



LA PLACENTA Y LA BARRERA PLACENTARIA

RESUMEN

Presentamos una actualización acerca de la fisiología de la placenta y la barrera placentaria, comprendiendo desde los cambios que ocurren en el útero materno -proceso que se conoce como decidualización-, luego el proceso de implantación e invasión trofoblástica, hasta quedar conformada la barrera placentaria, explicando los diferentes mecanismos de transferencia madre-niño. Se hace énfasis en las moléculas transportadoras. Finalmente, la relación entre el embarazo y la inflamación, determinada por el perfil de expresión de citoquinas, así como un resumen de la función endocrina del trofoblasto.

Palabras clave: Placenta, barrera placentaria, inflamación, citoquinas.

Placenta and placental barrier

ABSTRACT

We present an update on placental physiology and placenta as a barrier, from maternal uterus modifications- a process known as decidualization, implantation and trophoblast invasion, until the placental barrier is established; we explain the different mechanisms of mother-child transfer with emphasis in the transport molecules. Finally we recall the relationship between pregnancy and inflammation as determined by cytokine expression profile and summarize the trophoblast endocrine function.

Key words: Placenta, placental barrier, inflammation, cytokines.

La placenta es un órgano indispensable en el embarazo. Tiene función endocrina e interviene en la nutrición fetal, en el control del crecimiento del feto y la regularización de su metabolismo, haciendo las funciones de pulmón, intestino y riñón fetal^(1,2).

Para comprender la fisiología placentaria y de la barrera placentaria es necesario conocer los eventos previos a la implantación. Para que esta ocurra, se requiere de un endometrio receptivo, preparado por estrógenos y progesterona, y ello solo puede ocurrir durante los días 20 a 24 del ciclo^(1,2), lapso conocido como ventana de implantación.

El proceso preparatorio del endometrio es conocido como decidualización, que se inicia en la fase lútea media del ciclo menstrual, con aumento de las células estromales y formando una envoltura alrededor de las arterias espirales. Existe aumento de las células del sistema inmune, sobre todo de las células asesinas (NK); la decidualización involucra a elementos de la mucosa, células estro-

Manuel Purizaca-Benites *

(*) - Profesor Principal de Gineco-Obstetricia de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Piura.
- Doctor en Medicina

Correspondencia: Lima 819, Piura
Correo-e: manuel_purizaca@hotmail.com

Trabajo recibido el 15 de diciembre de 2008.
Aceptado para publicación el 6 de enero de 2009.

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:270-278.

males, leucocitos, glándulas y matriz extracelular^(3,8).

Las células del sistema inmune en la decidua son:

1. Célula asesina natural (natural killer, NK)

Son linfocitos granulares grandes (LGG), efectores del sistema inmune innato. Durante el ciclo menstrual, varían en número, siendo escasos en la etapa proliferativa, aumentan gradualmente en la fase lútea, alcanzan su pico máximo en la fase lútea tardía y llegan a constituir el 70% de los leucocitos deciduales (7-9). Se les divide en CD56dim y CD56 bright. Los CD56dim C16 están en sangre periférica y expresan perforin, son citotóxicos y producen IFN γ . Los CD56 bright 16- expresan perforin en mi-



nima cantidad, producen citoquinas -como IFN γ - en respuesta a estímulos con IL-12, IL-15, IL-18, que se encuentran en la decidua⁽⁹⁻¹⁵⁾.

Las funciones de los NK serían las siguientes:

- En el ciclo menstrual normal son importantes para la diferenciación y renovación del endometrio.
- Tienen actividad citotóxica contra células tumorales, así como contra infecciones virales, como la infección por VIH, bacterianas y parasitarias; tanto la actividad citotóxica y citolítica son debidas a los gránulos de perforinas y granzimas que poseen en el citoplasma⁽¹⁵⁾.
- Regularían la invasión trofoblástica y la angiogénesis. Se ha descrito familias de receptores en las NK, los receptores de inmunoglobulina parecidos a los de las células asesinas (killer immunoglobulin like-receptors, KIR), siendo los más notorios los KIR 2D, que son receptores específicos de HLA C⁽⁷⁾.

Las NK desaparecen gradualmente después de la semana 20 de gestación y están totalmente ausentes en la decidua a término.

2. Macrófagos

Se encuentran tanto en la decidua como en el miometrio, en una proporción de 20% de la población total de leucocitos. Su presencia está regulada por estrógenos y progesterona, ya que expresan receptores para estas hormonas⁽⁸⁾. Sintetizan proteínas del complemento.

3. Linfocitos T (LT)

Son células CD45+ que se localizan en agrupaciones linfoides próximas

a las glándulas endometriales o como linfocitos intraepiteliales en el epitelio glandular. Estas células son CD56 + TCR-gd +, TCR ab + CD4 +, TCR ab+ CD8+ y CD56+. Los linfocitos T están en una proporción de más o menos 10% del total de leucocitos, población que permanece estable durante el ciclo menstrual. Hay varios subtipos, siendo los más conocidos: CD8 y CD4.

