



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en Inglés

GABBE
OBSTETRICIA

Embarazos normales y de riesgo

Mark B. Landon
Henry L. Galan
Eric R. M. Jauniaux
Deborah A. Driscoll
Vincenzo Berghella
William A. Grobman
Sarah J. Kilpatrick
Alison G. Cahill

8.^a EDICIÓN



GABBE
OBSTETRICIA
Embarazos normales y de riesgo

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

GABBE OBSTETRICIA

Embarazos normales y de riesgo

8.^a EDICIÓN

Mark B. Landon, MD

Richard L. Meiling Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University College of Medicine
Columbus, Ohio

Henry L. Galan, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Eric R.M. Jauniaux, MD, PhD, FRCOG

Professor in Obstetrics & Fetal Medicine
Institute for Women's Health
University College London
London, United Kingdom

Deborah A. Driscoll, MD

Luigi Mastroianni Jr Professor of Obstetrics and
Gynecology
Senior Vice President, Clinical Practices of the University
of Pennsylvania
Vice Dean for Professional Services
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Vincenzo Berghella, MD

Director, Maternal-Fetal Medicine
Professor of Obstetrics and Gynecology
Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson
University
Philadelphia, Pennsylvania

William A. Grobman, MD, MBA

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Chicago, Illinois

Sarah J. Kilpatrick, MD, PhD

Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Helping Hand of Los Angeles Endowed Chair
Associate Dean for Faculty Development and Diversity
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Alison G. Cahill, MD, MSCI

Professor
Department of Women's Health
University of Texas at Austin, Dell Medical School
Austin, Texas





ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 8th edition
Copyright © 2021 by Elsevier, Inc. All rights reserved.
ISBN: 978-0-323-60870-1

This translation of *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 8th edition, by Mark B. Landon, Henry L. Galan, Eric R.M. Jauniaux, Deborah A. Driscoll, Vincenzo Berghella, William A. Grobman, Sarah J. Kilpatrick, and Alison G. Cahill, was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta traducción de *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 8.ª edición, de Mark B. Landon, Henry L. Galan, Eric R.M. Jauniaux, Deborah A. Driscoll, Vincenzo Berghella, William A. Grobman, Sarah J. Kilpatrick y Alison G. Cahill, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier Inc.

Gabbe. Obstetricia. Embarazos normales y de riesgo, 8.ª edición, de Mark B. Landon, Henry L. Galan, Eric R. M. Jauniaux, Deborah A. Driscoll, Vincenzo Berghella, William A. Grobman, Sarah J. Kilpatrick y Alison G. Cahill.

© 2023 Elsevier España, S.L.U., 1986, 1991, 1996, 2002, 2007, 2012, 2017
ISBN: 978-84-1382-016-3
eISBN: 978-84-1382-342-3

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su exclusiva responsabilidad. Los profesionales de la salud y los investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y sus conocimientos la evaluación y el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos en esta obra. Los rápidos avances en el conocimiento científico requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados de manera independiente. Conforme al alcance máximo permitido por la ley, ni Elsevier, ni los autores, editores o colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por cualquier reclamación por daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos o por negligencia, o como consecuencia de la aplicación de cualesquier métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:

Elisa Llorba i Olié

Directora del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, profesora asociada de la Facultad de Medicina de la UAB.

Carmen Medina Mallen

Médica Consultora 1 del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Johana Ullmo

Médica Adjunta del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Mónica Cruz Lemini

Especialista en Ginecología y Obstetricia, Medicina Materno-Fetal, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Servicios editoriales: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.

Depósito legal: B 19175-2022

Impreso en España

Kjersti Aagaard, MD, PhD, MSCI

Henry and Emma Meyer Chair in Obstetrics & Gynecology
Professor and Vice Chair of Research
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Kristina M. Adams Waldorf, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Adjunct Professor
Department of Global Health
University of Washington
Seattle, Washington;
Affiliate Professor
Sahlgrenska Academy
University of Gothenburg
Gothenburg, Sweden

Catherine M. Albright, MD, MS

Assistant Professor of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Kathleen M. Antony, MD, MSCI

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Wisconsin School of Medicine and Public
Health
Madison, Wisconsin

Jennifer L. Bailit, MD, MPH

Medical Director
Women's and Children's Obstetrics and Gynecology
Senior Scholar
Center for Health Care Research and Policy
MetroHealth Medical Center
Cleveland, Ohio

William H. Barth Jr, MD

Vice Chair, Obstetrics
Massachusetts General Hospital
Charles & Robert Montraville Green Associate Professor
of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Ahmet Alexander Baschat, MD

Director, Johns Hopkins Center for Fetal Therapy
Department of Obstetrics and Gynecology
Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Ashley E. Benson, MD, MA

Maternal-Fetal Medicine Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah School of Medicine;
Maternal Medicine Fellow
Department of Obstetrics and Gynecology
Intermountain Healthcare
Salt Lake City, Utah

Dana Senderoff Berger, BS, MD

Resident Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
University of California-Irvine
Orange, California

Vincenzo Berghella, MD

Director, Maternal-Fetal Medicine
Professor of Obstetrics and Gynecology
Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson
University
Philadelphia, Pennsylvania

Helene B. Bernstein, MD, PhD

Associate Professor
Departments of Obstetrics and Gynecology, Microbiology,
and Immunology
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, New York

Carolyn Bevan, MD, MS

Assistant Professor
Department of Neurology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Runjhun Bhatia, BS

Medical Student
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Kristin Bixel, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Gynecologic Oncology
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Nirupama Bonthala, MD

Gastroenterologist
Inflammatory Bowel Disease Center
Department of Gastroenterology and Hepatology
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

D. Ware Branch, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Haywood L. Brown, MD

Professor of Obstetrics and Gynecology
Associate Dean, Diversity
Morsani College of Medicine
University of South Florida
Tampa, Florida

Brenda A. Bucklin, MD

Associate Dean, Continuing Medical Education
Professor of Anesthesiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Graham J. Burton, MD, DSc, FMedSci

Mary Marshall and Arthur Walton Professor of the Physiology
of Reproduction
Centre for Trophoblast Research
Department of Physiology, Development, and Neuroscience
University of Cambridge
Cambridge, United Kingdom

Richard M. Burwick, MD, MPH

Assistant Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Alison G. Cahill, MD, MSCI

Professor
Department of Women's Health
University of Texas at Austin, Dell Medical School
Austin, Texas

Patrick M. Catalano, MD

Professor
Mother-Infant Research Institute
Tufts Medical Center
Boston, Massachusetts

Suchitra Chandrasekaran, MD, MSCE

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Washington
Seattle, Washington

Edward K.S. Chien, MD, MBA

Professor
Department of Reproductive Biology
Case Western Reserve University;
Director
Division of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
MetroHealth Medical Center
Cleveland, Ohio

Larry J. Copeland, BSc, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Ryan D. Cuff, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Jason Deen, MD

Assistant Professor of Pediatrics
Department of Cardiology
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington

Shad H. Deering, MD

Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Uniformed Services University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland

Mina Desai, BSc, MSc, PhD

Associate Professor and Director of Perinatal Research
Department of Obstetrics and Gynecology
LABioMed at Harbor-UCLA Medical Center
Torrance, California

Gary A. Dildy III, MD

Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Deborah A. Driscoll, MD

Luigi Mastroianni Jr Professor of Obstetrics and Gynecology
Senior Vice President, Clinical Practices of the University of
Pennsylvania
Vice Dean for Professional Services
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Maurice L. Druzin, MD

Professor and Vice-Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

William P. Duff, MD

Professor and Associate Dean for Student Affairs
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida
Gainesville, Florida

Celeste P. Durnwald, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

M. Gore Ervin, PhD

Professor
Department of Biology
Middle Tennessee State University
Murfreesboro, Tennessee

Erin Fairbrother, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Lisa M. Foglia, MD

DIO and Director of Medical Education and Research
Womack Army Medical Center
Fayetteville, North Carolina

Michael R. Foley, MD

Professor and Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Arizona College of Medicine-Phoenix
Phoenix, Arizona

Karrie E. Francois, MD

Partner
Scottsdale Perinatal Associates
HonorHealth
Scottsdale, Arizona;
Clinical Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Arizona
Tucson, Arizona

Steven G. Gable, MD

Emeritus CEO, Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University College of Medicine
Columbus, Ohio

Henry L. Galan, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Etoi Garrison, MD, PhD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Vanderbilt Medical Center
Nashville, Tennessee

Elizabeth E. Gerard, MD

Associate Professor
Department of Neurology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Robert Gherman, MD

Director, Maternal-Fetal Medicine Research
Division of Maternal-Fetal Medicine
WellSpan Health System
York, Pennsylvania

William M. Gilbert, MD

Regional Medical Director, Women's Services
Sutter Valley Health Region;
Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of California, Davis
Sacramento, California

Laura Goetzl, MD, MPH

Professor and Vice Chair for Translational Research
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas
Houston, Texas

Mohamad Goldust, MD

Department of Dermatology
University of Rome G. Marconi
Rome, Italy;
Department of Dermatology
University Medical Center Mainz
Mainz, Germany;
Department of Dermatology
University Hospital Basel
Basel, Switzerland

Bernard Gonik, MD

Professor and Fann Srere Endowed Chair of Perinatal
Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Wayne State University School of Medicine
Detroit, Michigan

Christopher Goodier, MD

Assistant Professor
Department of Maternal-Fetal Medicine
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Mara B. Greenberg, MD

Chief, Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology, East Bay
Clinical and Research Director
Regional Perinatal Service Center
Kaiser Permanente Northern California
Oakland, California

Kimberly D. Gregory, MD, MPH

Vice Chair
Women's Healthcare Quality and Performance Improvement
Department of Obstetrics and Gynecology
Cedars Sinai Medical Center
Los Angeles, California

William A. Grobman, MD, MBA

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Chicago, Illinois

Joy L. Hawkins, MD

Director of Obstetric Anesthesia
University of Colorado Hospital
Professor
Department of Anesthesiology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Elizabeth Horvitz West, MD

Physician
Department of Obstetrics and Gynecology
Long Beach Memorial Medical Center
Long Beach, California

Wenyu Huang, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular
Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Michelle M. Isley, MD, MPH

Associate Professor
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Eric R.M. Jauniaux, MD, PhD, FRCOG

Professor in Obstetrics & Fetal Medicine
Institute for Women's Health
University College London
London, United Kingdom

Sarah J. Kilpatrick, MD, PhD

Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Helping Hand of Los Angeles Endowed Chair
Associate Dean for Faculty Development and Diversity
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

George Kroumpouzou, MD, PhD

Clinical Associate Professor of Dermatology
Alpert Medical School of Brown University
Providence, Rhode Island;
Professor of Dermatology, Collaborator
Jundiai Medical School
Sao Paulo, Brazil

Mark B. Landon, MD

Richard L. Meiling Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University College of Medicine
Columbus, Ohio

Mauricio La Rosa De Los Rios, MD

Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Men-Jean Lee, MD

Kosasa Endowed Professor
Division Chief, Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
John A. Burns School of Medicine
University of Hawaii
Honolulu, Hawaii

Lisa D. Levine, MD, MSCE

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Gwyneth Lewis, OBE, MBBS, MSc, DSc, MRCGP, FFPHM, FRCOG, FACOG

Consultant for International Maternal Health Care
London, United Kingdom

Judette Louis, MD, MPH

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
University of South Florida
Tampa, Florida

Jack Ludmir, MD

Executive Vice-President for Equity
Associate Provost, Community Engagement
Professor of Obstetrics and Gynecology
Thomas Jefferson University and & Jefferson Health
Philadelphia, Pennsylvania

A. Dhanya Mackeen, MD, MPH

Associate Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Clinical Sciences
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Epidemiology and Health Services Research
Geisinger Commonwealth School of Medicine
Scranton, Pennsylvania

George A. Macones, MD, MSCE

Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University in St. Louis
St. Louis, Missouri

Brian M. Mercer, MD, FACOG, FRCSC

Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
MetroHealth Medical Center;
Professor
Department of Reproductive Biology
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Audrey A. Merriam, MD, MS

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Torri D. Metz, MD, MS

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah Health
Salt Lake City, Utah

Emily S. Miller, MD, MPH

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Kenneth J. Moise Jr, MD

Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Services
Professor of Pediatric Surgery
University of Texas School of Medicine at Houston
Co-Director, The Fetal Center
Children's Memorial Hermann Hospital
Houston, Texas

Mark E. Molitch, MD

Martha Leland Sherwin Professor of Endocrinology
Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Chelsea Morroni, MBChB, DTM&H, DFSRH, MPH, MPhil, PhD

Reader in International Sexual and Reproductive Health
Department of International Health
Liverpool School of Tropical Medicine
Liverpool, United Kingdom;
Sexual and Reproductive Health Consultant
Botswana UPenn Partnership
Gaborone, Botswana;
Professor (Honorary)
Women's Health Research Unit
School of Public Health and Family Medicine
University of Cape Town
Cape Town, South Africa

Roger B. Newman, MD

Professor and Maas Chair for Reproductive Services
Department of Obstetrics and Gynecology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Edward R. Newton, MD

Emeritus Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Brody School of Medicine
Greenville, North Carolina

Peter E. Nielsen, MD

Professor and Vice-Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Baylor College of Medicine;
Obstetrician/Gynecologist in Chief
Department of Obstetrics and Gynecology
Children's Hospital of San Antonio
San Antonio, Texas

Joseph Ouzounian, MD, MBA

Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California

John Owen, MD, MSPH

Professor
Division of Obstetrics, Gynecology, and Maternal-Fetal Medicine
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Luis D. Pacheco, MD

Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Anesthesiology
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Christian M. Pettker, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Mona Prasad, DO, MPH

Director
Maternal-Fetal Medicine
OhioHealth
Columbus, Ohio

Diana A. Racusin, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Health Sciences
McGovern Medical School at the University of Texas Health Science Center
UT Health
Houston, Texas

Diana E. Ramos, MD

Director, Reproductive Health
Maternal, Child, and Adolescent Health
Los Angeles County Public Health;
Associate Clinical Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Keck University of Southern California School of Medicine
Los Angeles, California

Roxane Rampersad, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Uma M. Reddy, MD, MPH

Medical Officer
Pregnancy and Perinatology Branch
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health
and Human Development
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Douglas S. Richards, MD

Clinical Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Intermountain Medical Center
Murray, Utah;
Clinical Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
University of Utah School of Medicine
Salt Lake City, Utah

Roberto Romero, MD, DMedSci

Chief, Program for Perinatal Research and Obstetrics
Division of Intramural Research
Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health
and Human Development
National Institutes of Health
Perinatology Research Branch
Bethesda, Maryland and Detroit, Michigan;
Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan;
Professor
Department of Epidemiology and Biostatistics
Michigan State University
East Lansing, Michigan

Michael G. Ross, MD, MPH

Distinguished Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Geffen School of Medicine at UCLA;
Distinguished Professor
Community Health Sciences
Fielding School of Public Health at UCLA
Los Angeles, California

Paul J. Rozance, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Antonio Saad, MD, FACOG, FCCM

Assistant Professor
Maternal-Fetal Medicine and Critical Care Specialist
Associate MFM Fellowship Program Director
Department of Obstetrics & Gynecology and Anesthesia
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Ritu Salani, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Philip Samuels, MD

Professor
Maternal-Fetal Medicine
Residency Program Director
Department of Obstetrics and Gynecology
The Ohio State University Wexner Medical Center
Columbus, Ohio

Nadav Schwartz, MD

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Baha M. Sibai, MD

Director
Maternal-Fetal Medicine Fellowship Program
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Sciences
University of Texas Medical School at Houston
Houston, Texas

Colin P. Sibley, PhD, DSc

Professor of Child Health & Physiology
Maternal and Fetal Health Research Centre
University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Robert M. Silver, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah Health Sciences Center
Salt Lake City, Utah

Hyagriv N. Simhan, MD, MS

Professor
Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive
Science
Division of Maternal-Fetal Medicine
Executive Vice-Chair, Obstetrical Services
University of Pittsburgh School of Medicine
Director, Patient Care Delivery Innovation and Technology,
UPMC
Pittsburgh, Pennsylvania

Joe Leigh Simpson, MD

Executive Associate Dean for Academic Affairs and Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Chairman and Professor
Department of Human and Molecular Genetics
Herbert Wertheim College of Medicine
Florida International University
Miami, Florida

Dorothy K.Y. Sit, MD

Associate Professor
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Maria Small, MD, MPH

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

Sindhu K. Srinivas, MD, MSCE

Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Karen Stout, MD

Associate Chief
Department of Internal Medicine
Division of Cardiology
University of Washington;
Department of Pediatrics
Division of Cardiology
Seattle Children's Hospital
Seattle, Washington

Alison M. Stuebe, MD, MSc

Associate Professor of Maternal-Fetal Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
University of North Carolina School of Medicine;
Distinguished Scholar of Infant and Young Child Feeding
Department of Maternal and Child Health
Gillings School of Global Public Health
Chapel Hill, North Carolina

Scott A. Sullivan, MD, MSCR

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Lauren H. Theilen, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah Health
Salt Lake City, Utah

Elizabeth Ramsey Unal, MD, MSCR

Associate Professor
Division of Maternal-Fetal Medicine
Southern Illinois University School of Medicine
Springfield, Illinois

Michael W. Varner, MD

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Utah Health
Salt Lake City, Utah

Annie R. Wang, MD

Department of Dermatology
Alpert Medical School of Brown University
Providence, Rhode Island

Camille M. Webb, MD

Infectious Diseases Fellow
Department of Internal Medicine
University of Texas Medical Branch
Galveston, Texas

Robert J. Weber, PharmD, MS

Pharmacy Administrator
Ohio State University
Columbus, Ohio

Katherine L. Wisner, MD, MS

Asher Professor of Psychiatry and Obstetrics and Gynecology
Director, Asher Center for Research and Treatment of
Depressive Disorders
Department of Psychiatry
Northwestern University Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Melissa Spring Wong, MD, MHDS

Maternal-Fetal Medicine Fellow
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Clyde J. Wright, MD

Associate Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Jason D. Wright, MD

Sol Goldman Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Columbia University
New York, New York

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Nos complace presentar la octava edición de *Gabbe. Obstetricia. Embarazos normales y de riesgo*. La atención obstétrica, como la medicina en general, está experimentando una rápida evolución. El ritmo de dicha evolución nos ha llevado a reducir el intervalo entre las ediciones de nuestra obra para garantizar que los lectores incorporen de la manera más eficaz los nuevos conocimientos y abordajes a su práctica clínica.

La presente edición supone un importante hito en la historia de este texto, ya que los doctores Gabbe, Neibyl y Simpson han cedido la antorcha de sus responsabilidades en la edición a los integrantes del nuevo equipo editorial. Hace más de 35 años, estas figuras señeras, adelantadas a su tiempo en el campo de la educación médica, constataron la necesidad de disponer de un libro predominantemente orientado a la educación de residentes y especialistas en formación. La obra se constituyó, así, en una completa compilación de nociones proyectadas para optimizar el conocimiento de los obstetras y profesionales de la medicina materno-fetal y, a lo largo de sus sucesivas ediciones, ha servido como recurso educativo de primer orden y de guía de los conocimientos de vanguardia relativos a la atención clínica de la mujer gestante.

Aunque este planteamiento conceptual continúa siendo el mismo en esta octava edición, cabe destacar una serie de notables cambios. Hemos dado la bienvenida a nuestro equipo de editores a nuestras estimadas colegas las doctoras Alison Cahill y Sarah Kilpatrick, e incluido 19 nuevos autores. Hemos introducido también importantes cambios en los contenidos. En los 59 capítulos se han incorporado nuevos desarrollos relativos al consumo

de opiáceos y drogas, la mortalidad materna y el embarazo considerado como medio de acceso al conocimiento de la salud, tanto de la madre como del hijo. Se han incluido, por otra parte, capítulos independientes sobre la inducción del parto y la distocia de hombros. El material electrónico se ha ampliado y continúa siendo un valioso recurso, que contiene vídeos que ilustran diversas técnicas e intervenciones.

La preparación de un texto de planteamiento tan amplio y pormenorizado requiere, ciertamente, la participación de un equipo de producción de gran talento. Deseamos, pues, expresar nuestra gratitud por su ingente ayuda y su valioso apoyo a Sarah Barth, Lucia Gunzel y Meredith Madeira, de Elsevier, y a nuestras ayudantes Susan DuPont y Silvia Guzman.

Es nuestro deseo que esta octava edición se convierta en un inestimable recurso y una valiosa incorporación a su biblioteca. Esperamos que disfrute de su lectura y de sus enseñanzas, tanto como nosotros lo hemos hecho al redactar y preparar la edición de cada uno de sus contenidos.

Mark B. Landon, MD

Henry L. Galan, MD

Eric R. M. Jauniaux, MD, PhD

Deborah A. Driscoll, MD

Vincenzo Berghella, MD

William A. Grobman, MD, MBA

Alison G. Cahill, MD, MSCI

Sarah J. Kilpatrick, MD, PhD

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

ÍNDICE DE CONTENIDOS

SECCIÓN I Fisiología

- 1 Anatomía y fisiología de la placenta, 2**
Graham J. Burton, Colin P. Sibley, Eric R.M. Jauniaux
- 2 Desarrollo, fisiología y efectos a largo plazo sobre la salud del feto, 26**
Michael G. Ross, Mina Desai, M. Gore Ervin
- 3 Fisiología materna, 43**
Kathleen M. Antony, Diana A. Racusin, Kjersti Aagaard, Gary A. Dildy III
- 4 Inmunología materno-fetal, 68**
Kristina M. Adams Waldorf

SECCIÓN II Asistencia prenatal

- 5 Asistencia preconcepcional y prenatal, 88**
Kimberly D. Gregory, Diana E. Ramos, Eric R.M. Jauniaux
- 6 Nutrición durante el embarazo, 108**
Dana Senderoff Berger, Elizabeth Horvitz West
- 7 Fármacos y agentes ambientales en el embarazo y la lactancia: teratología, epidemiología y tratamiento de los pacientes, 122**
Robert J. Weber, Eric R.M. Jauniaux
- 8 Trastorno por consumo de sustancias durante el embarazo, 145**
Mona Prasad, Torri D. Metz
- 9 Ecografía obstétrica: estudios de imagen, establecimiento de fechas, crecimiento y anomalías, 156**
Douglas S. Richards
- 10 Cribado y diagnóstico genético, 180**
Deborah A. Driscoll, Joe Leigh Simpson

SECCIÓN III Asistencia intraparto

- 11 Parto normal, 204**
Sarah J. Kilpatrick, Etoi Garrison, Erin Fairbrother
- 12 Inducción del parto, 226**
Lisa D. Levine, Sindhu K. Srinivas
- 13 Parto vaginal operatorio, 240**
Lisa M. Foglia, Peter E. Nielsen, Shad H. Deering, Henry L. Galan
- 14 Distocia de hombros, 258**
Robert Gherman, Bernard Gonik, Joseph Ouzounian
- 15 Evaluación fetal intraparto, 267**
Alison G. Cahill
- 16 Anestesia obstétrica, 295**
Joy L. Hawkins, Brenda A. Bucklin
- 17 Presentaciones y posiciones fetales anómalas, 319**
William H. Barth Jr.
- 18 Hemorragia preparto y posparto, 343**
Karrie E. Francois, Michael R. Foley

- 19 Parto por cesárea, 373**
Vincenzo Berghella, A. Dhanya Mackeen, Eric R.M. Jauniaux
- 20 Parto vaginal después de cesárea, 393**
Mark B. Landon, William A. Grobman
- 21 Espectro de placenta accreta, 406**
Eric R.M. Jauniaux, Robert M. Silver, Jason D. Wright
- 22 Medida de la seguridad del paciente y de la calidad de la atención en la asistencia obstétrica, 419**
William A. Grobman, Jennifer L. Bailit

SECCIÓN IV Asistencia posparto

- 23 Neonato, 428**
Paul J. Rozance, Clyde J. Wright
- 24 Asistencia posparto y consideraciones de salud a largo plazo, 457**
Michelle M. Isley
- 25 Lactancia y amamantamiento, 473**
Edward R. Newton, Alison M. Stuebe
- 26 El embarazo como oportunidad para la futura salud materno-infantil, 501**
Lauren H. Theilen, Michael W. Varner

SECCIÓN V Embarazo complicado

- 27 Evaluación fetal preparto, 512**
Mara B. Greenberg, Maurice L. Druzin
- 28 Trastornos del líquido amniótico, 537**
William M. Gilbert
- 29 Embarazos a término tardío y postérmino, 546**
Roxane Rampersad, George A. Macones
- 30 Restricción del crecimiento intrauterino, 553**
Ahmet Alexander Baschat, Henry L. Galan
- 31 Cirugía durante el embarazo, 584**
Nadav Schwartz, Jack Ludmir
- 32 Traumatismos y cirugía relacionada durante el embarazo, 599**
Haywood L. Brown, Maria Small
- 33 Aborto, 613**
Eric R.M. Jauniaux, Joe Leigh Simpson
- 34 Mortinatalidad, 631**
Uma M. Reddy, Robert M. Silver
- 35 Insuficiencia cervicouterina, 643**
Vincenzo Berghella, Jack Ludmir, John Owen
- 36 Parto prematuro, 661**
Hyagriv N. Simhan, Roberto Romero
- 37 Rotura prematura de membranas, 692**
Brian M. Mercer, Edward K.S. Chien

- 38 Preeclampsia y trastornos hipertensivos, 706**
Baha M. Sibai
- 39 Embarazos múltiples, 749**
Elizabeth Ramsey Unal, Roger B. Newman
- 40 Aloinmunización de eritrocitos, 782**
Kenneth J. Moise Jr.
- 41 Mortalidad materna: una perspectiva global, 796**
Gwyneth Lewis, Chelsea Morroni, Eric R.M. Jauniaux

