COLECCIÓN TEXTOS UNIVERSITARIOS: CIENCIAS DE LA SALUD
Sello Editorial Publicaciones
Vicerrectorado Académico

PLACENTA HUMANA
Primera edición digital, 2022
© Universidad de Los Andes
Sello Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico de la Universidad de Los Andes
© Mauricio J. Vargas Romero

Depósito Legal: ME2022000090
ISBN: 978-980-11-2089-6
AÑO: 2022, pp. 100
COLECCIÓN TEXTOS UNIVERSITARIOS: CIENCIAS DE LA SALUD

ISBN: 978-980-11-2089-6

Corrector de estilo:
Carlos Perdomo Ramírez

Diagramación:
Marysela C. Morillo Moreno
María Mercedes Vargas Gómez
Abril A. Montemar Vargas

Diseño de portada:
Abril A. Montemar Vargas

Imagen de la portada:
Yony Arcángel Rosales Pernía

Las ilustraciones contenidas en la obra, fueron realizadas con la técnica en óleo, bajo la autoría del pintor Yony Arcángel Rosales Pernía, Médico especialista en Ginecología y Obstetricia.

Universidad de Los Andes
Av. 3 Independencia,
Edificio Central del Rectorado,
Mérida, Venezuela.
publicacionesva@ula.ve
publicacionesva@gmail.com
http://www2.ula.ve/publicacionesacademico

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra sin la autorización escrita de los autores y editores.

Editado en la República Bolivariana de Venezuela

COLECCIÓN DE TEXTOS UNIVERSITARIOS

Esta colección contempla la edición de textos académicos que sirven de apoyo docente en las áreas del conocimiento existentes en la Universidad: Ciencias Humanísticas y Sociales, Ciencias Básicas, Tecnología y Ciencias de la Salud.

Entre los objetivos específicos de esta colección resaltan:

- Estimular la edición de libros al servicio de la docencia.
- Editar la obra científica de los profesores de nuestra Casa de Estudios.
- Publicar las investigaciones generadas en los centros e institutos de investigación.

Hasta ahora, un número considerable de textos universitarios ha sido publicado por miembros de nuestra planta profesoral, obras que han beneficiado por igual a estudiantes y docentes, en la búsqueda del mejoramiento de la calidad de nuestra educación de pre y posgrado.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADEMICO

"Placenta Humana, donde la vida florece"

Mauricio J. Vargas Romero

El Dr. Mauricio Vargas, del grupo de Médicos formados en la antigua "Maternidad Mérida", de la Escuela de Obstetricia que tan acreditadamente dirigió el recordado Maestro Dr. Antonio José Uzcátegui B., ha querido presentar en forma de texto docente el estudio de La Placenta Humana, dirigido preferentemente a estudiantes de Medicina. El presente texto no solo está dirigido a estudiantes del Pregrado de Medicina, sino también a los estudiantes de Postgrado, pues en el mismo el lector encontrará la base fundamental del conocimiento a fondo de este mecanismo, bien documentado y con los dibujos gráficos adecuados que permiten entender el funcionamiento de la Placenta Humana.

"Especialmente dirigido a los estudiantes de Medicina." Mauricio Vargas.

Mauricio José Vargas Romero. Nace en Machiques - Perijá, Estado Zulia. Primaria Colegio Chiquinquirá - Hnos. Maristas de Maracaibo, hasta tercer grado, desde cuarto grado hasta bachillerato, como interno en el Colegio San José dirigido por los Padres Jesuitas de Mérida. Médico Cirujano, Universidad de los Ándes Mérida - Venezuela, 1960. Diplomado de pedagogia en Pedagógico de Caracas 1965-1967. Profesor Instructor por Concurso de Oposición, 1969. Médico Residente, Departamento de Obstetricia - Ginecología, Maternidad Mérida, 1973. Curso de Postgrado, Universidad de Göttingen, República de Alemania, 1969 - 1971. Médico especialista I. HULA. Jefe de la Cátedra de Clínica Obstétrico ULA - HULA. Jefe de la Cátedra de Obstetricia I, ULA. Jefe del Departamento Obstetricia y Ginecología (en seis oportunidades). Miembro Fundador del Postgrado de Obstetricia y Ginecología. Actualmente Profesor Titular, Especialista II, Miembro activo del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Primer libro publicado, El Parto en sus Presentaciones y Variedades, por el Consejo de Publicaciones, Universidad de Los Andes, año 2000.

PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADEMICO

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
VENEZUELA

universitarios **textos**

PLACENTA HUMANA
Mauricio J. Vargas Romero

PLACENTA HUMANA

Mauricio J. Vargas Romero

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
VENEZUELA

PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADEMICO

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
Autoridades universitarias

- **Rector**
Mario Bonucci Rossini

- **Vicerrectora Académica**
Patricia Rosenzweig Levy

- **Vicerrector Administrativo**
Manuel Aranguren Rincón

- **Secretario**
José María Andérez Álvarez

SELLO EDITORIAL PUBLICACIONES DEL VICERRECTORADO ACADÉMICO

- **Presidenta**
Patricia Rosenzweig Levy
- **Coordinadora**
Marysela Coromoto Morillo Moreno

- **Consejo editorial**
Patricia Rosenzweig Levy
Marysela Coromoto Morillo Moreno
Marlene Bauste
María Teresa Celis
Jonás Arturo Montilva
Joan Fernando Chipia
María Luisa Lázzaro
Alix Madrid
Francisco Grisolía

Los trabajos publicados en esta colección han sido rigurosamente seleccionados y arbitrados por especialistas en las diferentes disciplinas, en la modalidad de doble ciego.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

PLACENTA HUMANA

PUBLICACIONES
VICERRECTORADO ACADÉMICO

MÉRIDA – 2022 – VENEZUELA

PLACENTA HUMANA

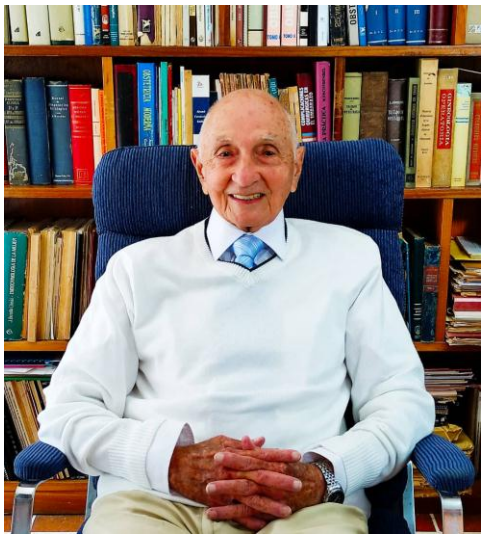
Mauricio J. Vargas Romero

Revisión

David José Castillo Trujillo

COLECCIÓN TEXTOS UNIVERSITARIOS:
CIENCIAS DE LA SALUD

Sello Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico
Universidad de Los Andes



Mauricio J. Vargas Romero

Médico Cirujano.
Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Magister Scientiarum en
Tuberculosis genital, como causa etiológica de la esterilidad femenina,
Universidad de Gottingen – Alemania.
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Profesor Titular de la Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes (ULA)
Mérida – Venezuela

Agradecimientos

Este libro ha sido posible gracias a la generosidad y buena voluntad de varias personas y sus instituciones. En particular las profesoras Patricia Rosenzweig Levy, Vicerrectora académica de la Universidad de Los Andes y María Teresa Celis, Coordinadora del Vicerrectorado Académico; además de los doctores Gerardo Tovitto, decano de la Facultad de Medicina; Francis Varela, directora de la Facultad de Medicina y David José Castillo Trujillo, MD, PhD, Doctor en Ciencias Médicas y Profesor e Investigador Asociado del Departamento de Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina.

A nuestros profesores del Departamento de Obstetricia y Ginecología y estudiantes de pregrado y posgrado. Con este libro, *Placenta humana,* esperamos ampliar los conocimientos sobre el estudio de la placenta, a fin de que sea de gran ayuda para las evaluaciones. Asimismo, deseamos que oriente a los estudiantes para que estén mejor preparados cuando tengan que atender a sus pacientes, así como también ampliar sus cocimientos, tanto en la investigación como en la docencia.

Dedicatoria

Especialmente dedicado a los estudiantes de Pregrado y Posgrado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, así como también a los estudiantes en formación de cualquier universidad en la catedra de obstetricia, ya que en este libro se desarrollan conceptos básicos esenciales para el entendimiento del tema de la placenta, junto con las ilustraciones que son de un valioso apoyo.

He dedicado los mejores años de mi vida a la enseñanza de médicos y especialistas, con el espíritu y comportamiento moral y ético en la atención de nuestras pacientes que confiadamente acuden a nuestros servicios.

Todo lo que haga en el futuro será dedicado para ellos y con ellos.

Mauricio J. Vargas Romero

Contenido

Prólogo **15**

Introducción **17**

CAPÍTULO 1.
Estudio embriológico de la placenta humana **19**

- Generalidades
- Tipos de placentación
- Respuesta decidual caduca
- Transformación histológica de la caduca
- Circulación umbilical
- Origen y formación de la vellosidad corial
- Desarrollo de una vellosidad corial, corte transversal
- Anatomía e histología de la placenta de un embarazo de término

CAPÍTULO 2.
Embrión-placenta-útero **41**

- Parte de procedencia fetal
- Parte de procedencia materna
- La cámara hemática placentaria
- Circulación materno placentaria

CAPÍTULO 3. **49**
Fisiología de la placenta

- Principios generales
- La circulación placentaria
- Circulación de la sangre materna en los lagos sanguíneos
- Circulación de la sangre de origen fetal en la placenta
- Intercambio Materno – Fetal en la placenta
  - Difusión simple
  - Difusión por molécula portadora
  - Actividad celular selectiva o transporte activo
  - Soluciones de continuidad
  - Pinocitosis y fagocitosis
- Otro mecanismo de transporte
- Transporte de drogas heterólogas
- Intercambio feto-materno. Mecanismos de intercambio
- Transferencias placentarias de sustancias homólogas

CAPÍTULO 4. **73**
Fisiopatología placentaria

- Anomalías morfológicas y enfermedades de la placenta
- Cavernas o grutas placentarias
- Edema de la placenta
- Placenta acreta
- Infiltración calcárea de la placenta
- Infartos verdaderos
- Envejecimiento de la placenta
- Tumores y quistes de la placenta
- Corion vascularizado y vellosidades definitivas

Referencias bibliográficas **99**

Prólogo

El ideal del Dr. Mauricio J. Vargas Romero, maestro de maestros, así como de su colega, el Dr. David José Castillo Trujillo, revisor de *Placenta humana*, es compartir experiencias en el largo camino de la docencia universitaria en el área de la Ginecología y Obstetricia, así como en el de las Ciencias Médicas en general, para que por medio de ellas el lector comprenda los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos de la placenta y su importancia como órgano temporal en el desarrollo del ser humano, así como del estudio de las diversas patologías.

Si bien, como apuntan de entrada los autores, hubo un tiempo en el que la placenta no representó un órgano de interés científico, el correr de los años trajo consigo relevantes estudios, que fueron posicionándolo como punto de partida para la comprensión de diversos problemas que ponen en riesgo a la criatura y a la madre. Además, la placenta atrajo también la atención de especialistas de diversas áreas dentro y fuera de la medicina, quienes se han adentrado en sus densos territorios, y todo ello constituye hoy una extraordinaria cantera de reflexión en el aula y de investigación científica de auspicioso derrotero.

En este sentido, para el *Sello Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico de la Universidad de Los Andes*, constituye un extraordinario reto la edición de este breve texto de carácter divulgativo y científico, porque se convertirá con el paso del tiempo (qué duda cabe) en un libro de referencia del área, en manual que será trajinado aquí y en otros contextos, lo que se traducirá a su vez en acicate para su consolidación dentro y fuera de nuestra institución, y una gran oportunidad para dar a conocer más allá de nuestros espacios naturales, lo que los docentes e investigadores de nuestra Universidad producen desde el intelecto y el trabajo creador.

No hay duda de que el libro *Placenta humana* tendrá una gran acogida entre los estudiantes de pre y postgrado, así como entre los docentes de medicina y de muchas otras carreras de las denominadas Ciencias de la Salud, y será en sí mismo una extraordinaria herramienta en la consecución de una docencia y de una investigación que vayan más allá de lo conocido y esperado, para adentrase en los densos territorios de la indagación científica al más alto nivel discursivo.

Enhorabuena por la salida de *Placenta humana* y vayan nuestras felicitaciones a los queridos colegas Vargas Romero y Castillo Trujillo. Agradecemos que hayan pensado en el *Sello Editorial Publicaciones del Vicerrectorado Académico de la Universidad de Los Andes,* para lanzarlo al mundo. Seguros estamos que este valioso texto tendrá una estupenda acogida, y sus autores un lugar reservado en nuestros afectos y en la admiración.

Dra. Patricia Rosenzweig Levy
Vicerrectora Académica de la Universidad de Los Andes

Introducción

En el prólogo de la edición de este libro, el Dr. Rafael Ríos Añez, Profesor de la Universidad Los Andes, señaló que a pesar de los adelantos científicos de la época actual, que pueden aplicarse en el análisis de la placenta, uno de los órganos más fácilmente disponible para su estudio, aún así, no está sujeta a exámenes de rutina, y durante años, los médicos obstetras, nunca se preocuparon, ni mostraron interés para el examen macro y microscópicos, y menos de los otros anexos del alumbramiento. Por todos es conocido que, su patología pudiera explicar las causas del aumento de la morbimortalidad perinatal en un porcentaje de casos.

La simple inspección, y un sencillo examen patológico, revela, toda una gama de datos que conducen a un diagnóstico útil al especialista, sea obstetra, pediatra o patólogo. En tal sentido, existen tres indicaciones principales y/o primordiales para el envío obligatorio de la placenta a anatomía patológica: 1) Embarazos Patológicos o de Alto Riesgo, 2) Embarazos Múltiples, y 3) En la observación de una anormalidad macroscópica.

En atención a esta información, se tiene conocimientos, desde 1.948, de las experiencias realizadas por los fisiólogos y obstetras uruguayos, Dres. Hermógenes Álvarez y Roberto Caldeyro – Barcia (Premio Nobel de Fisiología), de los Hospitales Pereira – Rosell y De Clínicas, de Montevideo, quienes dieron a conocer la mayoría los aportes que derivan y obtenidas de la placenta, entre los que destacan el intercambio de la circulación sanguínea materno – fetal, y funciones importantes como el metabolismo y transporte de los nutrientes, hormonas, proteínas, electrolitos, y en especial el oxígeno, eliminando los desechos. De igual manera, a través de las membranas, amnios y corion, permite el paso de algunos medicamentos, y micro-organismos de diferentes acciones; y de ese modo, favorece el crecimiento y desarrollo fetal, contribuyendo a la formación de los tejidos y órganos en todas las etapas de la vida intrauterina, realizando en el post-parto investigaciones y evaluación de la salud del recién nacido.

Por otra parte, en 1.970, el Dr. Caldeyro – Barcia, presentó, en el Congreso Mundial de Obstetricia y Ginecología, celebrado en Rusia, todas las experiencias realizadas con los resultados que habían obtenido; a partir de esa fecha, surge la especialidad denominada, hoy día

"Perinatología", que incluye los estudios desde la Fecundación hasta el Parto, evaluación placentaria y del recién nacido hasta los 28 días de vida, conocida como Neonatología Precoz.

En 1.981, BENISHE, corrobora estos detalles, proporcionando algunas recomendaciones referidas a la placenta y su importancia en el desarrollo fetal. Dichas informaciones, nos sirvió de estímulo y enseñanza, tanto a mí, Profesor de la Cátedra y Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología por muchos años, como a mis alumnos de pre y postgrado: Así mismo, es importante y necesario, informar que Salafia y Vintzileos, en 1.990, refirieron que el mayor beneficiado ha sido la industria de la Cosmetología, quienes adquirieron cantidades de placentas, para la extracción de numerosas sustancias, especialmente hormonas, utilizadas en la elaboración de lociones y cremas en el tratamiento del envejecimiento facial y caída del cabello.

Hoy día, existen centros de investigación, como el nuestro (Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Los Andes), donde se realizan evaluaciones del estado de la placenta en embarazadas con riesgos, tales como ecografía y estudios del líquido amniótico, dirigidos por perinatólogos y estudiantes del postgrado: De esa Unidad, adscrita al Servicio de Obstetricia, salen los trabajos de investigación, con carácter nacional y/o internacional. Ante todo lo expuesto, no podemos dejar a un lado a las membranas ovulares, el cordón umbilical y el líquido amniótico, que forman parte también de lo que debe prestarse a un examen exhaustivo por quien atiende el parto, sea el estudiante de postgrado o el médico tratante, ya que forman parte de los anexos del tercer período del parto (alumbramiento), y que tienen un estudio especial.

En líneas generales, con sobrada razón, podemos decir que, la placenta es un órgano impresionante, transitorio en la vida de todo ser humano, y nos sorprende aún más, cuando entendemos su función, que lastimosamente está limitada en tiempo, pues lo máximo normal son nueve meses; pero en ese tiempo se convierte en los pulmones, riñones e hígado del feto. Es tan increíble la función de la placenta, que, a pesar de los avances de la medicina, hoy día no puede desarrollarse un humano sin ella. Sabemos que es posible la fecundación fuera del cuerpo de la mujer, y el desarrollo del cigoto durante los primeros días en una caja de Petri; pero el desarrollo y crecimiento embrionario no pueden continuar, si no se hace la implantación en la cavidad uterina para el desarrollo de la placenta. Por supuesto que puede realizarse fuera de la cavidad, pero eso sucede en los embarazos abdominales.

Mauricio J. Vargas Romero

Capítulo 1
Estudio embriológico de la placenta humana

Generalidades

La placenta humana es considerada como discoide, decidual, vellosa y hemocorial.

Estas son sus características más resaltantes:

1. La presencia de las vellosidades coriales incrementan grandemente el área de intercambio feto – materna. Las vellosidades coriónicas son la base morfológica de la actividad funcional placentaria.

2. El término hemocorial corresponde al tipo de placentación. La sangre materna baña directamente los elementos vellositarios fetales sin la interposición del endotelio y de otros tejidos maternos. La placentación hemocorial se observa también en los primates superiores.

El tipo de placentación epiteliocorial se observa en los equinos y cerdos, mientras que el tipo sindesmocorial en las ovejas y cabras.

Asimismo, el tipo endoteliocorial en los perros y gatos, y el tipo hemoendotelial en los conejos, ratas y cobayos.

La permeabilidad de las membranas placentarias es diferente en los diferentes tipos de placentación, es por eso que los experimentos en diversas especies de animales son de poca utilidad para su aplicación en la especie humana.

Por ejemplo, varios antibióticos que pasan libremente de la sangre de la madre al feto en las placentas del tipo hemocorial y hemoendotelial, no cruzan la placenta en el tipo epitelio corial o sindesmocorial.

Tipos de placentación

A la nidación sigue la placentación que es el conjunto de relaciones internas que se establece entre la madre y el huevo para que este pueda desarrollarse. En la especie humana, la placenta es hemocorial, es decir, el corion está en contacto directo con la sangre materna.

Existen otros tipos de placentación. Así, en la yegua, la placenta es epiteliocorial (corion en contacto con el epitelio uterino), en los rumiantes es sindesmocorial (el corion en contacto con el tejido conjuntivo subepitelial) y en la gata es endoteliocorial (corion en contacto con el endotelio de los capilares maternos).

Figura 1. Desarrollo de la ovulación a la implantación. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Cambios que se producen en la mucosa uterina y las modificaciones en el ovario, crecimiento del folículo y la transformación del óvulo u oocito, una vez fecundado por un espermatozoide, y en su recorrido por la trompa (migración se transforma en blastómeras, en mórulas hasta llegar a la cavidad uterina y la mórula se trasforma en blastocisto. El folículo de Graaf post ovulatorio se transforma en cuerpo lúteo o amarillo del embarazo.

Según Mossman (1952), citado por León[1] (1963) habría otro tipo de placentación en algunos roedores y los lagomidos. Refiriéndose a esta clasificación, Pinto (1961) referido por (León, et al), afirma, con razón, que si bien esta es útil bajo el punto de vista histológico tiene, en cambio, un valor relativo si se le considera desde el punto de vista funcional.

En efecto, a lo largo del embarazo, ocurren modificaciones histofisiologícas. En el mismo animal, la placenta pertenece, dependiendo de la época de la gestación, a diferentes tipos. Esto significa que se comporta, en los mecanismos de transferencias y a medida que evoluciona, en forma distinta para una sustancia. Los productos que elabora tampoco son los mismos, así como los mecanismos enzimáticos.

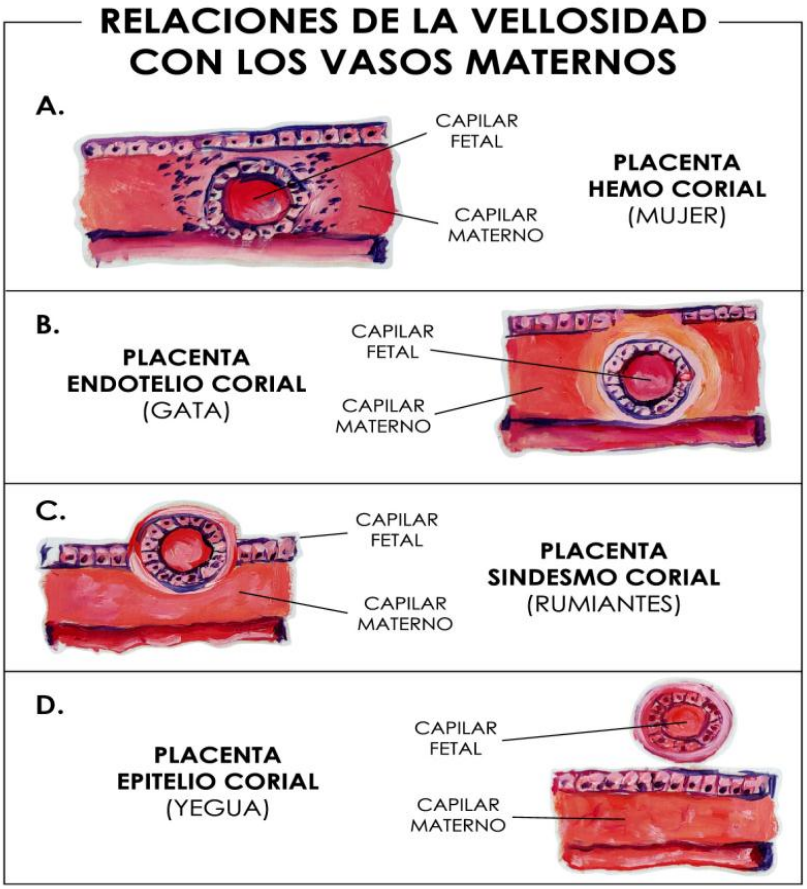


Figura 2. Relaciones de las vellosidades con los vasos maternos. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Una vez que el óvulo fecundado toma contacto y penetra en el endometrio, se transforma en caduca o decidua que relaciona la vellosidad corial con los vasos sanguíneos maternos. Variedades de la relación de los vasos sanguíneos y maternos. **A. Placenta Hemocorial**, presente en mujer y roedores, al final del embarazo las diferentes capas de la vellosidad corial se atrofian y la sangre materna y la fetal solo están separadas por una delgada capa, constituyéndose la placenta hemo endotelial. **B. Placenta endotelio corial**, relaciona la vellosidad corial con el endotelio de los vasos maternos, como ocurre en los gatos, perros, tigres en general animales carnívoros. **C. Placenta sindesmo corial** en rumiantes por ejemplo vacas, cabra y oveja entre otros. **D. Placenta epitelio corial** ejemplo en yeguas y cerdos.

Respuesta decidual caduca

Durante el tiempo que transcurre entre la fecundación del ovulo y su implantación en el endometrio, este permanece en la etapa predecidual. En cuanto el huevo se implanta en la mucosa uterina, esta sufre una serie de transformaciones denominada para ese entonces caduca o decidua, porque está destinada a caer en el momento del alumbramiento o por lo menos en gran parte se dan distintos nombres a las diversas partes de la caduca, caduca refleja (ovular o capsular) es la porción de la caduca que recubre la parte prominente del huevo. Caduca serotina, basal o inter-útero placentaria: es la parte de la mucosa que el huevo ocupa por su base. Caduca verdadera, uterina o parietal, representa a la mucosa del cuerpo interino, menos en la zona de implantación del huevo.

En una embarazada de seis semanas, el huevo llena la parte superior de la cavidad uterina; la caduca serotina y verdadera se han hipertrofiado, mientras la caduca refleja se ha adelgazado y se une con la caduca parietal. Las vellosidades coriales que están en relación con la serotina constituyen el corion frondoso, ese corion frondoso que se encuentra a nivel de la refleja se atrofia y origina lo que se denomina corion calvo. En la embarazada de 12 semanas la caduca refleja se ha transformado en una delgada membrana. El corion frondoso toma a su cargo exclusivo la alimentación del feto, en estrecha relación con la serotina y toma el nombre de placenta.

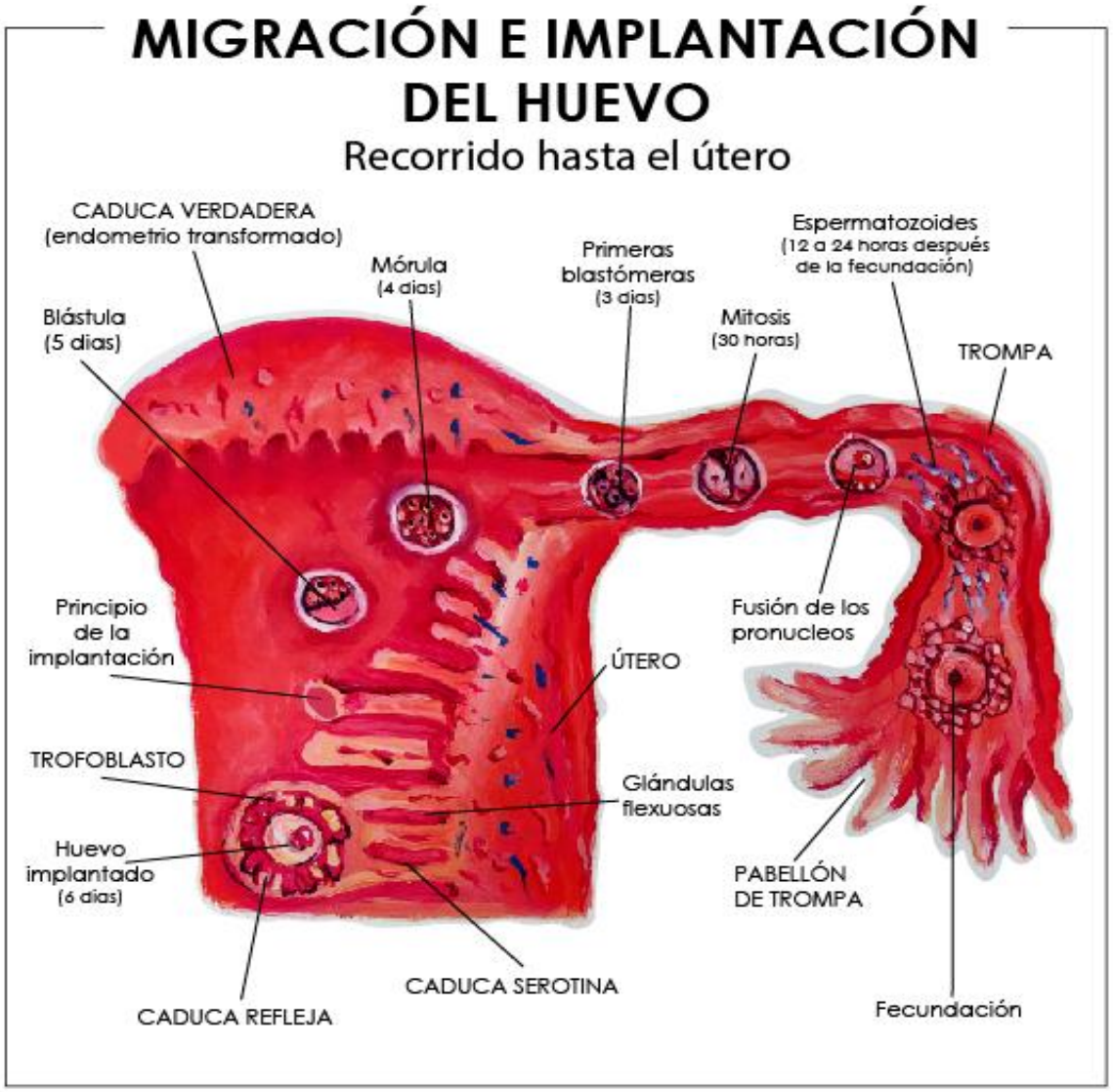


Figura 3. Migración e implantación del huevo. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Una vez fecundado el óvulo, migra y recorre el trayecto de la trompa uterina llegando en la forma de mórula en los cinco días y medio a partir de la fecundación. A los seis días y medio penetra la mucosa uterina transformada en decidua, basal o serotina, por su base de implantación. Caduca refleja o capsular cubre al huevo fuera de su base de implantación. Caduca uterina o verdadera recubre la cavidad uterina sin relación con la implantación del huevo.

A las 16 semanas de embarazo, se forman entre la caduca verdadera y refleja una adherencia íntima, desapareciendo el espacio que separa de la cavidad uterina.

Figura 4. Nidación del huevo. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Migración e implantación del huevo en la cavidad uterina y desarrollo de las caducas, basal o serotina, refleja o capsular y uterina o verdadera.