Además, en las células deciduales se producen hormonas y factores, como: relaxina, renina, factor de crecimiento similar a insulina (IGF) y su proteína ligadora: IGFBP-1; fibronectinas y las integrinas expresadas por las NK, así como receptores de fibronectina y de laminina; prolactina y prostaglandina⁽⁸⁾.

IMPLANTACIÓN

En el momento previo a la implantación, el blastocisto está constituido por 100 a 250 células. Se adhiere al endometrio por aposición, la misma que es regulada por interacciones paracrinas entre los dos tejidos; así, el trofoblasto que cubre el blastocisto expresa la L-selectina, que constituye un sistema que media la adhesión inicial del blastocisto al epitelio uterino⁽¹⁶⁾.

Por el lado del endometrio, se ha identificado a la trofinina como la molécula potencial expresada por las células apicales, para la adhesión del blastocisto, actuando en forma sincronizada con la L-selectina⁽¹⁶⁾.

La superficie de las células apicales del endometrio contiene numerosas microvellosidades, cubiertas a su vez por una capa de carbohidratos, llamada glicocáliz. Estos carbohidratos en la superficie

protegen a las células epiteliales del endometrio de la degradación proteolítica y de la infección bacteriana.

La superficie del epitelio endometrial receptivo para la implantación del blastocisto presenta unas estructuras llamadas pinópodos, que aparecen solo por 1 a 2 días durante el período receptivo⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, sugiriéndose que las moléculas de adhesión requeridas para la adherencia del blastocisto deben ubicarse sobre los pinópodos (trofinina y HB-EGF).

Se ha estimado que solo 30% de las fecundaciones llegaría a término y, de los embarazos que se pierden, 75% ocurre por fallas en la implantación, considerándose por ello este evento como un acontecimiento crítico que debe ser conocido por los clínicos para tratar patologías, como el síndrome antifosfolípido, preeclampsia, abortos tempranos, entre otros⁽⁸⁾.

DIFERENCIACIÓN DEL TROFOBLASTO

En el octavo día posfecundación y después de la implantación, el trofoblasto se ha diferenciado ya, en una capa externa -el sincitiotrofoblasto-, conformado por células multinucleadas, y una interna de células mononucleadas primitivas -el citotrofoblasto (de donde se origina el sincitiotrofoblasto)-, que tienen capacidad de síntesis de ADN y mitosis; son las auténticas células madre^(9, 16,17).

El sincitiotrofoblasto no tiene células individuales, solo tiene un revestimiento continuo; de ahí la denominación de células multinucleadas y amorfas.



Después de la implantación el trofoblasto, se diferencia en veloso y extraveloso, ambos con células que desempeñarán funciones diferentes. El trofoblasto veloso (TV) da origen a las vellosidades coriónicas; en cambio, el extraveloso migra a la decidua, miometrio y arterias espirales de la madre⁽¹⁻³⁾; este citotrofoblasto extraveloso no expresa moléculas HLA II clásicas (en transplantes alogénicos, estas moléculas son altamente inmunogénicas); tampoco expresan moléculas HLA I clásicas; en cambio, expresan moléculas de clase I no clásicas, como HLA-G, HLA-C y HLA-E^(7, 8).

HLA-G, es el primer gen de HLA descrito en los tejidos placentarios y es el que más se produce en la interfase materno fetal; tiene un polimorfismo limitado, a diferencia de las moléculas HLA-I clásicas; esta naturaleza limitada es lo que permite la tolerancia del aloinjerto fetal⁽⁷⁻⁹⁾.

La expresión de HLA-G y HLA-C por las células del citotrofoblasto extraveloso y su reconocimiento por las células NK a través de sus receptores KIR previene la citotoxicidad inducida por las NK^(7-9, 17).

INVASIÓN TROFOBLÁSTICA

Luego de la implantación, el trofoblasto se introduce poco a poco en el endometrio. Al noveno día posfecundación, la pared del blastocisto se orienta hacia la cavidad uterina y está constituida por una sola capa de células planas; al lado opuesto, se distingue el macizo de células internas que dará origen al embrión. Para el décimo día, el blastocisto está totalmente cubierto por endometrio; el mecanismo de invasión es similar al de las metástasis por células malignas.

Para el día trece posfecundación, la capa de sincitiotrofoblasto es atravesada por conductos de lagunas trofoblásticas o pequeñas cavidades. Conforme pasan los días, el sincitiotrofoblasto invade más tejido materno (decidua basal), incluyendo las paredes de los capilares deciduales superficiales; las lagunas se llenan de sangre materna, formándose así el espacio intervelloso⁽¹⁻³⁾.