SECCIÓN VI Embarazo y enfermedades concomitantes

- 42 Cardiopatía en el embarazo, 808**
Jason Deen, Catherine M. Albright, Suchitra Chandrasekaran, Karen Stout
- 43 Enfermedad respiratoria en el embarazo, 831**
Luis D. Pacheco, Antonio Saad, Mauricio La Rosa De Los Rios, Camille M. Webb
- 44 Enfermedad renal en el embarazo, 849**
Richard M. Burwick
- 45 Diabetes mellitus como complicación del embarazo, 863**
Mark B. Landon, Patrick M. Catalano, Steven G. Gabbe
- 46 Obesidad en el embarazo, 898**
Judette Louis
- 47 Enfermedades tiroideas y paratiroideas del embarazo, 908**
Scott A. Sullivan, Christopher Goodier, Ryan D. Cuff
- 48 Trastornos hipofisarios y suprarrenales en el embarazo, 933**
Wenyu Huang, Mark E. Molitch
- 49 Complicaciones hematológicas del embarazo, 942**
Philip Samuels
- 50 Trastornos tromboembólicos en el embarazo, 960**
Audrey A. Merriam, Christian M. Pettker

- 51 Enfermedades vasculares del colágeno en el embarazo, 975**
Ashley E. Benson, D. Ware Branch
- 52 Trastornos hepáticos en el embarazo, 990**
Celeste P. Durnwald
- 53 Enfermedades gastrointestinales en el embarazo, 1004**
Nirupama Bonthala, Melissa Spring Wong
- 54 Trastornos neurológicos en el embarazo, 1024**
Runjhun Bhatia, Carolyn Bevan, Elizabeth E. Gerard
- 55 Neoplasias malignas y embarazo, 1048**
Ritu Salani, Kristin Bixel, Larry J. Copeland
- 56 Dermopatías y embarazo, 1064**
Annie R. Wang, Mohamad Goldust, George Kroumpouzou
- 57 Infecciones víricas maternas y perinatales en el embarazo, 1078**
Helene B. Bernstein, Men-Jean Lee
- 58 Infecciones bacterianas maternas y perinatales en el embarazo, 1110**
William P. Duff
- 59 Trastornos de la salud mental y del comportamiento en el embarazo, 1132**
Katherine L. Wisner, Dorothy K.Y. Sit, Emily S. Miller

Apéndices

- I Valores normales en el embarazo y mediciones ecográficas, 1154**
Henry L. Galan, Laura Goetzl
- II Anatomía de la pelvis, 1173**
Steven G. Gabbe
- III Glosario de principales abreviaturas, 1174**
Vincenzo Berghella
- Índice alfabético, 1183

ÍNDICE DE VÍDEOS

Vídeo 9.1

Maternal blood flow

Vídeo 13.1

Simpson forceps application and delivery

Vídeo 13.2

Kielland forceps application and rotation from occiput transverse

Vídeo 16.1

Labor pain management

Vídeo 16.2

Combined spinal epidural anesthesia

Vídeo 19.1

Pfannenstiel and Joel-Cohen incision in cesarean delivery

Vídeo 21.1

Moth-eaten appearance of the placenta

Vídeo 39.1

Laser photocoagulation procedure performed for TTTS

Vídeo 39.2

Cephalopagus conjoined twins, part 1

Vídeo 39.3

Cephalopagus conjoined twins, part 2

Vídeo 53.1

Esophageal stricture due to longstanding gastroesophageal reflux disease

Vídeo 53.2

Gastric ulcer with biopsy

Vídeo 53.3

Celiac disease with atrophic small bowel mucosa and scalloping

Vídeo 53.4

Severe ulcerative colitis in the cecum with appendiceal visualization and involvement

Vídeo 53.5

External perianal fistula and abscess and nontransversable internal colonic stricture due to severe Crohn disease

Vídeo 56.1

Preexisting skin disease and pregnancy

Vídeo 56.2

Specific dermatoses of pregnancy

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

Fisiología



Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta



Anatomía y fisiología de la placenta

Graham J. Burton, Colin P. Sibley, Eric R.M. Jauniaux

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anatomía de la placenta, 3

- Descripción general de la placenta a término, 3
- Desarrollo de la placenta, 3
- Amnios y saco vitelino, 5
- Relación materno-fetal durante el primer trimestre, 5
- Invasión del trofoblasto extraveloso y conversión fisiológica de las arterias espirales, 5
- Función del endometrio durante el primer trimestre, 8
- Topología de los árboles vellosos, 8

Histología placentaria, 9

- Integridad de la membrana vellosa, 10
- Vasculatura placentaria, 11

Fisiología placentaria, 11

- Fisiología del saco vitelino secundario y de la cavidad exocelómica, 11
- Metabolismo y crecimiento de la placenta, 12
- Transporte placentario, 14
- Barrera selectiva, 16
- Transporte placentario específico de sustancias, 16
- Suministro de nutrientes placentarios y restricción del crecimiento intrauterino, 19
- Control vasomotor de la circulación umbilicoplacentaria, 19
- Endocrinología placentaria, 19
- Diferencias de la función placentaria entre sexos, 21

Resumen, 22

PRINCIPALES ABREVIATURAS

Antígeno leucocítico humano	HLA	Hormona luteinizante	LH
Antígeno leucocítico humano de clase I C	HLA-C	Inmunoglobulina G	IgG
Cavidad exocelómica	CEC	Lactógeno placentario humano	hPL
Citocromo P450 aromatasas	P450arom	Linfocitos citolíticos naturales o células <i>natural killer</i>	NK
Citocromo P450scc	P450scc	Lipoproteínas de muy baja densidad	VLDL
Deshidroepiandrosterona	DHEA	Milivoltios	mV
Diferencia de potencial	DP	Monofosfato de adenosina	AMP
Difosfato de adenosina	ADP	Monofosfato de guanosina	GMP
Espacio intervellositario	EIV	Proteína A plasmática asociada al embarazo	PAPP-A
Factor de crecimiento epidérmico	EGF	Receptor activado por el proliferador de peroxisomas	PPAR
Factor de crecimiento insulínico	IGF	Receptor del retinoide X	RXR
Factor estimulante de colonias de neutrófilos y macrófagos	GM-CSF	Receptor tipo inmunoglobulina de los linfocitos citolíticos	KIR
Fecha de la última regla	FUR	Restricción del crecimiento intrauterino	RCIU
α -fetoproteína	AFP	Saco vitelino secundario	SVS
Gonadotropina coriónica humana	hCG	Sulfato de deshidroepiandrosterona	DHEAS
3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1	3β -HSD	Transportador de glucosa de tipo I	GLUT1
Hormona del crecimiento placentario	PGH	Trifosfato de adenosina	ATP

La placenta es un órgano complejo y singular que aún no conocemos con detalle. Durante su vida, relativamente corta, es objeto de un proceso rápido de crecimiento, diferenciación y maduración. Al mismo tiempo, realiza diversas funciones, como el transporte de gases respiratorios y metabolitos, la protección inmunitaria y la producción de hormonas proteicas y esteroides. Como interfaz entre la madre y el feto, la placenta tiene un papel clave para dirigir los cambios en la fisiología materna que aseguran

el éxito del embarazo y la salud a largo plazo de la descendencia.¹ En este capítulo examinaremos la estructura de la placenta humana y su relación con las exigencias funcionales a que se ve sometido este órgano en las diferentes etapas de la gestación. Dado que muchas de las características morfológicas de un órgano se entienden mejor cuando se comprende su desarrollo, y que muchas de las complicaciones del embarazo surgen por alteraciones en este proceso, abordaremos la materia desde esta perspectiva.

Resumen

La placenta es un órgano complejo que todavía se conoce solo en parte. Durante su vida relativamente corta, experimenta un rápido crecimiento, diferenciación y maduración. Las importantes modificaciones en su estructura y función tienen lugar en la transición entre los trimestres primero y segundo, cuando la placenta cambia de la alimentación histotrófica proporcionada por las glándulas endometriales a la alimentación hemotrófica con el inicio de la circulación materna. Como órgano de conexión entre la madre y el feto, la placenta desempeña un papel esencial en el transporte de nutrientes, gases respiratorios y productos de desecho entre la madre y el feto. Mediante su actividad endocrina, la placenta prepara cambios en la fisiología materna que movilizan recursos para el feto, asegurando un embarazo con éxito y la salud a largo plazo de la descendencia. Este capítulo revisa la estructura de la placenta humana y la relaciona con las exigencias funcionales a que se ve sometido este órgano en las diferentes etapas de la gestación.

Términos clave

placenta
trofoblasto
citotrofoblasto
sincitiotrofoblasto
trofoblasto extraveloso
vellosidades
transporte
hormonas placentarias
arterias espirales

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta

No obstante, como orientación, y para introducir alguna terminología básica, primero proporcionaremos una breve descripción del aspecto macroscópico del órgano en el momento del parto, con el que los lectores podrían estar más familiarizados.

ANATOMÍA DE LA PLACENTA

Descripción general de la placenta a término

A término, la placenta humana es un órgano discoide, de 15 a 20 cm de diámetro y aproximadamente 3 cm de espesor en el centro, con un peso medio de 450 g. Existe una considerable variación individual tanto en el tamaño como en la forma, y las placentas también están claramente influidas por el tipo de parto, con pérdida de la sangre de los espacios vasculares que provoca el adelgazamiento del órgano. **Macroscópicamente, el órgano consta de dos superficies o placas: la placa coriónica, a la cual se une el cordón umbilical, y la placa basal, que se entrelaza con el endometrio materno.** Entre las dos placas hay una cavidad llena de sangre materna, procedente de las arterias espirales del endometrio a través de aberturas en la placa basal (fig. 1.1). Esta cavidad está limitada en los márgenes del disco por la fusión de las placas coriónica y basal. El corion liso, o *corion leve*, que se extiende desde el borde para completar el saco coriónico. La placenta está dividida en lóbulos, entre 10 y 40, por tabiques incompletos creados por invaginaciones de la placa basal. Se cree que estos tabiques surgen de la resistencia diferencial de los tejidos maternos ante la invasión trofoblástica y ayudan a compartimentar y, por ende, a dirigir el flujo de sangre materna a través del órgano. **El componente fetal de la placenta se compone de una serie de árboles vellosos ramificados muy elaborados que surgen desde la superficie interior de la placa coriónica y se proyectan en la cavidad de la placenta.** Esta organización recuerda los tentáculos de una anémona de mar flotando entre las rocas. Normalmente, cada árbol veloso se origina a partir de una vellosidad de un solo tallo que sufre varias ramificaciones sucesivas hasta que da lugar a las unidades funcionales de la placenta, las **vellosidades terminales**. Se trata de un epitelio que cubre el trofoblasto y un núcleo mesodérmico que contiene ramas de las arterias umbilicales y de la vena umbilical. Debido a estas

ramificaciones sucesivas, el árbol adopta la topología de un vaso de vino invertido, que, a menudo, se denomina lobulillo y dos o tres de ellos pueden estar contenidos dentro de un único lóbulo placentario (v. fig. 1.1). Como se verá más adelante, **cada lobulillo representa una unidad individual de intercambio materno-fetal.** Cerca de término, la continua elaboración de los árboles de vellosidades casi llena la cavidad de la placenta, la cual se reduce a una red de espacios estrechos denominados en conjunto **espacio intervellositario (EIV)**. La sangre materna se filtra a través de esta red de canales, y allí se produce el intercambio de gases y nutrientes con la sangre fetal que circula dentro de las vellosidades antes de drenar a través de la placa basal en los orificios de las venas uterinas. **En consecuencia, la placenta humana puede clasificarse en comparación con otros mamíferos como de tipo hemocoriónico veloso, aunque, como veremos, esta disposición solo se aplica al segundo y tercer trimestres del embarazo.² En el primer trimestre, la relación materno-fetal se describe mejor como deciduocoriónica.**

Desarrollo de la placenta

El desarrollo de la placenta se inicia morfológicamente en el momento de la implantación, cuando el polo embrionario del blastocisto establece contacto con el epitelio uterino. En esta etapa, la pared del blastocisto se compone de una capa externa unicelular de células epiteliales, el trofotodermo, y una capa interior de células mesodérmicas extraembrionarias derivada de la masa celular interna. Estas capas constituyen el corion. Los primeros pasos del desarrollo placentario nunca se han observado *in vivo* por razones éticas evidentes, pero se ha asumido que son equivalentes a los que tienen lugar en los monos Rhesus, que tienen una placenta hemocoriónica similar.

Se ha intentado reproducir la situación mediante el cultivo de blastocistos humanos fertilizados *in vitro* en monocapas de células endometriales. Aunque tales sistemas reduccionistas no tienen en cuenta la posibilidad de que haya señales paracrinas procedentes del estroma endometrial subyacente, las profundas diferencias en la capacidad de invasión de los trofoblastos que muestran las distintas especies se mantienen. En el caso del ser humano, el trofotodermo en contacto con el endometrio experimenta una diferenciación para formar dos capas celulares. En la capa más externa, la fusión

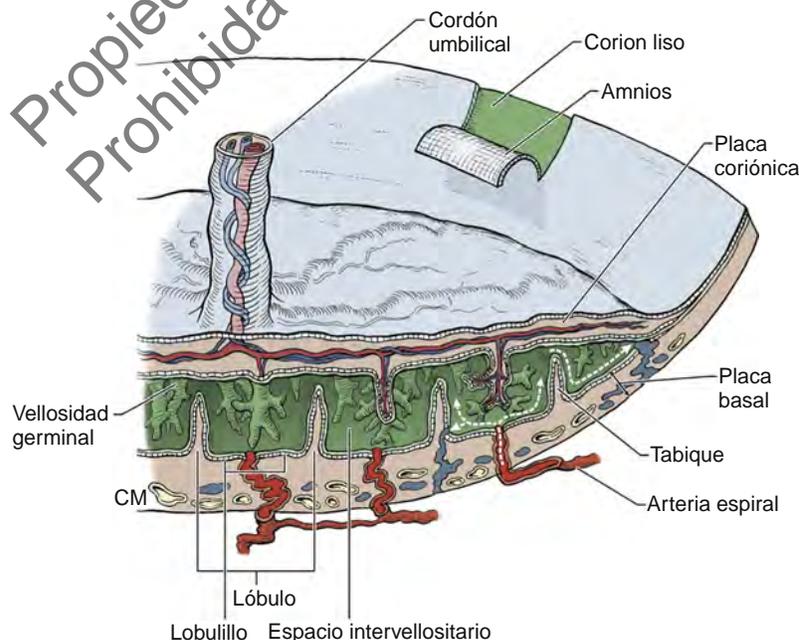


Figura 1.1 Esquema de la sección transversal a través de una placenta madura que muestra las placas coriónica y basal que delimitan el espacio intervellositario. Los árboles vellosos surgen de las vellosidades troncales unidas a la placa coriónica y están dispuestos como lobulillos centrados sobre las aberturas de las arterias espirales maternas. CM, circulación materna.

entre las células vecinas crea el **sincitiotrofoblasto**, un tejido multinucleado, diferenciado y no proliferativo. Las células más profundas permanecen como células progenitoras proliferativas mononucleares, las **células citotrofoblásticas**. Lengas de sincitiotrofoblasto comienzan a penetrar entre las células endometriales, pero no existen datos que indiquen que se produce una muerte celular como parte de este proceso. Gradualmente, durante los siguientes días, el producto de la concepción queda incluido en el estrato compacto del endometrio.

Datos ecográficos y comparativos recientes indican que el engrosamiento y la encapsulación por el endometrio pueden ser tan importantes como la invasión trofoblástica en este proceso.³ Las muestras más tempranas *ex vivo* que se disponen para estudiar, se calcula que tienen alrededor de 7 días posfecundación, y en ellas, el producto de la concepción está casi totalmente encastrado. Un tapón de fibrina sella inicialmente el defecto en la superficie uterina, pero el epitelio uterino se restaura hacia los días 10 a 12.

En el momento en que se completa la implantación, el producto de la concepción está rodeado totalmente por un manto de sincitiotrofoblasto

(fig. 1.2A), que tiende a ser más grueso bajo el producto de la concepción, asociado al polo embrionario. **Los espacios vacuolares aparecen dentro del manto y gradualmente coalescen para formar grandes lagunas, los precursores del EIV.** A medida que las lagunas se agrandan, se reduce el grosor del sincitiotrofoblasto y se forma un complejo entramado de trabéculas (fig. 1.2B). Poco después, comenzando alrededor del día 12 después de la fecundación, las células del citotrofoblasto proliferan y penetran en las trabéculas. Al llegar a la punta, aproximadamente 2 días más tarde, las células se propagan lateralmente y establecen contacto con las procedentes de otras trabéculas para formar una nueva capa interpuesta entre el manto y el endometrio, la **cubierta del citotrofoblasto** (fig. 1.2C). La cubierta encapsula el producto de la concepción, aislándolo inicialmente de los tejidos maternos, y las alteraciones en su desarrollo se han relacionado con aborto espontáneo y otras complicaciones del embarazo.⁴ Por último, al comienzo de la tercera semana de desarrollo, células mesodérmicas derivadas del mesodermo extraembrionario invaden las trabéculas, trayendo con ellas los hemangioblastos a partir de los cuales se diferencia la circulación vascular fetal. Las

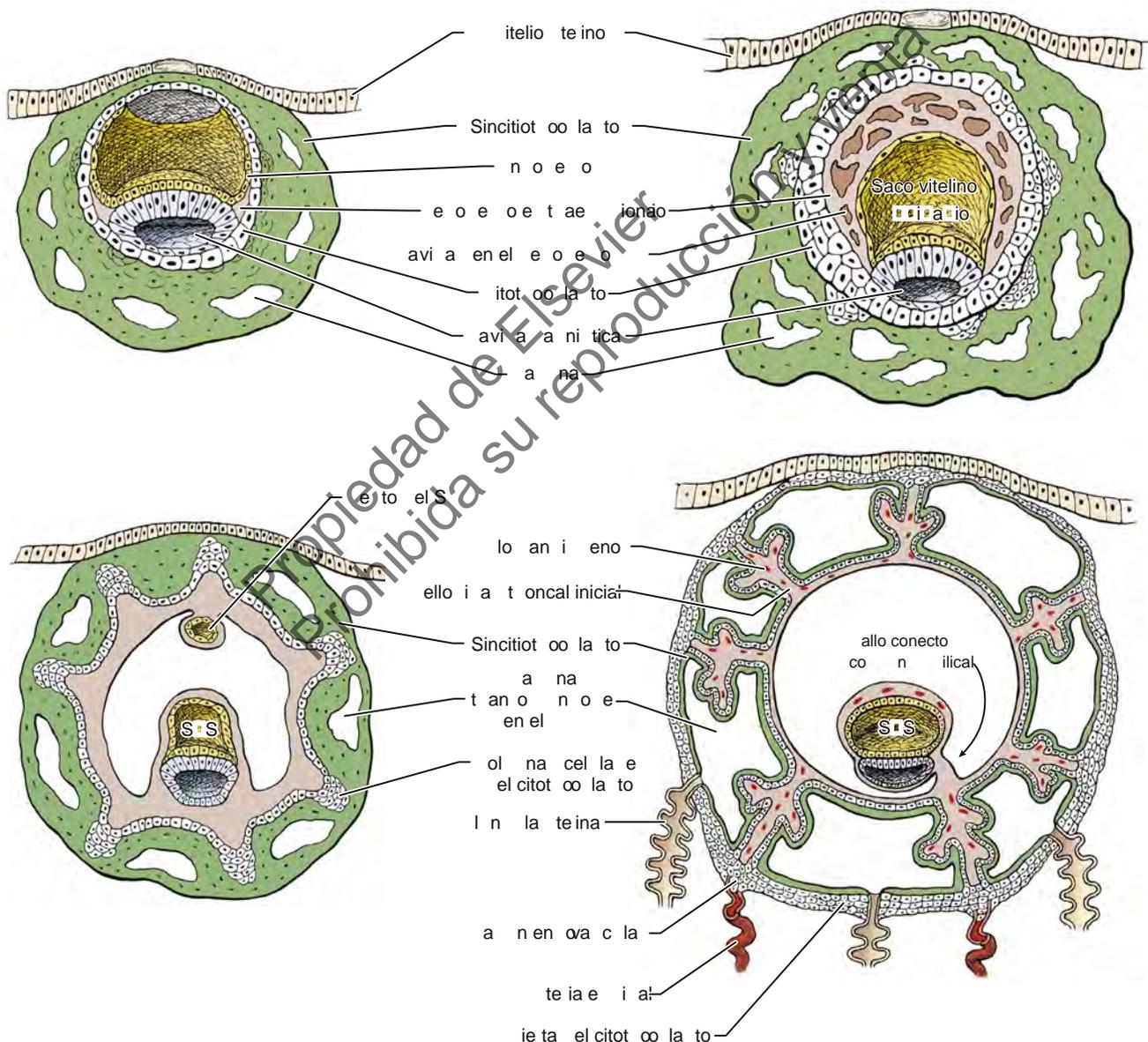


Figura 1.2 Representación esquemática del desarrollo inicial de la placenta aproximadamente en los días 9 (A), 12 (B), 15 (C) y 20 (D) posfecundación. CEC, cavidad exocelómica; EE, extraembrionario; EIV, espacio intervillósario; SVP, saco vitelino primario; SVS, saco vitelino secundario.

células del mesodermo no penetran hasta las puntas de las trabéculas; estas puntas de las trabéculas se mantienen como un agregado de citotrofoblastos –las *columnas de las células del citotrofoblasto*, que pueden tener o no una cubierta de sincitiotrofoblasto (v. fig. 1.2C)–. La proliferación de las células en los extremos proximales de las columnas y su diferenciación posterior contribuyen a la expansión de la cubierta del citotrofoblasto. Por tanto, los rudimentos de la placenta están formados hacia el final de la tercera semana. **La pared original del blastocisto se convierte en la placa coriónica, la cubierta del citotrofoblasto es el precursor de la placa basal y las lagunas forman el EIV (fig. 1.2D).** Las trabéculas son los precursores de las ramificaciones de las vellosidades, y la ramificación lateral aumenta gradualmente su complejidad.

Inicialmente, las vellosidades se forman en todo el saco coriónico, pero hacia el final del primer trimestre retroceden en toda la superficie excepto el polo profundo, donde permanecen y forman la placenta discoidea definitiva. Las anomalías de este proceso pueden explicar la persistencia de las vellosidades en lugares anómalos del saco coriónico, de ahí la presencia de lóbulos accesorios o succenturiados. Además, la regresión asimétrica excesiva puede hacer que el cordón umbilical se inserte excéntricamente en el disco placentario.

Amnios y saco vitelino

Mientras tienen lugar estas primeras etapas del desarrollo de la placenta, la masa celular interna se diferencia y da lugar al amnios, el saco vitelino y el disco germinal bilaminar. El amnios, el saco vitelino y el compartimento líquido en el que se encuentran tienen un papel importante en la fisiología del inicio del embarazo. Describiremos su desarrollo. La formación de estos sacos ha sido controvertida durante mucho tiempo, debido principalmente al pequeño número de muestras disponibles para el estudio, proponiéndose tanto el plegamiento como la apoptosis. El reciente cultivo *in vitro* de blastocistos humanos ha resuelto el problema, demostrando que las células del epiblasto inicialmente forman un grupo de células que, tras la polarización, se transforma en un rosetón que rodea una pequeña cavidad central. Las células en contacto con el hipoblasto permanecen cúbicas y contribuyen a la formación del embrión, mientras que las que se encuentran en contacto con el trofoblasto se vuelven más escamosas y son las precursoras del amnios.⁵ Mientras, el saco vitelino primario se extiende desde la capa del hipoblasto alrededor de la superficie interna del trofoblasto, separado de ella por un retículo laxo del mesodermo extraembrionario. En los siguientes días tiene lugar cambios importantes en el saco vitelino; se producen tres procesos estrechamente interrelacionados. En primer lugar, la formación de la estria primitiva en el disco germinal y la consiguiente diferenciación del endodermo definitivo provocan el desplazamiento de las células del hipoblasto original hacia las regiones más periféricas del saco vitelino primario. En segundo lugar, se reduce considerablemente el tamaño del saco, ya sea porque se secciona la porción más periférica o porque se divide en un número de vesículas. En tercer lugar, el retículo se divide en dos capas de mesodermo, salvo en el extremo caudal del futuro disco germinal, donde persiste como una masa. Este es el tallo de conexión que une el disco con el trofoblasto. Una capa recubre la superficie interior del trofoblasto, contribuyendo a la formación del corion, y la otra cubre las superficies exteriores del amnios y el saco vitelino. Entre estas capas se encuentra un gran espacio lleno de líquido, la *cavidad exocelómica* (CEC). **El resultado neto de esta remodelación es la formación de un pequeño saco vitelino secundario (SVS); conectado al embrión por el conducto vitelino, flota en la CEC (v. fig. 1.2D).**

La CEC es un rasgo distintivo en la ecografía que puede verse con claridad utilizando una sonda transvaginal hacia el final de la tercera semana después de la fecundación (quinta semana de edad gestacional). Entre las semanas 5 y 9 del embarazo, representa el espacio anatómico más grande dentro del saco coriónico. **El SVS es la primera estructura que puede detectar la ecografía dentro de ese espacio; su diámetro aumenta ligeramente entre las 6 y las 10 semanas de gestación hasta alcanzar un máximo de 6-7 mm, para luego disminuir ligeramente.** Histológicamente, el SVS consta de una capa interna de las células endodérmicas unidas por uniones estrechas en su superficie apical y que tienen algunas microvellosidades cortas. Su citoplasma contiene numerosas mitocondrias, espirales de retículo endoplásmico rugoso, cuerpos de Golgi y gotitas secretoras. Todo ello les confiere la apariencia de ser células con una gran actividad

de síntesis. Al continuar el desarrollo, el epitelio se pliega para formar una serie de estructuras quísticas o túbulos, solo algunas de las cuales se comunican con la cavidad central. Se desconoce la función de estos espacios, aunque se ha propuesto que sirven como un entramado circulatorio primitivo en las etapas más tempranas del desarrollo, dado que pueden contener eritrocitos no nucleados. En su superficie externa, el saco vitelino está recubierto por una capa de mesotelio que deriva del mesodermo extraembrionario. Este epitelio contiene una densa cubierta de microvellosidades, y la presencia de numerosas fositas y vesículas pinocíticas recubiertas le confiere la apariencia de un epitelio de absorción.⁶ Los experimentos en monos Rhesus han demostrado que la capa mesotelial absorbe fácilmente la peroxidasa de rábano picante y la función de transporte propuesta se refuerza por la presencia de un plexo capilar bien desarrollado inmediatamente por debajo del epitelio, que drena a través de las venas vitelinas hacia el hígado en desarrollo.

