

Anticoagulante lúpico en preeclampsia e hipertensión gestacional no proteinúrica en primigestas.

Gabriel Arismendi Morillo¹, Mary Fernández-Abreu², Luis Alvarez³, Rafael Añez-Moreno⁴, Zulima Bucobo² y María Díez-Ewald³.

¹Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe", ²Hospital Nuestra Señora de la Chiquinquirá, ³Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia e ⁴Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, IVSS, Hospital "Dr. Adolfo Pons". Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Anticoagulante lúpico, hipertensión gestacional proteinúrica, hipertensión gestacional no proteinúrica, preeclampsia.

Resumen. El propósito de este estudio fue determinar la relación entre el Anticoagulante Lúpico y la Hipertensión Gestacional Proteinúrica y no Proteinúrica en primigestas sin patología subyacente. Se estudiaron 65 pacientes primigestas, con embarazo simple de 20 o más semanas de duración. Treinta y cuatro pacientes (Grupo A) fueron embarazadas normotensas y 31 (Grupo B) presentaron Enfermedad Hipertensiva desarrollada en el embarazo según la clasificación de Davey y MacGillivray. A todas se les practicó una prueba para determinar la presencia del Anticoagulante Lúpico según el método de veneno de víbora de Russell diluido. Ninguna de las pacientes presentó otra patología subyacente sintomática. El 55% de las pacientes del Grupo B desarrolló Hipertensión Gestacional Proteinúrica (Preeclampsia) y el 45% Hipertensión Gestacional no Proteinúrica. Las pruebas para la determinación del Anticoagulante Lúpico resultaron negativas en todas las pacientes de ambos grupos. Los resultados sugieren que en la Hipertensión Gestacional Proteinúrica y no Proteinúrica en primigestas sin patología subyacente, es poco probable la presencia de Anticoagulante Lúpico, por lo que persiste como un área de estudio controversial.

Lupus anticoagulant in preeclampsia and non-proteinuric gestational hypertension in primigravids.

Invest Clin 2000; 41(2): 93-103.

Key words: Lupus anticoagulant, gestational proteinuric hypertension, gestational hypertension without proteinuria, preeclampsia.

Abstract. The purpose of this study was to determine the relationship between the lupus anticoagulant and the proteinuric and non-proteinuric Gestational Hypertension in primigravids without subjacent pathology. Sixty five patients with a single gestation of twenty or more weeks long were studied. Thirty four patients (Group A) were pregnant women with a normal blood pressure. Hypertensive disease developed during pregnancy (according to Davey and MacGillivray, classification) affected 31 patients (Group B). A test to determine the presence of the lupus anticoagulant was performed on all of them, according to the method of the diluted Russel viper venom. None of the patients developed any other symptomatic subjacent pathology. Fifty five percent of the Group B patients developed proteinuric gestational hypertension (preeclampsia) and forty five percent of them non-proteinuric gestational hypertension. The test to determine the lupus anticoagulant was negative in all the patients from both groups. The results suggest that the presence of a lupus anticoagulant is unlikely in the proteinuric and non-proteinuric gestational hypertension in primigravidas without subjacent pathology, therefore it remains as a controversial study issue.

Recibido: 8-2-2000. Aceptado: 31-3-2000.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como Anticoagulante Lúpico (AL) a un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas de isotipos IgG, IgM y/o IgA que interfieren con las pruebas de coagulación en la que participan los fosfolípidos como son: el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el test de veneno de víbora de Russell y el tiempo de protrombina (TP) (1).

En la década de los años 50, varios autores (2,3) establecieron la

interrelación entre algunos tipos de anticoagulantes circulantes y el Lupus Eritematoso Sistémico. En 1972, Feinstein y Rapaport (4), propusieron el término de AL para denominar tales agentes. Por no presentarse manifestaciones hemorrágicas en pacientes con este anticoagulante, tal hallazgo se consideró como un hecho casual y sin importancia durante varios años (1). En la década de los años 70, su importancia fue reconsiderada, pues se le asoció a varias complicaciones clíni-

cas como fenómenos trombóticos, plaquetopenia y en embarazadas, muerte fetal recurrente (5,6,7,8).