El trofoblasto invasor origina los troncos vellositarios primarios, en la proximidad de la capa coriónica, los mismos que aumentan de grosor, transformándose en troncos o vellosidades de primer orden, de donde salen ramas que constituirán las vellosidades de segundo orden, que a su vez dan origen a las vellosidades de tercer orden; estas se dirigen hacia la capa basal, a la que se unen formando las coronas de implantación, para luego dirigirse al espacio intervelloso, en el que se ramifican para formar las vellosidades libres o terminales, que conformarían la barrera placentaria^(1,7,20,21).

Las vellosidades de primer orden (tipo I) miden más de 300 micras de diámetro; se forman en los días 12 a 13 posfecundación y están contenidas en el cotiledón placentario que, en número de 12 a 30, son consideradas como la unidad funcional de la placenta^(17, 20-22).

Las vellosidades o troncos de segundo orden (tipo II) tienen un diámetro de 120 a 300 micras; se ramifican en 2 a 12 vellosidades de tercer orden y se forman después de los 16 días posfecundación. Las vellosidades de tercer orden (tipo III) representan las más pequeñas de las vellosidades, con un diámetro de 80 a 120 micras. Se forman a partir de la tercera semana posfecundación

y terminan en más o menos 144 vellosidades terminales⁽²⁰⁻²²⁾. Estas vellosidades terminales conforman la barrera placentaria, lugar donde se realiza el intercambio madre-feto.

BARRERA PLACENTARIA

La vellosidad terminal contiene un capilar fetal y tejido conectivo y se encuentra rodeada de sangre materna del espacio intervelloso. La separación entre el capilar fetal y el espacio intervelloso es solamente por el trofoblasto; por ello, se considera que la placenta humana es de tipo hemocorial⁽¹⁻³⁾.

Esta barrera impide la mezcla de sangre materna y fetal y el intercambio entre madre-feto se hace a través de ella, por diferentes mecanismos. Es necesario mencionar que esta superficie de intercambio ha sido estimada en 10 a 14 metros cuadrados⁽²⁰⁻²⁴⁾; además, diversos autores han demostrado que el grosor de la barrera varía según la evolución del embarazo, notándose un adelgazamiento progresivo, que va desde más de 10 micras al inicio, hasta 1 a 2 micras hacia el final del embarazo; agregando a ello que esta barrera no tiene un comportamiento estático y, muy por el contrario, tiene un comportamiento dinámico influido por el movimiento de la sangre que ingresa en forma pulsátil al espacio intervelloso^(20,21,23,24); el adelgazamiento de la barrera es a expensas de la desaparición progresiva del citotrofoblasto, que se inicia desde las 16 semanas, quedando a partir del tercer trimestre solamente el sincitiotrofoblasto y escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad. Ello explicaría la razón del mayor riesgo de infección



vertical en el tercer trimestre de la gestación^(23, 25-31).

En las Figuras 1 a 7 presentamos la secuencia de eventos desde la formación de pronúcleos hasta la formación de la barrera placentaria.

TRANSFERENCIA PLACENTARIA

El aporte de oxígeno y de nutrientes desde la madre hacia el feto y el paso de anhídrido carbónico y productos resultantes del metabolismo fetal se realiza en sentido inverso, a través de la barrera placentaria descrita anteriormente.

Esta transferencia está regulada por los factores anatómicos, fisiológicos y bioquímicos siguientes:

- Características de la barrera, que modifica su grosor conforme aumenta la edad gestacional.
- La diferencia de presión hidrostática a cada lado de la barrera, siendo mayor en el lado materno.
- Presión osmótica en el lado materno y en el lado fetal.
- Flujo sanguíneo materno, placentario y fetal.
- Concentración de las sustancias a cada lado de la barrera.
- El metabolismo placentario, la edad gestacional, contracciones uterinas, presión arterial de la madre, ejercicio, pueden influir en la transferencia materno-fetal⁽¹⁻³⁾.

MECANISMOS DE TRANSFERENCIA

Se considera los siguientes mecanismos de transporte:

1. Difusión simple. Según las leyes de la biofísica, la concentración de sustancias a los lados de la

barrera tiende a igualarse, influyendo en la velocidad de transferencia el tamaño de la molécula, grado de ionización. Las moléculas con peso molecular mayor de 600 Da, no ionizadas, no atraviesan la barrera. Solo pasan con facilidad aquellas moléculas con peso menor de 600 Da (1,32). La transferencia por este mecanismo se realiza sin gasto de energía.

Por este mecanismo pasan a través de la barrera: agua, electrolitos y los gases O₂ y CO₂.

El intercambio a través de la barrera se rige por la ley de Fick, cuya fórmula es:

$$Q/T = \frac{K \times A \times (C_m - C_f)}{D} \quad \text{donde:}$$

QT = Cantidad de sustancia libre transferida por unidad de tiempo

K = Constante de difusión de la sustancia; depende de las características fisicoquímicas peso molecular, solubilidad en lípidos y grado de ionización (32).

A = Superficie disponible para el intercambio.

C_m = Concentración materna de sustancia libre.

C_f = Concentración fetal de sustancia libre.

D = Grosor de la barrera.

