



Factor de crecimiento vascular endotelial total y Doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas (Total vascular endothelial growth factor and Doppler of uterine arteries in preeclamptic patients and healthy normotensive pregnant women)

Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Jorly Mejía-Montilla¹, Joel Santos-Bolívar¹, Duly Torres-Cepeda¹, Yolimar Navarro-Briceño¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Ismael Suarez-Torres¹.

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital "Dr. Urquinaona", Maracaibo - Venezuela.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

Recibido: 13 de Febrero de 2014. Aceptado: 28 de Mayo de 2014.

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) total en preeclámpticas y embarazadas normotensas, y relacionar los valores de los hallazgos Doppler de las arterias uterinas con las concentraciones plasmáticas. Se seleccionaron 160 sujetos. Se incluyeron 47 preeclámpticas severas (grupo A), 33 preeclámpticas leves (grupo B) y un grupo control con edades similares a los grupos de estudio de 80 embarazadas sanas (grupo C). Las muestras de sangre para la determinación de VEGF total y las mediciones de los índices de pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sistólico / diastólica de las arterias uterinas se realizaron en todas las pacientes antes del parto e inmediatamente después del diagnóstico en las preeclámpticas. Las pacientes del grupo A y B presentaron concentraciones significativamente más elevadas de VEGF total que las embarazadas del grupo C ($p < 0,05$). Las mediciones del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sistole / diástole de las arterias uterinas mostraron valores significativamente más altos en ambos grupo de las preeclámpticas ($p < 0,05$). Al correlacionar las concentraciones de VEGF total plasmáticas con los valores de velocimetría Doppler de las arterias uterinas se observó que esta era significativa con los tres parámetros evaluados ($p < 0,05$). Se concluye que las preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas de VEGF total más altas que las embarazadas normotensas y existe correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas y los parámetros de velocimetría Doppler de las arterias uterinas.

Palabras clave (español)

Factor de crecimiento vascular endotelial; ultrasonido doppler; flujo sanguíneo; preeclampsia.

Abstract (english)

The objective of research was to establish total vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations in patients with preeclampsia and healthy normotensive pregnant women and to relate Doppler findings to serum concentrations. One hundred sixty patients were selected. Forty-seven severe preeclamptic patients (group A), 33 mild preeclamptic patients (group B) and 80 healthy pregnant women with a similar age to patients in study groups were selected as controls (group C). Blood samples for total VEGF and measurements of pulsatility index, resistance index and systolic/ diastolic blood flow ratio of uterine arteries were done in all patients before labor and immediately after diagnosis in the study group. Patients in group A and B showed higher total VEGF concentrations than group C ($p < 0.05$). Measurements of pulsatility index, resistance index and systolic/ diastolic blood flow ratio of uterine arteries were higher in both groups of preeclamptic patients ($p < 0.05$). When correlation of plasma total VEGF concentrations with Doppler velocimetry values, there were observed that it was significant with all three evaluated parameters ($p < 0.05$). It is concluded that preeclamptic patients showed higher plasma total VEGF concentrations than normotensive pregnant women and there is a significant correlation between plasma concentrations and parameters of Doppler velocimetry of uterine arteries.

Keywords (english)

Vascular endothelial growth factor, doppler ultrasound, blood flow, preeclampsia.

Introducción

La vascularización placentaria incluye vasculogénesis, angiogénesis, pseudo-vasculogénesis con remodelación de las arterias espirales maternas (1). Estos cambios vasculares durante la implantación y la placentación son críticos para el éxito del embarazo, por lo que se considera que la insuficiencia vascular durante la placentación contribuye a diferentes patologías del embarazo (2).

La preeclampsia es un desorden multisistémico exclusivo del embarazo en humanos y que está caracterizado por hipertensión y proteinuria después de las 20 semanas de embarazo. Es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y neonatal. La preeclampsia ocurre en dos etapas; la alteración de la segunda etapa conlleva a la implantación anormal de la placenta y alteración del flujo sanguíneo placentario, el cual induce la liberación de sustancias por la placenta hacia la circulación materna. A pesar de la investigación, la causa o causas de la preeclampsia son desconocidas (1).

