

EL ORIGEN DE LA PREECLAMPSIA Y LA ECLAMPSIA: LA PLACENTACIÓN

RESUMEN

La entidad constituida por preeclampsia y eclampsia es la principal causa de morbilidad y mortalidad de la madre y el niño en el Perú. La preeclampsia y eclampsia consiste en un síndrome materno y fetal, secundario a la placentación defectuosa y exceso en la producción placentaria de sFlt-1, una molécula antiangiogénica denominada forma soluble de la tirosinaquinasa-1 similar al fms (sFlt-1, también llamado sVEGFR-1). La sFlt-1 actúa antagonizando dos moléculas angiogénicas –factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PlGF). El desbalance angiogénico es importante para la diferenciación e invasión de los citotrofoblastos. La placentación anormal y la hipoxia subsiguiente pueden, a su vez, ocasionar mayor producción de sFlt-1, conduciendo a un círculo vicioso de mayor producción de sFlt-1, eventualmente causando la preeclampsia. La preeclampsia y la eclampsia son manifestación de la enfermedad vascular del embarazo y ocurre por la participación de factores genéticos y ambientales: anatómico, hereditario, nutricional, inflamatorio (infeccioso), contaminación fisicoquímica, metabólico, emocional y social. Las manifestaciones clínicas del síndrome son manifestaciones del daño endotelial en el compartimento materno y/o fetal. Las convulsiones eclámpicas pueden ocurrir en ausencia de hipertensión arterial y proteinuria. El estudio de la placenta es obligatorio, para establecer el diagnóstico de enfermedad vascular del embarazo. Y es necesario conocer el estado de salud de la madre y el niño luego del nacimiento, para establecer la gravedad del síndrome clínico.

Palabras clave: Preeclampsia, eclampsia, placentación, enfermedad vascular, embarazo.

ABSTRACT

Preeclampsia and eclampsia cause significant morbidity and mortality for mothers and neonates in Peru. Recent studies have suggested that secretion excess of a naturally occurring anti-angiogenic molecule of placental origin (soluble fms-like tyrosine kinase-1 - sFlt-1, or sVEGFR-1) may contribute to the pathogenesis of preeclampsia. sFlt-1 acts by antagonizing two pro-angiogenic molecules –vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF). Abnormalities in the angiogenic balance have been proposed as having a major role in the molecular cascade leading to proteinuria, hypertension, and endothelial dysfunction. Further evidence supports the hypothesis that angiogenic balance is crucial for differentiation and invasion of cytotrophoblasts. The abnormal placentation and the accompanying hypoxia may, in turn, result in

more sFlt-1 production, thus leading to a vicious cycle of sFlt-1 production, eventually causing preeclampsia. Preeclampsia and eclampsia are clinical manifestations of vascular disease of pregnancy and this disease occurs because of the involvement of genetic and environmental factors: anatomic, hereditary, nutritional, inflammatory, physical and chemical contamination, metabolic, emotional and social. The clinical picture of the syndrome reflects the endothelial damage at the maternal/fetal compartment. Arterial hypertension and proteinuria may be absent before the eclamptic convulsion. Placenta study is mandatory to establish the diagnosis of vascular damage in pregnancy. The severity of the vascular lesion in preeclampsia is assessed according to maternal and perinatal birth outcomes.

Keywords: Preeclampsia, eclampsia, placentation, vascular disease, pregnancy

Percy Pacora-Portella

Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):202-212

Instituto de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia UNMSM, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia complica hasta 15,8% de los embarazos en el Perú⁽¹⁾ y es la principal causa de morbilidad y mortalidad de la mujer y el niño en los hospitales de Lima⁽²⁾.

Aunque los factores etiológicos no están completamente aclarados, la evidencia clínica apoya la participación de factores hereditarios y ambientales, de naturaleza anatómica, genética, nutricional, vascular, inflamatoria (infecciosa/contaminantes fisicoquímicos), metabólica, social y emocional⁽³⁻⁷⁾.

Debido a la constatación de que la preeclampsia es hereditaria⁽⁸⁾, se ha considerado 'genes de la preeclampsia' a los genes que participan en los cambios hemodinámicos del embarazo, como en la trombofilia^(9,10) y el estrés oxidativo, y a los que participan en la inmunogenética⁽¹¹⁾.

Debido a que la preeclampsia es más frecuente en determinadas familias, algunos *loci* de cromosomas han sido implicados en la génesis de la preeclampsia⁽¹²⁻¹⁴⁾. Dos estudios daneses han identificado otro locus genético en el cromosoma 10p22 que está significativamente relacionado con la preeclampsia^(15,16). Ningún gen o locus cromosómico actualmente conocido puede explicar la patogénesis compleja de la preeclampsia. Una proteína que ha sido recientemente implicada en la génesis de la preeclampsia en roedores es la forma soluble de la tirosina quinasa-1 similar al fms (sFlt-1)⁽¹⁷⁾. La sFlt-1 es una variante del receptor 1 de unión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es producido en cantidades excesivas por la placenta preecláptica. Cuando se inyecta a ratas embarazadas, la sFlt-1 exógena causa hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, las características clínicas de la preeclampsia. Estos hallazgos han centrado la atención en el perfil de angiogénesis en la placenta preecláptica y en el suero y la orina de pacientes preeclápticas⁽¹⁸⁻²⁵⁾. Asimismo, han renovado el interés en el rol de la hipoxia en la preeclampsia y han estimulado estudios que revelan la unión entre la angiogénesis y la hipoxia en el tejido trofoblástico⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Este artículo revisa el origen de la enfermedad vascular del embarazo, particularmente la preeclampsia y eclampsia.

LA ANGIOGÉNESIS PLACENTARIA EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

El embarazo constituye la continuación de la vida y la perpetuación de la especie; por lo tanto, se constituye en el evento más importante de toda la humanidad⁽²⁹⁾. Para que el concebido (embrión-feto) sobreviva, es necesario que se forme 'la línea de la vida', constituida por la placenta y los anexos fetales. De allí que, el normal desarrollo y crecimiento de la placenta (placentación) aseguran la salud del concebido. La placentación normal comprende dos etapas⁽³⁰⁾. La invasión trofoblástica requiere un proceso de vascularización para establecer la red vascular fetomaternal (Figura 1) y, finalmente, completar la remodelación de las arterias espirales, a fin de formar la circulación uteroplacentaria. Los primeros vasos de las vellosidades coriónicas constitu-

yen una red vascular primitiva que surge a través de procesos primarios denominados vasculogénesis^(31,32). Posteriormente, tiene lugar el segundo estadio de la angiogénesis, formando nuevos vasos en una forma no ramificada. El proceso de invasión trofoblástica y remodelación de las arterias espirales constituye el principal fenómeno para la continuación de la vida⁽³³⁻³⁷⁾. Durante este proceso, un subgrupo de células trofoblásticas, el trofoblasto extraveloso, se transforma en células fenotípicamente endoteliales, expresando marcadores endoteliales típicos, tales como la cadherina endotelial vascular (VE-cadherina) y la integrina $\alpha_v\beta_3$ ⁽³⁵⁾. La falla en esta transformación ocasionaría con mucha probabilidad un abastecimiento sanguíneo insuficiente para la placenta en crecimiento, hipoxia y un cambio en la secreción de factores angiogénicos (Fi-