La incidencia general del AL no se ha establecido debido a que generalmente pasa desapercibido por no producir manifestaciones clínicas en la mayoría de los casos. En otras ocasiones el laboratorista o el clínico, ante un TTPa prolongado, no piensa en la posibilidad de su existencia (9). Donde más se ha estudiado el problema, es en las enfermedades autoinmunes, especialmente en el lupus eritematoso sistémico, patología en la que se han reportado incidencias entre 21% y 25% (10), aunque, en Maracaibo, en pacientes con esta patología la incidencia fue de 15.6% (11).

Las pacientes embarazadas con niveles elevados de AL circulante pueden presentar, hasta en el 70% de los casos (12), complicaciones obstétricas como abortos recurrentes, muertes fetales, sufrimiento fetal agudo, retraso de crecimiento intrauterino, preeclampsia, eclampsia, y un síndrome postparto muy poco frecuente caracterizado por serositis, fiebre e infiltrados pulmonares o trombosis del neonato (13-15), las cuales se reducen a un 30% cuando se realiza tratamiento anticoagulante y/o antiagregante durante el embarazo (12). El mecanismo de todas estas complicaciones se atribuye a fenómenos trombóticos placentarios e infartos extensos, con la consiguiente mala perfusión útero-placentaria-fetal (16).

No se ha establecido una explicación totalmente satisfactoria del

fenómeno etiopatogénico involucrado en los Síndromes Hipertensivos originados en el Embarazo. Varios investigadores han reportado que el AL interfiere con la liberación de prostaciclina por el endotelio (17-19), lo cual puede jugar un papel importante en el origen de eventos trombóticos y complicaciones obstétricas en estas pacientes (19,20). Lellouche y col. (21) determinaron que la síntesis anormal de eicosanoides ocurre in vivo en algunas pacientes con AL, lo que origina un desbalance en la relación tromboxano A_2 /prostaciclina. La acción conjunta de los eventos trombóticos y la reducción de la síntesis de prostaciclina asociados a la presencia del AL conducirían al aumento del tono vasomotor y la reducción del flujo útero-placentario. Por otra parte, Rand y col. (22) demostraron que los anticuerpos antifosfolípidos reducen los niveles de anexina V en células trofoblásticas y endoteliales cultivadas. La reducción de los niveles de anexina V puede constituir un importante mecanismo de trombosis. La acción conjunta de todos estos fenómenos podría explicar la etiopatogenia de los síndromes hipertensivos originados en el embarazo.

La mayoría de los autores ha estudiado la relación del AL con preeclampsia y otros riesgos obstétricos en poblaciones caracterizadas por presentar lupus eritematoso sistémico (23), enfermedades reumáticas (11), infertilidad (24), síndrome antifosfolípido (25, 26) y otras enfermedades autoinmunes (23). El propósito de este estudio fue determi-

nar la relación entre la presencia de Anticoagulante Lúpico y la Preeclampsia e Hipertensión Gestacional no Proteinúrica en primigestas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, analítico, transversal, tipo caso-control entre febrero y septiembre de 1998, en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo, Edo. Zulia, Venezuela. Se estudiaron 65 pacientes primigestas, con embarazo simple de 20 o más semanas de duración. Se establecieron 2 grupos: Grupo A integrado por 34 pacientes embarazadas sanas con edad promedio de $19,63 \pm 3,63$ años y con una edad gestacional de $38 \pm 2,5$ semanas y Grupo B, constituido por 31 pacientes con enfermedad hipertensiva desarrollada en el embarazo según la clasificación de Davey y MacGillivray (27), con edad de $19,76 \pm 4,05$ años y edad gestacional de $39,8 \pm 0,65$ semanas.

A todas las pacientes se les realizó una Historia Clínica completa, además se recogieron datos con respecto al tipo de parto y condiciones del neonato.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que presentaran patologías tales como: hipertensión arterial crónica, nefropatías de cualquier tipo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, hipertiroidismo, vasculitis, fiebre reumática, HIV positivo y otras infecciones, neoplasias, diabetes mellitus, enfermedades hemato-

lógicas e ingestión de fármacos como clorpromacina, procainamida, hidralacina, quinidina o fenitoína.