El proceso de placentación necesita un delicado balance de factores angiogénicos y anti-angiogénicos. Se considera que esta alteración entre los factores pro- y anti-angiogénicos en la preeclampsia contribuye a la vascularización placentaria anormal. Se ha demostrado que la hipoxia y las citoquinas también afectan la expresión de las proteínas angiogénicas. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel crucial en la vasculogénesis fisiológica y en la permeabilidad vascular y ha sido implicado en la patogénesis de la preeclampsia (1,2).

Varios estudios han demostrado que las concentraciones de VEGF total circulantes están aumentadas en forma significativa en la preeclampsia (3,4). Sin embargo, otras investigaciones han demostrado que las concentraciones biológicamente activa están disminuidas y las concentraciones de la kinasa de tirosina soluble similar al FMS (también conocida como receptor 1 de VEGF o sFLT-1) están elevadas en las preeclámpticas (5). Sin embargo, el VEGF tiene muchas de las características importantes para el desarrollo de la preeclampsia, como la inducción de la permeabilidad vascular y promoción de la coagulación, dos hallazgos característicos de la preeclampsia (5,6). Más aún, en estudios de miografía, la incubación de arterias miometriales con VEGF

produce una disminución de la relajación dependiente del endotelio que es similar a la reducción inducida por el plasma de las preeclámpticas (7).

En la preeclampsia, la pseudo-vasculogénesis es defectuosa y se ha propuesto que la isquemia placentaria resultante activa la liberación de factores desconocidos derivados de la placenta. Se considera que esto produce la disfunción endotelial sistémica y por lo tanto contribuye a las alteraciones renales, cardiovasculares y neurológicas asociadas a la preeclampsia. Los altos valores de la velocimetría Doppler se correlacionan con la invasión trofoblástica anormal evaluada por las biopsias del lecho placentario (8) y la producción de elementos intradeciduales (9). Sin embargo, la velocimetría de las arterias uterinas, como prueba única, ha demostrado amplias variaciones en la capacidad de predicción de las complicaciones del embarazo, especialmente en las pacientes de bajo riesgo (10).

Los estudios sobre los cambios en las concentraciones plasmáticas de VEGF total y la posible relación con la velocimetría Doppler son escasos y las posibles asociaciones no han sido confirmadas en forma consistente por lo que el objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de factor de crecimiento vascular endotelial en preeclámpticas y embarazadas normotensas, y comparar los valores de los parámetros de velocimetría Doppler de las arterias uterinas de acuerdo con las concentraciones plasmáticas del marcador.

Materiales y métodos

Este estudio de casos y controles se realizó con embarazos de más de 32 semanas que acudieron a la emergencia obstétrica del Servicio de Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo, Venezuela, de enero del 2006 a febrero del 2013, en aquellas pacientes que se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de VEGF total y la velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Selección de pacientes. Se incluyeron 80 mujeres con preeclampsia, de las cuales 47 pacientes

con preeclampsia severa (grupo A) y 33 pacientes con preeclampsia leve (grupo B). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 80 embarazadas sanas (grupo C). Solo se incluyeron pacientes nulíparas.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación post-natal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (antes de las 20 semanas de embarazo), tratamiento con antihipertensivos, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico. También se excluyeron a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más confirmada por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 0,3 g o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia severa se definió si la presión arterial diastólica por encima de 110 mm de Hg o presión arterial sistólica de 160 mm de Hg o más, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 mL/24 horas), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,1 mg/dl o el doble de las concentraciones de creatinina en ausencia de cualquier otra alteración renal), trombocitopenia (menos de 100.000/mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas (dos veces por encima de las concentraciones normales) después de las 20 semanas de gestación.

Ultrasonido y Doppler de las arterias uterinas. En todas las pacientes se realizó el ultrasonido antes del uso de cualquier intervención. Se midieron el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la relación del flujo sanguíneo sístole / diástole de las arterias uterinas. Las arterias uterinas fueron identificadas en una visualización longitudinal de las caras laterales del útero con la paciente reclinada y por vía abdominal. En esa posición se buscó la bifurcación de la arteria iliaca común. La medición se

realizó en el punto donde la arteria uterina y la iliaca externa parecen cruzarse. En ese punto se midieron los parámetros de velocimetría Doppler de ambas arterias uterinas y se calculó el promedio de ambos vasos.