Sin embargo, en la semana 9 de embarazo, el SVS empieza a mostrar signos morfológicos de función disminuida. Este declive parece ser independiente de la expansión del amnios, que envuelve gradualmente la superficie ventral del embrión en desarrollo. A medida que esto sucede, se presiona el remanente del saco vitelino contra el tallo de conexión, formando así el cordón umbilical. Al final del tercer mes, el amnios se asoma a la superficie interna del corion y se oblitera la CEC. La fusión del amnios y el corion y la eliminación de la CEC pueden verse en la ecografía en torno a las 15 semanas de gestación.

Relación materno-fetal durante el primer trimestre

Para que la placenta funcione eficientemente como un órgano de intercambio requiere el acceso adecuado y fiable a la circulación materna. Podría decirse que establecer ese acceso es uno de los aspectos más críticos del desarrollo de la placenta; en los últimos años ha sido, indudablemente, uno de los más polémicos. A medida que el manto sincitiotrofoblástico aumenta de tamaño, pronto llega muy cerca de las venas superficiales del endometrio. Estas se dilatan para formar sinusoides, que posteriormente se van introduciendo en el sincitio. Como resultado, los eritrocitos maternos llegan para quedarse dentro de las lagunas, y su presencia en el pasado era considerada por los embriólogos como un signo del inicio de la circulación materna hacia la placenta. Sin embargo, si se trata de una circulación, presenta flujo venoso fluctuante, posiblemente influida por las contracciones uterinas y otras fuerzas. Muchos estudios histológicos tradicionales han demostrado que las conexiones arteriales con las lagunas no se establecen hasta mucho más tarde en el embarazo, aunque el momento exacto ha sido desconocido durante muchos años. La llegada de la ecografía de alta resolución y los estudios de imagen con Doppler han permitido responder a esta pregunta. En embarazos normales, la mayoría de los observadores coinciden en que los ecos en movimiento que indican un flujo de líquido significativo no pueden detectarse dentro del EIV hasta las 10-12 semanas de gestación.

A partir de los datos obtenidos con diversas técnicas, ahora se acepta que al final del primer trimestre se produce un importante cambio en la circulación materna. En primer lugar, la visión directa del EIV durante el primer trimestre con un histeroscopia revela que la cavidad está llena de un líquido claro y no de sangre de la madre.⁷ En segundo lugar, la perfusión de muestras de histerectomía procedentes de mujeres embarazadas con medios de contraste radiopacos y otros medios demuestra que hay poco flujo en el EIV durante el primer trimestre, salvo quizás en los márgenes del disco placentario. En tercer lugar, la concentración de oxígeno dentro del EIV es baja (< 20 mmHg) antes de las 10 semanas de embarazo, y se triplica entre las semanas 10 y 12.⁸ Este aumento se acompaña por aumentos de la concentración de ARNm codificantes y de las actividades de las enzimas antioxidantes principales del tejido placentario que confirman un cambio en la oxigenación a nivel celular. El mecanismo que explica este cambio en la perfusión placentaria se relaciona con el fenómeno de la invasión del trofoblasto extraveloso.

Invasión del trofoblasto extraveloso y conversión fisiológica de las arterias espirales

Durante las primeras semanas del embarazo, una subpoblación de células del trofoblasto se diferencia de la superficie profunda de la cubierta

citotrofoblástica y migra al endometrio. Como estas células no participan en el desarrollo de la placenta definitiva, se denominan *trofoblasto extraveloso*. **Sus actividades son, sin embargo, fundamentales para el buen funcionamiento de la placenta, ya que su presencia en el endometrio se asocia a la conversión fisiológica de las arterias espirales maternas.** La base citológica de este fenómeno todavía no se entiende, pero el efecto neto es la pérdida de las células del músculo liso y las fibras elásticas de la capa media de los segmentos endometriales de las arterias y su posterior sustitución por tejido fibrinoide.⁹ Algunos datos indican que este es un proceso en dos etapas. Muy temprano en el embarazo, las arterias muestran basofilia y vacuolización endotelial, desorganización de las células musculares lisas y dilatación. Dado que estos cambios se observan por igual en las deciduas basal y parietal, y también se observan dentro del útero en caso de embarazo ectópico, deben ser independientes de la invasión trofoblástica local. Se ha propuesto que estos cambios son impulsados por hormonas o son consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina decidual. Un poco más tarde, durante las primeras semanas del embarazo, los trofoblastos extravelosos invasores están estrechamente relacionados con las arterias e infiltran sus paredes. **Se produce una dilatación y, como resultado, las arterias se convierten de vasos reactivos de pequeño calibre en conductos flácidos con forma de embudo.**

La población del trofoblasto extraveloso puede dividirse en dos subgrupos: el *trofoblasto endovascular*, que migra en forma retrógrada siguiendo las luces de las arterias espirales, reemplazando el endotelio temporalmente, y el *trofoblasto intersticial*, que migra a través del estroma endometrial. **Al comienzo del embarazo, el volumen de las células endovasculares que migran es suficiente para ocluir o taponar las porciones terminales de las arterias espirales cuando se acercan a la placa basal (fig. 1.3).¹⁰ La emisión de estos tapones hacia el final del primer trimestre es la que establece la circulación materna hacia la placenta.** En la actualidad se desconoce el mecanismo de desobstrucción de las arterias, pero en los tapones aparecen espacios muy probablemente mediante muerte celular. Estos espacios se fusionan gradualmente para formar canales que aumentan de tamaño con el avance de la edad gestacional, estableciendo comunicación con el EIV.¹¹ La invasión trofoblástica no es igual en toda la zona de implantación, por el contrario, es mayor en la región central, donde es de suponer que lleva más tiempo establecida. Cabe esperar, pues, que el taponamiento de las arterias espirales será más amplio en esta región; esto puede explicar el hecho de que el flujo de sangre arterial materna se puede detectar primero en la ecografía en las regiones periféricas del disco placentario.¹² **A este flujo sanguíneo se asocia un alto nivel de estrés oxidativo local, que puede considerarse fisiológico, porque ocurre en todos los**

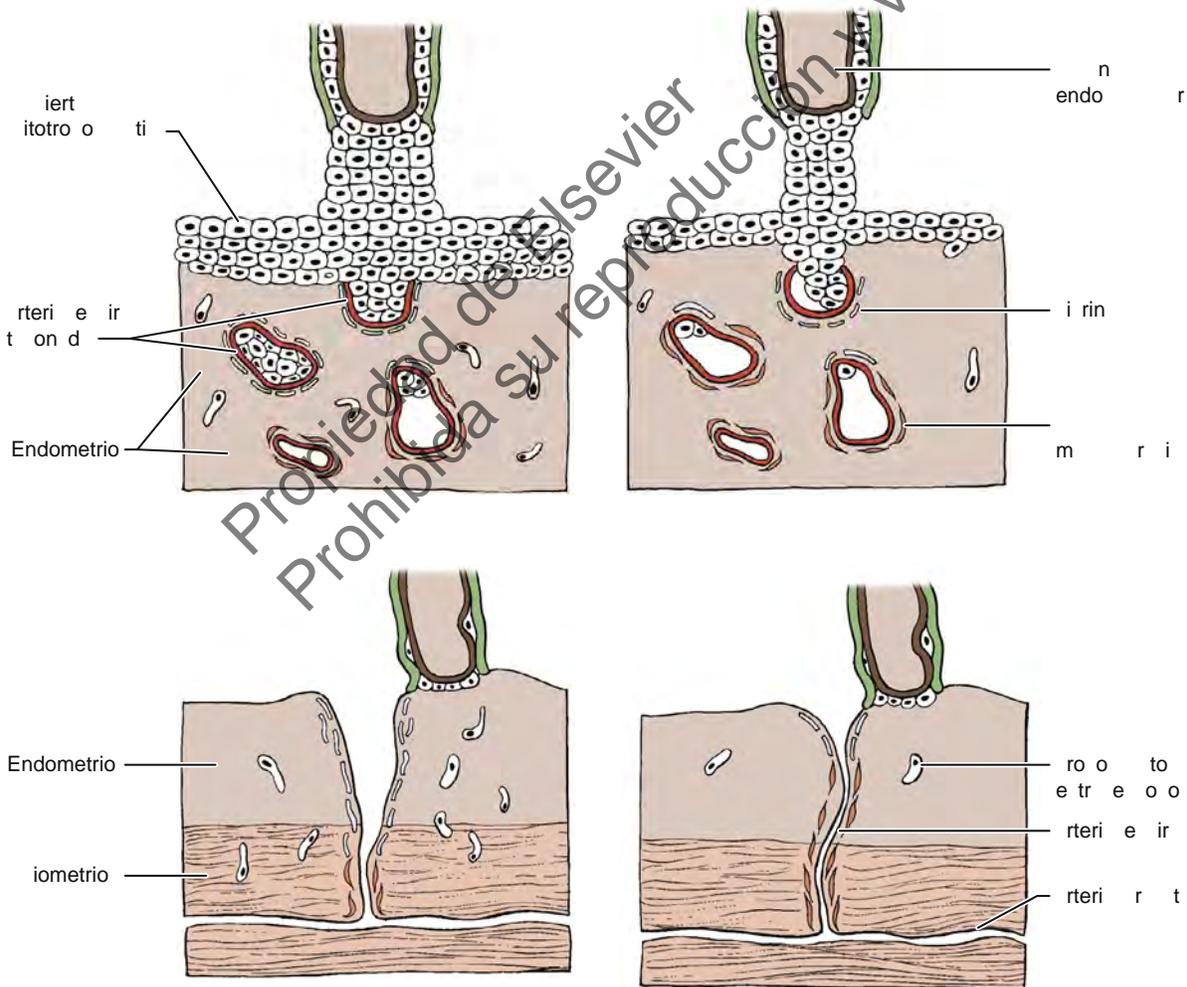


Figura 1.3 En las primeras fases del embarazo, las puntas de las arterias espirales maternas se ocluyen por la invasión de células del trofoblasto endovascular, que impiden el flujo en el espacio intervillósario. La combinación de la invasión trofoblástica endovascular e intersticial se asocia a la conversión fisiológica de las arterias espirales. Ambos procesos son deficientes en la preeclampsia (*arriba a la derecha*), y la retención del músculo liso vascular puede aumentar el riesgo de vasoconstricción espontánea (*abajo a la derecha*) y, por tanto, dar lugar a lesiones de tipo isquemia-reperusión en la placenta. CM, circulación materna.

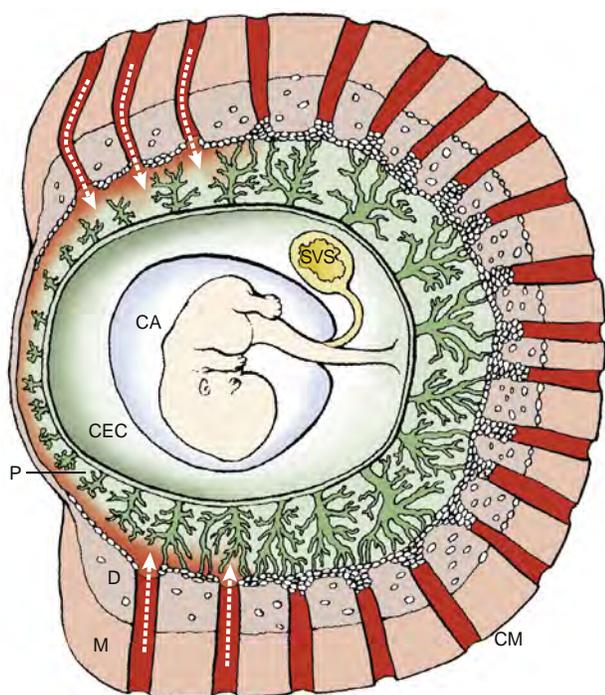


Figura 1.4 La circulación materna (CM) comienza en la periferia de la placenta (flechas), donde la invasión trofoblástica —y, por tanto, la obstrucción de las arterias espirales— está menos desarrollada. Los altos niveles locales de estrés oxidativo parecen inducir la regresión vellosa y la formación del corion leve. CA, cavidad amniótica; CEC, cavidad exocelómica; D, decidua; M, miometrio; P, placenta; SVS, saco vitelino secundario. (Modificado de Jauniaux E, Cindrova-Davies T, Johns J, et al. Distribution and transfer pathways of antioxidant molecules inside the first trimester human gestational sac. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1452-1459.)

embarazos normales. Se ha propuesto que este estrés induce la regresión de las vellosidades en el polo superficial del saco coriónico, para formar el corion leve (fig. 1.4).¹²

En condiciones normales, las células del trofoblasto intersticial invaden hasta el tercio interior del miometrio, donde se fusionan para formar células gigantes multinucleadas. Es esencial que el proceso se regule correctamente. La invasión excesiva puede provocar la erosión total del endometrio y una situación conocida como *placenta accreta* (v. capítulo 21). Cuando migran, las células del trofoblasto interactúan con las células del sistema inmunitario materno presente en la decidua, en particular, macrófagos y linfocitos citotóxicos naturales (NK) uterinos. Estas interacciones pueden tener un papel fisiológico en la regulación de la profundidad de la invasión y en la conversión de las arterias espirales. Las células NK uterinas se acumulan en el endometrio durante la fase secretora del ciclo sin embarazo y son especialmente abundantes en torno a las arterias espirales en el sitio de la implantación. A pesar de su nombre, no hay datos que indiquen que destruyen las células trofoblásticas. Por el contrario, su citoplasma contiene numerosos gránulos con una gama variada de citocinas y factores de crecimiento. Las células del trofoblasto extraveloso expresan el antígeno polimorfo leucocítico humano C (HLA-C) que se une a los receptores de membrana tipo inmunoglobulina de los linfocitos citotóxicos (KIR) en los linfocitos NK. Los datos más recientes indican que es necesario cierto grado de activación de los linfocitos NK para el éxito del embarazo,¹³ muy probablemente debido a la liberación de citocinas, como el factor estimulante de colonias de neutrófilos y macrófagos (GM-CSF) y proteasas. El GM-CSF aumenta la motilidad de las células trofoblásticas extravelosas y, por lo tanto, puede intervenir como mediador en la remodelación de las arterias espirales.¹⁴ Por tanto, las combinaciones de HLA-C y subtipos de KIR que son inhibidoras se asocian a un alto riesgo de complicaciones del embarazo, lo cual subraya la importancia de las interacciones inmunitarias para el éxito de la reproducción. Estas interacciones inmunitarias influyen en el peso al nacer, incluyendo la macrosomía.¹⁵

La conversión fisiológica de las arterias espirales suele relacionarse con un flujo de sangre materna adecuado hacia la placenta, pero dicha explicación simplifica demasiado este fenómeno. Por sí mismo, el proceso no puede aumentar el volumen del flujo de sangre hacia la placenta, porque solo afecta a la porción más distal de las arterias espirales. La parte más proximal de estas arterias, que nacen de las arterias arciformes uterinas, no llegan a remodelarse y actuará como el segmento limitante de la conversión. Estos segmentos se dilatan gradualmente junto con el resto de la vasculatura uterina durante las primeras fases del embarazo, probablemente bajo los efectos de los estrógenos. Como resultado, la resistencia de la circulación uterina desciende y el flujo sanguíneo uterino aumenta desde aproximadamente 45 ml/min durante el ciclo menstrual hasta alrededor de 750 ml/min a término o el 10-15% del gasto cardíaco materno. Los estudios en el ratón han demostrado que las arterias radiales explican aproximadamente el 90% de la resistencia vascular uteroplacentaria total.¹⁶

Por el contrario, la dilatación terminal de las arterias reducirá considerablemente tanto la velocidad como la presión con la que fluye la sangre materna en el EIV. Los modelos matemáticos han demostrado que la conversión fisiológica se asocia a una reducción de la velocidad de 2-3 m/s en la sección no dilatada de una arteria espiral a aproximadamente 10 cm/s en su origen.¹⁷ Esta reducción de la velocidad asegurará que los delicados árboles vellosos no sufran daños por el impulso de la sangre entrante. Al disminuir la velocidad del flujo de la sangre materna a través de los árboles vellosos también se facilitará el intercambio, mientras que el descenso de la presión en el EIV es importante para evitar la compresión y el colapso de la red capilar fetal dentro de las vellosidades. Las mediciones obtenidas en monos Rhesus indican que la presión en la boca de una arteria espiral es de solo 15 mmHg y en el EIV es de 10 mmHg como media. Se calcula que la presión dentro de los capilares vellosos fetales es de aproximadamente 20 mmHg, con una diferencia de presión que favorece su distensión de 5 mmHg.

Muchas complicaciones del embarazo se asocian a defectos de la invasión trofoblástica extravelosa y al fracaso del establecimiento correcto de la circulación placentaria materna. En los casos más graves, la cubierta del citotrofoblasto es delgada y está fragmentada. Esto se observa normalmente aproximadamente en dos tercios de los abortos espontáneos.⁴ Como consecuencia, el taponamiento de las arterias espirales maternas es incompleto o totalmente ausente, lo que lleva a un inicio precoz y generalizado de la circulación materna en toda la placenta en desarrollo.¹² Las fuerzas hemodinámicas, junto con un estrés oxidativo excesivo en el tejido placentario,¹⁸ suelen ser los principales factores que contribuyen a la pérdida de estos embarazos.

En los casos más leves, el embarazo puede continuar, pero se complica posteriormente por preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) o una combinación de ambos. Los cambios fisiológicos se limitan a la parte del endometrio superficial de las arterias espirales o están ausentes en su totalidad (v. fig. 1.3). En los casos más graves de preeclampsia asociada a una restricción importante del crecimiento fetal, solo el 10% de las arterias pueden convertirse completamente, en comparación con el 96% en los embarazos normales.¹⁹ Todavía se debate si este efecto se debe a la incapacidad del trofoblasto intersticial de invadir el endometrio correctamente o si, tras haberlo invadido a una profundidad suficientemente, las células del trofoblasto no logran penetrar las paredes de las arterias. Estas dos posibilidades no son mutuamente excluyentes y pueden reflejar diferentes etiologías, incluyendo aberraciones cromosómicas, trombofilia materna, disfunción endometrial u otros problemas en la madre.

Cualquiera que sea la causa, la conversión incompleta de las arterias tiene varias consecuencias. En primer lugar, debido a la ausencia de dilatación distal, la sangre materna entrará en el EIV con mayor velocidad de lo normal, formando chorros a presión que pueden detectar la ecografía. Los árboles vellosos se ven a menudo interrumpidos frente a estos chorros, lo cual conduce a la formación de lagos de sangre intervellositaria, y la alteración de la hemodinámica en el EIV da lugar a trombosis y un depósito excesivo de fibrina. En segundo lugar, la conversión incompleta permitirá que las arterias espirales mantengan una reactividad vascular mayor de lo normal. Los datos obtenidos en monos Rhesus y seres humanos muestran que las arterias espirales no están permeables siempre, sino que sufren una constricción periódica independiente de las contracciones uterinas.^{10,12} Se ha propuesto que la exageración de este fenómeno debido a la retención de

músculo liso en las paredes arteriales puede conducir a una lesión de tipo hipoxia-reoxigenación en la placenta que lleva a la aparición de estrés oxidativo. **El estrés oxidativo placentario y la activación de las vías de señalización intracelular de respuesta a proteínas mal plegadas son factores clave en la patogenia de la preeclampsia, en particular en la de inicio temprano.**²⁰ Los datos clínicos e *in vitro* indican que las fluctuaciones en la oxigenación son un estímulo más fisiológico para su generación que simplemente una reducción de la perfusión uterina.²¹ La tercera consecuencia de la conversión incompleta es que los segmentos distales de las arterias son frecuentemente la localización de cambios de aterosclerosis aguda. Es probable que se trate de cambios secundarios, inducidos quizás por la participación de estos sectores en el proceso de hipoxia-reoxigenación o por su hemodinámica anómala. Sin embargo, si las lesiones son oclusivas, van a afectar aún más al flujo de sangre dentro del EIV, contribuyendo así a la restricción del crecimiento.

Función del endometrio durante el primer trimestre

Las señales que proceden del epitelio uterino y las secreciones de las glándulas endometriales tienen un papel importante en la regulación de la receptividad en el momento de la implantación, pero la potencial contribución de las glándulas al desarrollo fetal una vez completada la implantación se ha pasado por alto en gran medida. Esto se ha debido a que, en general, se supone que, una vez que el producto de la concepción está incrustado dentro de la pared uterina, ya no tiene acceso a las secreciones de la luz del útero. Sin embargo, el hecho de que la glucodelina A, antes conocida como *PP14* o $\alpha 2$ -*PEG*, se obtenga de las glándulas y, además, se acumule dentro del líquido amniótico con concentraciones que alcanzan su punto máximo alrededor de las 10 semanas de gestación indica que la placenta debe estar ampliamente expuesta a secreciones glandulares durante el primer trimestre. Esta exposición fue confirmada por una revisión de piezas de histerectomía con placenta *in situ* que demostraron glándulas descargando sus secreciones en el EIV a través de aberturas en la placa basal durante el primer trimestre (v. fig. 1.2).²² Sus secreciones, conocidas como «leche uterina», son una mezcla heterogénea de proteínas maternas; hidratos de carbono, como el glucógeno; y gotitas de lípidos fagocitadas por el sincitiotrofoblasto.

Las secreciones no son solo un aporte de nutrientes, sino que también son ricas en factores de crecimiento como el factor inhibidor de la leucemia, el GM-CSF, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β).²³ Los receptores de estos factores están presentes en los tejidos vellosos, y cuando se aplica EGF de forma exógena a explantes de tejidos vellosos provenientes de los primeros meses del embarazo, estimula la división de las células citotrofoblásticas. En otras especies, existen pruebas sólidas de que la actividad de las glándulas y la expresión de los factores de crecimiento son estimuladas durante el primer trimestre del embarazo en respuesta a las hormonas lactógenas segregadas por el trofoblasto.²⁴ De esta manera, la placenta es capaz de estimular su propio desarrollo a través de lo que se ha denominado un servomecanismo.

A partir de la gonadotropina coriónica humana (hCG) y el lactógeno placentario del trofoblasto y la prolactina de la decidua, hemos especulado que en el ser humano actúa una vía de señalización equivalente.²⁵ En la actualidad no existen pruebas moleculares que apoyen esta hipótesis, pero durante el primer trimestre del embarazo las células glandulares experimentan cambios morfológicos hipersecretorios característicos, la llamada reacción de Arias-Stella. Además, el patrón de sialilación de las secreciones cambia entre la fase secretora tardía del ciclo no gestante y el primer trimestre del embarazo.²⁶ Se produce una pérdida de los extremos terminales del ácido sialílico, lo que hará que las secreciones sean más fácilmente degradables por el trofoblasto tras su captación fagocítica. Además, el cambio asegurará que cualquiera de los factores de crecimiento que accedan a la circulación materna a través de las venas uterinas sea rápidamente eliminado por los receptores de asialoglucoproteína en el hígado materno. Por tanto, dentro del EIV de la placenta inicial se puede crear un microambiente proliferativo singular sin poner los tejidos de la madre en riesgo de una estimulación excesiva. La reciente obtención de cultivos organoides²⁷ de glándulas endometriales que responden a las hormonas del primer trimestre del embarazo abre nuevas posibilidades para la aclaración del diálogo de

señalización entre las glándulas y el trofoblasto durante el primer trimestre del embarazo. Las glucoproteínas segregadas por las glándulas, en concreto la glucodelina A, también han sido implicadas en la regulación de la placentación a través de sus efectos sobre la invasión trofoblástica, la secreción hormonal y la inmunomodulación en la superficie de contacto materno-fetal.²⁸

Según las mediciones ecográficas, se necesita un grosor del endometrio de 8 mm o más para el éxito de la implantación, aunque tal asociación no se ha encontrado en todos los estudios. Sin embargo, estas mediciones concuerdan con observaciones basadas en muestras de placenta *in situ*, en las cuales se ha descrito un grosor del endometrio de más de 5 mm bajo el producto de la concepción a las 6 semanas de gestación.²⁹ Gradualmente, durante el resto del primer trimestre, el endometrio retrocede de manera que, hacia las 14 semanas de gestación, el espesor se reduce a 1 mm. Histológicamente, durante este período también se produce una transformación de las células epiteliales glandulares, de columnares a cuboideas. Los orgánulos secretorios se vuelven menos prominentes, aunque las luces de las glándulas todavía están llenas de secreciones.

El panorama general es que las glándulas son más prolíficas y activas durante las primeras semanas del embarazo y que su contribución disminuye gradualmente durante el primer trimestre. Esto sería compatible con un cambio progresivo desde una nutrición histotrófica a otra hemotrófica a medida que se establece la circulación arterial materna hacia la placenta.

