

Factores vasculares implicados en la preeclampsia

Ma. Eréndira Itami-Sordo^{a,b}, René Jiménez-Nieto^b, Roberto de Haro^a



Foto: Nayeli Zaragoza

Resumen

La preeclampsia es una enfermedad que únicamente se presenta en la mujer embarazada y que se caracteriza por hipertensión y proteinuria con o sin edema después de la semana 20 de embarazo. Aunque se han propuesto múltiples teorías para explicar su patogenia, recientemente éstas han confluído en una circulación placentaria deficiente que ocasiona hipoxia en el producto y disfunción endotelial sistémica en la madre al reducir los factores que promueven un adecuado funcionamiento endotelial. El receptor semejante a FMS 1 (sFlt-1) y la endoglina (sEng) solubles se han asociado a la disminución del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF) en el plasma materno, respectivamente; lo que contribuye a una irrigación deficiente del producto y a alteraciones maternas que conducen a hipertensión y proteinuria. Algunas sustancias como los anticuerpos contra angiotensina II pueden provocar la liberación de tales factores antiangiogénicos.

^aFES Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México. Tlalne-pantla. Estado de México.

^bServicio de Ginecoobstetricia. Hospital General de Zona "José Vicente Villada". Instituto de Salud del Estado de México (ISEM). Cuautitlán de Romero Rubio. Estado de México.

Correo electrónico: rodeharo@campus.iztacala.unam.mx

Recibido: 23-marzo-2012. Aceptado: 23-mayo-2012.

La determinación del sFlt-1 y sEng en el plasma de mujeres embarazadas podrían llegar a utilizarse para predecir qué mujeres padecerán preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, mujer, embarazo.

Vascular factors involved in pre-eclampsia Abstract

Preeclampsia is a disease that only affects pregnant women and is characterized by hypertension and proteinuria with or without edema after 20 weeks' gestation. Although many hypotheses have been postulated to explain its pathogenicity, some of them have recently concurred that the cause may be an altered placental circulation which causes hypoxia to the fetus and systemic endothelium dysfunction to the mother by reducing the factors promoting adequate endothelial functioning. Soluble FMS-like receptor 1 (sFlt-1) and endoglin (sEng) have been associated to a decrease of Vascular endothelial growth factor (VEGF) and Transforming growth factor (TGF) in mother's plasma, respectively; thus contributing to a deficient perfusion of the fetus and to maternal disturbances, leading to hypertension and proteinuria. Some substances like antibodies against angiotensin II may trigger the release of such angiogenic factors. The assessment of sFlt-1 and sEng in pregnant women plasma might be used to detect those women who will develop preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, woman, pregnant.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad que puede afectar a mujeres después de la semana 20 de embarazo, que se caracteriza por presión arterial sistólica igual o superior a 140 o diastólica igual o mayor de 90 mmHg y por proteinuria (presencia de proteínas en orina superior a 300 mg/24 horas o 30mg/dl en cualquier muestra), con o sin edema. La preeclampsia con éstas características se conoce como leve y puede avanzar a grave, y se distingue de la anterior por una presión arterial mayor o igual a 160 o diastólica igual o mayor a 110 mmHg¹⁻³. Con una incidencia que varía entre 3 y 10%, dependiendo de la raza y condición socioeconómica, entre otros factores, la preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad materna y fetal en el mundo^{3,4}.

