the consumption of water, fruits or contaminated vegetables or by means of the interhuman contact. The hamburger with deficient baking is the vector that favors more than half of the reported epidemic cases.

I determine that it in the long term arises the necessity of prospectivos studies oriented to the exhaustive search of the etiológico agent and the fisiopatológicos mechanisms implied in the disease for the application of future treatments and prevention of the renal damage.

The objective of this bibliographical revision is to offer a panoramic vision on the general aspects of the hemolytic urémico syndrome: clinical epidemiología, fisiopatología, manifestations and treatment. **Key words:** hemolytic uremic syndrome, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, bloody diarrhea, hemolytic anemia and thrombocytopenia.

INTRODUCCION

El Síndrome urémico hemolítico (SUH) fue descrito por primera vez por V. Passer en Suiza, en 1955. Posteriormente se detectaron casos en países de Europa, América del Norte, Sudamérica, Sudáfrica, Australia, India y Japón. En Argentina los primeros casos fueron estudiados por el Dr. Carlos Gianantonio a partir de 1964, y actualmente nuestro país presenta el registro más alto de SUH en todo el mundo, tratándose de una enfermedad endoepidémica.⁽¹⁾

Objetivos. El objetivo de la siguiente revisión bibliográfica es brindar una visión panorámica

sobre los aspectos generales del síndrome urémico hemolítico: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento.

METODO

Para la presente revisión nos basamos en la búsqueda de artículos médicos en Internet a través de los buscadores: "PubMed" y "Google", el rastreo se restringió al período comprendido en los últimos cinco años, utilizándose como palabras claves las siguientes: síndrome urémico hemolítico, syndrome uremic hemolytic, *Escherichia coli* Enterohemorrágica,

diarrea sanguinolenta, anemia hemolítica y trombocitopenia.

DESARROLLO

Definición

El SUH es un cuadro caracterizado por la combinación de insuficiencia renal aguda (IRA), trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.^(2,3)

Afecta tanto a los niños como a los adultos y está causado, en la mayoría de los casos, por cepas de *Escherichia coli* productoras de verotoxinas (*Escherichia coli* Enterohemorrágicas), siendo la más frecuente la del serotipo O157:H7.^(2,3)

Epidemiología

La incidencia global se estima en 2,1 casos cada 100.000 personas por año, con un pico en menores de 5 años (6,1/100.000/año) siendo menor el riesgo en personas de 50 a 59 años (0,5/100.000/año).^(3,4)

La infección por *Escherichia coli* O157:H7 es más común en los meses cálidos del verano, siendo 3 días la media entre la exposición a la toxina de la *Escherichia coli* y la enfermedad (rango 1 a 8).^(5,6)

La Argentina presenta el registro mas alto de SUH, con aproximadamente 420 casos nuevos declarados anualmente y una incidencia de 12,2/100.000 niños menores de 5 años de edad.^(1,7) En la ciudad de Buenos Aires se determinó una incidencia de 22/100.000 niños menores de 4 años.⁽¹⁾

Afecta principalmente a niños entre 6 meses y los 5 años de edad. Generalmente, los pacientes son niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales, de nivel socioeconómico aceptable.⁽⁶⁾

Modo de transmisión:

Luego de la aparición del SUH relacionado a *Escherichia coli*, la toxina puede ser eliminada en las heces por varias semanas luego de la resolución de los síntomas.⁽³⁾ La *Escherichia coli* O157:H7 coloniza el intestino sano del ganado bovino pero, además, ha sido aislada en ovejas, cabras, caballos, perros y aves. Ha sido encontrada en estiércol, bebederos y otros lugares de las granjas, lo que explica el alto riesgo de infección en zonas rurales.^(3,4)

El microorganismo es transmitido a los seres humanos a través de los alimentos, el agua y directamente de persona a persona.^(2,4,8,9) La mayoría de las epidemias por alimentos contaminados han sido atribuidas a derivados de productos bovinos, en particular a carnes y leches frescas.^(4,8)

La hamburguesa con deficiente cocción es el vector que favorece más de la mitad de los casos epidémicos reportados.^(2,9)

Existen reportes de otras vías de transmisión que incluyen jugos de frutas, productos fermentados (sidra de manzana), vegetales, abastecimientos de aguas (piscinas y lagos).^(8,9)

Etiología

1) Idiopática.