La presión del oxígeno en la sangre materna es mayor que en el capilar fetal, por lo que hay un gradiente de oxígeno. A medida que el oxígeno pasa hacia el feto, la hemoglobina capta dicho gas, al tiempo que libera anhídrido carbónico, manteniendo así la diferencia de presiones de uno y otro gas⁽¹⁾. En el feto, la presión parcial de anhídri-

do carbónico (pCO₂) es mayor de la que existe en el lado materno. La captación de oxígeno en el feto es mayor, por lo siguiente:

- La concentración de hemoglobina en los hematíes fetales es mayor que en sangre materna: 17 g/100 mL.
- La hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el O₂.
- La sangre materna transfiere O₂ a la sangre fetal; al mismo tiempo, el feto elimina CO₂ y otros metabolitos hacia la madre, lo que origina en la sangre materna una disminución pasajera del pH que, a su vez, produce liberación de O₂ de la Hb materna para captar CO₂ del feto, manteniendo así una elevada pO₂ en la madre (efecto Bohr)⁽¹⁾.
- El poder de difusión del CO₂ es veinte veces superior al del O₂ y la transferencia se hace en forma gaseosa. La captación de O₂ por parte de la Hb fetal lleva consigo la liberación simultánea de CO₂ (efecto Haldane)⁽⁴⁾.
- La cantidad de agua que en condiciones normales pasa desde la madre hacia el feto, en la semana 14 de gestación, es 100 mL por hora, aumentando progresivamente conforme avanza el embarazo y llegando hasta 3 500 mL por hora, en la semana 33; desciende luego a 1 500 mL por hora, en la semana 40 (1). Del volumen de agua que pasa por la barrera, el feto retiene 700 mL, en la semana 14, y alrededor de 3 000 mL, en la semana 33⁽¹⁾.

Pasan por difusión simple, como ya se ha mencionado, el cloro, sodio, potasio, así como yodo, hierro y fósforo.



2. Difusión facilitada: Coexiste con un componente de difusión simple, pero, aumenta la constante de difusión de la sustancia; tampoco utiliza energía. Por este mecanismo pasa la glucosa de madre a feto, los lactatos de feto a madre.

Es necesario destacar tres aspectos de la transferencia de la glucosa:

- La glucosa es la fuente primaria de energía para el feto; la ausencia de gluconeogénesis en el feto es razón para que el feto obtenga este importante nutriente del plasma materno. El feto tiene una alta demanda de glucosa, especialmente en el tercer trimestre, cuando el crecimiento fetal es máximo; por lo que, necesita de una rápida y alta transferencia materna. Pero, el sincitiotrofoblasto de la barrera tiene permeabilidad baja, así como el área de transferencia no es suficiente para satisfacer la demanda fetal. Por ello es que se necesita de una regulación especial⁽³³⁾, en la que se considera los siguientes factores: suministro de glucosa, metabolismo placentario de glucosa y los transportadores.

- El suministro de glucosa es determinado por la concentración de glucosa en la sangre materna y flujo sanguíneo; las alteraciones en la concentración de la glucosa materna resulta en alteración de la gradiente de concentración en madre-feto y, como consecuencia, una alteración en la tasa de transferencia (caso de la diabética hiperglicémica).

Las alteraciones en el flujo sanguíneo, como la observada frecuentemente en la RCIU

(restricción del crecimiento intrauterino), también influyen en el suministro de glucosa, con alteración en la transferencia hacia el feto.

- El estado metabólico de la placenta también afecta la transferencia de glucosa hacia el feto, como la reducción de oxígeno bajo condiciones de hipoxia, que conduce a una alteración en la transferencia de glucosa hacia el feto.
- Transportadores de glucosa; en este caso, la tasa de transporte depende de la densidad o número de transportadores que actuarán sobre la superficie total de la barrera placentaria. La barrera está constituida como estructura fundamental por el sincitiotrofoblasto (el citotrofoblasto desaparece en el tercer trimestre), que comprende la cara materna, donde destaca el sistema de microvellosidades y la cara fetal, donde se encuentra la membrana basal.

Los transportadores de glucosa se encuentran tanto en las microvellosidades como en la membrana basal y son sodio independientes, operando por difusión facilitada. Estos transportadores pertenecen a la familia de proteínas transportadoras GLUT, familia de la que se ha identificado 12 isoformas: GLUT-1 hasta GLUT- 12^(34, 35).

La GLUT-1 se produce en el sincitiotrofoblasto (microvellosidad y membrana basal), siendo la producción mucho mayor en las microvellosidades, en comparación con la membrana basal⁽³⁵⁾. También, se elabora en el citotrofoblasto, endotelio, músculo liso vascular y células estromales. La producción de esta isoforma es

durante todo el embarazo^(1, 35, 36).

LA GLUT 3 es elaborada en el trofoblasto extraveloso, en el primer trimestre, y en el endotelio, en el tercer trimestre.