Los crecientes datos indican que algunas de las complicaciones frecuentes del embarazo, como la preeclampsia, tienen un origen endometrial más que fundamentalmente placentario.²⁹ Sin embargo, los intentos de correlacionar la actividad funcional de las glándulas con los resultados de embarazo han tenido un éxito irregular. Así, se han descrito concentraciones reducidas de mucina 1, glucodelina A y factor inhibidor de leucemia en lavados uterinos de mujeres que han sufrido abortos espontáneos de repetición. Sin embargo, otros estudios han demostrado que no había asociación significativa entre la expresión de estos marcadores en el endometrio y el resultado de la gestación.

A partir de los datos disponibles, parecería que la importancia funcional de las glándulas endometriales para el éxito del embarazo se extiende mucho más allá del momento de la implantación y que juegan un papel importante en el desarrollo de la placenta durante el primer trimestre.

Topología de los árboles vellosos

Una de las principales funciones de la placenta es el intercambio por difusión, y los requisitos físicos para ello son los que más influyen en la estructura del órgano. La tasa de difusión de una molécula inerte se rige por la ley de Fick, es decir, es proporcional a la superficie de intercambio dividida por el espesor de la barrera de tejido. Una superficie grande podrá facilitar, por tanto, el intercambio, y esto se logra repitiendo la ramificación de los árboles vellosos.

Los árboles vellosos surgen de las trabéculas interpuestas entre las lagunas (v. fig. 1.2) a través de un proceso gradual de remodelación y ramificación lateral. Inicialmente, las diferentes ramas tienen una composición casi uniforme y las vellosidades pueden estar separadas solo por su tamaño y posición relativos en el patrón de ramificación jerárquica. En esta etapa, el núcleo de mesodermo está suelto; en el extremo proximal de los árboles se funde con el mesodermo extraembrionario que recubre la CEC. Las células estromales poseen prolongaciones a modo vela, que se unen para formar canales llenos de líquido orientados en paralelo al eje largo de la vellosidad. A menudo se ven macrófagos dentro de estos canales, por lo que es posible que funcionen como un sistema circulatorio primitivo antes de la vasculogénesis. De esta manera, las proteínas derivadas de las glándulas uterinas podrían entrar libremente en el líquido del celoma, y se observa que los macrófagos dentro de los canales son fuertemente inmunorreactivos frente a la glucodelina A materna³⁰ secretada por las glándulas.

Hacia el final del primer trimestre, las microvellosidades comienzan a diferenciarse en sus tipos principales. Las conexiones con la placa coriónica se remodelan para formar vellosidades troncales, lo que constituye el marco de apoyo de cada árbol vellosos. Desarrollan progresivamente un estroma fibroso compacto, y contienen ramas de las arterias y venas

acompañantes coriónicas. Las arterias están ubicadas de forma centralizada y rodeadas por un manguito de células musculares lisas. **Aunque estas tienen la apariencia de los vasos de resistencia, los estudios fisiológicos indican que, en condiciones normales, la circulación placentaria fetal opera en condiciones de plena vasodilatación.** Las vellosidades troncales solo contienen unos pocos capilares de pequeño calibre y, por tanto, tienen un papel muy reducido en el intercambio de la placenta.

Tras varias generaciones de ramificación, las vellosidades troncales dan lugar a vellosidades intermedias. Estas son más largas y delgadas, y pueden ser de dos tipos: inmaduras y maduras. Las primeras se ven predominantemente al comienzo del embarazo y representan la persistencia de la forma no diferenciada, como indica la presencia de canales del estroma. Las vellosidades intermedias maduras proporcionan un marco de distribución, y las vellosidades terminales surgen a intervalos en su superficie. Dentro del núcleo hay arteriolas y vénulas, pero también un número significativo de capilares no dilatados, lo cual indica una capacidad limitada de intercambio.

Sin embargo, las unidades funcionales principales del árbol velloso son las vellosidades terminales. No hay una definición estricta en cuanto a dónde comienza una vellosidad terminal, pero más a menudo son ramas cortas y gruesas de hasta 100 μm de longitud y aproximadamente 80 μm de diámetro, que surgen a partir de la superficie lateral de las vellosidades intermedias (fig. 1.5). Están densamente vascularizadas, solo por capilares, y adaptadas para el intercambio de difusión, como se verá más adelante.

Esta diferenciación de las vellosidades coincide en el tiempo con el desarrollo de la arquitectura lobulillar y lo más probable es que los dos procesos estén interrelacionados. Los lobulillos se pueden identificar por primera vez a comienzos del segundo trimestre, tras el comienzo de la circulación materna, cuando se cree que las fuerzas hemodinámicas pueden conformar el árbol velloso. Datos radiográficos y morfológicos convincentes demuestran que se libera sangre materna en el centro del lobulillo y luego se dispersa hacia la periferia, como en la placenta de los monos Rhesus.¹⁰ Por tanto, cabe esperar que exista un gradiente de oxígeno en el lobulillo, y las diferencias en las actividades y la expresión de enzimas antioxidantes en los tejidos vellosos indican fuertemente su existencia. También pueden existir otros gradientes metabólicos (p. ej., concentración de glucosa) y, juntos, pueden tener una gran influencia en la diferenciación de la vellosidad. Las vellosidades del centro del lobulillo, donde la concentración de oxígeno será mayor, presentan datos morfológicos y enzimáticos de una relativa inmadurez y, por tanto, puede considerarse la zona germinal. Por el contrario, las vellosidades de la periferia de los lobulillos están mejor adaptadas para el intercambio por difusión.

La creación del árbol velloso es un fenómeno progresivo que continúa a un ritmo constante a lo largo del embarazo, y las microvellosidades presentan una superficie de 10 a 14 m^2 a término. Esta cifra puede verse reducida significativamente en casos de RCIU, aunque se debe principalmente a una reducción global del volumen placentario y no de un mal desarrollo del árbol velloso.³⁰ En los casos de preeclampsia aislada, la superficie vellosa es normal y solo está afectada si se asocia con una restricción del crecimiento.³⁰ Se ha intentado vigilar el crecimiento placentario longitudinalmente mediante una ecografía durante el embarazo. Aunque los datos muestran una variabilidad individual considerable, señalan que, en el caso de restricción del crecimiento o macrosomía, el volumen placentario está considerablemente reducido o aumentado, respectivamente, a las 12-14 semanas. **Estos hallazgos indican que el tamaño placentario final tiene sus orígenes claramente en el primer trimestre.**

HISTOLOGÍA PLACENTARIA

La cubierta epitelial de los árboles vellosos está formada por el sincitiotrofoblasto. Como su nombre indica, se trata de un sincitio multinucleado verdadero que se extiende sin hendiduras intercelulares laterales sobre toda la superficie vellosa. Básicamente, el sincitiotrofoblasto actúa como el endotelio del EIV y expresa la isoforma endotelial de la óxido nítrico sintasa. Por el contrario, no expresa HLA de clase I o clase II, y, por tanto, es inmunológicamente inerte para las células inmunitarias maternas que circulan en el EIV. Todo lo que pasa a través de la placenta debe pasar a través de esta capa, ya sea de manera activa o pasiva, como se describirá más adelante.

El sincitiotrofoblasto también realiza todas las síntesis de hormonas en la placenta y, por tanto, está sometido a una serie de demandas potencialmente conflictivas en el tejido.

El sincitiotrofoblasto está altamente polarizado y una de sus características más notable es la presencia de una densa cubierta de **microvellosidades** en la superficie apical. En el primer trimestre, las microvellosidades son relativamente largas (aproximadamente 0,75-1,25 μm de longitud y 0,12-0,17 μm de diámetro), pero, a medida que avanza el embarazo, se vuelven más cortas y delgadas, de aproximadamente 0,5-0,7 μm de longitud y 0,08-0,14 μm de diámetro a término. La cubierta de las microvellosidades es homogénea sobre la superficie vellosa, y las mediciones del factor de amplificación siempre varían de 5,2 a 7,7. Utilizando técnicas biológicas e inmunohistoquímicas se han localizado muchos receptores y proteínas de transporte en la superficie de la microvellosidad, según se comenta más adelante. Los receptores parecen residir en balsas lipídicas y, una vez que se han unido a su ligando, migran a la base de la microvellosidad, donde hay fosas revestidas de clatrina (v. fig. 1.5).³¹ Los complejos receptor-ligando se concentran en las fosas, que luego se internalizan. En el plasma sincitio se produce la disociación de ligandos como el colesterol, mientras que otros ligandos, como la inmunoglobulina G (IgG), se expulsan por exocitosis en la superficie basal.

El soporte para la arquitectura de las microvellosidades consiste en una importante red de filamentos de actina y microtúbulos que se encuentran justo debajo de la superficie apical. En el sincitio también hay numerosas vesículas de pinocitosis, fagosomas, lisosomas, mitocondrias, gotitas secretoras, hebras de retículo endoplásmico, cuerpos de Golgi y gotas lipídicas.³¹ **La impresión general es de un epitelio muy activo que participa en las funciones de absorción, secreción y síntesis. Por tanto, no es sorprendente que el sincitiotrofoblasto tenga una tasa metabólica alta, consumiendo aproximadamente el 40% del oxígeno absorbido por la unidad fetoplacentaria.**³²

El sincitiotrofoblasto es un tejido con diferenciación terminal. Por consiguiente, nunca se han observado figuras mitóticas en sus núcleos. Se ha sugerido que esta situación, que se observa con frecuencia en las células fetales en la interfase materno-fetal en otras especies, reduce el riesgo de transformación maligna del trofoblasto y así se protege a la madre. Sea cual sea el motivo, **el sincitiotrofoblasto se genera por el reclutamiento de células del citotrofoblasto**, que son uninucleadas y se encuentran sobre una membrana basal bien desarrollada inmediatamente por debajo del sincitio. Una parte representa las células progenitoras que sufren proliferación, con células hijas que presentan una diferenciación progresiva. Por tanto, se ven diversos aspectos morfológicos, desde células cuboideas en reposo con escasez generalizada de orgánulos hasta células plenamente diferenciadas que se asemejan al sincitio suprayacente.³¹ Finalmente, se produce una fusión de membranas entre los dos, y el núcleo y el citoplasma se incorporan en el sincitiotrofoblasto. Al comienzo del embarazo, los citotrofoblastos forman una capa completa bajo el sincitio; pero las células se separan y son menos frecuentes en cortes histológicos a medida que avanza el embarazo. En el pasado, esta observación se interpretó como signo de una reducción del número de células en el citotrofoblasto y, por tanto, del potencial proliferativo de las capas del trofoblasto. Algunos cálculos estereológicos objetivos han revelado un escenario diferente, ya que el número total de estas células aumenta hasta el término.³³ El aparente descenso deriva del hecho de que la superficie vellosa aumenta a una tasa mayor; así, los perfiles de células del citotrofoblasto se ven con menor frecuencia en una sección histológica dada.

Los estímulos que regulan la proliferación celular del citotrofoblasto no se comprenden con detalle. En las primeras etapas del embarazo, antes de 6 semanas, el EGF puede tener un papel importante. La expresión del factor y de su receptor está localizada principalmente en estas células. El EGF también se expresa con intensidad en el epitelio de las glándulas uterinas.²³ En el caballo existe una estrecha correlación espacial y temporal entre la expresión y la proliferación glandulares en el trofoblasto suprayacente.³⁴ Al final del primer trimestre, el factor de crecimiento insulínico de tipo II (IGF-II) se puede localizar con técnicas inmunitarias en los citotrofoblastos, igual que el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos –un potente mitógeno expresado por las células mesenquimatosas, lo cual abre la posibilidad de un control paracrino–. Los estímulos ambientales también

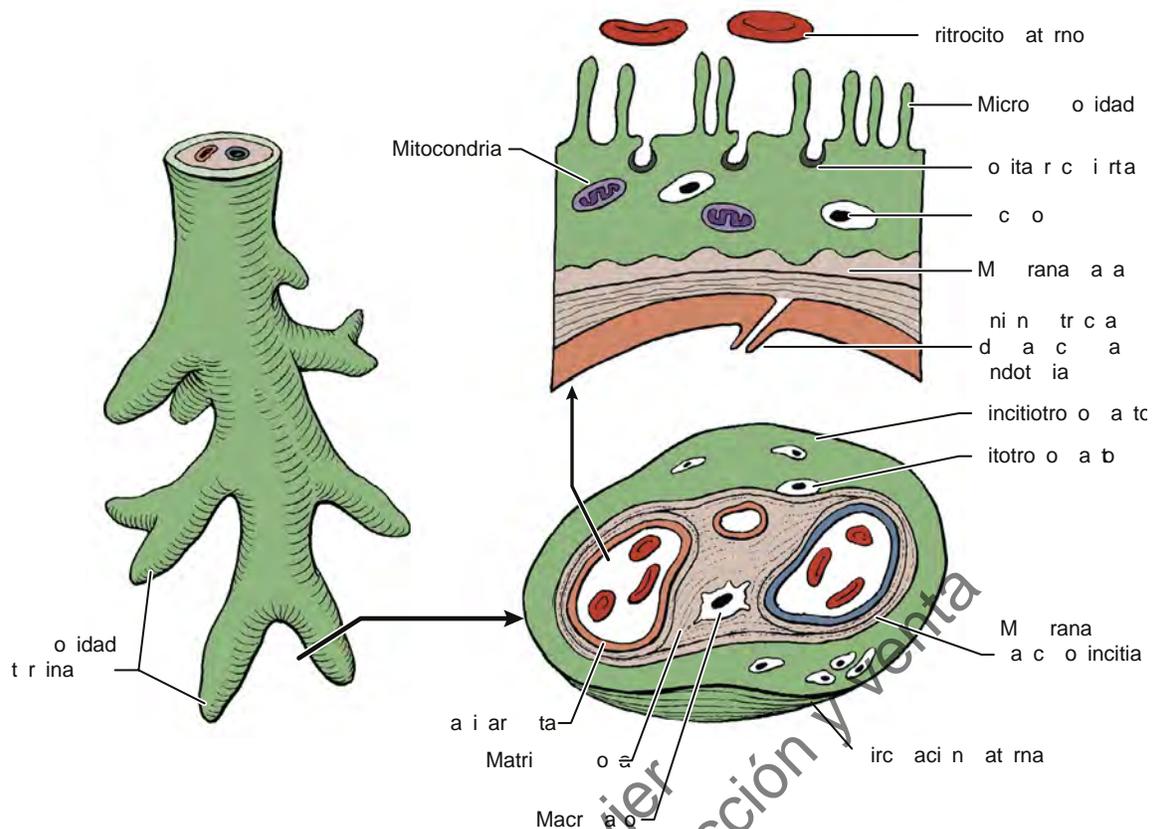


Figura 1.5 Representación esquemática de una vellosidad intermedia, con las vellosidades terminales surgiendo de la superficie lateral.

pueden ser importantes, y hace tiempo que sabemos que la hipoxia estimula la proliferación de citotrofoblastos *in vitro*. En las placentas desarrolladas a gran altitud también se observa un mayor número de perfiles celulares, ya que allí están expuestas a la hipoxia hipobárica y a condiciones asociadas a una mala perfusión placentaria. Sin embargo, no sabemos si esto representa un aumento de la proliferación o la disminución de la fusión con el sincitiotrofoblasto.

También se desconocen los factores que regulan y median en la fusión. Los factores de crecimiento, como el EGF, el GM-CSF y el VEGF, son capaces de estimular la fusión *in vitro*, igual que las hormonas estradiol y hCG. Por el contrario, el TGF- β , el factor inhibidor de leucemia y la endotelina inhiben el proceso, lo que indica que los resultados *in vivo* dependen del equilibrio entre estas influencias opuestas. Una de las acciones de la hCG en el nivel molecular consiste en promover la formación de uniones comunicantes entre las células, y datos experimentales de calidad indican que la comunicación a través de las uniones comunicantes es un requisito esencial en el proceso de fusión.³⁵ No sabemos si la fusión de membranas se inicia en los lugares de uniones comunicantes, pero recientemente se está prestando mucho interés a otros posibles mecanismos de fusión. Uno de ellos es la externalización de la fosfatidilserina en la lámina exterior de la membrana celular, aunque aún se debate si este mecanismo forma parte de una cascada apoptótica que solo se completa en el sincitiotrofoblasto o si es algo inherente a la diferenciación del citotrofoblasto. Otra es la expresión de proteínas de la envoltura retroviral endógena humana HERV-W env y HERV-FRD env, conocidas como *sincitinas 1* y *2*, respectivamente. La primera de estas proteínas entró en el genoma de un primate hace aproximadamente 25 millones de años, y la segunda, hace unos 40 millones de años; se considera que tienen funciones fusígenas e inmunomoduladoras.³⁶ La expresión de sincitina parece ser necesaria para la transformación sincitial de las células del trofoblasto *in vitro*, y la expresión ectópica en otros tipos de células las hace fusígenas. **La sincitina interactúa con la proteína transportadora de aminoácidos ASCT2 y la hipoxia en líneas celulares de trofoblasto**

***in vitro*, influye en la expresión de ambas proteínas. Esto explicaría el aumento del número de citotrofoblastos que se observa en la placenta de embarazos hipóxicos.**

Aunque es evidente que aún no se ha dilucidado la cascada de acontecimientos que controlan la proliferación y fusión del citotrofoblasto, parece que su regulación *in vivo* es estricta. Así, la proporción de núcleos del citotrofoblasto y sincitiales se mantiene aproximadamente en 1:9 a lo largo del embarazo,³³ aunque se puede alterar en casos patológicos. Datos inmunohistoquímicos recientes y la incorporación de fluorouridina indican que una proporción constante de núcleos (aproximadamente el 80%) se mantienen transcripcionalmente activos a lo largo de la gestación,³⁷ lo cual permite que el tejido responda más rápidamente y de forma independiente a los problemas. **Los núcleos con transcripción inactiva se secuestran en agregados conocidos como nudos sincitiales. Estos núcleos muestran una heterocromatina densa y signos de cambios oxidativos, lo que indica que son viejos o están dañados de algún modo. Los nudos sincitiales son más frecuentes al final del embarazo, y los anatomopatólogos los consideran un marcador de bienestar sincital, el llamado cambio de Tenney-Parker.**

Integridad de la membrana vellosa

Una situación que puede alterar el equilibrio entre las dos poblaciones de núcleos es el daño de las capas de trofoblasto y la necesidad de su reparación. Las zonas aisladas de daño sincital, conocidas como sitios de *necrosis sincitial focal*, son una característica de todas las placentas, aunque son más frecuentes en las que proceden de embarazos patológicos. Su origen sigue siendo desconocido, pero podrían surgir por la alteración de la hemodinámica del EIV o por interacciones físicas entre las vellosidades. Un ejemplo notable de esto último es la rotura de los puentes sincitiales que se forman entre las vellosidades adyacentes y que provocan defectos circulares en la superficie, de unos 20-40 μm de diámetro. La alteración de la superficie de las microvellosidades conduce a la activación de las plaquetas

y al depósito de una placa de fibrina en la membrana basal trofoblástica. Asimismo, se ha descrito la apoptosis de los núcleos sincitiales en las zonas inmediatas de tales placas, pero no sabemos si esto es una causa o un efecto. Con el tiempo, los citotrofbastos migran a través de la placa, se diferencian y se fusionan para formar una nueva capa sincitiotrofoblástica. Como resultado, la placa se internaliza y se restaura la integridad de la superficie vellosa. Mientras tanto, estos sitios son no selectivamente permeables a la creatinina y pueden representar una ruta paracelular a la transferencia placentaria.³⁸

En el pasado se ha descrito una apoptosis más generalizada en el sincitiotrofoblasto, y se pensaba que reflejaba un mayor recambio trofoblástico en condiciones patológicas. Sin embargo, investigaciones más recientes han aclarado que, aunque la tasa de apoptosis sea mayor en la preeclampsia y la RCIU, la muerte celular se limita a los citotrofbastos.³⁹

Se ven daños extensos en el sincitiotrofoblasto en caso de aborto completo, en el que se produce una degeneración completa con desprendimiento de la capa.^{12,18} Aunque la apoptosis y la necrosis aumentan entre los citotrofbastos, el resto de las células se diferencian y se fusionan para formar una capa sincitial nueva y funcional. Se observa un efecto similar cuando se mantienen vellosidades de placentas del primer trimestre o a término en condiciones ambientales *in vitro*.

Por tanto, es probable que se produzca una importante renovación del sincitiotrofoblasto a lo largo del embarazo, aunque es imposible determinar la magnitud de este fenómeno al no existir de estudios longitudinales. Sin embargo, es claro que la membrana vellosa no puede considerarse una barrera física intacta y que los demás elementos del árbol velloso podrían tener un papel importante en la regulación de la transferencia materno-fetal.

Vasculatura placentaria

El desarrollo de la vasculatura fetal comienza durante la tercera semana después de la concepción (la quinta semana de embarazo), con la formación *de novo* de capilares en el núcleo del estroma velloso. Los cordones celulares de hemangioblastos se diferencian bajo la influencia de factores de crecimiento como el factor de crecimiento fibroblástico básico y el VEGF.⁴⁰ Al inicio de la cuarta semana, en los cordones se han desarrollado las luces, y las células endoteliales se aplanan. Las células mesenquimatosas del entorno se yuxtaponen más estrechamente en los tubos y se diferencian para formar pericitos. Durante los días siguientes se forman conexiones entre tubos vecinos para formar un plexo que finalmente se une con el desarrollo de vasos alantoideos que se desarrollan en el tallo de conexión para establecer la circulación fetal hacia la placenta.

Es difícil determinar exactamente cuándo se establece una circulación a través de estos vasos. En primer lugar, la conexión entre las circulaciones fetales corpórea y extracorpórea es particularmente estrecha en un primer momento, lo cual indica que puede haber poco flujo. En segundo lugar, el estrecho calibre de los capilares vellosos, junto con el hecho de que los eritrocitos fetales son nucleados durante el primer trimestre y, por tanto, no se deforman fácilmente, garantizará que la circulación presenta una alta resistencia al flujo. Esto se refleja en la forma de onda Doppler obtenida durante el primer trimestre, y la resistencia disminuye gradualmente cuando los vasos se agrandan durante las semanas siguientes.

Al comienzo del embarazo hay relativamente pocos pericitos, la red capilar es lábil y sufre una considerable remodelación. **La angiogenia continúa hasta el término y da lugar a la formación de brotes y asas capilares. Ambos procesos contribuyen a la elaboración de las vellosidades terminales. El calibre de los capilares fetales no es constante dentro de las vellosidades intermedias y terminales. Con frecuencia, también en el vértice de una vellosidad muy curvada, los capilares se dilatan mucho y forman sinusoides. Estas regiones podrían ayudar a reducir la resistencia vascular y facilitan la distribución del flujo sanguíneo fetal a través del árbol velloso. Igualmente importante es que las dilataciones hacen que la pared exterior de los capilares esté en estrecho contacto con el trofoblasto suprayacente. El trofoblasto se adelgaza localmente; como resultado, se reduce al mínimo la distancia de difusión entre las circulaciones materna y fetal (v. fig. 1.5). Debido a su morfología, estas especializaciones se conocen como membranas vasculosincitiales, y el modelado por computadora revela que se consideran los principales sitios de intercambio gaseoso y de otros intercambios por difusión.**⁴¹ Su distribución se puede

considerar análoga a la de los alvéolos pulmonares, donde los capilares pulmonares se adentran en el epitelio alveolar para reducir el espesor de la barrera de difusión aire-sangre. El adelgazamiento de la capa sincitial no solo aumentará la tasa de difusión en los capilares fetales, también reducirá la cantidad de oxígeno extraído por el trofoblasto intermedio. El sincitiotrofoblasto es metabólicamente muy activo debido a la alta síntesis de proteínas y al bombeo iónico; sin embargo, en gran medida, las demandas de oxígeno del feto y de la placenta pueden independizarse, debido a la desigual distribución del tejido alrededor de la superficie vellosa.

Es importante que el máximo desarrollo de membranas vasculosincitiales se vea en las regiones periféricas de un lóbulo placentario, donde la concentración de oxígeno es menor, y también en placentas de gestaciones desarrolladas a grandes altitudes. En ambos casos se asocia al aumento de tamaño de los capilares sinusoides y puede considerarse como una respuesta adaptativa encaminada a aumentar la capacidad de difusión del tejido placentario. Por el contrario, es frecuente el aumento del grosor de la membrana vellosa en los casos de RCIU y placentas de fumadoras de cigarrillos. Como se mencionó anteriormente, el diferencial de presión hidrostática a través de la membrana vellosa es un determinante importante del diámetro de las dilataciones capilares y, por tanto, del grosor de la membrana vellosa. Si se eleva la presión del EIV, no solo se comprimen los capilares, también aumenta la resistencia dentro de la circulación umbilical. Ambos efectos perjudicarán al intercambio por difusión, lo que subraya la importancia de la conversión completa de las arterias espirales.

En muchas de las complicaciones del embarazo se observan cambios vasculares,⁴² que pueden explicar los producidos en la topología del árbol velloso. En placentas a grandes altitudes se observa normalmente una mayor ramificación de la red vascular, lo que provoca que las vellosidades terminales sean más cortas y estén más agrupadas de lo normal. En la actualidad no hay datos experimentales que indiquen que este cambio tenga algún impacto en el intercambio placentario; sin embargo, en teoría, este acortamiento de la vía arteriovenosa puede conducir a una mayor eficiencia.