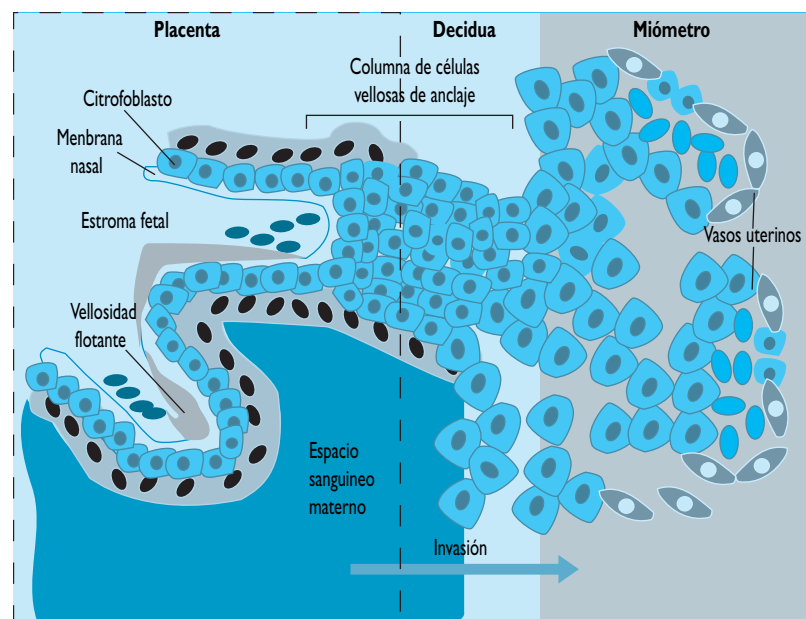


Figura 1. Transformación fisiológica de los vasos espirales maternos en el embarazo. Normalmente, durante la formación de la placenta las células del citotrofoblasto invaden la pared de los vasos uterinos en el miometrio y reemplazan las células endoteliales de las arterias espirales.

gura 2). La preeclampsia ha sido descrita recientemente como un estado de desbalance entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos⁽¹⁹⁾. Los principales factores que promueven la angiogénesis en la placenta pertenecen a la familia VEGF.

Además de los miembros de la familia VEGF, en la placenta normal son expresadas abundantemente las angiopoyetinas (Ang-1 y Ang-2) y sus receptores Tie-2⁽³⁸⁻⁴¹⁾, que actúan en las etapas finales de la angiogénesis.

VEGF-A, el principal miembro de la familia VEGF en la placenta, se une a dos receptores tirosina-quinasa: Flt-1 (también conocido como VEGFR-1) y receptor del dominio de la quinasa (KDR) (humano)/Flk-1 (roedor), también conocido como VEGF-2⁽⁴²⁾. Otra proteína importante proangiogénica es el factor de crecimiento placentario (PLGF). VEGF-A y PLGF son producidos por todos los tipos de trofoblasto⁽²³⁾. Ambos receptores, VEGF, Flt-1 y KDR, se expresan en las células trofo-

blásticas, además de expresarse en las células endoteliales.

sFlt-1 es el principal inhibidor endógeno de la angiogénesis, encontrado en la placenta. Esta potente proteína antiangiogénica es codificada por la unión alternativa del gen Flt-1, llevando a un dominio extracelular más corto que todavía retiene la habilidad para unirse al VEGF y PLGF. Así, cuando circula en el suero, sFlt-1 se puede unir a VEGF y PLGF y evita que ellos se unan a los receptores de superficie de las células. Clark y col⁽⁴³⁾ han demostrado, por hibridización *in situ*, que las células trofoblásticas expresan ARN mensajero de sFlt-1. En el suero de mujeres embarazadas, se ha encontrado proteínas de unión al VEGF, que posteriormente se ha confirmado que fueron sFlt-1^(44,45).

La placenta preecláptica elabora factores solubles que inducen a la disfunción de la célula endotelial⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Luego que sFlt-1 fue sugerida como la proteína candidata de inducir el síndrome materno de

la preeclampsia⁽¹⁷⁾, varios estudios han confirmado la presencia de concentraciones altas de sFlt-1 en el suero materno de las mujeres con preeclampsia^(17,18,21-25).

sFlt-1 fue identificada inicialmente como un factor soluble que potencialmente media la disfunción endotelial materna, mediante la expresión del gen del tejido placentario de una mujer con y sin preeclampsia. Empleando chips de microordenación, se encontró ARN mensajero de sFlt-1 que dramáticamente aumentaba en las placentas de preeclápticas⁽¹⁷⁾. Además, las concentraciones de sFlt-1 en mujeres con preeclampsia cayeron a la línea basal 48 horas después del nacimiento. Las concentraciones elevadas circulante de sFlt-1 en mujeres con preeclampsia se asocian con disminución de las concentraciones libres de VEGF y PLGF. Por tanto, una presunción lógica es que el exceso de sFlt-1 circulante puede conducir a un estado de antiangiogénesis y causar disfunción endotelial y el síndrome clínico de la preeclampsia.

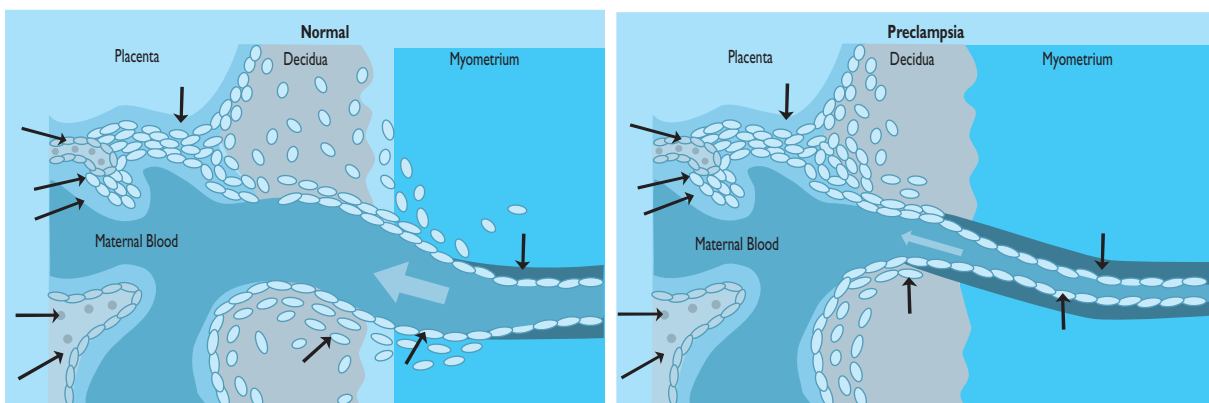


Figura 2. Placentación normal y anormal. Durante la placentación normal (panel superior), las arterias espirales maternas en el miometrio cambian de vasos de pequeño calibre a vasos de mayor calibre y mayor capacidad, favoreciendo el mayor suministro de sangre materna y nutrientes al feto. Durante el proceso de invasión vascular, el citotrofoblasto se transforma de un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial (seudovasculogénesis). En la preeclampsia (panel inferior), las arterias espirales conservan un calibre disminuido y mayor resistencia al flujo sanguíneo, con sus paredes musculares bajo control del sistema nervioso autónomo. Esto favorece la isquemia placentaria y la enfermedad vascular del embarazo.

