

Presencia de los marcadores serológicos de autoinmunidad en mujeres con embarazo complicado con preeclampsia

HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA-GONZÁLEZ,^a
FANNY ROSENFELD-MANN,^a VÍCTOR MANUEL VIDAL-GONZÁLEZ,^a
SAMUEL VARGAS-TRUJILLO,^a ROCÍO TRUEBA-GÓMEZ^a

RESUMEN

Objetivo: Describir la presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACA) y anticuerpos antinucleares (ANA) en mujeres con bajo riesgo perinatal y pacientes gestantes con preeclampsia.

Material y métodos: Fueron seleccionadas mujeres sanas no embarazadas (grupo control), embarazadas sanas y pacientes con preeclampsia. Se determinó la presencia serológica de los anticuerpos anticardiolipina (ACA) y antinucleares (ANA).

Resultados: Fueron incluidas 433 mujeres, 231, 151 y 51 casos para cada grupo. La prevalencia global de ACA fue de 1.8% y ANA de 15.2%. Los casos de ACA se distribuyeron en siete (3.0%), un caso (0.7%), en el grupo control y embarazadas sanas, respectivamente. No hubo casos positivos entre las pacientes con preeclampsia. La prevalencia global de anti-ssDNA fue de 8.7%, 0.5 % para el anti-RnP, 4.6% para el anti-SSA, de 3.9% para anti-SSB y 0.5%, para antihistona. No se detectaron casos con anti-Scl70. La asociación de ACA y ANA positivo ocurrió en un solo caso.

Conclusiones: Debido a que los ACA y ANA ocurren como eventos independientes, resulta de escasa utilidad su empleo rutinario en mujeres con preeclampsia.

PALABRAS GUÍA: Anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares, preeclampsia, anti-ssDNA, anti-SSA, anticuerpos antifosfolípidos.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con enfermedades autoinmunes,¹ es un evento común la coincidencia serológica de los anticuerpos anticardiolipina (ACA, por sus siglas en inglés) y anticuerpos

antinucleares (ANA, por sus siglas en inglés). En mujeres en edad reproductiva, la presencia simultánea de ACA y ANA se ha relacionado con diversos eventos clínicos como la infertilidad,² pronóstico desfavorable de la gestación,^{3,4} o retraso en el crecimiento intrauterino.^{5,6}

En diversos reportes,⁶⁻⁹ se ha insistido que los ACA y los ANA pudieran tener algún papel en la fisiopatología de preeclampsia. Más aún, se ha descrito la presencia de los ACA, como el representativo de los anticuerpos antifosfolípido en ciertas formas clínicas de la preeclampsia,¹⁰ como aquella de aparición temprana o bien el síndrome posparto asociado.^{8,11} La presencia de otros autoanticuerpos diferentes a

^a Hematología Perinatal. Banco de Sangre, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud, México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Héctor A. Baptista González
Hematología Perinatal
1er. piso Torre de Investigación
Instituto Nacional de Perinatología
Montes Urales 800, Lomas Virreyes
C.P. 11000 México, D.F.
Correo electrónico: baptista@infosel.net.mx

Recibido: 23 de mayo de 2003.
Aceptado: 27 de agosto de 2003.

los ACA, como los ANA, han sido reportado en embarazos normales,^{12,13} o complicados,⁶ inclusive en no gestantes sanas.^{4,14}

La prevalencia de los ACA y ANA en mujeres embarazadas muestran amplias variaciones, desde 0 hasta 21%.^{3,5,10,11} Estas diferencias pudieran deberse a diversas razones como a la diversidad en el diseño de cada estudio, los criterios empleados en la definición de la preeclampsia¹⁵ o en las pruebas de laboratorio utilizadas en el estudio de los autoanticuerpos.¹³

Sobre este escenario se decidió efectuar un estudio exploratorio evaluando la posible asociación serológica entre los ACA y ANA, en mujeres con preeclampsia, comparados con gestantes con bajo riesgo perinatal y mujeres no embarazadas sanas. Con la intención de determinar si la coexistencia de embarazo complicado con preeclampsia con los ACA y ANA pudiera estar relacionada con alguna condición autoinmune subclínica, o bien, si es meramente una asociación clínica coincidente.²

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un estudio prospectivo, descriptivo y transversal se incluyeron para su evaluación a tres grupos de mujeres residentes en la Ciudad de México. El primer grupo, conformado por mujeres no embarazadas identificadas clínicamente sanas. El segundo grupo compuesto por embarazadas con bajo riesgo perinatal y el último grupo integrado por embarazadas con diagnóstico de preeclampsia.

