

## Alteración de la placentación profunda en la preeclampsia

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil\*, Carlos Briceño-Pérez\*\*, Joel Santos-Bolívar\*

\* Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia.

\*\* Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia.

### INTRODUCCIÓN

La alteración de la placentación profunda está caracterizada por una remodelación defectuosa de las arterias útero-placentarias. También se describe la presencia de lesiones arteriales, como aterosclerosis aguda y la persistencia del trofoblasto endovascular (Figura 1 y 2). Se ha asociado esta condición con una variedad de complicaciones del embarazo, incluyendo la preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino del feto (RCIU), aborto tardío y desprendimiento prematuro de placenta. Para la clasificación de las alteraciones de la placentación profunda se han propuesto criterios basados en el grado de falta de remodelación y la presencia de lesiones obstructivas de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Aunque el mecanismo subyacente no es conocido,

existe evidencia que el origen de la alteración de la placentación profunda no es un defecto primario del trofoblasto, sino de anomalías del endometrio y miometrio antes o durante los estadios tempranos de la placentación.

#### *Remodelación defectuosa de las arterias espirales*

La observación que los cambios vasculares fisiológicos estaba ausente en los segmentos miometriales de las arterias espirales en las preeclámpticas suministró una explicación para la reducción del flujo sanguíneo en el espacio intervelloso al compararlo con las embarazadas normales (1). La migración retrógrada del trofoblasto endovascular no logra extenderse más allá de la unión

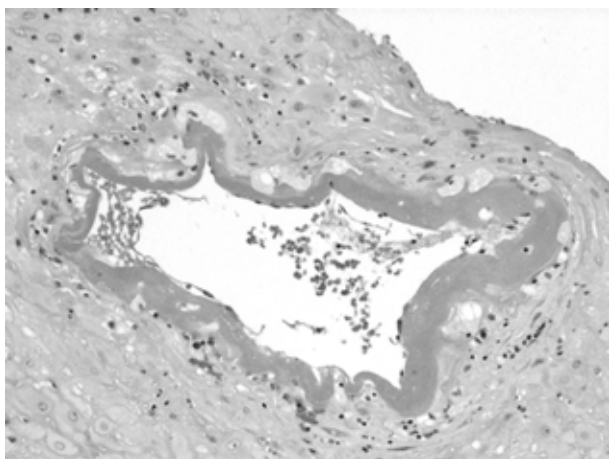


Figura 1. Aterosclerosis aguda. Vaso materno mostrando necrosis fibrinoide de la pared del vaso con macrófagos llenos de lípidos e infiltrado linfocítico perivascular.

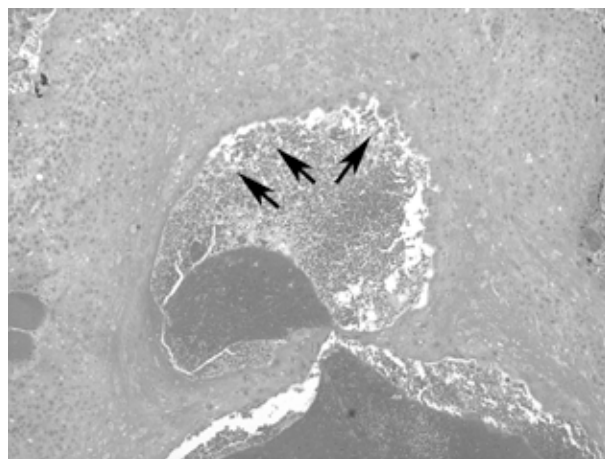


Figura 2. Persistencia del trofoblasto endovascular. Placenta de preeclámptica a las 35 semanas.

deciduo-miometrial. Por tanto, en lugar de tener una matriz fibrinoide junto al trofoblasto endovascular dentro de la pared de las arterias útero-placentarias transformadas, estos segmentos de las arterias espirales retienen su tejido muscular y elástico, permitiendo que sean reactivos y más estrechos en diámetro (200  $\mu\text{m}$ ) que las arterias útero-placentarias (500  $\mu\text{m}$ ). Observaciones posteriores demostraron que esta alteración también se observa en pacientes normotensas con RCIU e hipertensas crónicas con preeclampsia sobreagregada. Los vasos de estas últimas muestran cambios hiperplásicos de la íntima como resultados de la hipertensión esencial.