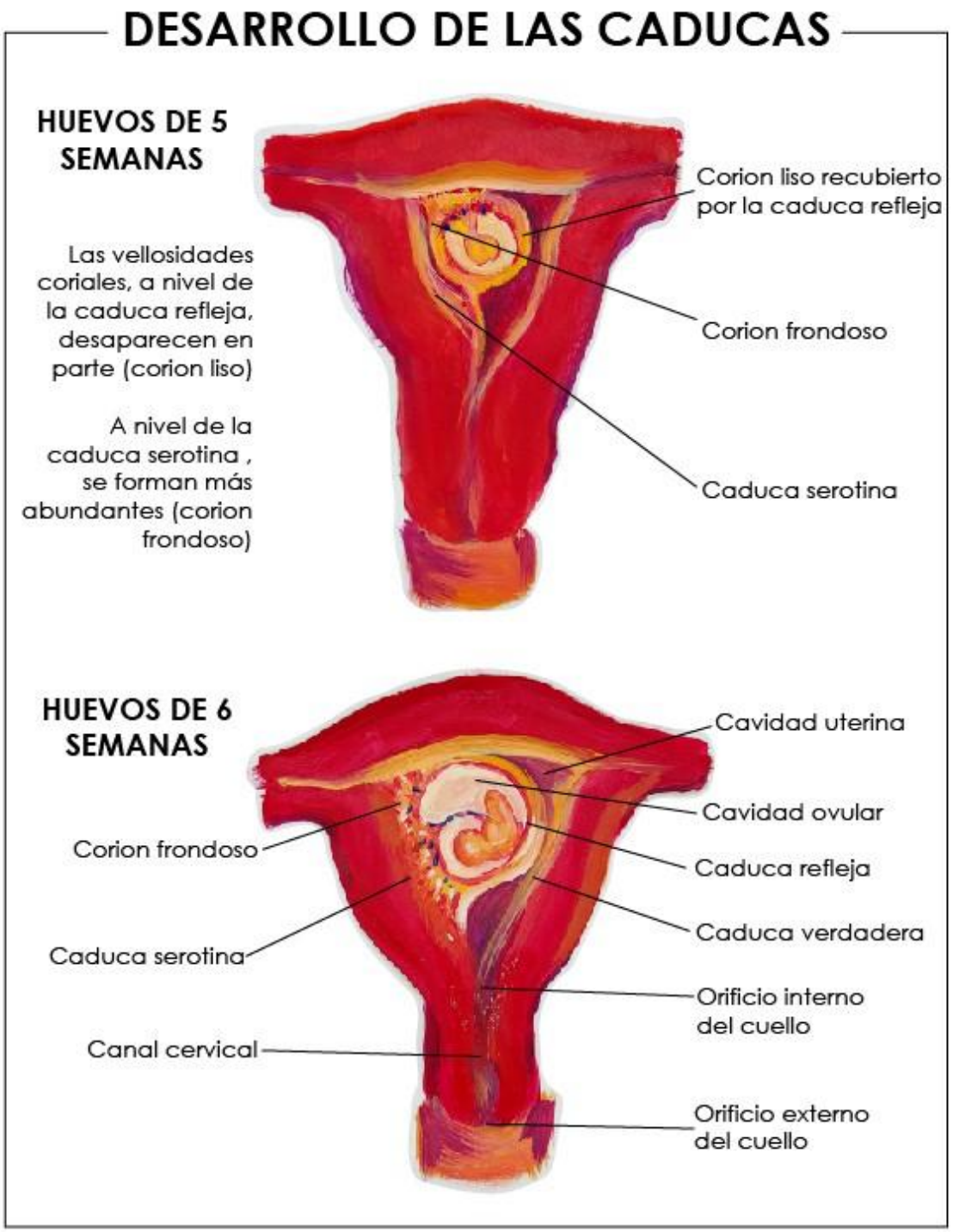


Figura 5. Desarrollo de las caducas. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: El huevo a las cinco semanas de fecundación se observan la caduca basal y la caduca verdadera, el huevo a las seis semanas se observan el corion frondoso y la caduca serotina, la caduca refleja y la cavidad uterina.

Transformación histológica de la caduca

Pasa por dos fases distintas, por la fase de hipertrofia y por la fase de atrofia.

Fase de hipertrofia: esta dura hasta el final de las 16 semanas, se espesa considerablemente hasta alcanzar un espesor de 1cm, el primer fenómeno que se observa es el edema, las glándulas se alargan y se ensanchan, se tornan flexuosas y ramificadas. En el estroma se nota a partir de los diez días (o sea a los 25 días del ciclo), una marcada reacción decidual, esto es muy importante porque es un signo histológico característico del embarazo, dentro o fuera del útero. Las células conjuntivales del corion mucoso aumentan de tamaño, son redondeadas, ovoides o poliédricas, el núcleo es vesiculoso, a todo esto, se le llama reacción residual sumamente característico constituyendo la forma de un mosaico. El epitelio pierde sus cilias, se torna polimorfo. La respuesta vascular extraordinaria; a partir de los diez días, la zona de implantación tiene un aspecto rojizo como consecuencia de la congestión, las arterias se vuelven prominentes, siguen un trayecto espiral dentro del miometrio y de la caduca basal, pierden su túnica muscular reduciéndose a simples tubos endoteliales.

Las venas permanecen rectas, se dilatan muy dilatadas formando lagos sanguíneos, la caduca presenta dos capas distintas: la capa profunda o esponjosa, que contiene los fondos de sacos glandulares y la red vascular. La capa superficial o compacta formada en gran parte por las células deciduales poliédricas o voluminosas constituyen la verdadera caduca, la capa profunda permanece adherida al miometrio y sirve posteriormente a la regeneración de la mucosa. Las vellosidades coriales están sumergidas de los espacios sanguíneos que comunican con los de las caducas serotinas. Casi toda la compacta es destruida por los trofoblastos descansando las vellosidades sobre la esponjosa y aferrándose profundamente en estas algunas vellosidades ancla.

Fase de atrofia: se origina alrededor de las 16 semanas y sobreviene cuando se fusionan la caduca parietal y la caduca refleja, el epitelio desaparece estableciéndose fácilmente las conexiones vasculares.

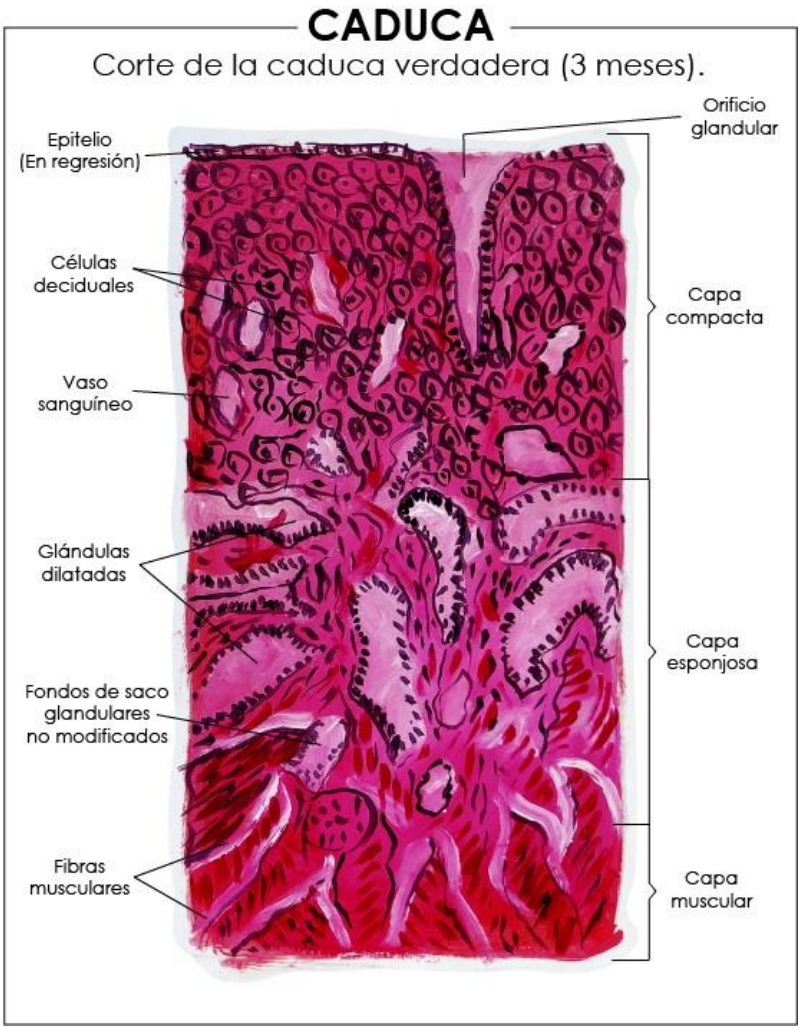


Figura 6. Caduca. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: La caduca al final de doce semanas en su etapa de hipertrofia se diferencia tres capas, capa compacta (de mayor grosor), capa esponjosa y capa muscular. La capa compacta está constituida por un epitelio de revestimiento orificio de las glándulas endometriales, células deciduales características del embarazo, es esta capa la que forma la parte materna de la placenta. Capa esponjosa se observan las glándulas dilatadas, fondo de sacos glandulares no modificado y la base de las arterias espiraladas. En la capa muscular se observan fibras musculares.

Circulación umbilical

El alantoides es una vesícula que desempeña una función importante: la de suministrar al corion los vasos que han de penetrar en las vellosidades y que conducirán los elementos nutritivos que, de la madre, pasan al feto.

En cuanto se ha formado el amnios, aparece alrededor del octavo día, a partir de la fecundación y en la cara ventral de la porción caudal del intestino, un divertículo situado delante de la membrana anal.

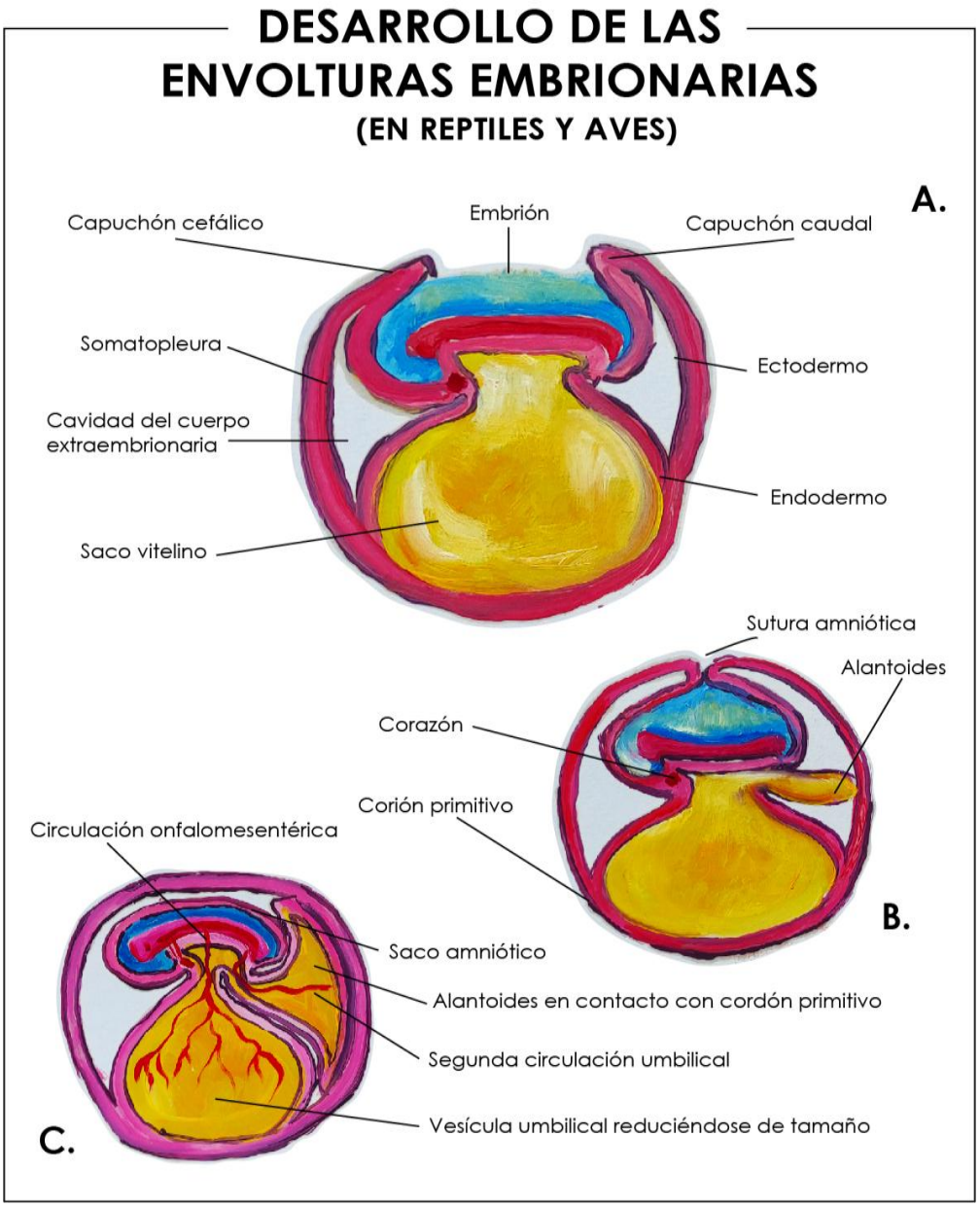


Figura 7. Desarrollo de las envolturas embrionarias. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A. Placa embrionaria**, formación del amnios, cavidad del cuerpo extraembrionario y saco vitelino primitivo o primario. Somatopleura, cavidad del cuerpo extraembrionario y endodermo. **B. Embrión**, sutura amniótica y saco vitelino. En el extremo anterior, corazón. Y en el extremo posterior la formación del alantoides. **C. Circulación onfalomesentérica**. Saco amniótico. Alantoides en contacto con el corion primitivo. Vesícula umbilical.

Este divertículo llamado alantoides, se alarga y se introduce en el interior del celoma externo, ensanchándose en la porción terminal hasta constituir una vesícula que se pone en contacto con la superficie interna del corion primitivo, con la que se une para formar el corion definitivo.

La alantoides es una producción endodérmica reforzada por fuera, por la lámina interna de la hoja media. Su estructura lo demuestra.

La superficie interna de la vesícula está formada por células epiteliales y es lisa. La cara externa está constituida esencialmente por tejido conjuntivo lazo y esa capa sirve de sostén a los vasos, de ahí su nombre de capa vascular: la vesícula contiene líquido claro (albúmina, alantoína, úrea, azúcar)

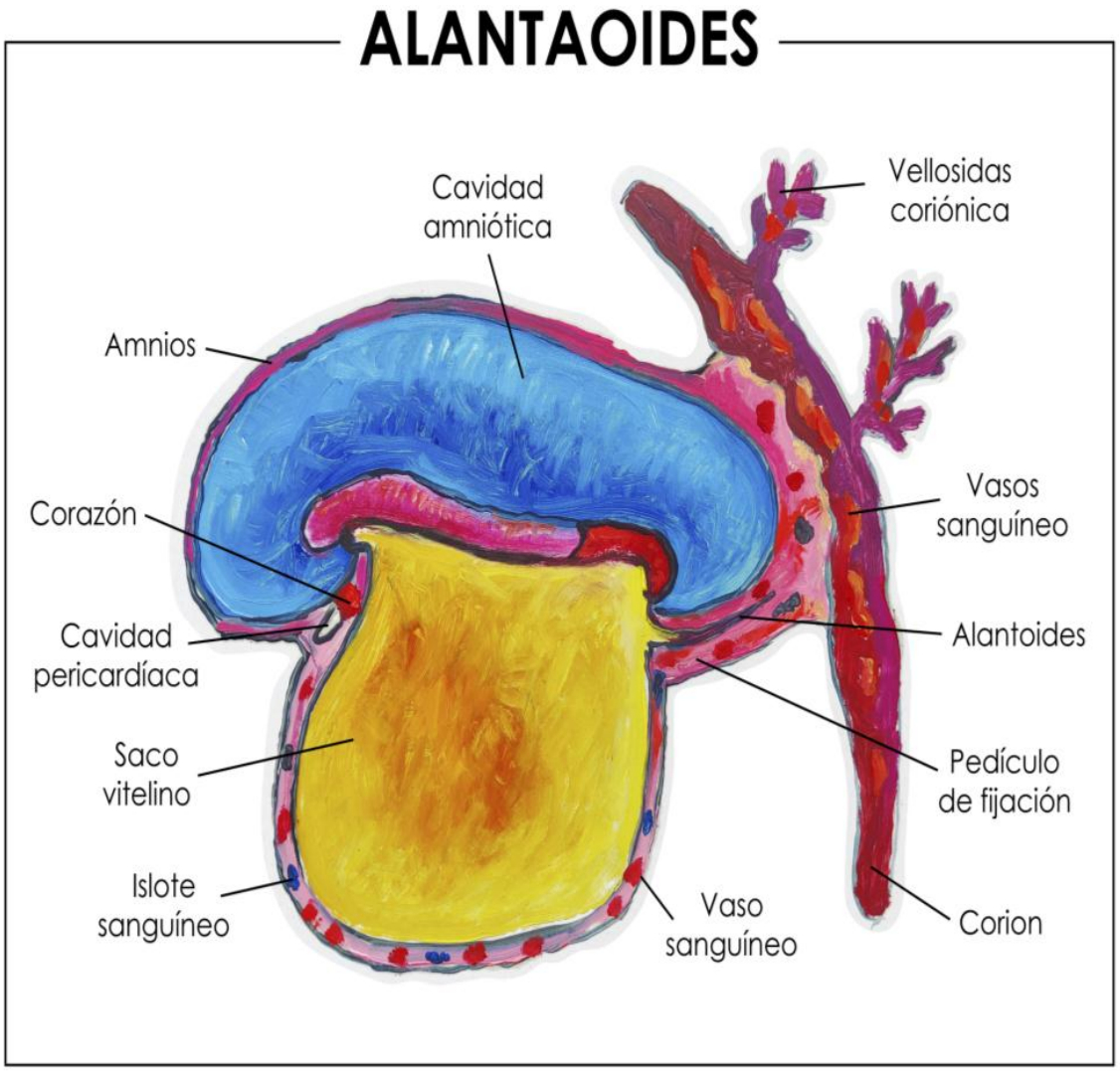


Figura 8. Alantoides. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Formación extraembrionaria de vasos sanguíneos en las vellosidades del corion, el pedículo de fijación y la pared del saco vitelino de un embrión pre-somita de unos diecinueve días aproximadamente.

La porción inicial de la alantoides se alarga y se estrecha, constituyendo el conducto alantoideo.

El alantoides se divide en dos partes:

1. Una porción intraembrionaria que forma la vejiga y el uraco, el cual es un cordón que se extiende desde la vejiga al ombligo.

2. La porción extraembrionaria, que sirve de sostén a los vasos que van a las vellosidades, dos arterias alantoideas o umbilicales que proceden de la aorta; y dos venas alantoideas o umbilicales que desembocan en la vena cava inferior. Una de las venas desaparece.

Las ramas de las arterias se ramifican en capilares en la pared de la vesícula alantoidea. De esta red capilar nacen las venas, que conducen al cuerpo del embrión la sangre procedente de los capilares. Mediante esos vasos umbilicales, se establece la circulación alantoidea o umbilical, que sustituye a la primera circulación (onfalomesentérica).

Corion vascularizado, vellosidades definitivas: la vesícula alantoidea, al llegar a la cara interna del corion, se extiende por toda la superficie de este. Los vasos sanguíneos que conduce se distribuyen por las vellosidades primarias, que se vascularizan, transformándose en típicas vellosidades coriónicas definitivas.

Origen y formación de la vellosidad corial

Alrededor de undécimo y duodécimos días de desarrollo, el blastocisto está incluido por completo en el estroma endometrial, y el epitelio superficial cubre enteramente el defecto original de la pared uterina. El blastocisto forma ahora una ligera protrusión en la luz del útero. El trofoblasto se caracteriza por espacios lagunares en el sincicio trofoblasto que da lugar a una reintercomunicada formando los lagos trofoblásticos, esta red es particularmente notable en el polo embrionario, sin embargo, en el polo abembrionario, el trofoblasto aún está compuesto sobre todo por células del citotrofoblásticas.

Al mismo tiempo las células del sincitio trofoblasto se introduce más profundamente en el estroma y erosiona el revestimiento endotelial y los capilares maternos. Estos capilares, que se hallan congestionados y dilatados, reciben el nombre de sinusoides. Las lagunas sinciciales se tornan entonces continuas con la sinusoide y la sangre materna penetra en el sistema laguna.

A medida que el trofoblasto erosiona cada vez más sinusoide, la sangre materna comienza a fluir por el sistema trofoblástico estableciéndose la circulación útero – placentario.

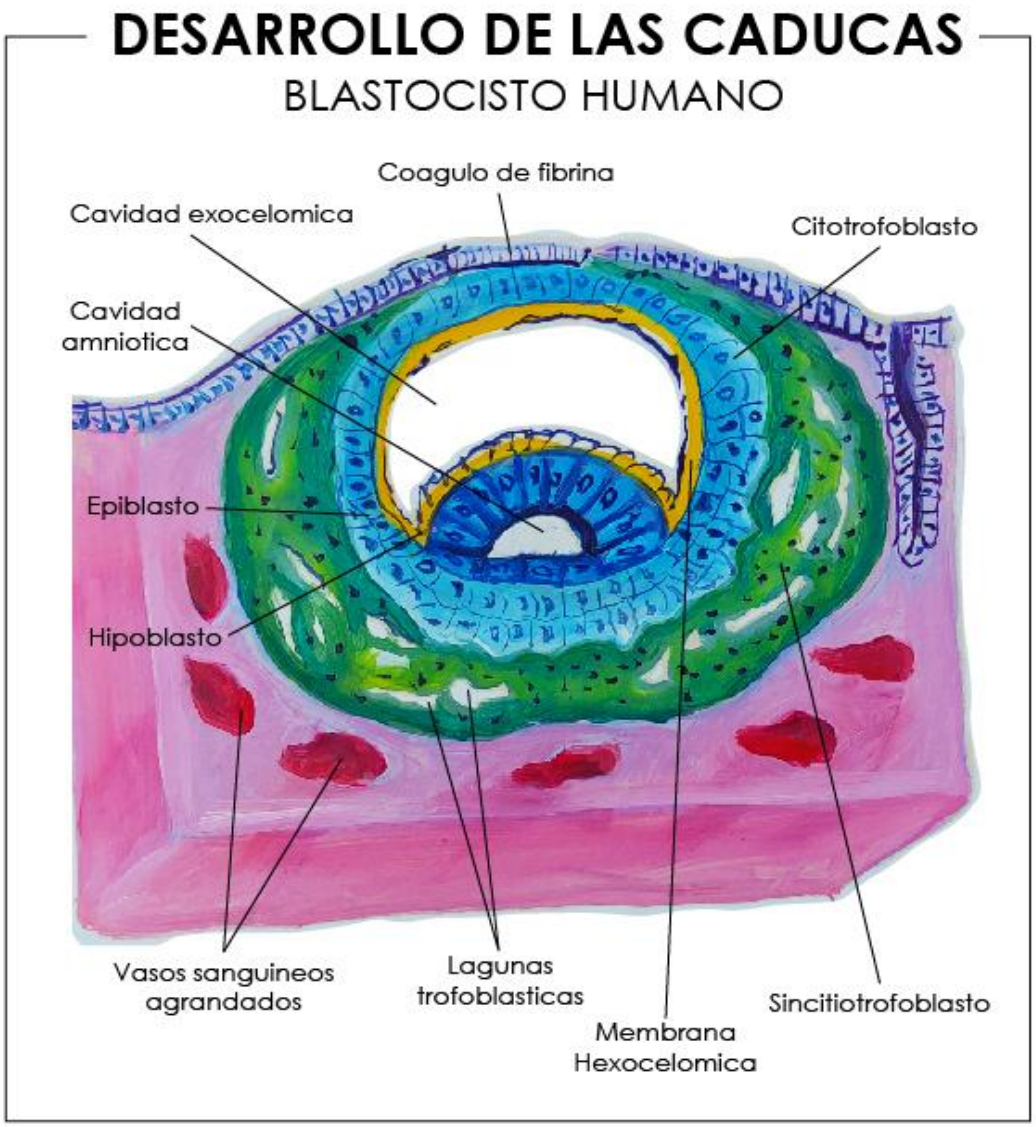


Figura 9. Desarrollo de las caducas. Blastocisto humano. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Blastocisto humano de nueve días. El sincicio trofoblasto presenta gran cantidad de lagunas. Células planas formando la membrana hexocelómica. El disco germinativo bilaminar está constituido por una capa de células epiclásicas cilíndricas y una capa de células hipoblásticas cúbicas. La solución de continuidad de la superficie del endometrio está cerrada por un coagulo de fibrina. El sincicio trofoblasto al crecer y destruir a la caduca en su capa compacta se forman lagunas trofoblásticas que al crecer y expandirse se unen y forman lagos trofoblásticos, estos a su vez invaden a los vasos sanguíneos, estableciéndose la circulación útero placentaria entre lo once y doce días de desarrollo.

Desarrollo de una vellosidad corial, corte transversal

Evoluciona en tres etapas:

Al comienzo de la tercera semana de desarrollo, el trofoblasto se caracteriza por las vellosidades primarias, formadas por núcleos citotrofoblástico cubiertos por una capa de sincitiotrofoblasto.

En el curso de desarrollo las células mesodérmicas penetran en la parte primaria de la vellosidad primaria y crecen en dirección de la decidua, formándose una vellosidad corial secundaria.

Al final de la tercera semana, las células mesodérmicas de la parte central de la vellosidad, comienzan a diferenciarse en células sanguíneas y en vasos sanguíneos de pequeño calibre, para formarse el sistema capilar velloso, en esta etapa la vellosidad se llama vellosidad terciaria o vellosidad placentaria

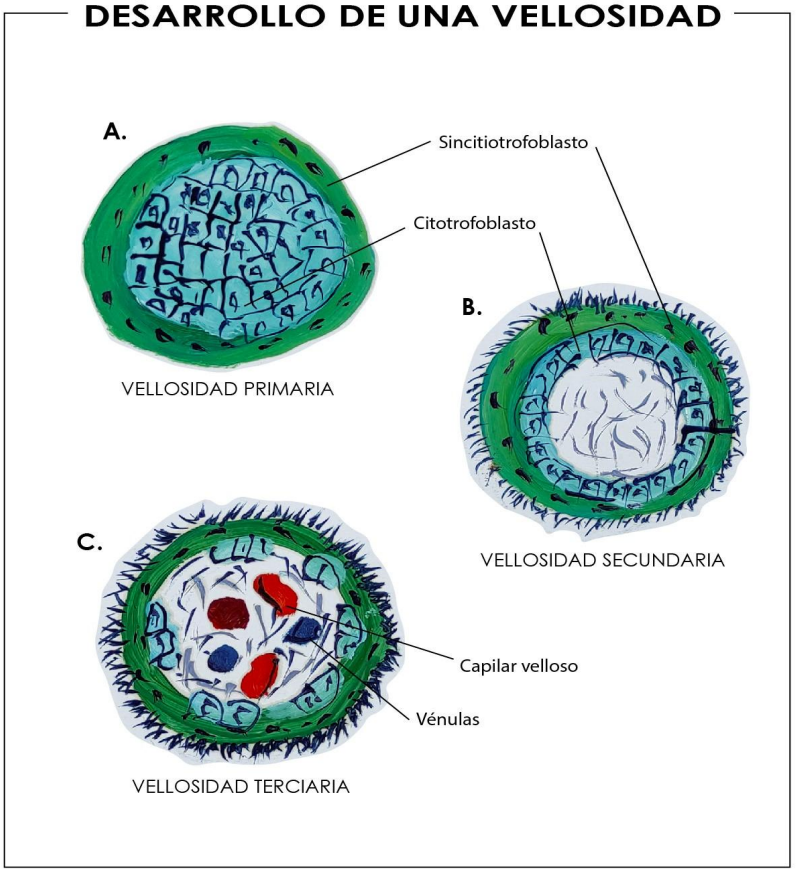


Figura 10. Desarrollo de una vellosidad. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A. Vellosidad primaria**, se observa una capa externa que corresponde al sincitiotrofoblasto que encierran a células citotrofoblasto. **B. La vellosidad secundaria** con núcleos mesodérmicos cubiertos por una sola capa de células citotrofoblasto y por fuera una capa de sincitiotrofoblasto. C. **La vellosidad terciaria,** mesodermo de la vellosidad que presenta lagunosa capilares y vénulas.

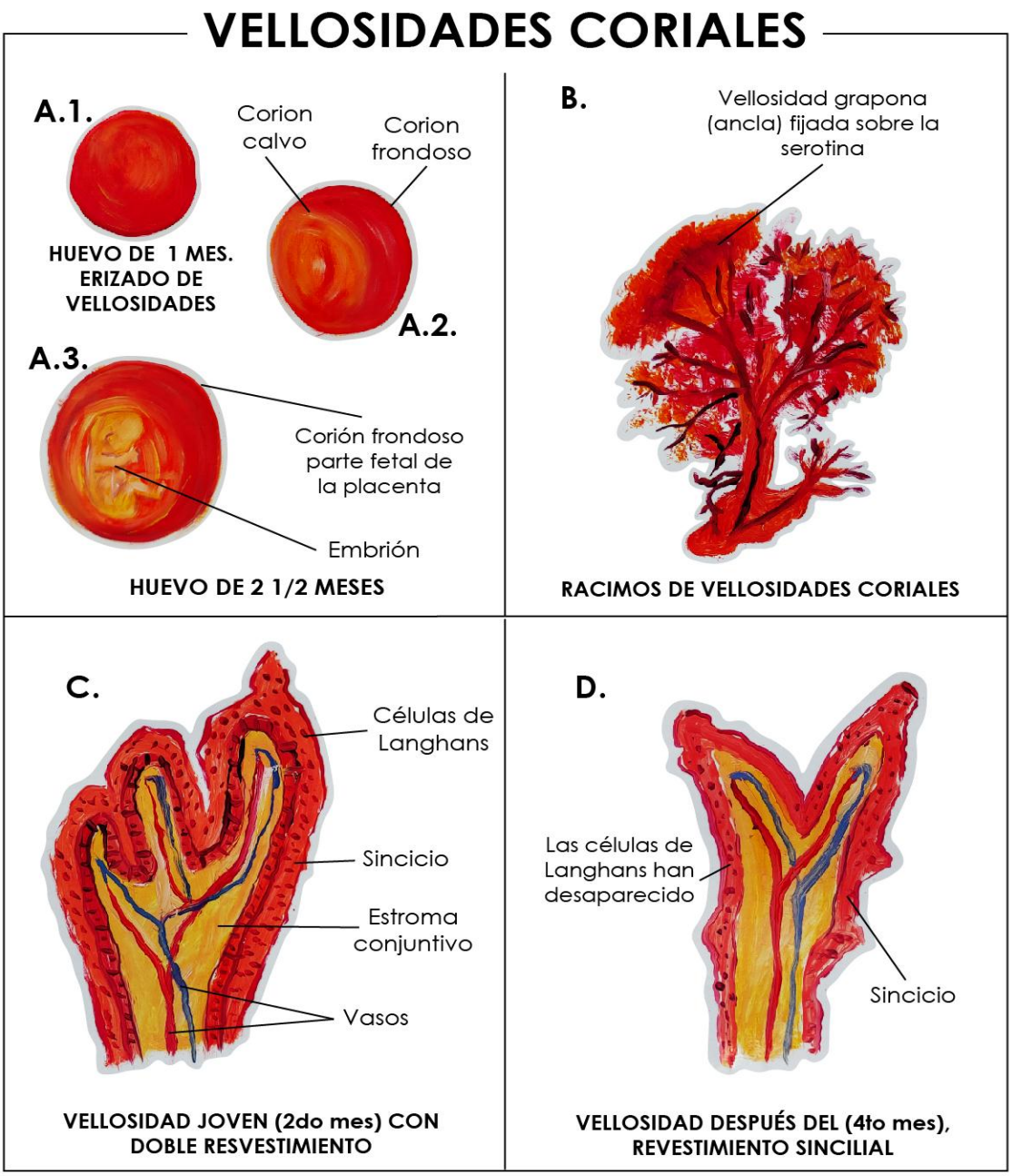


Figura 11. Vellosidades coriales. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A.1 Huevo de cuatro semanas** de embarazo rodeado del corion frondoso (vellosidades). **A.2. Zona desprovista de corion frondoso** (corion calvo). Corion frondoso que origina a las vellosidades coriales y posteriormente la parte fetal de la placenta. **A.3. Corion frondoso** parte fetal de la placenta, embrión, huevo de seis semanas de desarrollo. **B. Vellosidad corial ramificada** que constituye la parte funcional de la placenta y vellosidades coriales, grampón o de fijación que llegan hasta la parte más profunda de la decidua, separada de la membrana de Nitabuch. **C. Vellosidad corial joven** hasta las dieciséis semanas de desarrollo, constituida por las células del tejido trofoblástico y en su centro tejido conjuntivo vascularizado capilares arteriales y capilares venosos. **D. Vellosidad corial envejecida** después dieciséis semanas hasta su término con disminución de la capa del trofoblasto y en su centro el tejido conjuntivo vascularizado.

