

La placenta humana: Revisión

SANDRA ACEVEDO GALLEGOS,^a SALVADOR ESPINO Y SOSA,^b JUAN MANUEL GALLARDO GAONA,^a
BERENICE VELÁSQUEZ TORRES,^a LISBETH CAMARGO MARÍN,^a MARIO E. GUZMÁN HUERTA^c

RESUMEN

La placenta humana, aún un enigma en muchos aspectos, ha sido motivo de exhaustivo estudio en las últimas décadas, si bien, aún escapan a nuestra comprensión muchos aspectos de la inmunología y genética de este complejo órgano, con los conocimientos actuales podemos crear un concepto práctico y global de los aspectos más importantes que nos permitan comprender y vincular en su exacta latitud las patologías que afectan el crecimiento del feto y su interacción con el matroambiente.

PALABRAS GUÍA: *Placenta, trofoblasto, coriónico.*

INTRODUCCIÓN

Sólo a través de la placenta es posible comprender el desarrollo del ser humano desde su etapa de mayor cambio, mayor crecimiento y mayor especialización. Es tan compleja la interacción que ocurre en ella y de la que es responsable, que muchos grupos (y de hecho así lo ha sido durante mucho tiempo) se han convencido de que su creación es producto de Dios. Los avances actuales en el conocimiento científico de esta interacción nos han permitido dilucidar la embriología, fisiología y patología de este órgano paralelo al desarrollo fetal.

El crecimiento es el proceso mediante el cual se aumenta la masa de un ser vivo gracias al incremento en el número y tamaño de sus células y de su matriz intercelular, en tanto que desarrollo

es el proceso por el que los seres vivos logran progresivamente la adquisición de la capacidad funcional de sus destrezas y regulaciones fisiológicas. El crecimiento fetal normal puede definirse como el resultado de la expresión de su potencial genético para tal efecto, sin que se vea excesivamente limitado o favorecido por factores internos o externos y, no se puede hablar de crecimiento fetal sin vincular directamente la función placentaria en este hecho.

Los mecanismos por los cuales un cigoto de 130 μm y un peso de 10 μg multiplica, en el curso de la gestación, su longitud 4,000 veces y su peso 200 millones de veces, son complejos y están influidos por múltiples mecanismos interrelacionados.

En un principio, después de la fecundación, la captación de elementos nutritivos se realiza por medio de difusión de los mismos procedentes del entorno conformado por un medio líquido acuoso. A medida que el embrión aumenta de tamaño, la captación de nutrientes por el entorno se torna insuficiente de no desarrollarse el mecanismo de transferencia directa de nutrientes de la circulación materna al feto. Un crecimiento fetal adecuado sólo es posible si desde la circulación materna se transfiere al feto, a lo largo de la gestación, una cantidad suficiente de gases, nutrientes, agua y electrolitos,

^a Médico adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología.

^b Médico Materno-Fetal Instituto Nacional de Perinatología.

^c Médico Jefe del Servicio del Departamento de Medicina Fetal.

Correspondencia:

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales No. 800, Col. Lomas de Virreyes, Deleg. Miguel Hidalgo. México, D.F.

Recibido: 17 de septiembre de 2007.

Aceptado: 17 de octubre de 2007.

ya que el feto es completamente dependiente de su madre en lo que se refiere a nutrición, respiración y excreción.

INTERFASE EMBRIÓN-PLACENTA-ÚTERO

El desarrollo de la placenta por parte del embrión depende de su implantación, lo que a su vez requiere que éste se encuentre metabólicamente activo y en presencia de un endometrio adecuadamente estimulado. Las células del trofoectodermo del polo embrionario se adhieren directamente al endometrio, las proteasas elaboradas facilitan su implantación. Posteriormente, se producirán fenotipos celulares altamente proliferativos e invasores que entran en contacto directo con la circulación sanguínea materna. Así empezará el intercambio primario, influido por factores de naturaleza fisicoquímica que dependen tanto de las características estructurales de la membrana placentaria y de su composición bioquímica, como del comportamiento molecular de las sustancias transferidas. Otro factor es la velocidad de perfusión en ambos sectores placentarios. La tolerancia inmunológica al embrión, que actúa como un injerto alógeno, requiere de la presencia de mecanismos complejos que aún no han sido dilucidados, por lo que aún no existe un modelo que explique el equilibrio requerido entre el rechazo al tejido placentario y la excesiva invasión.¹

La placenta humana presenta una organización progresiva y funcional, que de manera sincrónica se adapta a las necesidades del desarrollo de los compartimientos embrionario/fetal y maternos. Los patrones tiempo-espacio de adaptación están controlados por diversos factores como la capacidad invasora de las células del trofoblasto y la proliferación y diferenciación celular en la adquisición de capacidades de transferencia placentaria, así como la capacidad de adaptación a procesos patológicos que puedan interferir con su fisiología.

Carrera dijo: “los obstetras de mi generación consideraban la placenta como el paradigma del aburrimiento científico”. Tristemente creo que esto sigue siendo verdad, pero sólo por ignorancia, cuando nos atrevemos a dar una

zambullida en el mundo fascinante del trofoblasto humano, la visión, la expansión de posibilidades, no puede hacer otra cosa que asombrarse de la complejidad de las células trofoblásticas, sustitutas del endotelio materno, productoras de sustancias neuroendocrinas, controladoras de todas las funciones fisiológicas del embarazo, moduladoras de la respuesta inmunológica. Funciones sometidas a un estricto control genético, aun durante su corta vida y que abren un horizonte de inquietudes y respuestas a interrogantes que han invadido el mundo de la obstetricia.

CIRCULACIÓN FETOPLACENTARIA

El lecho vascular útero placentario es el único espacio que está compuesto de componentes fetales y maternos separados por varias capas, dependiendo de la especie en cuestión. La circulación feto-materna humana es de tipo hemocorial (la sangre materna baña una capa celular de tejido fetal que transporta los nutrientes y excreta los desechos procedentes de la sangre del feto) y es la base de la nutrición al feto y la excreción de componentes de desecho de la sangre fetal. El sistema que resulta está cubierto por dos capas: una capa basal de cara al endometrio llamada placa trofoblástica y una superficial de cara a la cavidad del blastocisto, llamada placa coriónica. La placa coriónica empieza en el día 12 cuando el citotrofoblasto invade las trabéculas sincitiales y, finalmente, se extiende a la placa trofoblástica.² El flujo sanguíneo fetal es menor al documentado en otras especies con placentación similar, lo cual no es sorprendente, ya que la capacidad de transporte de oxígeno es mucho mayor en la sangre fetal humana y el consumo de oxígeno por el feto humano es menor. Al principio de la gestación, las vellosidades troncales se derivan del lado fetal de la placenta, lo cual contiene una rama de la arteria y vena umbilical. La angiogénesis requiere de una adecuada interacción de los factores de crecimiento y sus receptores, principalmente el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF, por sus siglas en inglés) que actúan a través de receptores de tirosina cinasa.³ PlGF actúa también