2) Debido a:

a- Causas infecciosas:

- Asociado con diarrea (*Escherichia coli* O157:H7).
- Asociado a *Shigella dysenteriae* tipo 1.
- Asociado con neuraminidasa (*Streptococcus pneumoniae*).
- Asociado con otras infecciones circunstanciales (*Salmonella Typhi*, *Compylobacter fetus jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Bacteroides*, Virus Portillo, *Cocksackie*, Influenza, Epstein Barr, Rotavirus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, *Microtatobios*).

b- Causas no infecciosas (esporádico):

- Familiar (herencia autosómica recesiva y formas dominantes).
- Tumores.
- Drogas (contraceptivos orales, ciclosporina A, mitomicina C, FK 506, OKT3, metronidazol, penicilina, cisplatino, daunorubicina, arabinósido de citosina, deoxycoformicina, ticlopidina, quinina).
- Embarazo.
- Enfermedades sistémicas.
- Trasplantes (médula ósea, riñón).
- Glomerulonefritis.
- Formas recurrentes esporádicas autosómica recesiva o dominante.^(2,3,5,10,11)

Además de las causas de SUH descritas, se reportan otras como la infección por *Entamoeba histolítica* y a la administración de algunas vacunas como la triple bacteriana (vacuna DPT) y antipoliomielitis, sarampión, rubéola y parotiditis.

También, se ha descrito una variedad de este síndrome consecuentes con errores congénitos del metabolismo de la cianocobalamina y a la inhalación de crack- cocaína dado la vasoconstricción que produce esta sustancia junto al daño endotelial que establece y a sus efectos procoagulantes.

Se considera a la infección por *Escherichia coli* Enterohemorrágica (ECEH) como la principal etiología de SUH.⁽¹⁾ Esto se debe a que regiones endoepidémicas se aísla con mayor frecuencia la *Escherichia coli* O157:H7 que es una enterobacteria que no fermenta el sorbitol y es productora de verocitotoxina o toxinas parecidas a la toxina Shiga.⁽⁵⁾

El SUH inducido por neumococo es una entidad rara, habiendo sido descritos hasta la fecha aproximadamente 22 casos a nivel mun-

dial, de los cuales 4 han sido asociados a meningitis y los restantes a neumonía. ⁽¹⁰⁾

Fisiopatología

La patogénesis del SUH es compleja, y la enfermedad se atribuye en especial al efecto citotóxico por inhibición de la síntesis proteica que producen las toxinas proteicas tipo Shiga (Stxs). ⁽⁶⁾ 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, como anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos, factor de necrosis tumoral e interleukinas. ⁽¹²⁾ En los vasos sanguíneos se produce ulceración 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. ⁽⁴⁾ Se observa caída del filtrado glomerular debido a la microtrombosis, llevando a la retención de urea, creatinina, ácido úrico y fosfatos. Debido al consumo e plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontáneas. La interacción endotelial-plaquetaria y el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares agrava aun mas el daño endotelial. Se produce anemia hemolítica debido a la destrucción de los glóbulos rojos en la sangre al circular por los vasos dañados. ^(1,2)

Manifestaciones clínicas

En la infancia típicamente es precedido por un cuadro de dolor abdominal y diarrea acuosa y/o sanguinolenta con un promedio de 6 días de evolución previos al diagnóstico. ^(1,12)

Pueden asociarse vómitos y fiebre. ⁽³⁾ Posteriormente, el paciente se vuelve más irritable, presenta palidez, petequias y púrpuras. Evoluciona a la oliguria o anuria y, si fuera tratado con exceso de líquidos, puede presentar un cuadro de sobrecarga hídrica acompañado de edema, aumento de peso, hipertensión y congestión pulmonar. ^(9,12)