El grupo control se integró a partir de mujeres no embarazadas, de 18-54 años de edad, no anémicas, sin anomalía clínicamente detectable, con resultados serológicos negativos para la detección del virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B. Las embarazadas con bajo riesgo perinatal se reclutaron al azar durante su ingreso al Instituto Nacional de Perinatología para la finalización de su evento obstétrico. Se constató que durante las visitas prenatales tuvieron cifras normales de presión arterial y ausencia de complicación alguna relacionada con la gestación o enfermedad sistémica y que obtuvieron un

neonato sano. Las pacientes con preeclampsia fueron seleccionadas consecutivamente a partir de los casos de gestantes que ingresaron para la atención del parto, que cumplieran con los criterios diagnósticos de preeclampsia, que se definió como la elevación de la tensión arterial sistólica y diastólica > 30 y 15 mm Hg, sobre su registro basal o bien con cifras de $\geq 140/90$ mm Hg, asociado a la presencia de proteinuria, detectada en la tira reactiva de uroanálisis (30 mg/dL), o bien, en cifra ≥ 0.3 g/L en recolección de orina de 24 horas.¹⁶ Para fines de esta presentación, no se analiza el efecto de la severidad clínica de la enfermedad. Fueron eliminadas las pacientes con el diagnóstico de síndrome de HELLP, preeclampsia superpuesta, hipertensión arterial transitoria o quienes tuvieron hipertensión arterial en su embarazo anterior. Fueron excluidas mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes, enfermedades autoinmunes, enfermedad tromboembólica previa, enfermedad hemolítica del recién nacido o quienes recibían tratamiento con anticoagulantes, aspirina o inmunosupresores. Se eliminaron los casos con *lupus* eritematoso sistémico, basados en la presencia de anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-dsADN) y/o anticuerpos anti-Smith (anti-Sm), con títulos ≥ 40 unidades internacionales y 140 unidades arbitrarias (UT), respectivamente, de acuerdo con los valores obtenidos en nuestro laboratorio.

Para fines de esta publicación, únicamente se reportan los resultados en la cuantificación de los ACA y ANA. En ambos grupos de gestantes las muestras de sangre se recolectaron durante la estancia hospitalaria para la terminación del evento obstétrico. Para la determinación de los ANA de la clase IgG, se empleó un sistema de inmunoenzimático en fase sólida (INCSTAR/TheraTest). Los posos de las placas están fijados a los siguientes antígenos: cadena sencilla de ADN (ssDNA), la ribonucleoproteína (RNP), así como contra los antígenos SSA/Ro, SSB, histona y Scl70. Los valores críticos para los ANA, validados en nuestro laboratorio son: ssDNA ≤ 99 , anti-RnP ≤ 105 , anti-SSA ≤ 65 , anti-SSB ≤ 44 , antihistona ≤ 139 y anti-Scl70 ≤ 49 UT.



Los ACA se determinaron mediante una técnica de microELISA (EL-ACA Profiles, INCSTAR Co USA). La prueba se divide en dos fases: la primera detecta anticuerpos totales dirigidos contra la cardiolipina y la segunda cuantifica y establece el o los isotipos de anticuerpos anticardiolipina, expresados en unidades Harris (GPL, MPL y APL). Cuando la determinación de ACA totales resultó en valor $> 10\%$, se procedió a realizar la identificación de los isotipos de ACA participantes. Se consideraron negativos los valores de anticuerpos anticardiolipina de la clase IgM < 5.0 MPL, de la clase IgG < 15.0 GPL y para la clase IgA < 7.0 APL.

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación institucional. Por ser un estudio exploratorio, los resultados no estuvieron disponibles para el clínico ni fueron considerados en el diagnóstico o tratamiento de las pacientes.

Se estimaron las medidas de tendencia central para cada grupo del número de casos positivos y negativos para ACA y ANA. Se determinó la diferencia entre las frecuencias para K muestras independientes. Para establecer la asociación entre la reactividad a los diferentes marcadores serológicos y los grupos de estudio, se obtuvo el valor de OR (oportunidad relativa). Se estableció el nivel de significancia estadística con valor menor a 0.05.