como un factor antiapoptótico para el trofoblasto *in vitro*.⁴ La hipoxia promueve la angiogénesis y la expresión de VEGF y la disminución de PlGF. Estudios morfológicos que muestran un pobre desarrollo de la vasculatura en la placenta y un incremento en el índice mitótico del citotrofoblasto en asociación a RCIU, han mostrado niveles de PlGF significativamente altos. Su RNAm se expresa en el tejido coriodecidual, por lo que se postula como causante de la proliferación del trofoblasto y de la inhibición del crecimiento de las células endoteliales.⁵ A medida que el embarazo progresa, se desarrolla la arborización de las vellosidades y el lecho vascular se aumenta. Esto resulta en un flujo fetal umbilical de aproximadamente de 115 mL/min/kg. Este flujo es dependiente de las presiones ejercidas a ambos lados de la placenta: del lado fetal, de forma fisiológica, depende del gasto cardiaco, el cual es muy estable; el corazón no tiene gran capacidad para aumentar su poscarga, probablemente por el hecho de encontrarse rodeado de unos pulmones llenos de líquido al límite de su capacidad telediastólica, motivo por el cual el feto reacciona en primera instancia redistribuyendo su circulación, en vez de aumentar el gasto cardiaco, con lo que se logra un aumento del flujo umbilical a través de este mecanismo en condiciones de hipoxemia. La placenta se encuentra conectada al feto a través de 50 a 60 cm de cordón umbilical, el cual guarda una resistencia vascular excepcionalmente baja para no disminuir importantemente la fuerza ejercida por el corazón sobre la sangre que tiene que llegar a la zona de intercambio.

En el ser humano el lecho vascular materno útero-placentario está compuesto por cotiledones, lóbulos o placentomas, lo que es similar en muchas especies. Estos placentomas o cotiledones reciben la sangre de las arterias espirales maternas que, en aproximadamente un número de 80 a 100, atraviesan la lámina decidual y entran en los espacios intervillosos con intervalos más o menos regulares. Los patrones del incremento del flujo uterino al parecer suceden en tres fases:

1. La primera fase está asociada con un flujo sanguíneo relativamente bajo, lo cual sobre la

base del peso del embarazo es en ese momento un nivel muy alto, que abarca valores de 0.8 mL/min/g, en comparación con 0.3 mL/min/g del útero no embarazado. El incremento del flujo uterino es inicialmente reflejo de una vasodilatación inicial, producto de la presencia de hormonas ováricas maternas y probablemente fetales (estrógenos y progesterona).

2. La segunda fase está relacionada con el desarrollo de los placentomas y el desarrollo de espacios intravellosos en el lecho vascular placentario materno en donde el flujo sobre la base del peso decrece alrededor de 50%: de 0.8 a 0.4 mL/min/g, lo que se refleja en el incremento de peso de la placenta y más importante del feto.
3. La fase final de crecimiento del flujo uterino está relacionada con el incremento tres veces mayor del peso fetal que ocurre en el ser humano después de la semana 30, y aunque ocurre por vasodilatación no se conoce cuál es el mecanismo directamente responsable.

El incremento en el lecho vascular incluye placentomas, endometrio y miometrio, pero los placentomas reciben 90% de la sangre que llega al útero. Esta serie de cambios se efectúan sobre la base inicial de la invasión del trofoblasto a las arterias espirales: el desarrollo de un sistema de alto flujo y baja resistencia. Este aumento en el flujo sanguíneo al lecho placentario, es parte del proceso de maduración funcional de la placenta y es una condición para incrementar la perfusión necesaria para el aporte de nutrientes y oxígeno al feto en constante crecimiento. Este incremento en el flujo sanguíneo es más del necesario para la subsistencia del feto (en 50%) y, aparentemente, le da un margen de seguridad ante descensos transitorios en el flujo sanguíneo.⁶

Otro factor no menos importante en el incremento del flujo de sangre al útero grávido, es la serie de cambios originados en el sistema cardiovascular materno, cuya alteración da lugar a importantes alteraciones en el aporte. A través de notables cambios adaptativos el feto asegura su aporte nutricional y de oxígeno. Esto sucede gracias al incremento de la poscarga cardiaca materna, el aumento en el volumen sanguíneo y

la disminución de las resistencias vasculares probable y, principalmente, a causa de un incremento asociado a la gestación de la síntesis de óxido nítrico (ON) mediada por el aumento en la expresión de ON sintasa, dependiente de 17β -estradiol, el que se encuentra en altas concentraciones durante el embarazo, así como también debido a la refractariedad de las sustancias presoras durante el embarazo mediadas por prostaciclina.⁷

ASPECTOS ENDOCRINOS

El papel de los estrógenos y la progesterona guarda importancia central en la regulación del flujo sanguíneo de la placenta, modulando efectos de vasodilatación y vasoconstricción. Estos esteroides tienen muchos otros papeles de primordial importancia a lo largo de la gestación, que empiezan con la preparación del endometrio para la implantación y culminan con efectos tróficos indirectos en la lactopoyesis. Son reguladores fisiológicos que dirigen la transcripción génica y modulan los canales de iones de la superficie celular, la progesterona interviene directamente en el mantenimiento del embarazo, los glucocorticoides son importantes en la preparación del feto al final del embarazo para enfrentarse a la vida extrauterina. La función endocrina de la placenta ha sido motivo de gran cantidad de estudios que han arrojado a la luz nuevos conceptos y un mejor entendimiento de este aspecto de la placenta. Ésta es esteroidogénica, el colesterol materno derivado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es transportado a la placenta y captado por endocitosis, hidrolizado a colesterol libre en los lisosomas. Éste es convertido a pregnenolona por enzimas mitocondriales, de la que una parte es enviada al feto, pero la mayor parte es convertida a progesterona. El 90% pasa a la circulación materna y 10% lo hace a la fetal, donde es precursor de cetoesteroides. En el feto, el colesterol y la pregnenolona son sulfatados y convertido este último a dehidroepiandrosterona sulfatada (DHA-SO₄), que puede o no ser hidroxilado en el hígado fetal, para después ser captados nuevamente por la placenta y ser aromatizados a estrona y convertidos a estradiol o estríol. La DHA-SO₄ sirve como precursora para 40% del estradiol generado por la placenta.

De esta forma queda explicado, en forma superficial, la cualidad endocrina de la placenta. Como se mencionó anteriormente, su capacidad de autorregulación le permite mantener control sobre sus mismas funciones. Se subraya esta capacidad paracrina en los mecanismos de transporte placentario que intervienen en la nutrición fetal y cuya alteración es causa de desnutrición *in útero* de origen placentario.

TRANSPORTE PLACENTARIO

Como se expuso anteriormente, el crecimiento se refiere al fenómeno de hiperplasia hipertrofia, que depende del aporte de sustratos y energía para la formación de materia orgánica, por lo que la placenta cubre estas necesidades de forma óptima. Para su estudio, el transporte de aminoácidos, de carbohidratos y de lípidos se exponen por separado, pero se deben de entender de forma integral las interacciones que ocurren entre los sistemas de transporte de todos los nutrientes, el control endocrino y las respuestas adaptativas del sistema para lograr comprender el resultado final: el desarrollo fetal. El transporte en la placenta utiliza los mecanismos señalados para las membranas celulares: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo y endocitosis. En la membrana placentaria existen factores específicos de la misma que influyen el transporte:

1. El primero es la superficie de intercambio, que aumenta progresivamente a medida que avanza la edad gestacional. La magnitud de la superficie de las vellosidades coriales se correlaciona con la superficie de los capilares placentarios que puede considerarse como la superficie real de intercambio.
2. El segundo es la distancia de intercambio en la etapa embrionaria y fetal precoz, que explica la distancia entre la sangre materna y fetal es considerable debido a la abundante estroma y el doble estrato citotrofoblástico y sincitial. Pero a medida que la gestación avanza, ambas circulaciones se aproximan progresivamente. Al término del embarazo, están separadas por una sola capa de células sincitiales y endotelio vascular, es decir, de 2 a 4 μm .
3. El tercero es la permeabilidad, en donde para cada sustancia hay una constante de difusión



que corresponde a la cantidad de solutos transferidos por unidad de tiempo.