No todas las preeclámpticas tienen RCIU, por tanto, la ausencia de cambios vasculares fisiológicos en los segmentos miometriales de las arterias espirales es insuficiente para explicar la RCIU. Ahora está claro que la falla en la invasión trofoblástica en las arterias espirales no está confinada solo a los segmentos intramiometriales. En la preeclampsia, de un tercio a la mitad de las arterias espirales en el lecho placentario carece de los cambios fisiológicos (2). Esta ausencia en la remodelación en los segmentos deciduales también es observada en la RCIU (2,3). Más aún, la falta de cambios fisiológicos puede también estar limitada a parte de la circunferencia de los vasos con la porción restante mostrando cambios fisiológicos (2).

Las arterias espirales terminan como aperturas dentro del espacio intervelloso en la membrana basal de la placenta; por tanto puede ser detectada en secciones de la membrana basal (2,4). Los cortes de la membrana basal tomados en forma perpendicular a la superficie materna, incrementan la frecuencia de observación de estos vasos (5). La desventaja de este tipo de secciones se basa en el abundante material fibrinoide dentro de las capas de Rohr y Nitabuch de la membrana basal, la cual puede desorientar la interpretación de los cambios fibrinoides en las capas musculares y la necrosis fibrinoide en la aterosclerosis aguda.

### **Lesiones vasculares**

La lesión vascular típica en la patología del lecho placentario es la aterosclerosis aguda, aunque puede ser observada mejor en los vasos maternos (6). Existe acuerdo general que esta puede ser descrita en la preeclampsia, enfermedad hipertensiva diferente a la preeclampsia (7), RCIU en pacientes normotensas (6,8) y lupus eritematoso sistémico (9). Sin embargo, se discute su presencia en la diabetes mellitus pregestacional o gestacional (6,7).

En su forma más temprana, ocurre necrosis fibrinoide de la pared arterial (6,10). En casos

establecidos, se observan infiltrados linfocíticos perivasculares y macrófagos llenos de lípidos dentro de la luz con daño de la pared del vaso, adicional a la necrosis fibrinoide. La razón por la cual la aterosclerosis aguda es mejor observada dentro de la pared de los vasos en la decidua parietal es que afecta los vasos que no han sufrido los cambios fisiológicos del embarazo. Los vasos en el lecho placentario que muestran cambios fisiológicos tendrán una matriz fibrinoide dentro de las paredes, lo cual puede ser confundido con la necrosis fibrinoide de la aterosclerosis aguda. Sin embargo, los vasos de la decidua parietal permanecen sin alteraciones con depósitos normales de fibrinoide. La necrosis fibrinoide tienen dos consecuencias: produce alteraciones endoteliales, lo cual predispone a la trombosis de los vasos y debilidad de la pared que resulta en formación de aneurismas (11). La incidencia de la aterosclerosis aguda en los estudios que valoran las biopsias del lecho placentario, lámina basal placentaria y membranas amniocoriales en la preeclampsia y la RCIU varía de 41 %-48 %. No se conoce si existe correlación entre la aterosclerosis aguda y el peso al nacer, grado de proteinuria y severidad o duración de la hipertensión (12).

Una anomalía menos conocida en las arterias espirales del lecho placentario es la presencia de trofoblasto endovascular dentro de la luz de las arterias espirales en el tercer trimestre. Su presencia es fisiológica en el primer y segundo trimestre como parte de la respuesta vascular al embarazo; sin embargo, su presencia en el tercer trimestre es patológica y es descrita en preeclampsia y RCIU (4). Esto tiene dos efectos: primero, altera el orden del endotelio vascular y aumenta la trombogenicidad del vaso (13) y segundo, aunque no ha sido comprobado, su presencia puede ser un impedimento físico para el flujo de sangre similar a la reducción del flujo en el espacio intervelloso en el primer trimestre como resultados de los tapones intravasculares que produce el trofoblasto endovascular (14).

