

Preeclampsia: Fisiopatología, Marcadores Bioquímicos, su vía común hacia la Restricción de Crecimiento Intrauterino y estrategias preventivas-terapéuticas. Revisión de la literatura.

Yarce-Gómez Ilse G.,¹ Lorca-Jiménez Gerardo²

Preeclampsia: Pathophysiology, Biochemical Markers, the pathway to Intrauterine Growth Restriction and preventive-therapeutic strategies. Literature review.

Recibido: 12 de septiembre de 2024

Aceptado: 31 de enero de 2025

Resumen

La Preeclampsia es un tema de suma importancia en la salud pública, debido a que es una de las causas más comunes de complicaciones en el embarazo, teniendo importantes consecuencias materno-fetales durante y después del embarazo, afectando la calidad de vida de quienes la padecen. Se ha hablado del origen de la Preeclampsia en la hipoxia tisular y la disfunción endotelial causados por una mala implantación placentaria secundario a una falla en la remodelación de las arterias espirales, y la conexión que esto tiene con un desequilibrio entre los agentes vasoconstrictores como la endotelina 1 (ET-1) y vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), así como la elevación del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y del receptor 1 del Factor de Crecimiento Vascular (SFLT-1), con una marcada disminución del Factor de Crecimiento Placentario (PIGF) en su patogenia. En este texto se hace una revisión de los cambios bioquímicos descritos en el desarrollo de la enfermedad y abordaremos la manera en la que este conocimiento podría ayudar a estrategias terapéuticas oportunas.

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia, Restricción de Crecimiento Intrauterino, Embarazo.

Abstract

Preeclampsia is a topic of utmost importance in public health because it is one of the most common causes of complications in pregnancy, having important maternal-fetal consequences during and after pregnancy, affecting the quality of life of those who suffer from it. It has been said that preeclampsia originates in tissue hypoxia and endothelial dysfunction caused by poor placental implantation secondary to a failure in the remodeling of the spiral arteries, and the connection that this has with an imbalance between vasoconstrictor agents such as Endothelin 1 (ET-1) and vasodilators such as Nitric Oxide (NO), as well as the elevation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Vascular Growth Factor receptor 1 (SFLT-1), with a marked decrease in Placental Growth Factor (PIGF) in this pathogenesis. This text reviews the biochemical changes described in the development of the disease and addresses how this knowledge could help in appropriate therapeutic strategies.

KEY WORDS

Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Pregnancy.

¹ Instituto Mexicano de Seguridad Social, Hospital General de Zona No. 20. México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6464-2788>. ilsegycastle@gmail.com

² Instituto Mexicano de Seguridad Social, Hospital General de Zona No. 20. México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1481-2058>

Introducción

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal mundial. Se ha estimado que la preeclampsia complica entre 2 % y el 8 % de los embarazos en todo el mundo.¹ En Latino América y el Caribe, los trastornos hipertensivos son responsables de casi 26 % de las muertes maternas.¹

La Preeclampsia se ha definido como un incremento en las cifras de tensión arterial iguales o mayores a 140/90 mmHg en una mujer previamente normotensa con presencia de proteinuria (mayor o igual a 300 mg en una recolección de orina de 24 horas; 0.3 g/g en un índice proteína/creatinina) después de las 20 semanas de gestación.^{2,3} En ausencia de proteinuria, deberá estar dado por la presencia de daño a órgano blanco, manifestado como trombocitopenia, falla renal, alteraciones hepáticas, síntomas cerebrales y/o edema pulmonar.^{4,5}

El riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, neurológicas y metabólicas en un futuro es mayor en madres con antecedentes de Preeclampsia y sus descendientes, dejando una huella importante en la salud de esta población, considerando su estudio, como un objetivo importante de salud pública.^{6,7}

Disfunción endotelial causada por mala implantación placentaria

La disfunción endotelial materna causada por factores placentarios se ha considerado como el origen central de la Preeclampsia, esto dado por una invasión insuficiente del citotrofoblasto a las arterias espirales generando una placenta anormal, y provocando a su vez, una perfusión útero-placentaria reducida.^{8,9}

El citotrofoblasto es un conjunto de células altamente especializadas que comprenden la estructura vellosa de la placenta, ubicadas al inicio del embarazo en las puntas de los vellosidades, las cuales proliferan y forman columnas de células que se anclan a la decidua rompiendo las paredes uterinas en la región superficial generando la remodelación de los vasos sanguíneos, reemplazando un revestimiento endotelial, creando conexiones entre la madre y el feto. Factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) actúan localmente en la placenta a través de sus receptores controlando la remodelación vascular.¹⁰