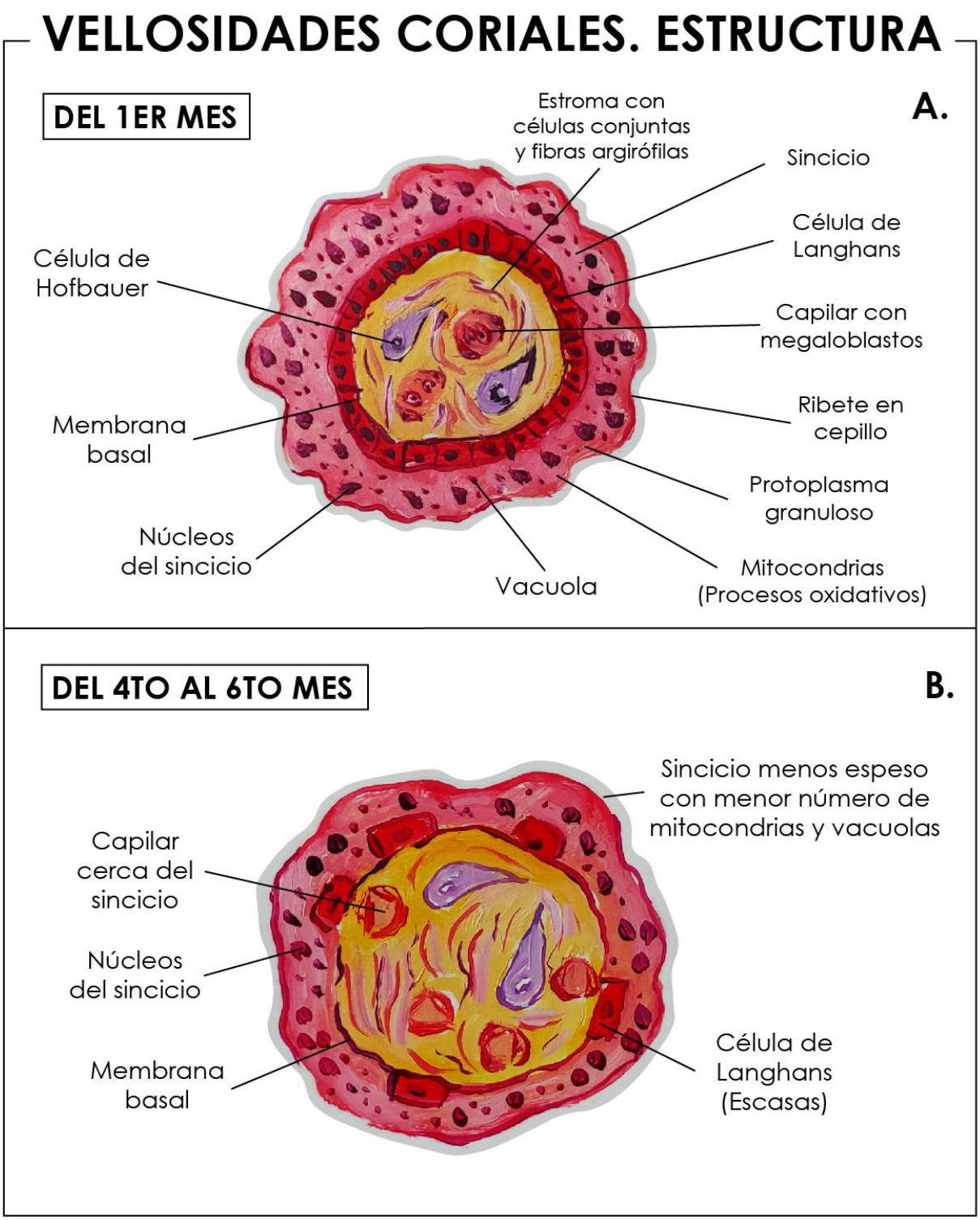


Figura 12. Vellosidades coriales en sus diferentes etapas de su desarrollo, con microscopia electrónica. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A.** Características histológicas a las cuatro semanas de desarrollo y sus diferentes estructuras. **B.** Entre doce y cuatro semanas.

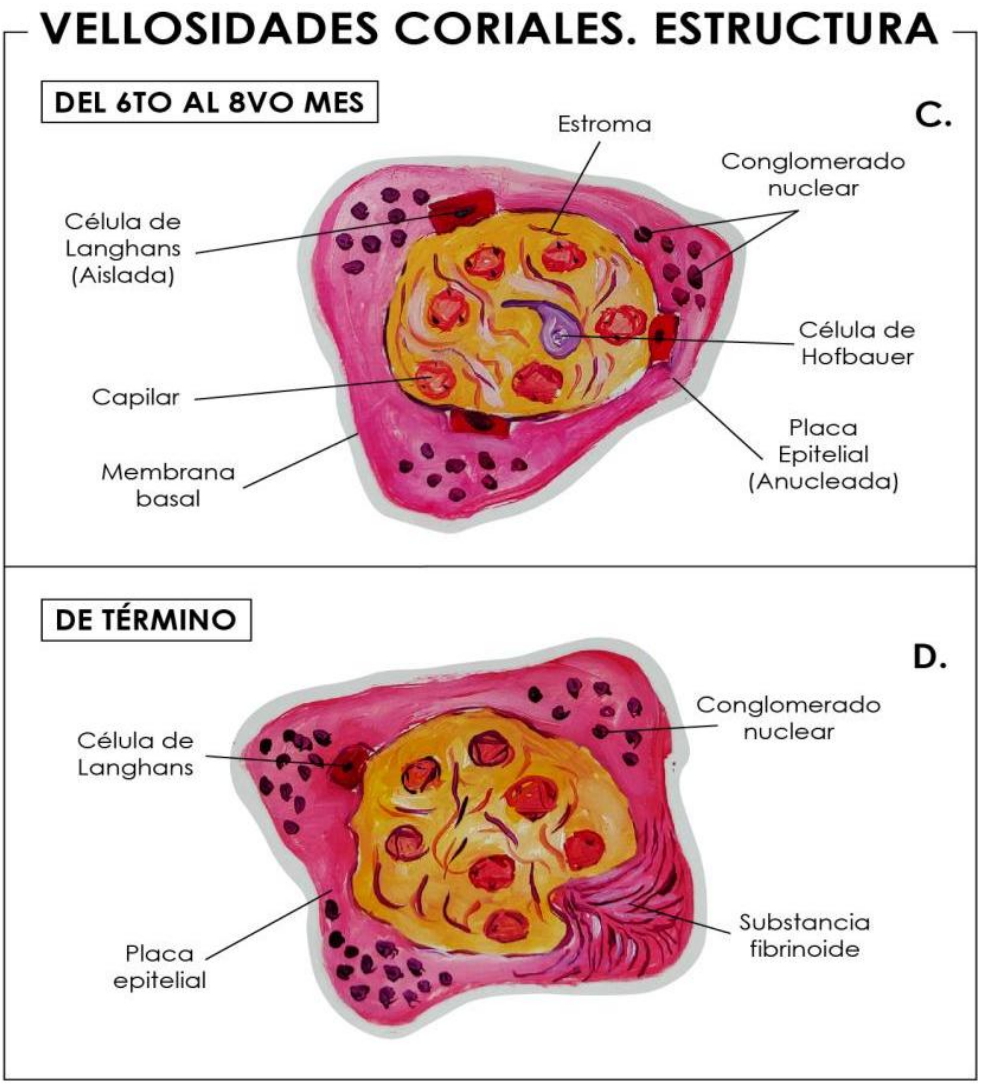


Figura 13. Vellosidades coriales sexto y octavo mes. De término. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A.** Vellosidad corial de 24 a 35 semana, cambios en su estructura, núcleos del sincicio agrupados**. B.** Vellosidad corial en un embarazo de termino con conglomerados nucleares aislados, células de Langhans escasas y sustancias fibrinoides en la zona anucleada.

Anatomía e histología de la placenta de un embarazo de término

Características generales

Al término del embarazo, la placenta es un órgano que se inserta, generalmente, en la cara anterior o en la cara posterior de la cavidad uterina, sin embargo, a veces el huevo se anida en la parte inferior del cuerpo uterino (istmo) y posteriormente en el segmento inferior del útero, lo que se conoce como placenta previa.

Su forma es de una torta placentaria, circular, ovalada o de corazón.

Sus dimensiones son variables: en las placentas redondeadas, el diámetro oscila entre 15 y 18 cm, en las ovaladas el diámetro longitudinal suele ser de 16 a 20 cm, y el transverso de 11 a 17 cm.

Su espesor es mayor en el centro (3 cm aproximadamente) que en la periferia (6 a 7 mm). Hay placentas pequeñas y gruesas, mientras que otras son grandes y delgadas.

Su peso oscila entre los 500 a 600 gr. Las placentas de los fetos muy desarrollados son generalmente más pesadas. La relación del peso de la placenta con el peso del feto (relación feto-placentaria) es de 1:6 o 1:5. En la prematurez fetal, suele ser de 1:4 y aún de 1:3. En ciertos estados patológicos, como la sífilis, la eritroblastosis, la diabetes, etc., es a menudo de 1:3 o de 1:2, y hasta de 1:1.

Cabe considerar en la placenta dos caras y una circunferencia.

Descripción de sus dos caras. La cara uterina o materna es la que está en contacto con la superficie interna de la cavidad uterina. Es de color rojo oscuro y su superficie tiene aspecto esponjoso.

Es irregular, está dividida por surcos más o menos profundos en 10 o 12 lóbulos que se denominan cotiledones. Si se deposita la placenta en un plano horizontal, tales surcos se agrandan. En cambio, si se coloca la placenta dentro del hueco que forman las dos manos juntas, los cotiledones se aproximan y casi no se notan los surcos.

La cara materna de la placenta está recubierta -pero no en su totalidad- por una membrana muy delgada de color grisáceo, ligeramente áspera, que no puede ser retirada (membrana de Nistabush o pelada) y se desprende después del alumbramiento, es decir, la caduca compacta.

De esta caduca serótina parten prolongaciones o tabiques que separan los cotiledones. Con frecuencia se ve, sobre la cara materna, un coágulo de sangre adherido proveniente de la sangre que emana de la superficie uterina; a esto se le conoce como hematoma retroplacentario. La consistencia de la cara materna es blanduzca.

La cara fetal es lisa y brillante, de color gris azulado. Está recubierta por el amnio que se continúa con el cordón umbilical, a nivel del punto de inserción, formando su vaina amniótica.

El amnio se desprende fácilmente de la cara fetal, pero no del cordón umbilical. A través del amnio se ven los vasos (arterias y venas) que, del cordón, llegan a la placenta y se bifurcan en numerosas ramas, formando relieve.

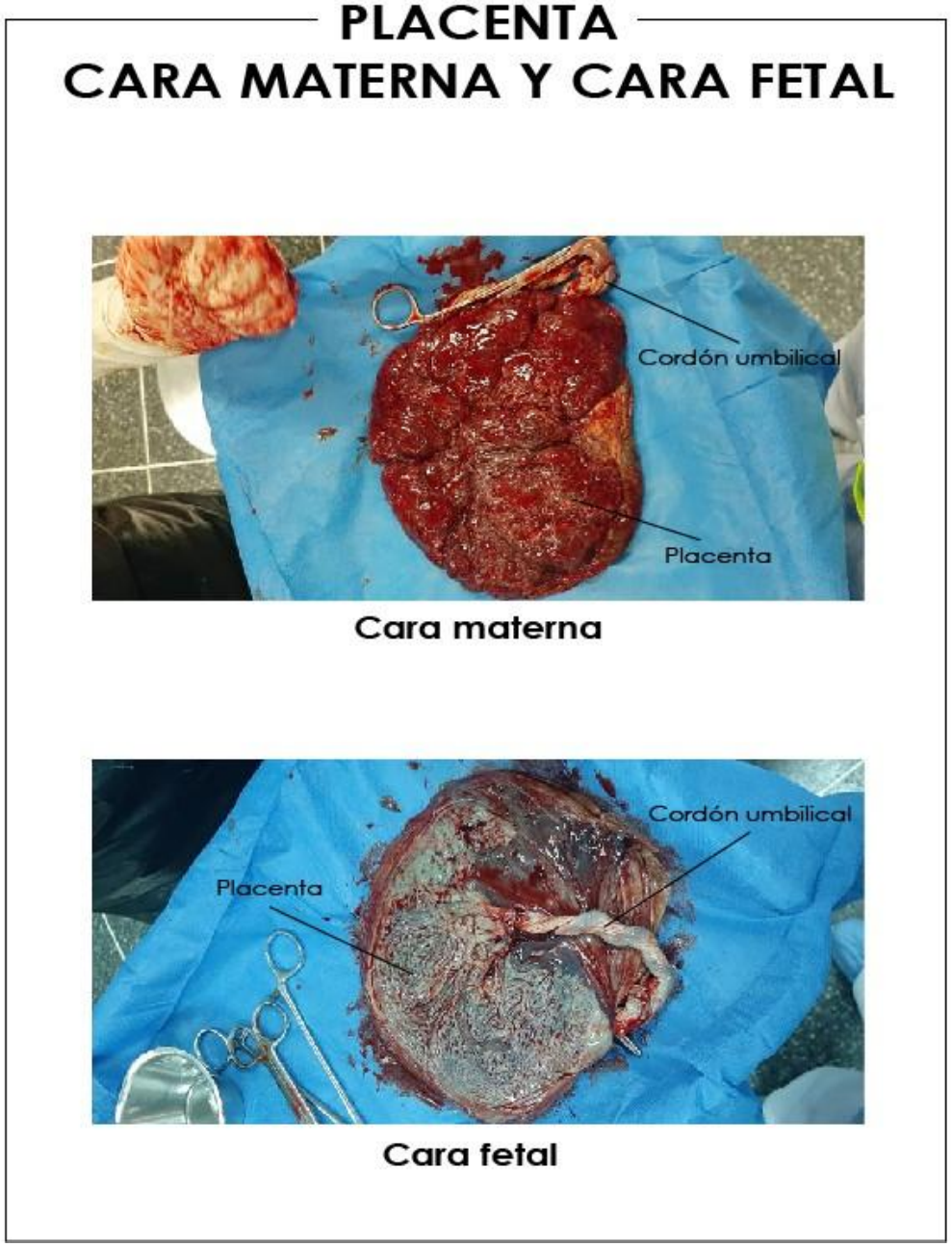


Figura 14. Placenta cara materna y cara fetal. *Fuente:* Fotografía en la Emergencia del HULA por la Dra. Maryem Seco[2] (2000). Notas: En la cara materna se observa el coagulo retroplacentario ocurrido durante el alumbramiento, la superficie de los cotiledones. En la cara fetal se observa la implantación del cordón umbilical y la distribución de los vasos, dos arterias y una vena.

Figura 15. Placenta cara materna y cara fetal. *Fuente:* Fotografía en la Emergencia del HULA por la Dra. Maryem Seco[2] (2000). Notas: Cara fetal, se observa inserción del cordón umbilical en la parte paracentral de la placenta y su distribución de los vasos entre el amnios y la placa corial. Cara materna se observa cotiledones, surco intercotiloideano, coágulos retroplacentarios y un repliegue amniótico.

En la cara fetal se encuentra la inserción placentaria del cordón umbilical, y puede ser:

a) Central, es decir, se observa aproximadamente en el centro de la placenta y ocurre en el 20 % de los casos.

b) Lateral, en un punto excéntrico, y ocurre en el 75 % de los casos.

c) Marginal, en el borde de la placenta (placenta en raqueta), y ocurre en el 5 % de los casos.

d) Velamentosa, es decir, los vasos del cordón umbilical se distribuyen en las membranas ovulares hasta llegar al borde placentario. Este tipo es francamente patológico porque, al romperse las membranas, es frecuente observar hemorragia que proviene de los vasos fetales, lo cual es causa de sufrimiento fetal y muerte.

e) En el sitio de la placenta se encuentran a veces pequeños crecimientos del epitelio amniótico (carúnculas o repliegues del amnios de Schultze)

f) Alrededor de la placenta existe el seno circular o marginal. No se trata de un vaso separado de una vena gruesa situada en la circunferencia de la placenta, sino de la porción marginal del espacio intervelloso. Normalmente tiene de 2 a 5 mm de diámetro, pero puede llegar hasta 2 cm. En vista de las variaciones de su forma y de su tamaño y tomando en cuenta su discontinuidad, se ha sugerido designarlo como «lagos marginales». Se piensa que el seno marginal constituye una especie de depósito de seguridad para evitar los inconvenientes de los cambios tensionales. Su estructura es de una membrana frágil, la hace susceptible de romperse fácilmente.

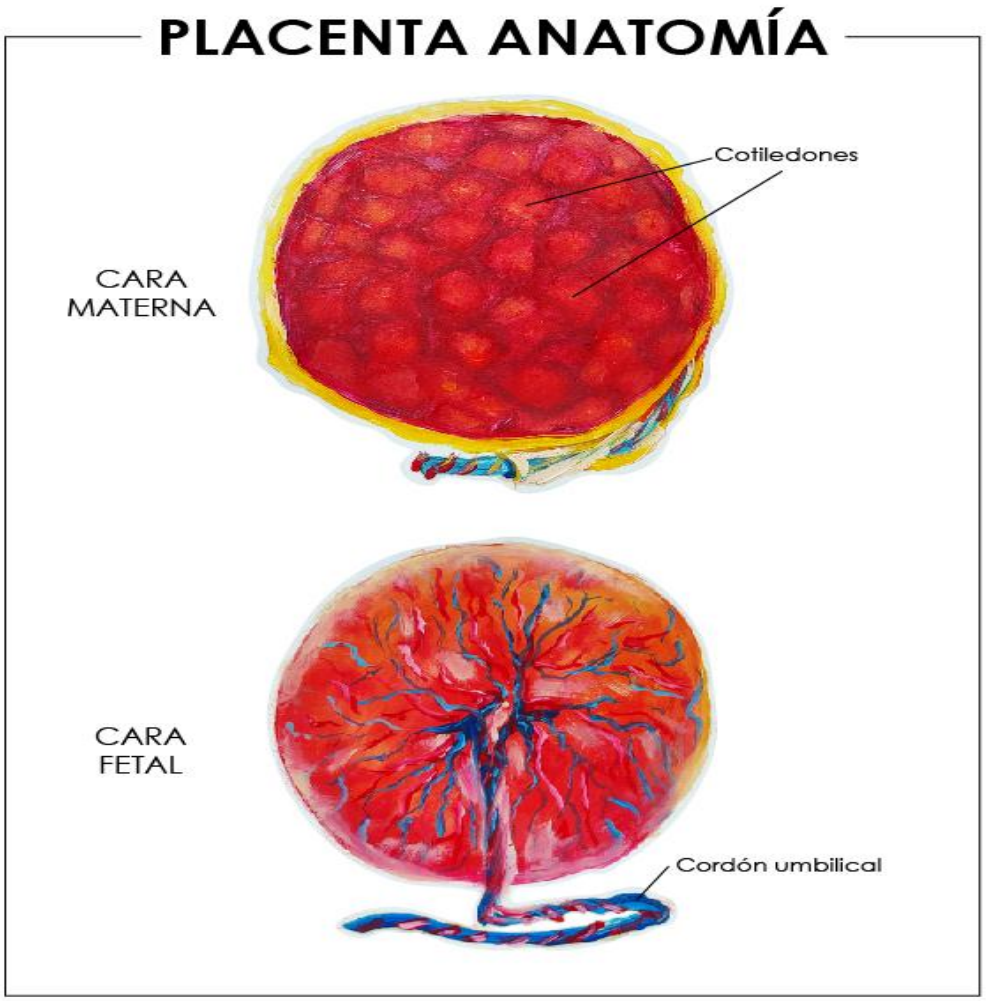


Figura 16. Placenta anatomía. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Cara materna, cotiledones, surco y repliegue amniótico. Cara fetal, inserción central del cordón umbilical.

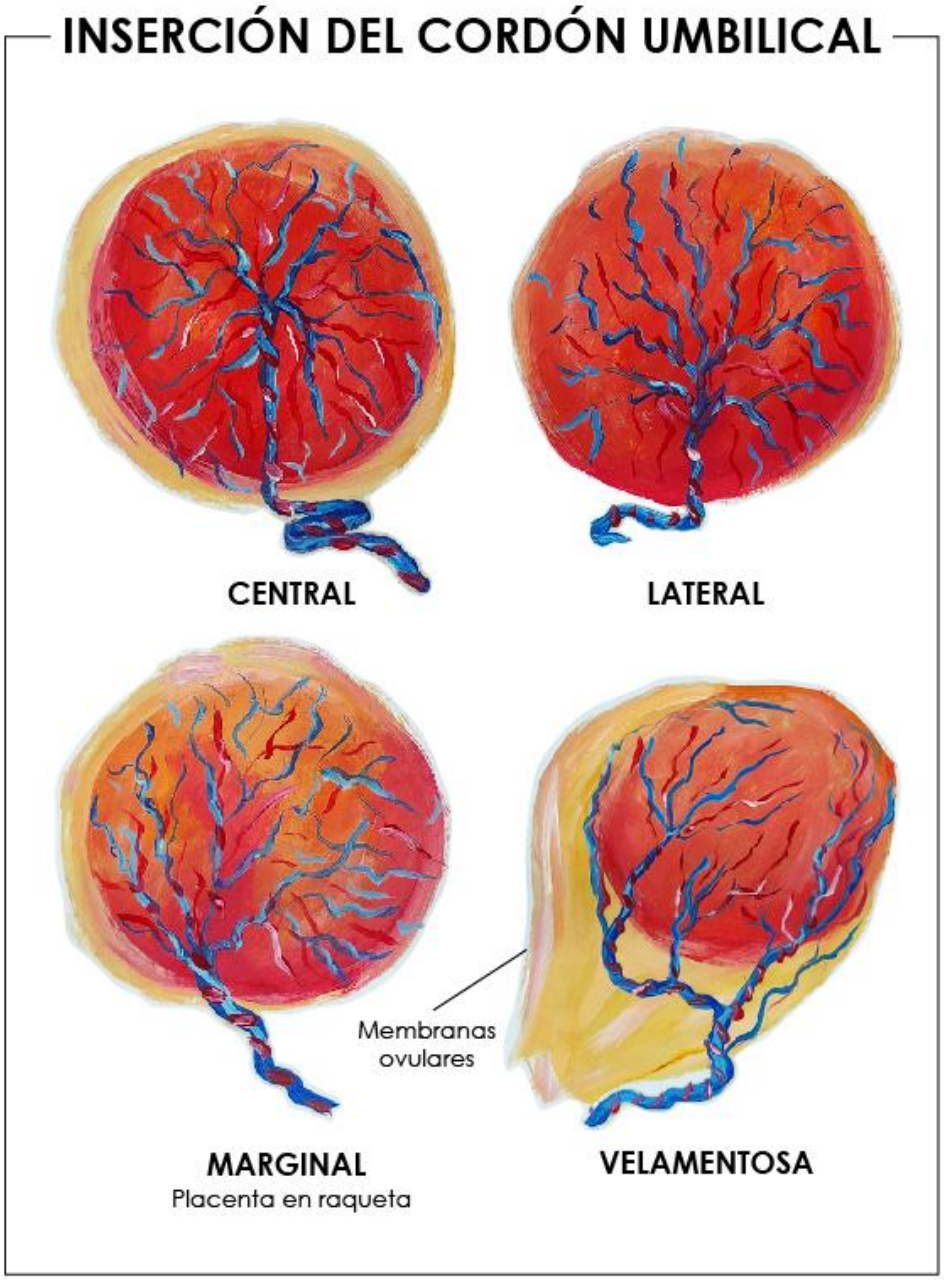


Figura 17. Diferentes tipos de inserción del cordón umbilical en la placenta. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Central, está ubicado en el centro de la placenta. Lateral o paracentral, alejada del centro y del borde placentario. Marginal o placenta en raqueta, el cordón se inserta en el borde placentario. Velamentosa, siendo esta inserción patológica, en donde los vasos del cordón umbilical se distribuyen en las membranas ovulares y no en la cara fetal de la placenta.

Capítulo 2
Embrión - Placenta – Útero

Histología de la placenta

Parte de procedencia fetal

Las vellosidades coriales constituyen la parte más voluminosa de la placenta y está constituida por el corion frondoso cuyas vellosidades, al penetrar y destruir la caduca serótina, forman una gran cavidad (espacio intercorio desigual o cámara hemática placentaria). Dada la importancia de la cámara hemática, será descrita más adelante.

Las vellosidades coriales comunes, sumamente ramificadas, flotan en la sangre materna que circulan en los espacios intervellosos. Se dice que la sangre materna está separada de la fetal por el sincicio que cubre las vellosidades pues, al final del embarazo, desaparecen las células de Langhans, una delgada capa sincicial, la membrana limitante interna del sincicio, la membrana basal del trofoblasto, la membrana basal del capilar y el endotelio capilar.

Las vellosidades anclas, grampones o de fijación están fuertemente fijadas a la parte profunda basal o serotina sin llegar a la superficie de la capa esponjosa del endometrio, por lo que es imposible separarlas y quedan adheridas a la parte fetal de la placenta (Placenta adherente).

Parte de procedencia materna

Caducas

Está formada por la caduca serotina, atrofiada al final de la gestación de la mucosa uterina. De esa mucosa parten tabiques incompletos que dividen el espacio intercoriodecidual entre 10 a 12 partes distintas aproximadamente, que son los cotiledones, por lo tanto, todos los cotiledones se comunican entre si a través del ápice de esos tabiques, sin llegar a contactar con la cara interna de la placa corial.

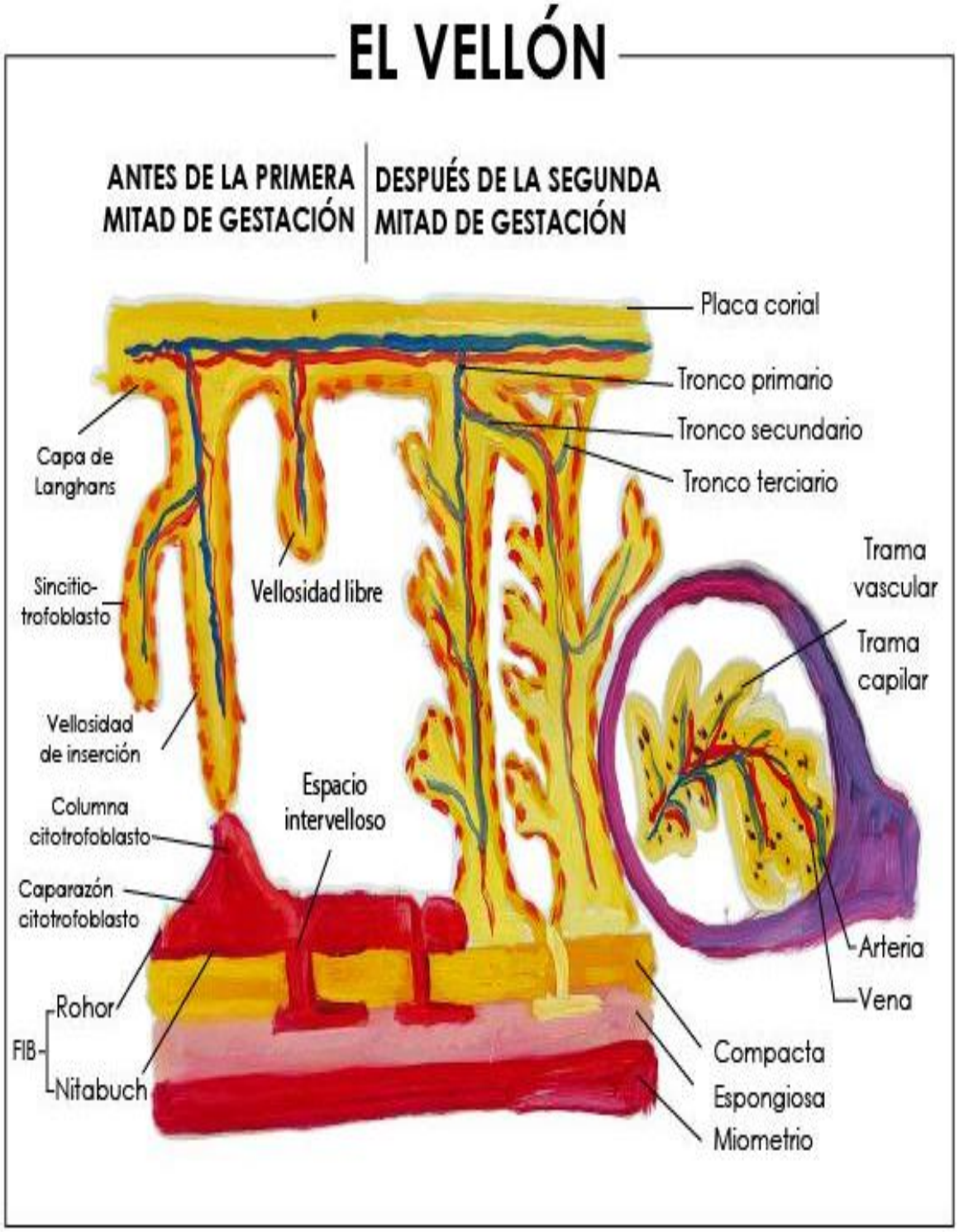


Figura 18. El Vellón. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Antes y después de la primera mitad del embarazo, en la parte izquierda está el tronco vellositario primario sin eje vascular. A la derecha una vellosidad corial ramificada y un eje conjuntivo vascular, vellosidad corial definitiva.