### **Relación de alteración de la placentación profunda con la patología placentaria**

**Infartos placentarios.** Las arterias útero-placentarias actúan efectivamente como arterias terminales a la placenta y existe una escasa circulación cruzada en el espacio intervelloso en el cual la vellosidad está sumergida. Los datos han demostrado que la reducción del flujo sanguíneo a través de estas arterias debido a un defecto en la remodelación, es una causa significativa de infartos placentarios (15,16). En forma similar, otras alteraciones vasculares pueden

disminuir el flujo sanguíneo útero-placentario, como la aterosclerosis aguda, lo cual conlleva a la aparición de infartos. El lecho placentario de la zona del infarto muestra una variedad de patologías. La ausencia de cambios vasculares fisiológicos puede ser observada en la decidua y, más frecuentemente, en los segmentos miometriales de las arterias espirales y la invasión trofoblástica está ausente. Donde más frecuentemente se observa la trombosis en la membrana basal de las arterias útero-placentarias (16,17). Los infartos se observan en cerca de 10 %-25 % de las placentas y existe un acuerdo que aquellos que ocupan menos del 10 % del parénquima son clínicamente insignificantes (15). Aquellos que ocurren en placentas pequeñas (las cuales tendrían una reserva funcional menor) podrían, sin embargo, ser clínicamente significativos. Los infartos varían en forma siendo la más común la que tiene su base orientada hacia la membrana basal. Un infarto fresco es rojo oscuro y es más fácilmente palpable que visualizable. Mientras avanza en el tiempo, los infartos se hacen más firmes y pálidos, cambiando de rojo-marrón a amarillo-blanco. Histológicamente, los infartos tempranos muestran agrupación de vellosidades con atenuación del espacio intervelloso y congestión de los vasos de las vellosidades. Los infartos más tardíos muestran necrosis de las vellosidades.

**Desprendimiento prematuro de placenta.** El desprendimiento prematuro de placenta o *abruptio placentae* es un diagnóstico clínico, mientras que la hemorragia o hematoma retroplacentario es un diagnóstico morfológico. El diagnóstico clínico no está generalmente asociado con alguna anomalía placentaria observable. Por otro lado, los hematomas retroplacentarios pueden encontrarse en ausencia de signos o síntomas fisiológicos. El hematoma retroplacentario tiene el mismo aspecto que la sangre que normalmente aparece después de la separación de la placenta. Histológicamente, el espacio intervelloso y los vasos fetales están congestivos, con presencia de hemorragia intravellosa (18-20). En el desprendimiento prematuro de placenta que ocurre por etapas sobre un largo período de tiempo, el hematoma retroplacentario se organiza y se fija firmemente a la membrana basal con infiltración del parénquima placentario que lo cubre. Histológicamente, ocurre la disección de la membrana basal por la hemorragia y el parénquima placentario puede sufrir un infarto. El sangrado inicial es interdecidual e intramiometrial. Los segmentos intramiometriales de las arterias espirales en el lecho placentario no presentan cambios fisiológicos (21). Las arterias útero-placentarias muestran engrosamiento de

la íntima o la sub-íntima. La trombosis que ocurre lleva a necrosis de la decidua y hemorragia venosa (10,20).

#### ***Principales síndromes obstétricos y diferentes tipos de alteraciones en la placentación profunda***

Una variedad de síndromes obstétricos mayores (incluyendo la preeclampsia, RCIU, rotura prematura de membranas y parto pretérmino) han sido asociados con alteraciones de la placentación profunda (22). Con estas condiciones, la remodelación tiende a estar restringida a las ramas deciduales de las arterias espirales y no logra alcanzar los troncos miometriales excepto en el centro de la placenta. La remodelación no es un fenómeno de "todo o nada". La definición de transformación parcial ha sido confusa. Una determinación objetiva del grado de cambio fisiológico se puede lograr usando como referencia la proporción de pared arterial que es transformada (23). En el embarazo normal, la remodelación completa del segmento miometrial está presente en cerca del 90 % de las arterias útero-placentarias, existe confirmación que este porcentaje es significativamente menor en la preeclampsia. Más aún, en las muestras de histerectomías obstétricas de mujeres con preeclampsia severa y RCIU, la ausencia de remodelación de los segmentos miometriales es agravada por las lesiones de oclusión en la mayoría de las arterias (24).