Se determinó la presencia de AL por medio del método de veneno de víbora de Russell diluido (28) que consiste en medir el tiempo de tromboplastina parcial a muestras de plasma a los que se han añadido diluciones seriadas de fosfolípidos (Neoplastina, Stago, Asnières, Francia) y veneno de víbora de Russell (Sigma Lab USA) diluido 1:200. Se obtuvo una muestra de sangre antecubital citratada con dos jeringas, la primera extrajo 3 ml que se utilizaron para las pruebas de Hematología Completa, la segunda contenía 4,5 ml que se colocaron en un tubo cónico de polietileno o polipropileno con 0,5 ml de citrato de sodio al 3,8% para una relación 9:1. Las muestras se trasladaron desde el Hospital hasta el Laboratorio de la Sección de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas. La muestra para la determinación del AL se trasladó refrigerada y se mantuvo a 5°C en centrifugación a 1200 G durante 20 minutos, el plasma sobrenadante se guardó repartido en alícuotas a < 70°C hasta su procesamiento. Además se practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: Tiempos de Protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTPa) por métodos estándar y examen de orina completa (muestra recolectada al azar por métodos convencionales) con determinación cualitativa de proteinuria mediante tiras reactivas, considerándose "proteinuria significativa" 2 ó más cruces (1 g albúmina/Lt.) (27).

En el análisis estadístico se utilizaron técnicas de distribución de frecuencias y porcentajes, media \pm Desviación Estándar. La diferencia entre las medias se analizó a través de la prueba "t" de Student no pareada y se tomó un valor de $p < 0,05$ como significación estadística.

RESULTADOS

Grupo A: Todas las pacientes presentaron reflejos osteotendinosos normales, el edema de miembros inferiores se presentó sólo en 4, sin desarrollar edema en otras regiones ni anormalidades en la oftalmoscopia (Tabla I). No se presentaron muertes fetales ni neonatos pequeños para su edad gestacional. La Presión Arterial Media fue de $82,8 \pm 6,2$ mmHg. Ninguna resultó positiva en la determinación del Anticoagulante Lúpico, los restantes datos de laboratorio pueden apreciarse en la Tabla II.

Grupo B: El 55% desarrolló Hipertensión Gestacional Proteinúrica (Preeclampsia) y el 45% Hipertensión Gestacional no Proteinúrica. Todas presentaron reflejos osteotendinosos hiperrefléxicos y edema de miembros inferiores y 9 desarrollaron edema en cara y manos, pero no se observó edema generalizado o anasarca ni anormalidades en la oftalmoscopia. La Presión Arterial Media fue de $115,4 \pm 12,4$ mmHg. El peso del neonato y las puntuaciones del Apgar resultaron menores que las del Grupo A (Tabla I), se presentó un caso de muerte fetal y 8 neonatos pequeños para su edad gestacional. Los datos de laboratorio pueden observarse en la Tabla II, destacando que ninguna resultó positiva en la determinación del AL, el TP y TTPa sin alteraciones y los niveles de hemoglobina, hematocrito y conteo de plaquetas fueron menores en comparación con el grupo A.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	GRUPO A	GRUPO B
P.A.S.(mmHg)	111,4 \pm 8,1*	145,3 \pm 17,0*
P.A.D.(mmHg)	68,6 \pm 6,6*	100,5 \pm 10,8*
P.A.M.(mmHg)	82,8 \pm 6,2*	115,4 \pm 12,4*
Fondo de Ojo	Normal	Normal
Parto Vaginal	85%	55%
Cesárea	15%	45%
Peso R.N.(g)	3244 \pm 500*	2806 \pm 601*
Apgar 1 min	8,0 \pm 1,0**	7,4 \pm 1,6**
Apgar 5 min	9,7 \pm 0,7*	8,5 \pm 1,8*

Datos expresados como media \pm DE. * $p < 0,01$. ** $p < 0,05$. P.A.S.: Presión Arterial Sistólica. P.A.D.: Presión Arterial Diastólica. P.A.M.: Presión Arterial Media. R.N.: Recién Nacido.