La falla en la remodelación de los vasos de la decidua genera una reducción importante en la perfusión placentaria, liberando factores placentarios hacia la circulación materna.⁹ Durante un embarazo normal, las resistencias vasculares maternas disminuyen, sin embargo, en las pacientes con desarrollo de Preeclampsia la disfunción endotelial genera anomalías en la matriz de las metaloproteinasas, incrementando los depósitos de colágeno en la matriz extracelular, contribuyendo al daño endotelial, y provocando una mayor resistencia vascular.⁹

El daño endotelial puede evaluarse a través de los niveles de fibronectina, considerado un marcador de daño endotelial, encontrándose por tanto, elevada en la Preeclampsia.¹¹

La hipoxia como reguladora de la remodelación vascular

La tensión de oxígeno local en la placenta controla la actividad del citotrofoblasto necesaria para la remodelación vascular. El desarrollo placentario se lleva a cabo en un ambiente de tensión de oxígeno baja, estimulando la producción de sustancias angiogénicas. La presión local de oxígeno en la placenta es menor en el lado veloso (18 mmHg) que en el lado materno (40 mmHg), aumentando hasta los 60 mmHg posterior a las 12 semanas cuando la sangre materna ingresa al espacio intervilloso. Un ambiente de oxígeno reducido provoca un incremento en la producción de sFlt-1 (antagonista biológico tanto para VEGF como para PIGF) por el citotrofoblasto.¹⁰

El citotrofoblasto reconstituye la estructura vascular interna de los vasos sanguíneos, ya que las células endoteliales maternas son reemplazadas por este citotrofoblasto, formando una vasculatura de baja resistencia y alta capacitancia. Por lo tanto al aumentar el sFlt-1, disminuye la angiogénesis por parte de las células endoteliales maternas, bloqueando la preparación adecuada para que el citotrofoblasto realice la remodelación vascular uterina. A pesar de un aumento en la producción de VEGF (factor angiogénico) en respuesta a la reducción de oxígeno, el aumento concomitante aún mayor del sFlt-1 podría anular los efectos del VEGF, y por tanto, disminuir la capacidad final de citotrofoblasto de generar angiogénesis.¹⁰

Asociación de la Preeclampsia y la Restricción de Crecimiento Intrauterino

La preeclampsia y la restricción de crecimiento intrauterino se han hecho nombrar “síndromes de isquemia placentaria” siendo considerados estados anti-angiogénicos, y aunque se podrían definir como entidades diferentes, se ha observado que comparten la misma patogénesis, ya que en ambas patologías existe un daño endotelial generalizado acompañado de inflamación y alteración en la invasión del trofoblasto que genera un trastorno en la perfusión del compartimiento útero-placentario, provocando un deterioro en el crecimiento fetal al liberarse factores antiangiogénicos.^{9,11}

Para una adecuada supervivencia fetal y un correcto desarrollo, es indispensable la provisión y adecuado mantenimiento de riego sanguíneo al espacio intravelloroso, estando afectado en la Preeclampsia por la reducida perfusión útero-placentaria, trayendo consecuencias en el crecimiento del producto.⁸

Según investigaciones de Thushari Alahakoon et al.,¹² un índice compuesto por sFlt-1, FIGF y sEng entre las semanas 24 a 28 de gestación, podría ser una herramienta poderosa para identificar embarazos en riesgo de cursar con Preeclampsia y Restricción de Crecimiento Intrauterino, pues en su estudio de casos y controles, encontraron que los perfiles angiogénicos de la Preeclampsia y la Restricción de Crecimiento Intrauterino, presentaban en el estudio serológico por ELISA de la vena umbilical, elevaciones de sFlt-1 y sEng, con una disminución del FIGF y SKDR; al tener un origen placentario similar de ambas patologías, no pueden distinguirse como entidades separadas, sin embargo, la sobreexpresión de sEng podría ser un marcador de mayor gravedad de la enfermedad, ya que este incrementa la permeabilidad vascular, y por consiguiente, la hipertensión y la proteinuria, efectos que son amplificados por el sFlt-1. Probablemente a consecuencia de la explicación anterior, los niveles de sEng han sido encontrados menos elevados en la Restricción de Crecimiento Intrauterino, que en la Preeclampsia.