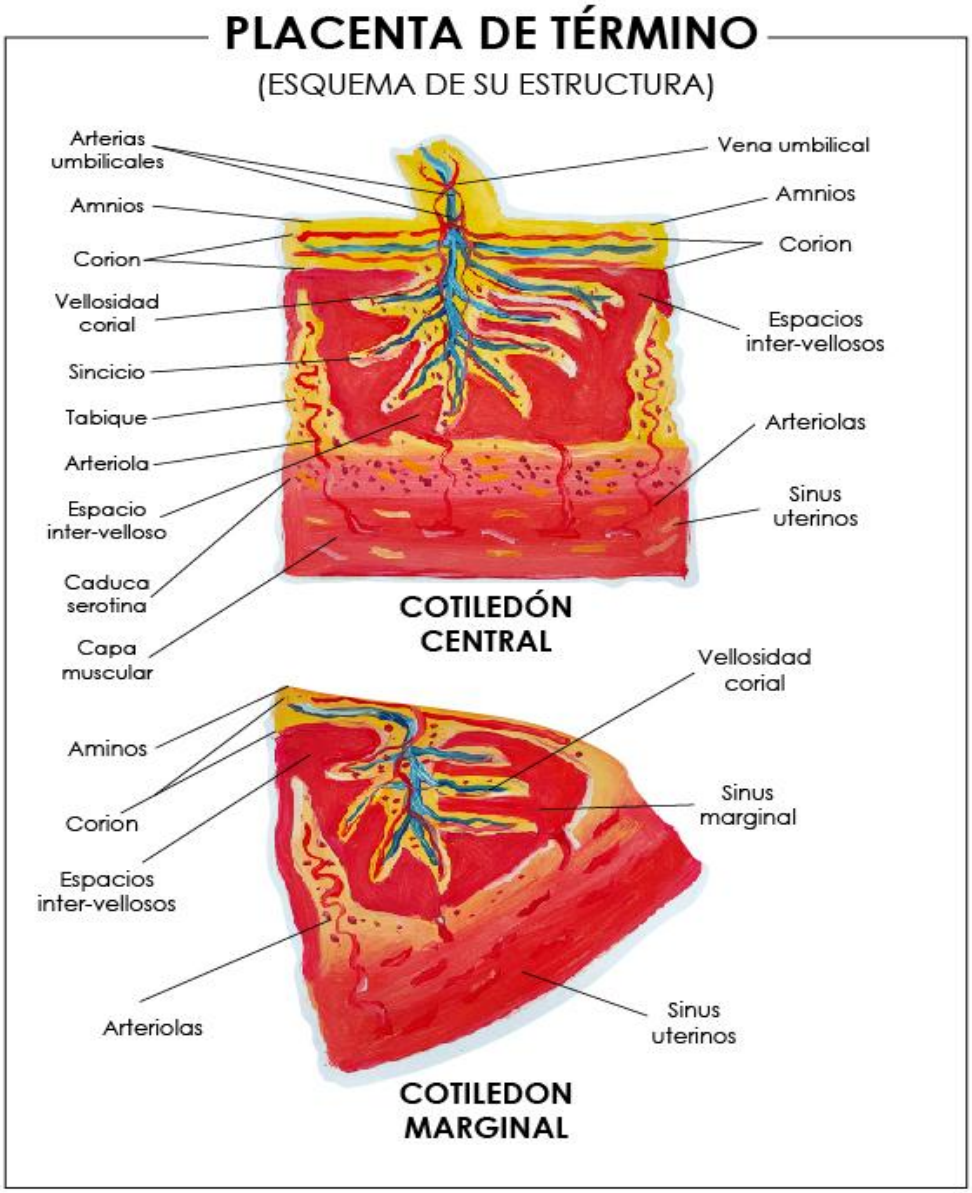


Figura 19. Placenta de término. Esquema de su estructura. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Estructura del cotiledón central, se observa la inserción del cordón umbilical, la distribución de los vasos arteriales y venosos en las vellosidades coriales, incluidas en la sangre de la madre o cámara hemática placentaria, los cotiledones están separados por un tabique intercotiloideo incompleto por donde circula la sangre materna completa de un cotiledón a otro cotiledón. Al lado de los tabiques se observan las arterias espiraladas y la salida de la sangre por las venas. El cotiledón marginal se encuentra en el borde de la placenta y se observan las vellosidades coriales dentro de la cámara hemática materna y entre el tabique intercotiloideo y el sinus marginal.

Los lóbulos o cotiledones, cuyo número oscila entre 10 a 12, pero que pueden llegar hasta 30, llegan a la pared interna de la placa corial, de modo que los cotiledones no están del todo aislados. Su estructura es de la placa fetal.

En los tabiques serotínicos circulan las arterias espiradles (rama de las arterias útero-placentarias) y vierten su sangre en los espacios intervellosos, aunque hoy se piensa que esas arterias desembocan, sobre todo, en la base de los tabiques. Se admite, en general, que las venas están ampliamente abiertas en el fondo de cada una de las celdas y son tributarias de las venas útero-placentarias.

En la periferia de la cámara hemática, la serotina está íntimamente unida y adherida al corion. Un repliegue de la serotina (lámina basal obturante de Winckler o caduca subcorial de Koelliker) se insinúa en una pequeña extensión por debajo del corion y refuerza la oclusión de los espacios, impidiendo que la sangre se derrame.

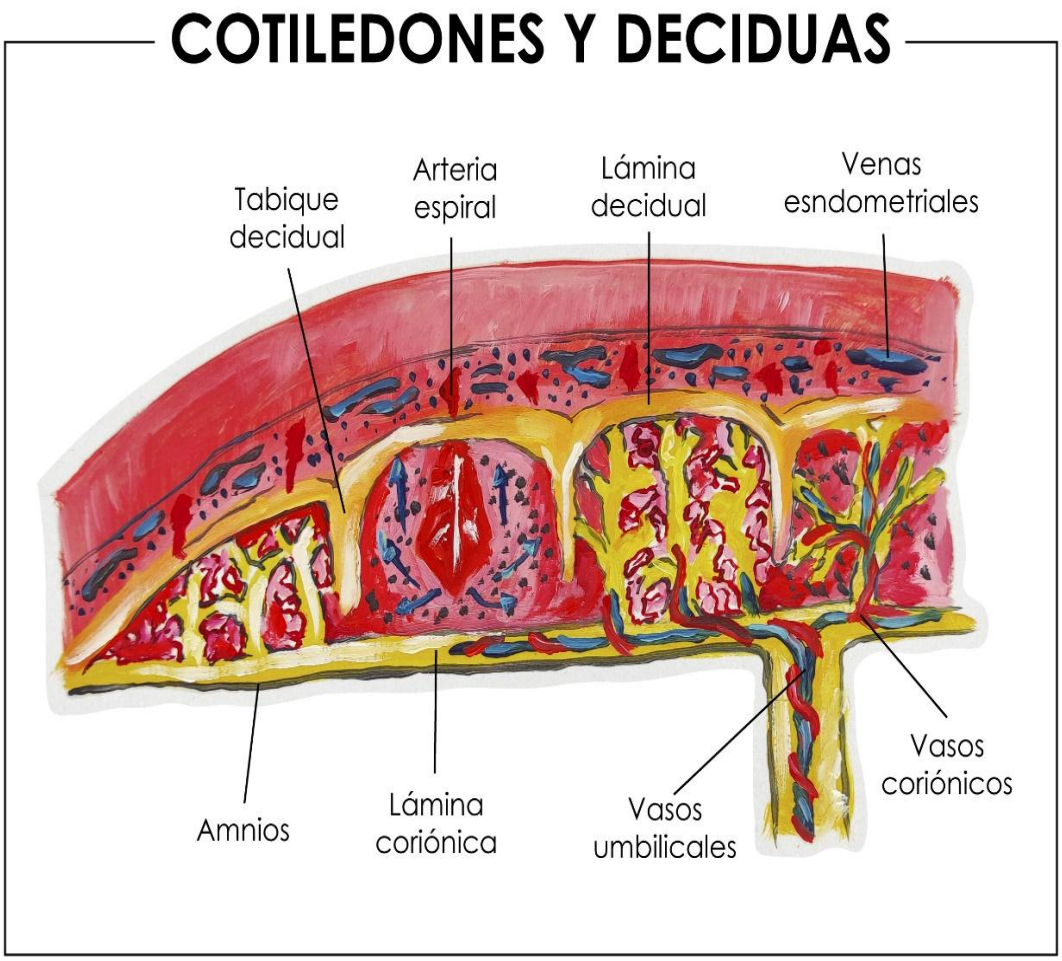


Figura 20. Cotiledones y deciduas. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Cordón umbilical y vasos umbilicales. Dentro de las cámaras hemáticas se observan vasos coriónicos, lamina coriónica y más superficialmente el amnios, tabiques deciduales incompletos que separa un cotiledón del otro. Vasos endometriales en la decidua, arterias espiraladas.

La cámara hemática placentaria

Se forma a partir de los trece días desde la fecundación. Es una cavidad casi de forma biconvexa, limitada por dos paredes: la pared cercana a la cavidad amniótica, que se denomina placa corial, y la pared correspondiente a la caduca basal, que es la placa basal. Su altura es de 4 cm aproximadamente.

Los tabiques ya señalados que emergen de la placa basal, no llegan a alcanzar nunca la placa corial, delimitando los compartimientos descritos anteriormente, en donde se sumergen los cotiledones. Todo el espacio que existe entre las paredes de la cámara y los cotiledones, está bañado de sangre materna. El sitio donde se reúnen ambas placas corresponde al seno marginal y el volumen relativo de los cotiledones es tres veces mayor que el de la cámara hemática.

La capacidad de la cámara hemática oscila entre 100 y 250 cc en la placenta de término, pero en la que aún está implantada en el útero es mayor, no así en la que se ha desprendido. ¿Por qué no se coagula sangre en los espacios intervellosos, a pesar de circular fuera de los vasos en la parte fetal?, la existencia del sincicio que reviste las vellosidades explicaría el fenómeno: en la caduca serotina las células conjuntivas actuarían como un endotelio. También se ha supuesto que un fermento placentario especial impediría la coagulación.

Figura 21. Placenta de término. Estructura. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Observada con microscopia electrónica, se observa la estructura de vellosidad corial en una placenta de término que separa la sangra materna o cámara hemática placentaria de la sangre del capilar fetal.

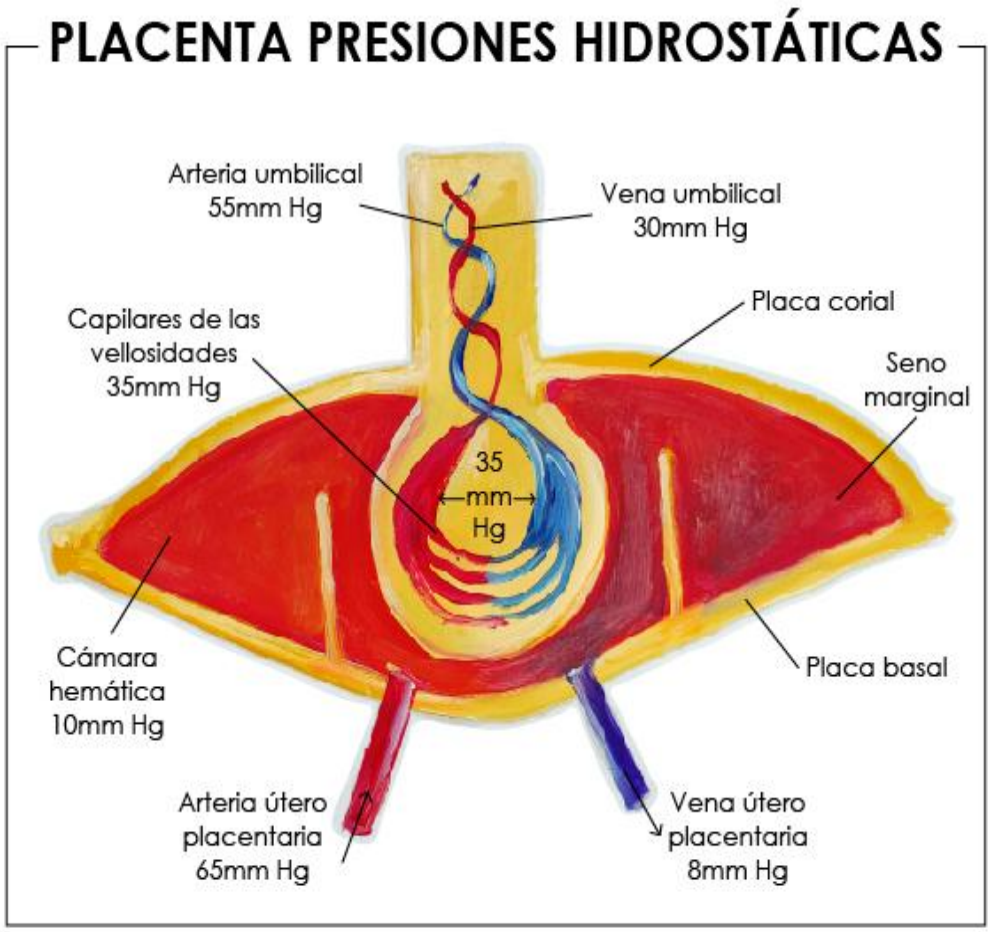


Figura 22. Placenta presiones hidrostáticas. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Se observan las diferentes presiones existentes en la cámara hemática, presión de la sangre en la arteria umbilical y presión se expande en el espacio intervelloso, presión de la sangre en los capilares de las vellosidades coriales, presión de la sangre en las arterias umbilicales.

Circulación materno placentaria

La sangre materna del espacio intervelloso está temporalmente fuera del sistema circulatorio materno. Alcanza el espacio intervelloso a través de las ochenta a cien arterias endometriales espiraladas que hay en la decidua basal. Estos vasos se abren en el espacio intervelloso a través de la abertura de la cubierta citotrofoblástica. El flujo sanguíneo de las arterias espiraladas es pulsátil y propulsado en forma de pequeños chorros por efecto de la presión arterial materna. La sangre que entra en el espacio intravelloso lo hace con una presión considerablemente mayor que la de este espacio, desplazándose en la sangre hacia la placa coriónica. A medida que se reduce la presión la sangre fluye lentamente sobre las vellosidades ramificadas lo que

permite el intercambio de los productos metabólicos y gaseosos con la sangre fetal. Posteriormente la sangre retorna a la circulación materna a través de las venas endometriales.

El bienestar del embrión y del feto depende más de las vellosidades ramificadas por parte de la sangre materna que de ningún otro factor. Las reducciones de la circulación útero placentaria produce hipoxia fetal (niveles de oxígeno inferiores a los normales) y restricción del crecimiento intrauterino.

Las disminuciones intensas que la circulación útero placentaria puede causar la muerte del feto. El espacio intervellositario de la placenta madura contiene alrededor de unos 150ml de sangre, que reponen de tres o cuatro veces por minuto.

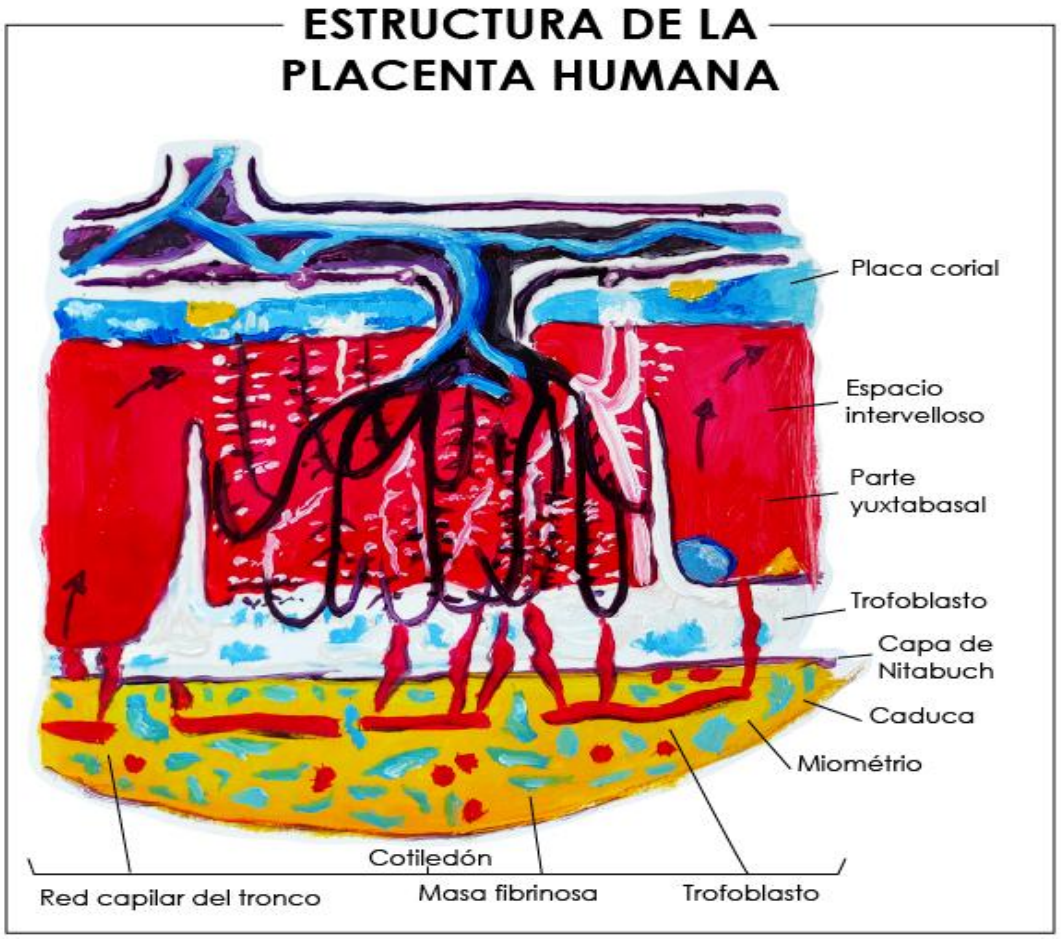


Figura 23. Estructura de la placenta humana. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: El cordón umbilical y la distribución de los vasos sanguíneos entre el amnio y la placa corial, tronco vellositario principal y sus ramificaciones originando las vellosidades coriales que se encuentran sumergidas en los espacios intervellosos. Membrana de Nitabuch que separa la parte profunda de basal o serotina que la separa de la capa esponjosa del endometrio. Después de la esponjosa se observa el musculo uterino o miometrio.

Capítulo 3
Fisiología de la placenta

Principios generales

La placenta aísla al feto de la placenta, pero permite un intenso intercambio entre ambos, como lo hace suponer el contacto entre ambas circulaciones en una gran superficie, la cual ha sido calculada en 13 metros cuadrados aproximadamente para la placenta humana de término.

La superficie de la membrana placentaria (superficie vellositaria) se acrecienta regularmente hasta las 36 semanas, pero después parece disminuir. Según la mayoría de los autores, es menor en la zona situada inmediatamente por debajo de la placa corial que en la zona yuxtabasal.

El espesor de la membrana placentaria disminuye progresivamente desde el principio del embarazo (25 micrones) hasta el final del mismo (2 a 6 micrones). Para facilitar el estudio de la fisiología placentaria, Pinto (1961) mencionado por León[1] (1963), considera conveniente referirse a una unidad funcional. Propuso una nueva denominación que permite abarcar complejos tejidos especializados que cumplen una función dinámica múltiple y entrelazada. Esa unidad funcional vellositaria que comprende la vellosidad corial, el espacio intervelloso, el vaso aferente, el vaso eferente y la decidua circundante, la denominó «vellón», en concordancia con la nomenclatura, para designar una unidad funcional microscópica.

Últimamente ha progresado el estudio de los mecanismos de transporte de sustancias a través de las microvellosidades, haciendo referencia a las últimas investigaciones realizadas con microscopía electrónica.

El sincicio que cubre las microvellosidades está cubierto por una sustancia denominada «transportador activo», de naturaleza glicoprotéica, con gran riqueza de enzimas hidrolíticas (fosfatasas y esterasas) que, al ponerse en contacto con las sustancias que deben ser transportadas, las implican en su seno.

Ese sistema particular de transporte se denomina «transporte activo» y está compuesto de la siguiente tríada: microvellosidades, canales y vesículas. Los cambios en la circulación de la sangre en los espacios intervellosos, así como las variaciones en la circulación intravellosa, modificarían sustancialmente este delicado mecanismo de transporte.

Tan extraordinaria superficie de contacto, mantendría la vinculación materno-fetal con un margen de seguridad muy amplio. Es decir, los índices de intercambio entre ambas partes, podrían disminuir sustancialmente hasta un límite mínimo compatible con la vida del feto.

La circulación placentaria

Recién se ha recordado que la sangre de la madre es vertida en las cámaras hemáticas por las arterias útero-placentarias, ramas de las arterias uterinas, y retorna a la circulación general por las venas del útero.

En cuanto a las placentarias que desembocan en las venas uterinas, no se sabe exactamente cómo se efectúa la circulación de sangre dentro de las cámaras hemáticas. Se piensa que la sangre penetra en cada uno de los compartimientos con una presión más elevada que la existente en ellos, motivo por el cual se dirige a la placa corial y se refleja como si fuera aspirada por las venas de la placa basal.

En la placenta humana la sangre materna entra al espacio intervelloso por los orificios de las arterias espiraladas de 200 micras de diámetro, variable entre 105 y 500.

El número de arterias funcionales se reduce paulatinamente durante el embarazo. Al final de la gestación se perciben en las radiografías, después de inyectar medios de contraste en las arterias ilíacas, alrededor de 15 a 20 arterias de calibre grueso.

Según, Caldeyro (1954), citado por León[1] (1963). Las arterias espiraladas suelen ocupar el centro de los cotiledones, y la sangre materna entra a los espacios intravellosos en forma de chorros continuos con refuerzos intermitentes y con una presión media entre 70 y 90 milímetros de mercurio o mm Hg.

La sangre circula por el espacio laminar que las vellosidades delimitan, un medio intervelloso que, desde el punto de vista estricto, es un espacio capilar y llega al lago subcorial. No hay canales preformados para la circulación materna, lo que caracteriza la placentación hemocorial. La sangre materna sale del espacio intervelloso, del mismo cotiledón o de los cotiledones vecinos, por numerosas venas que tienen un diámetro aproximado de 400-800 micras, con una presión media de 12 a 15 mm Hg.

Según deducciones teóricas, la circulación del espacio intervelloso parece ser más rápida en la placa basal que en el lago subcorial, donde las características bioquímicas y hemodinámicas serían de tipo venoso. La hemodinámica del espacio intervelloso se vuelve más complicada durante la contracción uterina. Ello se debe al desarrollo de una elevada presión intramiometrial que dificulta, tanto el drenaje venoso como la entrada de sangre arterial al espacio intervelloso y la compresión de la aorta y las ilíacas por el útero contraído (Poseiro 1954) León[1] et.al,.

Los mecanismos más importantes relacionados con la regulación circulatoria de la grávida parecen ser hormonales. Entre las hormonas, destacan la progesterona y los estrógenos. La inyección de estrona (estradiol y estrona), en la oveja produce dilatación de las arterias uterinas y como consecuencia hay un aumento brusco del 100 % en el flujo sanguíneo uterino.

La angiotensina produce un aumento brusco de la presión arterial sistémica que va acompañado de una caída del gasto circulatorio útero-placentario (Gaviria y Ríos, 2000)[3].

La inyección de betamiméticos aumenta la irrigación útero-placentaria por dilatación de las arterias uterinas. Un efecto similar en la mujer con dosis única de Salbutamol (Gaviria,y Rios 2000)[3].

La acción de las prostaglandinas desencadena el trabajo de parto debido a la disminución del flujo útero-placentario por vasoconstricción de las arterias espiraladas, alterando la función endocrina.

Circulación de la sangre materna en los lagos sanguíneos

Recién se ha recordado que la sangre de la madre es vertida en la cámara hemática por las arterias útero-placentarias y las ramas de las arterias uterinas, y que retorna a la circulación general por las venas útero-placentarias, las cuales desembocan en las venas uterinas. No se sabe exactamente cómo se efectúa la circulación de la sangre en la cámara hemática. Se piensa que la sangre penetra en cada uno de los compartimientos con una presión más elevada que la existente en ellos, motivo por el cual se dirige a la placa corial, donde se refleja como si fuera aspirada por las venas de la placa basal.

El miometrio desempeña un papel importante en ese sentido, pero no exprime a la placenta como una esponja, según se decía antes, en décadas anteriores, al contrario, al contraerse se cierran los vasos venosos, de modo que se detiene la evacuación de los espacios intervellosos y el drenaje es facilitado. En cambio, al relajarse el útero no se comprimen las venas radiales del miometrio.

Más adelante se expondrá cómo actúan las contracciones uterinas en el embarazo y en el parto. Las fibras musculares lisas que se observan en las vellosidades y los vasos sanguíneos de la placenta hacen progresar igualmente la sangre en los lagos sanguíneos y en las vellosidades coriales. Las pulsaciones de estas (producidas por los vasos que contiene) también han de contribuir.

La presión sanguínea en las arterias útero-placentarias varía entre 70 y 80 mm de Hg.

La presión en la cámara hemática, determinada por punción transabdominal, es de 10 mm de Hg durante la diástole uterina, lo que es equivalente a la presión intraamniótica, en virtud del equilibrio hidrostático que debe existir entre las cámaras hemáticas y la cavidad amniótica. El caudal sanguíneo placentario materno o la cantidad de sangre de la madre que circula por la cámara hemática en la unidad de tiempo, es de 600 cm^3 aproximadamente en la placenta de término; su disminución origina el síndrome de insuficiencia de la placenta.

Para Burwel, (1975) citado por Gaviria[4] (2000), la placenta sería como una fístula artero-venosa modificada, lo que explicaría ciertos cambios circulatorios en el embarazo. Los estudios morfológicos demostraron en la placenta, una disposición semejante a un shunt A-V.

Circulación de la sangre de origen fetal en la placenta

La sangre fetal llega a la placenta conducida por las dos arterias umbilicales que tienen una única anastomosis antes de distribuirse en la torta placentaria, dando ramas que atraviesan la placa corial y originan los vasos cotiledonarios.

Estas, y sus ramificaciones primarias y secundarias, constituyen el cotiledón fetal. Habitualmente, un cotiledón fetal está relacionado con un cotiledón materno, pero en muchos casos, un cotiledón materno contiene dos o más cotiledones fetales (Reynolds, 1954), citado por Leon[1] (1963).

Los capilares del sistema vellositario placentario ocupan gran parte de la placenta de término y, por sus características morfológicas, han sido comparados con las estructuras glomerulares del riñón. El conjunto de los capilares de las vellosidades constituye la red capilar vellositaria. Se supone que la presión sanguínea de dicha red debe ser intermedia entre la presión existente en la arteria umbilical y la vena umbilical.

La presión sanguínea de la arteria umbilical es de aproximadamente 55 mm de Hg, mientras que la presión de la vena umbilical es de 30 mm de Hg, de modo que la presión existente en los capilares fetales ha de ser de alrededor de 25 mm de Hg. Dada la importancia que tiene la presión hidrostática en la fisiología placentaria, Margolis (1960), referido por Leon[1](1963), investigó nuevamente la presión de los vasos umbilicales en cesáreas abdominales y, antes de extraer el feto, comprobó que el término medio del valor de la presión es de 48 mm de Hg: en la vena umbilical es de 24 mm de Hg y en los capilares, entre 48 y 24 mm.

El volumen-minuto placentario fetal es la cantidad de sangre que circula por la red capilar vellositaria de la unidad de tiempo y es de 100 a 200 cm por minuto al final del embarazo. La circulación de la sangre del espacio intervelloso, en vez de un espacio, es un verdadero sinusoides, y la circulación intervellosa forma un sistema con características propias, dependiendo, primero, de la madre y, segundo, del feto. En realidad, existen tres sistemas circulatorios: circulación materna, circulación del vellón y circulación fetal.

La presión más baja se halla en el espacio intervelloso. Se sospecha que la presión de la trama capilar subcorial oscila entre 20 y 30 mm de Hg en las primeras venas colectoras de la placenta que formarán la vena umbilical y llevan sangre arterial al feto. Tal presión ha de alcanzar más de 30 mm de Hg. La presión de la sangre en el espacio es a veces sumamente baja (de 3 a 5 mm de Hg), pero asciende mucho en el curso del embarazo con la tos, las variaciones respiratorias, las contracciones del útero y, sobre todo, durante el parto según Pinto (1961), citado por León[1] (1963).

La sangre del espacio intervelloso pertenece a unidades correspondientes a la arborización de una arteriola y de una vena. Los estudios han demostrado que la circulación sanguínea de cada una de dichas unidades es independiente, razón por la cual puede perturbarse en ciertos territorios, pero no en otros. La sangre arterial, con una presión media de 80 mm de Hg, llega a las sinusoides intervellosas de baja presión (2.8 mm Hg) y pierde velocidad a medida que se acerca a la placa subcorial. Después de ponerse en contacto con las vellosidades verdaderas vuelve, al parecer, con menor velocidad. Se sospecha que deben existir corrientes de ida y corrientes de vuelta.

Se cree también que en estas sinusoides intervellosas de baja presión, las pequeñas variaciones provocadas por las contracciones uterinas cumplen una función importante al modificar la abertura de las venas colectoras, haciendo el papel de bomba; también modifican la velocidad circulatoria de la sangre en este espacio. Se ha demostrado que los vasos de la placenta, así como los vasos del cordón umbilical, son sensibles a cambios de temperatura, presión, tirones y manoseo, habiéndose postulado que estos factores tienen alguna función en los mecanismos de regulación del flujo y de la resistencia vascular feto-placentaria que, fundamentalmente, tendría que ver con el cierre de los vasos en el momento del nacimiento.

Por su parte, TenBerge (1965) citado por Gaviria[4] (2000), ha demostrado que la histamina hace más lenta la circulación capilar, mientras que la acetilcolina la estimula. También se ha demostrado, in vitro, que los vasos fetales son sensibles a las drogas vasoactivas, tanto constrictoras como dilatadoras. Algunas, normalmente presentes en la sangre fetal, muestran un poderoso efecto, como las prostaglandinas.

Asimismo, Branda (1974) citada por Gaviria y Rios[3] (2000), encontraron que, con dosis bajas de oxitocina, aparece una caída de la presión de perfusión y un aumento del flujo. Con dosis mayores, la disminución de la presión es menos marcada, mientras que un aumento de la presión de perfusión ocurre cuando se utilizan dosis altas. También se han obtenido efectos vasoconstrictores con la meperidina y la morfina.

Intercambio materno-fetal en la placenta

La placenta es capaz de suplir las necesidades fetales cumpliendo funciones como el tracto gastrointestinal, pulmón, riñón, hígado y glándulas endocrinas.

La sangre del feto extrae de la sangre materna toda la materia que aquel necesita (oxígeno y elementos nutritivos), y elimina en esta el anhídrido carbónico y los residuos metabólicos, cumpliendo funciones de la vida extrauterina.

Estando ambas sangres separadas completamente, ¿cómo se realiza ese intercambio, sobre todo cuando se trata de grandes moléculas?

Cinco son los mecanismos que explican el paso de los distintos constituyentes de la sangre materna o fetal a través de la placenta:

a. Difusión simple (osmosis).
b. Difusión por molécula portadora (Carriers).
c. Actividad celular selectiva o transporte activo.
d. Soluciones de continuidad.
e. Pinocitosis y Fagocitosis

a. Difusión simple

Es indiscutible que la placenta actúa a veces como un simple filtro. La superficie de las vellosidades constituye una extensa membrana permeable que separa la sangre materna de la fetal, dado que la permeabilidad de dicha membrana varía en función inversa del número de capas de células interpuestas entre ambas circulaciones. Se entiende que, en la placenta humana, que es del tipo hemocorial, la permeabilidad sea diez veces mayor que la «placenta endoteliocorial» e incluso mucho más que las placentas «sindesmocorial y epiteliocorial», como lo demuestran las investigaciones con sodio radioactivo.

Ciertas sustancias atraviesan esa membrana por simple difusión, siguiendo las leyes físicas de la tensión osmótica, de acuerdo con la oferta y la demanda (Botella Llusia y Clavello Nuñez. 1978), citados por Gaviria[4] (2000). Esta presión osmótica de la sangre de la madre y el feto es, pues, un factor importante que condiciona los intercambios

a través de la membrana placentaria: depende principalmente de los electrolitos (cloro, sodio, etc.), ya que la presión oncótica de las proteínas es muy pequeña.

Tanto la sangre materna como la fetal se modifican continuamente a través de la membrana, hasta restablecerse el equilibrio. Se trata, pues, de un mecanismo exclusivamente físico, que tiende a igualar las concentraciones.

Con este mecanismo no hay consumo de oxígeno ni síntesis química. Solo se acepta y, con ciertas reservas, para el mecanismo de los gases (oxígeno y anhídrido carbónico). La mayor parte de los compuestos que pasan de la sangre fetal a la materna o viceversa, lo hacen por simple gradiente de concentración. Los más importantes son los gases (dióxido de carbono y oxigeno) y la mayoría de los hidratos de carbono.