Experimentos adicionales establecieron posteriormente el rol de la sFlt-1 como una molécula antiangiogénica clave, predominante, comprometida en la fisiopatología de la preeclampsia. Primero, se ha encontrado que el suero de la mujer preecláptica inhibe la formación del tubo endotelial, efecto que desaparece una vez que se repite el experimento con el suero de 48 horas posparto. Estos resultados pueden ser reproducidos cuando sFlt-1 es añadida al suero de mujeres normotensas, en concentraciones observadas en mujeres con preeclampsia, y pueden ser restaurados agregando VEGF y PLGF exógenos⁽¹⁷⁾. Este estudio sugiere que, las propiedades antiangiogénicas del suero de mujeres preeclápticas obedece al bloqueo de VEGF y PLGF por exceso de sFlt-1 circulante. Finalmente, la transferencia del gen de sFlt-1 a las ratas embarazadas, por un adenovirus vector, produce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, la lesión renal morfológica clásica de la preeclampsia⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, se concluye que el exceso de sFlt-1 producido por las placentas preeclápticas puede ser responsable de la hipertensión y proteinuria de la preeclampsia, al inducir una deficiencia de VEGF y PLGF.

Un estudio caso-control, que empleó muestras sanguíneas del ensayo de prevención de la preeclampsia con calcio (CPEP), midió los marcadores angiogénicos en pacientes con preeclampsia y los comparó con controles, a fin de determinar si los cambios en las concentraciones sanguíneas antecedían la clínica de la preeclampsia⁽¹⁸⁾.

Durante el tercer trimestre del embarazo, la concentración de sFlt-1 aumentaron y el nivel de PLGF disminuyó en controles sanos, un efecto que fue muy pronunciado en mujeres preeclápticas⁽¹⁸⁾. La sFlt-1 empezó a aumentar cinco semanas antes del inicio de la preeclampsia y se acompañaba de disminución de PLGF y VEGF libre. Otros investigadores han comunicado similares hallazgos en PIGF durante el segundo trimestre, en mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia^(24,47). La disminución de PLGF ocurre tan temprano como en el primer trimestre (aunque no tan dramático como en el segundo trimestre), lo cual ha sido empleado en otros estudios como una herramienta de predicción

posible para el diagnóstico temprano de la preeclampsia⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

El estudio más reciente⁽²⁰⁾ midió la concentración urinaria de PLGF en la orina guardada del estudio CPEP. En este estudio, se empleó las mismas cohortes de mujeres empleadas en un ensayo anterior⁽¹⁸⁾. Los resultados sugieren que las concentraciones urinarias de PLGF en el segundo trimestre del embarazo fue significativamente menor en mujeres que desarrollarían preeclampsia. Estos resultados fueron replicados en un estudio posterior⁽⁵²⁾. Toda esta información sugiere que sFlt-1 se une a PLGF y VEGF; por lo tanto, causa un cambio hacia un estado antiangiogénico, el cual en cambio causa daño endotelial materno y el cuadro clínico de la preeclampsia (Figura 3).

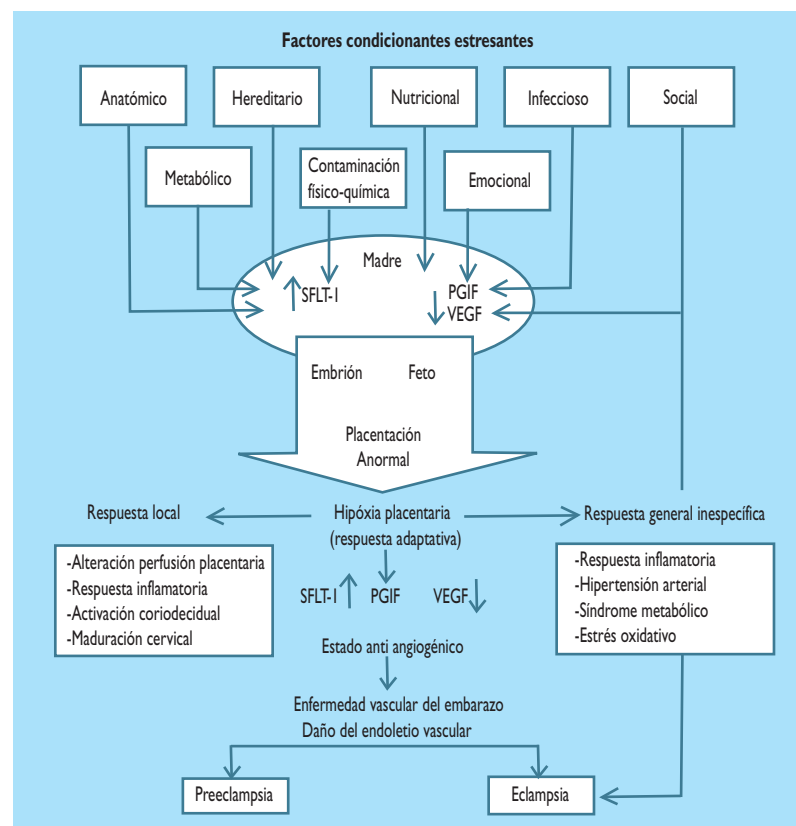


Figura 3. Patogénesis de la preeclampsia y eclampsia.

HIPOXIA PLACENTARIA

Se sabe desde hace mucho tiempo que, en la preeclampsia, la invasión endovascular del citotrofoblasto permanece superficial y que los vasos sanguíneos uterinos no sufren la transformación vascular adecuada⁽⁴⁸⁾. Las arterias espirales fallan en convertirse de vasos de pequeño calibre a arterias uteroplacentarias de gran capacitancia⁽⁵³⁾. Zhou y col⁽³⁴⁾ han demostrado que el trofoblasto invasor no realiza la transformación fisiológica de las arterias espirales (pseudovasculogénesis). Las consecuencias funcionales de estas anomalías se desconoce, pero es probable que haya disminución de la perfusión sanguínea hacia el espacio intervilloso, ocasionando isquemia placentaria. Se ha propuesto que, en la preeclampsia, la isquemia placentaria es un evento temprano⁽⁵⁴⁾, ocasionando la producción placentaria de factores solubles que causan la disfunción endotelial materna, produciendo el cuadro clínico de la enfermedad. Figura 3.

¿La hipoxia placentaria es causa o efecto de los factores solubles placentarios?

Se piensa que la reducción en la perfusión placentaria precede a la preeclampsia. Se ha empleado modelos animales con isquemia uteroplacentaria, para estudiar la preeclampsia, debido a que en las mujeres que desarrollan preeclampsia el flujo sanguíneo uteroplacentario disminuye en 50 a 70%⁽⁵⁵⁾. En 1939, Ogden y col⁽⁵⁶⁾ clamparon la aorta descendente de perras anestesiadas y produjeron cerca de 50% de reducción de la presión de perfusión placentaria. La presión

sanguínea de las perras embarazadas aumentó en alrededor de 25 mmHg, inmediatamente. Este efecto no pudo demostrarse en perras no embarazadas.

