



Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas

Jesús Duarte Mote,* Salvador Díaz Meza,** Jorge Rubio Gutiérrez,*** Víctor Enrique Lee Eng Castro,**** Leonila Y Fernández Policarpio,¹ Jorge Castro Bravo,² Edith M. Ramos Reyes³

RESUMEN

La preeclampsia afecta del 5 al 7% de las mujeres embarazadas. Una causa de la enfermedad es el defecto placentario. Actualmente existen progresos en el conocimiento de la vasculogénesis placentaria normal y de la fisiopatología de la preeclampsia. La tesis de que un factor placentario desencadena la preeclampsia está sustentada por muchas observaciones. En la génesis de la preeclampsia están implicadas distintas alteraciones, como: estrés oxidante alterado, incremento en la peroxidación de lípidos, reactividad anormal a vasopresores (como la angiotensina II) y vasorrelajación anormal dependiente del endotelio. Se revisaron los progresos recientes de la patogénesis de la preeclampsia y existen pruebas de que implica el desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos que regulan la salud placentaria y endotelial sistémica.

Palabras clave: preeclampsia, factores antiangiogénicos, disfunción endotelial.

ABSTRACT

Preeclampsia affects 5-7% of all pregnancies. A placental defect might cause the disease. Our understanding of normal placental vasculogenesis and of the pathophysiology of preeclampsia has advanced significantly. Several early observations support the hypothesis for a placental trigger for preeclampsia. Many alterations are implicated in the genesis of preeclampsia. These are altered oxidative stress, increased lipid peroxidation, abnormal reactivity to the vasopressors such as angiotensin II, and abnormal endothelium dependent vasorelaxation, represent some alterations found in preeclampsia. We review recent advances of the pathogenesis of preeclampsia. Evidence exist that preeclampsia may involve an imbalance among the proangiogenic and antiangiogenic factors that regulate placental and systemic endothelial health.

Key words: preeclampsia, proangiogenic and antiangiogenic factors, endothelial dysfunction.

En la actualidad, a la preeclampsia se le considera la enfermedad de las teorías.¹ Se conoce mucho de su fisiopatología, pero se desconocen los factores primarios que des-

encadenan los fenómenos anormales que derivan en la repercusión sistémica materna, específicamente en la disfunción endotelial, la cual culmina en vasoconstricción grave sistémica y afectación multiorgánica de magnitudes diversas.^{1,2}

Lo primero que ocurre en un embarazo que se complica con preeclampsia es que el proceso normal de placentación deriva en la hipoperfusión del lecho placentario. Después, en fases muy tempranas del embarazo, el delicado equilibrio entre la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos se pierde, aunque sus manifestaciones son relativamente tardías. Antes de que esto ocurra, se desencadenan problemas oxidantes locales y sistémicos, y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.³

Aún no se sabe a ciencia cierta qué origina el proceso de placentación anormal. Se sabe que existe mala adaptación inmunitaria, pruebas de susceptibilidad genética y problemas maternos que influyen en la evolución de la enfermedad, como: sobrepeso, incremento en la resistencia a la insulina y desequilibrio en la producción de diferentes prostaglandinas (incremento

* Jefe de terapia intensiva del Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM de Toluca, Estado de México. Médico internista adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona 220 del IMSS de Toluca, Estado de México.

** Jefe de la División de Medicina Interna.

*** Jefe de Urgencias.

**** Médico residente del segundo año de la especialidad de medicina interna.

¹ Médico residente del tercer año de la especialidad de medicina interna.

² Médico residente del primer año de la especialidad de medicina interna.

³ Médico residente de segundo año de la especialidad de ginecoobstetricia.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM de Toluca, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, colonia Federal, CP 50120, Toluca, Estado de México. Tel.: (01-722) 212-6210.

E-mail: jesusdm3@hotmail.com, jesusdm3@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2005. Aceptado: enero, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

del tromboxano en relación con la prostaciclina). Es muy probable que la placentación anormal se explique mejor a partir de múltiples factores.^{4,5}

ANTECEDENTES

Algunos embarazos se complican con convulsiones. Este fenómeno se conoce desde el antiguo Egipto, hace aproximadamente 3,000 años.¹ En 1739, De Sauvage introdujo el término eclampsia para definir este proceso patológico. Lever, en 1843, reportó azoemia y proteinuria en estas pacientes.⁶

La relación entre trombocitopenia e hipertensión gestacional grave la reportó Stahnke en 1922.⁶ En 1954 Pritchard y sus colaboradores⁷ describieron la hemólisis intravascular, la trombocitopenia y otras anomalías hematológicas relacionadas con preeclampsia grave. Para 1982, Weinstein⁸ relacionó la elevación de las enzimas hepáticas con esta enfermedad y definió un padecimiento único en pacientes embarazadas hipertensas: el síndrome HELLP.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La preeclampsia es una de las enfermedades materno-fetales más graves. En países desarrollados afecta aproximadamente del 2 al 7% de los embarazos; en los subdesarrollados la prevalencia seguramente es mayor.^{9,10}