Conocida desde hace décadas como la enfermedad de las teorías, actualmente se reconoce que la preeclampsia es un trastorno multifactorial que provoca disfunción endotelial, lo que conduce a alteraciones vasculares sistémicas en la madre, que se manifiestan con hipertensión y proteinuria^{2,5,6}. La preeclampsia grave comúnmente se acompaña de otros síntomas y puede progresar a eclampsia, que se caracteriza por convulsiones y alteraciones más avanzadas en otros órganos como el cerebro, hígado y riñones^{2,6}. Las pacientes con preeclampsia grave o con eclampsia pueden desarrollar el síndrome con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de las plaquetas (HELLP, por sus siglas en inglés), que suele complicar la ya delicada condición de salud de las pacientes eclámpicas^{7,8}. En el síndrome HELLP la elevación en la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) indica hemólisis, mientras que el aumento en las enzimas alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) reflejan el daño que experimentan los hepatocitos, a su vez que la disminución de plaquetas por debajo de 100,000/mm³ indica su destrucción^{7,8}. Este síndrome, reconocido como un trastorno multisistémico, se caracteriza por alta mortalidad materna y perinatal, y requiere de la intervención del servicio de cuidados intensivos, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportunos están relacionados con un mejor pronóstico. Recientemente se han realizado importantes

descubrimientos en los factores vasculares implicados en la preeclampsia y trastornos derivados, por lo que en el presente artículo se analizan algunos factores vasculares que participan en la fisiopatología de dicha enfermedad.

VASCULARIZACIÓN EN LA PLACENTACIÓN NORMAL

Durante el embarazo normal, posterior a la implantación del embrión en el fondo uterino, ocurre una serie de eventos en el endometrio decidualizado que llevan al remodelamiento de la circulación materna y a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, proceso conocido como angiogénesis, a fin de proveer al producto de un suministro adecuado de nutrientes y otras sustancias fundamentales. Durante la placentación normal también ocurre la vasculogénesis o formación de vasos sanguíneos a partir de islotes sanguíneos y la pseudovasculogénesis, que es la transformación de células del trofoblasto en células endoteliales a nivel placentario, proceso que contribuye grandemente al remodelamiento de la circulación materna^{9,10}. Estos procesos están altamente regulados por una serie de factores de crecimiento, entre los que se encuentran el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento plaquetario (PlGF), así como también por citocinas que provienen de células del trofoblasto, células asesinas naturales y células dendríticas, entre otras^{11,12}. De entre éstas células, destaca la participación de células del trofoblasto, que participan activamente en el establecimiento de la circulación placentaria a fin de garantizar una buena perfusión sanguínea al producto¹³.

De hecho, recientemente se demostró que la disminución del remodelamiento vascular inducido por el trofoblasto mediante la inhibición de la metaloproteínasa de matriz en ratas condujo a una menor perfusión vascular de la placenta¹⁴. Actualmente se cree que la isquemia de las arterias espirales del endometrio y la alteración de la angiogénesis durante el segundo trimestre del embarazo conducen a un remodelamiento deficiente de la circulación uterina materna, lo que conduce al desarrollo de la preeclampsia en la mujer¹⁵⁻¹⁷. Los factores de crecimiento y demás sustancias se analizan a continuación.

Se cree que la isquemia de las arterias espirales del endometrio y la alteración de la angiogénesis durante el segundo trimestre del embarazo conducen a un remodelamiento deficiente de la circulación uterina materna, lo que lleva al desarrollo de la preeclampsia en la mujer.

PROSTACICLINA Y TROMBOXANO A₂

La prostaciclina, también llamada prostaglandina I₂, y el tromboxano A₂ son sustancias vasoactivas conocidas como eicosanoides o prostanoides, que se sintetizan a partir del ácido araquidónico y otros ácidos grasos poliinsaturados¹⁸. Con una actividad vasorelajadora y de antiagregante plaquetario, el aumento en prostaciclina durante el embarazo se relaciona con el aumento en el flujo sanguíneo al útero. Por otra parte, el tromboxano A₂ presenta una actividad contraria a la de la prostaciclina, es decir, es vasoconstrictora y agregante plaquetario, por lo que aumenta la actividad uterina y disminuye el flujo sanguíneo al útero¹⁹. Es importante considerar que el útero de mujeres adultas no embarazadas recibe aproximadamente el 5% del gasto cardíaco, mientras que en la mujer embarazada éste aumenta progresivamente hasta ser alrededor del 20% al término del embarazo. Desde hace varias décadas se ha reconocido que en las mujeres preeclámplicas hay un desbalance entre las concentraciones plasmáticas de prostaciclina y tromboxano A₂, inclinado al aumento de tromboxano, lo que propicia estenosis vascular en la placenta, condición no deseable en el segundo y tercer trimestres del embarazo para el desarrollo adecuado del feto, que puede conducir a problemas de hipertensión en la madre e incluso a preeclampsia, además de aumento en la formación de trombos, que puede llevar a problemas de circulación e incluso embolismo pulmonar^{19,20}. El desbalance a favor del tromboxano A₂ sobre la prostaciclina no es exclusiva de la preeclampsia, sino que se presenta también en otras enfermedades como vasoespasma cerebral e infarto al miocardio, entre otras²¹. Por su capacidad para inhibir la síntesis de