Se sabe que las células endoteliales y tumorales de los mamíferos expresan proteínas esenciales para la invasión en condiciones de hipoxia. La hipoxia estimula la expresión de proteínas de choque de calor (*heat shock proteins*) y proteínas reguladas por la glucosa. Estas proteínas son, por ejemplo, la endotelina, factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) e IL-1 α ⁽⁵⁷⁾. Se ha demostrado que la hipoxia puede inducir la expresión de los ARN mensajeros del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)⁽⁵⁸⁾ y del VEGF⁽⁵⁹⁾, en cultivo de tejidos, indicando que el oxígeno era un potente regulador de diferentes pasos de la angiogénesis. Gran número de genes involucrados en diferentes pasos de la angiogénesis, tales como angiopoyetinas, factor de crecimiento de fibroblastos, varios de sus receptores y genes involucrados en el metabolismo de la matriz responden a la hipoxia en cultivo de tejidos en forma independiente⁽⁵⁷⁾.

Rajakumar y Conrad⁽⁶⁰⁾ investigaron la expresión del factor inducible por la hipoxia (HIF) en placentas humanas normales y encontraron que el ARN mensajero de HIF-1 α y 2 α se presenta en la placenta de todas las edades de gestación. Ambos se expresaban en el sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto de las vellosidades y la vasculatura fetoplacentaria. En dos estudios adicionales^(61,62), ellos demostraron que la proteína de expresión HIF-1 α o 1 β está selectivamente aumentada en la placenta preecláptica y no disminuye con

la oxigenación. A medida que Flt-1 y VEGF son genes inducidos por la hipoxia, que responden a HIF y son inducidos en la placenta con preeclampsia, esta información puede apoyar un mecanismo de inducción diferente, en vista de que no cambiaba HIF-1 α en la preeclampsia. Hasta hace poco, no estaba claro el papel de la hipoxia placentaria sobre el balance de la expresión de Flt-1 y VEGF (en la medida que ambos son inducibles por la hipoxia). Naganatsu y col⁽⁶¹⁾ han demostrado que, disminuyendo el porcentaje de oxígeno de 20% a 8% y 2% en un cultivo primario de citotrofoblasto causó un aumento en la concentración de Flt-1 y el sFlt-1 ARNm estaba marcadamente aumentado. Aunque los niveles de VEGF en estas células aumentaba modestamente con la hipoxia, las concentraciones de VEGF libres no eran detectables junto con las concentraciones bajas libres de PlGF en el medio, en presencia de concentraciones estables de ARNm de PlGF. Este estudio brinda alguna evidencia que el exceso de producción de sFlt-1 en la preeclampsia puede ser consecuencia de la hipoxia placentaria. Sin embargo, no se descarta la posibilidad que alteraciones en la sFlt-1 en la preeclampsia puedan ser primarias y directamente conducir a la placentación anormal y/o hipoxia placentaria. Ahmad y Ahmed⁽²⁸⁾ han demostrado también que los explantes vellosos normales expuestos a la hipoxia (1% de O₂) causó 2 veces la elevación en los niveles en la concentración de la secreción de sFlt-1, comparado con la exposición de oxígeno al 5%. Sin embargo, cuando ellos preincubaron las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) en un medio condi-

cionado a partir de explantes de placenta preecláptica o sFlt-1 exógena, la migración celular estaba significativamente reducida. Este experimento sugiere que la sFlt-1 puede también comprometer la migración y la invasión del trofoblasto endovascular, el cual se convierte en un fenotipo de célula endotelial, causando de esta forma el defecto de la transformación de la arteria espiral y, a su vez, hipoxia.

Se ha sugerido que la tensión de oxígeno puede también regular la habilidad del citotrofoblasto para diferenciarse y, como consecuencia, expresar proteínas que son importantes para la invasión placentaria⁽⁵⁴⁾. La preeclampsia, por otro lado, se asocia con falla del citotrofoblasto para invadir las arterias espirales. Por eso, se cree que en esta enfermedad los eventos que normalmente ocurren durante el primer trimestre del embarazo, que convierte la interfase materno-fetal de un ambiente relativamente hipóxico a uno en la que está relativamente bien oxigenado, fallan en ocurrir. En dos diferentes ensayos de invasión, 2% de citotrofoblasto expuesto al 2% de oxigenación mostró marcada reducción de la invasión, similar al comportamiento citotrofoblástico *in vivo*, como se ve en las secciones de la placenta con preeclampsia. Se ha demostrado que la hipoxia también puede alterar el patrón normal del cambio de integrinas citotrofoblásticas. Los citotrofoblastos mantenidos en 20% de oxígeno rápidamente estimulan su expresión de integrinas $\alpha 5$, un marcador expresado al principio justo después que estas células dejan la membrana basal, y $\alpha 1$, el cual es expresado después, a medida que las células invaden el

útero^(62,63). Las células expuestas a 2% de oxígeno completan la etapa inicial de este proceso expresando $\alpha 5$, pero fallan en la expresión de $\alpha 1$, sugiriendo que ellas pueden iniciar, pero no pueden completar, el programa normal de cambio de integrinas.

Fisher sugiere que los efectos del ambiente relativamente hipóxico en la capacidad proliferativa de citotrofoblastos antes de la semana 10 de gestación puede dar cuenta de la discrepancia entre el rápido aumento de la masa placentaria y el lento crecimiento del propio embrión. Altas tensiones relativas de oxígeno promueven la diferenciación citotrofoblástica y explican la invasividad extensa de las arterias en lugar del lado venoso de la circulación uterina. A la inversa, la falla del citotrofoblasto para ganar acceso a un abastecimiento adecuado de sangre arterial materna puede dificultar su habilidad para diferenciarse en células invasoras completas. Este último escenario puede ser un factor contributorio a la preeclampsia (Figuras 1 y 2).

Los efectos de la hipoxia en los receptores de VEGF fueron inicialmente estudiados en células endoteliales. Gerber y col⁽⁶⁴⁾ han demostrado que la hipoxia estimula la expresión del receptor en HUVEC, mientras que los niveles de ARN mensajero de Flk-1/KDR no variaron o se expresaban ligeramente. Ellos encontraron una región promotora de Flt-1 que incluía una secuencia, que se aparejaba con el sitio de unión de consenso del factor 1 inducido por la hipoxia (HIF), anteriormente encontrado en otros genes inducidos por la hipoxia, tales como los genes VEGF y eritropoyetina.

¿Que información adicional apoya a la hipoxia, como lesión placentaria primaria, causante de la preeclampsia?

El grupo de Fisher estudió un cultivo primario de citotrofoblastos aislados de placentas del tercer trimestre en pacientes con el síndrome de Hellp⁽⁶⁵⁾. Comparado con los controles, las concentraciones de sFlt-1 en el medio condicionado por citotrofoblastos liberó aproximadamente el doble de la cantidad de receptor soluble. Basado en estudios *in vitro*, que ligan a la hipoxia con los cambios característicos de las placentas preeclápticas, es probable que las placentas de preeclápticas severas sean hipóxicas y, por lo tanto, la secreción aumentada de sFlt-1 es secundaria a la hipoxia. El estudio de Nagamatsu y col⁽²⁶⁾ apoya tal conclusión. Ellos observaron una correlación negativa entre la tensión de oxígeno y la concentración de sFlt-1 en los medios de cultivos de células citotrofoblásticas. Estos resultados han sido obtenidos de experimentos *in vitro* y, por lo tanto, no pueden ser interpretados como un mecanismo responsable *in vivo* del inicio de la preeclampsia.