La preeclampsia se distingue por hipertensión arterial sostenida (140/90 mmHg o más) y proteinuria (300 mg/día o más). También por aumento en las resistencias vasculares periféricas con reducción de la perfusión sistémica.^{3,11-13}

Cuando las embarazadas tienen hipertensión arterial sistémica sostenida y otros síntomas de disfunción orgánica mayor, como: trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, cefalea persistente, alteraciones visuales o dolor en el epigastrio, se debe considerar preeclampsia, aun sin proteinuria.^{4,12,13}

FISIOPATOLOGÍA

El proceso de placentación normal consiste en la invasión del citotrofoblasto a las arterias espirales e implica el cambio fenotípico de las células epiteliales

del trofoblasto, lo cual asegura la perfusión placentaria normal. Después, hay un cambio en la respuesta inmunológica que favorece la tolerancia materna del tejido fetoplacentario; todo esto evita alteraciones en el estrés oxidante local y sistémico. El proceso de placentación se favorece con la secreción de diferentes factores de crecimiento, con efectos locales y sistémicos.

La preeclampsia tiene origen multifactorial. Existen diversos procesos patológicos implicados en la evolución de la enfermedad, los cuales interactúan y culminan en disfunción endotelial.

La evolución de la preeclampsia está predispuesta por características genéticas fetoplacentarias y maternas.¹³⁻¹⁵

El proceso anormal de placentación (denominado pseudovasculogénesis) influye o da inicio a todas las anomalías sistémicas que generan la disfunción endotelial. Cada una de ellas se trata por separado, sobre todo si se toma en cuenta que ocurren al mismo tiempo y que interactúan entre sí. Esto se realiza con el propósito de tratar la enfermedad y determinar la gravedad del proceso. La isquemia placentaria se considera el factor fisiopatológico inicial clave¹⁵⁻¹⁷ (figuras 1 y 2).

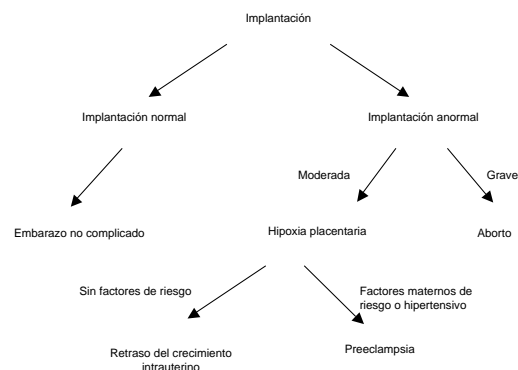


Figura 1. Proceso de implantación placentaria.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la preeclampsia son variados y algunos tienen en común que producen disfunción endotelial. Dichos factores de riesgo son: hipertensión arterial sistémica preexistente, diabetes mellitus, obesidad, gestación múltiple, resistencia a la insulina y antecedentes de preeclampsia. Otros factores, como pri-

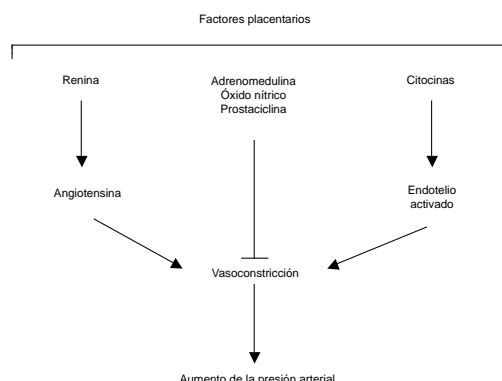


Figura 2. Mecanismos implicados en la evolución de la hipertensión arterial sistémica de la preeclampsia.

mer embarazo y largo periodo intergenésico, tienen que ver con la alteración de la tolerancia inmunológica, que normalmente se produce durante el embarazo.¹⁸⁻²⁰

Casi todos los factores de riesgo cardiovascular provocan alteraciones en el equilibrio del sistema de oxidorreducción. La preeclampsia produce también estrés oxidante. Existen alteraciones en la vasodilatación que dependen del endotelio, y desequilibrio en la síntesis de la prostaciclina y el tromboxano, lo cual favorece la síntesis de este último. Todo esto sustenta la idea de que la preeclampsia tiene origen multifactorial y que para que se manifieste deberán interactuar factores placentarios, maternos y, en ocasiones, fetales.^{21,22}

Ante la falta de tratamiento específico, el parto y, sobre todo, la expulsión de la placenta son las únicas medidas realmente eficaces.²²

El pronóstico del neonato depende de la edad gestacional al momento del nacimiento. Está demostrado que la tensión arterial no influye en el pronóstico del neonato. El 15% de los nacimientos son pretérmino y es la causa directa más importante de la muerte del recién nacido.