Por otro lado, existen características específicas de los solutos que influyen en el transporte a través de la membrana:

1. Tamaño de la molécula, debido a que las inferiores a 700 D atraviesan la placenta fácilmente (dado que a menor tamaño hay más rapidez). Para las sustancias con pesos moleculares inferiores a 250, como el oxígeno y la D-glucosa, es perfectamente válida la ley de Graham-Exner (donde la difusibilidad a través de una membrana es inversamente proporcional a la raíz cuadrada del peso molecular), por su parte, las sustancias mayores a 700 como los polipéptidos y las proteínas son transferidas de forma muy selectiva.
2. Ionización, mecanismo por el cual las moléculas sin carga eléctrica pasan la placenta con mayor facilidad que las de tamaño similar, pero ionizadas. Por ejemplo, el sodio atraviesa más lentamente que el agua, urea o CO₂.
3. La unión a proteínas, en donde los solutos pequeños no ligados a proteínas son más aptos para la transferencia placentaria, ello quiere decir que la concentración de proteínas maternas y fetales y la afinidad de un compuesto por proteínas pueden influir en su transporte, como el cortisol fijado a transportina.
4. La estereoespecificidad, en donde los isómeros naturales se transfieren con mayor rapidez, así, la D-glucosa, se transfiere más rápido que la L-glucosa.
5. Desaminación, mecanismo en el que algunas enzimas placentarias modifican la transferencia de sustancias mediante el proceso de desaminación, así, la adrenalina y serotonina son convertidas en sustancia inertes por la monoaminoxidasa.
6. Perfusión placentaria, la velocidad de flujo materno y fetal que perfunde la placenta es uno de los factores que más influyen en la tasa de transferencia placentaria.

Carbohidratos

Con este aspecto general de los mecanismos de transporte y los factores que influyen, se

puede abordar el transporte de los carbohidratos con una visión específica. La placenta no es permeable a insulina, la placenta tiene una gran cantidad de receptores de insulina, pero en la placenta, la acción de la insulina difiere de los tejidos periféricos, en forma importante y no interviene en el transporte transmembrana de glucosa de forma significativa.

La D-glucosa, pasa a través de la placenta por difusión facilitada principalmente. La concentración de glucosa en el feto está en función de la concentración en la madre y es menor a ésta, existiendo un gradiente de la madre al feto. El metabolismo de la glucosa en la placenta no está sujeto al control hormonal materno o fetal. Cuando la concentración de glucosa en sangre materna aumenta hasta exceder niveles fisiológicos, el incremento de paso transplacentario disminuye hasta estacionarse en una meseta de paso, lo que demuestra la saturabilidad del sistema de transporte de glucosa. El proceso muestra esta característica usualmente a concentraciones mayores de 20 mmol/L. A término, cerca de 28% de la glucosa que ingresa al tejido placentario se transfiere a la circulación fetal. La energía derivada de la placenta procedente de glucosa es relativamente pequeña, la glucosa es convertida principalmente a lactato con oxidación a CO₂. El 75% de la glucosa tomada por la placenta pasa al feto: de 25% captado por la placenta, 80% se convierte a lactato: del que 75% pasa al feto y 25% a la madre⁸ (Figura 1).

Los niveles de lactato son tres a cinco veces mayores en la circulación fetal que en la materna y el lactato actúa de forma fisiológica como sustrato energético de varios tejidos fetales.

Lípidos

Otra fuente importante de energía en la placenta son los lípidos, que además de aportar un depósito de alto valor energético actúan como aislantes eléctricos que permiten la propagación rápida de las ondas despolarizantes de los nervios mielinizados, y son constituyentes esenciales de las membranas celulares y mitocondriales del feto, entre muchas otras funciones, al combinarse con carbohidratos. Dado que el cuerpo humano no es capaz de producir lípidos y por lo tanto

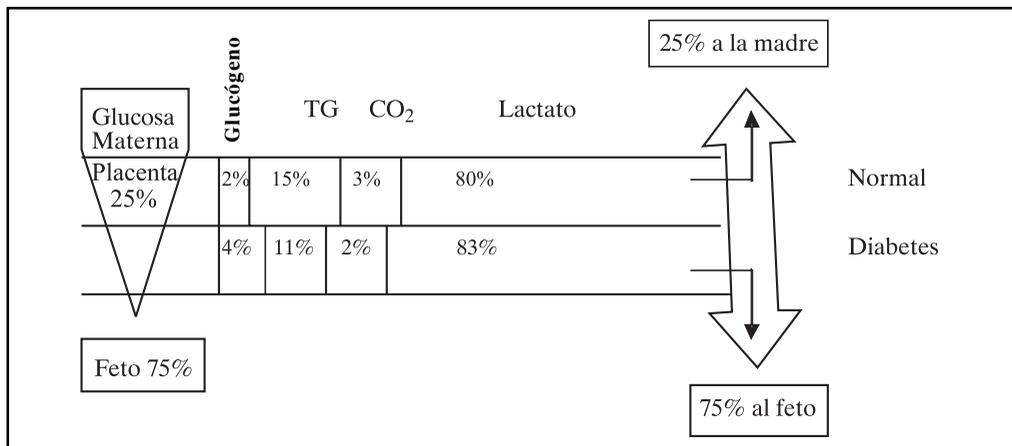


Figura 1.
Paso transplacentario de glucosa y metabolismo interno.

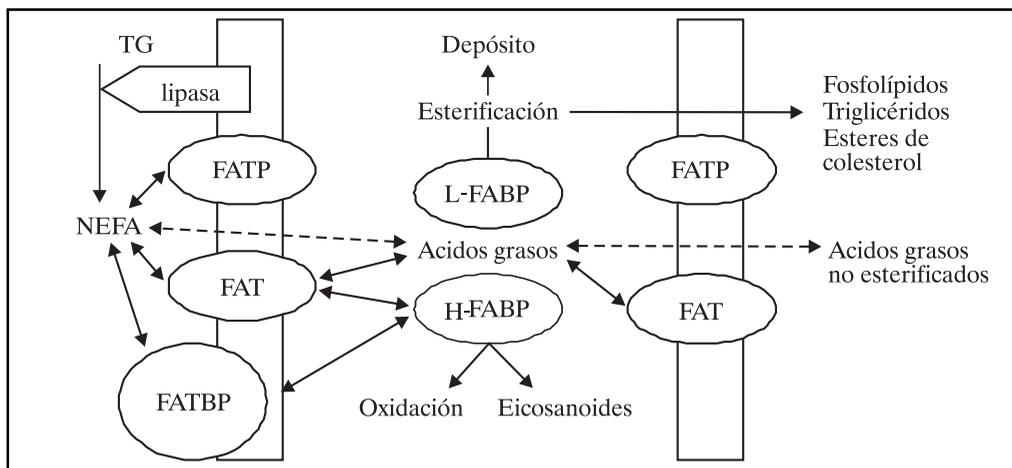


Figura 2.
Paso transplacentario de ácidos grasos.