Otra evidencia que refuerza la noción que concentraciones elevadas de sFlt-1 secretado por la placenta es la causa primaria en la preeclampsia, precediendo a la hipoxia, es el haber encontrado concentraciones de suero disminuido de PIGF, que precede a la aparición de los signos clínicos de la preeclampsia⁽¹⁸⁾. La reducción en el primer trimestre de la concentración de PIGF en pacientes que desarrollaron la preeclampsia⁽⁴⁹⁾ puede sugerir que el desbalance en la angiogénesis placentaria es la principal causa de la placentación

anormal, el cual eventualmente conduce a la preeclampsia en el segundo y tercer trimestres del embarazo. Aún más, sFlt-1 ha mostrado *in vitro* que interfiere con la invasión citotrofoblástica y la diferenciación⁽⁶⁵⁾. Experimentos con línea celular de coriocarcinoma de ratas (Rcho-1) han demostrado que sFlt-1 puede suprimir el proceso de diferenciación de células de citotrofoblasto de ratas hacia células de trofoblastos gigantes, el equivalente en los roedores del trofoblasto humano invasivo endovascular⁽⁶⁶⁾. Si estos efectos prueban ser iguales en otros ensayos de trofoblastos, también, se podría especular que el balance de la angiogénesis es crucial en las primeras etapas de diferenciación e invasión del citotrofoblasto y remodelación de vasos maternos. La hipoxia puede, en cambio, resultar en una mayor producción de sFlt-1, ocasionando un ciclo vicioso de producción de sFlt-1, y produciendo posteriormente el cuadro clínico de preeclampsia (Figura 3).

LA PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA ES UNA MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD VASCULAR DEL EMBARAZO

La patogénesis de la preeclampsia y eclampsia señalan que este síndrome clínico maternofetal es una enfermedad vascular⁽⁴⁸⁾. Los genes y el medio ambiental interactúan recíprocamente, determinando los factores estresantes condicionantes de la enfermedad vascular del embarazo. Estos factores condicionantes por su naturaleza pueden

ser de ocho tipos: 1) anatómico, 2) hereditario, 3) inflamatorio/infeccioso, 4) nutricional, 5) metabólico, 6) contaminación fisicoquímica, 7) emocional y 8) social.

Los factores estresantes interactúan sobre el organismo vivo materno/placenta-embrión-feto y este, debido a la predisposición genética y medio ambiental, produce mayor concentración de sFlt-1, menor concentración de PGIF y VEGF. La alteración en la producción de estas sustancias favorece la placentación anormal y ocasiona la hipoxia placentaria. Ante esta situación, la unidad maternofetal responde: 1) en forma local, con alteración de la perfusión placentaria/respuesta inflamatoria intrauterina, activación corion-decidual y maduración cervical; y, 2) en forma ge-

neralizada, con el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, fiebre, síndrome metabólico, hipertensión arterial y el estrés oxidativo. La mayor concentración de sFlt-1, menor concentración de PGIF y VEGF, establecen un estado antiangiogénico, lo cual produce la enfermedad vascular del embarazo, caracterizado por el daño endotelial. Si hay adecuado cuidado prenatal, puede establecerse el cuadro de preeclampsia (hipertensión y proteinuria) y si el cuidado prenatal es deficiente, debido a privación social, ocurre el cuadro de eclampsia (Figura 3).

El estado antiangiogénico de la enfermedad vascular ocurre debido a la participación de genes y el medio ambiente. Clínicamente, el síndrome de preeclampsia y eclampsia (Figura 4)

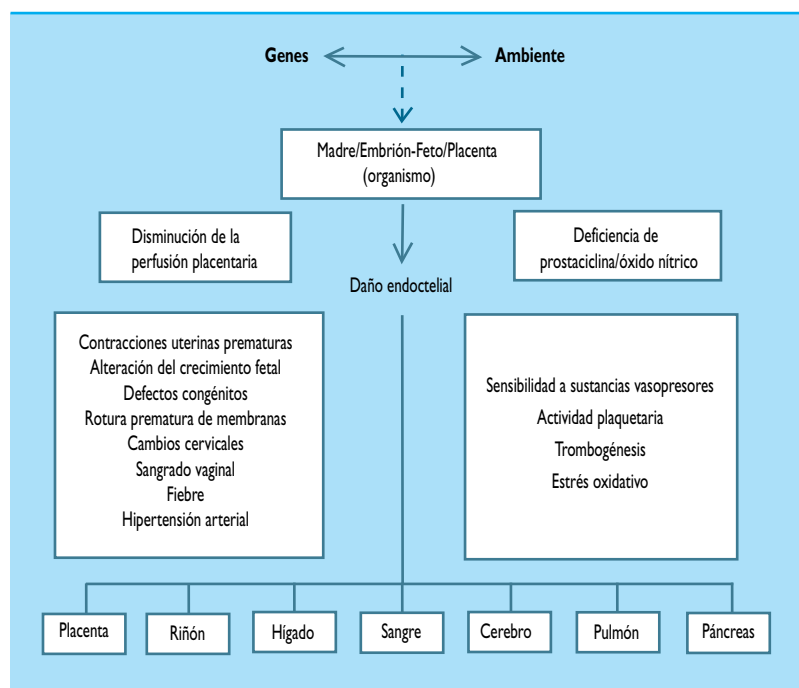


Figura 4. Cuadro clínico de la preeclampsia y eclampsia.

se le reconoce por un síndrome materno donde hay compromiso endotelial de todos los sistemas maternos: cerebro (convulsiones, coma, ceguera, parálisis facial), hígado (hematoma hepático, hígado graso), renal (glomeruloendoteliosis, proteinuria, falla renal), pulmón (dificultad respiratoria, alteración ventilación/perfusión), sangre (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia) y páncreas (pancreatitis). El síndrome fetal se manifiesta por alteraciones vasculares en placenta, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, muerte fetal, anomalías anatómicas congénitas, parto prematuro e hipoxia fetal. Clínicamente, estas alteraciones vasculares en la madre y el feto se expresan como contracciones uterinas prematuras, restricción del crecimiento fetal, defectos congénitos, rotura prematura de membranas, sangrado vía vaginal, fiebre e hipertensión arterial. La gestante, antes de convulsionar, presenta síntomas premonitorios de eclampsia (preeclampsia). Si el profesional de la salud no identifica estos síntomas, por falta de experiencia o por subestimación de los síntomas, la paciente presenta eclampsia.

La preeclampsia puede ocurrir sin hipertensión arterial y sin proteinuria. Así, en Lima, 87% (115/132) de las pacientes eclámpicas ocurridas en un periodo de 30 años en el Hospital Rebagliati no presentaron hipertensión arterial antes del periodo convulsivo⁽⁶⁷⁾ y hasta 30% de las mujeres eclámpicas no presenta proteinuria⁽⁶⁸⁾. Es más, solo la vigilancia de la presión arterial no evita la aparición de la eclampsia, ya que 93% (123/132) de las mujeres eclámpicas en Lima tuvo control prenatal y 40% de las eclamp-

sias ocurren durante el parto y en el puerperio⁽⁶⁷⁾. Por tanto, la privación social, manifestada por la falta de ayuda social y la solidaridad de parte de la familia, de la comunidad y del profesional de la salud, no logran identificar los síntomas premonitorios de la eclampsia en la gestante oportunamente.