eicosanoides, se ha estudiado la posibilidad de que el ácido acetilsalicílico pueda utilizarse para prevenir la preeclampsia, y se ha encontrado que sí tiene efecto en prevenirla²², sobre todo en casos de preeclampsia grave²³.

OXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es una sustancia que se produce en múltiples células. Se reconocen 3 enzimas, llamadas óxido nítrico sintasas, que lo sintetizan a partir del aminoácido L-arginina. El NO cumple funciones de neurotransmisor, de sustancia tóxica en los macrófagos utilizada para destruir microbios y como relajante del músculo liso²⁴. El NO se produce en el endotelio a fin de relajar el músculo vascular subyacente y con ello contribuir a la relajación de los vasos sanguíneos²⁵. Esta es la sustancia que previamente se le llamó factor relajante derivada del endotelio^{24,25}. En 1994 Seligman et al. demostraron que las mujeres preeclámplicas presentan menor concentración de nitritos y nitratos en el suero sanguíneo; puesto que los nitritos y nitratos son productos de degradación del NO, los autores concluyeron que las mujeres preeclámplicas producen menos NO que las que cursan con embarazo normal²⁶. Debido a que el NO es también un antiagregante plaquetario e impide la adhesión de las plaquetas al endotelio vascular, la menor producción de NO en las mujeres preeclámplicas explicaría porque estas pacientes tienden más hacia la hipercoagulación que aquellas que no cursan con preeclampsia. La menor disponibilidad de NO en mujeres preeclámplicas puede deberse no solamente a una menor producción, sino a su neutralización por las especies de oxígeno reactivas producidas por el endotelio disfuncional, como el anión radical superóxido (O₂•⁻), con el que reacciona para formar peroxinitrito, una sustancia que no presenta efecto similar al del NO, sino que, por el contrario, promueve el daño peroxidativo de las células endoteliales, daño que puede determinarse indirectamente por la concentración aumentada de lipoperóxidos en la sangre materna²⁷. Se sabe que la hipoxia placentaria induce la generación de mayor concentración de especies de oxígeno reactivas, lo que conduce a una disminución en la disponibilidad de NO que agrava la situación de

hipoxia fetal y dificulta la relajación del endotelio de la madre a nivel sistémico^{27,28}.

Además, se sabe que, entre otros factores, la dimetilarginina asimétrica, un inhibidor natural de la óxido nítrico sintasa²⁹, se presenta en mayor concentración plasmática en mujeres embarazadas que cursan con preeclampsia³⁰, lo que se relaciona con una menor producción de NO³¹. Por otra parte, el NO es capaz de regular la síntesis de eicosanoides, aumentar la síntesis del tromboxano A₂³² y disminuir la síntesis de prostaglandinas³³, lo que podría explicar por qué en pacientes preeclámpicas la relación tromboxano prostaglandinas está alterada a favor del tromboxano A₂.

ENDOTELINA

Conocida por su alto efecto vasoconstrictor, la endotelina, un péptido producido por las células endoteliales³⁴, aumenta en la mujer preeclámpica en comparación con mujeres con embarazo normal³⁵, por lo que se puede afirmar que en la mujer preeclámpica hay un aumento en la liberación de sustancias vasoconstrictoras como endotelina y tromboxano A₂, así como una disminución en la producción de sustancias vasorelajadoras como el NO, prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)³⁶, una sustancia de la que aún no se conoce bien su naturaleza química³⁷, aunque sus efectos están bien caracterizados. Este desbalance conduce a un aumento en la tensión arterial materna, contribuyendo a la sintomatología de la preeclampsia³⁶.