Se puede conocer la velocidad de difusión de una sustancia cuando atraviesa una membrana, aplicando la ley o principio de Fick.

$$\textbf{Velocidad de difusión} = K \frac{A(Cm - Cf)}{E}$$

A= Superficie de la membrana de intercambio
Cm = Concentración en la sangre materna
Cf = Concentración en la sangre fetal
E = Espesor de la membrana de intercambio
K = Constante de la difusión de la droga o de la sustancia

La constante de difusión de una sustancia a través de la sustancia biológica depende, a su vez, de una serie de factores; uno de los más importantes es la solubilidad de dichas sustancias de los lípidos de la matriz lipoproteica de la membrana. Por ejemplo, el oxígeno, por su mayor solubilidad en lípidos, atraviesan una membrana más rápidamente que el agua. Otros factores que influyen en el transporte de sustancia por difusión son el tamaño molecular de la sustancia, su carga eléctrica, el "tamaño del poro" de la membrana y la carga eléctrica de la pared del poro.

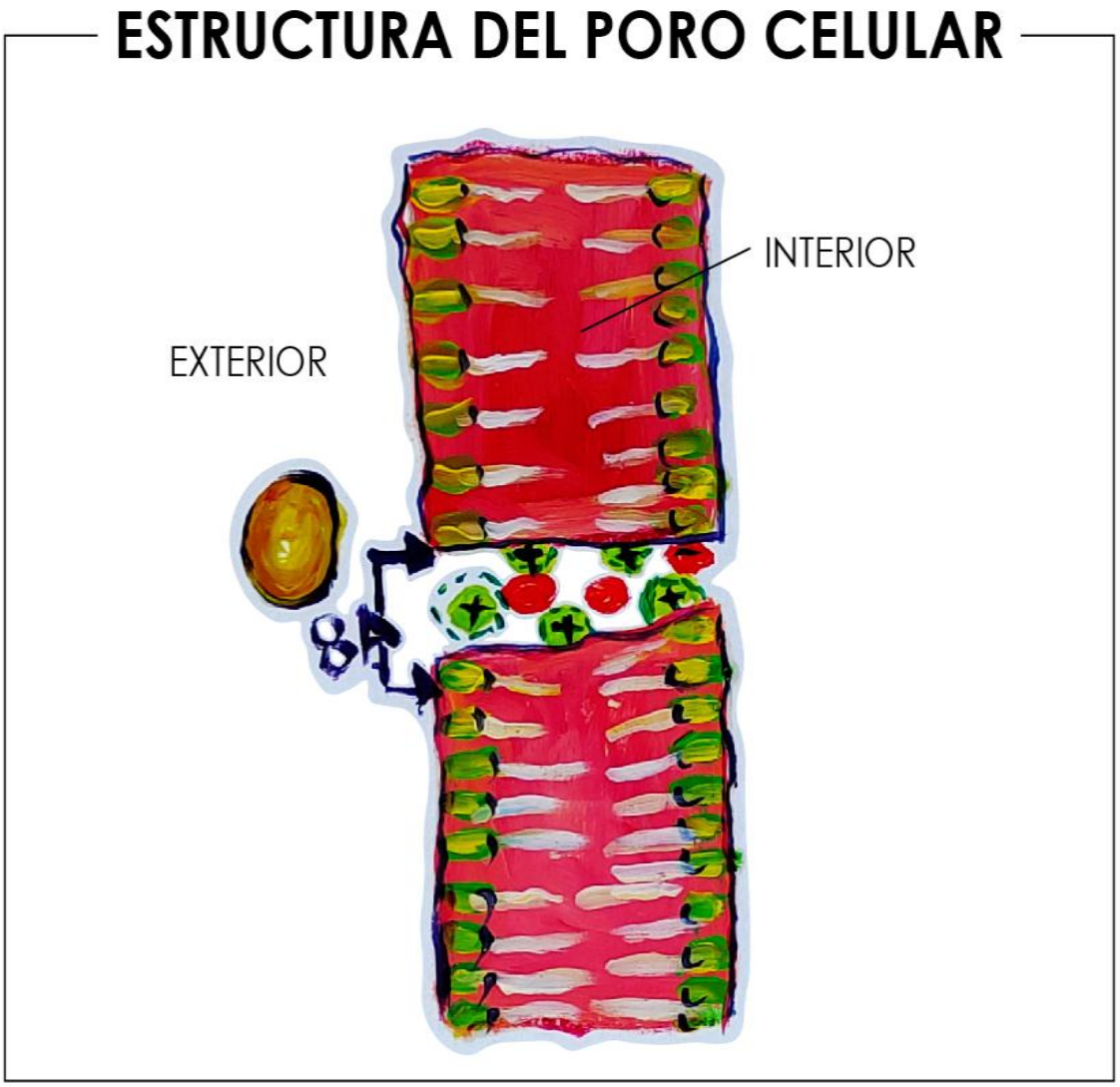


Figura 24. Estructura del poro celular. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Muestra la esfera de influencia ejercida por las cargas eléctricas a lo largo de la superficie del mismo y la carga eléctrica de las sustancias a transferir. Cada polo positivo genera una carga eléctrica que rechaza las sustancias cargadas positivamente, por lo cual estos elementos serán repelidos y la repulsión creara el bloque del pasaje a través del poro. La molécula sin carga eléctrica de diámetro mayor de 8ª, no puede introducirse dentro del poro debido a su gran tamaño.

La sustancia con un peso molecular inferior a 700 micrones parece atravesar la placenta humana, por difusión simple, mientras que las que tienen peso molecular mayor de 1.000 lo hacen por otro mecanismo. Con respecto a las moléculas de peso molecular de 700, en la velocidad del pasaje influye a la carga eléctrica y la ionización de las mismas. Se ha demostrado que por simple difusión las moléculas no cargadas atraviesan la placenta con más rapidez de la molécula ionizada de similar tamaño. Hay evidencia que el sodio atraviesa la placenta más lentamente que la urea, cuya molécula d mayor tamaño pero no está cargada eléctricamente.

b. Difusión por molécula portadora (Carriers)

Así se aclara la transferencia de ciertas sustancias, en contra del gradiente de potenciales químicos. Para la glucosa, la fosforilización produciría la energía metabólica requerida para su traspaso (Gallegos 1959, citado por Leon[1], 1963).

c. Actividad celular selectiva o transporte activo

Se trata del transporte de posibles drogas heterólogas. Para Mirkin (1968), citado por Gaviria[4] (2000), se deben considerar los siguientes factores que modulan el pasaje transplacentario de drogas:

1. Las propiedades fisicoquímicas de las drogas.
2. El flujo sanguíneo de la placenta.
3. El desarrollo de la placenta.
4. El metabolismo placentario de las drogas.

Las drogas con gran solubilidad en los lípidos y con una baja fuerza iónica, como mucho, de los derivados del ácido barbitúrico, cruzan rápidamente la placenta.

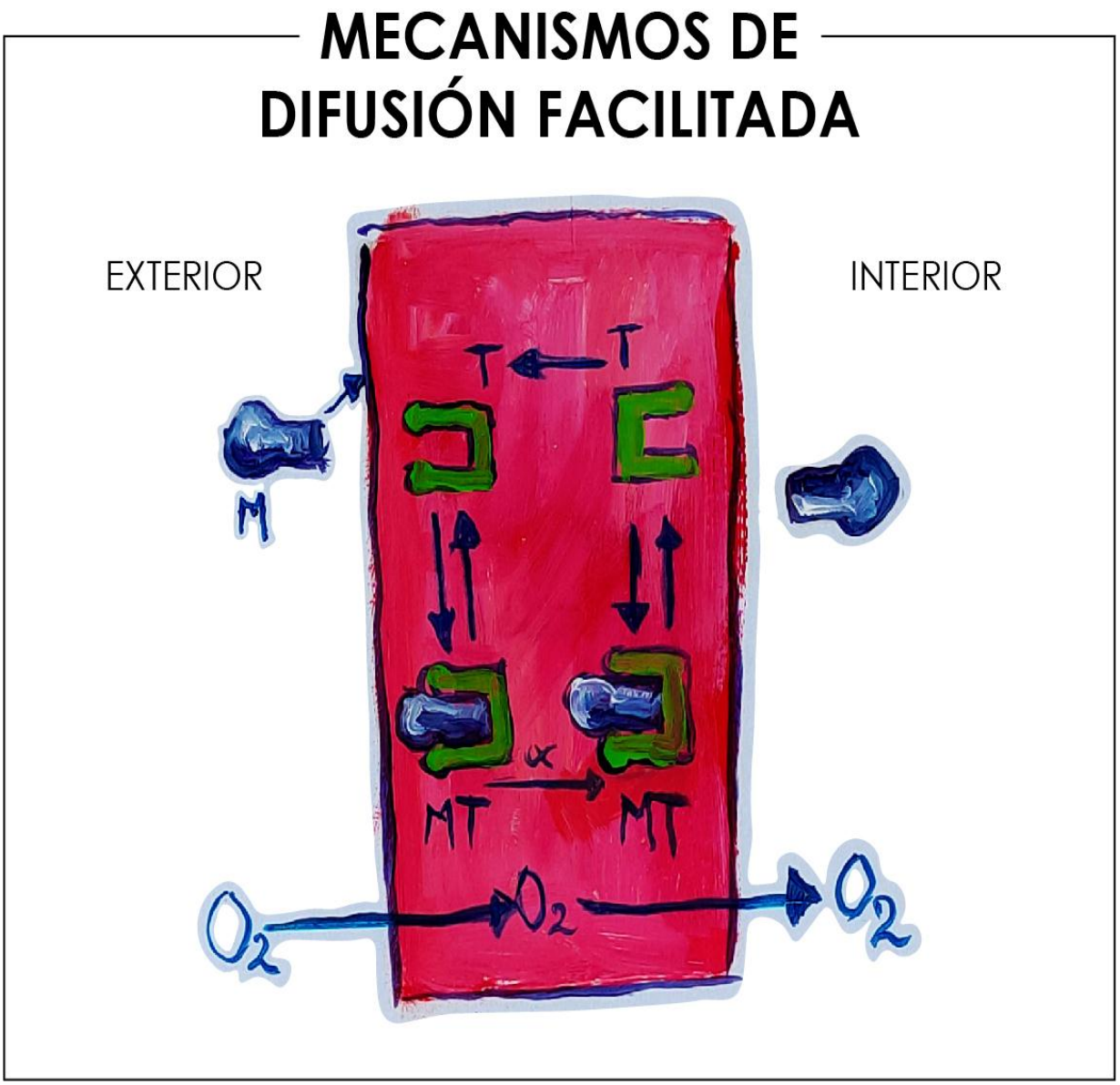


Figura 25. Mecanismos de difusión facilitada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: La molécula permeable (M) se une reversiblemente con el transportador (T) en el sector correspondiente exterior de la membrana y forma así el complejo MT. Este se desplaza hacia del sector correspondiente al interior de la membrana si utilizar energía, y la molécula permeable se separa del transportador. El transportador queda libre para una nueva transferencia de elementos, mientras que la molécula trasportadora pasa al interior de la célula. Dicho esquema podría corresponder al transporte de glucosa en los eritrocitos humanos o en la placenta. (Gimeno 1995), citado por Gaviria y Rios[3] (2000).

d. Soluciones de continuidad

El pasaje directo de las sustancias puede ser facilitado por soluciones de continuidad microscópica, verdaderos poros en las membranas que se producen sin duda preferentemente durante el parto (alumbramiento), desprendimiento prematuro de placenta eutópica. Parece haberse comprobado la fuga de glóbulos rojos de la sangre materna a la sangre fetal, a través de esas brechas, y también a la inversa, el paso de hemoglobina fetal a la circulación de la madre cuyo mecanismo es discutido.

También se habla de la transferencia de goticas (pinocitosis, mecanismo similar a la fagocitosis).

e. Pinocitosis y fagocitosis

Ambos procesos se basan en que en el interior de las células y a partir de un sector de la membrana celular se forman unas vesículas o vacuolas que se independizan de la membrana celular. La vacuola formada en la fagocitosis es más grande que la que se forma pinocitosis y permite el englobamiento de protozoarios, restos de células, células enteras y bacterias. En la pinocitosis el material englobado es agua, plasma y las sustancias disueltas en ellos.

Este mecanismo explica el pasaje macro celular (proteínas, polipéptidos, inmunoglobulinas, antígenos y anticuerpos, de acuerdo a (Gimeno 1965), citado por Gaviria[4] (2000).

Son procedimientos muy similares al punto que se ha propuesto para ellos el término genérico de “Citosis” según, (Cereijido y Rotunno, 1966), citados por Gaviria y Rios[3] (2000). Mecanismos similares explican también el pasaje desde el interior de las células al exterior de macrocélulas (hormonas y encimas diversas). Estos mecanismos de formación – destrucción de la membrana interna de las células ha sido denominado “flujo de membranas”.

Estos procesos están íntimamente relacionados con los lisosomas y, a través de ellos con la utilización de nutrientes y con las relaciones de las células y el medio exterior.

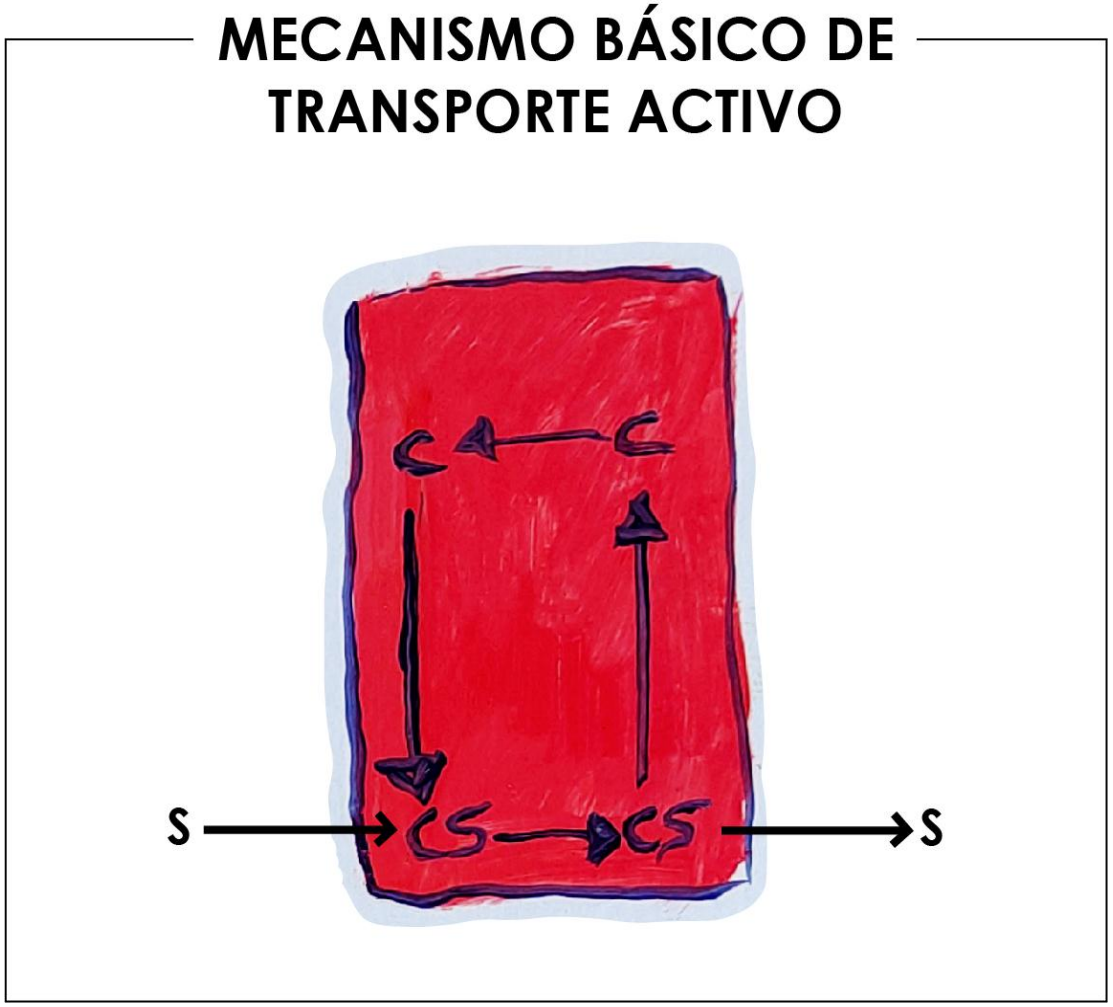


Figura 26. Mecanismo básico de transporte activo. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: La sustancia S, se ubica en el exterior de la membrana, se unen reversiblemente con el complejo C de la membrana específicamente relacionado con su transporte. El transporte desde CS desde el sector exterior al sector interior de la membrana utiliza energía y por lo general una enzima o grupo de enzimas son los que específicamente causan dicho mecanismo. La separación de C y S deja al complejo de la membrana libre para nuevas transferencias y la sustancia pasa hacia el interior de la membrana.

Cuando una vesícula está formada se adhiere a un conjunto de lisosomas, estos descargan sustancias enzimas hidrolíticas, las que digieren las sustancias contenidas en la vesícula. Los productos finales de esta digestión quedan dispersos en el citoplasma celular. También puede suceder que la vesícula de pinocitosis o fagocitosis no se adhiere a los lisosomas y que el producto contenido sea transportado al espacio interior celular que conserva la característica extracelular y por medio del cual la célula desconoce sustancias exógenas y forman un verdadero túnel para el pasaje de tales sustancias.

Esto impide la acción hidrolítica de los lisosomas y la digestión de los productos contenidos en la vesícula. Se ha postulado que este tipo de mecanismo causa la transferencia de grandes moléculas en la placenta humana, ya que las transferencias no podían ser priorizadas por otro mecanismo descrito. Tal es el caso de las albúminas, de las globulinas gamma, de algunos anticuerpos y antígenos. El mismo mecanismo permitiría explicar el pasaje de glóbulos rojos de la madre al feto.

Otro mecanismo de transporte

El pasaje de brotes de sincitiotrofoblasto a la circulación materna, así como el pasaje de estos a las paredes uterinas (endometrio y miometrio), ha sido observado por Álvarez en 1964, el cual es citado por Gaviria[3] (2000). Se ha sugerido como posibles mecanismos de transferencia, pero el significado funcional de este no ha sido dilucidado, habiéndose sugerido su participación su mecanismo inmunológico que permite la implantación del trofoblasto en el útero y en el mantenimiento del embarazo sin rechazo del mecanismo materno.

Mas discutido y menos posible, pero no menos interesante el pasaje de vellosidades enteras hacia la circulación materna. Según, Pereira 1966, citado por Gaviria[4] (2000) han demostrado imágenes relacionadas con la presencia de vellosidades coriales del pliegue cubital.

Asimismo, Álvarez y Hamilton, 1970, mencionados por Gaviria et al,(2000), ha sido propuesto como posible mecanismo de transferencia de vellosidades enteras del cordón umbilical. Teniendo en cuenta el rico contenido del trofoblasto en fosfolípidos, lípidos neutros, esteroides y proteínas, esto podría ser un mecanismo de los intercambios de la placenta – madre – feto, poco conocida en la placenta humana. La pérdida de la continuidad de la membrana placentaria explicaría el pasaje transplacentario de células y moléculas de alto peso molecular.

Transporte de drogas heterólogas

En el Cuadro 1 se observan los siguientes sitios posibles en las que las drogas pueden alterar la organogénesis, causando alteraciones del desarrollo (teratogénesis).

Cuadro 1. Sitios posibles en los que las drogas alteran la organogénesis, causando trastornan el desarrollo (teratogénesis)

Etapas del desarrollo	Localización anatómica	Origen primario de la droga
Huevos	Ovario	Circulación materna
Blastocisto libre	Oviducto Trompas	Secreciones de la luz
Blastocisto implantado	Útero	Circulación materna Secreciones de la luz
Embrión	Útero	Circulación materna, vía transplacentaria
Feto	Útero	Administración directa de droga

Nota: Cuadro elaborado con datos tomados de sitios potenciales en que las drogas pueden afectar la ontogénesis. Fuente: Tomado de Gaviria[4] (2000)

Los analgésicos y varios antibióticos también atraviesan la placenta humana fácilmente. Ello contribuye en alguna medida favorable en el tratamiento de la madre y del feto. Sin embargo, es necesario tener presente que algunas de estas sustancias o drogas pueden ser deletéreas para el feto, tanto para la embriogénesis como para el crecimiento somático del embrión o del feto. Se han descrito malformaciones fetales o retraso franco del crecimiento fetal luego del tratamiento médico con antibióticos (ametopterina, mercaptopurina, bisulfan, cloranbucil, muestina y metrotexato).

La trimepterina, inhibidor de la síntesis del ácido fólico, suele causar anemia magaloblástica fetal y malformaciones del embrión cuando se administra a la madre en el primer trimestre del embarazo.

Cuando se han aplicado los conocimientos de la farmacoquinética, se ha podido concluir que el equilibrio de los compartimientos (madre y feto) llega a una constante a los 40 minutos de administrada una droga. Posiblemente debe dársele mayor importancia a la relativa exposición acumulativa en el feto, que a la extensión y sitio de transferencia de una droga.

Los narcóticos como la meperidina, morfina, codeína, y los alucinógenos (ácido lisérgico), modifican la circulación placentaria por vasoconstricción y pueden afectar, por esta vía, la nutrición y oxigenación necesaria para el desarrollo normal del feto. El pasaje transpla-

centario de la meperidina es rápido. Solo dos minutos después de la inyección materna, se encuentra esta droga en la circulación del feto, siendo su eliminación fetal muy semejante a la materna.

La succinilcolina, a pesar de su elevada polaridad, cruza muy rápidamente la placenta humana in vitro en cantidades compatibles con su tamaño molecular y su transferencia no parece estar influida o retardada por su polaridad. Moya (1963), citado por Leon[1] (1963), han demostrado también el pasaje transplacentario de succinilcolina cuando se administra durante el parto.

Igualmente, se ha demostrado el pasaje transplacentario de gentamicina, según (Kauffman, 1974), citado por Gaviria[4] (2000), con concentraciones altas en el cerebro y su acumulación en la orina del feto. Experimentos similares realizados en las cabras, demuestran resultados opuestos en diferentes especies. La captación fetal es grande también para otros antibióticos, habiéndose demostrado concentraciones elevadas de fonfomicina.

La penicilina y la cefalosporina tienen en el feto un 20-40 % de la concentración materna, la tetraciclina es de un 25-75 %, mientras que la eritromicina no es capaz de atravesar la membrana placentaria humana de acuerdo a lo descrito por (Goddman, 1965), citado por Gaviria[4] (2000). El cloranfenicol, cuando cruza rápidamente la barrera placentaria, sus valores plasmáticos fetales son similares a los valores maternos.

Cuando se administran dos penicilinas como tratamiento en la sífilis materno y fetal en idénticas dosis, pero en diferente grado de unión a las proteínas, ocurre lo siguiente: en estos casos al inyectar por vía intravenosa, metacilina sódica (40 % unida a la proteína y la dicloxacilina 96 % unida a la proteína), la primera se elimina rápidamente del suero materno y se encuentra en altos niveles en el feto y en el líquido amniótico, mientras que la segunda no se encuentra en ninguno de los compartimientos. Esto demuestra que las drogas libres son las que atraviesan fácilmente la placenta.

La administración de drogas anticonvulsivas mostró que estas son capaces de atravesar rápidamente la placenta y encontrarse en la sangre del feto, y que el recién nacido, además, las elimina de una manera similar al adulto. El Tegretol (carbamazepina), por ejemplo, ha inducido en el feto la capacidad de metabolizarla, así como para la fenatoina y la nitrofurantoina. Estas drogas se han relacionado con un aumento de la mortalidad neonatal debido a la depresión del sistema nervioso central, cardiopatías congénitas y anemia neonatal.

Después de inyectar Valium a la madre, los niveles sanguíneos del feto suben rápidamente y, a las pocas horas, son mayores que en la sangre materna. El hecho de que gran parte de la droga se encuentra acumulada en el hígado del feto, evidencia que el metabolismo fetal pudiera hacerse en la misma. El pasaje rápido de esta droga estaría vinculado con su gran liposolubilidad, y la falta del metabolismo placentario, con la baja actividad del citocromo P450 y en reductasa a ese nivel.

El Diazepan puede causar depresión neonatal grave por horas o días después del nacimiento. Los problemas de toxicidad de esta droga son aún mayores en los prematuros que en los fetos de término, puesto que el Diazepan ha sustituido al sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia y eclampsia. Se han encontrado altas concentraciones de Diazepan en el pulmón y corazón de los fetos cuyas madres habían sido tratadas con esos medicamentos.

Se ha demostrado también el pasaje transplacentario de anestésicos no volátiles (tiopental, ketamina) en el humano. Se encontraron cantidades apreciables en la sangre del cordón umbilical, comprobándose la acumulación de la ketamina en la placenta, en el plasma y en el cerebro del feto en cantidades que tienden a igualar a la concentración materna. El pasaje transplacentario de xiopental no se modifica después de la administración de Ritodrina cuando se intenta bloquear la contractilidad del útero reflejado en Cararach (1975), y citado en Gaviria y Rios[3] (2000).

Los anestésicos locales (mepivacaína, lidocaína, prilocaína) han demostrado ser capaces de causar efectos adversos (depresión, estimulación o bradicardia) en el feto. Entre las drogas betamiméticas, tanto el isoproterenol como la isoxsurpina, han demostrado capacidad de ser transferidas hacia el feto (Morgan, 1972, citado por Gaviria[4] , 2000).

En el ser humano, estas drogas producen un aumento de la frecuencia cardíaca fetal cuando se administra en el trabajo de parto. En las ovejas se ha estudiado el pasaje transplacentario de las drogas beta adrenérgicas, taquicardia fetal y del flujo miocárdico, además de discreta disminución del flujo pulmonar. No serían nocivas para el feto placentario. También se ha demostrado el transporte transplacentario de xenobióticos (drogas del tipo de hidrocarburos policíclicos, insecticidas, preservadores de alimentos, plaguicidas, herbicidas, alcaloides, terpenos), todos con la característica común de una alta solubilidad en los lípidos (Nebert, 1974, mencionado por Gaviria[4], 2000).

En la especie humana se ha confirmado el pasaje de plaguicidas (D.D.T y D.D.E.) habiéndose encontrado dichos productos en sangre fetal, líquido amniótico y vérnix caseosa. En los casos de mujeres que fuman, se ha conseguido retraso del crecimiento fetal debido a:

1. Aumento de la carboxihemoglobina materna y fetal, lo que llevaría a una disminución del aporte de oxígeno al feto y a la interferencia con los mecanismos de eliminación del C.O.2 por bloqueo de la anhidrasa carbónica de los glóbulos rojos fetales.
2. Concentraciones elevadas de nicotina que actuarían como vasoconstrictoras. Sus efectos sobre los vasos placentarios crearían condiciones adversas para la circulación fetal placentaria según Stevenson (1973), citado por Gaviria[4] (2000).

El alcohol etílico también atraviesa fácilmente la placenta humana. Ejemplo de ello son los siguientes hechos comprobados: el alcoholismo crónico de la madre produce efectos deletéreos sobre el feto en el 43 % de los casos (Jones y Smith, 1975), citados por Gaviria et al, (2000), y un síndrome de deprivación en el neonato.

La ingestión aguda del alcohol por parte de la madre, hasta el grado de una intoxicación alcohólica, produce depresión en el neonato que dura 24 horas bajo índice de Apgar, habiéndose comprobado, en estos casos, una alcoholemia de hasta 150 mg por 100 ml. Esta concentración es varias veces superior al máximo tolerado como límite para que el adulto pueda desempeñar ciertas actividades como, por ejemplo, conducir automóviles (Cook, 1975, citado por Gaviria, 2000).

Se ha demostrado también el pasaje a través de la placenta humana de progestágenos sintéticos (Crist, 1965) Gaviria et al, tales como la medroxiprogesterona y la noretidrona. Estas pueden causar alteraciones del desarrollo y modificaciones de la organogénesis, fundamentalmente del aparato genital (masculinización de fetos femeninos).

El pasaje de estrógenos sintéticos administrados en diversas circunstancias a la madre (dietilestilbestrol) puede inducir adenocarcinoma vaginal en niñas adolescentes cuando dichas hormonas se administran durante el embarazo, por lo que se debe actuar prudentemente en su administración y, de ser necesario, usar los estrógenos naturales y no los sintéticos (Barrat, 1975, citado por Gaviria, 2000).

Teniendo en cuenta que, excluyendo el hierro, el 82 % de las mujeres grávidas recibe alguna droga (con una media de cuatro drogas por cada embarazada), y que el 65 % de las parturientas toman medicamentos sin indicación médica, se advierte la importancia del pasaje transplacentario de las diferentes drogas. Por su parte, Goodner[31] (1975) analiza los diferentes factores (drogas, radiaciones, infecciones, etc.) que interesan en la prevención de riesgos en la teratología humana.

Asimismo, Stirrat(1976), de acuerdo a la cita de Gaviria y Rios[3] (2000), en una revisión de la literatura médica en relación con el tema de la transferencia transplacentaria de medicamentos y sus efectos deletéreos, concluye que las drogas pueden dividirse en tres grupos:

2.1. Las que deben ser totalmente prohibidas porque los riesgos son superiores a los beneficios en el embarazo temprano (barbitúricos en el parto, cloroquina, cloranfenicol, yoduros, vacunas de virus vivos, metotrexato, tetraciclinas, dietilestilbestrol).

2.2. Drogas que no han sido suficientemente estudiadas (diazóxido, maduréticos, ácido etacrínico, co-trimoxazola).

2.3. Drogas que se usan solo con supervisión especial del médico y con indicaciones inequívocas: antibióticos, aminoglucósidos, anticoagulantes, citotóxicos, agentes hipertensivos, carbonato de litio, agentes hipoglucemiantes por vía oral, corticoesteroides sistémicos, tiouracilo, alantoides.

Intercambio feto-materno. Mecanismos de intercambio

El crecimiento y el bienestar del feto dependen de un funcionamiento eficiente de la placenta, por ser esta el órgano más importante relacionado con el transporte feto-materno. Por este motivo, el tema de las transferencias a través de esta membrana, ha suscitado gran interés, tanto en lo que se refiere al pasaje de elementos sencillos, como el de las moléculas complejas, y es de particular interés en la fisiopatología placentaria.

Los intercambios están directamente relacionados con la nutrición del feto, la excreción de sus metabolitos, la inducción de teratogénesis, la iniciación del trabajo de parto y el pasaje de hormonas,

virus, bacterias, anticuerpos y medicamentos. La placenta es un órgano muy activo desde el punto de vista metabólico debido al alto consumo de oxígeno y de la utilización de la glucosa in vitro, así como también de una multiplicidad de funciones. Todos estos factores convierten a la placenta en un órgano de intercambio más importante por ser diferente a otros órganos. El intenso metabolismo de la placenta puede causar la degradación de las diferentes sustancias presentes en una y otra circulación, además de permitir el pasaje de estas sustancias degradadas.

La placenta consta de numerosos sistemas enzimáticos que complican aún más sus diferentes funciones. Se necesitan muchas investigaciones, planificadas y ejecutadas con cuidado y meticulosidad, antes de que se puedan esperar los verdaderos avances en el conocimiento del mecanismo del transporte placentario, problemas que no se han resuelto todavía. Para presentar mejor tales transportes placentarios, se señalarán primero las características más sobresalientes desde el punto de vista morfológico y funcional, de la circulación placentaria materno y fetal, además de las características principales de la membrana interpuesta entre ellas.