Determinación de VEGF sérica. Las muestras de sangre de la vena antecubital para la determinación de VEGF total se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación Doppler en ambos grupos de pacientes y antes de cualquier intervención en las preeclámpticas. A todas las muestras se las dejó coagular a temperatura ambiente y se almacenaron a -70° C hasta el momento de procesarlas. Posteriormente, fueron centrifugadas a 1.000 rpm por 20 minutos y almacenadas con posterioridad a -70° C. Se utilizó una prueba de inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) para la medición cuantitativa de VEGF total (R&D Systems, Minneapolis, EEUU). Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio fue el resultado final. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo de 5% y 7%, respectivamente.

Análisis estadísticos. Los datos se presentan como valores promedios +/- desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett para comparar los datos sobre edad materna, edad gestacional, presión arterial sistólica y diastólica, concentraciones de VEGF total, índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación del flujo sanguíneo sístole / diástole de las arterias uterinas entre las preeclámpticas severas (grupo A), las preeclámpticas leves (grupo B) y las embarazadas controles (grupo C). Posteriormente, las concentraciones de VEGF total se dividieron por cuartiles (concentración baja, media, alta y muy alta) y se compararon los valores promedio de los parámetros de velocimetría Doppler de los cuartiles medio, alto y muy alto con el cuartil de concentraciones bajas utilizando la prueba de análisis de varianza con post-test de Dunnett. Los coeficientes de correlación entre el factor y los valores promedio de los parámetros de velocimetría Doppler de las arterias uterinas se evaluaron mediante la prueba de Pearson. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Las características de embarazadas de ambos grupos se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y la edad gestacional al momento de la evaluación entre los tres grupos de embarazadas ($p =$

Tabla 1. Características generales de las preeclámpticas y controles normotensas sanas.

	GRUPO A Preeclámpticas severas (n = 47)	GRUPO B Preeclámpticas leves (n = 33)	GRUPO C Controles (n = 80)
Edad materna, años	19,3 +/- 2,3	20,5 +/- 3,9	20,7 +/- 4,5
Edad gestacional al momento de la evaluación, semanas	33,7 +/- 2,5	33,8 +/- 2,5	34,0 +/- 2,1
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 +/- 2,0*	36,8 +/- 0,8*	39,4 +/- 0,7
Presión arterial sistólica, mm de Hg	151,2 +/- 11,7*	134,0 +/- 9,7*	103,9 +/- 9,6
Presión arterial diastólica, mm de Hg	110,3 +/- 9,0*	97,6 +/- 5,0*	73,9 +/- 7,71
Excreción urinaria de proteínas en 24 horas, n (%)	47 (100)	33 (100)	0

* p < 0,05 comparado con las normotensas sanas.

ns). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento de parto, promedio de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica entre las pacientes del grupo A y del grupo B con las embarazadas del grupo control (p < 0,05).

En la tabla 2 se muestran las concentraciones plasmáticas de VEGF total y los valores de la velocimetría Doppler de los tres grupos. Las pacientes del grupo A (141,5 +/- 48,4 ng/mL) y del grupo B (62,8 +/- 22,8 ng/mL) presentaron concentraciones significativamente más elevadas de VEGF total que las mujeres del grupo C (22,1 +/- 3,99 ng/mL; p < 0,05). Las mediciones del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sístole / diástole de las arterias uterinas también demostraron valores significativamente más altos en las pacientes del grupo A y las pacientes del grupo B comparado con las embarazadas del grupo C (p < 0,05).

Al correlacionar las concentraciones de VEGF total plasmáticas con los valores de velocimetría Doppler de las arterias uterinas se observó que esta era moderada, positiva y significativa con los valores del índice de pulsatilidad (r = 0,554; p < 0,05), con el índice de resistencia (r = 0,453; p < 0,05) y con la relación de flujo sístole / diástole (r = 0,447; p < 0,05).