RESULTADOS

Fueron incluidas 433 mujeres, distribuidas en 231, 151 y 51 casos en los grupos de no embarazadas sanas, embarazadas con bajo riesgo perinatal y mujeres con preeclampsia, respectivamente.

La prevalencia global de los ACA positivos en su fase de rastreo fue de 1.8% (ocho casos). La distribución de casos positivos para cada grupo fue de siete (3.0%) y un caso (0.7%), con valores promedio de los ACA totales de 15.7 y 17.4% para los grupos de mujeres no embarazadas y embarazadas con bajo riesgo perinatal, respectivamente. No se observaron casos con reactividad serológica en el grupo de mujeres con preeclampsia.

En la identificación de los isotipos de los anticuerpos anticardiolipina positivos involucrados se observó que, de los siete casos positivos en el grupo de no embarazadas sanas, en cinco casos hubo positividad para los ACA del isotipo IgM y en dos más fue ACA isotipo IgG. Para el grupo de gestantes con bajo riesgo perinatal el único caso detectado correspondió al ACA del isotipo IgG. No se identificó en ningún grupo ACA del isotipo IgA. No se observaron diferencias intergrupales, en los valores de los anticuerpos anticardiolipina en la fase de rastreo (2.8, 2.2 y 1.8%, para cada grupo, respectivamente). De la misma manera, con los isotipos IgM (1.2, 0.9 y 1.0 MPL) e IgG (0.7, 0.2 y 1.0 GPL), tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Por otro lado, en 66 pacientes (15.2%) se identificó reactividad para 76 pruebas en la determinación de anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares. En particular, la reactividad contra cada antígeno varió en cada grupo (Tabla 2). La prevalencia global fue de 8.7% para el anti-ssDNA, 0.5% para el anti-RNP/Sm, 4.6% para el anti-SSA y de 3.9 y 0.5%, para anti-SSB y antihistona, respectivamente. No se identificó reactividad para el anti-Scl70 en ningún grupo de pacientes. La prevalencia de anti-ssDNA fue de 11.6, 5.2 y 5.8%, para los grupos de no embarazadas, embarazadas sanas y mujeres con preeclampsia, respectivamente, sin mostrar diferencias significativas. Solamente se identificó un anticuerpo anti-RNP, perteneciente al grupo control de mujeres no embarazadas. El segundo anticuerpo observado con mayor frecuencia fue el anti-SSA aunque sin diferencia estadística, en el grupo de gestantes con preeclampsia (7.8%), al compararse con los otros dos grupos de mujeres (3.0 y 5.2%, respectivamente). Por el contrario, para el caso del anti-SSB, se presentó con menor frecuencia en el grupo de embarazadas con bajo riesgo perinatal (0.7%), y fue similar la frecuencia observada para los restantes grupos de mujeres (5.6 y 5.9%, respectivamente). Se identificaron solamente dos casos con reactividad antihistona, ambos se presentaron en el grupo de

Tabla 1
Distribución de resultados de anticuerpos anticardiolipina por grupo de mujeres

Anticuerpos	Grupo de pacientes		
	No embarazadas (n = 231)	Embarazadas con bajo riesgo perinatal (n = 151)	Gestantes con preeclampsia (n = 51)
Prueba de rastreo	2.8 (0.3-7.2)	2.2 (0.9-5.4)	1.8 (0.0-4.5)
%	[7/3.0]	[1/0.7]	[0]
Isotipo IgM	1.2 (0.0-14.8)	0.9 (0.0-5.0)	1.0 (0.0-1.3)
(MPL)	[5/2.1]	[0]	[0]
Isotipo IgG	0.7 (0.0-5.1)	0.2 (0.0-2.4)	1.0 (0.0-1.3)
(GPL)	[2/0.8]	[0]	[0]
Isotipo IgA	0.6 (0.0-1.3)	0.5 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.3)
(APL)	[2/0.8]	[1/0.6]	[0]

ACA: anticuerpos anticardiolipina e isotipo. Se presenta mediana y percentilas 10-90 [casos positivos y porcentaje]. Sin diferencia significativa en la comparación de medias para K muestras independientes.

mujeres no embarazadas o control. No hubo casos con anticuerpos anti-Scl70 (Tabla 2). En la comparación de la asociación (OR), entre las mujeres con preeclampsia y el resto de mujeres se obtuvieron valores de OR, sin significancia estadística debido a dispersión de los valores obtenidos. Los resultados fueron: ssDNA OR 0.62 (IC 95%: 0.18-2.09), con SSA OR de 2.08 (IC 95%: 0.66-6.53) y SSB con OR de 1.64 (IC 95%: 0.45-5.92).