Luego, se describirán los mecanismos de transporte y el pasaje de las sustancias de las que depende el crecimiento y bienestar fetal. Se terminará con un examen de los aspectos generales del transporte placentario de algunas drogas o sustancias de la farmacopea médica que han despertado el interés clínico, ya sea para impedir la iatrogenia, como para crear las condiciones del tratamiento de las afecciones intrauterinas según Gaviria[4], (2000).

La mayoría de las revisiones bibliográficas disponibles hacen referencia a hechos demostrados en la especie humana y en otras especies, pero no siempre indican los hallazgos en una u otra. Gran parte de las demostraciones se refieren exclusivamente a hechos demostrados en animales de laboratorio.

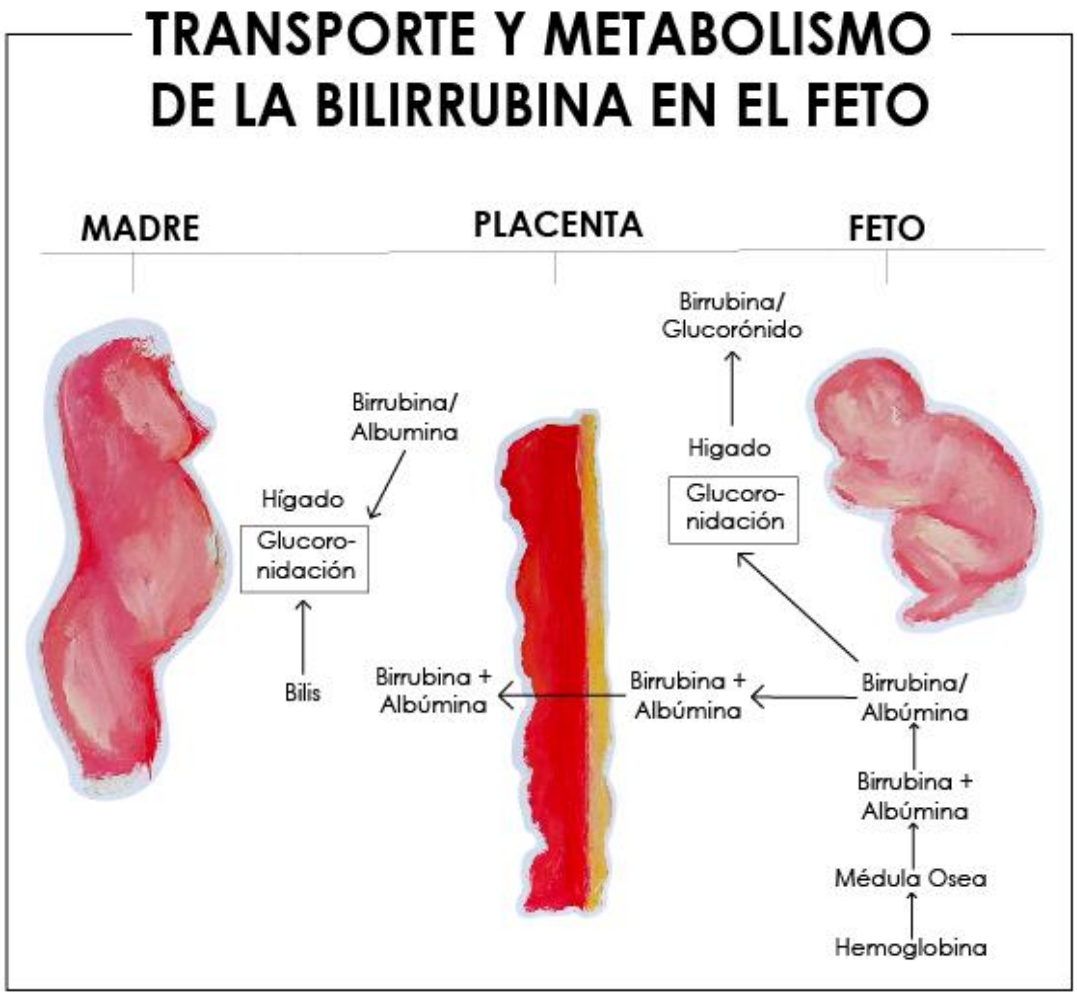


Figura 27. Transporte y metabolismo de la bilirrubina en el feto. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Solo la forma libre de bilirrubina es transportada hacia la madre. La forma glucorónidos no lo son. La bilirrubina transferida por la placenta hacia la sangre materna es glucorinada en el hígado materno y eliminada en forma de bilis.

Transferencias placentarias de sustancias homólogas

Transporte de gases

La Placenta se comporta como pulmón fetal y por lo tanto se le puede aplicar los principios fundamentales de la respiración pulmonar. Sin embargo, esta función tiene una eficiencia limitada ya que el órgano está concebido para una multiplicidad de funciones y no para el intercambio de gases. El espesor de la membrana placentaria, en su sitio más delgada (2 micrones), es tres veces mayor que el espesor de los tabiques alveolares de una persona adulta (0.7 micrón).

Oxígeno

El gradiente de concentración de oxígeno entre la sangre materna y fetal, se encuentra entre valores entre valores que oscilan entre 14 y 33mm de Hg, con valor medio de 20mmHg, para la especie humana.

Esquema del pasaje transplacentario de gases y el gradiente correspondiente entre ambas circulaciones.

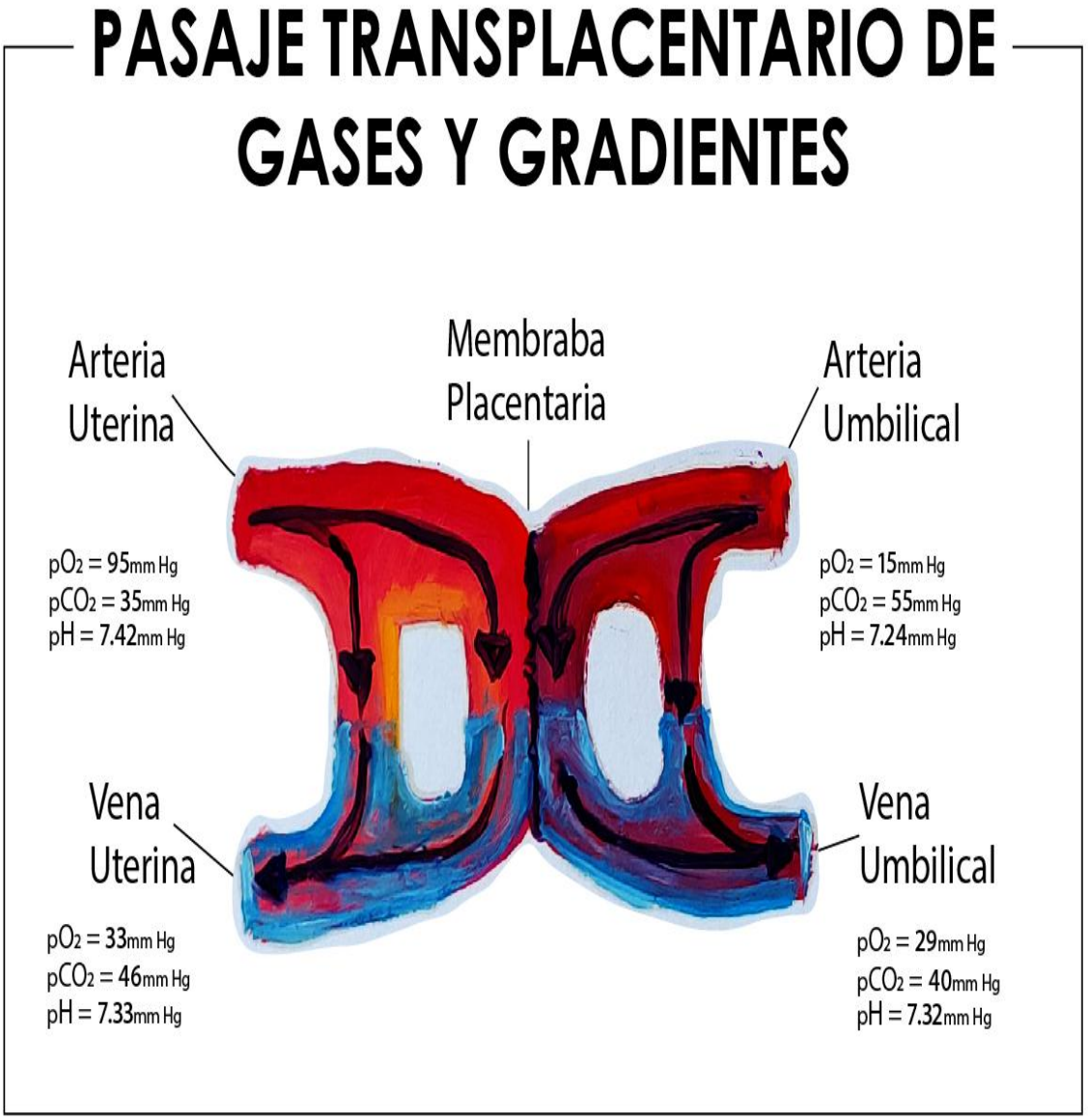


Figura 28. **Pasaje transplacentario de gases y gradientes.** *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas:Tanto en el sector venoso umbilical como en el sector venoso habría una mezcla de sangre, una proveniente del pasaje a través de la membrana (placenta trofoblasto) y otra del corto circuito de la circulación correspondiente.

Transporte de aminoácidos

El transporte eficiente de aminoácidos es esencial para satisfacer los requerimientos de la síntesis de proteínas por los órganos fetales. Los niveles séricos fetales son más altos (1.8 mg%) por un mecanismo de transporte activo.

Figura 29. Etapas del transporte de aminoácidos de la placenta. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Pasaje de aminoácidos desde la sangre materna hacia la sangre fetal. Este pasaje se realizaría según Curent (1975), citado por Gaviria[4] (2000), en tres etapas. 1. Sitio del transporte activo entre la sangre materna y el tejido placentario. 2. Posible depósito dentro del tejido placentario de aminoácidos. 3. Pasaje desde el tejido placentario hacia la sangre fetal por difusión. El único sitio donde los intercambios serían por transporte activo está indicado por el No. 1.

Pasaje de aminoácidos desde la sangre materna hacia la sangre fetal

Con el objeto de explicar ese pasaje de hemoglobinas homólogas y la ausencia de pasaje de hemoglobina heteróloga, según Brambell (1970), citado por Gaviria[4] (2000), representada esquemáticamente en las siguientes figuras.

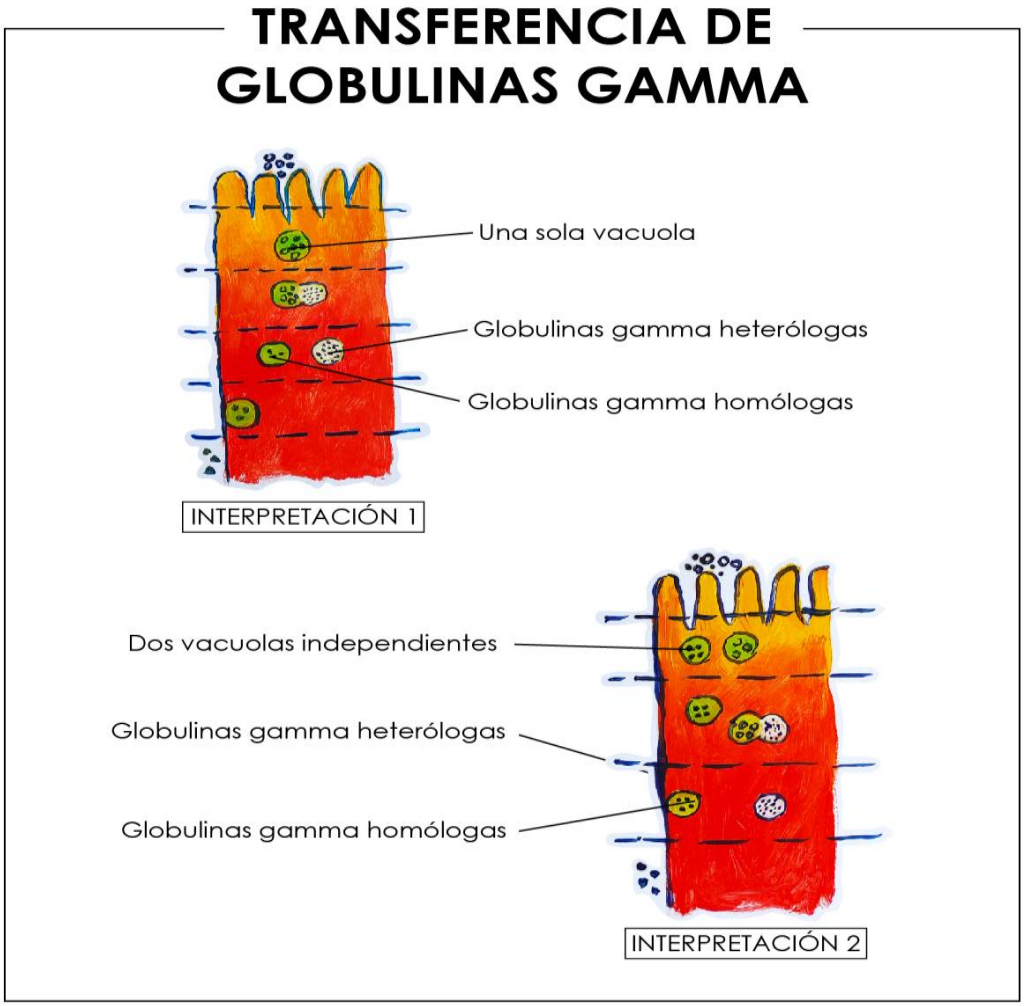


Figura 30. Lámina 30. Transferencia de gamma globulinas. A. Explicación esquemática de la transferencia de la globulina gamma homologa y heteróloga. De acuerdo con dicha interpretación, se formaría una sola vacuola de pinocitosis que contiene ambas globulinas gamma. Esta vacuola seria alcanzada por un grupo de lisosomas y la globulina gamma heteróloga quedaría unidas al lisosoma (fagolisosoma). Mientras que las globulinas gamma homologas serian transportadas al interior del organismo. B. Explicación esquemática de la transferencia de la globulina gamma homóloga y heteróloga. De acuerdo con esta interpretación se formarían dos vacuolas independientes a diferencia de la figura anterior, que contiene solo bilirrubina gamma homologa que sería transportada al interior y otra que contiene solo globulina gamma heteróloga, que se unirían a un grupo de lisosoma para constituir fagolisososma. Según esta representación la etapa de especificidad, estaría en la membrana celular.

Capítulo 4
Fisiopatología de la placenta

Anomalías morfológicas y enfermedades de la placenta

Placenta única con anomalías de forma

1. Placenta Reniforme

Esta disposición se observa cuando se implanta en el segmento inferior del útero y rodea el orificio cervical.

2. Placenta fenestrada

En las proximidades del centro de la placenta existe una zona de tamaño variable en la cual, únicamente, se ven las membranas. Esta anomalía excepcional se debe a la hipoplasia limitada de las vellosidades coriales.

3. Placenta difusa o membranosa

La placenta está extendida sobre una superficie muy grande y delgada, como si hubiera sido distendida por todas partes. Este tipo de placenta es normal en los paquidermos, pero raro en la especie humana. En vez de tener un espesor de 4 a 6 cm en el centro, y de 1.5 a 2cm en sus bordes, es sumamente delgada, lo que es compensado por su extensión en superficie y alcanza, a menudo, el segmento inferior.

Patogenia: esta anomalía está relacionada con las condiciones nutritivas de las caducas. En raras ocasiones, la caduca capsular está tan vascularizada, que las vellosidades que están en contacto con ella no se atrofian, es decir, toda la periferia del huevo está cubierta por vellosidades, de modo que la placenta, en vez de constituir una torta decidual limitada a la caduca basal, adquiere una estructura membranosa.

Esta particularidad no perturba la nutrición del huevo, pero es capaz de originar complicaciones serias durante el período del alumbramiento (hemorragias), dado que la placenta delgada no se separa fácilmente de la superficie de su inserción, imponiéndose a menudo el alumbramiento artificial manual, que suele ser dificultoso.

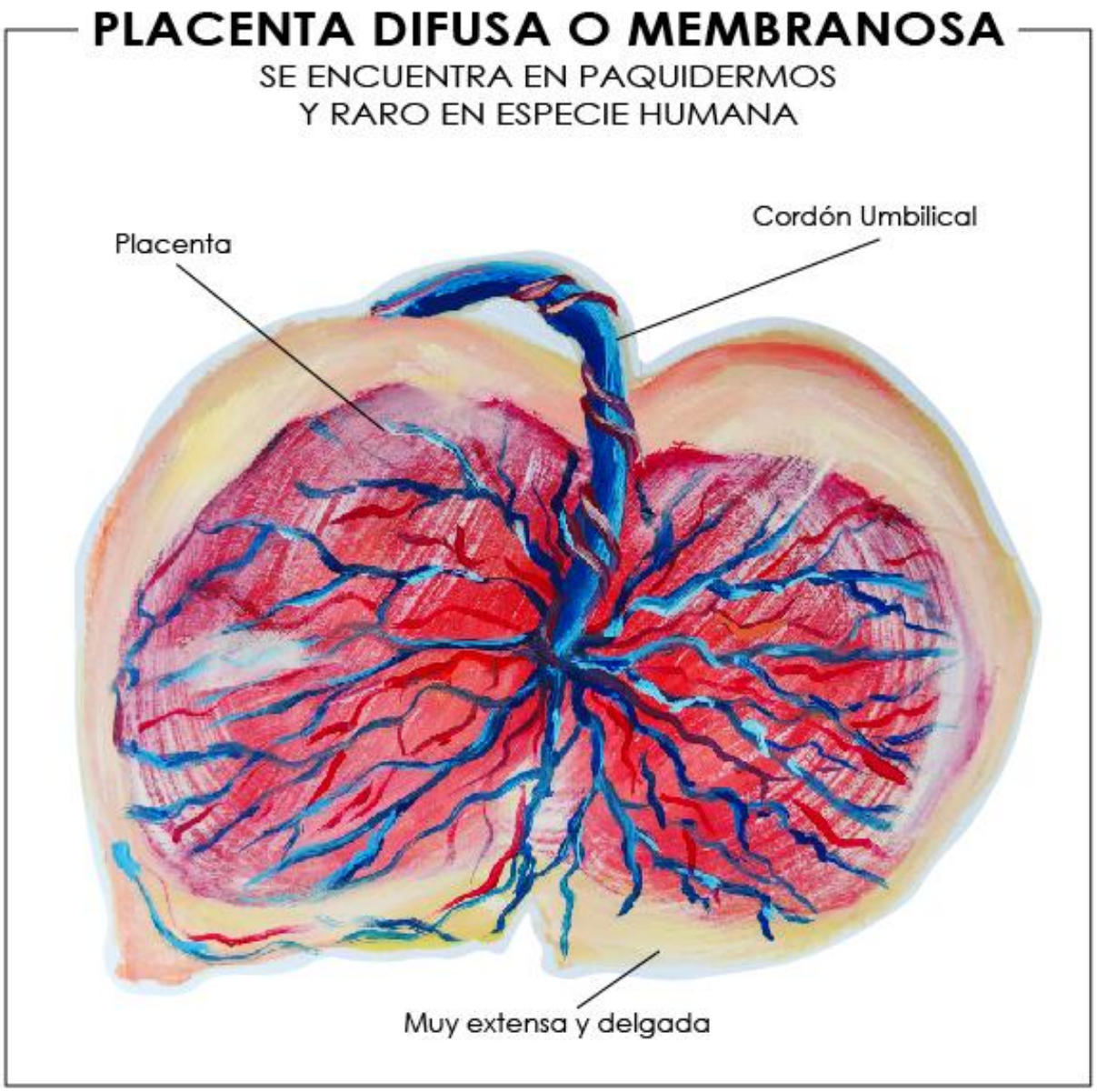


Figura 31. Placenta difusa o membranosa. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: De forma arriñonada. Inserción del cordón umbilical en la cara fetal de la placenta donde se observa los vasos sanguíneos de la placenta y en los bordes de color amarillo el repliegue amniótico.

4. Placenta zonaria, anular, en cinturón

Constituye un anillo que tapiza la cara interna del útero. Con frecuencia es responsable de hemorragias durante el parto y el alumbramiento. En la variedad incompleta, la rotura de un vaso membranoso, puede ocasionar la muerte del feto.

Es habitual en los carnívoros, pero en estos, la implantación del huevo es central, mientras que en la especie humana es intersticial. Por otra parte, en los carnívoros, la placenta es endoteliocorial y no hemocorial como en la mujer, razones por las cuales se propuso denominar seudozonarias a la placenta anillada humana, en oposición a la zonaria verdadera de aquellos animales.

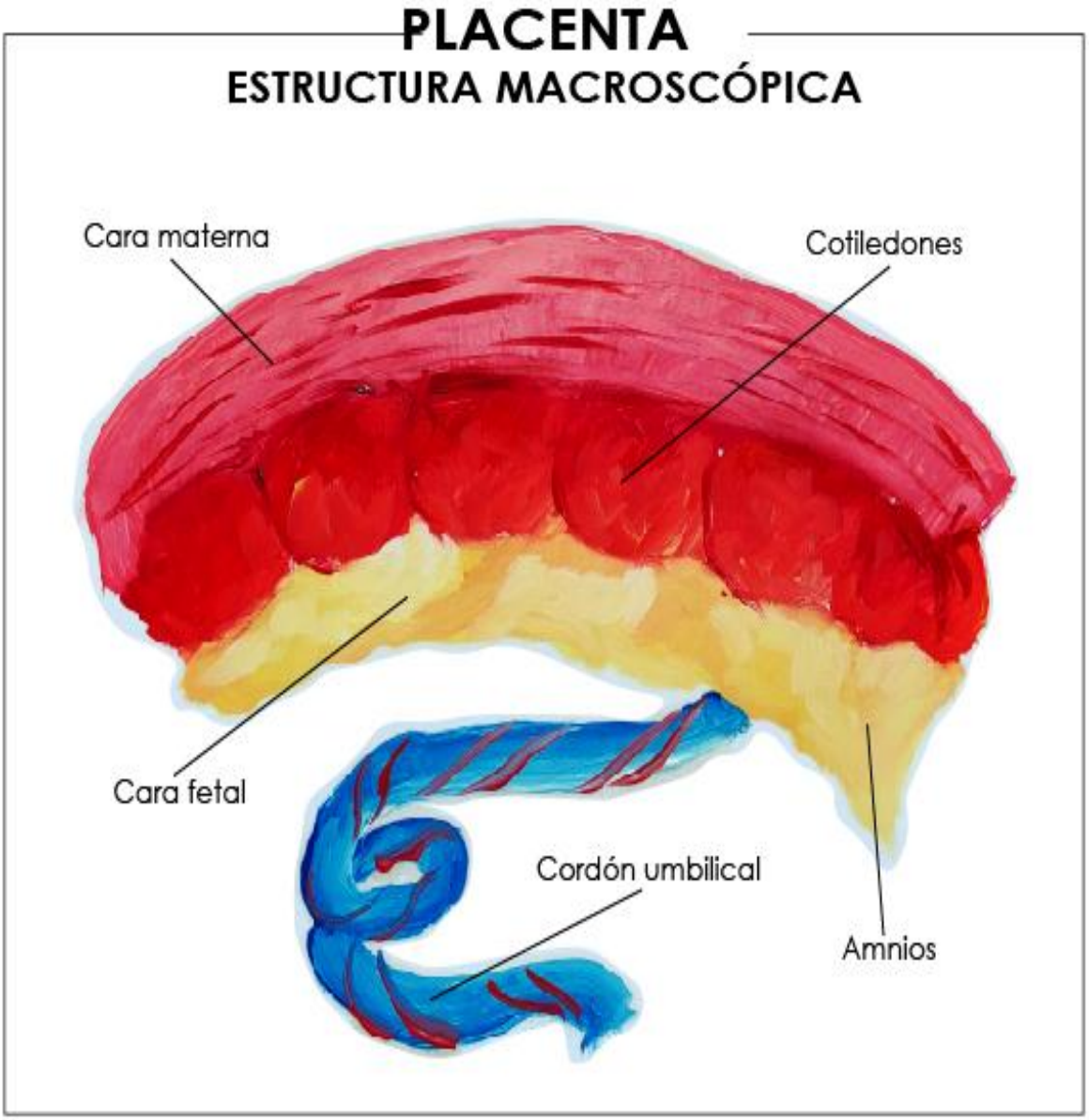


Figura 32. Placenta. Estructura macroscópica de la placenta zonaria o anular. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Se observa en la cara uterina de la placenta como rodea completamente la cavidad placentaria.

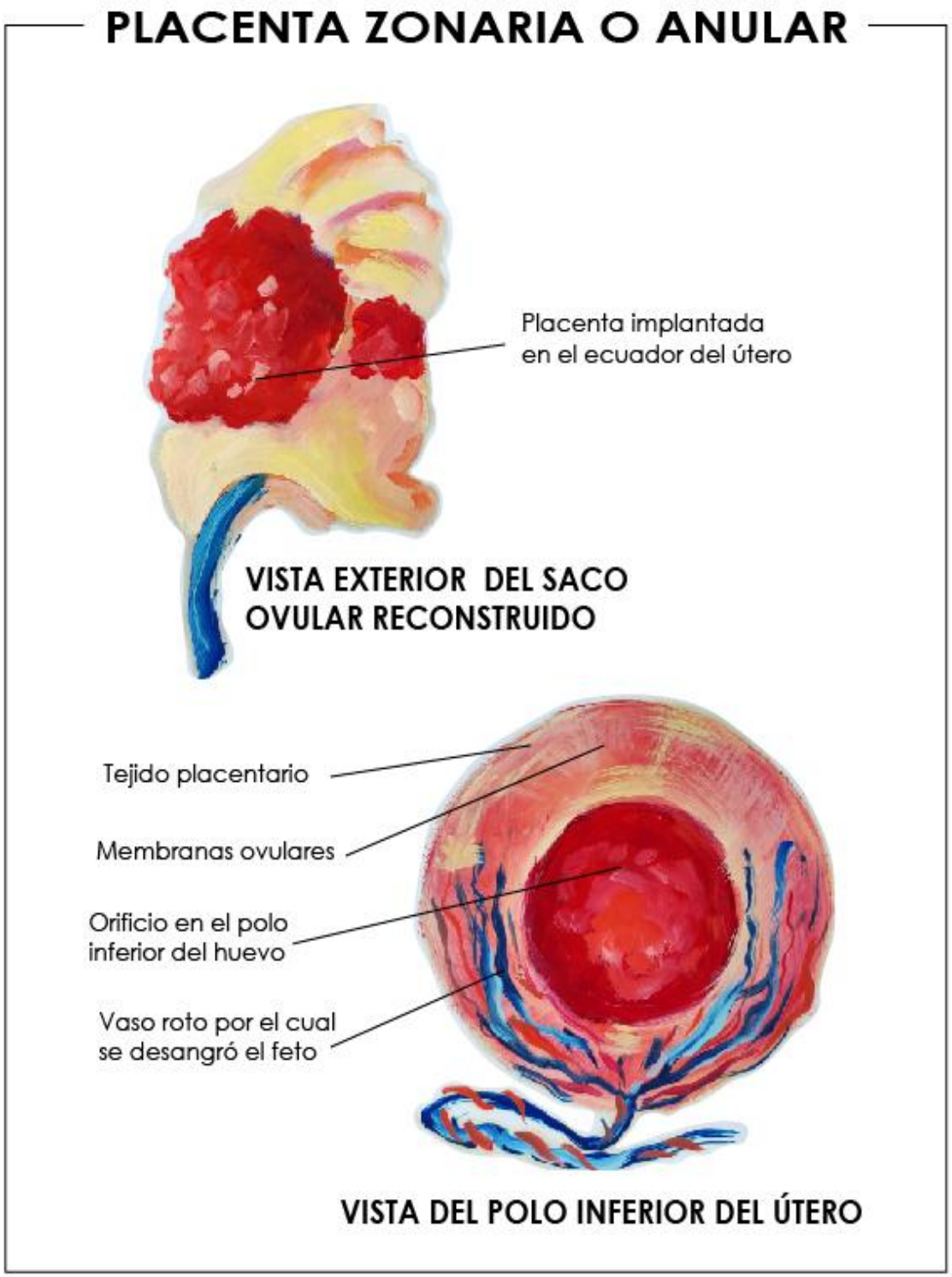


Figura 33. Placenta zonaria o anular. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Vista del polo inferior del útero, cerca del borde tejido placentario rodeado de membranas ovulares, en el centro orificios del polo inferior del huevo y vasos sanguíneos rotos que desangran el feto.

Mecanismo de su formación: se trata de una anomalía atávica, es decir, de la unión de dos formaciones placentarias, como ocurren con los monos inferiores. Se le ha atribuido a la fusión de las placentas correspondientes a un embarazo gemelar univitelino (pero nunca se han encontrado restos en un segundo gemelo).

Se ha invocado la persistencia de una placenta capsular, mejor dicho, de las vellosidades que corresponden a la caduca refleja. También se hizo referencia a la proliferación de las vellosidades coriales que circundarían la cavidad uterina en caso de lesiones serias del endometrio.

Anastomosis de los vasos de la placenta zonaria: al parecer, la sangre arterial de un lado, retorna por el lado opuesto, conducida por las venas. Existe, pues, un anillo vascular completo.

La placenta zonaria verdadera es la que presenta un anillo vascular completo, y placenta seudozonaria es la que no posee la disposición vascular descrita. Esta variedad tiene su sede habitual en el segmento inferior del útero.

La placenta zonaria puede ser completa o incompleta, todo depende de si el tejido placentario esté interrumpido o no. En la placenta zonaria incompleta, el cordón está generalmente insertado sobre el tejido placentario, pero a veces termina en las membranas, siguiendo un trayecto velamentoso.

5. Placentas múltiples en embarazos únicos

En vez de ser única, la placenta se halla a veces formada por dos o más partes iguales o desiguales. Cuando existen dos partes, la división puede ser incompleta o completa, siendo confusa la nomenclatura que se utiliza.

La placenta dimidiata para los casos en que la separación no es absoluta y los vasos se extienden de un lóbulo a otro antes de unirse para formar el cordón umbilical. En cambio, cuando existen dos lóbulos bien separados con vasos perfectamente distintos que no se unen hasta penetrar al cordón umbilical, es una placenta bilobulada o dúplex.