En la preeclampsia la remodelación no logra extenderse en la mayoría de los segmentos miometriales de las arterias espirales. En la preeclampsia con RCIU, la alteración de la remodelación de los segmentos miometriales se asocia con lesiones arteriales oclusivas (24). Algunas patologías como el parto pretérmino y la rotura prematura de membranas presentan un gran número de arterias útero-placentarias que no logran alcanzar una remodelación completa en el miometrio interno.

#### ***Factores maternos involucrados en la alteración de la placentación profunda***

La patogénesis de la alteración de la placentación profunda es frecuentemente relacionada a la invasión trofoblástica defectuosa; sin embargo, la presencia de diferentes tipos de alteración de la placentación profunda en los síndromes obstétricos sugiere que los factores uterinos maternos pueden ser decisivos desde las primeras fases de la implantación.

Se ha sugerido que la menstruación en los humanos puede servir como un mecanismo de adaptación uterina para la placentación profunda (25). Se ha

especulado que la presencia de la decidualización cíclica y la menstruación puede poseer un papel crítico en la protección de los tejidos uterinos de la inflamación y estrés oxidativo asociado con la placentación profunda, un proceso conocido como “pre-acondicionamiento”. La ausencia de un pre-acondicionamiento adecuado puede explicar por que el embarazo en las adolescentes está asociado con un incremento significativo en el riesgo de complicaciones del embarazo como parto pretérmino, RCIU y preeclampsia (26). Además, se ha demostrado que la duplicación y fragmentación de la lámina elástica interna aumenta significativamente con el número de embarazos, sugiriendo que el embarazo produce cambios anatómicos permanentes en las arterias espirales que pueden facilitar la remodelación en embarazos subsiguientes (27), un hallazgo que es corroborado por el incremento en el número de vasos deciduales con trofoblasto endovascular en tejido de múltiparas comparado con el de nulíparas (28).

Las alteraciones de la placentación profunda están caracterizadas por arterias espirales miometriales no transformadas, las cuales, además, pueden ser severamente afectadas por lesiones obstructivas. Es notable que, en el lecho placentario, tales lesiones vasculares severas (desorganización e hiperplasia miointimal, aterosclerosis aguda y trombosis) puedan desarrollarse en un período muy corto de tiempo aun a niveles relativamente bajos de hipertensión materna. La creciente evidencia a partir de modelos animales y estudios genéticos sugiere que las células *natural killer* uterinas (uNK o también llamadas células *natural killer* deciduales) deciduales suministran factores necesarios para el desarrollo y modificaciones de las arterias en el lecho placentario. Se ha sugerido que este papel benéfico de las células uNK en el embarazo normal puede aportar evidencia sobre la causa de las patologías del lecho placentario observado en la preeclampsia. Existe evidencia clínica y morfológica que las alteraciones de la placentación profunda en la preeclampsia y la RCIU son causadas por una patología específica de las arterias útero-placentarias.

#### ***Papel de la zona de unión del miometrio en las alteraciones de la placentación profunda***

El mecanismo subyacente de las alteraciones de la placentación profunda no es aún bien comprendido; sin embargo, nueva evidencia sugiere que las modificaciones en la implantación profunda están relacionadas con las anomalías del miometrio interno del útero. Fuera del embarazo, el miometrio interno representa una estructura altamente especializada

dependiente de las hormonas, la cual cambia con la edad y se altera en varios desórdenes reproductivos como la endometriosis y la adenomiosis. Ambas entidades han sido asociadas con el riesgo de parto pretérmino (29,30). Los datos sugieren que las alteraciones de la placentación profunda con estas condiciones pueden ser causadas por anomalías estructurales de la zona de unión del miometrio (ZUM). Además, el estudio no invasivo antes de la concepción puede ser útil para identificar a aquellas mujeres con riesgo de alteraciones de la placentación profunda (31).