La GLUT 12 se origina en el trofoblasto extraveloso y sincitiotrofoblasto, en el primer trimestre; en el tercer trimestre, se produce en el músculo liso vascular y células estromales.

Las otras isoformas no han sido estudiadas aún en la placenta humana^(1, 35, 36).

Del total de la glucosa, para su actividad metabólica la placenta consume entre 40 y 60% del total transferido^(35, 36).

3. Transporte activo: Esta transferencia se realiza en contra de un gradiente de concentración, con consumo de energía; es un evento sodio dependiente. Así, los aminoácidos, que se encuentran en mayor concentración en la sangre fetal, deben pasar desde la sangre materna en contra de este gradiente; la tasa de recambio de proteínas totales y de los diferentes aminoácidos en las proteínas de la placenta y tejidos fetales es mayor a la de los tejidos maternos.

El feto utilizará los aminoácidos de la madre, no solo para la síntesis de proteínas, sino también para su metabolismo oxidativo^(1, 32, 35, 36).

4. Pinocitosis: En este proceso, los solutos son invaginados hacia la membrana celular en la barrera y luego transferidos al lugar opuesto.

Las inmunoglobulinas G (IgG) pasan de la madre a feto, por este mecanismo; las otras inmunoglo-



bulinas no atraviesan la barrera; las bacterias, virus y parásitos pasarían por el mecanismo de fagocitosis y también por pinocitosis^(1, 32).

También, tiene importancia el paso de los fármacos a través de poros existentes en la barrera. Los poros celulares tienen un diámetro de 10 A (= 1 nm), análogo a los del tracto intestinal y a los de la barrera hematoencefálica. Por ellos pasan también moléculas hidrosolubles, hasta un peso molecular de 100 DA, como por ejemplo la urea.

Inflamación y embarazo

El blastocisto, al implantarse, continuar la invasión y reemplazar la capa muscular de las arterias espirales maternas por células trofoblásticas, ocasiona daño celular y tisular en el útero, descrito como una 'herida abierta' o 'campo de batalla', donde hay presencia de células invasoras, células moribundas y células reparadoras⁽¹⁻³⁾. Es por ello que se requiere una adecuada reparación celular y tisular y remoción de los restos celulares; esto solo puede ser posible si existe un ambiente inflamatorio adecuado, que está dado por la presencia de las células NK, macrófagos, linfocitos T, tal como lo mencionamos al inicio de la revisión. Considerando, además, la función de las células dendríticas, en una proporción de 1%, aproximadamente⁽¹⁻³⁾.

Estos eventos en el organismo materno se traducen en síntomas, como náuseas, vómitos y alteraciones del estado general, ya que además el organismo materno debe adaptarse a la presencia de embrión y feto y tolerar los cambios hormonales. Se puede decir

que los eventos descritos y características de las primeras semanas del embarazo son el resultado de la respuesta inmune materna.

Esta fase inflamatoria del embarazo, que se extiende a todo el primer trimestre, se la considera como estado inmunológico Th-1 y que, por estudios recientes, se ha demostrado como el perfil de citoquinas proinflamatorio, con niveles altos de interleuquina 8 (IL-8), RANTES (*regulated on activated normal T-cells where it is expressed and secreted*) y factor granulocito estimulante de colonias (G-CSF)⁽³⁷⁻⁴⁵⁾.

En el segundo trimestre, no hay náuseas, tampoco vómitos; el malestar matutino generalmente desaparece y se considera como el mejor momento para la madre. Ella, la placenta y el feto son simbióticos, todo ello, debido a que la respuesta inmune es menor en relación a lo que ocurre en el primer trimestre. Con respecto al perfil de citoquinas, estas se encuentran muy disminuidas, caracterizando una fase antiinflamatoria o estado inmunológico Th-2.

Al final del tercer trimestre, la madre debe expulsar al feto en el parto; por tanto, se reactiva el ambiente proinflamatorio, hay presencia de células inmunes en el miometrio, dando como resultado un perfil de citoquinas muy similar al perfil del primer trimestre, cuya función final es promover la contracción uterina, el trabajo de parto y la expulsión de la placenta. Por ello, el tercer trimestre es considerado, desde el punto de vista inmune, como un estado inmunológico Th-1⁽³⁷⁻⁴⁵⁾.

FUNCIÓN ENDOCRINA DE LA PLACENTA

La placenta, al actuar como un órgano endocrino, forma diferentes hormonas, que guardan similitud con hormonas hipofisarias y también hormonas similares a las hormonas hipotalámicas (1-3, 37); además, de producir las hormonas esteroideas 17-β estradiol, estriol y progesterona.

Las hormonas similares a las hormonas hipofisarias son:

- Gonadotropina coriónica humana (hCG)
- Somatomamotrofina coriónica humana (hCS o hPL)
- Hormona de crecimiento coriónica humana (hCGH)
- Tirotopina coriónica humana (hCT).