Las mujeres embarazadas que padecen preeclampsia pueden tener otro tipo de complicaciones, como: desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta, edema agudo del pulmón, hemorragia cerebral, ictus y colapso circulatorio.^{1,23}

ACTIVIDAD FÍSICA E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Existe suficiente información científica para afirmar que el ejercicio regular tiene efecto favorable en las

mujeres con embarazo temprano. El crecimiento placentario en este tipo de pacientes se desarrolla de acuerdo con la vascularidad (protege contra el desarrollo anómalo), reduce significativamente el estrés oxidante y revierte la disfunción endotelial. Marcoux y sus colaboradores²³ demostraron que el ejercicio regular antes de la semana 20 del embarazo disminuye la incidencia de preeclampsia.

El ejercicio estimula el crecimiento placentario adecuado, evita la desproporción entre el tamaño y su perfusión, y limita la posibilidad de isquemia del lecho placentario. La isquemia placentaria provoca: desequilibrio en la producción de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas secretadas por la placenta, alteración en el estrés oxidante y, finalmente, la disfunción endotelial.^{4,5,13,14,16}

La falta de actividad regular es uno de los principales condicionantes de obesidad en la actualidad. Se demostró que el índice de masa corporal predispone a la aparición de preeclampsia. Un estudio epidemiológico reciente demostró que el riesgo es del doble cuando hay exceso de peso de 5 a 7 kg/m², y que se incrementa en 0.54% por cada kg/m². Incluso se considera factor de riesgo independiente de preeclampsia.^{24,25}

FACTORES GENÉTICOS Y DE INMUNORREGULACIÓN

En general, la invasión placentaria depende más del estímulo de los genes fetoplacentarios que de los maternos, los cuales influyen en el proceso normal de pseudovasculogénesis y en la producción adecuada de factores que regulan los cambios fisiológicos maternos.^{26,27}

Se supone que los genes paternos tienen incidencia importante en la preeclampsia. También, existen otros factores que la predisponen, como: primer parto, cambio reciente de pareja al momento del embarazo e incremento del periodo intergenésico. Los estudios en mujeres gemelas no demostraron participación importante de los genes maternos.^{28,29}

Todo esto supone un proceso anómalo de tolerancia inmunológica en la preeclampsia, sobre todo del tejido placentario. En la preeclampsia, la placenta es el tejido primordial y no el feto (mola hidatidiforme,

por ejemplo). Durante muchos años se buscó infructuosamente el factor placentario que desencadena el proceso.³⁰⁻³²

Cuando se completa el proceso de placentación, las arterias espirales son las encargadas de aportar los nutrientes necesarios para que el neonato se desarrolle normalmente.^{32,33}

Al invadir las arterias espirales, el cambio de fenotipo epitelial del citotrofoblasto a uno endotelial (pseudovasculogénesis) mantiene la perfusión placentaria adecuadamente.³³

En la implantación y placentación, los factores de crecimiento angiogénicos vasculares son imprescindibles para el buen desarrollo. La mala placentación lleva a isquemia placentaria seguida de liberación de productos citotóxicos, los cuales dañan al endotelio vascular materno.³³⁻³⁹

Pero ¿cuál o cuáles son los factores que deterioran el proceso de placentación?

Durante la diferenciación normal, el trofoblasto invasor altera la expresión de las moléculas de adhesión de un patrón distintivo de células epiteliales (integrina $\alpha 6/\beta 4$, $\alpha v/\beta 5$ y E-cadherina) a otra de células endoteliales (integrina $\alpha 1/\beta 1$, $\alpha v/\beta 3$, PECAM y VE-cadherina); un proceso llamado pseudovasculogénesis.^{37,38,40,41}

El citotrofoblasto no realiza este cambio estructural y fracasa en la invasión de las arterias espirales mio-metriales.³⁷ Aún no se ha identificado el factor que desencadena las alteraciones en la pseudovasculogénesis y deriva en isquemia placentaria.^{40,42}

En la preeclampsia, diversos compuestos provocan insuficiencia en la pseudovasculogénesis. El más importante es el factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1), el cual estimula los genes que producen el factor 3 beta de crecimiento y transformación que, a su vez, bloquea la invasión del citotrofoblasto.⁴⁰⁻⁴²

Sin embargo, todo lo anterior no explica satisfactoriamente todos los factores de la pseudovasculogénesis anormal.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN LA INSUFICIENCIA DE LA PSEUDOVASCULOGÉNESIS

El proceso de tolerancia inmunológica es de vital importancia para la evolución normal del embarazo.

Los cambios inmunológicos placentarios locales son determinantes para mantener el embarazo.