#### **CONDICIONES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DE LA PREECLAMPSIA EN LAS FASES TEMPRANAS DEL EMBARAZO**

Estudios inmunogénicos en preeclámpticas ha demostrado la interacción entre los genotipos antígenos leucocitarios humanos (HLA)-C del trofoblasto y la familia de receptores similar a las inmunoglobulinas (KIR) de las células uNK está implicada en la pérdida del embarazo. Hiby y col. (32) encontraron que la combinación del haplotipo HLA-C2 fetal y el genotipo KIR-AA materno producen un aumento en el riesgo de preeclampsia. El mecanismo se implica de tal forma que la interacción entre el haplotipo KIR-A y el haplotipo HLA-C2 produce una fuerte señal inhibitoria para las células uNK, mientras que el haplotipo KIR-B tiene un receptor activador para el haplotipo HLA-C, el cual incrementa las propiedades inflamatorias de las células uNK (32). Tomado en conjunto, el fino ajuste de microambientes pro y antiinflamatorios del sitio útero-placentario es mediado por la comunicación entre las células inmunes del lado materno y el trofoblasto invasivo del lado fetal, y que ciertas propiedades inmunogénicas pueden determinar un proceso desfavorable para la pseudovasculogénesis.

Es generalmente aceptado que la alteración de la placentación es una condición predisponente importante en la fisiopatología de la preeclampsia. La combinación del genotipo materno KIR-AA en las células uNK y el haplotipo HLA-C2 fetal en el trofoblasto extraveloso aumenta significativamente la tasa de susceptibilidad de la preeclampsia (32), sugiriendo que una falla de la activación de las células uNK lleva a una invasión trofoblástica insuficiente. La estrechez de los canales sanguíneos debido a las alteraciones de la placentación hace a la placenta hipóxica, y en respuesta, se liberan una serie de factores proinflamatorios que producen daños en el sistema circulatorio materno. Este modelo de dos

fases (alteraciones de la placentación en el embarazo temprano y disfunción sistémica materna) ha sido reconocido como los mecanismos para el desarrollo de la preeclampsia (33,34). Sin embargo, es poco probable que la alteración de la pseudovasculogénesis sea una causa exclusiva de la enfermedad y algunos casos presentan procesos gestacionales normales a pesar de la restricción del flujo placentario (33).

### **MOLÉCULAS CLAVES IMPLICADAS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA**

La decidua es una rica fuente de factor tisular y las células deciduales están en cercana proximidad del citotrofoblasto invasor (35). Si ocurre una hemorragia decidual, esta permite que el factor VII circulante se una al factor tisular expresado por las células deciduales para generar trombina, la cual promueve la hemostasis al modificar el fibrinógeno y producir coágulos de fibrina. Más allá de este papel hemostático, la trombina promueve la inflamación aguda al unirse a los receptores activados por las proteasas para inducir en las células deciduales la síntesis y secreción de interleucina 8, la cual atrae a los neutrófilos (36). La trombina también promueve la inflamación crónica induciendo la infiltración de monocitos / macrófagos por aumento de la expresión de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (37). El mecanismo por el cual la trombina altera la invasión trofoblástica no es bien comprendido, pero parece involucrar la producción local de factores angiogénicos en la interfase feto-materna.

Existe una amplia variedad de factores que potencialmente aceleran la vasoconstricción de los vasos sanguíneos maternos. La neurokinina B, un miembro de las taquikininas, fue la primera molécula presentada como responsable del desarrollo de la preeclampsia (38). Estudios posteriores utilizando un número mayor de muestras han demostrado resultados controversiales (39). En la actualidad, parece que no se ha comprobado completamente la idea que las funciones de la neurokinina sea el agente causal de la preeclampsia. Otro estudio (40) demostró que junto a una molécula similar al tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) disminuiría las concentraciones de factor de crecimiento endotelial vascular, receptor 1 y 2 de factor de crecimiento endotelial vascular en células endoteliales maternas (ECs) y suprime las actividades antiangiogénicas *in vitro*. Es conocido que la alteración en el balance entre el TXA<sub>2</sub> y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) contribuyen a la aparición de la preeclampsia (41), el eje neurokinina B / TXA<sub>2</sub> puede tener un papel importante en la alteración de la

neovascularización placentaria. La neurokinina no solo está presente el suero materno de las preeclámpticas sino también en aquellas mujeres con embarazos normales, y se incrementan sus concentraciones mientras avanza el embarazo (42).