ANGIOTENSINA II

El sistema renina angiotensina aldosterona participa en la regulación de la presión sanguínea al promover la vasoconstricción por la angiotensina II, y la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos contorneados distales de los riñones por la aldosterona³⁸. En mujeres preeclámpicas se ha encontrado una mayor sensibilidad a angiotensina II en los vasos sanguíneos e incluso la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de angiotensina II que estimulan la secreción de aldosterona³⁹. La producción de anticuerpos antiangiotensina II indican la participación de factores inmunológicos intrínsecos que pueden terminar en preeclampsia, con el subsecuente daño



Foto: Archivo

materno y fetal. Los mecanismos que alteran la tolerancia inmunológica hacia los receptores de angiotensina II parecen ser diferentes de las condiciones inmunológicas por las que el organismo femenino genera anticuerpos hacia los espermatozoides de su pareja, lo que seguramente promoverá una mayor investigación de los mecanismos inmunológicos implicados en la preeclampsia.

ENDOTELIOSIS GLOMERULAR

A nivel renal el daño característico de la preeclampsia es la endoteliosis glomerular, que es una variante específica de microangiopatía trombótica que se caracteriza por inflamación endotelial, reducción de fenestraciones y obstrucción del lumen capilar de los glomerulos⁴⁰. Este daño es reversible al ser expulsada la placenta, aunque en ocasiones puede haber secuelas después de experimentar preeclampsia, que puede manifestarse como proteinuria y que en ocasiones evoluciona a insuficiencia renal terminal⁴¹. A este respecto, cabe mencionar que las pacientes preeclámpicas también tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares posteriores a la enfermedad que las no preeclámpicas⁴², e incluso presentan una mayor incidencia de hipotiroidismo⁴³.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS RECEPTORES

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento plaquetario (PlGF) y el factor de crecimiento transformante (TGF) están



Foto: Archivo

entre las sustancias que actúan sobre las células endoteliales mediante receptores de membrana específicos a fin de funcionar eficientemente y regular la fisiología vascular⁴⁴⁻⁴⁶. Los receptores del VEGF son el receptor tirosina cinasa semejante a FMS-1 (Flt-1) y el KDR/Flk-1 que también fijan al PlGF, de hecho, el PlGF se reconoce como una de las cinco variedades del VEGF (VEGF-1, VEGF-2, VEGF-3, VEGF-4 y PlGF),⁴⁴ mientras que el receptor para el TGF es la endoglina (Eng)⁴⁷. Muchos estudios han demostrado la importancia de estos factores de crecimiento en la vasculogénesis y angiogénesis, y han encontrado que cuando apagan los genes para sus receptores en roedores, los embriones mueren a media gestación por los problemas que surgen en la formación de nuevos vasos sanguíneos^{48,49}. A nivel placentario varias células participan en la secreción de éstos factores de crecimiento, esenciales en el proceso de placentación¹².

Durante la primera década de éste siglo se demostró que en mujeres preeclámpicas, la isquemia a nivel placentario ocasiona el desprendimiento tanto del Flt-1 como de la endoglina (Eng) de las membranas endoteliales, llamándolos entonces sFlt-1 y sEng, respectivamente. El sFlt-1 y la sEng fijan los factores VEGF, PlGF y TGF en el plasma sanguíneo, por lo que estos no pueden llegar a interactuar con sus respectivos receptores en la membrana de las células endoteliales, lo que ocasiona la subsecuente disfunción endotelial que en la madre se manifiesta por hipertensión y proteinu-