FISIOLOGÍA PLACENTARIA

La placenta proporciona al feto todos sus nutrientes esenciales, incluidos el agua y el oxígeno, y una ruta para eliminar los productos de desecho fetales, además de producir una gran variedad de proteínas y hormonas esteroideas y otros factores necesarios para el mantenimiento del embarazo. En el primer trimestre, el SVS y la cavidad exocelómica tienen un papel importante en la síntesis de proteínas y como vía de transporte adicional dentro del saco gestacional. En los últimos dos trimestres, la mayoría (95%) del intercambio materno-fetal se lleva a cabo a través de la placenta corioalantoidea.

Fisiología del saco vitelino secundario y de la cavidad exocelómica

Ahora que hemos descrito el desarrollo de la placenta y las membranas extraembrionarias, nos dirigimos a sus funciones fisiológicas durante el embarazo. Filogenéticamente, la membrana más antigua es la del saco vitelino, y el SVS desempeña un importante papel en el desarrollo embrionario de todos los mamíferos. **La función del saco vitelino se ha estudiado con mayor detalle en roedores de laboratorio. Se ha demostrado que es uno de los lugares iniciales de la hematopoyesis, sintetiza diversas proteínas y está implicado en el transporte materno-fetal.**

La capa de células endodérmicas del SVS humano, al igual que el hígado fetal, sintetiza varias proteínas séricas, como la α -fetoproteína (AFP), la α -antitripsina, la albúmina, la prealbúmina y la transferrina. Con raras excepciones, la secreción de la mayoría de estas proteínas se limita a los compartimentos embrionarios, y la contribución del SVS a la reserva de proteínas maternas es escasa.⁴³ Esto puede explicar por qué sus concentraciones son siempre mayores en la CEC que en el suero materno. La AFP también se produce en el hígado embrionario desde las 6 semanas hasta el parto; tiene un peso molecular alto (± 70 kDa) y, al contrario que la hCG, se encuentra en cantidades similares en ambos lados de la membrana amniótica. **Los análisis de variantes moleculares de la AFP que tiene afinidad por la concanavalina A han demostrado que las moléculas de**

AFP que están dentro del líquido amniótico y del celoma se originan principalmente en el saco vitelino, mientras que las del suero materno derivan principalmente del hígado fetal.⁴³ Estos resultados indican que el SVS tiene también una función excretora y segrega AFP hacia los compartimentos embrionario y extraembrionario. Por el contrario, es probable que las moléculas de AFP de origen hepático fetal se transfieran de la circulación fetal a la circulación materna, principalmente a través de la membrana de las vellosidades placentarias.

La posible función de absorción del saco vitelino se ha evaluado examinando la distribución de proteínas y enzimas entre los líquidos de la CEC y del SVS, y comparando la capacidad de síntesis de hCG y AFP del SVS, del hígado fetal y de la placenta.⁴⁴ La distribución de la hCG específica del trofoblasto en los líquidos del saco vitelino y del celoma, junto con la ausencia de expresión del ARNm de hCG en tejidos del saco vitelino, proporcionó la primera evidencia biológica de su función de absorción. Las similitudes en la composición de los líquidos del SVS y del celoma indican que se produce una transferencia libre de la mayoría de las moléculas entre los dos compartimentos correspondientes. Por el contrario, existe un gradiente de concentración importante para la mayoría de las proteínas entre la CEC y la cavidad amniótica, lo que indica que la transferencia de moléculas es escasa a nivel de la membrana amniótica. Más recientemente, se ha realizado un análisis de secuencia de ARN del SVS y se ha comparado el transcriptoma con los de los sacos vitelinos murinos y de pollo en los que, a nivel experimental, se ha documentado bien una función de absorción. Las transcripciones involucradas en el transporte de lípidos y el manejo del colesterol se encontraban entre las más abundantes (es decir, el 0,5% en la parte superior), y coincidían con las elevadas concentraciones de apolipoproteínas (ApoB, ApoA1, ApoA2 y ApoA4) en el líquido celómico.⁴⁵ Las transcripciones que codifican diferentes categorías de proteínas transportadoras también estuvieron bien representadas, como las de la familia de transportadores dependientes del trifosfato de adenosina (ATP).

Estos hallazgos, y el alto grado de conservación de las transcripciones entre las tres especies, indican que el saco vitelino humano es una importante zona de transferencia entre los compartimentos embrionario y extraembrionario, y que el flujo principal de moléculas tiene lugar desde fuera del saco vitelino –es decir, desde la CEC– en dirección hacia su luz y, posteriormente, al intestino y a la circulación del embrión. La identificación por inmunohistoquímica de proteínas de transferencia específicas en la cubierta mesotelial⁴⁵ y de los receptores endocíticos multifuncionales megalina y cubilina confirma los datos de secuencia de ARN y apoya este concepto. Cuando los componentes celulares de la pared del SVS empiezan a degenerar después de 10 semanas de gestación, esta ruta de transferencia ya no es funcional, y la mayoría de los intercambios entre la CEC y la circulación fetal debe tener lugar a nivel de la placa coriónica.

El desarrollo y las funciones fisiológicas de la CEC están íntimamente vinculados con los del SVS, para el cual proporcionan un ambiente estable. Las concentraciones de hCG, estríol y progesterona son más altas en el líquido celómico que en el suero materno,⁴³ e indican la presencia de una vía directa entre el trofoblasto y la CEC. Desde el punto de vista morfológico, puede hacerse a través de los canales del estroma veloso y del tejido mesenquimatoso laxo de la placa coriónica. La electroforesis de proteínas ha demostrado también que el líquido celómico resulta de un ultrafiltrado de suero materno con la adición de determinados productos biológicos placentarios y del SVS. Durante el primer trimestre, el líquido celómico mantiene un color pajizo y es más viscoso que el líquido amniótico, que es siempre transparente. Esto se debe, principalmente, a la mayor concentración de proteínas en el líquido celómico que en la cavidad amniótica. La concentración de prácticamente todas las proteínas es mayor en el líquido celómico que en el líquido amniótico, de 2 a 50 veces mayor, dependiendo del peso molecular de la proteína investigada.⁴³ El líquido celómico tiene un ciclo muy lento, de modo que la CEC puede actuar como reservorio de los nutrientes que necesita el embrión en desarrollo. **Estos hallazgos indican que la CEC es una extensión del líquido fisiológico de la placenta inicial y una interfaz importante en las vías de nutrición fetal.** Sabemos que moléculas como la vitamina B₁₂, la prolactina, la glucosa y la glucodelina A se producen principalmente en la decidua uterina.⁴³ **Esta ruta podría ser decisiva a la hora de proporcionar al embrión en desarrollo los**

nutrientes suficientes antes de que se establezca la circulación intervellositaria. Especulamos que los nutrientes provenientes de las glándulas endometriales atraviesan la placenta inicial hacia la CEC, donde luego son captados y transportados al embrión por el SVS (fig. 1.6).⁴⁵ **De esta manera, la placenta inicial funciona a nivel fisiológico como una placenta corio-vitelina equivalente a la de la mayoría de los mamíferos durante las etapas iniciales del embarazo, aunque el SVS nunca establece contacto físico con la superficie interna del corion.**

Pueden establecerse algunas analogías entre la CEC y el antro dentro de un folículo de De Graaf en desarrollo. Se ha propuesto que la evolución de este último era necesaria para superar el problema del suministro de oxígeno a una masa creciente de células avasculares. Como el líquido que contiene no consume oxígeno, permitirá la difusión más libremente que un espesor equivalente de células. Sin embargo, dado que ni el líquido folicular ni el celómico contienen un transportador de oxígeno, el contenido total de oxígeno debe ser bajo. Inevitablemente, existirá un gradiente de oxígeno entre el origen y el destino, tanto si se trata de un ovocito como de un embrión. Las mediciones en pacientes sometidas a fecundación *in vitro* han demostrado que las tensiones de oxígeno en el líquido folicular disminuyen a medida que aumenta el diámetro del folículo, evaluado en la ecografía. Así, la difusión a través de la CEC puede ser una importante ruta de suministro de oxígeno al embrión antes del desarrollo de un sistema funcional de circulación placentaria; pero lo mantendrá en un entorno bajo en oxígeno. Esto puede servir para proteger los tejidos fetales del daño causado por los radicales libres de O₂, y puede evitar la interrupción de las vías de señalización durante las etapas cruciales de la embriogénesis y la organogénesis. La presencia en la CEC de moléculas con una función antioxidante de sobra conocida –como la taurina, la transferrina, las vitaminas A y E, y el selenio– apoya esta hipótesis. Relacionado con esto, el ambiente pobre en oxígeno también puede favorecer el mantenimiento de la «tronicidad» en células madre embrionarias y de la placenta. Cabe destacar que la capacidad proliferativa de la placenta se reduce con rapidez al final del primer trimestre,⁴⁶ lo cual puede reflejar la pérdida de estimulación del factor de crecimiento procedente de las glándulas endometriales o el aumento de la concentración de oxígeno intraplacentaria.

Metabolismo y crecimiento de la placenta

La función crítica de la placenta queda reflejada por sus altas demandas metabólicas. Por ejemplo, el consumo de oxígeno placentario es igual al del feto, y supera la tasa fetal cuando se expresa en peso (10 ml/min/kg).⁴⁷ La glucosa es el principal sustrato para el metabolismo oxidativo por los tejidos placentarios. Del total de la glucosa que abandona el compartimento materno para alimentar el útero y su contenido, el consumo de la placenta puede representar hasta el 70%. Además, una fracción significativa de la captación de glucosa placentaria deriva de la circulación fetal. Aunque una tercera parte de la glucosa de la placenta puede convertirse a lactato, un azúcar de tres carbonos, el metabolismo de la placenta no es particularmente anaeróbico. Por el contrario, como los tejidos placentarios no son capaces de metabolizar el lactato, puede representar un mecanismo por el cual los recursos energéticos pueden estar protegidos para su uso por parte de los riñones y el hígado del feto. Durante el primer trimestre, la actividad es alta en las vías de polialcoholes.⁴⁸

Estas vías de hidratos de carbono, filogenéticamente antiguas, permiten la regeneración del dinucleótido de nicotinamida y adenina y del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina, independientemente de la producción de lactato, y así permiten que la glucólisis se mantenga en condiciones de oxígeno bajo. **El perfil metabólico confirma que, en el primer trimestre, la energía de los tejidos no está comprometida y la relación entre ATP y difosfato de adenosina es la misma a las 8 semanas de gestación que a término.**⁴⁸ Los factores que regulan los cambios a corto plazo del consumo de oxígeno y glucosa en la placenta son inciertos, aunque, en la actualidad, en los embarazos a gran altitud, la placenta parece reservar el oxígeno para el uso fetal con el coste de un aumento de la utilización de la glucosa en la placenta.

La regulación del crecimiento placentario no se conoce con detalle, a pesar de los impresionantes avances que se han realizado recientemente al estudiar genes sellados. Estos genes se expresan en función del progenitor de origen: los genes expresados por los padres generalmente promueven el

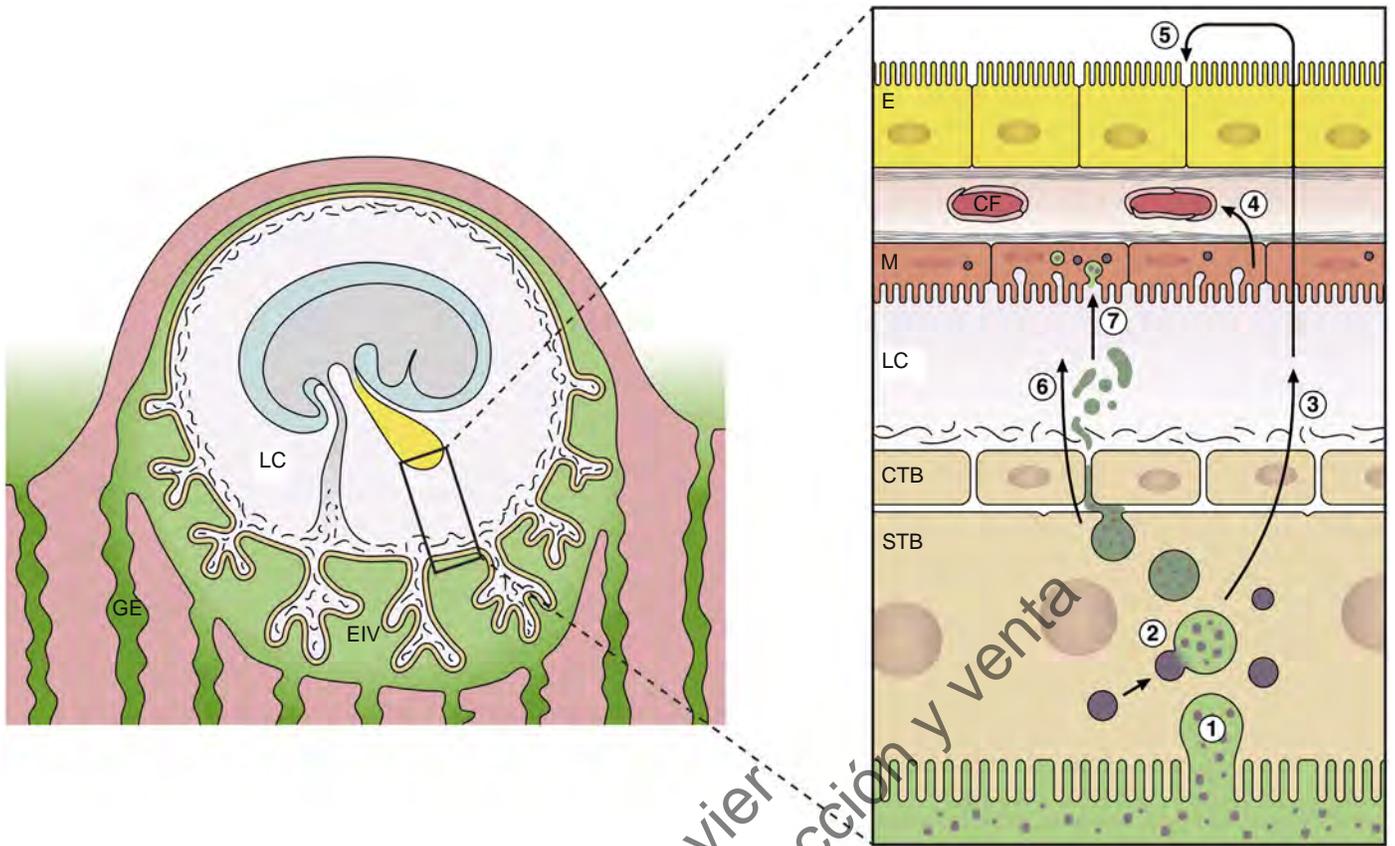


Figura 1.6 Representación esquemática de la supuesta vía de nutrientes durante el primer trimestre del embarazo en el ser humano. Las secreciones histotróficas de las glándulas endometriales (GE) son liberadas en el espacio intervellositario (EIV) y fagocitadas (1) por el sincitiotrofoblasto (STB). Planteamos la hipótesis de que tras la digestión por enzimas lisosómicas (2), los aminoácidos libres son transportados por transportadores de salida (3) al líquido celómico (LC), donde se acumulan. Los nutrientes del LC pueden ser absorbidos por las células mesoteliales (M) del SVS y transportados (4) a la circulación fetal (CF). Si no, pueden difundirse en la cavidad del SVS y ser absorbidos por las células endodérmicas (5). Algunas proteínas maternas también pueden ser liberadas en el LC por exocitosis de cuerpos residuales (6) y ser engullidas por las células mesoteliales (7). CTB, células citotrofoblásticas. (Modificado de Cindrova-Davies T, Jauniaux E, Elliot MG, Gong S, Burton GJ, Charnock-Jones DS. RNA-seq reveals conservation of function among the yolk sacs of human, mouse, and chicken. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E4753-E4761)

crecimiento placentario, mientras que los expresados por la madre proporcionan la moderación. En la actualidad se han identificado aproximadamente 100 genes improntados. Se expresan en la placenta y también en el cerebro, donde regulan los comportamientos reproductivos, como la construcción del nido en animales. La impronta genómica se logra a través de mecanismos epigenéticos que son particularmente sensibles a los factores ambientales, como la hipoxia, la dieta materna y el estrés. Alteraciones en la impronta representan, por tanto, un mecanismo posible que vincula los cambios extrínsecos con las alteraciones de la diferenciación y la función de la placenta.

El peso medio de la placenta normal a término es de 450 g y representa aproximadamente una séptima parte (o una sexta parte, si se tienen en cuenta el cordón y las membranas) del peso fetal. Las placentas grandes, en la ecografía o en el momento del parto, ponen en marcha el estudio urgente de las posibles etiologías: el aumento del tamaño de la placenta se ha asociado a la anemia materna; la anemia fetal, a la isoimmunización eritrocítica, y la hidropesía fetal secundaria, a la α -talasemia fetal con hemoglobina de Bart. También se conoce la asociación entre una placenta grande y diabetes mellitus materna; es posible como consecuencia de la actividad mitógena o del aumento de la angiogenia estimulados por la insulina. Las placentas grandes también se encuentran en los animales clonados, presumiblemente a causa de defectos de la expresión de los

genes improntados o sellados, y en animales en los que se han eliminado productos génicos específicos. **En los seres humanos, el aumento de la proporción entre el tamaño placentario y el peso fetal se asocia a un aumento de la morbilidad del feto, tanto en el período neonatal como posteriormente.**

En el tejido placentario se han identificado varias hormonas peptídicas que promueven el crecimiento (factores) a nivel de proteínas y/o receptores. Entre ellos, los receptores de insulina IGF-I e IGF-II, el EGF, la leptina, el factor de crecimiento placentario, la hormona del crecimiento placentario, el lactógeno placentario y diversas citocinas y quimiocinas. Se ha demostrado un papel importante de cada uno de ellos en el desarrollo del feto y la placenta. El IGF-I y el IGF-II son polipéptidos con un alto grado de homología con la proinsulina humana; ambos se producen en la placenta, en el feto y en la madre, circulan ligados a proteínas transportadoras y son 50 veces más potentes que la insulina estimulando el crecimiento celular. El EGF aumenta la síntesis de ADN y ARN y la multiplicación de células en una amplia variedad de tipos celulares. El papel fisiológico integrado de estos y otros posibles factores de crecimiento placentario en la regulación del crecimiento placentario sigue sin comprenderse en detalle. Sin embargo, el desarrollo de modelos de ratón con mutación anuladora para IGF-I, IGF-II, IGF-Ir e IGF-Iir –y también para el receptor del EGF– ha aportado datos a este respecto.⁴⁹ En concreto, el receptor del EGF parece importante

para el desarrollo de la placenta, igual que el IGF-II. La eliminación del IGF-II disminuye el tamaño placentario, mientras que la delección del gen *HI9*, que regula el sellado del receptor IGF-II, se traduce en el aumento del tamaño de la placenta.

Por el contrario, **la exposición a la hipoxia crónica a elevadas altitudes, la privación de nutrientes, infecciones y defectos de perfusión debidos a un remodelado deficiente de las arterias espirales conducen a una placenta fetal pequeña y RCIU.** En muchos casos, la inhibición de la síntesis de proteínas a través de la activación de las vías integradas de respuesta al estrés, antes conocidas como *estrés del retículo endoplásmico* o *respuesta de la proteína desplegada*, y la desactivación de la vía mTOR/AKT parecen ser una característica frecuente.⁵⁰ La detención traslacional también parece reducir los complejos de la cadena de transporte de electrones mitocondriales en la proteína, pero no a nivel del ARNm, a altitudes elevadas, lo que hace que los niveles de ATP sean más bajos en estas placentas comparados con controles a nivel del mar.⁵¹ Modelar estos cambios en líneas celulares de placentas *in vitro* reduce la tasa de proliferación celular. La exposición a corticosteroides exógenos también puede disminuir el tamaño de la placenta y representa otra vía a través de la cual pueden actuar el estrés y la desnutrición.

Transporte placentario

Durante la mayor parte del embarazo, la placenta corioalantoidea es el principal sitio de intercambio de nutrientes (incluido el oxígeno) y de los productos de desecho del metabolismo fetal (incluido el dióxido de carbono) entre la madre y el feto. Como se ha descrito anteriormente, la nutrición histotrófica ocurre en las primeras etapas del embarazo, y el saco vitelino contribuye a la absorción de nutrientes y su transporte al embrión. Sin embargo, cuando alrededor de las 10 semanas de gestación el flujo de sangre aparece en el EIV, el intercambio a través de la barrera entre las circulaciones materna y fetal dentro de las vellosidades será el predominante, aunque puede haber alguna pequeña transferencia entre la sangre materna en el endometrio y el líquido del saco amniótico. Según se analiza a continuación, a las 10 semanas están presentes en la placenta muchos de los mecanismos de transporte necesarios para que tenga lugar el intercambio, aunque todavía hay lagunas de conocimiento al respecto.⁵² Estas vías pueden ser estimuladas o inhibidas durante el resto del embarazo para satisfacer las necesidades de crecimiento y la homeostasis del feto y, como es de esperar, alteraciones en el transporte de nutrientes tienen un gran impacto en el crecimiento fetal.⁵³

Para que una molécula alcance el plasma fetal desde el plasma materno, y viceversa, debe cruzar el sincitiotrofoblasto, la matriz del corion frondoso y el endotelio de los capilares fetales (fig. 1.7). **El sincitiotrofoblasto es el epitelio de transporte y se considera el principal lugar de la regulación y la selección del intercambio. Sin embargo, tanto la matriz como el endotelio contribuirán a las propiedades de la placenta como órgano de intercambio, ya que ambos contribuyen al espesor de la barrera. También pueden actuar como un filtro de partículas según el tamaño, en el cual, es probable que la anchura reducida del espacio entre las células endoteliales restrinja la difusión de moléculas más grandes.**

El hecho de que el sincitiotrofoblasto sea un sincitio verdadero, sin espacios inter- o extracelulares llenos de agua evidentes, indica que forma una barrera hermética. No obstante, los datos fisiológicos (v. más adelante) sugieren que esto no es así. Es más probable que el intercambio regulado tenga lugar predominantemente en las dos membranas plasmáticas antagónicas, las membranas *microvellosa* (que mira hacia la madre) y *basal* (que mira al feto).

El intercambio materno-fetal de la placenta puede ocurrir, en términos generales, por uno de estos cuatro mecanismos: 1) flujo masivo/arrastré de soluto; 2) difusión; 3) mecanismos mediados por transportador, y 4) endocitosis/exocitosis (fig. 1.8).

Flujo masivo/arrastré de soluto

Las diferencias en las presiones hidrostática y osmótica entre las circulaciones materna y fetal, dentro de la barrera de intercambio, impulsan la transferencia de agua mediante un flujo masivo, que arrastra los solutos disueltos. Estos solutos se filtran a medida que se mueven a través de los

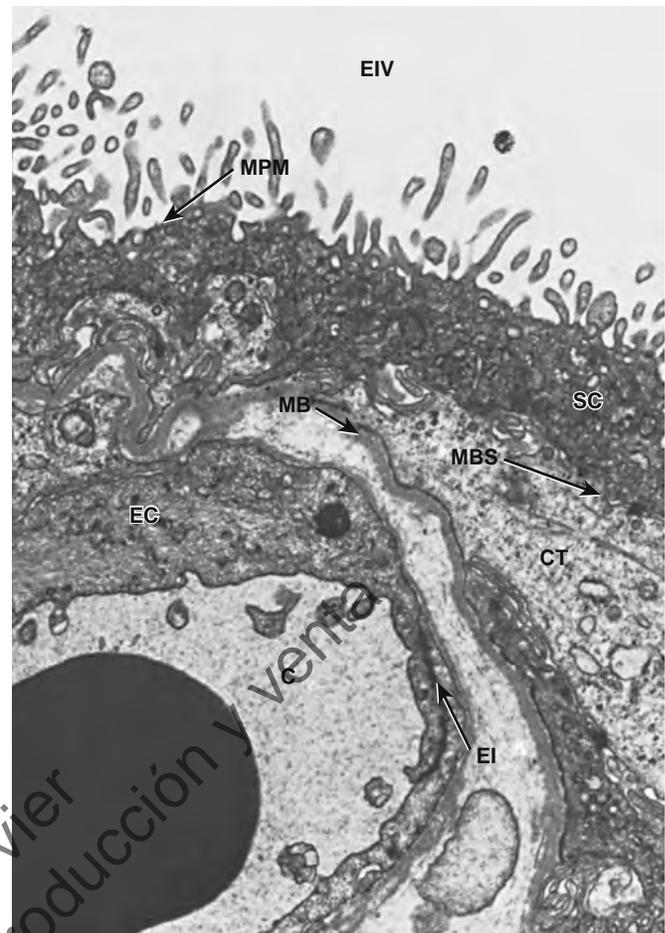


Figura 1.7 Micrografía electrónica de una placenta humana. Muestra los componentes celulares y extracelulares con los que los solutos deben interactuar en el movimiento desde el espacio intervellositario (EIV) materno hacia la luz de los capilares fetales (CF). CT, citotrofoblasto; ECF, células endoteliales de los capilares fetales; EIL, espacio intercelular lateral de las células endoteliales fetales; MBS, membrana basal de una célula del sincitiotrofoblasto; MPM, membrana plasmática de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto; SC, sincitiotrofoblasto. (Por cortesía de Kent L. Thornburg, PhD, Center for Developmental Health, Oregon Health Science University, Portland.)

componentes de la barrera. El movimiento de agua puede ser a través de los canales paracelulares (v. más adelante) o a través de las membranas plasmáticas. Esta última vía se puede reforzar por la presencia de acuaporinas, proteínas integrantes de la membrana que forma poros de agua en la membrana plasmática.