Las hormonas similares a los hipotalámicas son:

- Hormona liberadora de gonadotropina coriónica (hCGnRH)
- Hormona liberadora de corticotropina coriónica (hCCRH)
- Hormona liberadora de tirotopina coriónica (hCTRH)
- Somatostatina.

También elabora péptidos, como:

- Factores de crecimiento: factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I), factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Inhibinas
- Activinas
- Citoquinas (IL-1, IL-6, TNFα)

La decidua elabora las siguientes hormonas:

- Porlactina, relaxina, prostaglandinas, integrinas^(1-3, 46).



HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG)

Descubierta por Ascheim y Zondek, en 1927, es una glicoproteína con peso molecular de 36 000 a 40 000, muy similar a la LH hipofisaria, tanto en su comportamiento biológico como inmunológico, pero con una vida media de 32 a 37 horas⁽⁴⁶⁾.

Es considerada como un biomarcador de la salud embrionaria y también sirve para evaluar los efectos de conflictos endógenos y exógenos sobre la gestación muy temprana^(47, 48).

Aunque el mRNA para las subunidades de hCG puede ser detectado en el estadio de 6 a 8 células, la proteína intacta puede ser detectable en la orina de la gestante a los 6 días después de la fertilización⁽⁴⁷⁾.

Investigaciones con monitoreo diario de la hCG han llegado a establecer que se puede diagnosticar fecundación cuando la concentración urinaria de hCG excede a 0,025 ng/mL, en 3 días consecutivos (47, 48); a partir de la primera semana siguiente a la detección, la excreción urinaria se incrementa rápidamente, duplicándose cada dos días; refleja de esta manera la actividad en la invasión trofoblástica. Entre las 8 y 10 semanas de gestación llega a un nivel de excreción de 100 000 mUI/mL. Luego de las 10 a 12 semanas, las cifras declinan y se estabilizan alrededor de las 20 semanas^(1, 2, 46-48).

La función biológica de la hCG es la conservación del cuerpo lúteo para la producción de progesterona, hasta que la placenta la pueda producir en niveles adecuados para el mantenimiento del embarazo^(1-3, 46).

Figura 1. Formación de los pronúcleos y, al centro, el huso acromático.

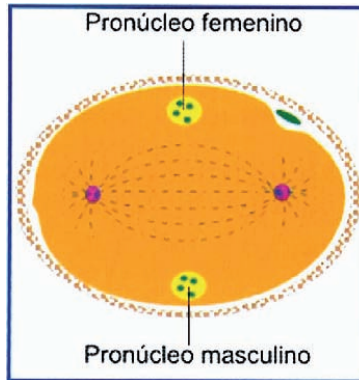


Figura 2. Cromosomas de ambos pronúcleos, agrupados en el plano ecuatorial del huso.

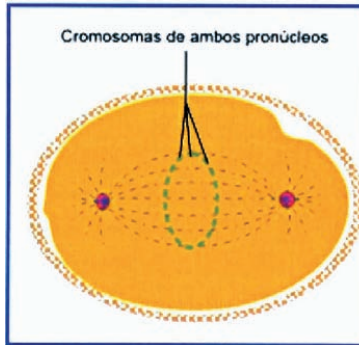


Figura 3. Formación de la blástula, con el macizo celular, el blastocelo y la envoltura o trofoblasto.

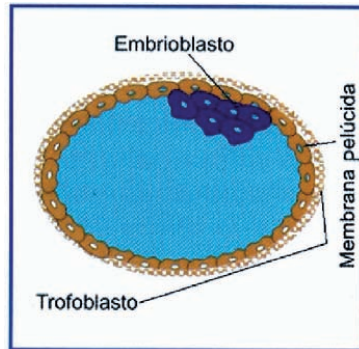


Figura 4. Vellosidad corial de I orden, con sus ramificaciones sucesivas hasta vellosidad terminal; vellosidades terminales que contienen los capilares fetales (barrera placentaria). Tomado de Demir R, et al.²⁰.

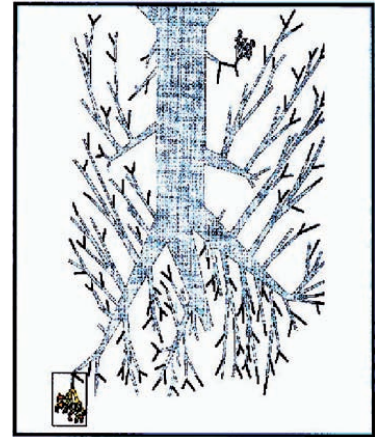
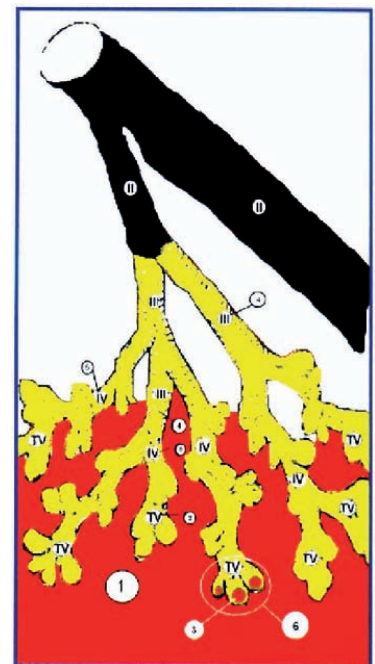


Figura 5. Ramificaciones de vellosidad corial hasta llegar a vellosidad terminal y su relación con el espacio intervelloso. Tomado de Demir R, et al.²⁰.