tampoco el feto, la ingesta de los mismos por la madre y la transferencia de éstos al feto a través de la placenta es fundamental para el adecuado aporte. Más de 90% de los depósitos de lípidos en el feto ocurren en las últimas diez semanas del embarazo, tiempo durante el cual se incrementa exponencialmente el depósito hasta alcanzar la proporción de 7 g por día a término. Los ácidos grasos cruzan las microvellosidades y las membranas basales por difusión simple. El hecho de que la concentración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga mantengan una concentración mucho mayor en el feto que en la madre, denota una estrategia placentaria para un paso unidireccional. Los estudios de transportadores en el trofoblasto así lo demuestran. Se han identificado proteínas de transferencia de ácidos grasos (FAT, por sus siglas en inglés) y proteínas de unión de ácidos grasos de membrana (FATP) microvellositaria y membrana basal que meten los ácidos grasos no esterificados

(NEFA), proteínas de unión a ácidos grasos que facilitan la transferencia de los mismos de la membrana microvellositaria a la membrana basal y FAT y FATP, en la membrana basal que los envían a la circulación fetal, todas estas proteínas con flujo bidireccional. Con la cualidad remarcada de la membrana microvellositaria de poseer la presencia de la enzima lipasa, que permite la disponibilidad de NEFA para este transporte, a diferencia de la cara fetal que no tiene esta enzima (los ácidos grasos que se esterifican en la circulación fetal no tienen la posibilidad de regresar a la circulación materna). Además, la membrana microvellositaria tiene en su superficie (a diferencia de la basal) una proteína de unión a ácidos grasos de membrana plasmática (FABPpm) que incrementa el aporte de NEFA⁹ (Figura 2).

La explicación del flujo de ácidos grasos de la circulación materna a la fetal, queda entonces dada por el gradiente de concentración menor

en sangre fetal de ácidos grasos no esterificados y por la demanda fetal aumentada para el depósito de éstos y su rápida esterificación en la circulación materna por los niveles de leptina que mantienen una concentración elevada. Además, el "pool" de NEFA intracitoplasmático en el trofoblasto está afectado por la gran cantidad de sitios de unión en la sangre fetal y la rapidez con que éstos se liberan en los tejidos fetales. De esta forma se cumplen los requerimientos de manera efectiva en el feto.

Aminoácidos

Los aminoácidos son esenciales para el crecimiento fetal. El transporte de éstos a través del trofoblasto implica fundamentalmente tres pasos:

1. La captación de la circulación materna a través de las vellosidades.
2. El transporte por el citoplasma del trofoblasto.
3. El transporte fuera del trofoblasto, el cual cruza la membrana basal hacia la circulación umbilical.

Previo a la introducción de conceptos de transporte de aminoácidos, se debe precisar que esta función utiliza energía (transporte activo), la concentración de aminoácidos (no todos) es mayor en la circulación fetal que en la materna.

Los sistemas predominantes son los dependientes de sodio o independientes de sodio o si prefieren cationes, aniones o aminoácidos neutros, existen tres grupos fundamentales: A, ASC, L, y⁺, β y sistema transportador de glicina. Existe más variedad de sistemas de transporte en la membrana microvellositaria que en la basal. El tejido útero placentario tiene un rango metabólico alto y una gran cantidad de aminoácidos transportados a la placenta proveen un sustrato importante de material oxidativo, el grado de utilización/producción de cada aminoácido determina el rango de transporte neto de un aminoácido a la circulación fetal. El feto cataboliza grandes cantidades de aminoácidos que proporcionan una fuente de energía importante y los capta como sustrato de su

crecimiento y desarrollo. El metabolismo ocurre a través de tres rutas principales:

1. Incorporación de carbono y nitrógeno en el feto en crecimiento.
2. Interconversión a otros sustratos que pueden ser usados para la incorporación de carbono y nitrógeno.
3. Utilización como combustible oxidativo para la placenta y el feto resultando en la producción de CO₂, H₂O y NH₃.

La alta utilización de O₂ por la placenta se debe en parte la producción y utilización local de aminoácidos. Se reconocen cuatro vías para el metabolismo y transporte de aminoácidos en la placenta:

1. Los aminoácidos esenciales (que sólo pueden ser utilizados, no sintetizados) son transportados al interior de la placenta por vías dependientes de sodio y sacados a la circulación fetal por vías diferentes como catiónicas o de aminoácidos neutrales.
2. También pueden ser desaminados a su cetoácido enviados a la circulación fetal para entonces volver a ser transaminados a su aminoácido.
3. El trofoblasto puede captar un aminoácido de la circulación fetal, transformarlo en otro y regresarlo a la misma circulación.
4. Otra opción es el paso directo a través de la placenta de un aminoácido de la circulación materna a la fetal sufriendo un proceso de ruptura y de síntesis en la célula trofoblástica.¹⁰

Además la presencia de los transportadores de aminoácidos en la placenta es asimétrica, lo que contribuye a la exacta regulación de las concentraciones.¹¹ Se ha intentado vincular sistema A principalmente con el RCIU, Jansson y cols. encontraron reducción en la actividad de este sistema a nivel de la membrana microvellositaria en fetos pretérminos con RCIU al compararlos con controles.¹²

La leptina es un potente estimulador de lipólisis, lo que sugiere que puede jugar un papel importante en el crecimiento fetal. Tal mecanismo puede permitir que la placenta module el aporte de lípidos desde la madre al feto.⁸

IMPLICACIONES PARA EL CRECIMIENTO Y APOORTE DE OXÍGENO AL FETO

Como se ha expuesto, la placenta guarda un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo fetal en todos sus aspectos, de tal forma que las alteraciones que tienen lugar en ésta se correlacionan con fetos pequeños, el punto en el que se convierte en un factor de riesgo este parámetro es controversial. El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) ha sido definido de diversas formas, a menudo de forma imprecisa, como sinónimo de recién nacido pequeño para la edad gestacional (PPEG), o con un peso por debajo de la percentila 10. El inconveniente de definir de esta forma el RCIU se expone por el hecho de que arriba de 70% de estos neonatos son pequeños simplemente por factores constitucionales determinados por la etnicidad materna, paridad, peso o altura y, por otro lado, neonatos que pueden mostrar características de RCIU cursan con peso mayor de esta percentila. Así, el índice ponderal se ha propuesto como mejor indicador de RCIU (Manning encontró que el punto de corte para cursar con una mayor morbilidad se sitúa al identificar a neonatos con crecimiento por debajo de la percentila 5).¹³

La importancia de diferenciar entre RCIU y PPEG radica en lo general del segundo diagnóstico que comprende a todos los fetos con peso por debajo de la percentila 10 para edad y sexo sin referencia a la etiología. El 85% de los fetos son pequeños y normales, en los que no existe una entidad etiopatológica que ocasione el peso y tamaño del mismo. El RCIU se reserva para aquellos fetos que se encuentran por debajo de la percentila 10 como consecuencia de un proceso patológico que inhibe la expresión de un potencial de crecimiento normal y generalmente es secundario a un proceso materno, fetal o placentario y que presentan alteraciones de los parámetros del Doppler (Tabla 1).

Aunque la incidencia de PPEG debería ser 10% por definición en sí, la incidencia real se reporta en 4 a 7% en EUA, consecuencia de los métodos de vigilancia que se emplean para el diagnóstico de tales fetos.