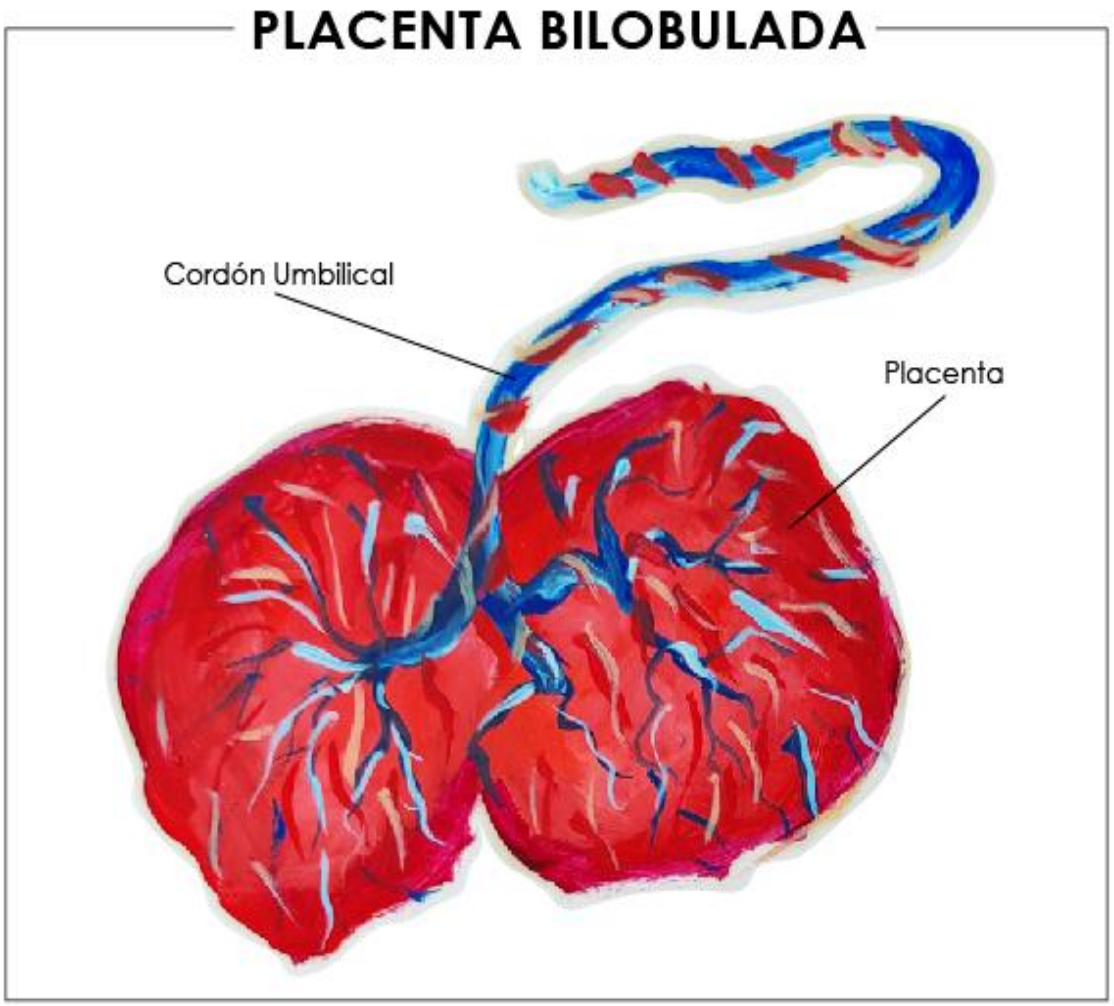


Lámina 34. Placenta bilobulada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Placenta con anomalías morfológicas con un solo cordón umbilical y los vasos umbilicales separados para cada lóbulo placentario.

En el tratado de Eden y Holland (1953), citados por León[1] (2000), a la primera variedad, se le designa placenta bilobulada y a la segunda placenta bipartita.

La placenta dimidiata está formada por dos discos cotidelonianos de extensión semejante, unidos entre sí por un puente de membranas sin vasos, de donde deriva la característica de la independencia circulatoria de ambas porciones. Es utilizada la designación de placenta bilobulada para aquella que está constituida por dos lóbulos no completamente separados, pero si unidos por las membranas ovulares de la placenta, cuando las dos placentas están bien separadas.

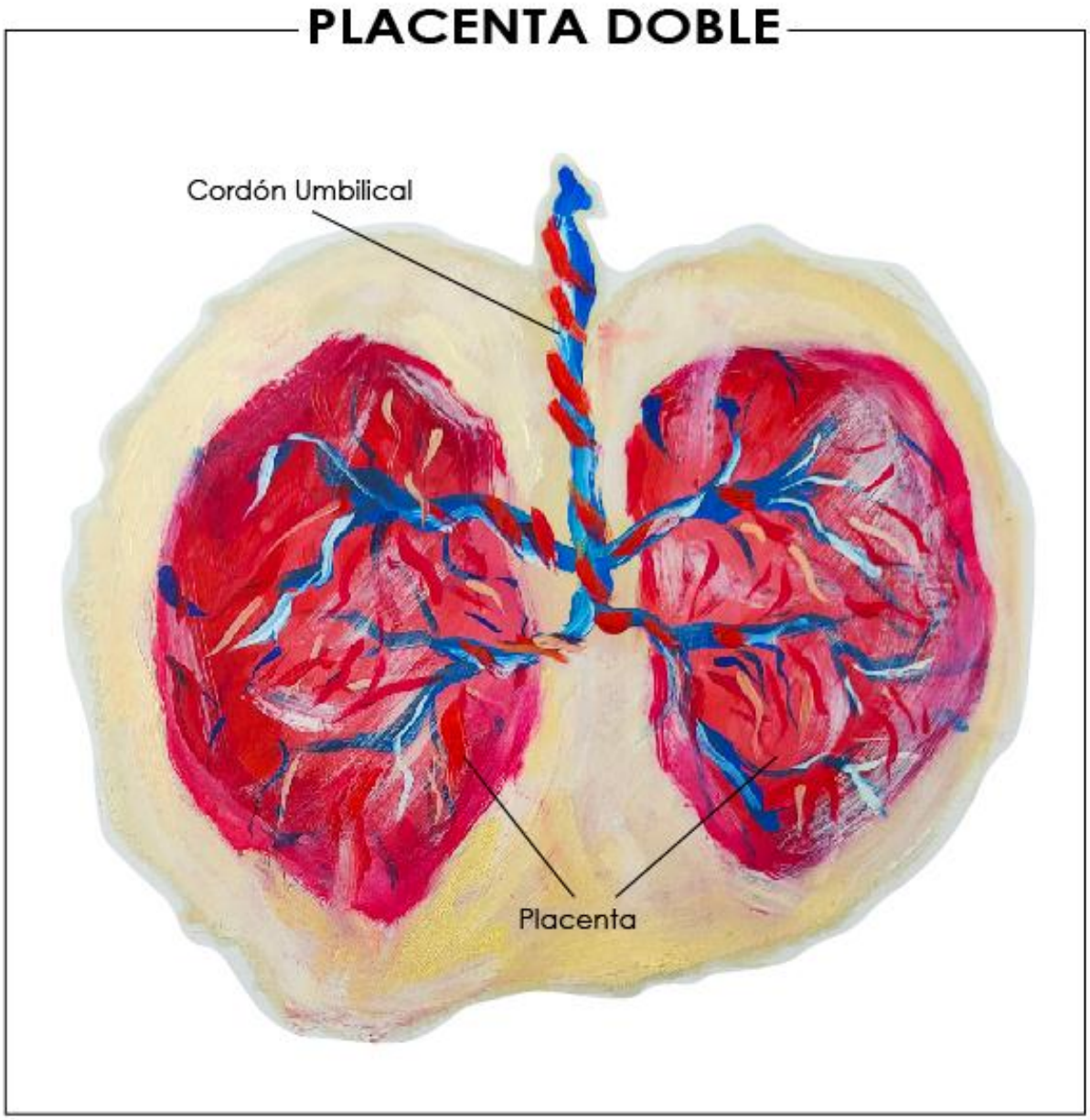


Figura 35. Placenta doble. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Con un solo cordón umbilical y distribución de los vasos umbilicales independiente a la cara fetal de cada lóbulo placentario. Es importante resaltar cuando las placentas son dobles que la inserción del cordón puede ser valamentosa.

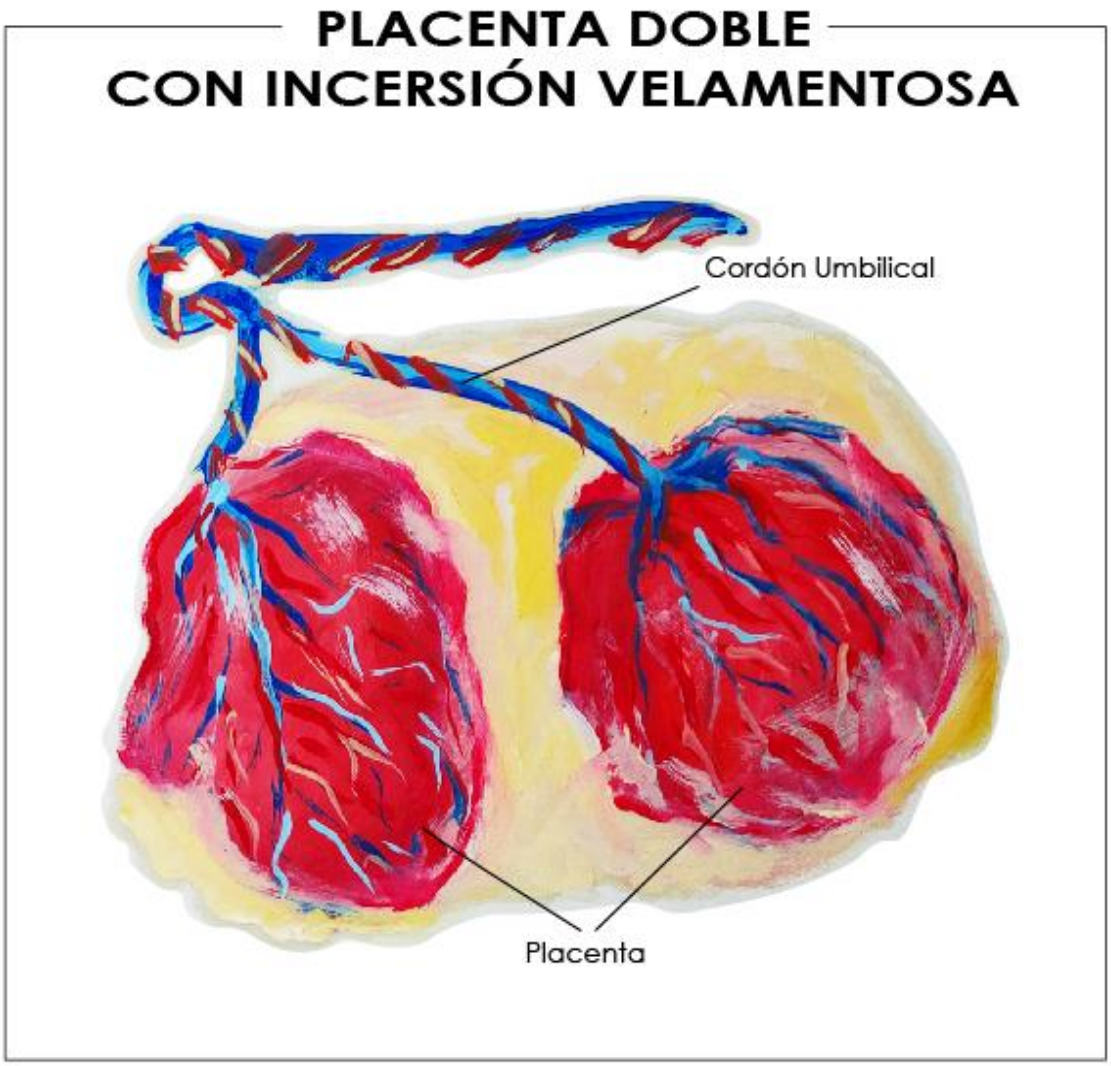


Figura 36. Placenta doble con inserción valamentosa. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Con inserción valamentosa del cordón umbilical, ocasionando hemorragias o ruptura de los vasos del cordón umbilical en el momento de romperse espontáneamente u artificialmente las bolsas de agua durante el trabajo de parto.

Hay una diferencia importante de la placenta doble y la sucentureada. En esta, los vasos que corresponden al cotiledón accesorio, parten del borde de la masa placentaria principal, destacaron los inconvenientes que pueden acarrear estas placentas durante el período del alumbramiento; a menudo es menester el alumbramiento artificial

La placenta está a veces constituida por tres segmentos (trilobulada) o un número aún mayor de segmentos (multilobulada), lo que representa un estado normal en los rumiantes.

Estas particularidades son atribuidas a anomalías en la provisión de sangre por parte de la caduca.

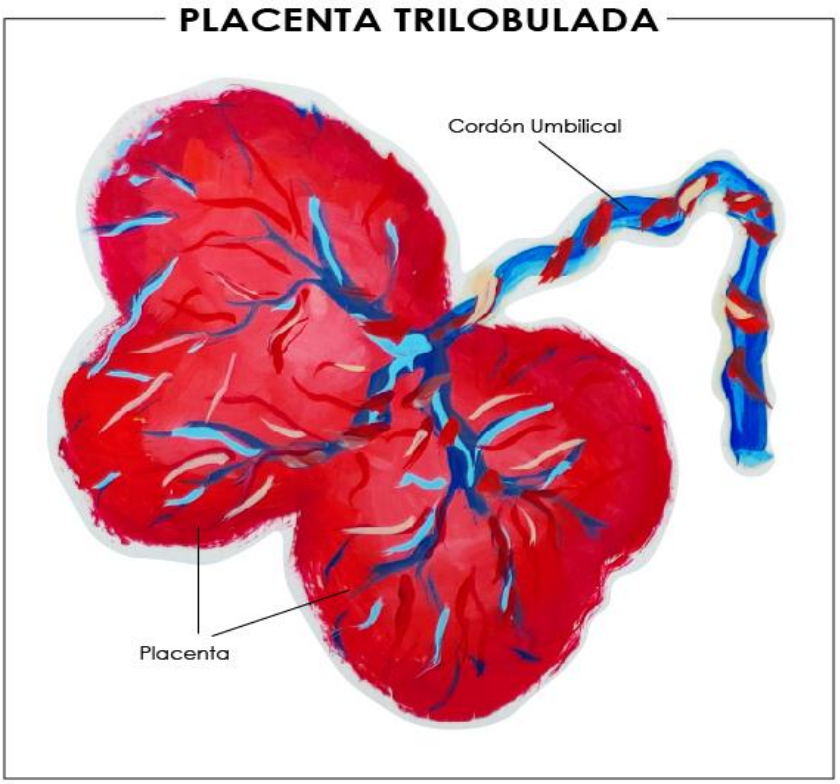


Figura 37, Placenta trilobulada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Placenta con tres lóbulos placentarios unidos por sus bordes con un solo cordón umbilical distribuidos sus vasos en los diferentes lóbulos placentarios.

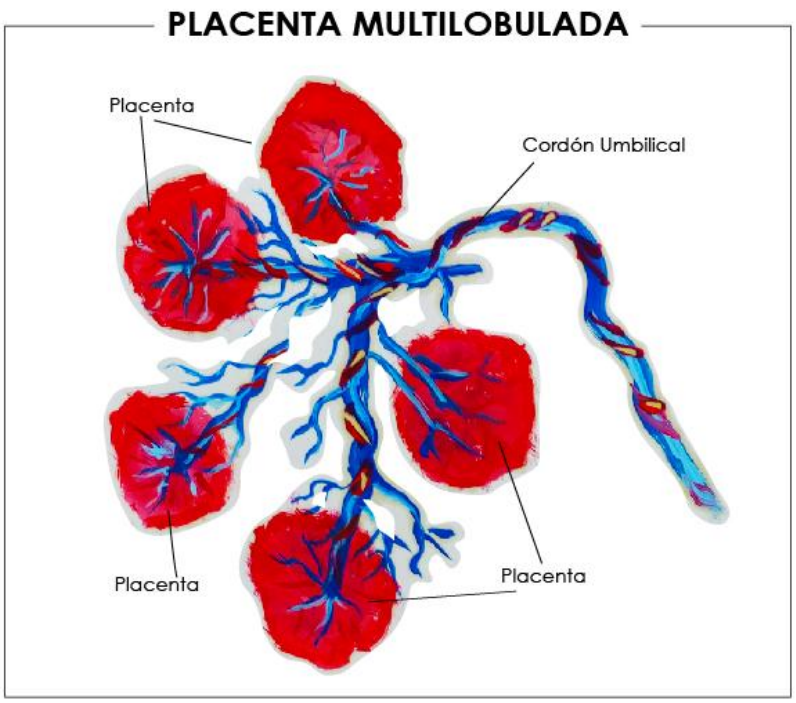


Figura 38. Placenta multilobulada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Con un solo cordón umbilical, distribuidos sus vasos en los diferentes lóbulos placentarios. Cuyos lóbulos están separados unos de los otros.

Si el huevo se implanta en la cara anterior del útero o en la pared posterior, la placenta probablemente será redonda u ovalada. Si se implanta en uno de los bordes laterales, donde la delgada caduca tiene menor vascularización y por supuesto menor capacidad nutritiva deficiente debido a menor cantidad de las vellosidades coriales, estas crecen excéntricamente hacia el fondo o hacia las paredes anterior y posterior, resultando una placenta bilobulada o trilobulada.

Placenta sucentureada

En cierto caso, al lado de la masa placentaria principal, existen uno o varios cotiledones accesorios o aberrantes, en general poco espesos, que a veces están muy cerca de aquella o en cambio, alejados varios centímetros. Los referidos cotiledones están unidos al borde de la placenta por vasos que recorren las membranas (Figura 39, Lámina 39). Se supone que los cotiledones accesorios se deben a la persistencia de un grupo de vellosidades del corion leve.

También se ha involucrado la separación de una porción de la placenta por infartos blancos. Los cotiledones aberrantes, en vista de su mayor adherencia a la caduca, pueden quedarse retenidos en el útero después de que la masa principal ha sido expulsada, pasando el hecho desapercibido, pues no se examinan por transparencias las membranas ovulares. Así, se ven los vasos que salen de la placenta y corren entre las membranas sin volver a ellas. No deben confundirse estos vasos de la placenta sucentureada con los vasos aberrantes que forman un arco en las membranas, pero que siempre retornan al borde placentario.

La placenta sucentureada es posible debido a otra complicación: el cotiledón aberrante puede insertarse en el segmento inferior, constituyendo una forma de placenta previa, capaz de originar hemorragias. Algunas veces, los vasos que conectan ambas formaciones atraviesan el orificio cervical interno del cuello uterino (vasos previos), que causan hemorragias que provienen del feto al romperse las membranas ovulares o la bolsa de las aguas durante el parto.

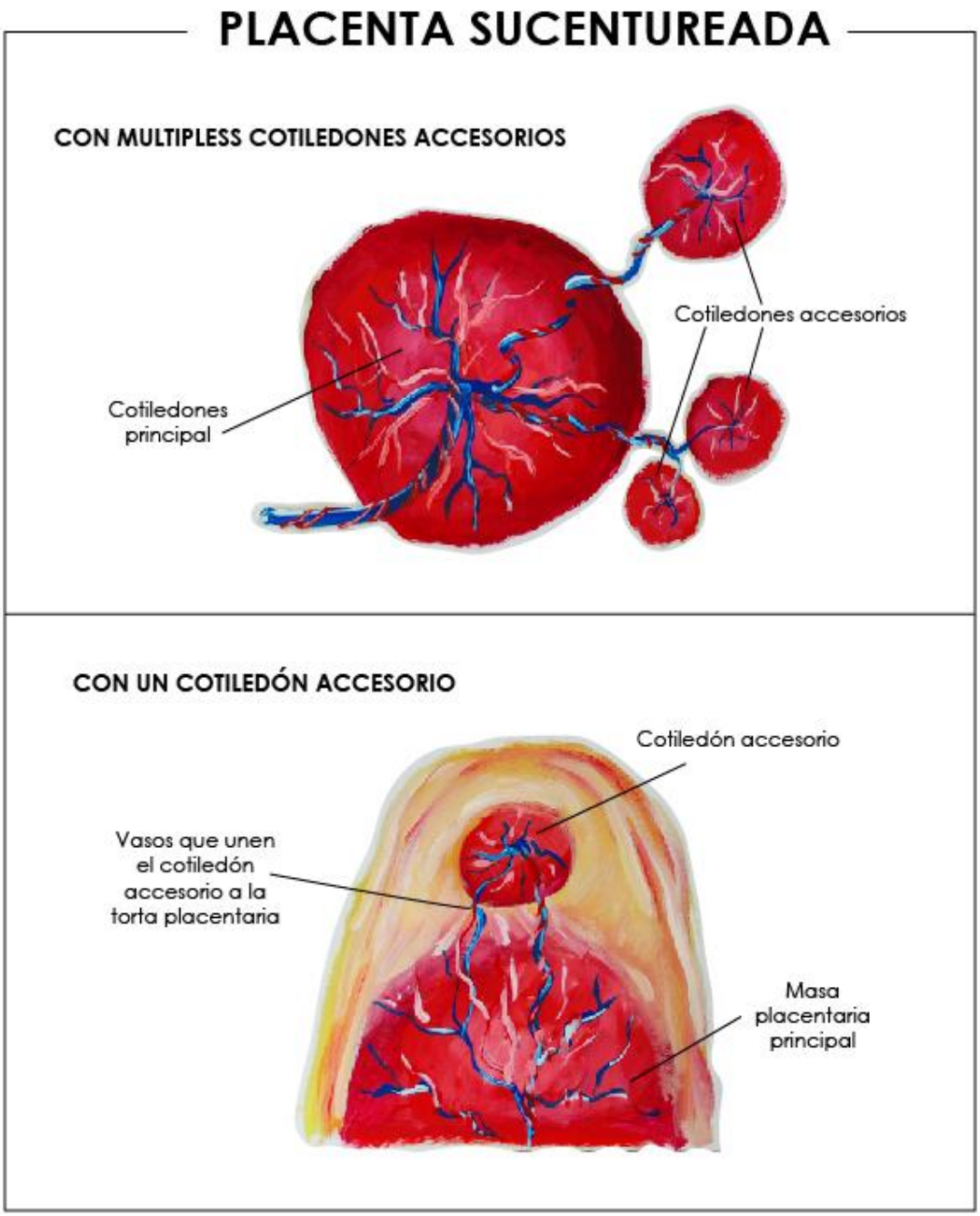


Figura 39. Placenta sucentureada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Con un cotiledón aberrante o varios cotiledones accesorio. Con un solo cordón umbilical y distribución de los vasos en la masa principal de la placenta. Y vasos que van hacia lo cotiledones accesorios.

6. Placenta marginada. Placenta circunvalada.

Cuando sobre la cara fetal de la placenta se observa a cierta distancia del borde un anillo blanco amarillento de fibrina, se le denomina placenta marginada. Dicho círculo puede ser completo (placenta marginada total) o incompleto (placenta marginada parcial).

Cuando el anillo es saliente, es decir, que está invertido hacia adentro, formando una valla, se está en presencia de una placenta circunvalada. Esta constituye un grado más elevado de la placenta marginada, con una inversión de las partes marginales. Entre ambas variedades existen formas de transición. En la placenta marginada y en la circunvalada, la cara fetal tiene una extensión mucho menor que la uterina. Una parte de esta no está en relación con el corion.

La principal característica de estas placentas es el crecimiento extracorial de las vellosidades, de ahí sería más lógico aplicarles la denominación de placentas extracoriales, pues el anillo fibrinoso que marca el límite entre la parte corial y la extracorial es secundario. En ambas anomalías, las vellosidades han crecido sobre el anillo oclusor del corion basal, el cual es reconocible como una estría anular de fibrina en la placenta marginada, y como una inversión en forma de valla en la circunvalada, y con esto también, sobre el punto de unión con las membranas lisas.

El anillo que circunda a la placenta está formado por la superposición de tres capas: dos representan las membranas y la tercera se halla constituida por decidua y fibrina. La porción extracorial no excede, en general, de 2 a 3cm. Los cursos superficiales de los vasos fetales pueden estar limitados por el anillo (aquellos pasan por debajo de este). Las alteraciones circulatorias que esta disposición origina, explican la muerte fetal.

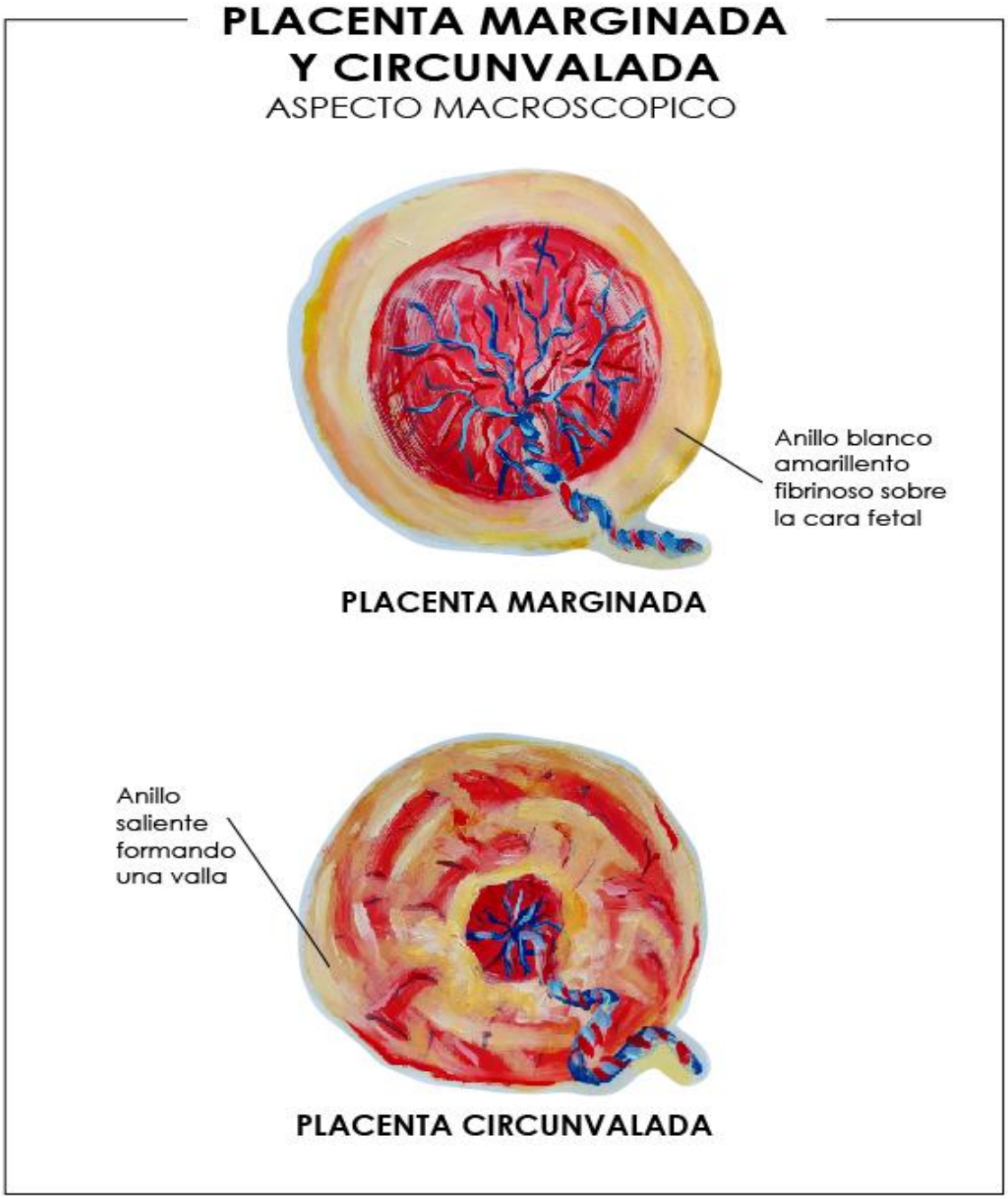


Figura 40. Placenta marginada y circunvalada. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: La placenta marginada se observa en la imagen un anillo fibroso blanco amarillento sobre la cara fetal de la placenta. Y un solo cordón umbilical que se inserta en la cara fetal de la placenta y su distribución del ovario. La placenta circunvalada formada por un anillo fibroso saliente alrededor del cordón umbilical saliente en forma de valla.

Frecuencia: la placenta marginal y la circunvalada se observan con una frecuencia mayor de la que se presenta a primera vista; la marginada aparece en el 23 % de los casos y la circunvalada, en el 1 o 1.5 por %.

Etiopatogenia, se invocan procesos inflamatorios del endometrio que determinan el crecimiento, por fuera, de las vellosidades situadas debajo del anillo. Esta hipótesis fue abandonada por no haberse comprobado señales de endometritis en la zona de transición.

Se observa pequeñez de la base de implantación primitiva del huevo, pues en la placenta marginal sería más frecuente el huevo en el ángulo tubárico pero varios investigadores, comprobaron al efectuar histerectomías, que estas placentas se hallaban implantadas sobre la cara anterior o posterior del cuerpo uterino. Por otra parte, cuando se distiende el saco ovular en un tanque de agua, el cuerno uterino se individualiza en general bastante bien, habiéndose evidenciado que la gran mayoría de las placentas circunvaladas no corresponden a esta zona. La implantación demasiado superficial del huevo para compensar esta deficiencia nutritiva, las vellosidades coriales se extienden en la dirección de las caducas parietales, traspasando el límite primitivo de implantación.

Penetración demasiado profunda del huevo en la caduca

En algunos casos, la implantación del huevo sería muy superficial (como en los monos rehsus), extendiéndose las vellosidades en las paredes anterior y posterior (placenta bilobulada). En caso de ser la implantación un poco más profunda, las vellosidades coriales se limitan a la cuarta parte de la superficie del huevo joven y se produce la placenta decidual normal. Al avanzar el embarazo, el área de la placenta y la pared uterina crecen exactamente en la misma proporción, no existiendo tensión a nivel de los bordes placentarios. Al término, la placenta ocupa, todavía, la cuarta parte del área del saco.

En el tipo 3 de implantación, en el cual la placenta ocupa el 25 % al 50 % de la superficie del huevo, se formaría un anillo como consecuencia de la atrofia y necrosis de las vellosidades coriales excedentes y situadas en la periferia; así se originaria la placenta marginada.

En el tipo 4 de implantación, cuando las vellosidades recubren más del 50 % de la superficie del huevo, el aumento de la presión ejercida por el líquido amniótico y el feto, siendo la zona placentaria inextensible, se produciría una especie de hernia del saco, sobrepasando el margen del órgano, determinando así la formación de espeso anillo fibroso que comprende dos planos de decidua, englobando vellosidades necrosadas. De ese modo, se constituiría la placenta circunvalada.

Las placentas membranosas han originado que todas las vellosidades del huevo joven sobrevivan.

Desproporción de la placenta y la pared uterina: en vista del menor desarrollo de esta, la placenta buscaría expansión, creciendo excéntricamente.

Alteraciones de la placenta intra ovular

Actualmente se tiene tendencia a admitir que el corion frondoso es escaso en relación con las exigencias ovulares, secundariamente al crecimiento.

En profundidad, se verificaría un crecimiento oblicuo del borde de la placenta. Dentro de este concepto, las variedades circunvaladas de depósitos de fibrina provocan pequeñas hemorragias o procesos degenerativos de la caduca.

7. Significado clínico

A las placentas marginadas circunvaladas se atribuyen numerosos abortos y partos de pretérmino que se explican por los trastornos circulatorios a los que ya se hizo referencia. Estas anomalías provocan también hemorragias durante el embarazo que se explican, en parte, por el hecho de que la placenta está a menudo inserta en el segmento inferior, pero las pérdidas sanguíneas pueden ser también debidas a la rotura del seno marginal. También se observan hemorragias en el alumbramiento como consecuencia de una adherencia anormal de los cotiledones.