- 1 Espacio intervelloso.
- 2 Vellosidad terminal (TV).
- 3 Capilar fetal
- 4 Vellosidad de III orden
- 5 Vellosidad intermedia (VI)
- 6 Vellosidad terminal y barrera placentaria (capilar fetal separado de sangre materna solo por el trofoblasto).





BARRERA PLACENTARIA

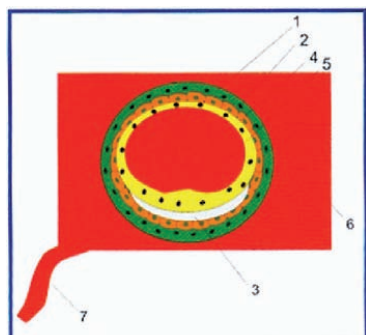


Figura 6. Barrera placentaria en el primer trimestre, observándose las dos capas trofoblásticas.

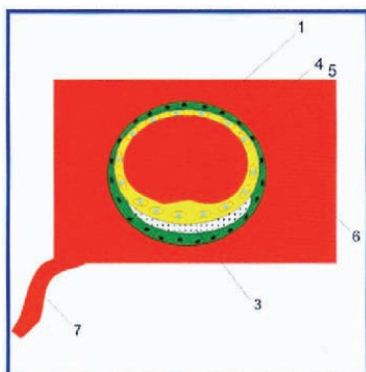


Figura 7. Barrera placentaria en el tercer trimestre, adelgazada por desaparición de la capa interna del citotrofoblasto.

- 1.-Sincitiotrofoblasto.
- 2.-Citotrofoblasto.
- 3.-Tejido conectivo de la vellosidad corial.
- 4.-Endotelio del capilar fetal.
- 5.-Sangre fetal.
- 6.-Sangre materna.
- 7.-Arteria espiral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández J. Morfogénesis y morfología de la placenta a lo largo de la gestación. En: Cabero L (edit). Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid: Editorial Médica

- Panamericana. 2003:204-2016.
2. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Obstetricia de Williams. Capítulo 3: Implantación, Embriogénesis y desarrollo placentario. 22a Ed. México: Mc Graw Hill. 2006:39-83.
3. Page KR. The physiology of the human placenta. England: Kings Lynn and Gullford Biddles Ltd, 1993.
4. Salomonsen L, Dimitriadis E, Jones R, Nie G. Complex regulation of decidualization: a role for cytokines and proteases. A review. Placenta. 2003;24(Suppl 1):76-85.
5. Brosens J, Hayashin N, White J. Progesterone receptor regulates decidual prolactin expression indifferentiating human endometrial stromal cells. Endocrinology. 1999;140:4809-20.
6. Trundle A, Moffet A. Human uterine leucocytes and pregnancy. Tissue antigens. 2004;63:1-12.
7. Lindaman A, Dowden A, Zavazava N. Soluble HLA-G molecules induce apoptosis in natural killer cells. Am J Reprod Immunol. 2006;56:68-76.
8. Iglesias M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo J, Iglesias A. Inmunología de la reproducción. Acta Médica Colombiana. 2002; 27(3):170-80.
9. Gutiérrez A, Donato R, Mindlin A. Aspectos inmunológicos del embarazo normal. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. 2006;37(3):92-5.
10. Vivier E, Nunes J. Natural killer cell signaling pathways. Science. 2004;306:1517-9.
11. Lanier L. NK cell recognition. Annu Rev Immunol. 2005;23:225-75.
12. Gerosa F, Gobbi A, Zorzi P, Burg S, Bricre F, Carra G, Trinchieri G. The reciprocal interaction of NK cells with plasmacytoid or myeloid dendritic cells profoundly affects innate resistance functions. J Immunol. 2005;174:727-34.
13. Hart M, Athie-Morales V, O'Connor M, Gardiner M. TLR 7/8 mediated activation of human NK cells results in accessory cell-dependent IFN γ production. J Immunol. 2005;175:1616-42.
14. Yokoyama M, Plougastel F. Immune functions encoded by the natural killer gene complex. Nat Rev Immunol. 2003;3:304-16.
15. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. Nat Rev Immunol. 2005;5(3):201-14.
16. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nature Immunol. 2008;9(5):503-10.
17. Burton G, Watson L. The structure of the human placenta: implications for initiating and defending against virus infections. Rev Med Virol. 1997;7(4):219-28.
18. Fukuda H, Sugihara K. An integrated view of L-selectin and trophinin function in human embryo implantation. J Obstet Gynaecol Res. 2008;34(2):129-136.
19. Moreno C, Pellicer A, Remohí J, Simón C. Fisiología de la implantación. En: Pacheco J. Ginecología y Obstetricia. Lima, Perú: Mad Corp SA. 1999:789-92.
20. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufman P. Classification of human placental stem villi. Review of structural and functional aspects. Microsc Research Technique. 1997;38:29-41.
21. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi, Differentiation. 2006;74:393-401.
22. Mayhew T, Burton G. Stereology and its impact on our understanding of human placental functional morphology. Microsc Research Technique. 1997;38:195-205.
23. Burton G, Watson A. The structure of the human placenta: Implications for initiating and defending against virus infections. Rev Med Virol. 1997;7:219-28.
24. Jones CJ, Fox H. Ultrastructure of the normal human placenta. Electron Microscop Rev. 1991;4(1):129-78.
25. Douglas C, King F. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infections. Clin Infect Dis. 1992;15:678-91.
26. Rodríguez M, Rodríguez D, Ginorio D, Martínez R, Casanova P, Fraga J, Cox R.