De acuerdo a la dinámica celular, al crecimiento fetal se le reconocen tres fases:

1. Fase de hiperplasia celular. Ocupa las primeras 16 semanas y consiste en un incremento rápido del número de células. Ganancia de peso: 5 g/día en la semana 15.
2. Fase de hiperplasia/hipertrofia. Ocurre a la mitad de la gestación y envuelve tanto el incremento en el número como en el tamaño de las células. Ganancia de peso: 15 a 20 g/día en la semana 24.
3. Fase de hipertrofia. Ocurre posterior a las 32 semanas y se caracteriza por un incremento del tamaño de las células, en esta fase ocurre el mayor depósito de glucógeno y grasa. Ganancia de peso: 30 a 35 g/día en la semana 34.

De esta forma se puede comprender que el RCIU variará su patrón clínico de acuerdo con la etapa del embarazo en la que se presente el insulto y la duración del mismo. Factores que determinarán de acuerdo con la relación cabeza abdomen, si el retraso en crecimiento guarda un patrón simétrico, entidad en la cual la hiperplasia celular está comprometida en todos los órganos fetales (20 a 30%) o asimétrico, donde se encuentra que el compromiso comprende principalmente el abdomen fetal y el insulto tiene un mayor efecto sobre la hipertrofia celular fetal y cambios en la circulación, los cambios fetales son principalmente secundarios a la capacidad del feto para adaptarse y redistribuir su poscarga cardíaca a órganos vitales (70 a 80%). La edad gestacional a la que los estudios epidemiológicos han detectado la instauración de un patrón de retardo asimétrico en vez de una simétrico son las 30 semanas.

El conocimiento completo de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el RCIU aún está lejos de ser completamente dilucidado. El RCIU no es una entidad aislada, sino la manifestación de muchos desórdenes fetales, placentarios o maternos que interfieren con las diferentes vías anabólicas que conducen al adecuado crecimiento fetal, de tal forma que como se expuso con anterioridad los factores etiológicos se dividen en factores fetales, placentarios y maternos como se expuso. No se deben de confundir las causas placentarias de



Tabla 1
Factores de riesgo asociados a retardo en crecimiento intrauterino

Factores fetales	Factores placentarios	Factores maternos
Anormalidades cromosómicas	Invasión trofoblástica anormal	Genético/constitucional
Trisomía 13, 18, 21	Infartos placentarios múltiples	Nutrición
Monosomía (45 X0)	Anomalías vasculares umbilicales	Enfermedad inflamatoria intestinal
Deleciones	Inserción anormal del cordón	Síndrome de intestino corto
Disomía uniparental	Placenta previa	Pancreatitis crónica
Mosaismo confinado a la placenta	Placenta circunvalata	Bajo peso al nacimiento
Malformaciones congénitas	Chorioangiomas trimestres	Pobre ganancia de peso en 2do y 3er trimestres
Ausencia de páncreas		Hipoxia
Anencefalia		Enfermedad pulmonar severa
Hernia diafragmática		Cardiopatías cianógenas
Onfalocele		Anemia de células falciformes
Gastroquisis		Vascular
Agnesia/displasia renal		Hipertensión crónica
Múltiples malformaciones		Preclampsia
Gestación múltiple		Enfermedades de la colágena vascular
Gemelos monocoriónicos		Diabetes mellitus tipo I
Un feto malformado		Renal
Transfusión feto-fetal		Glomerulonefritis
Gemelos discordantes		Nefritis lipoidea
Triples		Nefrosclerosis arteriolar
		Trasplante renal
		Anticuerpos antifosfolípidos
		Drogas y factores ambientales
		Altitud sobre el nivel del mar
		Estrés emocional o físico
		Toxicomanías, tabaquismo o alcoholismo
		Fármacos: Antimetabolitos, anticomiciales, anticoagulantes
		Antecedentes obstétricos
		Obitos previos
		Abortos recurrentes
		RCIU en hijos previos
		Antecedente de pretérminos

RCIU con los mecanismos fisiopatológicos que alteran el intercambio, dado que las causas placentarias generalmente engloban las alteraciones de la inserción del cordón, los tumores vasculares, la presencia de anastomosis vasculares no compensadas en gemelos mono-coriales y los mosaicismos confinados a la placenta (presencia de dos o más líneas celulares cromosómicas anormales en la placenta en conexión con un cariotipo normal en el feto).¹⁴ Todos estos mecanismos actúan directamente alterando la anatomía vascular placentaria. El caso de los mecanismos fisiopatológicos que alteran el intercambio, pueden ser común denominador de alteraciones sistémicas que entre otras consecuencias, es órgano blanco la placenta.

Chin Chu Lin abordó la fisiopatología del RCIU, a través de diferentes niveles:

1. El feto compite con su madre por los nutrientes y el oxígeno.
2. Anormalidades en el transporte placentario en tres compartimentos: circulación

uteroplacentaria (madre), intercambio en el espacio intervelloso (placenta), circulación umbilical y fetal (feto).

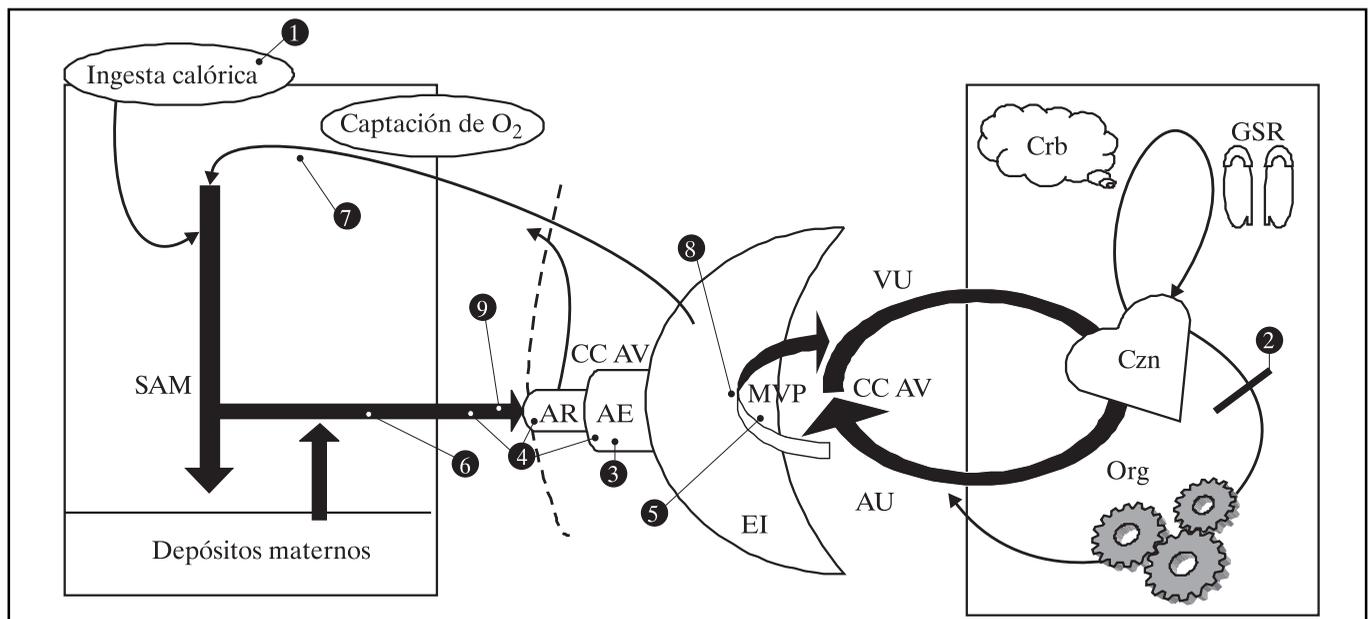
3. Adaptaciones fetales. Disminución del crecimiento y actividad fetal, redistribución de sangre a órganos vitales, eritropoyesis/policitemia, gluconeogénesis hepática, metabolismo anaerobio de glucosa con incremento en la producción de lactato.¹⁵

El razonamiento anterior nos permite identificar sitios clave en los que diferentes insultos pueden condicionar una interrupción del flujo de nutrientes al feto ideando de esta forma la figura 3.