ria⁵⁰⁻⁵⁴. De hecho, la administración de anticuerpos anti VEGF ocasionan la aparición de proteinuria⁵⁵. Son variados los factores que participan en la liberación de sFlt-1 y sEng, entre ellos destacan los anticuerpos contra el receptor de la angiotensina II⁵⁶. Recientemente se han desarrollado sustancias llamadas señuelos (*decoys*) que no son anticuerpos y que tienen la propiedad de fijar sustancias en el plasma sanguíneo. De estas, el aflibercept, señuelo del VEGF, fija al VEGF antes de que alcance a su receptor en las células endoteliales⁵⁷. El aflibercept se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de varios tipos de cáncer para evitar la angiogénesis y así frenar la metástasis. Como era de esperarse, los efectos adversos del aflibercept son hipertensión y proteinuria⁵⁷, puesto que impide la fijación del VEGF a su receptor.

MARCADORES BIOLÓGICOS DE PREECLAMPSIA

Porque la preeclampsia es una enfermedad que puede poner en peligro tanto la vida de la madre como del producto, muchos esfuerzos se han llevado a cabo a fin de desarrollar una técnica que permita predecir quien desarrollará dicha enfermedad antes de que exista cualquier evidencia clínica. En este sentido, los 2 marcadores más prometedores son sFlt-1 y la sEng, puesto que ambos aumentan semanas antes de que la mujer presente preeclampsia^{58,59}. Es probable que múltiples hospitales logren cuantificar dichas sustancias a fin de detectar a las pacientes en riesgo potencial de desarrollar preeclampsia. Al hacerlo así, debe tenerse presente que la sEng aumenta también en mujeres multíparas en comparación con las que cursan con un embarazo normal⁵⁸.

CONCLUSIONES

El aumento en la liberación de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y tromboxano A₂, así como la disminución en la producción de sustancias vasorelajadoras como óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) y una mayor sensibilidad a angiotensina II, sustancia que se reconoce por su actividad vasoconstrictora, así como también de un aumento en la concentración sérica del sFmlt-1 y de la sEng,

que son los receptores de los factores VEGF y TGF, respectivamente, con la consecuente disminución de éstos, conduce a los signos y síntomas de la preeclampsia. Aunque se han propuesto varias sustancias como marcadores biológicos de preeclampsia, no han alcanzado el nivel de confiabilidad para incorporarlos como pruebas de detección masiva, aunque el sFlt-1 y la sEng podrían llegar a utilizarse para dicho fin. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-6.
2. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:598-618.
3. Solomon CG, Seely EW. Preeclampsia - searching for the cause. *N Engl J Med*. 2004;350:641-2.
4. Shah DM. Preeclampsia: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:213-20.
5. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2281-4.
6. Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:543-9.
7. Mihu D, Costin N, Mihu CM, Seicean A, Ciorte R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:419-24.
8. Landi B, Tranquilli AL. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology. *Minerva Ginecol*. 2008;60:389-98.
9. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta*. 2006;27:535-9.
10. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta Histochem*. 2007;109:257-65.
11. Barrientos G, Tirado-González I, Klapp BF, Karimi K, Arck PC, Garcia MG, Blois SM. The impact of dendritic cells on angiogenic responses at the fetal-maternal interface. *J Reprod Immunol*. 2009;83:85-94.
12. Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol*. 2010;54:269-80.
13. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:53.
14. Verloren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, Dudenhausen JW, Muller DN, Luft FC, Cartwright JE, Davidge ST, Pijnenborg R, Dechend R. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension*. 2010;56:304-10.
15. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine*. 2002;19:103-11.
16. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin Nephrol*. 2004;24:548-56.
17. Khankin EV, Royle C, Karumanchi SA. Placental vasculature in health and disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:309-20.
18. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004;56:387-437.
19. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:223-32.
20. Bowen RS, Zhang Y, Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Increased phospholipase A2 and thromboxane but not prostacyclin production by placental trophoblast cells from normal and preeclamptic pregnancies cultured under hypoxia condition. *Placenta*. 2005;26:402-9.
21. Sellers MM, Stallone JN. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H1978-86.
22. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1319-32.
23. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60:407-14.
24. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-42.
25. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *Trends Biochem Sci*. 1992;17:399-402.
26. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:944-8.
27. Bilodeau JF, Hubel CA. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25:742-50.
28. Matsubara K, Matsubara Y, Hyodo S, Katayama T, Ito M. Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:239-47.
29. Mangoni AA. The emerging role of symmetric dimethylarginine in vascular disease. *Adv Clin Chem*. 2009;48:73-94.
30. Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lüneburg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69:1-13.
31. Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, Cavalli RC, Duarte G, Tanus-Santos JE. Interethnic differences in ADMA concen-