El estrés oxidante está relacionado con las alteraciones feto-materno-placentarias de la respuesta inmunitaria local. La alteración materna en el embarazo temprano, que impide cambiar normalmente la respuesta inmunitaria Th1 a una de tipo Th2 en el embarazo tardío, es una de las causas de aborto, retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia. La respuesta inmunitaria Th1 tiene efectos nocivos para el embarazo tardío.⁴³⁻⁴⁵

La respuesta Th2 facilita la tolerancia materna al tejido fetoplacentario y el mantenimiento del embarazo. Dicha respuesta está representada por la secreción del interferón gamma, por la expresión adecuada del R2 del interferón gamma y, finalmente, por su interacción. El receptor R2 está infrarregulado en embarazos complicados con preeclampsia; perfil que se observa en embarazos tempranos con hipoxia.^{38,46-48}

El embarazo se distingue por dos aspectos de desarrollo: 1) crecimiento y diferenciación del trofoblasto para la implantación uterina óptima y 2) capacidad de la placenta para evitar la activación de los leucocitos y macrófagos maternos después de que el tejido fetoplacentario se reconoce como antígeno.^{38,40}

Existen mecanismos que evitan el rechazo materno al tejido fetoplacentario, como: expresión de ciertas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (antígeno-G en el trofoblasto) y alteraciones en la reactividad de linfocitos deciduales provocada por progesterona.^{38,40}

En los procesos de hipoxia y reperusión se observan lesiones en la placenta de pacientes con preeclampsia y se incrementan los radicales libres de oxígeno.^{38,40} Esta situación repercute en los cambios inmunológicos antes descritos.

El interferón gamma funciona básicamente como traductor de diversas señales a distintos grupos celulares, como: proliferación, apoptosis, interacción leucocito-endotelial y sobreexpresión de la sintetasa de óxido nítrico en los macrófagos, lo que provoca incremento en la producción de radicales libres de oxígeno e interviene en el metabolismo del triptófano y en la manifestación de antígenos a las células que expresan complejos mayores de histocompatibilidad tipos I y II. Las funciones del interferón gamma de-

pendarán del tipo de receptor al que estimule (R1 o R2), que dependerá, a su vez, del grado de expresión celular de los receptores.⁴⁴

El embarazo complicado con preeclampsia infra-regula los receptores R2 e incrementa la acción de los R1, lo cual crea un ambiente oxidante desfavorable.^{43,44}

El desarrollo adecuado del embarazo, con perfusión placentaria normal y estado adecuado oxidante al final del embarazo, depende del interferón gamma al interactuar con su receptor R2. Esto es muy similar al cambio de respuesta inmunológica que se observa en fases tempranas y tardías en relación con la respuesta Th1 y Th2.^{38,40,44,45}

El incremento de R1 en fases tempranas del embarazo marca la fase proliferativa del trofoblasto y la secreción de factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Los R2 favorecen la invasión placentaria al útero. La relación con la secreción del interferón es inversamente proporcional a la expresión de R2, lo cual evita que prosiga la invasión uterina en los embarazos tardíos. La expresión de los R2 se regula también por factores en el microambiente, como las concentraciones de óxido nítrico y la tensión local de oxígeno.^{38,44}

En la preeclampsia, la sobreproducción de interferón gamma continúa y la expresión de los R1 se mantiene; el comportamiento se asemeja al de una placenta hipóxica. El interferón gamma actúa como mediador inflamatorio, deteriora la invasión adecuada placentaria (por sobreexpresión de los R1), induce la acción de los macrófagos y facilita vías de apoptosis. Todo esto culmina en un ambiente de oxidorreducción desfavorable.^{38,40,44,45}

Aunque las alteraciones que se observan en la expresión de los receptores del interferón gamma son útiles para comprender la evolución de la preeclampsia, no explican completamente las alteraciones de la pseudovasculogénesis. Ésta constituye una más de las diferentes vías fisiopatológicas, pero no es la causa primaria de la preeclampsia.

CITOCINAS Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La reducción del flujo sanguíneo en el útero y la placenta provoca las anormalidades cardiovasculares

y renales que se manifiestan en la preeclampsia. Es reciente el conocimiento del mecanismo fisiológico que relaciona a la isquemia placentaria con alteraciones circulatorias maternas.

La lesión celular endotelial vascular reduce la síntesis de agentes vasorrelajantes, incrementa la respuesta a los vasoconstrictores, deteriora la síntesis de anticoagulantes endógenos y aumenta la producción de procoagulantes, lo que provoca isquemia cerebral, hepática y disfunción renal. La endoteliosis glomerular es la lesión básica de la preeclampsia y distingue a la disfunción endotelial sistémica.^{17,46-48}

Existe incremento en las resistencias periféricas, lo que es una de las primeras manifestaciones de la preeclampsia. La disfunción endotelial subyacente se explica por alteraciones en la formación de óxido nítrico. Esta situación se hace patente al incrementarse la vasodilatación de la microcirculación y al instilarse acetilcolina, lo que deteriora la respuesta vasodilatadora de la macrocirculación.⁴⁷⁻⁴⁹

Se demostró que la producción mayor del factor de necrosis tumoral alfa provoca disfunción endotelial generalizada, favorece la síntesis de endotelina y reduce la vasodilatación inducida por acetilcolina. Las alteraciones que provoca el factor de necrosis tumoral alfa en el flujo de electrones de la mitocondria provoca daño oxidante, libera radicales libres y promueve la peroxidación de lípidos. Estos dos últimos compuestos dañan directamente a la célula endotelial. Las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa se elevan significativamente en mujeres con preeclampsia.^{44,49-51}

Diferentes autores⁴⁸ demostraron disfunción endotelial en mujeres que padecieron preeclampsia varios años atrás (de cinco a 25 años), que se distingue por alteraciones en la reactividad vascular a la acetilcolina (trastornos en la liberación adecuada de óxido nítrico del endotelio).⁴⁹ La preeclampsia predispone a alteraciones sistémicas que mantienen la disfunción endotelial y a problemas cardiovasculares graves.