- Primoinfección por toxoplasma gondii durante el embarazo. Relato de un caso. *Rev Panam Infectol.* 2006;8(3):43-6.
27. Maruyama Y, Sameshima H, Komitomo M, Ibara S, Kaneko M, Ikenove T, Minemat Su T, Eizuru Y. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: Possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(5):619-23.
28. Pouvelle B, Buffet P, Lepolard C, Scherf A, Gysin J. Cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* ring-stage infected erythrocytes. *Nature Medicine.* 2000;6(11): 1264-8.
29. Montoya J, Remington J. Management of toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554-66.
30. Lehman D, Farquhar C. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Rev Med Virol.* 2007;17(6):381-403.
31. Chye J, Lim C, Ng K, Lim J, George R, Lam S. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis.* 1997;25(6):1374-7.
32. Vander Aa E, Peereboom-Stegeman J, Noordhoek J, Gribnau F, Russel F. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci.* 1998;20(4):139-48.
33. Janson T, Powell T, Illsley N. Non-electrolyte solute permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. *J Physiol.* 1993;468:261-74.
34. Joost G, Thorens B. The extended glut family of sugar/polyol transport facilitators: nomenclature, sequence characteristics, and potential function of its novel members. *Mol Memb B.* 2001;18(4):247-56.
35. Baumann M, Deborde S, Illsley N. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine.* 2002;19(1):13-22.
36. Gluckman PC. Maternal - placental - fetal interactions in the endocrine regulation of fetal growth: Role of somatotrophic axes. *Endocrine.* 2002;19(1):81-9.
37. Mor G. Inflammation and pregnancy: The role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1127(8):121-8.
38. Wegman TG, Guilbert J. Immune signaling at the maternal-fetal interface and trophoblast differentiation. *Developmental & Comparative Immunology.* 1992;16(6): 425-30.
39. Chaouat G, Diallo J, Volumenie J, Menu E, Gras G, Delage G, Mognetti B. Immune suppression and Th1/Th2 balance in pregnancy revisited: A (very) personal tribute to Tom Wegmann. *An J Reprod Immunol.* 1997;37:427-34.
40. Mor G. Pregnancy reconceived: What keeps a mothers immune system from treating her baby as foreign tissue a new teory resolves the paradox. *Natural History.* 2007;116:36-41.
41. Gardner L, Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod.* 2003;69:1438-46.
42. Moffet-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:656-63.
43. Mor G, Straszewski-Chavez S, Abrahams V. Macrophage-trophoblast interactions. *Methods Mol Med.* 2006;122:149-63.
44. Birnbergt T, Plaks V, Berkutzki T, Mor G, Neeman M, Dekel N, Jungs. Dendritic cells are crucial for decidual development during embryo implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2007;57:342-44.
45. Abrahams M, Visitin IA, Romero R, Mor G. A role for TLRs in the regulation of immune cells migration by first trimester trophoblast cells. *J Immunol.* 2005;175(12):8096-104.
46. Pacheco J. Hormonas de la placenta. En: Pacheco J. *Ginecología y Obstetricia.* Lima, Perú: Editorial MAD CORP SA. 1999:793-806.
47. Nepomnaschy P, Weinberg C, Wilcox A, Baird D. Urinary hCG patterns during the week following implantation. *Human Reprod.* 2008;23:271-7.
48. Baird D, Weinberg C, Mc Connaughey R, Wilcox A. Rescue of the corpus luteum in human pregnancy. *Biol Reprod.* 2003;68:448-56.

AGRADECIMIENTOS:

Sra. ELVIRA CASTILLO RUIZ, Secretaria del Vicerrectorado Administrativo, por el apoyo secretarial.

ONG MEDANO BLANCO, por su apoyo en la búsqueda bibliográfica.