De los casos positivos para ANA, se observó diferente comportamiento para cada grupo de estudio, pues varió el número de pruebas reactivas para cada antígeno nuclear (Tabla 3). Así una sola prueba positiva fue el denominador común (proporción de 0.86), seguidos de las pacientes con reactividad a dos pruebas; en ambos casos, afectó principalmente en los casos del grupo de mujeres no embarazadas. En un solo caso se documentó reactividad hacia tres antígenos nucleares y fue una paciente con preeclampsia. Al establecer la asociación (OR) de los casos de ANA positivo entre las gestantes con preeclampsia y los otros dos grupos de mujeres, se obtuvieron valores de OR 0.716 (IC 95% 0.292-1.725) no se observó diferencia estadística alguna (Tabla 3). No se observó diferencia estadísticamente significativa alguna entre los valores de ANA y ACA.

Sólo uno de los ocho casos ACA positivos coincidió con la presencia de anticuerpos antinucleares detectados (datos no presentados).

DISCUSIÓN

En este trabajo se observó que la prevalencia global de los anticuerpos antifosfolípido fue de 1.8%, siendo el grupo control (mujeres normotensas, no embarazadas) el más afectado (3%). Sin embargo, estos resultados son similares a los reportados en la literatura, que varían de 1.6 a 11.4%.^{6,17,18} Aunque en nuestras pacientes con preeclampsia no se identificaron casos con reactividad serológica para estos autoanticuerpos, esto no resulta inesperado, pues en diferentes series se reportan amplias variaciones de 0 a 21%.^{6,14} Desde los primeros reportes que describen la supuesta asociación de ACA y ANA con la preeclampsia,^{1,9} se ha hecho evidente la falta de estudios clínicos controlados para llegar a una conclusión definitiva. Pero, además, se tiene el conocimiento del papel de otras variables que modifican tal asociación, como es la divergencia en los criterios empleados en la selección de las pacientes con preeclampsia,^{15,16} pues en el presente estudio fueron excluidas las entidades clínicas relacionadas que representan el grupo de preeclampsia pura y así evitar la



Tabla 2
Distribución de resultados de anticuerpos antinucleares por grupo de mujeres

Anticuerpo antinuclear (unidades)	Grupo de pacientes		
	No embarazadas (n = 231)	Embarazadas con bajo riesgo perinatal (n = 151)	Preeclampsia (n = 51)
ssDNA	38.4 (0.0-110)	22.0 (0.0-73.8)	12.0 (0.0-81.4)
(UT)	[27/11.6]	[8/5.2]	[3/5.8]
RnP	7.3 (1.0-18.9)	4.0 (1.0-19.9)	8.0 (1.2-29.9)
(UT)	[1/0.5]	[0]	[0]
SSA	15.4 (1.1-40.8)	16.0 (7.0-47.6)	14.0 (5.2-60.0)
(UT)	[7/3.0]	[8/5.2]	[4/7.8]
SSB	17.0 (0.0-35.2)	14.0 (14.0-29.0)	11.1 (10.1-34.9)
(UT)	[13/5.6]	[1/0.7]	[3/5.9]
Histona	17.2 (17.2-29.6)	10.0 (0.0-25.8)	9.1 (0.0-44.1)
(UT)	[2/0.9]	[0]	[0]
ScL70	4.0 (4.0-13.7)	0.0 (0.0-5.8)	0.0 (0.0-6.0)
(UT)	[0]	[0]	[0]

Se presenta mediana y percentilas 10-90. [casos positivos y porcentaje]. Sin diferencia significativa en la comparación de medias para K muestras independientes. OR: ssDNA 0.62 (IC 95%: 0.18-2.09), SSA 2.08 (IC 95%: 0.66-6.53), SSB 1.64 (IC 95%: 0.45-5.92).