Las manifestaciones neurológicas incluyen convulsiones, ataxia, letargia y coma. El aparato gastrointestinal puede sufrir infartos, intususcepción, perforación, prolapso rectal, apendicitis o hepatomegalia. ^(1,3,9)

La triada clínica fundamental del SUH consiste en insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

Constituye la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en niños en la Argentina.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos tradicionales incluyen: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, y la IRA. ⁽²⁾

Se debe considerar el diagnóstico de infección por *Escherichia coli* O157:H7 en todo paciente con diarreas sanguinolentas o el SUH. El diagnóstico debe considerarse también en personas con diarreas no sanguinolentas que pueden haber estado expuestas al microorganismo.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda realizar coprocultivo a los pacientes con diarrea de la comunidad o del viajero, especialmente si se presenta con fiebre o diarrea con sangre. ⁽³⁾

Exámenes complementarios

Hemograma: anemia de grado variable que puede llegar hasta valores entre 4 y 5 gr. / dl. Esta es secundaria a una hemólisis intravascular con prueba de Coombs casi siempre negativa. En la lámina desangre periférica se observan fragmentocitos debido a que esta anemia es de tipo microangiopática. Hay una reticulocitosis presente.

Se observa trombocitopenia en el 90 % de los casos, la cual es secundaria a una destrucción periférica. Esta es menos frecuente en el SUH que en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). La sobrevida plaquetaria y eritrocitaria está acortada.

Con frecuencia los pacientes presentan una leucocitosis con neutrofilia y el recuento leucocitario puede ser superior a $30 \cdot 10^9$ / l.

Medulograma: solo muestra respuesta compensatoria con hiperplasia de los sistemas eritropoyéticos y megacariopoyéticos.

Química sanguínea: como reflejo de una hemólisis, se puede detectar una hiperbilirrubinemia indirecta (rara vez excede los 2 o 3 mg / dl), así como una disminución de la Haptoglobina. También, encontramos una elevación de la LDH, cuya persistencia indica que la hemólisis continúa. ⁽¹³⁾

Pruebas de función renal: como consecuencia de la IRA la urea y la creatinina se elevan, pueden aparecer trastornos electrolíticos como hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipocarbonatemia.

Casi siempre se detecta un síndrome de proteinuria e hematuria, con presencia, a veces, de un síndrome nefrótico.

Alteraciones de la coagulación: estas alteraciones son poco llamativas, se observa disminución del fibrinógeno y presencia de los productos de degradación de la fibrina (PDF) y el tiempo parcial de tromboplastina o kaolín, suelen ser normales.

Actividad de renina plasmática: está elevado, y contribuye, en parte, a la instauración de la hipertensión arterial.

Complemento: en algunos casos se han detectado alteraciones, con concentraciones disminuidas de C3, C4 y CH50. ^(14,15)

Proteinograma: al comienzo de la enfermedad, la inmunoglobulina G (Ig G) puede estar disminuida, mientras que la inmunoglobulina A (Ig A) e inmunoglobulina M (Ig M) están elevadas. ⁽¹⁶⁾

Heces fecales: crecimiento de *Escherichia coli* O157:H7, así como la detección de la toxina en heces fecales y sangre.

Orina: se puede observar hematuria, leucocituria, proteinuria y cilindria. ⁽²⁾

Tratamiento

El paciente con diagnóstico de SUH debe ser siempre internado y el tratamiento consiste en:

- Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido-base. ⁽¹⁷⁾
- Transfusión en caso de anemia y / o trombocitopenia grave (75 % de los casos).
- Inicio precoz de la alimentación por vía oral.
- Manejo de la hipertensión corrigiendo la sobrecarga hídrica y en algunos casos mediante la utilización de agentes antihipertensivos como enalapril, propanolol, nifedipina, etc.
- No se deben utilizar agentes que inhiban la motilidad intestinal ya que prolongan la duración de la diarrea.
- Los antibióticos en general no son útiles para el tratamiento y aumentan la gravedad del cuadro. El informe de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) se recomienda que la mayoría de los lactantes y niños con sospecha de diarrea bacteriana no reciba tratamiento antibiótico, especialmente si se trata de pacientes con sospecha o confirmación de gastroenteritis por *Escherichia coli*. El tratamiento antibiótico de la infección por *Escherichia coli* O157:H7 ha mostrado incrementar 17 veces el riesgo de SUH. La injuria a la membrana bacteriana inducida por el antibiótico (ATB) podría favorecer la liberación de grandes cantidades de toxina preformada. ^(3,18,19)
- Ante la sospecha de SUH se debe evitar la sobrehidratación hasta haber realizado el diagnóstico de certeza. ⁽¹⁾