De igual manera, se ha descrito por Kwiatkowski en el año 2016, que la relación sFlt-1/FIGF mayor de 85 es un marcador reconocido para Preeclampsia temprana y Restricción de Crecimiento Intrauterino después de las 24 semanas de gestación.¹¹

El papel del sFlt-1 en la disfunción endotelial (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1)

El sFlt 1 (por sus siglas en inglés, Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1), se ha considerado uno de los factores primordiales para el desarrollo de la disfunción endotelial materna, al ser producido por las células trofoblásticas y liberado a la circulación durante el embarazo en ambientes de hipoxia por la reducción en la perfusión útero-placentaria secundario a la Preeclampsia por una placentación anómala, ejerciendo su efecto al antagonizar factores proangiogénicos.⁹

Según un estudio longitudinal realizado por Levine et al.,¹³ existe un incremento en los niveles de sFlt-1 en las 5 semanas previas al desarrollo del trastorno hipertensivo y a la aparición de proteinuria en pacientes con Preeclampsia, existiendo una correlación de los niveles del mismo con la severidad de la enfermedad, los mismos que declinan posterior a la resolución del embarazo. Lo anterior explicado porque la elevación de sFlt-1 se da secundario a la isquemia placentaria.¹⁴

En 2003 Maynard et al., describieron en un estudio el incremento de sFlt1 en las mujeres con Preeclampsia, considerado un factor antiangiogénico, y que esto a su vez se asocia a la disminución de los niveles circulantes de proangiogénicos como lo son VEGF y PlGF, resultando en una disfunción endotelial. De igual manera, se reportó que la administración externa de sFlt1 a ratas embarazadas, induce síntomas asociados a la Preeclampsia como lo son la hipertensión, la proteinuria y endoteliosis glomerular (lesión clásica presentada en la Preeclampsia).¹⁵

Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α)

Es una citocina proinflamatoria producida por diferentes tipos celulares en la interfase materno-fetal, como el citotrofoblasto, las células NK deciduales, y los macrófagos deciduales, altamente conocida por ocasionar activación y disfunción endotelial; contribuye en la patogénesis de la preeclampsia al encontrarse niveles altos circulantes de TNF alfa en las mujeres diagnosticadas con la enfermedad según el estudio de Conrad et al., estudiado previamente por Stark (1993), quien evalúa las citocinas involucradas en el estrés oxidativo desarrollado en la preeclampsia.^{16,17} Se ha observado un incremento incluso del doble de la basal de los niveles de TNF alfa en pacientes con Preeclampsia, en comparación con los niveles observados en embarazos normales.¹⁸

La participación del TNF alfa en la patogenia de la Preeclampsia se refuerza por lo descrito en el estudio de Sunderland et al, en un modelo estudiado en babuinos, en donde observaron que la administración de TNF alfa por dos semanas a la mitad de la gestación genera disfunción endotelial, provocando proteinuria e incremento de la tensión arterial.¹⁸

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

Ha sido considerado como el regulador fundamental en la señalización celular para la generación de angiogénesis.¹⁹ Vuorela et al., demostraron niveles elevados de VEGF en el líquido amniótico de mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres sanas.²⁰ El efecto del VEGF se genera al inducir la producción Óxido Nítrico y prostaciclina vasodilatadoras en las células endoteliales, aumentando la permeabilidad de dichas células, generando de esta manera disminución del tono vascular, y por tanto, la presión arterial.⁹

El VEGF induce la síntesis de prostaciclina PGI_2 , la cual activa a la adenyl ciclasa e incrementa la producción de AMP_c , este provoca una disminución en la concentración de Ca^{2+} intracelular conduciendo a la relajación del músculo liso, lo cual produce vasodilatación.^{9,15}

Se ha demostrado de igual manera según el estudio de Robinson et al., que la drogas que inhiben al VEGF (importante proangiogénico), causan hipertensión, reforzando la teoría.²¹ Es importante recalcar que el VEGF es sintetizado por los podocitos dentro del glomérulo; la inhibición del VEGF por el sFlt1 durante la Preeclampsia, causa daño endotelial (endoteliosis glomerular), la cual se considera una lesión renal frecuentemente vista en pacientes con Preeclampsia.⁹

Endotelina 1 (ET-1)