TABLA II
DATOS DE LABORATORIO DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	GRUPO A	GRUPO B
Hemoglobina (g/dl)	10,5 ± 1,4*	9,05 ± 1,97*
Hematocrito (%)	34,5 ± 5,08*	30,5 ± 6,04*
Células Blancas/ μ l	18637 ± 4784	16900 ± 4850
Plaquetas (x 10 ³ / μ l)	270 ± 83*	210 ± 73*
T.P. (seg)	11,0 ± 1,93**	11,9 ± 1,59**
TTPa (seg)	27,6 ± 4,06	26,3 ± 3,91
Proteinuria Positiva	0%	55%

Datos expresados como media ± DE. *p < 0,01. **p < 0,05. T.P.: Tiempo de Protrombina. TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial activada.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman, una vez más, que los embarazos con complicaciones hipertensivas tienen resultados menos favorables que aquellos embarazos que no presentan estas complicaciones, por otro lado, no se estableció correlación entre el Anticoagulante Lúpico y los Síndromes Hipertensivos originados por el embarazo en primigestas sin patología subyacente.

El diseño de este estudio excluyó las pacientes con cualquier otra patología sintomática subyacente, y esto lo diferencia notablemente de la gran mayoría de investigaciones realizadas por otros autores (12, 14, 18, 25, 26, 29-37).

En los últimos 15 años los anticuerpos antifosfolípidos, especialmente el AL y los anticuerpos anticardiopina, han recibido mucha atención por los investigadores, debido a su asociación con trombosis, pérdidas fetales y trombocitopenia

en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedad tipo lupus y pérdida fetal sin enfermedad subyacente. Sin embargo, en personas sanas o sin patologías autoinmunes, la asociación de estos anticuerpos con los hallazgos clínicos mencionados anteriormente no se ha establecido (14). Varios estudios han examinado la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos durante el embarazo normal, en pacientes con abortos espontáneos recurrentes y en embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico (29, 32, 38). Los datos de estos estudios confirman los pronósticos fetales adversos en embarazadas con Lupus Eritematoso Sistémico y anticuerpos antifosfolípidos positivos, pero en las embarazadas normales la contribución de estos anticuerpos no está totalmente clara. Adicionalmente los valores de las diferentes mediciones de anticuerpos antifosfolípidos para predecir los síntomas clínicos tampoco han podido definirse claramente (14). La correlación entre los anticuerpos anti-

fosfolípidos con neonatos de bajo peso al nacer, muerte fetal intrauterina y complicaciones del embarazo ha sido identificada por algunos autores (29, 31) sin embargo otros autores no lo han demostrado (14, 30, 32-33).

Por otro lado, algunos estudios (25, 34) han encontrado que la incidencia de anticuerpos antifosfolípidos en mujeres con preeclampsia no difiere de las embarazadas normotensas, por lo cual han concluido que es poco probable que los anticuerpos antifosfolípidos estén implicados en la patogénesis. Matsumoto y col. (35) sugieren que el Anticoagulante Lúpico no se relaciona con el comienzo de hipertensión durante el embarazo, después de estudiar 35 pacientes, divididas en tres grupos; uno de 14 pacientes que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo (todas con resultado negativo), el segundo constituido por 6 hipertensas crónicas con preeclampsia sobreagregada (tres con resultado positivo) y un tercer grupo de 15 pacientes embarazadas, todas con Anticoagulante Lúpico positivo y con historia de abortos a repetición pero sin enfermedades autoinmunes las cuales no presentaron complicaciones hipertensivas durante su embarazo. Contrariamente, Branch y col. (26) reportaron que una proporción significativa de mujeres sin patología autoinmune sintomática que desarrollaron preeclampsia severa de inicio temprano (menos de 30 semanas de gestación) presentaron anticuerpos antifosfolípidos. En otro estudio donde se evaluaron pacien-

tes con Lupus Eritematoso Sistémico, enfermedad tipo lupus, abortadoras recurrentes y con mortinatos, no se observó relación entre Anticoagulante Lúpico y preeclampsia (33).

Varios autores (14, 33, 36) confirman que los altos niveles de anticuerpos antifosfolípidos en algunas pacientes embarazadas pueden estar persistentemente elevados y en otras los niveles pueden fluctuar significativamente en el tiempo. Out y col. (33) postularon que las pacientes con niveles persistentemente elevados tienen el mayor riesgo de complicaciones. La persistencia crónica se asocia con fenómenos autoinmunes, lo cual a su vez se relaciona con manifestaciones clínicas trombóticas. Los anticuerpos que varían con el tiempo no suelen asociarse con manifestaciones clínicas secundarias. De las enfermedades autoinmunes sólo el lupus eritematoso sistémico presenta una gran incidencia y niveles elevados de AL, mientras que en otras la incidencia y los niveles del mismo suelen ser bajos y, en general, sin repercusión clínica (16).