Aparte de la neurokinina B, el receptor soluble I de factor de crecimiento endotelial vascular (sVEGFR-1) ha sido descrito como un marcador sérico importante en las preeclámpticas (43). El sVEGFR-1 es un inhibidor endógeno del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), y un exceso en las concentraciones de sVEGFR-1 causa una amplia disfunción de las ECs (44). El análisis de los estudios clínicos de las terapias antiangiogénicas ha demostrado que estos inhibidores alteran la angiogénesis, hematopoyesis y función plaquetaria fisiológicas (45). En las preeclámpticas el exceso de sVEGFR-1 parece ser de origen placentario a la circulación materna (46).

Varios estudios han confirmado que el suero de las preeclámpticas muestra un incremento en las concentraciones de sCD105, especialmente en varios casos de síndrome HELLP. El CD-105 es un correceptor en la superficie celular para el factor de crecimiento y transformación 1 $\beta$  (TGF-1 $\beta$ ) y TGF-3 y se expresa en las ECs y sincitiotrofoblasto (47). En el sistema cardiovascular, se piensa que regula la expresión de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y el tono vascular dependiente de este (48). En la preeclampsia, el sCD105 probablemente inhibe la señalización del TGF-1 $\beta$  en la vasculatura (47).

Los estudios clínicos sugieren que el mayor estado antiangiogénico en la circulación materna parece iniciarse 2-3 meses antes que los síntomas de la preeclampsia se hagan evidentes. El incremento de sVEGFR-1 y sCD105 y la disminución de VEGF y PIGF son detectables alrededor de la mitad del segundo trimestre (17-20 semanas de gestación) (49). Algunos estudios han demostrado que el sVEGFR-1, al igual que el VEGF y PIGF, se produce en tejido trofoblasto aislado de la placenta *in vitro* y las concentraciones de sVEGFR-1 en cultivos de trofoblasto de pacientes con preeclampsia fueron mayores que el de las embarazadas normales (50).

Con otras condiciones fisiopatológicas como la retinopatía diabética y el cáncer, la hipoxia generalmente estimula las señales angiogénicas, como la cascada transcripcional proangiogénica mediada por el factor 1 $\alpha$  inducible por la hipoxia que incluye el VEGF (51). Es poco comprendido por que la placenta hipóxica produce moléculas que suprimen la angiogénesis en la preeclampsia.

## PROCESOS DE ALTERACIÓN DE LA NEOVASCULARIZACIÓN DESPUÉS DE LA APARICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

La evaluación patológica de la placenta de preeclámpticas revela la presencia de depósitos difusos de fibrina y aterosclerosis aguda en diferentes sitios útero-placentarios. Con respecto a la unidad circulatoria fetoplacentaria, las vellosidades terminales están pobremente diferenciadas, lo que es descrito como hipoplasia vellosa distal. También se describen la presencia de nudos sinciciales (agregados de núcleos del sinciciotrofoblasto). Se piensa que tales cambios reflejan la hipoxia debida a la escasa invasión del trofoblasto extraveloso en estadios iniciales. Sin embargo, estos hechos no responden si la aterosclerosis aguda y la alteración de la neovascularización también ocurren como consecuencia de otros factores predisponentes.

Las placentas de las preeclámpticas muestran una pseudovasculogénesis de apariencia normal en etapas iniciales, por ejemplo infiltración suficiente de células uNK e invasión trofoblástica suficiente (52). No es sorprendente debido a que en esta fase las concentraciones de renina producida por la placenta no son suficientes para actuar sobre la angiotensina en la circulación materna (53). Se han encontrado aterosclerosis significativa con cambios apoptóticos en el sitio placentario de las preeclámpticas a las 13 semanas. El análisis en el tiempo demuestra alteración en el desarrollo y maduración vascular fetoplacentario después de la aparición de la hipertensión. Estos hallazgos indican que la neovascularización placentaria es potencialmente suprimida por la hipertensión materna sin antecedentes de escasa placentación. Algunos genes vasoactivos disminuyen su actividad en las 24 horas siguientes después de la aparición de la hipertensión. Entonces las moléculas que median la interacción ECs-pericitos lo vuelven vulnerable a la hipertensión (52). Estos resultados sugieren que el destino de la neovascularización patológica podría ser designado por la respuesta temprana de los genes y la posterior alteración de la señalización para la maduración de los vasos podría producir una vasculatura fetoplacentaria anormal en los estadios finales.