Los gradientes de presión hidrostática se crearán por las diferencias en la presión arterial materna y fetal y las resistencias vasculares en los lados materno y fetal de la placenta. Aunque es imposible medir las presiones reales *in vivo* en este momento, los datos indican que son inferiores en el EIV que en los capilares fetales. Como esta diferencia podría conducir el agua desde el feto hacia la madre, lo cual es incompatible con el crecimiento fetal, es evidente que todavía no conocemos bien el proceso; las suposiciones de que las presiones hidrostáticas están involucradas en el transporte podrían estar, simplemente, equivocadas. Por otro lado, la transferencia de agua materno-fetal impulsada por los gradientes de presión osmótica creados por el transporte activo de solutos hacia el feto a través del sincitiotrofoblasto se puede oponer a la transferencia de agua materno-fetal impulsada por las presiones hidrostáticas, e incluso puede superarla. Estas fuerzas pueden verse alteradas a medida que avanza la gestación. En conjunto, este es un ámbito importante en el que es necesario realizar más investigaciones.

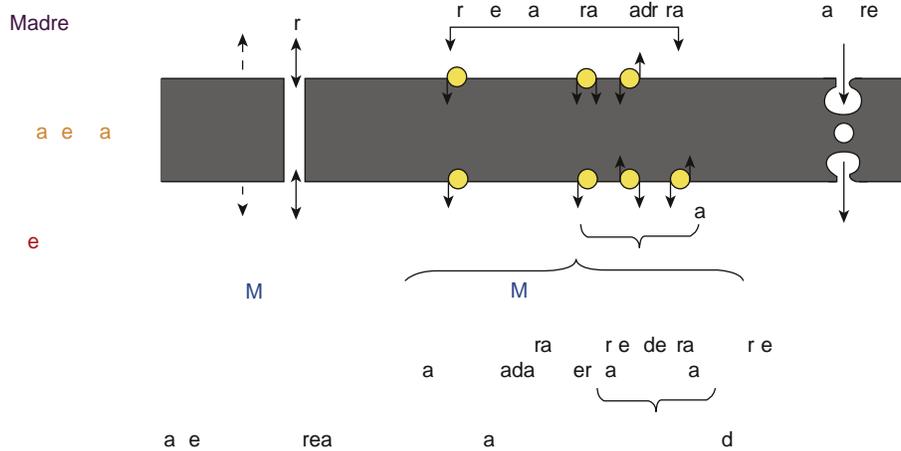


Figura 1.8 Representación esquemática de los principales procesos mediante los que los materiales pueden atravesar la membrana placentaria; flujo masivo y difusión, en el que intervienen como mediadores los transportadores y endocitosis/exocitosis. AGL, ácido graso libre; IgG, inmunoglobulina G. (Modificado de Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016;96:1509-1565.)

Difusión

La difusión de cualquier molécula se produce en ambas direcciones a través de cualquier barrera. Cuando existe un gradiente de concentración –y/o hay un gradiente eléctrico en caso de moléculas con carga–, uno de estos flujos unidireccionales (tasas de transferencia) es mayor en una dirección que en otra, de manera que existe un flujo neto en una dirección. El flujo neto (J_{net}) de un soluto a través de la placenta para una molécula sin carga se puede describir mediante una adaptación de la ley de difusión de Fick:

$$J_{net} = (AD/l) (C_m - C_f) \text{ moles/unidad de tiempo}$$

donde A es la superficie de la barrera disponible para el intercambio; D es el coeficiente de difusión en el agua de la molécula (las moléculas más pequeñas tendrán un D mayor); l es el grosor de la barrera a través de la cual se está produciendo la difusión; C_m es la concentración media de la molécula en el plasma materno, y C_f es la concentración media del soluto en la circulación fetal.

Las moléculas pequeñas y relativamente hidrófobas, como el O_2 y el CO_2 , se difunden rápidamente a través de las membranas plasmáticas de la barrera, por lo que su flujo depende mucho más de los gradientes de concentración que de la superficie de la barrera disponibles para el intercambio o del espesor de la barrera de intercambio a través de la cual tiene lugar la difusión. Porque este gradiente de concentración está afectado principalmente por la sangre que fluye en ambas circulaciones, se dice que la difusión de estas moléculas está limitada por el flujo. Esto explica por qué las reducciones del flujo uterino o umbilical pueden provocar asfisia fetal y, por consiguiente, la restricción del crecimiento.

Por el contrario, las moléculas hidrófilas como la glucosa y los aminoácidos no difundirán a través de las membranas plasmáticas fácilmente, sino que se mantienen sus gradientes de concentración y el flujo estará determinado principalmente por la superficie y el grosor de la barrera. El flujo de estas moléculas «limitadas por la membrana» no se ve afectado por el flujo sanguíneo, a menos que este último se reduzca drásticamente, pero se alterará si el desarrollo placentario anormal reduce la superficie de la barrera disponible para el intercambio o aumenta el espesor de la barrera. Los datos indican que así sucede en la RCIU idiopática.³⁰

En la ecuación de Fick, el término AD/l es equivalente al que se describe como permeabilidad de la membrana. Se han obtenido mediciones de la permeabilidad pasiva de la placenta *in vivo* e *in vitro*⁵⁴ utilizando moléculas

hidrófilas que sea poco probable que se vean afectadas por el flujo sanguíneo y que no son sustratos para las proteínas de transporte. Estas mediciones indican que existe una relación indirecta entre la permeabilidad y el tamaño molecular del marcador hidrófilo. La forma más sencilla de explicar esta relación es por la presencia de canales extracelulares llenos de agua, o poros, a través de la barrera de intercambio por la cual pueden difundir las moléculas. La existencia de esta «vía de permeabilidad paracelular» ha sido motivo de polémica, porque el sincitiotrofoblasto, siendo sincitial, no tiene canales paracelulares evidentes. Sin embargo, puede haber canales trans-trofoblásticos que normalmente no son visibles con el microscopio electrónico. Además, las áreas de denudación sincitial que aparece en todas las placentas pueden proporcionar una ruta a través de la cual pueden difundirse las moléculas.⁵⁴

Las tasas de transferencia de moléculas hidrófobas debida a la difusión limitada por el flujo pueden cambiar a lo largo de la gestación, porque, como se ha descrito en secciones anteriores, cambian tanto el flujo sanguíneo uteroplacentario como el fetoplacentario. Los cambios de la concentración –y, para las moléculas con carga, los cambios en los gradientes eléctricos– entre el plasma materno y el fetal también afectarán a las tasas de transferencia. En la gestación se producen cambios en las concentraciones de solutos en el plasma materno y fetal, y ello afecta a las fuerzas motrices. Por ejemplo, las concentraciones de glucosa y aminoácidos en el plasma materno aumentan durante la gestación, lo cual se debe, al menos en parte, a los efectos de la resistencia a la insulina en el embarazo, y de hormonas como el lactógeno placentario humano (hPL). Si se expresa a través de la barrera de intercambio de la placenta, la diferencia de potencial eléctrico materno-fetal (DP_{mf}) tendrá un efecto en el intercambio de iones. En el ser humano, la DP_{mf} es pequeña, pero significativa, entre las circulaciones materna y fetal ($-2,7 \pm 0,4$ mV, negativo en el feto) a mediados de la gestación y de cero o cercana a cero a término.⁵⁵ Se ha medido la diferencia de potencial (DP) entre la madre y la cavidad exocelómica en el primer trimestre del embarazo.⁵⁶ No hay cambios evidentes en este valor de DP ($8,7 \pm 1$ mV, negativa en el feto) entre las 9 y las 13 semanas de gestación, algo mayor que la DP a través del sincitiotrofoblasto (3 mV) medida utilizando microelectrodos en las vellosidades placentarias a término *in vitro*. La DP *in vitro* a través de la membrana de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto humano disminuye entre el inicio (mediana, -32 mV) y el final del primer trimestre (mediana, -24 mV), con una pequeña caída posteriormente, a término (-21 mV). Esto indica que la fuerza motriz para el flujo de cationes en el sincitiotrofoblasto disminuye a medida que avanza el embarazo, y aumenta para los aniones.

Procesos de transportadores mediados por proteínas

Las proteínas transportadoras son proteínas integrantes de la membrana que catalizan la transferencia de solutos a través de las membranas plasmáticas a un ritmo mucho más rápido de lo que ocurriría por difusión. Las proteínas transportadoras son un grupo amplio y diverso de moléculas que se caracteriza por mostrar especificidad de sustrato. Es decir, un transportador o una clase de transportadores transferirá predominantemente un sustrato o una clase de sustratos (p. ej., aminoácidos) por tener una cinética de saturación adecuada (es decir, aumentar la concentración de un soluto del sustrato no aumentará infinitamente la velocidad a la cual se transfieren en los transportadores) y por poder inhibirse competitivamente (dos moléculas estructuralmente similares competirán por el transporte mediante una determinada proteína transportadora). Las proteínas transportadoras son más abundantes en las microvellosidades de la placenta y en las membranas plasmáticas basales del sincitiotrofoblasto. Una descripción detallada de todos estos procesos queda fuera del ámbito de este capítulo, pero puede consultarse en el trabajo de Atkinson et al.⁵⁷ En resumen, las proteínas del canal forman poros en la membrana plasmática y permiten la difusión de iones como el K^+ y el Ca^{2+} , y los transportadores permiten la difusión facilitada siguiendo los gradientes de concentración, como el transportador de glucosa GLUT1 (v. fig 1.8). Los transportadores de intercambio, como el intercambiador Na^+/H^+ implicado en la homeostasis del pH del sincitiotrofoblasto y del feto, y los cotransportadores, como el transportador de aminoácidos del sistema A –que cotransportan aminoácidos pequeños hidrófilos como alanina, glicina y serina con Na^+ –, requieren el mantenimiento de un gradiente iónico a través de la entrada secundaria de energía, a menudo a través de la vía Na^+/K^+ ATPasa. Por último, los transportadores activos utilizan directamente ATP para el transporte contra gradientes de concentración. Estos son la Na^+/K^+ ATPasa y la Ca^{2+} ATPasa, que bombea Ca^{2+} a través de la membrana plasmática basal desde el citosol del sincitiotrofoblasto hacia la circulación fetal.

Los cambios del flujo de solutos que se producen en la gestación a través de las proteínas transportadoras podrían derivarse de los cambios en el número de transportadores de cada membrana plasmática, su rotación (es decir, la tasa de unión y su liberación al transportador) o su afinidad por el soluto, así como por los cambios de las fuerzas motrices que actúan en ellos, como los gradientes electroquímicos y la disponibilidad de ATP. Diversos datos demuestran que existen estos cambios en el desarrollo. Mediante la técnica de aislar y purificar la membrana plasmática de las microvellosidades y usar marcadores radioisotópicos para medir las tasas de transporte en las vesículas formadas a partir de estas membranas, se ha demostrado que la V_{max} del transportador de aminoácidos del sistema A dependiente de Na^+ aumenta en cuatro veces por miligramo de proteína de membrana entre el primer trimestre y a término. La actividad del sistema del transportador de aminoácidos catiónicos y (p. ej., arginina y lisina) aumenta durante la gestación, mientras que la actividad del transportador del sistema y^+L disminuye.⁵⁸ Esta disminución de la actividad del sistema y^+L se debe a la disminución de la afinidad del transportador por el sustrato y se acompaña del incremento de la expresión del monómero 4F2hc de la proteína dimérica.⁵⁸ La causa de esta disminución se desconoce, pero bien podría asociarse a una determinada necesidad fetal. La expresión del transportador de glucosa 1 (GLUT1) en la membrana de las microvellosidades aumenta entre el primer trimestre y a término.⁵⁹ La actividad del intercambiador Na^+/H^+ es menor en las vesículas de la membrana de las microvellosidades en el primer trimestre que a término,⁶⁰ un resultado confirmado por estudios sobre el pH intrasincitiotrofoblasto de vellosidades placentarias aisladas de estas dos etapas de la gestación. Curiosamente, la expresión de la isoforma NHE1 de este intercambiador en la membrana de las microvellosidades no se modifica a lo largo de la gestación, pero la expresión de sus isoformas NHE2 y NHE3 aumenta entre las semanas 14 y 18 y a término.⁶⁰ Por el contrario, no hay diferencias evidentes en la actividad del intercambiador Cl^-/HCO_3^- ni en la expresión, determinada mediante la técnica *Western blot*, de su isoforma de intercambiador de aniones entre el primer trimestre y a término. Nuestros conocimientos actuales de cómo se regulan estos cambios en la gestación son escasos. Los estudios en ratones con deleciones génicas indican que son importantes las hormonas del feto, como la IGF-II, que señala la demanda de los nutrientes

necesarios para el crecimiento, pero es necesario investigar mucho más en esta área.

Endocitosis/exocitosis

La endocitosis es el proceso por el cual las moléculas quedan atrapadas en invaginaciones de la membrana plasmática de las microvellosidades del sincitiotrofoblasto, que finalmente se desprenden y forman vesículas en el citosol (v. fig. 1.8). Los datos indican que la IgG y otras proteínas grandes pueden atravesar la placenta mediante este mecanismo.⁵⁷ La especificidad y la capacidad de evitar la degradación lisosómica durante la fase endocítica pueden ser proporcionadas por la unión de las IgG al receptor Fc neonatal (FcRn) en los endosomas iniciales, que los dirige para la transcitosis y exocitosis en la membrana basal. La unión es facilitada por el microambiente ácido dentro de los endosomas, y la liberación es promovida por el pH más neutro del líquido extracelular. Sin embargo, aún se desconoce este mecanismo de transferencia y su regulación gestacional, si es que existe.

Barrera selectiva

Además de facilitar la transferencia materno-fetal, la placenta también actúa como una barrera selectiva que impide que determinadas sustancias y hormonas maternas crucen al feto o crucen de una forma activa. Los miembros de la familia de las proteínas con resistencia multimedicamentosa (MRP), la proteína de la resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la P-glicoproteína están presentes en la superficie apical del sincitiotrofoblasto y en el endotelio de los capilares vellosos a término. Estos transportadores median la salida de una amplia gama de los compuestos orgánicos aniónicos y catiónicos de una manera dependiente de ATP, y su expresión a nivel de ARNm muestra un aumento general hacia término. En el sincitiotrofoblasto hay varias enzimas del citocromo P450 (CYP). Aunque más limitado que en el hígado, el metabolismo mediado por el CYP en la placenta es capaz de desintoxicar varios medicamentos y agentes químicos extraños. La alcohol deshidrogenasa también está presente, junto con la glutatión transferasa y la N-acetiltransferasa. Esta combinación de transportadores de salida y enzimas defensivas protege al feto contra la exposición a xenobióticos potencialmente nocivos, aunque muchos fármacos y productos químicos aún pueden cruzar y actúan como teratógenos.

El sincitiotrofoblasto también expresa la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (11 β -HSD2), que oxida el cortisol materno en el metabolito inactivo cortisona. Este proceso permite que el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) fetal se desarrolle de manera independiente del cortisol materno y también protege a los tejidos fetales contra los efectos inhibidores del crecimiento de los corticoesteroides. Sin embargo, la actividad de la 11 β -HSD2 placentaria se puede alterar en embarazos patológicos asociados a la restricción del crecimiento y los niveles elevados de cortisol en el feto pueden contribuir a programar el desarrollo de los sistemas orgánicos.

Transporte placentario específico de sustancias

Gases respiratorios

La transferencia de los principales gases respiratorios, el O_2 y el CO_2 , es probable que esté limitada por el flujo. Así, la fuerza motriz para el intercambio de gases en la placenta es el gradiente de presión parcial entre las circulaciones materna y fetal. En las primeras etapas de la gestación, el embrión humano se desarrolla en un entorno bajo en O_2 . Este entorno parece ser necesario para evitar la teratogénesis y mantener las poblaciones de células madre. Después de la semana 10 de gestación, la placenta se vuelve importante como un órgano respiratorio. De hecho, los cálculos de la capacidad de difusión de la placenta humana predicen que la eficiencia de la placenta como órgano de intercambio de gases respiratorios permite el equilibrio de O_2 y CO_2 entre el EIV materno y los capilares fetales. Sin embargo, esta predicción varía desde una diferencia observada de 10 mmHg en la tensión de O_2 entre las venas umbilical y uterina y entre la vena umbilical y el EIV. Por el contrario, la diferencia de PCO_2 entre la vena umbilical y la vena uterina es pequeña (3 mmHg). Las diferencias de PO_2 podrían explicarse por las zonas de distribución desigual

del flujo sanguíneo o derivaciones materno-fetales, lo cual limita el intercambio de sangre fetal y materna: un proceso que puede ser activo, como en el pulmón. Sin embargo, es probable que la contribución más importante sea la elevada tasa metabólica del tejido placentario. Así pues, el consumo de O_2 y la producción de CO_2 en las células del trofoblasto reducen la tensión de O_2 en la vena umbilical y aumentan la tensión de CO_2 en la vena uterina en un grado mayor de lo que podría explicarse por una barrera inerte para la transferencia del gas respiratorio.

La diferencia arteriovenosa en las circulaciones uterina y umbilical se amplía durante los períodos de disminución del flujo sanguíneo. **La proporción entre el aumento de la absorción de O_2 y el consumo de O_2 permanece invariable a lo largo de un amplio intervalo de flujos de sangre. Por tanto, el flujo de sangre uterino y umbilical puede disminuir significativamente sin disminuir el consumo fetal de O_2 .** Y, al contrario, la oclusión unilateral de la arteria umbilical se asocia a importantes efectos en el feto.

El CO_2 se transporta en la sangre fetal como CO_2 disuelto y como bicarbonato. Debido a su naturaleza con carga, la transferencia materno-fetal de bicarbonato es escasa. Sin embargo, es probable que el CO_2 difunda desde el feto a la madre en su forma molecular, y el $[HCO_3^-]$ no contribuye significativamente a la eliminación del CO_2 fetal.

Glucosa

La permeabilidad de la placenta para la D-glucosa es como mínimo 50 veces mayor que el valor predicho a partir de su tamaño y liposolubilidad. Las proteínas transportadoras específicas de la familia GLUT están presentes tanto en las microvellosidades como en las membranas basales del sincitiotrofoblasto, aunque se encuentran en mayor densidad en las primeras.⁵⁹ Esta distribución puede proporcionar una capacidad de absorción adicional para satisfacer las demandas metabólicas del sincitio. **El transportador placentario humano de glucosa más importante es el GLUT1, un transportador facilitado independiente de sodio, a diferencia de los transportadores dependientes de sodio que se encuentran en el riñón y el intestino del adulto.** Este transportador no es sensible a la insulina. El GLUT1 placentario puede estar saturado con altas concentraciones de sustrato. Se observa una saturación del 50% con concentraciones de glucosa de aproximadamente 5 mM (90 mg/dl). Así, la transferencia de glucosa de la madre al feto no es lineal, y las tasas de transferencia disminuyen a medida que aumentan las concentraciones de glucosa en la madre. Este efecto se refleja en los niveles de glucosa en la sangre fetal después de una carga de azúcar a la madre. **La modificación de la expresión del transportador dentro de la placenta también ocurre en respuesta a la diabetes materna.** En este caso, la expresión GLUT1 parece aumentar en la membrana basal limitante de la cinética, mientras que se mantiene constante en la membrana de la microvellosidad en la cara materna.² Las alteraciones de la expresión del transportador también dependen de la etapa gestacional (p. ej., al comienzo del embarazo, puede haber GLUT4 dentro de la placenta) y de la relación entre la nutrición materna y el flujo sanguíneo placentario. También ha sido observado un tercer transportador, GLUT3, en la cara fetal del endotelio placentario. Su presencia dentro del sincitiotrofoblasto aún es controvertida.

Aminoácidos

Las concentraciones de aminoácidos son mayores en el cordón umbilical fetal que en el plasma materno. Como los monosacáridos, los aminoácidos entran y salen del sincitiotrofoblasto a través de proteínas transportadoras de membrana específicas. Estas proteínas permiten que los aminoácidos sean transportados en contra de un gradiente de concentración en el sincitiotrofoblasto y, posteriormente –si no directamente– en la circulación fetal.

Varias proteínas transportadoras específicas de clase múltiple median el transporte de aminoácidos neutros, aniónicos y catiónicos en el sincitiotrofoblasto. Entre ellas se incluyen transportadores tanto dependientes como independientes de sodio.⁶³ En muchos casos, la entrada de aminoácidos está acoplada a sistemas de cotransporte situados en la membrana de las microvellosidades del EIV materno. El transportador de aminoácidos del sistema A –para el cual son sustratos la alanina, la glicina y la serina– es

un buen ejemplo de este sistema de cotransporte. Mientras se mantenga un gradiente de sodio dirigido interiormente, las concentraciones de aminoácidos en las células del trofoblasto serán mayores que en la sangre materna. **El gradiente de sodio se mantiene mediante una Na^+/K^+ ATPasa ubicada en el lado basal o fetal del sincitiotrofoblasto. Además, las concentraciones altas de aminoácidos en el trofoblasto transportados por transportadores dependientes de sodio pueden «conducir» la captación de otros aminoácidos a través de transportadores que funcionan como «intercambiadores» (fig. 1.9).⁶³** Ejemplos de estos son el ASCT1 y el $y^+LAT/4F2hc$. Aún hay otros transportadores que funcionan de una manera independiente de sodio. Cada uno de los aminoácidos pueden ser transportado por una o varias proteínas de transporte, y se han definido sistemas de transporte en la placenta humana. En la tabla 1.1 se presenta una lista de los transportadores y sus cambios en la RCIU.

TABLA 1.1 Cambios en la actividad de las proteínas transportadoras de las membranas plasmáticas de las microvellosidades y basal de placentas de embarazos complicados por una restricción del crecimiento intrauterino comparado con embarazos normales

Transportador	MMV	MB	Referencia
Sistema A	Disminuido	Sin cambios	92
Sistema L (leucina)	Disminuido	Disminuido	93
Sistema y^+/y^L (arginina/lisina)	Sin cambios	Disminuido	58, 93
Sistema β	Disminuido	Sin cambios	94
Taurina independiente de Na	Sin cambios	Disminuida	94, 95
GLUT1	Sin cambios	Sin cambios	92, 96
Na^+/K^+ ATPasa	Disminuida	Sin cambios	97
Ca^{2+} ATPasa	No presente	Aumentada	98
Intercambiador Na^+/H^+	Disminuido	Actividad no presente	99
H^+ /lactato	Sin cambios	Disminuido	100

ATPasa, trifosfatasa de adenosina; GLUT1, transportador de glucosa de tipo 1; MB, membrana basal; MMV, membrana de la microvellosidad.

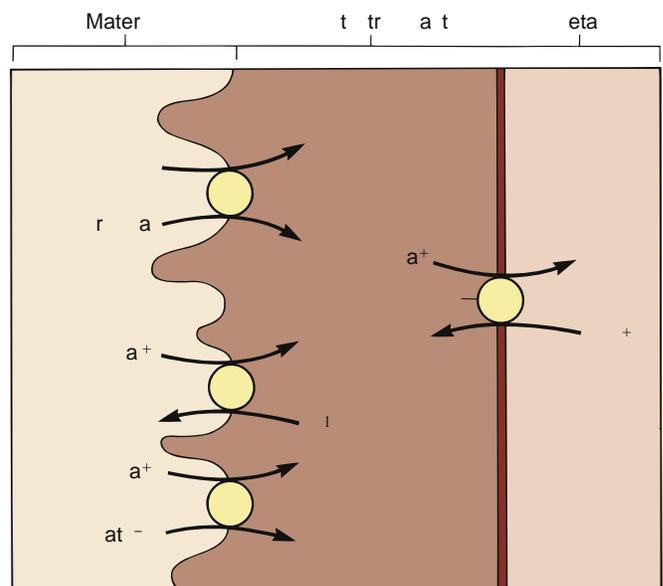


Figura 1.9 Vías de entrada de sodio en el sincitiotrofoblasto y salida a la circulación fetal. ATP, trifosfato de adenosina.^{90,91}

Los transportadores dependientes de sodio SNAT1 y SNAT2, con actividad localizada en las microvellosidades y en las membranas basales del sincitiotrofoblasto, son responsables de la actividad de un transportador del sistema A de aminoácidos neutros descritos anteriormente. El SNAT4, con una especificidad de sustratos similar, está presente en las primeras etapas de la gestación. Otras actividades de transporte dependientes del sodio localizadas en la membrana de las microvellosidades incluyen la dirigida a β -aminoácidos como la taurina (TauT) y, quizás, el transporte de glicina a través del sistema de GLY. Los transportadores independientes de sodio que median la transferencia de aminoácidos neutros en la membrana de las microvellosidades incluyen el sistema L (LAT-1, 2/4F2hc), que presenta una alta afinidad por los aminoácidos con cadenas laterales voluminosas como leucina, y el γ^+ LAT/4F2hc, que es capaz de transportar aminoácidos tanto neutros como catiónicos, como la lisina y la arginina. Los citados transportadores son heterodiméricos y necesitan la combinación de dos proteínas de la membrana celular distintas para que el transporte tenga lugar. Los aminoácidos catiónicos también pueden ser transportados por la proteína de transporte CAT1 independiente de sodio, mientras que los aminoácidos aniónicos (glutamato o aspartato) son transportados por las proteínas de transporte dependientes de sodio EAAT1 a EAAT4. Las actividades de transporte de la membrana basal son similares. Sin embargo, el predominio del transporte e intercambio independientes de sodio (p. ej., ASCT1) permite el flujo de aminoácidos siguiendo sus gradientes de concentración en el endotelio fetal/espacio de sangre. Aunque se sabe menos sobre la transferencia de entrada y salida del endotelio fetal –que, en su mayor parte, hace protrusión en la membrana basal del sincitiotrofoblasto–, los estudios disponibles han comprobado que estas células tienen también un complemento de proteínas de transporte de aminoácidos.