Los valores promedio de los diferentes parámetros de velocimetría Doppler por cada cuartil de concentración de VEGF total se muestran en la tabla 3. Los valores promedio del índice de

pulsatilidad, índice de resistencia y relación de flujo sanguíneo sístole / diástole fueron significativamente más altos en los grupos con concentraciones altas y muy altas de VEGF total al compararlas con aquellas pacientes con concentraciones bajas (p < 0,05). No se encontraron diferencias significativas con en el grupo de concentraciones moderadas al compararlo con el grupo de concentraciones bajas (p = ns).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que las preeclámpticas tienen concentraciones de VEGF total más altas que las embarazadas normotensas sanas y las pacientes con altas concentraciones de VEGF total tienen mayores alteraciones ecográficas Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas.

El embarazo requiere de un balance entre las proteínas pro- y anti-angiogénicas producidas por la placenta. En las fases iniciales del embarazo dominan los factores pro-angiogénicos, como el VEGF y factor de crecimiento placentario (PIGF), mientras que en las fases finales del embarazo los factores anti-angiogénicos, como sFLT-1 y endoglinas, son mayores, posiblemente en preparación para el parto (4,7).

La alteración del balance de las concentraciones de proteínas angiogénicas o de la interacción con los receptores podría estar involucrada en la patogénesis de varias enfermedades en las cuales

Tabla 2. Concentraciones de factor de crecimiento vascular endotelial y determinaciones hemodinámicas doppler de la arteria uterina de las preeclámpticas y controles normotensas sanas.

	GRUPO A Preeclámpticas severas (n = 47)	GRUPO B Preeclámpticas leves (n = 33)	GRUPO C Controles (n = 80)
Factor de crecimiento vascular endotelial, ng/mL	141,5 +/- 48,4*	62,8 +/- 22,8*	22,1 +/- 3,99
Arteria uterina			
Índice de pulsatilidad	1,119 +/- 0,021*	1,099 +/- 0,017*	0,850 +/- 0,056
Índice de resistencia	0,627 +/- 0,060*	0,621 +/- 0,061*	0,499 +/- 0,052
Relación de flujo sístole / diástole	2,731 +/- 0,308*	2,648 +/- 0,294*	2,157 +/- 0,210

* p < 0,05 comparado con las normotensas sanas.

la disfunción endotelial es un factor contribuyente, como en pacientes con diferentes tipos de cáncer o endometriosis (11). Los hallazgos de esta investigación sugieren que el aumento de las concentraciones del VEGF total puede estar asociado a los mecanismos moleculares en el desarrollo anormal de la placenta y puede ser un factor importante involucrado en la patogénesis de la preeclampsia y sus complicaciones. Por otra parte, un estudio histoquímico demostró que las concentraciones de VEGF eran significativamente superiores en las biopsias placentarias de las preeclámpticas que en los controles normotensas (12), mientras que otros estudios no mostraron diferencias en la expresión y concentraciones de ARNm del VEGF en las placentas de las preeclámpticas y las normotensas (13). Se ha postulado que estas variaciones pueden ser debidas a las diferentes técnicas usadas para la determinación o a los diferentes grupos etarios. El VEGF aumenta la permeabilidad vascular a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina en las células endoteliales (14). Además, produce vasodilatación acompañado de hipotensión y taquicardia a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico (15).

En los últimos años se han realizado intentos para medir las concentraciones de VEGF total en la preeclampsia, con resultados contradictorios. Hunter y col. (16) usando una prueba de ELISA de inmunofluorescencia demostraron la elevación en algunas preeclámpticas mientras que en las embarazadas normotensas y en los controles no embarazados las concentraciones no fueron detectables. Otros investigadores (3,17) también demostraron concentraciones elevadas en las preeclámpticas con el uso de un inmunoensayo

enzimático competitivo. Sin embargo, Reuvekamp y col. (18) usando una prueba de ELISA comercial encontraron que las concentraciones disminuían en la preeclampsia y en las embarazadas sanas comparadas con los controles no embarazados. El hallazgo de ausencia de elevación en el embarazo es sorprendente debido a que es un elemento clave en la embriogénesis y formación placentaria. La unión del VEGF total a las proteínas puede causar este problema en todas las pruebas utilizadas, incluyendo la utilizada en esta investigación. Sin embargo, a diferencia de los resultados de informes previos (16,18), Belgore y col. (19) desarrollaron un inmunoensayo con anticuerpos policlonales para el VEGF, el cual puede solucionar los problemas potenciales del ELISA para la detección de la VEGF unida en el embarazo.