El estudio patológico de la placenta y tejidos fetales demuestran que la enfermedad vascular ocurre por la participación no solo de factores vasculares, sino también por la ocurrencia de factores inflamatorios y hemodinámicos (disminución de la perfusión uteroplacentaria). La Tabla 1 muestra el consenso de la Sección Perinatal de la Sociedad de Patología en Pediatría, a fin de comprender los factores que se asocian a la enfermedad vascular del embarazo, causante de cuadros clínicos en apariencia diferentes, tales como la preeclampsia y eclampsia, la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro, el desprendimiento prematuro de placenta y las muertes fatales⁽⁶⁹⁾.

Es necesario realizar el estudio de la placenta para establecer el diagnóstico de daño vascular, siguiendo la clasificación de lesiones placentarias que aparece en la tabla.

La severidad del síndrome clínico se establece con certeza luego del nacimiento, cuando se conoce el estado de salud de la madre y el recién nacido. En la preeclampsia severa, la madre y el niño están enfermos luego del parto. En la preeclampsia leve, ambos están sanos.

En resumen, actualmente se considera que la preeclampsia y eclampsia corresponden a un síndrome materno-fetal, secundario a la placentación anormal (Figura 1) y a exceso en la producción placentaria

Tabla 1. Clasificación de las lesiones patológicas de la placenta. Sección Perinatal, Sociedad de Patología en Pediatría, 2005.

- I. Hallazgos consistentes con infección del líquido amniótico
 1. Corioamnionitis, respuesta materna
 - Estadio 1 temprano: Subcorionitis/corionitis aguda
 - Estadio 2 intermedio: Corioamnionitis aguda
 - Estadio 3, tardío
 - a. Corioamnionitis necrotizante
 - b. Corioamnionitis subaguda
 - Severa: Microabscesos subcoriónicos
 2. Corioamnionitis, respuesta fetal
 - Estadio 1 temprano: Flebitis umbilical/vasculitis coriónica
 - Estadio 2 intermedia: Arteritis umbilical
 - Estadio 3 tardío: Perivasculitis umbilical concéntrica ('funisitis necrotizante')
 - Severa: Intensa vasculitis coriónica con trombos de vasos coriónicos recientes, no oclusivos.
- II. Hallazgos consistentes con perfusión uteroplacentaria pobre
 1. Cambios vellosos
 - Aparición abrupta:
 - Infartos vellosos antiguos (Figura 6)
 - Infartos vellosos recientes (Figura 7)
 - Aparición gradual:
 - Duración intermedia:
 - Nudos sinciales aumentados (Figura 8)
 - Aglutinación vellosa (Figura 9)
 - Fibrina intervellosa aumentada (Figura 10)
 - Duración prolongada:
 - Placenta pequeña/ Aumento del índice peso feto/peso placenta
 - Hipoplasia vellosa distal (Figura 11)
 - 2. Lesiones vasculares
 - Persistencia de la muscularización de la placa basal de las arterias (Figura 12)
 - Hipertrofia de la pared de las arterias deciduales (Figura 13)
 - Aterosis aguda de la placa basal de las arterias (Figura 14) y/o arteriolas deciduales (Figura 15)
- III. Hallazgos consistentes con enfermedad trombooclusiva vascular fetal
 1. Cambios vellosos
 - Tempranos: Cariorrexis vascular-estromal vellosa
 - Tardío: Focos de vellosidades avasculares hialinizadas de tamaño variable
 - Severo: Vasculopatía trombótica fetal (promedio > 15 vellosidades afectadas por lámina).
 2. Lesiones vasculares
 - Trombos de vasos grandes fetales
 - Vasos fetales grandes con placas de fibrina en la íntima
 - Vasos fetales de tamaño intermedio con esclerosis fibromuscular
 3. Inflamatorios: Villitis coriónica con vasculopatía fetal obliterativa

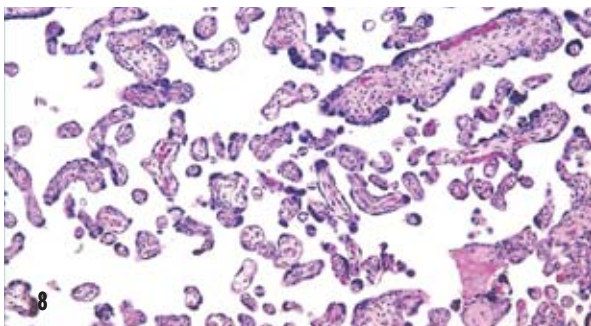
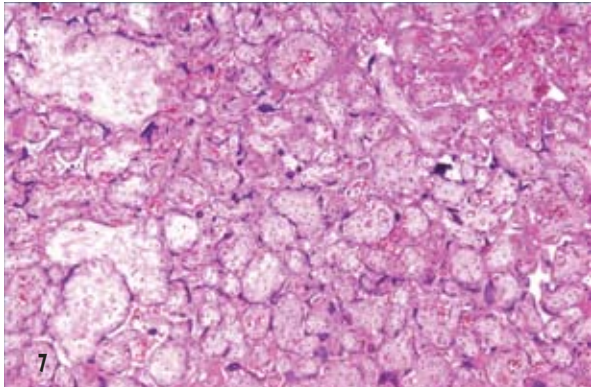
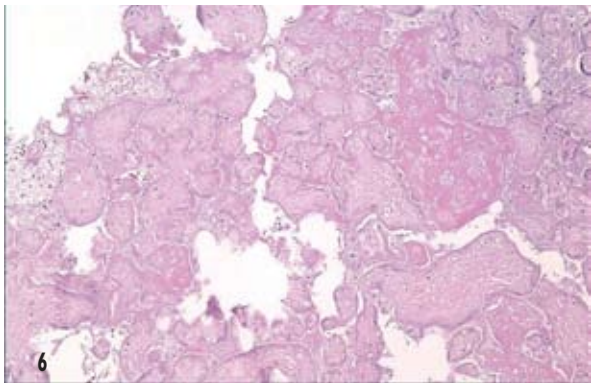
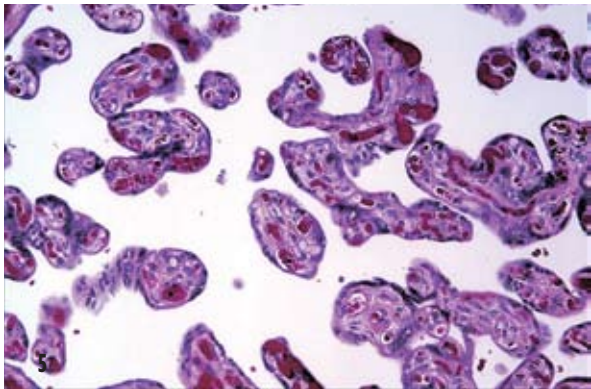


Figura 5. Vellosidades coriales de aspecto normal de gestación a término, sin morbilidad.

Figura 6. Infartos vellosos antiguos: desaparición de la arquitectura celular normal.

Figura 7. Infarto vellosos reciente, donde existen cambios vellosos de aparición brusca.