Tabla 3
Distribución de anticuerpos antinucleares identificados en cada grupo de estudio

Grupo de mujeres (n)	Casos positivos (%)	Pacientes con marcadores positivos (n)		
		Uno (n/proporción)	Dos (n/proporción)	Tres (n/proporción)
• No embarazadas, sanas (n 231)	44 (19.0)	38 (0.86)	6 (0.14)	0
• Embarazadas con bajo riesgo perinatal (n 151)	16 (10.5)	15 (0.93)	1 (0.07)	0
• Pacientes con preeclampsia (n 51)	6 (11.7)	4 (0.68)	1 (0.16)	1 (0.16)
• Total (n 433)	66 (15.2)	57 (0.86)	8 (0.12)	1 (0.02)

Cantidad de pacientes con resultados positivos (proporción). χ^2 0.279, valor de p no significativa. OR 0.716 (IC 95%: 0.292-1.752).

inclusión de mujeres con otras formas de hipertensión arterial de etiología diversa, incluida la presentación monosintomática de enfermedades autoinmunes. Otro problema es la falta de validez externa en los valores críticos para definir los casos positivos para ACA en

mujeres con preeclampsia. Por ejemplo, cuando se emplean cifras discretamente positivas (< 20 unidades GPL o MPL), entre 19 a 27.4% de las mujeres con estos valores tienen preeclampsia de intensidad variable, prevalencia significativamente mayor que 7.5% observada

en gestantes con bajo riesgo perinatal.^{11,19} Sin embargo, cuando se emplea por arriba de este límite, no hay diferencias significativas en mujeres con embarazos complicados o normales (3.1 vs. 1.5%, respectivamente). El papel que pudieran tener anticuerpos anti- β 2-glicoproteína-I^{20,21} y su posible asociación con los ACA en la fisiopatología de la preeclampsia,^{11,17-19} está siendo evaluada por nuestro grupo. Existen otras condiciones protrombóticas que están asociadas a otras variedades clínicas como la preeclampsia temprana o aun el nacimiento pretérmino,^{22,23} como la resistencia a la proteína C activada o la hiperhomocistinemia,²²⁻²⁴ pero sin relación alguna con la preeclampsia en su forma clásica. Éstas serían algunas razones que explicarían que la prevalencia de ACA en embarazos no complicados sea mayor que en gestantes con preeclampsia.^{4,11}

La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares se ha reportado entre 3-18% de adultos sanos^{4,13,14} y parece representar la regulación inmune anti-idiotipo y la eliminación de autoantígenos dañados o envejecidos.²⁵ Los anticuerpos antinucleares también se han evaluado en diferentes grupos de mujeres con problemas reproductivos⁶ o embarazos complicados,⁴ observándose prevalencias muy similares en mujeres con infertilidad (37.2%) o pérdida fetal recurrente (31.8%) al compararse con

mujeres conocidas como sanas (5.7%). Es importante señalar que no se ha demostrado la existencia de reactividad cruzada entre los ACA y ANA.²⁶

La presencia de anti-ssDNA en pacientes con preeclampsia se ha descrito hasta en 39.4% de los casos.²⁵ Por el contrario, en el presente trabajo las mujeres normotensas no embarazadas mostraron una prevalencia de 11.6%, con poca diferencia a otros reportes;^{12,27} mientras que en los grupos de gestantes (incluido el grupo con preeclampsia) mostraron prevalencias aún más bajas, pero similar entre ambas (5.2 y 5.8%). La presencia del anti-ssDNA durante la preeclampsia parece estar relacionado con la severidad de los síntomas tales como hipertensión arterial y proteinuria,²⁵ situación que no se evaluó en nuestro estudio. Además, es posible que el sesgo en la selección de pacientes sin enfermedades autoinmunes asociadas sea una diferencia significativa en las poblaciones de estudio. El anti-SSA²⁷ y el anti-RnP,²⁸ tampoco muestran asociación clínica significativa con la preeclampsia.

En conclusión, nuestros resultados suponen que la presencia de los ACA y ANA son eventos independientes de la preeclampsia; por lo anterior, resulta de escasa utilidad su empleo rutinario en las mujeres con embarazo normal o en aquel complicado con preeclampsia.



ABSTRACT

Objective: To describe the association between anticardiolipin antibodies (ACA) and antinuclear antibodies (ANA) in women with low risk pregnancy or complicated with preeclampsia.

Material and methods: We selected no pregnant to healthy women (group control), women with low risk pregnancy and patients with preeclampsia. We studied the serologic status of ACA and ANA.