Es conocido que existen dos fuentes principales del factor de crecimiento vascular endotelial. Uno es las plaquetas quienes toman el factor y lo liberan para su activación tanto in vivo como in vitro; la otra fuente es la proteína plasmática, conocida como alfa2-macroglobulina y el sFLT-1. La proteína sFLT-1 es una variante del receptor de VEGF; el sFLT-1 carece de dominios transmembrana y citoplasmático y actúa como un potente antagonista de las proteínas angiogénicas (20). La producción placentaria de sFLT-1 esta aumentada en la preeclampsia. Este actúa adhiriéndose a los dominios de los receptores del PIGF y de VEGF, evitando su interacción con los receptores en la superficie de las células endoteliales (5).

Las concentraciones circulantes de SFLT1 y VEGF total están aumentadas y las concentraciones de PIGF y VEGF libre están disminuidas durante la fase activa y varias semanas antes de la aparición de los

Tabla 3. Valores promedio de la velocimetria doppler de la arteria uterina de acuerdo a la concentracion de factor de crecimiento vascular endotelial por cuartiles.

	Concentraciones bajas (n = 40)	Concentraciones medias (n = 40)	Concentraciones altas (n = 40)	Concentraciones muy altas (n = 40)
Factor de crecimiento vascular endotelial, ng/ml	18,3 +/- 2,5	25,0 +/- 1,8*	60,2 +/- 21,9*	143,9 +/- 24,0*
Intervalo de las concentraciones de factor de crecimiento vascular endotelial, ng/ml	12,1 – 21,9	22,2 – 28,3	29,1 – 98,9	99,3 – 238,4
Índice de pulsatilidad de la arteria uterina	0,871 +/- 0,086	0,873 +/- 0,099	1,093 +/- 0,068*	1,094 +/- 0,071*
Índice de resistencia de la arteria uterina	0,492 +/- 0,061	0,506 +/- 0,063	0,609 +/- 0,062*	0,632 +/- 0,068*
Relación sístole / diástole de la arteria uterina	2,233 +/- 0,217	2,235 +/- 0,282	2,726 +/- 0,328*	2,729 +/- 0,259*

* p < 0,05 comparado con el grupo de concentraciones bajas

síntomas (1). Existen reportes sobre el aumento de la concentración del ARNm de la sFLT-1 en la preeclampsia, lo que lleva a un incremento en las concentraciones sistémicas del sFLT-1 que posteriormente disminuye después del parto (5). También se demostró que el incremento de las concentraciones circulantes de sFLT-1 puede ser la causa de la disfunción endotelial in vitro que puede ser revertido por la administración exógena de PIGF y VEGF (5). Por lo tanto, se ha sugerido un papel del bloqueo de la acción de la VEGF en la fisiopatología de la preeclampsia. El uso de compuestos antagonistas del VEGF puede inducir hipertensión y proteinuria en animales y humanos no embarazados incluidos en estudios de anti-angiogénicos.

Existe evidencia que indica que el Doppler de la arteria uterina y las muestras placentarias patológicas de invasión trofoblástica anormal es un proceso que continúa desde el comienzo del embarazo (9,21). Los hallazgos de incrementos en los parámetros Doppler de la arteria uterina en las preeclámpticas encontradas en esta investigación son apoyados por investigaciones previas (22). Estos resultados apoyan

el concepto de hipoperfusión relativa de la placenta en las preeclámpticas, aunque las mediciones directas de oxígeno en la placenta son necesarias para confirmar la hipoxia (23). Los mecanismos que pueden actuar en el incremento de la resistencia del flujo sanguíneo uterino incluyen vasoconstricción sistémica e hipertensión, los cuales pueden incrementar la presión de perfusión de la circulación útero-placentaria a corto plazo, e incrementa las concentraciones del factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual puede llevar a un aumento de la vasculogénesis e incremento del flujo sanguíneo como una respuesta de compensación crónica. Se ha demostrado que la hipoxia incrementa la producción del VEGF (24). El incremento de la resistencia de la arteria uterina, que es un hallazgo característico de la preeclampsia, puede producir hipoxia placentaria y puede estar asociado al incremento de las concentraciones.