El descubrimiento de los cambios fisiológicos en las arterias espirales y sus defectos en la preeclampsia suministran un avance importante en la comprensión de la hipertensión asociada al embarazo. Estos hallazgos demuestran la importancia de la invasión trofoblástica, un aspecto de la placentación el cual no había sido considerado a profundidad. Los diferentes

estudios clínicos han demostrado que la hipertensión durante el embarazo es un proceso complejo, el cual generalmente encuentra su origen en el embarazo temprano, pero depende de diferentes respuestas fisiológicas maternas. Esto puede ser el reflejo de patrones variables de cambios histopatológicos en el lecho placentario, evidenciándose por múltiples cambios arteriales en las diferentes complicaciones del embarazo más que un proceso patológico con lesiones bien definidas.

## REFERENCIAS

1. Staff A, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: Acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension*. 2010;56:1026-1034.
2. Aardema M, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse J. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta*. 2001;22:405-411.
3. Coelho T, Sass N, Camano L, Moron A, Mattar R, Stávale J, et al. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:96-100.
4. Richani K, Romero R, Soto E, Nien J, Cushenberry E, Kim Y, et al. Genetic origin and proportion of basal plate surface-lining cells in normal and abnormal pregnancies. *Hum Pathol*. 2007;38:269-275.
5. Walford N, Htun K, Akhilesh M. Detection of atherosclerosis in preeclamptic placentas: Comparison of two gross sampling protocols. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8:61-65.
6. Khong T. Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:722-725.
7. Kitzmiller J, Watt N, Driscoll S. Decidual arteriopathy in hypertension and diabetes in pregnancy: Immunofluorescent studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:773-779.
8. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic J, Chaiworapongsa T, et al. Maternal anti-protein Z antibodies in pregnancies complicated by preeclampsia, SGA and fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:662-671.
9. Abramowsky C, Vegas M, Swinehart G, Gyves M. Decidual vasculopathy of the placenta in lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1980;303:668-672.
10. Castejón O, Molinaro M. Necrosis celular en placa basal placentaria y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de DPPNI grave. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2003;63:11-16.

## ALTERACIÓN DE LA PLACENTACIÓN PROFUNDA

11. Khong T, Mott C. Immunohistologic demonstration of endothelial disruption in acute atherosclerosis in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;51:193-197.
12. Khong T, Pearce J, Robertson W. Acute atherosclerosis in preeclampsia: Maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157:360-363.
13. Khong T, Sawyer I, Heryet A. An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy-evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:751-756.
14. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton G. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003;162:115-125.
15. Brosens I, Renaer M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1972;79:794-799.
16. Castejón O. Microscopia electrónica de barrido de infarto placentario. *Salus.* 2000;4:19-24.
17. Burke C, Gobe G. Pontosubicular apoptosis ("necrosis") in human neonates with intrauterine growth retardation and placental infarction. *Virchows Arch.* 2005;446:640-645.
18. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green C, Sibbons P. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG.* 2006;113:580-589.
19. Castejón O, Molinaro M. Cambios degenerativos coriónicos y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de DPPNI grave. *Gac Méd Caracas.* 2003;111:117-122.
20. Castejón O, Molinaro M. Necrosis celular en placa basal placentaria y su relación con desórdenes hipertensivos en casos de desprendimiento prematuro de placenta. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2003;63:11-17.
21. Ananth C, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian J. Evidence of placental abruption as a chronic process: Associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:15-21.
22. Kim J, Romero R, Cushenberry E, Kim Y, Erez O, Nien J, et al. Distribution of CD14+ and CD68+ macrophages in the placental bed and basal plate of women with preeclampsia and preterm labor. *Placenta.* 2007;28:571-576.
23. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic J, Hassan S, Erez O, et al. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34:447-458.
24. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:193-201.
25. Brosens J, Parker M, McIndoe A, Pijnenborg R, Brosens I. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:615.e1-6
26. Chen X, Wen S, Fleming N, Demissie K, Rhoads G, Walker M. Teenage pregnancy and adverse birth outcomes: A large population based retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007;36:368-373.
27. Khong T, Adema E, Erwich J. On an anatomical basis for the increase in birth weight in second and subsequent born children. *Placenta.* 2003;24:348-353.
28. Prefumo F, Ganapathy R, Thilaganathan B, Sebire N. Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion. *Fertil Steril.* 2006;85:1032-1036.
29. Härkki P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Endometriosis and assisted reproduction techniques. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:207-213.
30. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2009;24:2341-2347.
31. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: The missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010;25:569-574.
32. Hiby S, Apps R, Sharkey A, Farrell L, Gardner L, Mulder A, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest.* 2010;120:4102-4110.
33. Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:309-316.
34. Roberts J, Gammill H. Preeclampsia: Recent insights. *Hypertension.* 2005;46:1243-1249.
35. Lockwood C. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:798-804.
36. Lockwood C, Paidas M, Krikun G, Koopman L, Masch R, Kuczynski E, et al. Inflammatory cytokine and thrombin regulation of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in first trimester human decidua. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4710-4715.
37. Grandaliano G, Valente A, Abboud H. A novel biologic activity of thrombin: Stimulation of monocyte chemotactic protein production. *J Exp Med.* 1994;179:1737-1741.
38. Page N, Dakour J, Morrish D. Gene regulation of neurokinin B and its receptor NK3 in late pregnancy and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:427-433.
39. Zulfikaroglu E, Ugur M, Taflan S, Ugurlu N, Atalay