En la actualidad, la lesión endotelial se mide objetivamente a partir de las micropartículas de la membrana celular endotelial, que son liberadas durante la lesión de las células. Las micropartículas contienen moléculas de adhesión expresadas en la membrana endotelial. Algunas de ellas (CD31C/42b

y CD62Ec EMP) son más específicas y están estrechamente relacionadas con la gravedad de la hipertensión, albuminuria y, en general, de la preeclampsia.^{41,50,51}

Además, se demostró que existen anticuerpos circulantes con función estimuladora contra el receptor I de la angiotensina II en mujeres con preeclampsia.⁴² Estos anticuerpos no sólo activan el receptor, también incrementan la sensibilidad a la angiotensina II. Aunque la relación fisiopatológica de este fenómeno no está del todo esclarecida.^{52,53}

Otros hallazgos que comprueban la disfunción endotelial en la preeclampsia son la producción disminuida de vasodilatadores derivados del endotelio, como la prostaciclina. Esto incrementa la producción de endotelinas y aumenta la reactividad de la angiotensina II.⁵²⁻⁵⁴

Se demostró que se incrementan las concentraciones de endotelina, pero esto sucede sólo en las etapas finales del embarazo, lo cual confirma la poca importancia que tiene la endotelina en las fases iniciales del embarazo. Sin embargo, en las últimas etapas acelera y agrava la preeclampsia.¹⁴

Las biopsias renales revelan edema endotelial glomerular difuso denominado endoteliosis glomerular.^{54,55}

La endoteliosis glomerular se distingue por edema generalizado y vacuolización de las células endoteliales, con obliteración de las fenestras y pérdida del espacio capilar. En ocasiones, las células mesangiales muestran cambios inespecíficos atribuidos a la proteinuria.^{54,55}

Existen depósitos de fibrinógeno y fibrina dentro y debajo de las células endoteliales. La lesión es específica de las células endoteliales. Los podocitos son normales en la enfermedad temprana.⁵⁵

Se demostró endoteliosis leve que ocurre frecuentemente en embarazos normales a término, pero esta lesión tiene más importancia en pacientes con preeclampsia grave. Esto sugiere que los cambios endoteliales en la preeclampsia son la exageración de un proceso normal de los embarazos a término.^{54,55}

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

Si se toma en cuenta la reserva limitada de glucógeno y sus necesidades calóricas altas, la beta oxidación es

una ruta metabólica crítica para el neonato. Las madres con afectación heterocigota, en la oxidación de ácidos grasos y en el feto (homocigoto), tendrán: preeclampsia grave, hígado graso relacionado con el embarazo o síndrome HELLP. También puede relacionarse con neonato de bajo peso al nacer debido a la restricción del crecimiento intrauterino.^{56,57}

En el embarazo, el aumento de la actividad de la lipasa sensible a las hormonas, en combinación con la resistencia a la insulina, incrementa las concentraciones de ácidos grasos libres. El hígado incrementa la síntesis de triglicéridos y los secreta en forma de lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad, que son utilizadas por la placenta. En el último trimestre del embarazo los requerimientos energéticos fetales se incrementan; hay un cambio metabólico materno a un estado cetogénico y el feto utiliza los cuerpos cetónicos para lipogénesis y producción final de energía. Por lo tanto, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos se hacen evidentes en las últimas etapas del embarazo. Los defectos en la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria se relacionan con complicaciones maternas, placentarias y fetales.⁵⁶⁻⁵⁹

En una de las primeras series reportadas se observó que 62% de las madres, cuyo feto tenía deficiencia de la enzima 3 hidroxil acil CoA deshidrogenasa de cadena larga, tenían hígado graso o síndrome HELLP. Se describieron varias alteraciones menos frecuentes; algunas reducen la fertilidad y otras producen retraso del crecimiento intrauterino. Aunque con la mayor parte de los defectos el pronóstico es malo, con otros es excelente.^{57,60-62}

RADICALES LIBRES Y PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

El aumento del estrés oxidante, con la disfunción endotelial consecuente, produce un número importante de radicales libres. Esto último también lo favorece la isquemia placentaria sostenida.^{63,64}

Los estrógenos tienen efecto antioxidante,⁶³ provocan vasodilatación independiente y dependiente del endotelio y mantienen una respuesta endotelial a largo plazo, lo cual puede tener origen genómico, e implica, primariamente, la regulación de la sintetasa del óxido nítrico. La preeclampsia se relaciona con la producción reducida de estrógenos placentarios. Las

pacientes con antecedente de preeclampsia tienen riesgo más bajo de cáncer mamario, debido a la baja concentración estrogénica.⁶⁴⁻⁶⁷