Malnutrición fetal secundaria a malnutrición materna:

- **Desnutrición materna:** Implica el déficit global de la ingesta de nutrientes, la que se presenta de forma pasajera y afecta el embarazo en una mujer previamente

Figura 3.
Sitios de agresión posible como causantes de retardo en el crecimiento intrauterino.



AR: Arteria radial. **AE:** Arteria espiral. **AU:** Arteria umbilical. **CC AV:** Cortocircuito arterio venoso. **Crbr:** Cerebro fetal. **Czn:** Corazón fetal. **EI:** Espacio intervelloso. **GST:** Glándulas suprarrenales fetales. **Org:** Órganos y sistemas fetales. **MVP:** Microvellosidad placentaria. **SAM:** Sistema arterial materno.

1. Malnutrición fetal secundaria materna. 2. Redistribución de flujos. 3. Deficiencia en la invasión del trofoblasto. 4. Reactividad a sustancias presoras, daño endotelial. 5. Vasoconstricción de arteriolas vellositarias. 6. Resistencias sistémicas. 7. Disminución de la pO_2 materna. 8. Alteración en los transportadores transmembrana microvellositaria y basal. 9. Disminución en el flujo uterino placentario.



adecuadamente nutrida no tiene efecto importante durante el embarazo como lo demuestran estudios holandeses, alemanes y rusos en tiempos de guerra que no mostraron aumento en la mortalidad perinatal sin reducciones significativas del peso neonatal, aparentemente porque ante estas situaciones, el feto compete eficazmente con la madre con respecto a la utilización de los nutrimentos, sin demostrarse alteración placentaria, de modo que las reducciones de peso fetal debieron atribuirse únicamente al reducido aporte de nutrientes maternos. Cuando la desnutrición es crónica, prematernal y maternal se presenta, el RCIU tiene una incidencia mucho mayor demostrada en un estudio guatemalteco de hasta 40% con mortalidad perinatal cuatro veces mayor a los controles. Hecho soportado principalmente por dos situaciones: Baja oferta de nutrientes a la perfusión placentaria que cursa con recambio deficiente de aminoácidos y otros elementos. Alteraciones placentarias: Reducción importante del peso y número de vellosidades. También se encuentra reducción del DNA.

- **Subnutrición materna:** La dieta desequilibrada puede ser perjudicial para el desarrollo fetal.

Hipoxia

Integra las enfermedades capaces de bajar la presión parcial de oxígeno en la circulación materna de forma crónica como son enfermedades cardíacas cianógenas o pulmonares productoras de hipoxemia, así como anemia importante (Figura 3, No. 7). Si se aísla la patología de base y se supone que el aporte de nutrimentos es el adecuado, esta condición afectará el intercambio de oxígeno, lo que ocasionará mecanismos de adaptación fetal en respuesta a hipoxia redistribuyendo flujos y limitando el crecimiento (Figura 3, No. 2). En una situación real, las pacientes que tienen un grado funcional IV o una restricción pulmonar severa con hipoxemia cursan, por lo general, con desnutrición crónica agregada. El tabaquismo se asocia a RCIU por diferentes mecanismos que en mayor o menor importancia juegan un papel sinérgico: Se produce una

elevación de la tasa de carboxihemoglobina, lo que reduce la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (Figura 3, No. 7), hay efecto sobre la curva de disociación de la Hb a la izquierda con aumento de la afinidad del O₂ y disminución de su liberación a los tejidos, vaso constricción periférica (Figura 3, No. 6), hiporexia materna (Figura 3, No. 1), también se necesitan aminoácidos y vitamina B12 para desintoxicar las cianidas del tabaco que pueden pasar al feto.

Es difícil separar el RCIU de la hipoxia crónica, que aunque no tienen una inferencia causal directa, sus mecanismos causales están estrechamente relacionados, además, la hipoxia crónica tiene efectos sobre el transporte transmembrana.

1. Ante hipoxia crónica, el feto responde con cese del crecimiento, se abate la concentración de insulina fetal en respuesta (el feto cesa su actividad anabólica y utiliza los nutrimentos para crecer como sustratos de energía), disminuye la actividad fetal, se redistribuye la poscarga (Figura 3, No. 2), aumenta la eritropoyesis para mejorar el transporte de oxígeno, se echa a andar la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática a partir de lípidos almacenados, aumenta el metabolismo anaerobio.
2. La hipoxia genera alteración en el transporte de nutrimentos (Figura 3, No. 8), la pO₂ fetal guarda una correlación directa con la transferencia de glucosa de la circulación materna a la fetal. Así los fetos hipóxicos tienen una transferencia limitada incluso con concentración normal de glucosa en la madre. Los fetos con RCIU muestran una reducción en las concentraciones totales de aminoácidos, lo que sugiere la alteración en los sistemas de transporte. En fetos con RCIU la actividad del sistema A en la membrana por miligramo de la vellosidad está reducida, lo que sugiere una asociación positiva entre el crecimiento fetal y la actividad del sistema A. Sin embargo, en el caso de RCIU, los cambios patológicos en la placenta pueden resultar de una reducción en la actividad del transporte aunado a una placenta pequeña, de tal modo

que resulta una relación positiva entre la actividad del sistema A y el peso fetal. También los sistemas dependientes de sodio y los de taurina independientes de sodio se encuentran reducidos. Se encuentra una disminución de taurina fetal. De la misma forma leucina y lisina se encuentran en menor concentración por probables alteraciones en los transportadores de cationes y de aminoácidos neutrales predominantemente el γ^+ , γ^+L . La permeabilidad total del trofoblasto es probablemente determinada por el área de intercambio (incluyendo la superficie de micro-vellosidades), la concentración específica de aminoácidos que portan las proteínas sobre la superficie de la membrana celular, así como la afinidad característica a estas proteínas. Actualmente se propone que una disminución en el área de superficie de intercambio y una reducción específica en el número de transportadores contribuye en una disminución en el transporte de aminoácidos en fetos con RCIU. Con los transportadores de lípidos no ocurre lo mismo. Los fetos con RCIU son hipertriglicéridémicos, esto es posible por la facilidad con que los ácidos grasos pasan la placenta, ésta excede los requerimientos fetales en fetos pequeños y no se ha encontrado que actúe como factor limitante en el crecimiento fetal, esto porque aún ante una alteración de los sistemas de transporte para lípidos, éstos pueden cruzar la placenta sin echar mano de ellos.