La endotelina 1 es uno de los vasoconstrictores más potentes producidos por el cuerpo humano; se ha descrito elevación de los niveles del mismo en pacientes con preeclampsia, y que el nivel de la misma, se correlaciona con la severidad de la enfermedad.^{22,23} Producida por el endotelio en respuesta a hipoxia, isquemia y estrés hidrodinámico, ejerciendo su efecto al contrarrestar los efectos del óxido nítrico (el cual tiene efecto vasodilatador) provocando vasoconstricción, promoviendo la proliferación de células del músculo liso vascular y aumentando la adhesión de los monocitos.²² La elevación de ET-1 plasmático podría explicar por fuga del mismo a la circulación sistémica debido al daño endotelial existente en la Preeclampsia.²²

Verdonk et al. (2015), observaron que las concentraciones plasmáticas de Endotelina 1 (ET-1) se asocian a supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y que los estados antiangiogénicos provocan la activación de la ET1.²⁴

Hipoxia Inducible Factor Alfa (HIF-1A)

Se considera un mediador clave de las condiciones hipóxicas, al estar envuelto en la transcripción de genes oxígeno-dependientes que se asocian a la angiogénesis y al metabolismo celular. Durante condiciones de hipoxia, el HIF-1 alfa se mantiene sobreexpresado, jugando un papel importante en la eritropoyesis, y afectando la transcripción del VEGF que contrarresta la angiogénesis. De igual manera se ha observado que la sobreexpresión de HIF-1 alfa se asocia con el incremento de sFlt-1 en condiciones de hipoxia.²⁵ Caniggia & Winter, notaron un incremento en la expresión de HIF-1 alfa en tejidos placentarios de mujeres con preeclampsia.²⁶

Papel del estrés oxidativo en la Preeclampsia y efecto benéfico de los antioxidantes

El óxido nítrico es un factor endotelial responsable de la relajación de las células del músculo liso vascular. En un estudio realizado por Baksu et al, se observó disminución en las concentraciones de ON (óxido nítrico) plasmático y urinario.²² En vista de la evidencia científica existente en donde se da a conocer que la disfunción placentaria asociada a la preeclampsia se debe a un estrés oxidativo, en un estudio Chappel et al., abordaron la hipótesis de que la suplementación con antioxidantes como lo son la vitamina C y E en mujeres con factores de alto riesgo de desarrollar la enfermedad, pueden conducir a la mejora de estas anomalías, encontrando efectos benéficos en los marcadores bioquímicos, al ser ambos inhibidores importantes de las especies reactivas de oxígeno.²⁷

Discusión

Investigaciones recientes han ayudado a dilucidar el vínculo entre la isquemia placentaria y la preeclampsia. Aunque hay numerosos factores bioquímicos implicados, se ha observado que el incremento de la VEGF, ET-1, sFlt-1, TNF α y fibronectina, así como la disminución de ON y PlGF, juegan un papel primordial en su desarrollo debido a que este vínculo entre las mismas y su correspondencia en los efectos que ejercen sobre el endotelio vascular secundario a la hipoxia placentaria generada por la implantación placentaria anómala, resultan en una disfunción endotelial que desencadena el descontrol tensional y la proteinuria característica de la Preeclampsia.

Estos hallazgos proporcionan enfoques terapéuticos potenciales para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia, sugiriendo futuras intervenciones farmacológicas dirigidas a los factores desencadenantes, reduciendo así la morbilidad materna secundaria a la preeclampsia y, con eso, la incidencia de la restricción de Crecimiento Intrauterino asociada.

El manejo de la preeclampsia y sus complicaciones hace necesario un abordaje oportuno y sistematizado para disminuir la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal.

Financiamiento

No hubo financiamiento.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Referencias

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics and gynecology. 2020; 135 (6): e237–e260. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
2. Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circulation research. 2019; 124 (7): 1094–1112. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>.
3. De Jesús-García A, Jiménez-Baez MV, González-Ortiz DG, De la Cruz-Tolledo P, Sandoval-Jurado L, Kuc-Peña LM. Características clínicas, epidemiológicas y riesgo obstétrico de pacientes con preeclampsia-eclampsia. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018; 26 (4): 256-62.
4. Bokslag, A., van Weissenbruch, M., Mol, B. W., & de Groot, C. J. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. Early human development. 2016; 102: 47–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007>.
5. Ives, C. W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A. T. N., & Oparil, S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 76 (14): 1690–1702. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.
6. Wang, Y., Li, B., & Zhao, Y. Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. Frontiers in immunology. 2022; 13: 883404. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883404>.
7. Lu, H. Q., & Hu, R. Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. AJP reports. 2019; 9 (3): e275–e291. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695004>.
8. Granger, J. P., Alexander, B. T., Llinas, M. T., Bennett, W. A., & Khalil, R. A. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. Microcirculation (New York, N.Y.: 1994). 2022; 9 (3): 147–160. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.mn.7800137>.
9. Tomimatsu, T., Mimura, K., Matsuzaki, S., Endo, M., Kumasawa, K., & Kimura, T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. International journal of molecular sciences. 2019; 20 (17): 4246. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20174246>.
10. Nagamatsu, T., Fujii, T., Kusumi, M., Zou, L., Yamashita, T., Osuga, Y., Momoeda, M., Kozuma, S., & Taketani, Y. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyro-