Otros tratamientos comprenden la transferencia de plasma y la administración de inmunoglobulinas, aunque en realidad su eficacia no está del todo comprobada. ^(9,20)

CONCLUSION

Se determinó de que surge la necesidad de estudios prospectivos orientados a la búsqueda exhaustiva del agente etiológico y los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad para la aplicación de futuros tratamientos y prevención del daño renal a largo plazo.

En el SUH el mayor beneficio se obtiene a nivel poblacional y se basa en la prevención de la infección por *Escherichia coli* productora de verotoxina. Las medidas deben basarse en el control sanitario de la cadena alimentaria, y en la educación masiva de la población a través de los medios de difusión y por el equipo de salud, respecto de lograr una buena cocción de los productos con riesgo de transmitirlo.

Para finalizar consideramos que siguen vigentes las recomendaciones del Dr. Horacio Repetto que transcribimos "...en un país como Argentina, con tan alta incidencia de infecciones por ECEH, la conducta mas apropiada sería estudiar bacteriológicamente a todo niño con diarrea aguda sanguinolenta sin utilizar antimicrobianos empíricamente, ya que en pacientes no inmunocomprometidos no existiría riesgo en no tratar aquella causada por ECEH y si un riesgo potencial de favorecer la aparición de SUH...".

BIBLIOGRAFIA

1. Rivero MA, Padola NL, Etcheverría AL, Parma AE. *Escherichia Coli* Enterohemorrágica y Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. *Medicina Buenos Aires* [en línea] 2004 [10 de enero de 2007]; 64:(352-356). URL disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/vol64-04/4/ESCHERICHIA%20COLI%20ENTEROHEMORRAGICA.pdf>
2. Facundo JCJ, Delgado Ginebra Y, Castillo González D, Pavón Morán V, Gómez Pérez A y Sánchez Mallo LA. Síndrome hemolítico urémico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [en línea] 2003 [13 de enero de 2007]; 19:(1-13). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892003000200002&script=sci_arttext&tng=es
3. Ruiz G. Utilidad de los antibióticos para prevenir el síndrome urémico hemolítico en pacientes con diarrea sanguinolenta. *Archivos de medicina familiar y general* [en línea] 2005 [10 de enero de 2007]; 1: (40 – 44). URL disponible en: http://www.famfyg.org.ar/revista/revista_famfyg/volumen1/numero2/v1_nro2_p40-45.pdf
4. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic Uremic Syndrome. *J American Society of Nephrology* [en línea] febrero 2005 [20 de enero de 2007]; 16: (1035 – 1050). URL disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/16/4/1035>
5. Pérez del Campo Y, Espinosa López DM, Florin Yrabien J, Levy ON, Álvarez Arias GZ, Velázquez EI. Síndrome hemolítico urémico. Aspectos epidemiológicos y patogénicos. *Revista Cubana de Pediatría* [en línea] julio / septiembre 2000 [10 de enero de 2007]; 73: (1 – 9). URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-7531200000300006&script=sci_arttext
6. Gadea MP, Varela G, Bemadá M y col. Primer aislamiento en Uruguay de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga del serotipo O157:H7 en una niña con síndrome urémico hemolítico. *Revista Médica del Uruguay*