Como se ha explicado anteriormente, **más de una proteína puede mediar en cada actividad del transporte dentro de un único tejido**. Algunos ejemplos son EAAT1 a EAAT5, asociadas a la transferencia de aminoácidos aniónicos dependientes de sodio, CAT1, CAT2 y CAT2a, asociadas a la actividad del sistema γ^+ , y SNAT1, SNAT2 y SNAT4, asociadas a la transferencia dependiente de sodio de aminoácidos neutros pequeños. **Las razones que subyacen a esta duplicación dentro de la placenta no son claras, pero son más pronunciadas que en cualquier otro órgano, con la posible excepción del sistema nervioso central**. Ciertamente, como en el caso de los transportadores de aminoácidos aniónicos EAAT1 a EAAT5, es posible que la distribución diferencial dentro de los diferentes elementos tisulares desempeñe algún papel. La regulación diferencial dentro de cada tipo de células es otro posible motivo. En células aisladas de trofoblasto, la actividad del sistema A (transferencia dependiente de sodio de pequeños aminoácidos neutros) se estimula por la ausencia de aminoácidos, en parte por el aumento de afinidad por el transportador. Por el contrario, el aumento de las concentraciones de aminoácidos en el trofoblasto puede suprimir la captación (transinhibición). Esos mecanismos permiten mantener constantes las concentraciones de aminoácidos en las células del trofoblasto durante las fluctuaciones de estas en el plasma materno. **La insulina también estimula esta actividad de transporte, así como el IGF-I**.

La coordinación entre el metabolismo placentario/fetal y la transferencia de aminoácidos se puede explicar por los aminoácidos aniónicos glutamato y aspartato, cuyo transporte es deficitario desde la madre al feto. **Sin embargo, el glutamato se produce en el hígado fetal a partir de glutamina y luego es absorbido a través de la membrana basal de la placenta. Dentro de la placenta, la mayoría del glutamato se metaboliza y se utiliza como fuente de energía**. Como resultado, la actividad de transferencia de aminoácidos aniónicos dependientes de sodio es de particular importancia en la membrana basal, como es la actividad del sistema ASC (ASCT1), que es responsable de la captación de la serina –también producida por el hígado fetal– en la placenta.

Lípidos

Los ácidos grasos esterificados (triglicéridos) están presentes en el suero materno como componentes de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Antes de atravesar la placenta, la lipoproteína lipasa interactúa con estas partículas y libera los ácidos grasos libres, que son relativamente insolubles en el plasma y circulan unidos a la albúmina

debido a su carácter hidrófobo. Como resultado, la transferencia de ácidos grasos implica la disociación de la proteína materna y la posterior asociación a proteínas placentarias, primero en la membrana plasmática (FABPpm) y, a continuación, después de su traslado dentro de la célula (se cree que fue a través de FAT/CD36 y FATP), con proteínas de unión intracitoplásmicas. La transferencia fuera del sincitiotrofoblasto no se conoce con tanto detalle, pero se cree que tiene lugar a través de la interacción con FAT/CD36 y FATP, que están presentes en las superficies de las microvellosidades y de la membrana basal. Posteriormente, tiene lugar la interacción con las proteínas del plasma fetal. La captación de ácidos grasos en la placenta está regulada parcialmente por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas y (PPAR- γ) y el receptor del retinoide X (RXR). A su vez, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI) captados por la placenta se pueden metabolizar en ligandos de PPAR, lo cual afecta a la expresión de un conjunto de genes de la placenta, incluidos los que influyen en el metabolismo y transferencia de los ácidos grasos. **Los ácidos grasos también pueden oxidarse dentro de la placenta, como fuente de energía**. Aunque aún se desconocen las interacciones y los mecanismos precisos, está claro que la captación de los lípidos es de gran importancia para el desarrollo fetal. La eliminación selectiva del gen que codifica la FATP4 (*Slc27a4*), que se encuentra dentro de la placenta, es letal para el feto.

Los primeros estudios demostraron que la transferencia de ácidos grasos en la placenta aumenta logarítmicamente cuando disminuye la longitud de la cadena (de C16 a C8) y, a continuación, disminuye ligeramente para C6 y C4. Sin embargo, un trabajo más reciente ha aclarado el hecho de que **los ácidos grasos esenciales se transfieren, en general, de un modo más eficaz que los ácidos grasos no esenciales**.⁶⁴ De estos, la transferencia del ácido docosahexaenoico parece ser más eficiente que la del ácido araquidónico, mientras que la del ácido oleico es peor. Como en el caso de los aminoácidos comentados anteriormente, **el feto se ha enriquecido considerablemente con AGPI de cadena larga en comparación con la madre**. Tal selectividad también puede estar relacionada con la composición de triglicéridos en el suero materno, porque la lipoproteína lipasa escinde preferentemente los ácidos grasos en dos posiciones. En general, **los ácidos grasos transferidos al feto reflejan los lípidos séricos y la dieta de la madre**. La transferencia de ácidos grasos en la placenta se ha revisado recientemente.⁶⁵ **Los datos indican también que la secreción placentaria de leptina, una hormona secretada normalmente por los adipocitos, puede favorecer la lipólisis materna, proporcionando así tanto a la placenta como al feto los medios que permitan asegurar un aporte lipídico adecuado**. Otro posible mecanismo por el cual se pueden excretar los lípidos de la placenta supone la síntesis y secreción de lipoproteínas que contienen apolipoproteína (apo) B. La importancia relativa de esta vía en la placenta humana es incierta. La captación y la excreción de colesterol en la placenta se comentan en el apartado sobre endocitosis mediada por el receptor.

Agua e iones

La transferencia de agua desde la madre al feto está determinada por el equilibrio de las fuerzas osmóticas, hidrostáticas y coloides en la interfaz placentaria. El cálculo de la presión osmótica de las concentraciones individuales de cada soluto no es fiable, porque las fuerzas de presión osmótica dependen de la permeabilidad de la membrana a cada uno de los solutos. Por consiguiente, el sodio y el cloruro, los principales solutos en el plasma, son relativamente permeables a través de la placenta y no cabe esperar que aporten efectos osmóticos importantes. Como resultado, aunque la osmolaridad del plasma fetal humano es igual o mayor que la del plasma materno, estos valores medidos no reflejan la fuerza osmótica real a ambos lados de las membranas.⁶⁶ Junto con el hecho de que la presión hidrostática puede ser mayor en la vena umbilical que en el EIV, estos datos no explican los mecanismos de acumulación del agua fetal. Como alternativa, **las diferencias de presión osmótica coloide y el transporte activo de solutos probablemente representan los principales determinantes de los flujos de agua netos –aproximadamente 20 ml/día–. Sin embargo, es probable que, dado el gran flujo de agua (3,6 l/h) entre la madre y el feto, los mecanismos más activos, incluidos quizás los cambios controlados en la resistencia de los vasos terminales, desempeñen un papel importante**. De hecho, el flujo de agua se produce a través de vías tanto transcelulares como paracelulares. Se han identificado canales de agua (acuaporinas 1, 3, 8 y 9) dentro de la

placenta, pero se desconocen sus funciones en relación con el flujo de agua dentro de la unidad placentaria fetal.

En comparación con otros epitelios, también son poco conocidos los mecanismos especializados de transporte de iones en la placenta. En las membranas del sincitiotrofoblasto existen varios mecanismos de transporte de sodio (v. fig. 1.9). La membrana de las microvellosidades de la cara materna contiene, como mínimo: 1) varios cotransportadores de aminoácidos; 2) un cotransportador de fosfato sódico, en el cual se transportan dos iones de sodio con cada radical fosfato; 3) un ion de hidrógeno de sodio antiportador que intercambia un protón por cada ion de sodio que entra en la célula, y 4) otros transportadores de nutrientes. Además, se han descrito canales tanto de sodio como de potasio. Un potencial de membrana con el interior negativo (-30 mV) promovería la entrada de sodio desde el EIV, y es probable que exista.⁶⁷ El lado basal dirigido por el feto de la célula contiene Na^+/K^+ ATPasa. Las microvellosidades o la membrana del trofoblasto de la cara materna tienen un intercambiador de aniones (AE1) que media en el tránsito del cloruro a través de esta membrana en asociación con las vías de conductancia de Cl^- (canales) presentes tanto en las microvellosidades como en las membranas basales.⁶⁸ Las vías paracelulares también desempeñan un papel importante. La integración y la regulación de estos mecanismos de transporte de sodio y cloruro de madre a feto tampoco se conocen con detalle, si bien los datos acumulados indican que los mineralocorticoides pueden regular la transferencia placentaria de sodio. Además, el intercambio de hidrógeno-sodio, mediado por varios miembros de la familia NHE (NHE1, NHE2 y NHE3), se regula tanto a lo largo de la gestación como en respuesta a la RCIU, igual que la expresión de la Na^+/K^+ ATPasa.

Calcio

El calcio es un nutriente esencial para el feto en desarrollo, y los niveles de calcio ionizado son mayores en la sangre fetal que en la materna. Las concentraciones altas de calcio fetal se deben a un sistema de transporte de Ca^{2+} dependiente de ATP en la membrana basal del sincitiotrofoblasto, que presenta una elevada afinidad (en el rango nanomolar) por el calcio. De hecho, igual que sucede con las proteínas de intercambio de aminoácidos y de sodio-hidrógeno, en la placenta se expresan muchas isoformas de la ATPasa de calcio de la membrana plasmática (PMCA 1 a 4).⁶⁹ La expresión placentaria del PMCA3 se ha vinculado a la acumulación intrauterina de hueso. Las proteínas de intercambio de sodio-calcio (NCX) también desempeñan una función importante en la extrusión de calcio a partir del trofoblasto –de nuevo, se expresan varias isoformas en la placenta–. Se han identificado varios canales de calcio en las membranas basal y apical. El TRPV6 tiene un papel importante en la absorción de calcio en el sincitiotrofoblasto.⁶⁹ El calcio intracelular se une a varias proteínas de unión a calcio que se han identificado dentro de la placenta, como son CaBP9k, CaBP28k, CaBP57k, oncomodulina, S-100B, S-100 α y S-100 β . En particular, se considera que la proteína **CaBP9k** tiene una función reguladora y quizás también limitante de la cinética. El transporte de calcio a través de la placenta aumenta por la proteína reguladora dependiente de calcio **calmodulina**, regulada por el 1,25 dihidroxicalciferol, la calcitonina, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea y la hormona paratiroidea.

Suministro de nutrientes placentarios y restricción del crecimiento intrauterino

El término *insuficiencia placentaria* se ha sugerido como una causa de RCIU, pero ha sido mal comprendido hasta hace poco.⁵⁰ A menudo se toma como sinónimo de *reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario* o *flujo de sangre reducido en el cordón umbilical*. Las mediciones Doppler de tales flujos de sangre han sido muy útiles para diagnosticar y evaluar la gravedad de la RCIU, pero tienen un valor limitado. Ahora sabemos que hay otras variables que determinan la capacidad de la placenta para suministrar nutrientes y que también contribuyen a la RCIU. Por ejemplo, **en la RCIU, la superficie de la barrera de intercambio disminuye y su espesor aumenta**,³⁰ y esos cambios podrían disminuir notablemente la permeabilidad pasiva de la placenta. Por otra parte, **hay datos importantes que indican que la actividad y la expresión de las proteínas transportadoras del sincitiotrofoblasto están alteradas en la RCIU**.⁷⁰ Los datos publicados se resumen en la [tabla 1.1](#).

Como puede verse, la actividad de varios transportadores disminuye, al menos una aumenta, y otras no muestran ningún cambio en absoluto. Esta variación en la respuesta podría reflejar si un cambio en la placenta es *causante* de la RCIU (p. ej., disminución de la actividad del transportador de aminoácidos del sistema A) o *compensadora* (p. ej., aumento en la actividad ATPasa Ca^{2+}), así como el cambio de la regulación diferenciada de los transportadores. La mejor comprensión de estos fenotipos placentarios en la RCIU puede dar pistas para obtener nuevos medios de diagnóstico e incluso el tratamiento de la afección.

Control vasomotor de la circulación umbilicoplacentaria

La placenta representa un extenso lecho vascular extracorpóreo que debe ser perfundido por el corazón fetal. Además, para que el intercambio sea eficaz, los flujos en la circulación placentaria y materna deben ser lo más concordantes que sea posible. Por tanto, **debe haber un control local de la resistencia vascular en el lecho vascular placentario fetal**. Los principales vasos de resistencia en la circulación placentaria son las arterias musculares contenidas dentro de las vellosidades troncales. En ausencia de nervios dentro de la placenta, **el control vasomotor debe realizarse por factores paracrinos locales. El óxido nítrico, el monóxido de carbono y el sulfuro de hidrógeno se conocen por sus potentes efectos vasodilatadores**. Se considera que, en condiciones normales, el lecho vascular vellosito está dilatado completamente, y podría contraerse en condiciones de hipoxia para redistribuir el flujo hacia las zonas mejor perfundidas de la placenta, situación análoga a lo que sucede en el pulmón.⁷¹ Se ha implicado como mecanismo la inhibición hipóxica de los canales de potasio dependientes del voltaje en las células musculares lisas, que conduce a la entrada de calcio y la contracción.

En placentas de crecimiento patológico restringido que muestran ondas Doppler anómalas de la arteria umbilical, es notable que la expresión de la enzima cistationina γ -liasa, que sintetiza sulfuro de hidrógeno, se encuentra reducida en las células musculares lisas que rodean las arterias de resistencia dentro de las vellosidades coriónicas terciarias. Los datos de experimentos *in vitro* indican que esto puede ser el resultado del estrés oxidativo y que la eliminación de la señalización del sulfuro de hidrógeno da lugar a la desdiferenciación de las células musculares lisas y la adopción de un fenotipo proliferativo secretor.⁷² La consiguiente reducción del flujo sanguíneo umbilicoplacentario sin duda contribuirá a la restricción del crecimiento fetal.

Endocrinología placentaria

La placenta humana es un importante órgano endocrino. Señaliza la presencia del producto de la concepción a la madre en las primeras fases del embarazo, y optimiza el entorno intrauterino y la fisiología materna para beneficio del crecimiento fetal. **Se producen dos grupos principales de hormonas: las hormonas esteroideas, estrógenos y progesterona, y las hormonas peptídicas, como la hCG y el hPL**. Todos se sintetizan predominantemente en el sincitiotrofoblasto y, aunque las vías de síntesis se conocen bastante bien, los factores que regulan la secreción son desconocidos en su mayoría. Durante las primeras etapas del embarazo, las hormonas aumentan la ingesta de alimentos y el almacenamiento de energía en la madre, mientras que más tarde movilizan estos recursos para su uso por el feto.

Progesterona

Durante las primeras semanas del embarazo, la progesterona procede principalmente del cuerpo lúteo. Después, gradualmente, a medida que aumenta la masa placentaria, la contribución de este órgano se torna dominante en la producción de alrededor de 250 mg/día de progesterona. El cuerpo lúteo involucre en torno a las 9 semanas; en esa etapa ya no es indispensable para el mantenimiento del embarazo.

La síntesis de la progesterona placentaria comienza con la conversión de colesterol a pregnenolona, como en otros tejidos secretores de esteroideos. Los tejidos placentarios son deficientes sintetizando colesterol, por tanto, utilizan el colesterol materno procedente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) captadas en fositas recubiertas de la superficie del sincitiotrofoblasto. La conversión de colesterol a pregnenolona ocurre en la cara interior de la membrana mitocondrial interna, catalizada por el citocromo P450_{sc} (CYP11A1), y en otros tejidos esteroideógenos. La liberación de colesterol en

este sitio es el principal paso limitante de la cinética en la síntesis de progesterona. Allí, la liberación se facilita por la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis (STAR), que se une al colesterol y lo transporta, pero esta proteína no está presente en la placenta humana.⁷³ En su lugar, un homólogo, el MLN64, podrá llevar a cabo una función similar; citotrofoblastos recién aislados parecen contener concentraciones de colesterol que están cerca de la saturación de la síntesis de progesterona, lo que indica que el aporte del precursor no es el limitante de la cinética. El desdoblamiento de la cadena lateral requiere oxígeno molecular, pero se desconoce si las condiciones que prevalecen durante el primer trimestre limitan la cinética. La tasa de producción de pregnenolona a partir de colesterol radiomarcado en homogeneizados placentarios *in vitro* aumenta durante el primer trimestre, y tanto la concentración como la actividad del P450_{scc} aumentan en las mitocondrias placentarias desde el primer trimestre del embarazo hasta término. Estos cambios, junto con la expansión del sincitiotrofoblasto, probablemente representan el aumento observado de la síntesis de progesterona.

La escisión de la cadena lateral también requiere un aporte de electrones, proporcionado por el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) a través de una cadena corta de transporte de electrones en la matriz mitocondrial que involucra a la adrenodoxina reductasa y su pareja redox adrenodoxina. Los estudios preliminares realizados en el laboratorio de Tuckeys⁷³ indican que el transporte de electrones al P450_{scc} es el limitante de cinética para la actividad de la enzima hacia la mitad del embarazo; por tanto, es claro que necesitamos seguir investigando sobre los factores que regulan la expresión y la actividad de la adrenodoxina reductasa durante la gestación.

La pregnenolona resultante se convierte entonces en progesterona por la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (3 β -HSD), principalmente en las mitocondrias. La actividad de la 3 β -HSD en el tejido placentario es significativamente mayor que la del citocromo P450_{scc}, de modo que es improbable que este paso llegue a ser el limitante de la cinética para la producción de progesterona. **Una vez secretada, las principales acciones de la hormona se centran en mantener la quiescencia del miometrio, aunque puede tener funciones inmunomoduladoras y estimulante del apetito.** Además, nuestros nuevos datos sobre la importancia de la nutrición histotrófica durante las primeras semanas del embarazo indican que **la progesterona puede ser esencial para mantener la actividad secretora de las glándulas endometriales.**

Estrógenos

La placenta humana carece de las enzimas necesarias para sintetizar estrógenos directamente a partir de acetato o colesterol, por lo que utiliza el precursor sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) suministrado por las glándulas suprarrenales maternas y fetales en proporciones aproximadamente iguales cerca del término de la gestación. Después de su absorción por el sincitiotrofoblasto, el DHEAS es hidrolizado por la sulfatasa placentaria a deshidroepiandrosterona (DHEA), que se convierte a su vez en androstenediona por acción de la 3 β -HSD. La conversión final a estradiol y estrona se logra por la acción del citocromo P450 aromataasa (P450_{arom}; CYP19), el cual ha sido inmunolocalizado en el retículo endoplásmico. El sincitiotrofoblasto también puede utilizar 16-OH DHEAS producido por el hígado fetal, convirtiéndolo en 16 α -OH androstenediona mediante la acción de la 3 β -HSD, y después en estriol a través de la acción del P450_{arom}. Como aproximadamente el 90% de la producción de estriol placentario fetal depende de la síntesis del precursor de 16-OH DHEAS, las concentraciones de estriol maternas se consideraban en el pasado como un índice clínico de bienestar fetal.

Aunque la síntesis de los estrógenos se puede detectar en los tejidos placentarios durante las primeras semanas de gestación, la secreción aumenta significativamente hacia el final del primer trimestre. Hacia las 7 semanas de gestación, más del 50% de los estrógenos circulantes maternos son de origen placentario. Recientes análisis de la regulación transcripcional del gen *CYP19A1* han demostrado que responde al oxígeno a través de una vía novedosa que involucra al factor de transcripción básico hélice-asa-hélice MASH-2.⁷⁴ La producción de MASH-2 está aumentada en condiciones

fisiológicas de oxígeno bajo y conduce a la represión de la expresión génica del *CYP19A1*. De ahí que el cambio que se produce en la oxigenación al final del primer trimestre pueda estimular la producción placentaria de estrógenos.

Gonadotropina coriónica humana

La hCG es segregada por el trofoblasto en la fase de blastocisto y se puede detectar en la sangre y la orina de la madre aproximadamente 8-10 días después de la fecundación. Su principal función es mantener el cuerpo lúteo hasta que la placenta esté lo suficientemente desarrollada como para hacerse cargo de la producción de progesterona. Es una glucoproteína heterodimérica (de aproximadamente 38.000 Da) que consta de subunidades α y β y que deriva principalmente del sincitiotrofoblasto. La subunidad α es común a la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) y se codifica por un gen localizado en el cromosoma 6q12-21. Es la subunidad β la que determina la especificidad biológica de la hCG, y se obtiene por un paso de duplicación en el locus del gen *LHB*. La cartografía génica ha puesto de manifiesto que en el ser humano se localizan seis copias del gen *CGB* junto con una sola copia del gen *LHB* en el cromosoma 19p13.3. Con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha demostrado que al menos cinco de los genes y, posiblemente, los seis, se transcriben *in vivo* durante el embarazo normal. La mayor parte del ARNm de la hCG β en estado de equilibrio se transcribe a partir de los genes *CGB* 5, 3 y 8, pero con los niveles de expresión de $\beta_5 > \beta_3 = \beta_8 > \beta_7, \beta_1/2$.⁷⁵ Las subunidades β de LH y hCG comparten un 85% de homología de secuencia de aminoácidos y son funcionalmente intercambiables. Una de las principales diferencias entre ambas es la presencia de una extensión en el carboxilo terminal de 31 aminoácidos en la hCG β en comparación con un extremo más corto, de 7 aminoácidos, en la LH β . Esta extensión es hidrófila, contiene cuatro residuos de serina O-glucosilados y se considera que actúa como una señal de direccionamiento secretor que dirige la liberación de hCG desde la membrana apical del sincitiotrofoblasto.

El montaje de la hCG implica un complejo proceso de plegado, en el cual una hebra de 20 residuos de la subunidad β se envuelve alrededor de la subunidad α , y ambas se aseguran mediante un enlace disulfuro. La combinación de las subunidades tiene lugar en el sincitiotrofoblasto antes de que se libere la hCG intacta. Como la capacidad de almacenamiento es limitada en los gránulos citoplásmicos, se cree que la secreción refleja principalmente la síntesis *de novo*. Las condiciones oxidantes promueven la combinación de las subunidades *in vitro*, lo más probable es que sea a través de sus efectos en el enlace disulfuro, y, por tanto, la onda de estrés oxidativo fisiológica observada en tejidos placentarios en la transición entre el primer y el segundo trimestres⁸ puede influir en el patrón de secreción *in vivo*.

Las concentraciones del dímero de hCG en la sangre materna aumentan con rapidez durante las primeras fases del embarazo, con un pico máximo en las semanas 9-10, y posteriormente disminuyen hasta un nadir aproximadamente en la semana 20. El papel fisiológico de este pico de hCG es desconocido y la concentración sérica es muy superior a la necesaria para estimular los receptores de LH en el cuerpo lúteo. En cualquier caso, el cuerpo lúteo está llegando al final de su vida útil; por tanto, el pico puede reflejar meramente otros acontecimientos fisiológicos. La producción de la subunidad β sigue el mismo patrón, mientras que la concentración sérica de la subunidad α materna sigue aumentando durante los trimestres primero y segundo. En consecuencia, se considera que la síntesis de la subunidad β es el paso limitante de la cinética. Los primeros experimentos con cultivos placentarios primarios demostraron que el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) desempeña un papel clave en la biosíntesis de ambas subunidades, y un trabajo posterior demostró que aumenta tanto la transcripción como la estabilidad del ARNm α y β . Sin embargo, las cinéticas de las dos subunidades fueron distintas, lo que indica que el efecto se produce a través de vías o factores de transcripción independientes. Jameson y Hollenberg examinaron extensamente los elementos reguladores posibles dentro de los genes α y β .⁷⁶

Otra teoría que se ha propuesto es que la hCG intacta puede modular su propia secreción en forma autocrina o paracrina a través del receptor

de LH/hCG. Este receptor acoplado a la proteína G se ha identificado en el sincitiotrofoblasto de la placenta madura y contiene un gran dominio extracelular que confiere a la hCG intacta su gran afinidad y especificidad. Sin embargo, al comienzo del embarazo, los receptores en la placenta están truncados y probablemente sean afuncionales hasta la semana 9. Por tanto, en ausencia de autorregulación, las concentraciones séricas maternas de hCG pueden aumentar rápidamente, hasta que se tenga el control de la expresión de receptores funcionales de LH/hCG en el sincitiotrofoblasto hacia el final del primer trimestre. La disminución de la síntesis del receptor funcional puede ser la base del aumento de las concentraciones séricas de hCG que caracterizan los casos de síndrome de Down (trisomía 21).⁷⁷

Además de los cambios en la tasa de secreción, la hCG también presenta heterogeneidad molecular en sus componentes de proteínas e hidratos de carbono. Además, la relación de las diferentes isoformas secretadas cambia con la edad gestacional. Durante las primeras 5-6 semanas de gestación predominan las isoformas hiperglucosiladas de la subunidad β (hCG-H), simulando el patrón observado en el coriocarcinoma.⁷⁸ Estas isoformas se liberan especialmente desde el trofoblasto extraveloso y estimulan la invasión a través de las vías autocrinas y paracrinas, en lugar de tener la actividad endocrina tradicional. **La reducción de los niveles de hCG-H en el suero materno se ha vinculado con abortos espontáneos y malos resultados obstétricos,⁷⁸ y puede reflejar el deterioro del desarrollo del trofoblasto extraveloso. A su vez, este deterioro llevaría a la remodelación deficiente de las arterias espirales.** En los embarazos normales, estas isoformas hiperglucosiladas disminuyen después del primer trimestre y son reemplazadas por las que predominan durante el resto del embarazo. Las concentraciones maternas de hCG hacia la mitad del trimestre también estaban elevadas en un estudio retrospectivo de inicio precoz de la preeclampsia,⁷⁹ y en una relación entre la concentración sérica y la gravedad del estrés oxidativo de la madre.⁸⁰ Estos datos refuerzan el supuesto vínculo entre la secreción de hCG y el estado redox del trofoblasto.