- sine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004; 145 (11): 4838–4845. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/en.2004-0533>.
11. Kwiatkowski, S., Dołęgowska, B., Kwiatkowska, E., Rzepka, R., Marczuk, N., Loj, B., & Torbè, A. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of perinatal medicine*. 2017; 45 (7): 793–802. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0178>.
12. Alahakoon, T. I., Zhang, W., Trudinger, B. J., & Lee, V. W. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2014; 27 (18): 1854–1859. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.880882>.
13. Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., Lim, K. H., England, L. J., Yu, K. F., Schisterman, E. F., Thadhani, R., Sachs, B. P., Epstein, F. H., Sibai, B. M., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2004; 350 (7): 672–683. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>.
14. George, E. M., Palei, A. C., & Granger, J. P. Endothelin as a final common pathway in the pathophysiology of preeclampsia: therapeutic implications. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2012; 21 (2): 157–162. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328350094b>.
15. Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., Lim, K. H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T. A., Morgan, J. P., Sellke, F. W., Stillman, I. E., Epstein, F. H., Sukhatme, V. P., & Karumanchi, S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111 (5): 649–658. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
16. Conrad, K. P., Miles, T. M., & Benyo, D. F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 1998; 40 (2): 102–111. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00398.x>.
17. Stark J. M. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993; 100 (2): 105–109. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15203.x>.
18. Sunderland, N. S., Thomson, S. E., Heffernan, S. J., Lim, S., Thompson, J., Ogle, R., McKenzie, P., Kirwan, P. J., Makris, A., & Hennessy, A. Tumor necrosis factor α induces a model of preeclampsia in pregnant baboons (*Papio hamadryas*). *Cytokine*. 2011; 56 (2): 192–199. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.06.003>.
19. Shibuya M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell structure and function*. 2001; 26 (1): 25–35. Disponible en: <https://doi.org/10.1247/csf.26.25>.
20. Vuorela, P., Helske, S., Hornig, C., Alitalo, K., Weich, H., & Halmesmäki, E. Amniotic fluid--soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2000; 95 (3): 353–357. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00565-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00565-7).
21. Robinson, E. S., Khankin, E. V., Karumanchi, S. A., & Humphreys, B. D. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Seminars in nephrology*. 2010; 30 (6): 591–601. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.007>.
22. Baksu, B., Davas, I., Baksu, A., Akyol, A., & Gulbaba, G. Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *International journal of gynaecology and obste-*

- trics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2005; 90 (2): 112–117. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.04.018>
23. Nishikawa, S., Miyamoto, A., Yamamoto, H., Ohshika, H., & Kudo, R. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia. Life sciences. 2000; 67 (12): 1447–1454. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00736-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00736-0)
24. Verdonk, K., Saleh, L., Lankhorst, S., Smilde, J. E., van Ingen, M. M., Garrelds, I. M., Friesema, E. C., Russcher, H., van den Meiracker, A. H., Visser, W., & Danser, A. H. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 2015; 65 (6): 1316–1323. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267>
25. Rath, G., Aggarwal, R., Jawanjal, P., Tripathi, R., & Batra, A. HIF-1 Alpha and Placental Growth Factor in Pregnancies Complicated With Preeclampsia: A Qualitative and Quantitative Analysis. Journal of clinical laboratory analysis. 2016; 30 (1): 75–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jcla.21819>
26. Caniggia, I., Mostachfi, H., Winter, J., Gassmann, M., Lye, S. J., Kuliszewski, M., & Post, M. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). The Journal of clinical investigation. 2000; 105 (5): 577–587. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI8316>
27. Chappell, L. C., Seed, P. T., Briley, A. L., Kelly, F. J., Lee, R., Hunt, B. J., Parmar, K., Bewley, S. J., Shennan, A. H., Steer, P. J., & Poston, L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Lancet (London, England). 1999; 354 (9181): 810–816. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)80010-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)80010-5)