Results: We included 433 women, 231, 151 and 51 cases for each group, respectively. The global prevalence of ACA and ANA was 1.8% and 15.2%. The cases of ACA, were distributed in 7 (3.0 %), 1 case (0.7 %), in the group healthy control and pregnant healthy women, respectively. There were no ACA positive cases in patients with preeclampsia. The global prevalence of anti-ssDNA, anti-RnP, anti-SSA, ant-SSB, and anti-histone was of 8.7, 0.5, 4.6, 3.9, 0.5 %, respectively. We no detected cases with ant-Sci70.

Discussion: We didn't document the greater presence of the ACA in patients with preeclampsia. There is not association between ACA and ANA. Both tests are independent events related to preeclampsia.

KEY WORDS: *Antinuclear antibodies, anticardiolipin antibodies, preeclampsia, anti-ssDNA, anti-SSA, antiphospholipids antibodies.*

REFERENCIAS

1. Mekel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Covery, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med* 1996; 101: 576-83.
2. Parke A, Majer D, Hakim C, Randolph J, Andreoli J. Subclinical autoimmune disease and recurrent spontaneous abortion. *J Rheumatol* 1986; 13: 1178-80.
3. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-9.
4. Fialova L, Mikuiokova L, Matous MI, Benesova O, Zwinger A. Prevalence of various antiphospholipid antibodies in pregnant woman. *Physiol Rev* 2000; 49: 299-305.
5. Sletnes KE, Wisloff F, Moe N, Dale PO. Antiphospholipid antibodies in pre-eclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 112-7.
6. Milliez J, Lelong F, Bayani N, Jannet D, Medjadji El, Lastrous H, et al. The prevalence of autoantibodies during third-trimester pregnancy complicated by hypertension or idiopathic fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 51-6.
7. Shaarawy M, El Meleigy M, Rasheed K. Maternal serum transforming growth factor beta-2 in preeclampsia and eclampsia, a potential biomarker for the assessment of disease severity and fetal outcome. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: 27-31.
8. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehenann M, Viville B, Langer R, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
9. Kochenour NK, Branch DW, Rote NS, Scott JR. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 460-8.
10. Out HJ, Bruinse HW, Godelieve C, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risk of pregnant women with antiphospholipid antibodies.

- ies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26-32.
11. Uncu H, Ozan H, Kücükdoğan I, Cenigz C. Anticardiolipin antibodies in pregnancy induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 70: 97-100.
12. Matthiesen LS, Berg G, Ernerudh J, Skogh T. A prospective study on the occurrence of autoantibodies in low-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol* 1999; 83: 21-6.
13. El-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 390-6.
14. Ober C, Karrison T, Harlow L, Elias S, Gleicher N. Autoantibodies and pregnancy history in a healthy population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 143-7.
15. North RA, Taylor RS, Schellenber JC. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 767-73.
16. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOGH practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetrician and Gynecologist. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 67-75.
17. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825-32.
18. Martínez AE, González OM, Cortes LLV, Salazar PM. Anticardiolipin antibodies and the severity of preeclampsia-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 168-71.
19. Takakura H, Honda K, Ishii K, Hataya I, Masako Y, Tanaka K. Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using PCR-RFLP method. *Hum Reprod* 1999; 14: 2980-6.
20. Valdes ME, Cabiedes J, Villa AR, Cabral AR, Alarcón SD. Anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Med Res* 2002; 33: 460-5.
21. Katano K, Aoki K, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y. β 2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996; 11: 509-12.
22. Baptista GHA, Rosenfeld MF. Changes in the thrombophilic status in patients with preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 1999; 67: 176-82.
23. Alfirevic Z, Martlew W. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14.
24. Conde AA, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 75-83.
25. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Mori H, Kobayashi T. Anti-ssDNA and dsDNA antibodies in preeclampsia. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1994; 20: 93-9.
26. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 8361: 1211-4.
27. Watson RM, Braunstein BL, Watson AJ, Hochberg MC, Provost TT. Fetal wastage in women with anti-Ro(SSA) antibody. *J Rheumatol* 1986; 13: 90-4.
28. Lunderberg I, Hedfors E. Pregnancy outcome in patients with high titer anti-RnP antibodies. A retrospective study of 40 pregnancies. *J Rheumatol* 1991; 18: 359-62.