Lactógeno placentario

El hPL, también conocido como **somatotropina coriónica**, es una glucoproteína de cadena única (22.300 Da) que tiene un alto grado de homología de secuencia de aminoácidos con la hormona del crecimiento humana (96%) y con la prolactina (67%). Por tanto, se ha propuesto que los genes que codifican las tres hormonas surgieron de un gen ancestral común a través de la repetición de la duplicación génica. Por tanto, **el hPL tiene efectos tanto promotores del crecimiento como lactógenos, aunque el primero sea una actividad más bien baja. La hormona se sintetiza exclusivamente en el sincitiotrofoblasto y se segrega principalmente en la circulación materna, donde se puede detectar desde la tercera semana de gestación en adelante.** Las concentraciones aumentan constantemente hasta que se alcanza la meseta alrededor de la semana 36 de gestación, momento en el cual la tasa de producción diaria es de aproximadamente 1 g. La magnitud de este esfuerzo se refleja en el hecho de que, a término, la producción de hPL representa del 5 al 10% del total de la síntesis de proteínas en los ribosomas de la placenta, y el ARNm codificante representa el 20% del total del ARNm placentario.

Se sabe poco sobre el control de la secreción de hPL *in vivo*, y las concentraciones maternas se correlacionan en particular con la masa placentaria. Los datos indican que la entrada de calcio hacia el sincitiotrofoblasto o el aumento de la concentración de albúmina externa pueden liberar el hPL en explantes de placenta *in vitro*; este efecto no parece estar mediado por la activación de las vías inositol fosfato, AMPc o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Las acciones del hPL están bien definidas, como estimulante del apetito y por sus efectos sobre el metabolismo materno. Promueve la lipólisis, lo que aumenta las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes. En el pasado se pensaba que también actuaba como antagonista de la insulina, incrementando así la concentración de glucosa en la sangre materna. Sin embargo, ahora se cree que la hormona del crecimiento placentario es más importante en este sentido. El lactógeno placentario también promueve el crecimiento y la diferenciación del tejido glandular mamario, como preparación de la lactancia.

Variante de la hormona del crecimiento placentario

La hormona del crecimiento placentario (PGH) se expresa a partir del gen de la hormona variante del crecimiento humano (hGH-V) *GH2*, que se encuentra en el mismo clúster que el *CSH1* y que difiere de la hormona del crecimiento hipofisario en solo 13 aminoácidos.⁸¹ La PGH es secretada por el sincitiotrofoblasto predominantemente a la circulación materna en un perfil no pulsátil y no puede detectarse en la circulación fetal. Entre las semanas 10 y 20 de gestación, la PGH va reemplazando gradualmente la hormona del crecimiento hipofisario, que luego se convierte en indetectable hasta el término. **Al contrario que el hPL, la PGH tiene una elevada actividad de promoción del crecimiento, pero una actividad lactógena baja.**

La secreción de la PGH no está modulada por la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, sino que se suprime con rapidez por las concentraciones elevadas de glucosa tanto *in vivo* como *in vitro*.⁸¹ A través de sus acciones en el metabolismo materno, la PGH aumenta la disponibilidad de nutrientes para la unidad fetoplacentaria y promueve la lipólisis y la gluconeogénesis. **Además, es uno de los principales reguladores de la sensibilidad a la insulina materna y de las concentraciones de IGF-I. Aunque el IGF-I no cruza hacia la circulación fetal, tiene una poderosa influencia sobre el crecimiento fetal a través de sus efectos sobre el metabolismo materno, el reparto de nutrientes entre la madre y el feto, la expresión del transportador placentario, y el crecimiento y el flujo sanguíneo de la placenta. Los niveles circulantes de PGH se correlacionan con el peso al nacer y se reducen en los casos de RCIU.**⁸¹

Leptina

La leptina se segrega desde el tejido adiposo y normalmente ejerce su función en el hipotálamo para suprimir el apetito y la ingesta de alimentos. Sin embargo, **el embarazo es un estado de resistencia central a la leptina que permite a la madre establecer reservas adiposas.** Durante el embarazo, la leptina se segrega en grandes cantidades por el sincitiotrofoblasto, regulada en parte a través de la hCG y del 17β -estradiol.⁸² La expresión se correlaciona estrechamente con las concentraciones séricas maternas y alcanza su máximo al final del segundo y comienzo del tercer trimestre. La hormona tiene efectos de estimulación local en la expresión del transportador placentario y efectos centrales en el apetito.

Proteína A plasmática asociada al embarazo

La proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una glucoproteína macromolecular que aumenta en el suero de las mujeres embarazadas desde las 5 semanas de gestación, continuamente hasta el final del embarazo. Se produce principalmente en el trofoblasto veloso y, durante el embarazo, su síntesis se estimula por progesterona. **Es un regulador clave de la biodisponibilidad del IGF, que es esencial para el desarrollo fetal normal. Las concentraciones séricas maternas bajas de PAPP-A se han asociado a un mayor riesgo de preeclampsia y crecimiento fetal deficiente durante la segunda mitad del embarazo.**⁸³ Las mediciones ecográficas de la superficie inicial reflejan indirectamente el desarrollo definitivo de la placenta. El hallazgo de una relación entre superficie inicial y las concentraciones de PAPP-A en el suero materno, y también entre la superficie inicial y el percentil del peso al nacer, indica que la combinación de estos parámetros puede ser útil para identificar los trastornos relacionados con la placenta a partir del final del primer trimestre del embarazo.⁸⁴

Diferencias de la función placentaria entre sexos

Cada vez hay más datos que indican la existencia de diferencias sexuales en el desarrollo y la función de la placenta y, en particular, en sus respuestas a los diversos factores de estrés.⁸⁵ Estas diferencias pueden reflejar patrones dimorfos de expresión génica, ya que datos recientes han demostrado una metilación hologenómica diferencial, encontrándose la placenta masculina más metilada que la femenina.⁸⁶ También pueden existir variaciones en la fisiología materna según si es portadora de un feto de sexo masculino o femenino. Por ejemplo, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina es más alto y la formación de incisuras protodiastólicas (*notch*) es más frecuente

en un feto de sexo masculino que en otro de sexo femenino.⁸⁷ Estas características pueden reflejar diferencias en el grado de invasión trofoblástica y remodelación de las arterias espirales o variaciones en las adaptaciones vasculares maternas al embarazo. Los fetos de sexo masculino crecen más rápido en el útero que los de sexo femenino, pero sus placentas pueden tener menos capacidad de reserva, lo que significa que en condiciones adversas corren un mayor riesgo.⁸⁸ Los fetos de sexo masculino son más vulnerables al aborto espontáneo en el primer trimestre, y las concentraciones

maternas más bajas de hCG asociadas con los fetos de sexo masculino pueden reflejar una placentación deficiente. Más adelante en el embarazo, las placentas de embarazos de fetos de sexo masculino complicados por preeclampsia muestran concentraciones considerablemente más altas de citocinas proinflamatorias y activación de la apoptosis, que se asocia con una señalización más pronunciada del factor nuclear κ B (NF κ B).⁸⁹ Se trata de un área de investigación activa y en estudios futuros debe prestarse mayor atención al sexo del feto.

RESUMEN

La placenta debe ser uno de los órganos humanos más complejos. Durante el crecimiento y la diferenciación, realiza las funciones de muchos sistemas orgánicos en el feto –como los pulmones, los riñones y el hígado– que son todavía inmaduros. Aunque se considera principalmente un órgano de intercambio, la placenta también tiene una importante función endocrina. Dirige diversas respuestas fisiológicas de la madre que mantienen el embarazo y aseguran una adecuada asignación de los recursos de nutrientes hacia ambas partes. Los genes sellados son agentes clave para regular la diferenciación y la función de la placenta, y su estado epigenético es sensible a los

factores ambientales. Estos genes proporcionan un mecanismo por el cual la placenta es capaz de adaptarse para satisfacer las cambiantes demandas del feto y el aporte materno. El deterioro del desarrollo placentario se asocia con frecuencia a la restricción del crecimiento fetal, y la programación del desarrollo de los principales sistemas de órganos puede influir en la salud de la descendencia a lo largo de toda la vida. Por consiguiente, la placentación tiene una repercusión clínica que va mucho más allá de los 9 meses de embarazo.

PUNTOS CLAVE

- La placenta humana madura es un órgano discoide que consta de un árbol veloso fetal muy ramificado bañado directamente por la sangre materna, de tipo hemocoriónico veloso. El peso medio de la placenta normal a término es de 450 g, y representa aproximadamente una séptima parte (o una sexta parte, si se tienen en cuenta el cordón y las membranas) del peso fetal.
- El desarrollo continuo durante el embarazo conduce a la progresiva ampliación de la superficie de intercambio (12-14 m² a término) y a la reducción de la distancia media de difusión entre las circulaciones materna y fetal (aproximadamente 5-6 μ m a término).
- La circulación materna hacia la placenta no se establece por completo hasta el final del primer trimestre. Por tanto, la organogénesis tiene lugar en un ambiente bajo en oxígeno, de aproximadamente 20 mmHg, lo que puede proteger frente a la teratogénesis mediada por radicales libres. El flujo sanguíneo uterino a término alcanza los 750 ml/min, como media, o un 10-15% del gasto cardíaco materno.
- Durante el primer trimestre, las glándulas uterinas liberan sus secreciones hacia el espacio intervellositario placentario y representan una fuente importante de nutrientes, citocinas y factores de crecimiento antes del inicio de la circulación materno-fetal.
- La cavidad exocelómica actúa como un reservorio importante de nutrientes al inicio del embarazo, y el saco vitelino secundario es importante en la captación de nutrientes y su transferencia al feto.
- El oxígeno es un potente mediador de la proliferación e invasión del trofoblasto, el remodelado de las velosidades placentarias y la angiogénesis placentaria.
- Asegurar un adecuado suministro de sangre materna hacia la placenta durante los trimestres segundo y tercero es un aspecto esencial de la placentación y depende de la conversión fisiológica de las arterias espirales inducidas por la invasión del endometrio por el trofoblasto extraveloso durante las primeras fases del embarazo. Muchas complicaciones del embarazo, como la preeclampsia, parecen ser secundarias a una invasión deficiente.
- Todo el transporte a través de la placenta debe tener lugar atravesando la cubierta sincitial del árbol veloso, el sincitiotrofoblasto, la matriz velosa y el endotelio fetal, cada uno de los cuales impone sus propias restricciones y selectividad. El intercambio se producirá a través de uno de cuatro procesos básicos: 1) flujo masivo/arrastrado de soluto; 2) difusión; 3) mecanismos mediados por transportador, y 4) endocitosis y exocitosis.
- La tasa de intercambio transplacentario dependerá de muchos factores, como la superficie disponible, el gradiente de concentración, las tasas de flujo materno y fetal, y la densidad de las proteínas transportadoras. Los cambios a nivel de la superficie velosa, la distancia de difusión y la expresión del transportador se han relacionado con RCIU.
- La placenta es una importante glándula endocrina que produce hormonas peptídicas y esteroides, principalmente desde el sincitiotrofoblasto. Las concentraciones de algunas hormonas se alteran en estados patológicos, por ejemplo, la gonadotropina coriónica humana en la trisomía 21. Sin embargo, en general, se sabe poco sobre el control de la actividad endocrina.

Agradecimientos

El apartado «Metabolismo y crecimiento de la placenta» se basa en material preparado por el Dr. Donald Novak para el capítulo 2 de la anterior edición de este texto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016;96:1509–1565.
2. Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the fetus—a review. *Placenta.* 2003;24(supplA):S86–S93.
3. Gellersen B, Reimann K, Samalencos A, et al. Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast-derived signals. *Hum Reprod.* 2010;25:862–873.
4. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta.* 2017;60:134–139.
5. Shahbazi MN, Jedrusik A, Vuoristo S, et al. Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. *Nat Cell Biol.* 2016;18:700–708.

6. Zohn IE, Sarkar AA. The visceral yolk sac endoderm provides for absorption of nutrients to the embryo during neurulation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:593–600.
7. Schaaps JP, Hustin J. In vivo aspect of the maternal-trophoblastic border during the first trimester of gestation. *Trophoblastic Res.* 1988;3:39–48.
8. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, et al. Onset of maternal arterial bloodflow and placental oxidative stress; a possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000;157:2111–2122.
9. Harris LK. Review: Trophoblast-vascular cell interactions in early pregnancy: how to remodel a vessel. *Placenta.* 2010;31(suppl):S93–S98.
10. Ramsey EM, Donner MW. Placental Vasculature and Circulation. Anatomy, Physiology, Radiology, Clinical Aspects, Atlas and Textbook. *Stuttgart: Georg Thieme;* 1980:101.
11. Roberts VHJ, Morgan TK, Bednarek P, et al. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology. *Hum Reprod.* 2017;32:2382–2393.
12. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, et al. 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.
13. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, et al. Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest.* 2010;120:4102–4110.
14. Abbas Y, Oefner CM, Polachek WJ, et al. A microfluidics assay to study invasion of human placental trophoblast cells. *J R Soc Interface.* 2017;14.
15. Moffett A, Hiby SE, Sharkey AM. The role of the maternal immune system in the regulation of human birthweight. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015:370.
16. Rennie MY, Whiteley KJ, Adamson SL, et al. Quantification of gestational changes in the uteroplacental vascular tree reveals vessel specific hemodynamic roles during pregnancy in mice. *Biol Reprod.* 2016;95:43.
17. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, et al. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30:473–482.
18. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, et al. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol.* 2003;34:1265–1275.
19. Brosens IA. The utero-placental vessels at term—the distribution and extent of physiological changes. *Trophoblastic Res.* 1988;3:61–67.
20. Yung HW, Atkinson D, Campion-Smith T, et al. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia. *J Pathol.* 2014;234:262–276.
21. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, et al. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(supplA):S43–S48.
22. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, et al. Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2954–2959.
23. Hempstock J, Cindrova-Davies T, Jauniaux E, et al. Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy; a morphological and immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:58.
24. Filant J, Spencer TE. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol.* 2014;58:107–116.
25. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta.* 2007;28(supplA):S64–S69.
26. Jones CJ, Aplin JD, Burton GJ. First trimester histiotrophe shows altered sialylation compared with secretory phase glycoconjugates in human endometrium. *Placenta.* 2010;31:576–580.
27. Turco MY, Gardner L, Hughes J, et al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. *Nat Cell Biol.* 2017;19:568–577.
28. Lee CL, Lam KK, Koistinen H, et al. Glycodelin-A as a paracrine regulator in early pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2011;90:29–34.
29. Conrad KP, Rabaglino MB, Post Uiterweer ED. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia. *Placenta.* 2017;60:119–129.
30. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2003;24:219–226.
31. Jones CJP, Fox H. Ultrastructure of the normal human placenta. *Electron Microsc Rev.* 1991;4:129–178.
32. Carter AM. Placental oxygen consumption. Part I: in vivo studies—a review. *Placenta.* 2000;21(supplA):S31–S37.
33. Mayhew TM, Leach L, McGee R, et al. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13–41 weeks of gestation including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes. *Placenta.* 1999;20:407–422.
34. Allen WR, Gower S, Wilsher S. Localisation of epidermal growth factor (EGF), its specific receptor (EGF-R) and aromatase at the materno-fetal interface during placentation in the pregnant mare. *Placenta.* 2017;50:53–59.
35. Frendo JL, Cronier L, Bertin G, et al. Involvement of connexin 43 in human trophoblast cell fusion and differentiation. *J Cell Sci.* 2003;116:3413–3421.
36. Mangeny M, Renard M, Schlecht-Louf G, et al. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20534–20539.
37. Fogarty NME, Mayhew TM, Ferguson-Smith AC, et al. A quantitative analysis of transcriptionally active syncytiotrophoblastic nuclei across human gestation. *J Anat.* 2011;219:601–610.
38. Brownbill P, Mahendran D, Owen D, et al. Denudations as paracellular routes for alpha-fetoprotein and creatinine across the human syncytiotrophoblast. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R677–R683.
39. Longtine MS, Chen B, Odibo AO, et al. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR. *Placenta.* 2012;33:352–359.
40. Aplin JD, Whittaker H, Jana Lim YT, et al. Hemangioblastic foci in human first trimester placenta: distribution and gestational profile. *Placenta.* 2015;36:1069–1077.
41. Plitman Mayo R, Olsthoorn J, Charnock-Jones DS, et al. Computational modeling of the structure-function relationship in human placental terminal villi. *J Biomech.* 2016;49:3780–3787.
42. Mayhew TM, Charnock Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta.* 2004;25:127–139.
43. Jauniaux E, Gulbis B. Fluid compartments of the embryonic environment. *Hum Reprod Update.* 2000;6:268–278.
44. Gulbis B, Jauniaux E, Cotton F, et al. Protein and enzyme patterns in the fluid cavities of the first trimester gestational sac: relevance to the absorptive role of the secondary yolk sac. *Mol Hum Reprod.* 1998;4:857–862.
45. Cindrova-Davies T, Jauniaux E, Elliot MG, et al. RNA-seq reveals conservation of function among the yolk sacs of human, mouse, and chicken. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:E4753–E4761.
46. Hemberger M, Udayashankar R, Tesar P, et al. ELF5-enforced transcriptional networks define an epigenetically regulated trophoblast stem cell compartment in the human placenta. *Hum Mol Genet.* 2010;19:2456–2467.
47. Hauguel S, Challier JC, Cedard L, et al. Metabolism of the human placenta perfused in vitro: glucose transfer and utilization, O₂

- consumption, lactate and ammonia production. *Pediatr Res*. 1983;17:729–732.
48. Burton GJ, Jauniaux E, Murray AJ. Oxygen and placental development; parallels and differences with tumour biology. *Placenta*. 2017;56:14–18.
 49. Fowden AL, Sibley C, Reik W, et al. Imprinted genes, placental development and fetal growth. *Horm Res*. 2006;65(suppl 3):50–58.
 50. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:S745–S761.
 51. Colleoni F, Padmanabhan N, Yung HW, et al. Suppression of mitochondrial electron transport chain function in the hypoxic human placenta: a role for miR-210 and protein synthesis inhibition. *PLoS ONE*. 2013;8:e55194.
 52. Sibley CP, Brownbill P, Glazier JD, et al. Knowledge needed about the exchange physiology of the placenta. *Placenta*. 2018;64(suppl 1):S9–S15.
 53. Desforges M, Sibley CP. Placental nutrient supply and fetal growth. *Int J Dev Biol*. 2010;54:377–390.
 54. Brownbill P, Edwards D, Jones C, et al. Mechanisms of alpha-fetoprotein transfer in the perfused human placental cotyledon from uncomplicated pregnancy. *J Clin Invest*. 1995;96:2220–2226.
 55. Stulc J, Svihovec J, Drabkova J, et al. Electrical potential difference across the mid-term human placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1978;57:125–126.
 56. Ward S, Jauniaux E, Shannon C, et al. Electrical potential difference between exocoelomic fluid and maternal blood in early pregnancy. *Am J Physiol*. 1998;274:R1492–R1495.
 57. Atkinson DE, Boyd RDH, Sibley CP. Placental transfer. In: Neill JD, ed. *Placental Transfer*. Amsterdam: Elsevier; 2006:2787–2846.
 58. Ayuk PT, Theophanous D, D'Souza SW, et al. L-arginine transport by the microvillous plasma membrane of the syncytiotrophoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: effects of gestation, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:747–751.
 59. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 2000;21:14–22.
 60. Hughes JL, Doughty IM, Glazier JD, et al. Activity and expression of the Na(+)/H(+) exchanger in the microvillous plasma membrane of the syncytiotrophoblast in relation to gestation and small for gestational age birth. *Pediatr Res*. 2000;48:652–659.
 61. Wilkening RB, Meschia G. Fetal oxygen uptake, oxygenation, and acid-base balance as a function of uterine blood flow. *Am J Physiol*. 1983;244:H749–H755.
 62. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine*. 2002;19:13–22.
 63. Lewis RM, Brooks S, Crocker IP, et al. Review: modelling placental amino acid transfer—from transporters to placental function. *Placenta*. 2013;34(suppl):S46–S51.
 64. Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Prog Lipid Res*. 2009;48:52–61.
 65. Perazzolo S, Hirschmugl B, Wadsack C, et al. Computational modelling of fatty acid transport in the human placenta. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015;2015:8054–8057.
 66. Dancis J, Kammerman S, Jansen V, et al. Transfer of urea, sodium, and chloride across the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:677–681.
 67. Birdsey TJ, Boyd RD, Sibley CP, et al. Microvillous membrane potential (Em) in villi from first trimester human placenta: comparison to Em at term. *Am J Physiol*. 1997;273:R1519–R1528.
 68. Riquelme G. Placental chloride channels: a review. *Placenta*. 2009;30:659–669.
 69. Belkacemi L, Bedard I, Simoneau L, et al. Calcium channels, transporters and exchangers in placenta: a review. *Cell Calcium*. 2005;37:1–8.
 70. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*. 2014;15:16153–16185.
 71. Hampf V, Jakoubek V. Regulation of fetoplacental vascular bed by hypoxia. *Physiol Res*. 2009;58(suppl 2):S87–S93.
 72. Lu L, Kingdom J, Burton GJ, et al. Placental stem villus arterial remodeling associated with reduced hydrogen sulfide synthesis contributes to human fetal growth restriction. *Am J Pathol*. 2017;187:908–920.
 73. Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta*. 2005;26:273–281.
 74. Mendelson CR, Jiang B, Shelton JM, et al. Transcriptional regulation of aromatase in placenta and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;95:25–33.
 75. Bo M, Boime I. Identification of the transcriptionally active genes of the chorionic gonadotropin beta gene cluster in vivo. *J Biol Chem*. 1992;267:3179–3184.
 76. Jameson JL, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression. *Endocr Rev*. 1993;14:203–221.
 77. Banerjee S, Smallwood A, Chambers AE, et al. A link between high serum levels of human chorionic gonadotrophin and chorionic expression of its mature functional receptor (LHCGR) in Down's syndrome pregnancies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:25.
 78. Cole LA. Hyperglycosylated hCG, a review. *Placenta*. 2010;31:653–664.
 79. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, et al. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2002;22:579–582.
 80. Kharfi A, Giguere Y, De Grandpre P, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) may be a marker of systemic oxidative stress in normotensive and preeclamptic term pregnancies. *Clin Biochem*. 2005;38:717–721.
 81. Lacroix MC, Guibourdenche J, Frenco JL, et al. Human placental growth hormone—a review. *Placenta*. 2002;23(supplA):S87–S94.
 82. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta*. 2013;34:205–211.
 83. Kalousova M, Muravska A, Zima T. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia. *Adv Clin Chem*. 2014;63:169–209.
 84. Satri S, Muttukrishna S, Jauniaux E. 2D-Ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Placenta*. 2013;34:745–750.
 85. Kalisch-Smith JI, Simmons DG, Dickinson H, et al. Review: sexual dimorphism in the formation, function and adaptation of the placenta. *Placenta*. 2017;54:10–16.
 86. Gong S, Johnson MD, Dopierala J, et al. Genome-wide oxidative bisulfite sequencing identifies sex-specific methylation differences in the human placenta. *Epigenetics*. 2018;1–12.
 87. Broere-Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Hofman A, et al. Fetal sex dependency of maternal vascular adaptation to pregnancy: a prospective population-based cohort study. *BJOG*. 2016;123:1087–1095.
 88. Eriksson JG, Kajantie E, Osmond C, et al. Boys live dangerously in the womb. *Am J Hum Biol*. 2010;22:330–335.
 89. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Evidence of sexual dimorphism in the placental function with severe preeclampsia. *Placenta*. 2013;34:1183–1189.
 90. Bara M, Challier JC, Guet-Bara A. Membrane potential and input resistance in syncytiotrophoblast of human term placenta in vitro. *Placenta*. 1988;9:139–146.
 91. Lajeunesse D, Brunette MG. Sodium gradient-dependent phosphate transport in placental brush border membrane vesicles. *Placenta*. 1988;9:117–128.
 92. Jansson T, Ylven K, Wennergren M, et al. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2002;23:392–399.
 93. Jansson T, Scholtbach V, Powell TL. Placental transport of leucine and lysine is reduced in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 1998;44:532–537.
 94. Norberg S, Powell TL, Jansson T. Intrauterine growth restriction is associated with a reduced activity of placental taurine transporters. *Pediatr Res*. 1998;44:233–238.

95. Roos S, Powell TL, Jansson T. Human placental taurine transporter in uncomplicated and IUGR pregnancies: cellular localization, protein expression and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R886–R893.
96. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1554–1562.
97. Johansson M, Karlsson L, Wennergren M, et al. Activity and protein expression of Na⁺/K⁺ ATPase are reduced in microvillous syncytiotrophoblast plasma membranes isolated from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2831–2837.
98. Strid H, Bucht E, Jansson T, et al. ATP dependent Ca²⁺ transport across basal membrane of human syncytiotrophoblast in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction or diabetes. *Placenta*. 2003;24:445–452.
99. Johansson M, Glazier JD, Sibley CP, et al. Activity and protein expression of the Na⁺/H⁺ exchanger is reduced in syncytiotrophoblast microvillous plasma membranes isolated from preterm intrauterine growth restriction pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5686–5694.
100. Settle P, Mynett K, Speake P, et al. Polarized lactate transporter activity and expression in the syncytiotrophoblast of the term human placenta. *Placenta*. 2004;25:496–504.

Propiedad de Elsevier
Prohibida su reproducción y venta