Los estudios en los que se administraron diferentes sustancias antioxidantes están basados en el incremento del estrés oxidante y en la baja concentración de sustancias antioxidantes; los resultados son prometedores. Los principales micronutrientes antioxidantes son la vitamina C y E; también se consideró el selenio, los carotenos y el cinc.⁶⁸

La formación de lipoperóxidos (relativamente aumentada en las primeras fases del embarazo) disminuye considerablemente conforme evoluciona el embarazo. En la preeclampsia se observó una alteración en este mecanismo protector: se incrementa la tasa de peroxidación lipídica y, por lo tanto, la formación de radicales libres. Además, disminuyen diferentes antioxidantes endógenos, como la superóxido dismutasa y el glutatión reductasa. La disminución de la superóxido dismutasa favorece la degradación del óxido nítrico hasta peroxinitrilo, que es una forma inactiva del óxido nítrico.⁶⁴⁻⁶⁷

Se observó que las concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral alfa, y de diferentes interleucinas, incrementa la peroxidación de lípidos. La pseudovasculogénesis anormal puede ser el estímulo inicial para el aumento en la peroxidación de lípidos y el incremento en la producción del factor de necrosis tumoral alfa. La sobreproducción de angiotensina II, o la producción de los anticuerpos estimuladores contra el receptor de la angiotensina II, provocan aumento importante en la producción de anión superóxido, que incrementa significativamente el estrés oxidante y favorece la disfunción endotelial. Finalmente, el gen de producción de la angiotensina se estimula por la activación del factor NF-kappaB, que es sensible a las concentraciones de oxidorreducción y crean un asa de retroalimentación positiva para la producción de angiotensina.^{17,52,68}

La hipoperfusión uteroplacentaria, producida por alteraciones en la invasión normal del citotrofoblasto a las arterias espirales, crea ambiente hipóxico que lleva a la disfunción endotelial materna, que se distingue por el aumento en la producción de: diferentes citocinas, endotelina, tromboxano y ion superóxido, los cuales incrementan la sensibilidad a la angiotensina

II y disminuye o acelera la destrucción de diferentes vasodilatadores como la prostaciclina y el óxido nítrico. Actualmente, se conoce que estas alteraciones endoteliales se deben, también, a la sobreproducción y disfunción final de diferentes factores de crecimiento producidos en la placenta.⁶⁴⁻⁶⁸

Algunos autores publicaron trabajos utilizando, sobre todo, vitaminas C y E. Demostraron reducción del riesgo de preeclampsia de alrededor del 60%. Su administración no modifica el pronóstico del neonato al momento de la preeclampsia y la mortalidad continúa igual con o sin complementos vitamínicos.⁶⁸ Aún no es prudente recomendar su uso como medida de salud pública. Aunque estos hallazgos son realmente prometedores.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y FORMA SOLUBLE DEL RECEPTOR CINASA DE TIROSINA (TIROSINCINASA) 1 SIMILAR A FMS

Las alteraciones en la perfusión de la placenta, debidas a pseudovasculogénesis anormal, afectan el equilibrio entre las sustancias angiogénicas y antiangiogénicas a favor de las últimas.^{69,70}

En el estudio de Maynard y sus colaboradores se hace referencia a un factor antiangiogénico marcador de preeclampsia. Este factor es la cinasa de tirosina 1 (tirosincinasa), similar al fms (sFlt-1), que bloquea las acciones angiogénicas del factor de crecimiento vasculoendotelial y del factor de crecimiento placentario.⁷¹

El desequilibrio entre la secreción de sustancias angiogénicas y antiangiogénicas es normal en todos los embarazos a término. El aumento normal en la producción del sFlt-1 ocurre en la semana 35 del embarazo, pero en la preeclampsia este fenómeno sucede demasiado pronto y es intenso.⁷²

Al momento en que se secreta más cantidad de sFlt-1, las concentraciones séricas libres de los factores angiogénicos disminuyen, aunque el valor absoluto se incrementa. Esto da lugar a que algunas funciones disminuyan mientras que otras se estimulan.^{72,73}

Los factores angiogénicos de crecimiento (factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de crecimiento placentario) promueven: la proliferación endotelial vascular, la diferenciación y migración celular y el

incremento en la permeabilidad vascular; inhiben la apoptosis, median la vasodilatación que depende del endotelio, y soportan la supervivencia vascular y el crecimiento y proliferación de las células glomerulares y tubulares. El factor de crecimiento vasculoendotelial en el embarazo: media la angiogénesis en el embrión y placenta^{2,13,71,72} en situaciones patológicas (también es capaz de hacerlo en el adulto), favorece el funcionamiento adecuado de la célula endotelial y aumenta su supervivencia, mantiene el funcionamiento adecuado del glomérulo, induce la producción de óxido nítrico y aumenta la angiogénesis coronaria y periférica. Recientemente se observó que promueve la neo-angiogénesis en las placas ateroscleróticas y favorece la producción de prostaglandinas vasodilatadoras para, finalmente, influir directamente en el tono vascular.^{69,70,73-75}