Figura 8. Nudos sincitiales aumentados. Existen cambios vellosos de aparición gradual y duración intermedia.

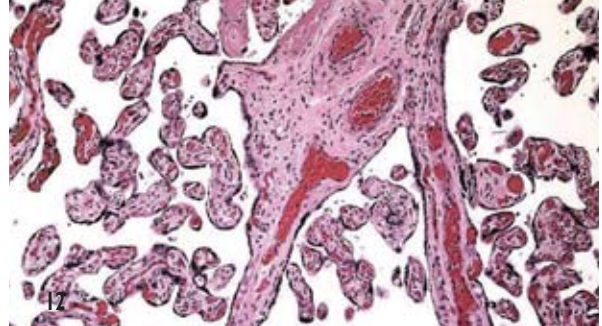
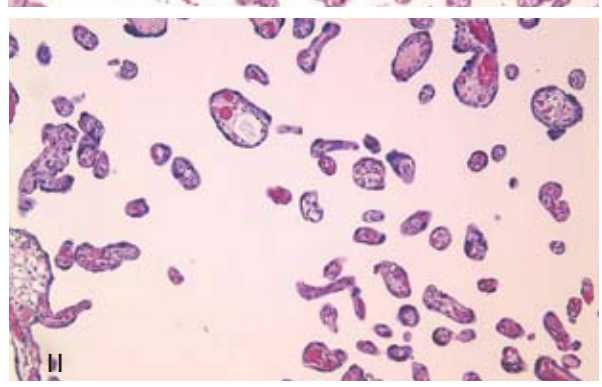
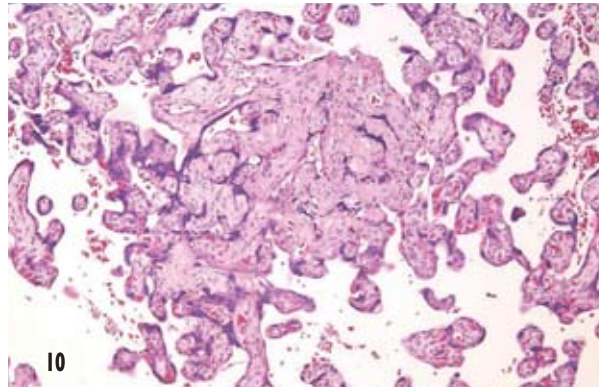
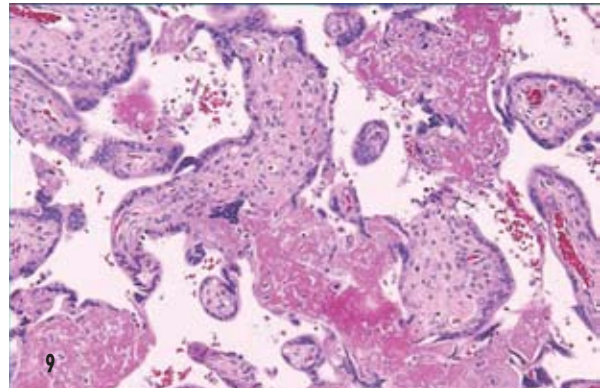
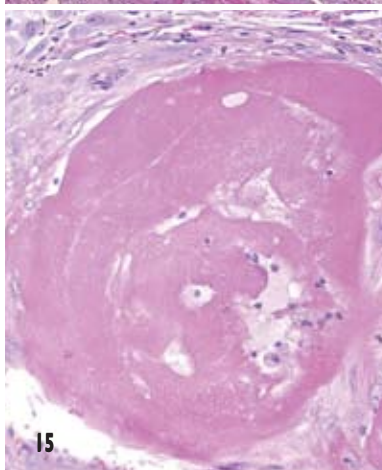
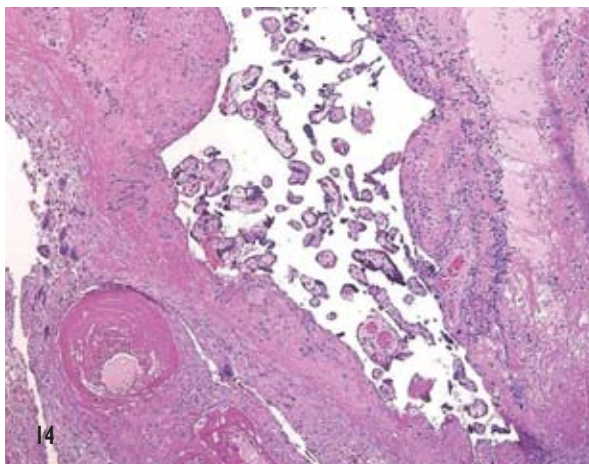
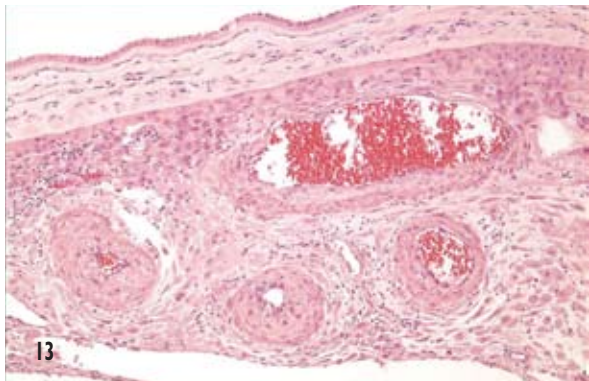
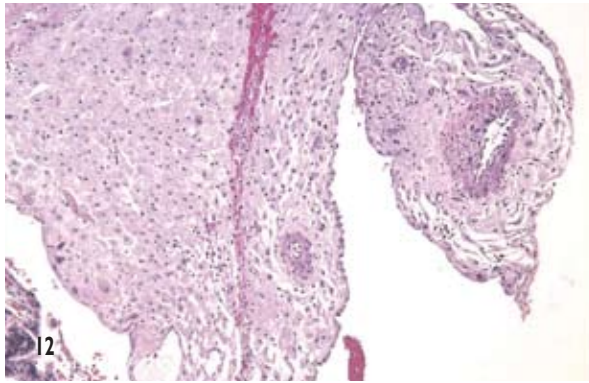


Figura 9. Aglutinaciones vellosas que aparecen por cambios vellosos graduales de duración intermedia.

Figura 10. Fibrina intervillosa aumentada, que aparece por cambios vellosos de aparición gradual y duración intermedia.

Figura 11. Hipoplasia vellosa distal, que aparece por cambios vellosos de aparición gradual y duración prolongada.



Lesiones vasculares

Figura 12. Muscularización persistente de las arterias espirales de la placa basal, debido a falla en la transformación de las arterias espirales.

Figura 13. Hipertrofia muscular de las arterias deciduales.

Figura 14. Aterosclerosis aguda de las arterias de la placa basal.

Figura 15. Por aterosclerosis aguda de las arteriolas deciduales.

ria de sFlt-1 (Figura 2). No está claro si la hipoxia placentaria o el exceso de sFlt-1 desencadena los eventos en la patogénesis, aunque la mayoría de estudios da evidencia que la producción masiva de sFlt-1 durante la preeclampsia clínica puede ser secundaria a la hipoxia placentaria. La preeclampsia y la eclampsia son manifestación de la enfermedad vascular del embarazo, por daño endotelial en el compartimiento materno y/o fetal. La preeclampsia y la eclampsia pueden ocurrir sin hipertensión arterial y sin proteinuria.