Los hallazgos de esta investigación también demuestran una asociación entre los índices de resistencia y las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento vascular endotelial. Esta relación sugiere que en la preeclampsia el aumento en las

concentraciones del factor ocurre como un mecanismo compensatorio potencial a la insuficiencia placentaria. Esto aporta evidencia a la hipótesis que la disminución del flujo, la hipoperfusión relativa y la hipoxia del lecho útero-placentario lleva a un incremento en las concentraciones del factor de crecimiento vascular endotelial, el cual puede promover la vasculogénesis en un intento de incrementar el flujo sanguíneo utero-placentario (25).

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento vascular endotelial total más altas que las embarazadas normotensas y existe una correlación significativa entre las concentraciones plasmáticas y los parámetros de velocimetría Doppler de las arterias uterinas.

Referencias

1. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004; 350: 672-83. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
2. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21: 9-23. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
3. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'herlihy C, McKenna P. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 146-52. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
4. Lee ES, Oh MJ, Jung JW, Lim JE, Seol HJ, Lee KJ, Kim HJ. The levels of circulating vascular endothelial growth factor and soluble Flt-1 in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: 94-8. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
5. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003; 111: 649-58. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
6. Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem.* 2001; 47: 617-23. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
7. Brockelsby J, Hayman R, Ahmed A, Warren A, Johnson I, Baker P. VEGF via VEGF receptor-1 (Flt-1) mimics preeclamptic plasma in inhibiting uterine blood vessel relaxation in pregnancy: implications in the pathogenesis of preeclampsia. *Lab Invest.* 1999; 79: 1101-11. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
8. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta.* 2003; 24: 510-6. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
9. Guzin K, Tomruk S, Tuncay YA, Naki M, Sezginsoy S, Zemheri E, Yucel N, Kanadikirik F. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 272: 283-8. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
10. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 459-63. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
11. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA, Abrao MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99: 33-7. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
12. Akercan F, Cirpan T, Terek MC, Ozcakir HT, Giray G, Sagol S, Karadadas N. The immunohistochemical evaluation of VEGF in placenta biopsies of pregnancies complicated by preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 109-14. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
13. Sgambati E, Marini M, Zappoli Thyron GD, Parretti E, Mello G, Orlando C, Simi L, Tricarico C, Gheri G, Brizzi E. VEGF expression in the placenta from pregnancies complicated by hypertensive disorders. *BJOG.* 2004; 111: 564-70. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
14. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation.* 1998; 97: 99-107. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
15. Tilton RG, Chang KC, LeJeune WS, Stephan CC, Brock TA, Williamson JR. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999; 40: 689-96. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]

16. Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C, McCracken G, Wilson D, McClure N. Serum levels of vascular endothelial growth factor in preeclamptic and normotensive pregnancy. *Hypertension*. 2000;36:965-9. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
17. Sharkey AM, Cooper JC, Balmforth JR, McLaren J, Clark DE, Charnock-Jones DS, Morris NH, Smith SK. Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26: 1182-5. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
18. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, Capello JJ, Duits AJ. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:1019-22. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
19. Belgore FM, Blann AD, Lip GY. Measurement of free and complexed soluble vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1, in fluid samples: development and application of two new immunoassays. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100:567-75. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
20. Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol*. 2001; 106: 148-56. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
21. Hafner E, Metzenbauer M, Höfner D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:652-7. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
22. Parretti E, Mealli F, Magrini A, Cioni R, Mecacci F, La Torre P, Periti E, Scarselli G, Mello G. Cross-sectional and longitudinal evaluation of uterine artery Doppler velocimetry for the prediction of pre-eclampsia in normotensive women with specific risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22: 160-5. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
23. Ranheim T, Staff AC, Henriksen T. VEGF mRNA is unaltered in decidua and placental tissues in preeclampsia at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:93-8. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
24. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai Z. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2000; 31: 141-8. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
25. Simmons LA, Hennessy A, Gillin AG, Jeremy RW. Uteroplacental blood flow and placental vascular endothelial growth factor in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *BJOG*. 2000;107:678-85. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]

Como citar este artículo: Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Navarro-Briceño Y, Reyna-Villasmil N, Suarez-Torres I. Factor de crecimiento vascular endotelial total y Doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Avan Biomed* 2014; 3: 76-83.