- trations and negative association with nitric oxide formation in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1457-60.
32. Cuzzocrea S, Salvemini D. Molecular mechanisms involved in the reciprocal regulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase enzymes. *Kidney Int*. 2007;71:290-7.
 33. Miyamoto A, Hashiguchi Y, Obi T, Ishiguro S, Nishio A. Ibuprofen or ozagrel increases NO release and l-nitro arginine induces TXA(2) release from cultured porcine basilar arterial endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2007;46:85-90.
 34. Prasad VS, Palaniswamy C, Frishman WH. Endothelin as a clinical target in the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev*. 2009;17:181-91.
 35. Dechanet C, Fort A, Barbero-Camps E, Dechaud H, Richard S, Virsolvy A. Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: application to preeclampsia. *PLoS One*. 2011 6: e16540.
 36. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:33-52.
 37. Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflugers Arch*. 2010;459:915-22.
 38. Campese VM, Park J. The kidney and hypertension: over 70 years of research. *J Nephrol*. 2006;19:691-8.
 39. Irani RA, Zhang Y, Zhou CC, Blackwell SC, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Autoantibody-mediated angiotensin receptor activation contributes to preeclampsia through tumor necrosis factor- α signaling. *Hypertension*. 2010;55:1246-53.
 40. Henao DE, Saleem MA, Cadavid AP. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29:10-20.
 41. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359:800-9.
 42. Sabour S, Franx A, Rutten A, Grobbee DE, Prokop M, Bartelink ML, van der Schouw YT, Bots ML. High blood pressure in pregnancy and coronary calcification. *Hypertension*. 2007;49:813-7.
 43. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, Hollenberg AN, Hellevik AI, Asvold BO, Karumanchi SA. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ*. 2009;339:b4336.
 44. D'Andrea LD, Del Gatto A, De Rosa L, Romanelli A, Pedone C. Peptides targeting angiogenesis related growth factor receptors. *Curr Pharm Des*. 2009;15:2414-29.
 45. Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis. *J Wound Care*. 2009;18:516-9.
 46. Saharinen P, Bry M, Alitalo K. How do angiopoietins Tie in with vascular endothelial growth factors? *Curr Opin Hematol*. 2010;17:198-205.
 47. Duff SE, Li C, Garland JM, Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J*. 2003;17:984-92.
 48. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature*. 1995;376:62-6.
 49. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science*. 1999;(284)284: 1534-7.
 50. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, Lammoglia R, Charnock-Jones DS. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod*. 1998;59:1540-8.
 51. Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest*. 2003; 111:600-2.
 52. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12:642-9.
 53. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract*. 2007;106:c72-81.
 54. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82:106-11.
 55. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003;278:12605-8.
 56. Zhou CC, Irani RA, Zhang Y, Blackwell SC, Mi T, Wen J, Shelat H, Geng YJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody-mediated tumor necrosis factor- α induction contributes to increased soluble endoglin production in preeclampsia. *Circulation*. 2010;121:436-44.
 57. Chu QS. Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9:263-71.
 58. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MM, Alsemary A, Elwakil S, Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:143-6.
 59. Maynard SE, Moore Simas TA, Bur L, Crawford SL, Solito MJ, Meyer BA. Soluble endoglin for the prediction of preeclampsia in a high risk cohort. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29: 330-41.