3. La hipoxia puede limitar la invasión del trofoblasto durante el desarrollo embrionario. El trofoblasto extraveloso prolifera en hipoxia, antes que la invasión del estroma uterino y las arteriolas espirales. La presión de oxígeno guarda una relación inversa entre proliferación e invasión, se observan efectos estimuladores de la hipoxia sobre la proliferación citotrofoblástica, e inhibidores sobre la invasión del trofoblasto. Así los factores que perpetúan la hipoxia tendrán como consecuencia falta de invasión del trofoblasto (Figura 3, No. 3), factores que ya son fácilmente relacionables con patologías específicas. De ahí que se distingan tres tipos de hipoxia:

a) **Hipoxia preplacentaria:** la placenta y el feto están hipóxicos porque el contenido

de oxígeno en la sangre materna está reducido, por ejemplo, las embarazadas de grandes altitudes y la anemia materna.

b) **Hipoxia útero placentaria:** la sangre materna normalmente oxigenada tiene una restringida entrada al tejido útero placentario debido a su oclusión o falla en la invasión trofoblástica de arteriolas útero placentarias.

c) **Hipoxia posplacentaria:** la sangre materna normalmente oxigenada entra al espacio interveloso en cantidad adecuada, pero hay un defecto de la perfusión feto placentaria que impide que el feto reciba suficiente oxígeno.

Como se mencionó, la angiogénesis placentaria está inducida por hipoxia, inflamación e inmunizaciones, principalmente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) actúan a través de receptores de tirosina-cinasa (VEGFR-1) y (VEGFR-2) por lo que las alteraciones en los factores de crecimiento y sus receptores desarrollan insuficiencia placentaria y al final restricción en el crecimiento intrauterino. La hipoxia promueve la angiogénesis y la expresión del VEGF y una disminución de PIGF. Estudios morfológicos han presentado un pobre desarrollo de la vasculatura en la placenta, y un incremento en el índice mitótico del citotrofoblasto en asociación con RCIU, se ha demostrado que los niveles de PIGF son significativamente altos en la placenta de gestaciones con RCIU. El PIGFmRNA también se expresa en el tejido coriódécidual, por lo que causa proliferación del trofoblasto y una inhibición del crecimiento de las células endoteliales.¹⁶⁻¹⁸

La insuficiencia vascular uteroplacentaria, déficit de la invasión del trofoblasto (Figura 3, No. 4) comprende los mecanismos capaces de actuar sobre la estructura vascular uterina y placentaria.¹⁹ Donde se puede distinguir un déficit de perfusión uterina, consecuencia de una alteración del árbol vascular uterino terminal, que obedece a una secuencia de hechos, progresiva, deficiente placentación, como resultado de inadaptación inmunológica, incremento patológico del índice tromboxano/



prostaciclina por producción local deficiente de prostaciclina lo que produce invasión deficiente del trofoblasto a las arterias espirales con oclusión posterior por detritus o fenómenos de agregación (actualmente se está estudiando la posibilidad de la expresión anormal de genes que modulan la migración celular en la invasión trofoblástica y el remodelado vascular),²⁰ con una segunda oleada de invasión ineficaz y conservación de la arquitectura vascular original: luz angostada, estrecha por lesiones ateroscleróticas, conservando la inervación y por ende la reactividad vascular a sustancias presoras.²¹ Se ha postulado que la deficiente proliferación del citotrofoblasto disminuirá la fusión celular al sincicio reduciendo la actividad metabólica de la membrana de intercambio.²² De la misma forma, la hipoxia placentaria que excede a la fisiológica juega un rol importante en el desarrollo y patología placentaria, las placentas de mujeres con preeclampsia, sobreexpresan factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF-1 α y HIF-2 α), los cuales son transductores mayores de la hipoxia en diversos tejidos y regulan diversos genes que tienen inferencia directa sobre la fisiología placentaria.²³

Este conjunto de hechos conduce a un decremento significativo del flujo útero placentario, lo que en condiciones de normalidad conduce a un ajuste circulatorio en dos fases: Una fase bioquímica con un decremento del índice tromboxano/prostaciclina ocasionando una disminución de las resistencias sistémicas, la resistencia sistémica, la sensibilidad vascular y la activación plaquetaria y el fenómeno de Goldblatt que incrementaría de forma moderada la tensión arterial con el objetivo de asegurar una perfusión placentaria adecuada. Pero en el caso del RCIU por perfusión uterina deficiente se constata una inadaptación circulatoria bioquímica:

1. Incremento en la acción del tromboxano aparentemente secundario a un decremento en la producción de prostaciclina, lo que conduce a un incremento en las resistencias sistémicas y de la sensibilidad vasopresora con reducción del volumen plasmático (Figura 3, No. 6). Por otra parte, se produce activación

de la coagulación e incremento de la agregación placentaria, lo que disminuye la perfusión sistémica y placentaria.

2. Disminución específica de prostaciclina en la circulación uteroplacentaria por un mecanismo paracrino local, que tiene por base una alta concentración de adrenalina y noradrenalina en el lado materno de la placenta (cinco veces mayor que en embarazos normales). La estimulación de receptores beta adrenérgicos incrementa la producción de progesterona de 36 a 49%, la que sola o asociada a estradiol disminuye la producción de prostaciclina por los vasos placentarios sin afectar la producción de tromboxano con los efectos descritos y con consecuencia de infartos placentarios. Además se produce daño endotelial que altera su permeabilidad. También se ve afectada la producción local de óxido nítrico y la proteína C, simultáneamente aumenta la producción de endotelina y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. En conjunto se producirá aterosclerosis aguda, vasoconstricción y activación de la coagulación.
3. La inadaptación inmunológica produce una reacción inmunitaria materna contra antígenos procedentes de las células del trofoblasto intravascular, lo que explica la aterosclerosis y depósitos de inmunoglobulinas y complemento, así como la infiltración linfomonocitaria perivascular.

El déficit de perfusión ocasiona una isquemia hipóxica del espacio intervilloso con vasoconstricción secundaria de las arteriolas vellositarias (Figura 3, No. 5). En cuanto al déficit de la superficie vascular de intercambio se observa una reducción significativa del número de arteriolas de las vellosidades terciarias, el proceso sigue dos mecanismos patogénicos básicos:

1. Ausencia de la formación y angiogénesis madurativa por interferencia en el proceso de maduración placentaria.
2. Obliteración secundaria por trombosis o angioespasticidad o un déficit de la superficie de intercambio secundario a anomalía en la microcirculación vellositaria.

Diabetes mellitus

La diabetes reduce el flujo uteroplacentario (Figura 3, No. 9) y regula a la baja la expresión del transportador GLUT1 aparentemente como mecanismo protector al feto. Cuando la hiperglucemia es importante, el gradiente sobrecompensa la transferencia, lo que compromete la barrera materno fetal, probablemente por el paso a través de canales paracelulares, lo que puede estar asociado a anomalías estructurales que aumentan la permeabilidad de la microvasculatura. El estado de hiperinsulinemia sostenida puede estimular la expresión de receptores GLUT1 y se ha estimado que en pacientes diabéticas la captación de glucosa por la placenta, aún sin cambios estructurales en la superficie, aumenta hasta en 40%, lo que se haría patente aun en estados de normoglucemia (Figura 3, No. 8). Existe acumulación de glucógeno en placenta a pesar de la falta de acción de la insulina a este nivel con este propósito. Probablemente secundaria a la activación alostérica de la sintasa de glucógeno e inhibición de la glucógeno fosforilasa por la triplicación de la glucosa 6 fosfato ante hiperglucemia, el glucógeno se acumula en la zona del laberinto trofoblástico, hecho que puede proteger al feto de sobreflujo de glucosa y contribuir a un aporte continuo de ácido láctico al feto cuando la hiperglucemia cesa. Se ha demostrado que el crecimiento fetal y placentario está influido por el estado de hiperinsulinemia materna. Se han discutido los efectos consecuentes de la estimulación del receptor de insulina y de IGF que se encuentran implicados en la codificación de factores de crecimiento que tienen un efecto trófico directo sobre la microvellosidad,²⁴ lo que estimula la incorporación de citotrofoblasto o sincitio inmaduro a la zona de intercambio teniendo por consecuencia el incremento de la zona de intercambio, pero con una membrana de intercambio inmadura que aumenta la distancia entre la sangre fetal y materna con consecuencias directas en la transferencia, comprensible por la alteración en la ley de Fick, así la superficie neta de difusión disminuye aunado a la permeabilidad placentaria. La disrupción selectiva de los genes de IGF-I o IGF-II causa RCIU, lo que implica un papel