Varios autores (30, 37, 39) sugieren que los embarazos sin patología subyacente no inducen la producción de autoanticuerpos, condición en la que se encuentran las pacientes de nuestro estudio. Harris y col (30), estudiaron 1449 embarazadas sanas, y concluyeron que los bajos niveles de anticuerpos anticardiolipina son infrecuentes y raramente están asociados con complicaciones del embarazo, sugiriendo

que la determinación de estos anticuerpos debe realizarse sólo ante la sospecha del Síndrome Antifosfolípido. Por su parte, Lockwood y col. (29) estudiaron 737 pacientes, excluyendo aquellas que presentaron historia de tres abortos espontáneos consecutivos o al menos un mortinato, y encontraron Anticoagulante Lúpico positivo en dos de ellas (0,27%), cuyos embarazos resultaron en abortos espontáneos. Lynch y col. (14), evaluaron 389 embarazadas nulíparas de bajo riesgo (excluyeron las pacientes con historia de dos o más abortos espontáneos), y concluyeron que un resultado positivo de anticuerpos antifosfolípido al momento de realizar su primera consulta prenatal antes de las 25 semanas de gestación o en el momento del trabajo de parto, no se asoció con incremento de complicaciones maternas en el embarazo (incluida la Hipertensión Inducida por el Embarazo), neonatos de bajo peso o puntuaciones bajas de Apgar.

Por todo lo expuesto, es poco probable que las embarazadas primigestas sin patología subyacente que desarrollan preeclampsia o Hipertensión Gestacional no Proteinúrica tengan AL positivo más frecuentemente que las Embarazadas primigestas sin patología subyacente que no presenten esta complicación, por lo cual aparentemente no existe relación entre el Anticoagulante Lúpico y los Síndromes Hipertensivos del embarazo en este tipo de población. Se sugiere la realización de nuevos estudios prospectivos y lon-

gitudinales, con una población mayor para confirmar estos resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. José Colina Chourio y al Dr. Gerardo Fernández por su colaboración en la revisión del manuscrito, así como al personal técnico de la Sección de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DETARSIO G., ORDI-ROS J.: Anticoagulante Lúpico. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1997; 10 (Supl. 1):98-102.
2. MUELLER J.F., RATNOFF O., REINE L.W.: Observations on the characteristic of an unusual circulating anticoagulant. J Lab Clin Med 1951; 38:254-261.
3. CONLEY C.L., HARTMEN R.C.: Hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 150:621-622.
4. FEINSTEIN D.I., RAPAPORT S.I.: Acquired inhibitors of blood coagulation. Haemostas Thromb 1972; 1:75-95.
5. BOWIE E.J.W., THOMPSON J.H., PESCUZZI C.A., OWEN C.A.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Lab Clin Med 1963; 62:416-430.

6. TRIPLETT D.A.: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:78-88.
7. McNEIL H.P., CHESTERMAN C.L., KRILLIS S.A.: Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991; 49:193-280.
8. TRIPLETT D.A.: Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematologic Pathology*. 1988; 2(3): 121-143.
9. DIEZ-EWALD M.: Anticuerpos Antifosfolípidos. Revisión. *Invest Clin* 1993; 34(3):143-158.
10. HARRIS E.N., GHARAVI A.E., HUGHES G.R.V.: Antiphospholipid antibodies. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:591-609.
11. RALEIGH-ROSENDO R., DIEZ-EWALD M., VIZCAINO G.: Presencia de anticoagulante lúpico en lupus eritematoso sistémico y otras entidades clínicas. *Invest Clin* 1990; 31: 45-55.
12. BRANCH D.W., SILVER R.M., BLACKWELL J.L., READING J.C., SCOTT J.R.: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the UTHA experience. *Obstet Gynecol* 1992; 80:614-620.
13. BRANCH D.W., SILVER R.M.: Criteria for antiphospholipid syndrome: early pregnancy loss, fetal loss or recurrent pregnancy loss? *Lupus* 1996; 5:409-413.
14. LYNCH A.M., RUTLEDGE J.H., STEPHENS J.K., MURPHY J.L., MARLAR R.A., DAVILA G.H.: Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 470-475.
15. KHAMASHTA M.A., HUGHES G.R.V.: Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 22:389-394.
16. ORDI J., DETARSIO G.: Concepto y manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípido. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; 10 (Supl. 1): 93-98.
17. CARRERAS L.O., DEFREYN G., MACHIN S.J., VERMYLEN J., DEMAN R., SPITZ B.: Recurrent arterial thrombosis, repeated intra-uterine death and "lupus" anticoagulant. Detection of an immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981;1:244-248.
18. CARRERAS L.O., VERMYLEN J., SPITZ B., VAN ASSCHE A.: "Lupus" anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:890-895.
19. CARRERAS L.O., VERMYLEN J.: "Lupus" anticoagulant and thrombosis. Possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thromb Haemost* 1982; 48:38-43.