Existe relación proporcional entre el momento de la disminución de las concentraciones séricas libres del factor de crecimiento placentario y la aparición de la preeclampsia. Incluso se piensa que las concentraciones bajas del factor de crecimiento placentario pueden influir en la invasión anormal del citotrofoblasto y favorecer la pseudovasculogénesis anormal.⁷¹⁻⁷³

Cuando hay sobreproducción del factor antiangiogénico sFlt-1 se secretan más factores angiogénicos (pero las fracciones libres están disminuidas). Esto hace que se bloqueen ciertas funciones, como es la filtración capilar (además la IL-8 tiene también una función importante en este aspecto). Otros efectos que se observan con la sobreproducción del factor de crecimiento vasculoendotelial son el aumento en la contractilidad del músculo liso vascular (lo que explica el aumento de las resistencias periféricas), que incrementa la activación plaquetaria (que explica los hallazgos anatomopatológicos del síndrome HELLP) y culmina en disfunción endotelial.⁷⁶⁻⁷⁸

Aunque existen diversas formas del factor de crecimiento vasculoendotelial, no se conoce con exactitud cuál de los subtipos se afecta más y si esto influye de alguna manera en la forma de manifestación o gravedad de la preeclampsia. Los subtipos 121 y 165 son los más afectados.⁷¹

Lo que está claro es que se necesita el bloqueo simultáneo del factor de crecimiento placentario y del vasculoendotelial para la preeclampsia.^{21,70,72}

Las concentraciones disminuidas del factor de crecimiento vasculoendotelial tienen consecuencias bien definidas. Cuando la concentración sérica disminuye al 50%, las células glomerulares se edematizan, decrece la cantidad de asas e inicia la proteinuria. La insulina disminuye la secreción del factor de crecimiento vasculoendotelial.^{70,72,73}

La forma soluble del sFlt-1 es la proteína antiangiogénica por excelencia. Al unirse con los factores de crecimiento placentario y endotelial impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial.^{2,70}

Existen dos formas de este receptor: el de tirosinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble secretada como ectodominio, cuya única función importante es la captura del factor de crecimiento vasculoendotelial y el factor de crecimiento placentario (sFlt1-1). Como a este sFlt-1 le falta el dominio citosólico, su función es restringir o reducir las concentraciones libres del factor de crecimiento vasculoendotelial y placentario, que son accesibles para interactuar con el receptor Flt1 y la cinasa 1 hepática fetal.^{2,13,14,74,75}

Las concentraciones de sFlt-1 se elevan cinco semanas antes de la manifestación clínica de la preeclampsia. Las concentraciones se incrementan desde la semana 12 hasta la 30 del embarazo. Las concentraciones bajas del factor de crecimiento placentario se observan en la semana 13 a 16 del embarazo. Las concentraciones del factor de crecimiento vasculoendotelial disminuyen gradualmente en el transcurso del embarazo y no pronostican la enfermedad.⁷⁶⁻⁷⁸

La medición seriada de estos factores de crecimiento ofrece la oportunidad de diagnosticar en etapas muy tempranas la preeclampsia, sobre todo de las concentraciones del factor de crecimiento placentario (especialmente urinarios) que está más relacionado con lesión endotelial sistémica. Sin embargo, aún no es un examen accesible para utilizarlo rutinariamente.^{79,80}

La cantidad de sFlt-1 producido es determinante para la disfunción endotelial. Si está por debajo de una cifra crítica el embarazo evoluciona sin problemas, pero este valor puede ser menor en pacientes con factores de riesgo de preeclampsia.^{2,13,71}

CONCLUSIONES

La placentación anormal con hipoperfusión placentaria consecuente es el proceso desencadenante de la fisiopatología de la preeclampsia.

El factor básico que provoca un proceso de placentación anormal no se ha determinado aún. El inicio y evolución de la preeclampsia se comprende mejor multifactorialmente. Los problemas perfusorios placentarios provocarán lesiones crónicas de tipo hipoxia-reperfusión y darán inicio a respuestas por diversas vías, las cuales provocarán alteraciones en el equilibrio de oxidorreducción y, finalmente, culminarán en la disfunción endotelial que marca el paso final común en la serie de fenómenos que desencadenan la preeclampsia.

Las alteraciones funcionales de los factores angiogénicos, provocadas por la liberación importante del sFlt-1, ocasionan también lesión endotelial.

Aunque los diferentes factores angiogénicos se pueden medir, y las concentraciones disminuidas pronostican la aparición de la enfermedad, esta prueba de laboratorio aún no se encuentra estandarizada y no es posible su uso rutinario.

En la actualidad, el parto y la extracción del tejido placentario son la única medida curativa eficaz que se conoce, y es posible que lo siga siendo durante mucho tiempo más.