- [en línea] 2004 [10 de enero de 2007]; 64:(352-356). URL disponible en: <http://publicaciones.smu.org.uy/publicaciones//rmu/2004/v1/art-9.pdf>
7. Caletti MG, Gallo G. Síndrome urémico hemolítico. Tratamiento de la glomerulopatía secundaria. Medicina [Buenos Aires] [en línea] noviembre / diciembre 2005 [10 de enero de 2007]; 65: (1 – 4). URL disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802005000600012&lng=en&nrm=iso
 8. Ceponis PJM, Riff JD, Sherman PM. Epithelial cell signaling responses to enterohemorrhagic Escherichia coli infection. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz [en línea] marzo 2005 [20 de enero de 2007]; 100: (1 – 7). URL disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762005000900034&tlng=es&lng=en&nrm=iso
 9. Barreto Argilagos G, Pardillo T. E. coli Enterohemorrágico (ECHE). Algunas consecuencias de su presentación en el humano. Revista Electrónica "Archivo Médico de Camagüey" [en línea] 2000 [13 de enero de 2007]; 4:(1-5). URL disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2000/v4n2/306.htm>
 10. González C, Díaz JP, Romero P. Síndrome hemolítico urémico asociado a Streptococo pneumoniae. Revista Chilena de Pediatría [en línea] 2000 [15 de enero de 2007]; 71:(1-5). URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000600007&lng=es&nrm=i
 11. Wasif Saif M, McGee PJ. Hemolytic – Uremic Syndrome Associated with Gemcitabine: A Case Report and Review of Literature. JOP. J Pancreas [en línea] 2005 [16 de enero de 2007]; 6: (369 – 374). URL disponible en: <http://www.joplink.net/prev/200507/14.html>
 12. Zambrano P, Deluchi A, Hevia P y col. Síndrome hemolítico urémico en Santiago de Chile: Evolución de la función renal y factores pronósticos. Revista Chilena de Pediatría [en línea] 2005 [13 de enero de 2007]; 76:(1-9). URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062005000100006&script=sci_arttext
 13. Han-Mou Tsai. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Journals American Society of Nephrology [en línea] 2003 [15 de enero de 2007]; 13:(817-820). URL disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/14/4/1072>
 14. Beutin L, Krause G, Zimmermann S, Kaulfuss S y Gleier K. Characterization of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Strains Isolated from Human Patients in Germany over a 3- Year Period. Journal of Clinical Microbiology [en línea] marzo 2004 [17 de enero de 2007]; 42:(1099-1108). URL disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/content/full/42/3/1099?view=long&pmid=15004060>
 15. Couser W. Recurrent Glomerulonephritis in the Renal Allograft : An Update of Selected Areas. Experimental and Clinical Transplantation [en línea] junio 2005 [16 de enero de 2007]; 3: (1 – 6). URL disponible en: http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2005&volume=3&issue=1&supplement=0&makale_no=0&spage_number=283&content_type=FULL%20TEXT
 16. Sigler RL, Pysker JT. NF- κ B and neutrophils in post-diarrheal HUS. Kidney International [en línea] 2002 [13 de enero de 2007]; 62:(1088-1090). URL disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v62/n3/full/4493201a.html>
 17. D'Souza IE, Phadke KD y Subba Rao SD. Atypical hemolytic uremia síndrome. Indian Pediatrics [en línea] 2002 [13 de enero de 2007]; 39:(162-167). URL disponible en: <http://www.indianpediatrics.net/feb2002/feb-162-167.htm>
 18. Tarr PI. Basic Fibroblast Growth Factor and Shiga Toxin-O157:H7-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Journals American Society of Nephrology [en línea] 2002 [17 de enero de 2007]; 13:(817-820). URL disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/cgi/content/full/13/3/817>
 19. Beutin L, Krause G, Zimmermann S, Kaulfuss S y Gleier K. Characterization of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli Strains Isolated from Human Patients in Germany over a 3- Year Period. Journal of Clinical Microbiology [en línea] marzo 2004 [17 de enero de 2007]; 42:(1099-1108). URL disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/content/full/42/3/1099?view=long&pmid=15004060>
 20. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R y col. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. Annals of the Rheumatic Diseases [en línea] 2004 [17 de enero de 2007]; 63:(730-736). URL disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/63/6/730>