20. CARRERAS L.O., VERMYLEN J.: Antiphospholipid antibodies and impairment of prostacyclin synthesis in the endothelium, en Harris EN, Exner T, Hughes GRV, Asherson R. Eds. Phospholipid binding antibodies. New York, NY, CRC, 1991, p231.
21. LELLOUCHE F., MARTINUZZO M., SAID P., MACLOUF J., CARRERAS L.O.: Imbalance of Thromboxane/Prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood* 1991; 78:2894-2899.
22. RAND J.H., XIAO-XUAN W., ANDREE H.A.M., LOCKWOOD C.J., GULLER S., SCHER J., HARPEL P.C.: Pregnancy loss in the antiphospholipid antibody syndrome. A possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:154-160.
23. LOVE P.E., SANTORO S.A.: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Inter Med* 1990; 112:682-698.
24. TAYLOR P.V., CAMPBELL J.M., SCOTT J.S.: Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:377-379.
25. SCOTT R.A.H.: Anticardiolipin antibodies and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 604-605.
26. BRANCH W.D., ANDRES R., DIGRE K.B., ROTE N.S., SCOTT J.R.: The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541-545.
27. DAVEY D.A., MacGILLIVRAY I.: The classification and definition of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-898.
28. THIAGARAJAN P., PENGU V., SHAPIRO S.: The use of the Dilute Russell Viper Venom Time for the diagnosis of lupus anticoagulants. *Blood* 1986; 68: 869-874.
29. LOCKWOOD C.J., ROMERO R., FEINBERG R.F., CLYNE L.P., COSTER B., HOBBS C.: The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:369-373.
30. HARRIS N.E., SPINNATO J.A.: Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women?. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1272-1277.
31. CARUSO A., De CAROLIS S., FERRAZZANI S., VALESINI G., CAFORIO L., MANCUSO S.: Pregnancy outcome in relation to uterine artery flow velocity waveforms and clinical characteristics in women with antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 82:970-977.
32. INFANTE-RIVARD C., DAVID M., GAUTHIER R., RIVARD G.E.: Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies and fetal loss. A case-control study. *N*

- Engl J Med 1991; 325:1063-1066.
33. OUT H.J., BRUINSE H.W., CHRISTIANSEN G., Van VLIET M., de GROOT P.G., NIEUWENHUIS H.K.: A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:26-32.
 34. MOODLEY J., BHOOLA V., DUURSMA J., PUDIFIN D., BYRNE S., KENOYER D.G.: The association of antiphospholipid antibodies with severe early-onset preeclampsia. *S Afr Med J* 1995; 85:105-107.
 35. MATSUMOTO T., SAGAWA N., IHARA Y., KOBAYASHI F., ITHO H., MORI T.: Relationship between lupus anticoagulant and pregnancy-induced hypertension. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7:1569-1571.
 36. SILVER R., PORTER F., Van LEEUWEEN I., JENG G., SCOTT J.R., BRANCH W.: Anticardiolipin antibodies: Clinical consequences of "Low Titers". *Obstet Gynecol* 1996; 87:494-500.
 37. EL-ROIEY A., MYERS S.A., GLEICHER N.: The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol* 1990; 75:390-396.
 38. GOEL N.: Antiphospholipid antibodies syndrome: Current concepts. *Hospital Practice*. 1998; 33:129-149.
 39. PATTON P.E., COULAM C.B., BERGSTRALH E.: The prevalence of autoantibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1345-1350.