REFERENCIAS

- Solomon C. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004;350(7):641-2.
- Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600-2.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
- Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GAL. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(12):2024-31.
- Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:127-36.
- Stahnkle E. Über das Verhalten der blutplättchen bei eklampsie. *Zentral Gynak* 1922;46:39.
- Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia, and other hematological abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954;250:89-91.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
- Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension: Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol* 2000;95:24-28.
- Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:127-33.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
- Sharon E, Maynard JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- Buhimschi CS. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-41.
- Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:377-94.
- Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In: Linheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;pp:395-429.
- Joey P, Alexander BT, Llimas MT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38[part 2]:718-22.
- Irwin DE, Savitz DA, St Andre KA, Hertzpicciotto I. Study of occupational risk factors for pregnancy-induced hypertension among active duty enlisted navy personnel. *Am J Ind Med* 1994;25:349-59.
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72.
- McKeeman GC. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1240-6.
- Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:801-20.
- Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-52.
- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:39-66.
- O'Brien TE. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
- Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.

27. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:32-37.
28. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1785-8.
29. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-9.
30. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001;357:53-56.
31. Cross JC. Trophoblast function in normal and preeclamptic pregnancy. *Fet Mat Med Rev* 1996;8:57-66.
32. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, et al. Searching for preeclampsia genes: The current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:94-113.
33. Cross JC. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? *Clin Genet* 2003;64:96-103.
34. Richard J, Levine MD. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):372-86.
35. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993;91:950-60.
36. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
37. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2152-64.
38. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005;57:1R-7R.
39. Briones C. Medición de la fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Cirj* 2000;68:194-7.
40. Harris Birthright Research Center for Fetal Medicine and Department of Pathology, King's College Hospital Medical School, London SE5 9RS, United Kingdom Placental Expression of Interferon- γ (IFN- γ) and Its Receptor IFN- γ R2 fail to switch from early hypoxic to late normotensive development in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:944-52.
41. González-Quintero VH. Elevated plasma endothelial microparticles: Preeclampsia versus gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1418-24.
42. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6.
43. Bernabei P, Coccia EM, Rigamonti L, et al. Interferon-receptor 2 expression as the deciding factor in human T, B, and myeloid cell proliferation or death. *J Leukocyte Biol* 2001;70:950-60.
44. Bernabei P, Bosticardo M, Losana G, et al. IGF-1 down-regulates IFN- γ R2 chain surface expression and desensitizes IFN- γ /STAT-1 signaling in human T lymphocytes. *Blood* 2003;102:2933-9.
45. Melillo G, Taylor LS, Brooks A, Cox GW, Varesio L. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression in IFN- γ -treated murine macrophages cultured under hypoxic conditions. *J Immunol* 1996;157:2638-44.
46. Seligman SP, Nishiwaki T, Kadner SS, Dancis J, Finlay TH. Hypoxia stimulates eNOS mRNA expression by differentiated human trophoblasts. *Ann NY Acad Sci* 1997;828:180-7.
47. Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000;156:321-31.
48. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-12.
49. Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-31.
50. Blaauw J, Graaff R. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2005;105:626-32.
51. Takata M. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002;100:931-9.
52. Roberts JM. Angiotensin-1 receptor autoantibodies: A role in the pathogenesis of preeclampsia? *Circulation* 2000;101:2335-7.
53. Dechend R, Gratzke P. Agonistic autoantibodies to the AT1 receptor in a transgenic rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2005;45:742-46.
54. Morris RH, Vassaldi PI, Beller FK, McCluskey RT. Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1964;24:32-46.
55. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003;110:831-6.
56. Shekhawat PS. Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005;57:78R-86R.
57. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol* 2002;64:477-502.
58. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:1-44.
59. Preece MA, Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem* 2002;39:444-55.
60. Knopp RH, Warth MR, Charles D, et al. Lipoprotein metabolism in pregnancy, fat transport to the fetus, and the effects of diabetes. *Biol Neonate* 1986;50:297-317.
61. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.
62. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.
63. Ruiz-Larrea MB, Martin C, Martinez R, et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals: differences between phenol and catechol estrogens. *Chem Phys Lipids* 2000;105:179-88.
64. Rosenfeld CR, White RE, Roy T, Cox BE. Calcium-activated potassium channels and nitric oxide coregulate estrogen-induced vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H319-28.
65. Svedas E, Nisell H. Endothelial dysfunction in uterine circulation in preeclampsia: Can estrogens improve it? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1608-16.

66. Rupnow HL, Phernetton TM, Shaw CE, et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries: VII, estrogen and progesterone effects on eNOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1699-705.
67. Vagnoni KE, Shaw CE, Phernetton TM, et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries, III: ovarian and estrogen effects on NO synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;275:1845-56.
68. Spinnato J, Jeffrey C, Livingston MD. Prevention of preeclampsia with antioxidants: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):416-29.
69. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260-5.
70. Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235-40.
71. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
72. Ness RB, Hubel CA. Angiogenesis and insulin resistance after preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6239-43.
73. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;91:669-72.
74. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes preeclampsia. *Nature* 2000;405:797-800.
75. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
76. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-51.
77. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
78. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266-74.
79. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177-82.
80. Levine RJ, Maynard SE. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.

medigraphic.com