Agradecimiento

El Dr. Roberto Romero, Jefe del *Perinatal Research Branch*, NICHD, Detroit Michigan, brindó las facilidades al autor para la preparación de este artículo.

Los Drs. JC Kim, Yeon Mee Kim, médicos patólogos del *Perinatal Research Branch*, NICHD, Detroit Michigan, brindaron las imágenes patológicas de los tejidos placentarios que se muestra en este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pacheco J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *Anal Fac Med UNMSM*. 2003;64(1):43-54.
- Belmont TL, De los Rios F, La Hoz RM, Salviz M, Contreras H. Mortalidad materna en la División de Salud Lima Ciudad V. 2000-2004. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005;51:5:143-9.
- Huiza L, Pacora P, Ayala M, Buzzio Y. La muerte fetal y la muerte perinatal tienen origen multifactorial. *Anal Fac Med UNMSM*. 2003;64(1):13-20.
- Huiza L, Pacora P, Santibáñez A, Ayala M, Castro G, Ayala M. La enfermedad perinatal y la prematuridad pertenecen a un síndrome clínico multifactorial: Participación de la herencia de enfermedad vascular, la flora microbiana vaginal y el estado nutricional. *Anal Fac Med UNMSM*. 2003;64(3):167-79.
- Pacora P, Capcha E, Esquivel L, Ayala M, Ingar W, Huiza L. La privación social y afectiva de la madre se asocia a alteraciones anatómicas y funcionales en el feto y recién nacido. *An Fac Medicina UNMSM*. 2005;66(4):282-9.
- Pacora P. El desprendimiento prematuro de placenta (DPP) es una manifestación de enfermedad vascular severa en el embarazo. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005;51:39-48.
- Pacora P, Huiza L, Buzzio Y, Ingar W. La enfermedad vascular de embarazadas en Lima: consecuencias en la salud de la madre, el feto y el recién nacido. *An Fac Med UNMSM*. 2005;66 Suppl1,S35.
- Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1968;32: 303-11.
- Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet*. 1993;4:59-61.
- Arngrimsson R, Purandare S, Connor M, Walker JJ, et al. Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? *Nat Genet*. 1993;4:114-5.
- 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.
- Arngrimsson R, Sigurdardottir S, Frigge ML, Bjarnadottir RI, Jonsson T, Stefansson H, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for preeclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet*. 1999;8:1799-805.
- Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:758-64.
- Moses EK, Lade JA, Guo G, et al. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for preeclampsia, on chromosome. *Am J Hum Genet*. 2000;67:1581-5.
- Oudejans CB, Mulders J, Lachmeijer AM, van Dijk M, Konst AA, Westerman BA, et al. The parent-of-origin effect of 10q22 in pre-eclamptic females coincides with two regions clustered for genes with down-regulated expression in androgenetic placentas. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:589-98.
- van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet*. 2005;37:514-9.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dys-

- function, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-58.
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
 19. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. *Semin Nephrol.* 2004;24:548-56.
 20. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA.* 2005;293:77-85.
 21. Sugimoto H, Hamano Y, Charylan D, et al. 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.
 22. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, 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.
 23. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5555-63.
 24. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, 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.
 25. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Young Investigator Award.* *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1541-7.
 26. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology.* 2004;145:4838-45.
 27. Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology.* 2004;145:4835-7.
 28. Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95:884-91.
 29. Pacora P, Kendall R. Violencia contra la mujer en el Perú. *Diagnóstico.* 2006 (En prensa).
 30. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science.* 1994;266:1508-18.
 31. Leiser R, Luckhardt M, Kaufmann P, Winterhager E, Bruns U. The fetal vascularisation of term human placental villi. I. Peripheral stem villi. *Anat Embryol (Berl).* 1985;173:71-80.
 32. Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E. The fetal vascularisation of term human placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat Embryol (Berl).* 1985;173:203-14.
 33. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10:660-6.
 34. 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.
 35. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock 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.
 36. Zhou Y, Genbacev O, Fisher SJ. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that govern vasculogenesis or leukocyte extravasation. *Ann NY Acad Sci.* 2003;995:73-83.
 37. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol.* 2003;263:114-25.
 38. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human placental vascular development: vasculogenic and angiogenic (branching and non branching) transformation is regulated by vascular endothelial growth factor-A, angiopoietin-1, and angiopoietin-2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4213-24.
 39. Goldman-Wohl D, Ariel I, Greenfield C, et al. Tie-2 and angiopoietin-2 expression at the fetal-maternal interface: a receptor ligand model for vascular remodeling. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:81-7.
 40. Dunk C, Shams M, Nijjar S, Rhaman M, Qiu Y, Bussolati B, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol.* 2000;156:2185-99.
 41. Wulff C, Wilson H, Dickson SE, Wiegand SJ, Fraser HM. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy. *Biol Reprod.* 2002;66:802-12.
 42. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct.* 2001;66:25-35.
 43. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod.* 1998;59:1540-8.
 44. Banks RE, Forbes MA, Searles J, Pappin D, Canas B, Rahman D, et al. Evidence for the existence of a novel pregnancy-associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1. *Mol Hum Reprod.* 1998;4:377-86.
 45. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest.* 2000;80:443-54.
 46. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1200.
 47. 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.
 48. Pacora P, Oyarzun E, Belmar C, Huiza L, Santivañez A, Romero R. La toxemia del embarazo (preeclampsia-eclampsia) es un síndrome materno-fetal multifactorial. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2004;50:223-31.
 49. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:770-5.
 50. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Caudle MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6Pt 1):1539-44.
 51. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, Torry RJ, Torry DS. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1267-72.
 52. Buhimschi CS, Norwitz ER, Funai E, et al. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1267-72.
 53. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1972;1:177-91.
 54. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 1997;277:1669-72.
 55. Lunell NO, Lewander R, Mamoun I, Nylund L, Sardy S, Thornstrom S. Uteroplacental blood flow in pregnancy induced hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1984;169:28-35.
 56. Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of blood pressure during ischemia of the gravid uterus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940;43:49-51.
 57. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J.* 2005;46(5):728-36.
 58. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest.* 1991;88:1054-7.
 59. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992;359:843-5.
 60. Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod.* 2000;63:559-69.
 61. 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.
 62. Damsky CH, Librach C, Lim KH, et al. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development.* 1994;120:3657-66.
 63. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest.* 1992;89:210-22.
 64. Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes, Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem.* 1997;272:23659-67.
 65. 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 platelet syndrome. *Am Pathol.* 2002;160:1405-23.
 66. Bdolah Y, Shivalingappa V, Sachs BP, Soares M, Karumanchi SA. Evidence for rat trophoblast pseudovasculogenesis in a cell culture. *J Soc Gynecol Invest.* 2004;11:346A.
 67. Pacheco J, Valdivia E, Huaman M, Carrasco N, Yui L. Eclampsia: Experiencia en 30 años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-IPSS. *Ginecol Obstet (Peru).* 1989;35:9:10-5.
 68. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
 69. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation - A workshop report. *Placenta.* 2005;26 Suppl A, Trophoblast Research, Vol 19 doi:10.1016/placnet.2005.02.009