Cavernas o grutas placentarias

Son espacios huecos situados en el espesor de los cotiledones. Se observan, aproximadamente, en la mitad del embarazo, siendo excepcionales en su forma e irreales de menor tiempo.
Macroscópicamente, su forma es irregular, tienen un diámetro de 1 a 1.5 cm. La cavidad debe estar vacía.

Al microscopio, se comprueba que poseen una pared propia, constituida por un espesamiento del tejido placentario, discontinuo e irregular de sustancia fibrinoides.

El origen es muy discutido, se debe a fenómenos fisiológicos regresivos, no encontrándose vinculados con ninguna patogenia.

Edema de la placenta

Se observa sobre todo en los casos de eritroblastosis fetal y cuando existen trastornos en la circulación placentaria, en los nudos y en la torsión exagerada del cordón umbilical, en el embarazo gemelar univitelino y en varias enfermedades maternas acompañadas de retención hídrica: cardiopatías, nefropatías, etc. Pesa a menudo más de 1500 g.

La placenta edematosa se parece a la placenta sifilítica, siendo necesario el examen histológico para lograr su diferenciación.

Placenta acreta

Definiciones

Con ese nombre se designa a la placenta que sus vellosidades se fijan en el miometrio, como consecuencia de la ausencia parcial o total de la caduca basal.

Debe distinguirse la placenta adherente, cuyas vellosidades coriales penetran profundamente hasta la capa esponjosa del endometrio sin llegar a tomar contacto con el miometrio. Encontrándose clínicamente una retención placentaria cuyo desprendimiento manual de la misma y su separación de la pared uterina es difícil, aunque no y se acompaña de serios accidentes hemorrágicos y hasta la ruptura uterina.

De acuerdo con la extensión y profundidad del acretismo placentario, clínicamente e histológicamente se dividen en:

1. Total, cuando la anomalía afecta a todos los cotiledones.
2. Parcial, cuando interesa solamente a uno o varios cotiledones.

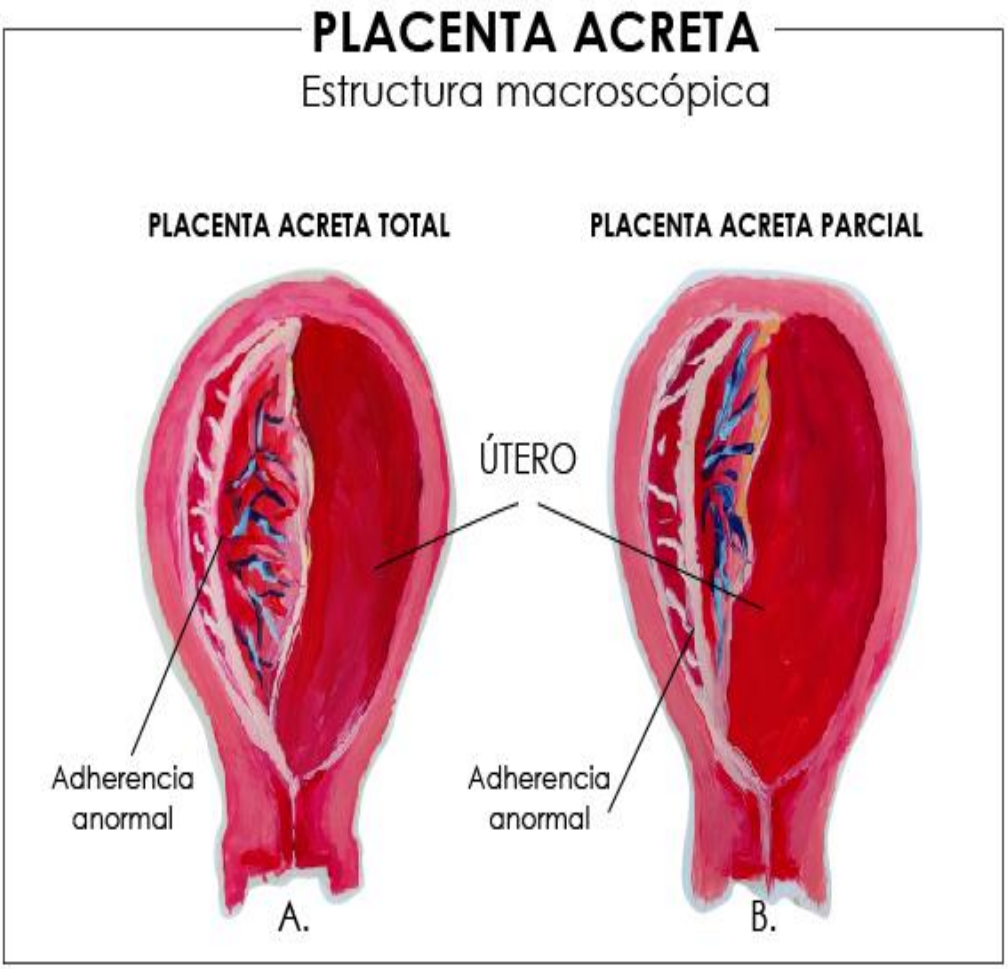


Figura 41. Placenta acreta. Estructura macroscópica. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: **A. Acretismo total**, todas las vellosidades se insertan en el músculo uterino**. B. Solo parte** de las vellosidades se insertan. Tiene mayor peligro clínico porque se desprende parte de la placenta ocasionando hemorragia duranta el alumbramiento.

3. Focal, cuando se localiza en parte del único cotiledón.´´

Según la profundidad alcanzada por las vellosidades, se utiliza la siguiente denominación:

a) Placentas acretas propiamente dichas, cuando las vellosidades se implantan en el miometrio sin penetrar en él.
b) Placenta increta, cuando las vellosidades se implantan a nivel del miometrio uterino.
c) Placenta percreta, cuando las vellosidades alcanzan al peritoneo visceral.
d) Placenta acreta «destruens o usurans», cuando el peritoneo es perforado. En la misma placenta pueden existir diferentes grados de penetración: en determinadas zonas, aquella puede ser simplemente acreta y, en otras, tener las características de increta.

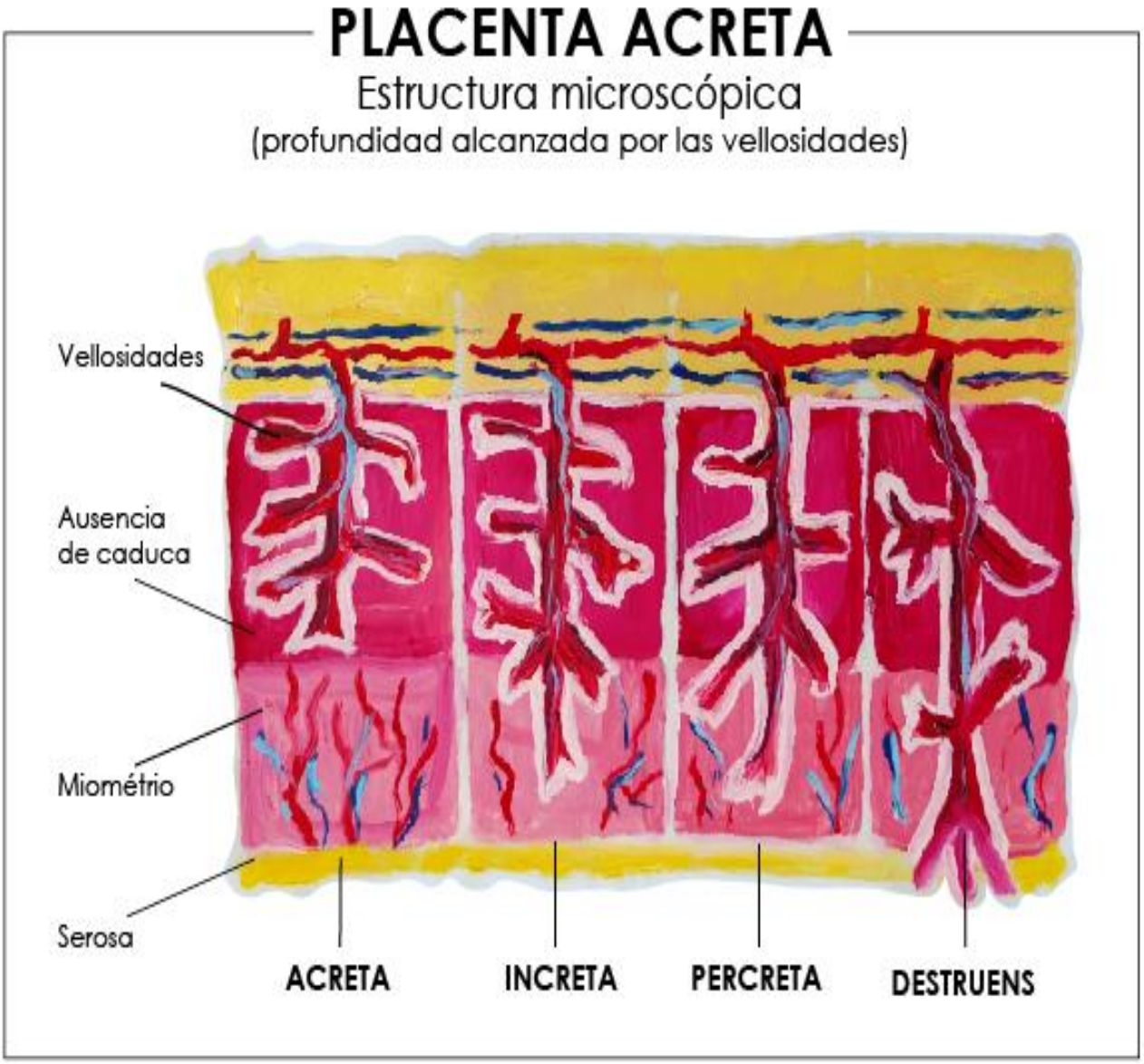


Figura 42. Placenta acreta. Estructura microscópica. *Fuente:* Tomado con el permiso de Yony Rosales Pernía. Notas: Según la profundidad alcanzada hay cuatro variedades. Acreta las vellosidades llegan a insertarse en la superficie del miometrio sin llegar a penetrar. Increta inserción de las vellosidades en la superficie del miometrio sin su invasión. Percreta las vellosidades penetran e invaden el miometrio. Destruens invasión de las vellosidades coriales que invaden además del miometrio la serosa uterina y órganos vecinos como la vejiga urinaria y la parte descendente de la ampolla rectal.

Anatomía patológica

Macroscópicamente, en totalidad o en parte, forma cuerpo con la pared del útero, que está muy adelgazada, por lo que resulta imposible establecer sus límites con el miometrio.

Al microscopio resalta la hipoplasia de la caduca serotina (desaparición de la capa esponjosa y reducción de la compacta). A menudo hay ausencia total de dicha caduca, naturalmente, faltando todos sus senus venosos: las vellosidades penetran en la luz de las venas de la capa muscular.

Etiopatogenia

Para explicar la acretización se han invocado diferentes teorías:

a) Anomalías congénitas: malformaciones uterinas, divertículos uterinos, hipoplasia congénita del endometrio, focos de endometriosis en el miometrio.
b) Alteraciones adquiridas del endometrio y, como consecuencia de las cuales, este sería incapaz de originar una caduca normal. Es el caso de mujeres sometidas con anterioridad a intervenciones (curetajes, alumbramientos artificiales, cesáreas, crioterapia) o que padecen de ginecopatías: fibromas, endometritis.
c) Anomalías de la nidación, es decir, la inserción baja del huevo en el embarazo angular.
d) Excesivo poder de invasión de las vellosidades, pues, al no ser contrarrestados los fermentos histolíticos que ellas segregan por los antifermentos, estos se elaboran, precisamente, en menor cantidad en los cuernos uterinos, en el segmento inferior y en el cuello, donde la acretización es más común.
e) Modifica las cantidades y proporciones de las hormonas (estrógenos y progesterona), lo que provocaría una hipoplasia del endometrio y perturbaría su transformación en caduca.

Con el tratamiento activo (histerectomía) la mortalidad materna es más baja.

Maniobras terapéuticas: cuando existe la retención placentaria y se utilizan las maniobras de tracción sostenida del cordón umbilical y la expresión del fondo uterino (maniobra de Crede). Estas dos maniobras no se deben hacer debido a sus complicaciones como hemorragias e inversión uterina y con mucha frecuencia con el objeto de evitar la hemorragia porque conllevaría a una hemorragia y al shock obstétrico, siendo el resultado final una histerectomía obstétrica por vía abdominal.

Infiltración calcárea de la placenta

En caso de infiltración calcárea se observan a simple vista, en la cara materna de la placenta, pequeños puntos blancos localizados en uno o varios cotiledones o diseminados. Estas granulaciones están generalmente separadas, dando al tacto la sensación de granitos de arena. También se aglomeran formando pequeñas placas de dimensiones variables, más o menos confluentes y de consistencia dura.

Se trata de un depósito de carbonato de calcio, de fosfato de calcio y de fosfato de magnesio. Para algunos, dichos depósitos revelan una actividad fisiológica y los interpretan como reservas minerales a disposición del feto; para otros, dado que pueden ser numerosos en los embarazos prolongados, atestiguarían el envejecimiento del órgano. Lo cierto es que aparecen en las zonas ricas en sustancia fibrinoides, según Greenhill, (1951), citado por Leon[1] (1963).

El mencionado proceso puede llegar a la calcificación de la placenta, que se revela al final del embarazo mediante la radiografía simple. La infiltración calcárea de la placenta no perjudica el desarrollo del feto, en cambio, el alumbramiento resulta difícil debido a la existencia de adherencias.

Infartos verdaderos

Estos sí tienen un significado patológico, pues se encuentran especialmente en las mujeres afectadas por nefropatías gravídicas. Algunos autores lo describen como infartos rojos que hacen relieve en la cara materna de la placenta, interesando a menudo el espesor de uno o varios cotiledones. Sus bordes son irregulares y su consistencia es firme.

Otros infartos rojos constituyen verdaderos focos de apoplejía intraplacentaria y se les llama hematomas. Tienen una forma redondeada y su diámetro mide de 1 a 3 cm, se destacan los tejidos subyacentes por una cápsula blanduzca fibrosa. Cuando su número es considerable y su color negruzco, la placenta se denomina trufada. Serán estudiadas a propósito del desprendimiento prematuro de la placenta utópica. Los infartos, que al principio son rojos, se tornan después negruzcos. Cuando son antiguos, se vuelven amarillentos, grisáceos, al mismo tiempo que se endurecen.

Los infartos placentarios se clasifican de cuerdo a su grado de evolución en varios grupos:
a) Blancos, b) Amarillos, c) Amarillo castaño, d) Pardo castaño y e) Negros, de acuerdo con cómo se manifiesta el proceso y la mayor o menor posibilidad de acción tóxica y el grado de persistencia de la circulación intravellosa.
En términos generales, cuanto más rápido se desarrolle el infarto, tanto menos nítida es la lesión y menor la consistencia. Cuanto más oscura es la coloración, es posible que la toxicidad sea mayor.
Los infartos «a», «b», y «c» son de formación lenta y progresiva; los «d» y «e» de marcha rápida.
A propósito de la eclampsia, en el estudio histológico de la placenta, la placenta es portadora de infartos de distintos tipos de evolución, como sucede también en las pacientes con antecedentes de nefropatías crónicas.

Envejecimiento de la placenta

1. El peso de la placenta en el embarazo prolongado, es objeto de discusión. El peso de la placenta se eleva regularmente hasta las 44 semanas. Otros estudios demostraron, que en las gestaciones de más de 291 días no existe ninguna diferencia estadística significativa en las características placentarias estudiadas, en relación con los embarazos de 257 a 279 días.

   La relación del peso del feto y el peso de la placenta no se eleva cuando la gravidez sobrepasa la duración media.

2. Cambios histológicos e histoquímicos de la placenta a medida que progresa el embarazo. Al avanzar la gestación, se notan en la placenta las siguientes modificaciones:

   a) Reducción progresiva del tamaño de las vellosidades.

   b) Modificaciones del sistema vascular. La importancia de la red capilar de las vellosidades aumenta progresivamente, acercándose los capilares, poco a poco, al epitelio superficial, hasta ponerse en contacto con este, sobre todo a nivel de las placas epiteliales. Mucho se ha discutido si, en condiciones fisiológicas, se producen al final del embarazo obliteraciones vasculares.

c) Desaparición progresiva del revestimiento citotrofoblástico, aun cuando es posible encontrar células de Langhans hasta el término, hecho confirmado con microscopía electrónica.

d) Modificaciones del sincicio, notándose placas sin núcleos, en la que, para algunos autores, el intercambio feto-materno se realizaría en condiciones óptimas. Otros, en cambio, consideran que se trataría de un proceso degenerativo que revelaría la incapacidad para asegurar una actividad metabólica selectiva. También llaman la atención los brotes sinciciales, en los cuales están acumulados los núcleos.

e) Aumento regular y progresivo de la sustancia fibrinoides. Esta ocupa, al final del embarazo, una superficie de intercambio varias veces mayor que al principio del mismo. La histoquímica revela, al mismo tiempo, la disminución del glucógeno, del número y del tamaño de las gotitas de lípidos en el sincicio, la atenuación progresiva de la basofilia y de la metacromasia del sincicio, la disminución kide la fosfatasa alcalina.

3. Signos de envejecimiento placentario. Son diversos, la mayoría de ellos -muy discutidos-, han sido atribuidos al envejecimiento placentario.

a) Ausencia de vascularización de las vellosidades. La ausencia de vasos, las lesiones vasculares parietales y las trombosis son frecuentes, su consecuencia es la aparición de sustancia fibrinoides sobre las vellosidades y la esclerosis del estroma de las mismas. Uno de estos fenómenos favorece al otro, estableciéndose un círculo vicioso. Otros autores admiten la existencia de estas lesiones vasculares.

b) Alteraciones del estroma de las vellosidades. Existe hipergénesis colágena que anuncia y precede a la esclerosis. En las vellosidades encargadas de la función de nutrición, la esclerosis dificulta el intercambio.

c) Brotes sinciciales, ya descritos.

d) Depósito de sustancia fibrinoides a nivel del revestimiento de las vellosidades. Estas lesiones aparecen, sobre todo, en los lugares donde la circulación sanguínea materna es más lenta, particularmente en la región subcorial.

e) Depósitos de fibrina, provenientes de la circulación materna coagulada sobre la superficie de los islotes fibrinoides recién descritos, no siendo posible distinguir la fibrina de la sustancia fibrinoides (Volkaer, 1957), citado por León[1] (1963). Estas lesiones son calificadas como infartos blancos.

f) Infartos rojos que, en algunas ocasiones, se han descubierto en la placenta envejecida Gaviria[4], (2000).

g) Aumento de los depósitos calcáreos en las zonas ricas en sustancias fibrinoides. Se trataría de una expresión de la degeneración de las vellosidades.

h) Aumento de la fosfatasa alcalina, sobre todo en los lugares donde se precipita el calcio. En las clases de embarazo prolongado se observan las consecuencias de estas alteraciones para el feto. Se encuentran distintos grados de precipitaciones calcáreas, estas comienzan en forma de granulaciones aisladas, para luego reunirse en densos bloques, muy próximos entre sí y abundantes en las zonas periféricas.

Tumores y quistes de la placenta

Tumores. Son excepcionales. El más conocido es el angioma o corangioma. Generalmente, están implantados en la cara fetal de la placenta, aunque pueden localizarse en la cara materna de la misma. Su tamaño varía, desde un huevo de gallina hasta de una cabeza fetal. Está constituido por una intensa proliferación de vasos y de tejido embrionario. Algunas hipótesis con respecto a su formación asociadas a procesos inflamatorios, como por ejemplo la lúes (sífilis), ha sido considerada como responsable del proceso por los trastornos circulatorios producidos por las trombosis arteriales.

También se han descrito embriones o teratomas de la placenta que contienen nódulos cartilaginosos, nervios, ganglios, tejido muscular, etc.

Quistes. Se observan generalmente sobre la cara fetal de la placenta. Los que tienen pocos milímetros de diámetro se consiguen en la mitad de las placentas; los más grandes sobrepasan el volumen de un huevo de gallina.

Su contenido es generalmente claro, opalescente y a veces es oscuro, debido a la presencia de sangre.

Los más frecuentes son de naturaleza subcorial, el amnio que los recubre puede desprenderse. Para algunos provienen de las células de Langhans.

Los quistes del amnio son excepcionales, son pequeños y de contenido transparente. Se forman por la soldadura de los repliegues amnióticos.

También existen quistes en la profundidad de la placenta. Estos quistes, tanto los que están en la superficie como los que están en la profundidad, solo ofrecen un interés científico. No ejercen al parecer ninguna influencia en la evolución del embarazo y el parto.

Corion vascularizado y vellosidades definitivas

En las primeras cuatro semanas del embarazo, el huevo está completamente erizado de vellosidades. Las vellosidades que están relacionadas con la caduca basal o serótina, abundantemente provista de sangre, se multiplican extraordinariamente y se ramifican a partir de los 16 días aproximadamente, formando arborizaciones finísimas. Su conjunto constituye el corion frondoso, el cual forma la parte fetal de la placenta. En cambio, las vellosidades que están en relación con la caduca refleja, encuentran poca alimentación y van desapareciendo. Se les denomina «corion leve» o «corion calvo».

En casos excepcionales, estas vellosidades pueden persistir («placenta refleja»): algunas vellosidades tienen la misión de fijar el huevo, son las vellosidades anclas que han penetrado profundamente en la capa basal en la cual están muy adheridas. Interesa conocer la estructura de las vellosidades coriales en distintas épocas del embarazo. En las cuatro y ocho semanas del embarazo, las vellosidades del corion frondoso están revestidas por una capa ectodérmica, formada a su vez por:

a) Al exterior, por las masas plasmodiales o sincicio. Se trata de una masa protoplasmática no tabicada, finamente granulosa, con muchísimas mitocondrias: posee numerosos núcleos grandes, ovalados, fuertemente coloreables con los reactivos comunes. La membrana limitante externa del sincicio presenta en su superficie libre un «un ribete en cepillo», formado por un número considerable de microvellosidades, como se ha comprobado con el microscopio electrónico.

b) Debajo del sincicio, por una capa continua de células de Langhans, poliedras o cúbicas de aspecto epitelial.

El armazón de las vellosidades jóvenes está constituido por un tejido conjuntivo (células estrelladas o fusiformes y una trama de fibras argirofilas). En el estroma se observan las células de Hofbauer, de gran tamaño, con inclusiones lipídicas.

Los vasos circulan dentro de ese tejido conjuntivo, existiendo en cada vellosidad una o más arteriolas, ramas de las arterias umbilicales. Dichas arteriolas se dividen y subdividen, hasta formar una red capilar a nivel de la cara interna de las vellosidades. Las pequeñas venitas o capilares vellosos que salen de las vellosidades, forman las venas situadas en la cara interna del corion y al reunirse forman la vena definitiva del cordón umbilical.

En esa época temprana, ya se observan eritroblastos en el interior de los capilares. En los dos primeros meses, el citotrofoblasto que recubre la vellosidad corial prolifera por mitosis. El sincicio lo hace, al parecer, por amitosis. Además, se observan cúmulos de células semejantes a las células de Langhans en las vellosidades fijas o granpones. En la unión de trofoblasto con la decidua, existe un verdadero caparazón de células citotrofoblásticas.

Algunas diferencias evidenciadas entre estudios histoquímicos, entre las células de Langhans que cubren la vellosidad corial y las células recién descritas, que se encuentran en el caparazón periférico, poseen más mitocondrias que las anteriores, más glucógeno, abundante basofilia citoplasmática y reaccionan con un punteado al ácido periódico de Schiff, lo que la distingue de las células de Langhans, que son cromófogas.

Después del tercer mes de la gestación, el revestimiento de las vellosidades está representado por una estrecha banda protoplasmática (sincicio). Las células de Langhans van desapareciendo progresivamente, suelen conseguirse aisladamente algunas de ellas. En casos patológicos, persisten las células de Langhans.

A partir del sexto mes, aparecen en el sincicio zonas en que han desaparecido los núcleos (zonas anucleadas, placas epiteliales) y donde, según algunos, se realizan preferentemente los cambios fetomaternos. En la placenta de término o madura, culminan las modificaciones histolíticos ya descritas. En el sincicio aumenta la cantidad de placas epiteliales y de conglomerados nucleares y, en la superficie de las vellosidades, se notan depósitos de sustancias fibrinoides (homogénesis de aspecto hialino que parece facilitar el intercambio fetomaterno) y de fibrina. Por una parte, son acentuadas las modificaciones histoquímicas.

En el estroma hay densificación de las fibras, y los vasos muy numerosos ocupan una situación muy periférica. Si bien su diámetro aparece muy disminuido, la superficie total de la luz vascular está aumentada. La túnica media está muy desarrollada, sin alteración de la íntima. A propósito del envejecimiento de la placenta, se formularán consideraciones sobre estos cambios, más adelante descritas en el capítulo del envejecimiento placentario.

En la primera parte del embarazo, la zona del sincicio que está en contacto con las células de Langhans, se caracteriza por una basofilia, testimonio de la presencia de ribonucleoproteína. En los tejidos placentarios, ricos en mucopolisacáridos, es notable la metacromasia (viraje del color con ciertos colorantes). Las vellosidades coriales desempeñan un papel muy importante. Ya se ha destacado el poder histolítico de sus elementos ectodérmicos que sirven para fijar el huevo en la mucosa uterina.

Luego el trofoblasto, que parece atraído por los capilares maternos muy dilatados de la caduca serotina, los rodea, destruye sus paredes, la que origina la formación de lagos sanguíneos, en las cuales las vellosidades coriales se encuentran directamente en relación con la sangre materna, donde extraen los elementos necesarios para la nutrición y la respiración del feto.

Desde el principio, la circulación de la madre y la del feto son distintas. La sangre de la madre y la del feto no se entremezclan. La sangre del feto permanece en el interior de las vellosidades, la sangre de la madre circula alrededor de estas.

Referencias bibliográficas

1.- León, J. (1963). ***Tratado de obstetricia***. Argentina. Editorial M. Segura Buenos Aires. Segunda edición. Tomo 2.

2.- Seco, M (2000). ***Fotografía en la Emergencia del HULA***. Figura 14. Lamina 14. Placenta cara materna y cara fetal.

3.- Gaviria, J. y Ríos, R. (2000). ***Diagnóstico Perinatológico, embarazo cronológicamente prolongado***. H.U.L.A. Venezuela. Editorial Talleres Gráficos, ULA.

4.- Gaviria. J. (2000). ***Manual de Medicamentos en el embarazo*** (Investigación H.U.L.A.). Venezuela. Editorial Talleres Gráficos.

Otra bibliografía consultada

Ahued, R., Fernández, C. y Uriza, R. (2003). ***Ginecología y obstetricia aplicadas.*** Segunda edición. México. Editorial El Manual Moderno.

Aller, J. y Pages, G. (2002). ***Obstetricia moderna***. Tercera edición. Venezuela. Universidad Central de Venezuela.

Altirraba J. y Durán P. Sánchez. (1977). ***Perinatología Clínica. El uso de drogas betamiméticas en obstetricia***. España. Editorial Salvat Editores S.A.

Barber, H. y Graver, E. (1978). ***Complicaciones quirúrgicas en el embarazo***. Estados Unidos. Editorial Médica Panamericana.

Benson, R. (1985). ***Manual de ginecología y obstetricia***. Séptima edición. México. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.

Benson, R. y Pernoll, M. (1994). ***Manual de ginecología y obstetricia.*** Novena edición. México. Nueva Editorial Interamericana.

Botella, J. (1976). ***Tratado de ginecología. Endocrinología de la mujer.*** España. Quinta edición. Editorial Científico – Médica.

Botella, J. (1978). ***Tratado de ginecología. Patología obstétrica.*** España. Onceava edición. Editorial Científico – Médica. Tomo 2.

Botella, J. (1978). ***Tratado de ginecología. Fisiología femenina***. Tomo 1. Doceava edición. España. Editorial Científico – Médica.

Botero, J., Jubiz A. y Henao G. (1987). ***Obstetricia y ginecología***. 2da reimpresión, 3era edición. Colombia. Editorial Carvajal S.A.

Brainerd, L. (1975). ***Anatomía y desarrollo (Embriología).*** Chicago. Editorial Pueblo y Educación.

Carrera, M. (1983). ***Biología y ecología feto placentaria***. Octava edición. España. Editorial Salvat.

Cifuentes, R. (1988). ***Obstetricia de alto riesgo obstétrico.*** Segunda edición. Colombia. Editorial Talleres gráficos de Imprenta Departamental.

Cifuentes R. (2000). ***Obstetricia.*** Tomos 1 y 2. Quinta edición. Colombia. Centro Editorial Catorse SCS.

Cunningham, G., MacDonald, P., Gant, N., Leveno, K., Gilstrap, L., Hankins, G., Clark, S. (1998). ***Williams Obstetricia.*** Veinteava edición. Estados Unidos. Editorial Médica Panamericana.

Dexus, S., Dexeus, J. y de Bes. T. (1957). ***Tratado de Obstetricia.*** Segunda edición. España. Editorial Salvat Editores, S.A.

England, M. (1977). ***Gran atlas de la vida antes de nacer.*** Inglaterra. Editorial Océano Centrum.

Gaviria, J. y Ríos, R. (2000). ***Diagnóstico Perinatológico, embarazo cronológicamente prolongado.*** *H.U.L.A.* Venezuela. Editorial Talleres Gráficos, ULA.

Gonzáles, J. (2003). ***Ginecología.*** México. Octava edición. Editorial Masson, S.A.

Greenhill J. y Friedman, E. (1977). ***Obstetricia.*** Estados Unidos. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V.

Kässer, O. y Friedberg. (1975). ***Ginecología y obstetricia.*** Tomo 3. Primera edición (Reimpresión). Alemania. Editorial Salvat Editores S.A.

Kleiss, E. (1961). ***Manual de Trabajos prácticos de embriología***. Tomo 1. Venezuela. Editorial Talleres Gráficos, ULA.

Langman y Sadler. (2007). ***Langman embriología médica***. Décima edición. Editorial Médica Panamericana.

León, J. (1963). ***Tratado de obstetricia***. Argentina. Buenos Aires. Tomo 2. Segunda edición. Editorial M. Segura

Lewis, T. y Chamberlain, G. (1994). ***Obstetricia***. 15va edición. México. Editorial Manual Moderno, S.A. de C.V.

Novak. (1991). ***Tratado de Ginecología de Novak***. Onceava edición. Estados Unidos. Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V.

Martius, H. (1960). ***Tratado de Obstetricia.*** Cuarta edición. España. Editorial Labor, S.A.

Mondragón, H. (1982). ***Obstetricia básica ilustrada.*** México. Primera edición. Editorial Trillas.

Moore, K., Persaud, T., Torchia, M. (2013). ***Embriología clínica***. Novena edición. Canadá. Editorial Elsevier.

Moragues, J. (1954). ***Clínica obstétrica***. Tercera edición. Argentina. Editorial, Florida 340.

Pschyrembel, W. (1978). ***Obstetricia práctica***. Tercera edición. Alemania. Editorial Labor S.A.

Shaw, W. y Howkins, J. (1970). ***Ginecología operatoria***. Inglaterra. Editorial Salvat Editores.

Schwalm, H. y Gustav Döderlein, G. (1966). **Clínica obstétrico – Ginecológica**. Tomo 1-7. Alemania. Editorial Alhambra, S.A.

Schwatz, R. y Álvarez, H. (1990). ***Obstetricia.*** Argentina. Editorial El Ateneo.