- A, Kalyoncu S. Neurokinin B levels in maternal and umbilical cord blood in preeclamptic and normal pregnancies. *J Perinat Med.* 2007;35:200-202.
40. Pal S, Wu J, Murray J, Gellman S, Wozniak M, Keely P, et al. An antiangiogenic neurokinin-B/thromboxane A2 regulatory axis. *J Cell Biol.* 2006;174:1047-1058.
  41. Mills J, DerSimonian R, Raymond E, Morrow J, Roberts L, Clemens J, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: A multicenter prospective study. *JAMA.* 1999;282:356-362.
  42. Sakamoto R, Osada H, Iitsuka Y, Masuda K, Kaku K, Seki K, et al. Profile of neurokinin B concentrations in maternal and cord blood in normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:597-600.
  43. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111:649-658.
  44. Foidart J, Schaaps J, 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;82:106-111.
  45. Kappers M, van Esch J, Sleijfer S, Danser A, van den Meiracker A. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: Clinical and mechanistic aspects. *J Hypertens.* 2009;27:2297-2309.
  46. Cudmore M, Ahmad S, Al-Ani B, Fujisawa T, Coxall H, Chudasama K, et al. Negative regulation of soluble Flt-1 and soluble endoglin release by heme oxygenase-1. *Circulation.* 2007;115:1789-1797.
  47. Xu B, Thornton C, Tooher J, Ogle R, Lim S, Makris A, et al. Effects of anti-hypertensive drugs on production of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin from human normal and pre-eclamptic placentas in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36:839-842.
  48. Nachtigal P, Vecerova L, Pospisilova N, Micuda S, Brackova E, Navarro Hernandez E, et al. Endoglin co-expression with eNOS, SMAD2 and phosphorylated SMAD2/3 in normocholesterolemic and hypercholesterolemic mice: An immunohistochemical study. *Histol Histopathol.* 2009;24:1499-1506.
  49. Noori M, Donald A, Angelakopoulou A, Hingorani A, Williams D. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation.* 2010;122:478-487.
  50. Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Frankenne F, et al. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 2008;23:1407-1415.
  51. Clottes E. Hypoxia-inducible factor 1: Regulation, involvement in carcinogenesis and target for anticancer therapy. *Bull Cancer.* 2005;92:119-127.
  52. Furuya M, Ishida J, Inaba S, Kasuya Y, Kimura S, Nemori R, et al. Impaired placental neovascularization in mice with pregnancy-associated hypertension. *Lab Invest.* 2008;88:416-429.
  53. Saito T, Ishida J, Takimoto-Ohnishi E, Takamine S, Shimizu T, Sugaya T, et al. An essential role for angiotensin II type 1a receptor in pregnancy-associated hypertension with intrauterine growth retardation. *FASEB J.* 2004;18:388-390.

Correspondencia a:  
 Hospital Central "Dr. Urquinaona"  
 Final Av. El Milagro.  
 Maracaibo, Estado Zulia.  
 Venezuela.  
 Teléfono: 0416-2605233.  
 E-mail: sippenbauch@gmail.com