importante en la regulación del crecimiento fetal.²⁵

El descontrol glucémico produce cambios importantes a nivel placentario de instauración crónica y todos tienen una consecuencia crónica de sus efectos: La hiperglucemia materna, que por un lado glicosila la hemoglobina, disminuyendo su capacidad de transporte de oxígeno, y por otro lado produce un incremento en los factores de crecimiento insulinelike, incrementando el tamaño de las vellosidades placentarias a expensas de la superficie funcional de intercambio y disminuyendo el flujo sanguíneo a través del placentoma, que genera un estado de estrés oxidativo en la placenta, causando disfunción vascular y compromiso fetal,²⁶ que a nivel fetal promueve hiperinsulinemia que puede producir macrosomía y aumento del requerimiento de oxígeno por incremento en la tasa metabólica, entre muchos otros efectos, todos tienen una instauración crónica y disminuyen la capacidad fetal de hacer frente a una situación de estrés. Sabemos que la incidencia de anomalías en la prueba sin estrés, la presencia de acidosis en sangre de cordón y la calificación baja de Apgar son más frecuentes en embarazos complicados con diabetes, en especial en pacientes con pobre control glucémico en el tercer trimestre. La concentración de eritropoyetina en líquido amniótico frecuentemente elevada y la depleción del almacenamiento de hierro corporal en autopsias de neonatos hijos de madres diabéticas, sugieren un estado crónico de hipoxia.

Infecciones

Existen una gran cantidad de procesos fetopáticos y embriopáticos que pueden causar RCIU. Los de etiología infecciosa tienen una correlación con alteraciones en la fisiología placentaria. Cuando citomegalovirus o rubéola llegan a la placenta, causan una placentitis vellosa y lesionan el endotelio vascular, lo que permite la viremia fetal en el feto, el virus ocasiona una detención de la multiplicación celular, angiopatía obliterante, roturas cromosómicas y histólisis, estas anomalías, aunadas a las lesiones vasculares placentarias, explican el RCIU; otros microorganismos relacionados con RCIU son



herpes, influenza, varicela zoster, hepatitis, poliomiélitis, listeria, toxoplasma y malaria. Prácticamente todas las cromosopatías se relacionan con RCIU por factores intrínsecos del feto, también hay que considerar los síndromes génicos que comprendan displasias óseas.

Sólo el entendimiento de la fisiopatología placentaria permite al perinatólogo la

comprensión de la dinámica ecológica fetal y sienta la base científica para el uso responsable de pruebas diagnósticas, intervenciones terapéuticas y pronósticos reales. Y este mismo entendimiento debe de ser capaz de cambiar la perspectiva del embarazo en todos sus aspectos mejorando la calidad del abordaje del cualquier riesgo que se identifique en el mismo.

ABSTRACT

The human placenta, even a puzzle in a lot of aspects, has been motive of exhaustive study in last decades, although; even escape to our comprehension to many aspects of immunology and genetics of this complex organ, we can, with the actual knowledge, make a practical and total concept of the most important aspects that let us understand and associate in its exact latitude the pathologies that affect the fetal grown and his interaction with the environment.

KEY WORDS: *Placenta, trophoblast, chorionic.*

REFERENCIAS

1. Moffett A, Loke YW. The immunological paradox of pregnancy: A reappraisal. *Placenta* 2004; 25: 1-8.
2. Sherer DM, Abulafia O. Angiogénesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta* 2001; 22: 1-13.
3. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celic-Ozenci C, et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2004; 25: 560-72.
4. Arroyo J, Torry RJ, Torry DS. Deferential regulation of placenta growth factor (PlGF)-mediated signal transduction in human primary term trophoblast and endothelial cells. *Placenta* 2004; 25: 379-86.
5. Reganault TRH, Orbus RJ, de Vrijer B, Davidsen ML, et al. Placental expression of VEGF and their receptors in a model of placental insufficiency – intrauterine growth restriction (PI-IUGR). *Placenta* 2002; 23: 132-44.
6. Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. En: Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, p. 59-115.
7. Kelly B, Stone S, Poston L. Cardiovascular adaptation to pregnancy: The role of altered vascular structure. *Fet Mat Med Rev* 1999; 11: 105-16.
8. Hauguel de Mouzon S, Shafrir E. Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta. *Placenta* 2001; 22: 619-27.
9. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth-A review. *Placenta* 2002; 23: S28-S38.
10. Battaglia FC, Regnault RH. Placental transport and metabolism of amino acids. *Placenta* 2001; 22: 146-61.
11. Cariappa R, Heath-Monnig E, Smith CH. Isoforms of amino acid transporters in placental syncytiotrophoblast: plasma membrane localization and potential role in maternal/fetal transport. *Placenta* 2004; 24: 713-26.
12. Jansson T, Ylben K, Wennergren M, Powell TL. Glucose transport and system A activity

- in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction. *Placenta* 2002; 23: 392-9.
13. Manning FA. *Fetal Medicine. Principles and practice*. 1st. Ed. Ed. Masson; 1995.
 14. Kalousek DK, Vekemans M. Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 1996; 33: 529-33.
 15. Lin CC, Santolaya-Forjas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044-55.
 16. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25: 103-13.
 17. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during pregnancy. *Placenta* 2004; 25: 114-26.
 18. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta* 2004; 25: 127-39.
 19. Villanueva LA, Pedernera E, García Lara E. Bases fisiopatológicas de la preeclampsia: una hipótesis. *Ginecol Obstet Méx* 1999; 67: 246-52.
 20. Goldman-Wohl D, Greenfield C, Haimov-Kochman R, Ariel I, et al. Eph and Ephrin expression in normal placental development and preeclampsia. *Placenta* 2004; 25: 623-30.
 21. Thapa L, He CM, Chen HP. Study on the expression of angiotensin II receptor subtype 1 in the placenta of pregnancy-induced hypertension. *Placenta* 2004; 25: 637-41.
 22. Huppertz B, Kaufmann P, Kingdom J. Trophoblast turnover in health and disease. *Fet Mat Med Rev* 2002; 13: 103-8.
 23. Rajakumar A, Brandon HM, Daftary A, Ness R, Conrad KP. Evidence for the functional activity of hypoxia inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae. *Placenta* 2004; 25: 763-9.
 24. Fowden AL. The insulin-like growth factor and fetoplacental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-12.
 25. Hauguel de Mouzon S, Shafrir E. Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta. *Placenta* 2001; 22: 619-27.
 26. Couglan MT, Vervaart PP, Parmezel M, Georgiou HM, Rice GE. Altered placental oxidative stress status in fetal diabetes mellitus. *Placenta* 2004; 25: 78-94.

