

Desarrollo anatómico y funcional de la Placenta

1.Introducción

En los Euteria, mamíferos superiores, la viviparidad se consigue mediante el desarrollo del embrión(s) en el interior del organismo materno, hasta alcanzar las condiciones adecuadas de viabilidad exterior.

El suministro de los elementos necesarios para este desarrollo se consigue mediante la formación de un órgano de aposición e intercambio entre la madre y el feto: La placenta.

No en todos los mamíferos superiores la placenta tiene la misma estructura, por ello de acuerdo a los tejidos que separan a la madre del feto se han descrito varios tipos de placentación:

- La placenta epiteliocorial de la cerda, se caracteriza porque no se produce la invasión del endometrio, los elementos nutritivos se conseguirán por la absorción de las sustancias desde las glándulas endometriales, es la nutrición glandulotrofa.
- La placenta sindesmocorial de los rumiantes, inicia ya una invasión del endometrio pero no avanza más allá del epitelio, por lo que el contacto ocurre con el mesénquima y los fluidos intersticiales, es la nutrición sindesmotrofa.
- La placenta endoteliocorial de los roedores, avanza en la invasión del endometrio, pero se detiene en el endotelio de sus vasos, no los penetra, consiguiéndose una nutrición ya hemotrofa.
- La placenta hemocorial de la mujer y de los primates superiores, prosigue aun más la invasión de los vasos maternos, que son penetrados, entrando en contacto directo con la sangre materna los tejidos de intercambio fetales, se avanza en la eficacia de la nutrición hemotrofa. La maduración de la estructura de intercambio fetal de esta placenta aproxima reduce la separación entre la sangre materna y fetal, en algunas zonas, a una fina membrana endotelio-sincitio.

En la especie humana, la fertilización suele tener lugar en las primeras 24 horas tras la ovulación y, durante los siguientes 2 días, los primeros estadios de la embriogénesis ocurren mientras avanza por la trompa hasta la cavidad endometrial. En la cavidad endometrial sigue libre el embrión, desarrollándose antes de la implantación, durante otros 3-4 días, hasta que se elimina la zona pelúcida y se inicia la implantación del blastocisto.

La diferenciación particular del trofoblasto, inducida por el factor Oct-4, en la zona inmediatamente por debajo del disco embrionario constituye la zona embrionaria que interactuara con los puntos de receptividad del endometrio.

La implantación provocará una enorme proliferación de esta zona sub-disco embrionario, por señales que surgen del mismo disco y del mesodermo, así como la diferenciación del trofoblasto (trofoectodermo) en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto.

Los cambios en el **endometrio**, preparados por las hormonas esteroideas son:

- La matriz extracelular se modifica de colágenos I, III, V, fibronectina y tenascina a colágeno IV, laminina, y sulfato de heparan. Esto aumenta su contenido acuoso.
- Además segrega TIMPs y TGF- β_2 . Las poblaciones de células NK locales, linfocitos y los macrófagos aumentan y producen citocinas.

El **trofoblasto** tiene que reconocer y modificar al endometrio:

- La adhesión del trofoblasto al endometrio requiere la intervención de receptores de membrana, integrinas y cadherinas, cuya estructura se modifica según la zona en que esta siendo invadida por el trofoblasto.
- Para actuar sobre la integrina y cadherina de la Matriz extracelular endometrial segrega metaloproteinasas (MMPs), cuya acción esta facilitada por la TIMPs locales, lo que facilita la penetración abriendo espacios de invasión. También segrega TGF- β_1 .

La implantación es el punto de inicio de la formación de la estructura, que será la fuente de suministro nutricional que permitirá todo el desarrollo posterior del feto, la Placenta. Esta estructura definirá tres zonas anatómicas:

- a) El espacio intervelloso, en el que están sumergidas las vellosidades fetales en la sangre materna, para realizar los intercambios
- b) La placenta fetal, el árbol vellositario
- c) La placenta materna, la adaptación vascular del útero

2.- Formación de la placenta

La invasión trofoblástica crece como un amplio cordón sólido, invadiendo la decidua. Entre los días 10 a 13 post-ovulación (día 24 a 27 de un ciclo de 28 días), en ese cordón comienzan a aparecer espacios lacunares que se van intercomunicando (es probable que estas lagunas no sean más que el resultado de vasos deciduales que están siendo invadidos por el trofoblasto). Las lagunas quedan rellenas primero de plasma materno pero, rápidamente también por hematíes maternos que llegan por diapedesis de los vasos próximos.

Estos espacios lacunares progresivamente confluentes, crean un espacio laberíntico atravesado por columnas de citotrofoblasto, que discurren desde la zona que será la placa corial, a la zona de la placa basal del futuro espacio intervelloso.

Entre los espacios lacunares las columnas de sincitiotrofoblasto, a partir del día 13, comienzan a orientarse radialmente y, en su parte central, sigue aumentando el citotrofoblasto que surge desde la placa corial, al aumento de citotrofoblasto, en la parte central de las columnas, se sigue la de mesodermo, por invasión del mesodermo extraembrionario desde la placa corial, finalmente se forman en el mesodermo los vasos. Estas columnas no son verdaderas vellosidades, pero va a ser el esqueleto para que estas se vayan formando.

En la zona de la placa basal, en contacto con la decidua, el citotrofoblasto se expande centrífugamente, formando una concha sobre el embrión, en la que se diferenciará por adición de células el sincitiotrofoblasto, que quedará en dos zonas la que recubre la parte de la placa basal, el sincitiotrofoblasto definitivo, que contacta con el espacio intervelloso y que después degenerará quedando solo la línea de Nitabuch, y el sincitiotrofoblasto periférico que permanecerá siempre en contacto con los tejidos maternos.

De las columnas de trofoblasto van a comenzar a surgir las vellosidades tallo primarias, como brotes de sincitiotrofoblasto, después invadidos por citotrofoblasto, mesénquima y, finalmente se vascularizarán, de forma que sobre el día 21 ya esta establecida la placenta con una primitiva estructura vellositaria. Estas vellosidades tallo primarias crecerán más tarde y se ramificaran en vellosidades tallo secundarias y terciarias, de algunas de estas últimas surgirá el árbol vellositario terminal.

A partir de esta tercera semana, y hasta el cuarto mes, esta estructura sufrirá modificaciones continuas. Así el crecimiento vellositario que ha tenido lugar hacia la

zona mal vascularizada de la cavidad uterina degenerara y quedará como el corion leve, mientras que el de la zona basal vascularizada continuará creciendo y complicándose, formando el corion frondoso, desarrollándose finalmente en esta zona la placenta definitiva.

Seguramente son factores trofoblásticos los que organizan el desarrollo del mesodermo y capilares vellositarios. A la 6 semana post-menstrual existen ya algunas vellosidades vascularizadas, vellosidades terciarias, de donde surgirán todos los otros tipos de vellosidades vascularizadas, primero mesequimales, después intermedias inmaduras, después ítem, intermediarias maduras y terminales.

El modelamiento básico de la placenta fetal finaliza al cuarto mes, y su progresión posterior se basa solo en el crecimiento anatómico y en la maduración funcional, para facilitar la síntesis hormonal y los intercambios.

3.- El desarrollo de la placenta materna

Iniciada la proliferación trofoblástica, el citotrofoblasto continuará, mas allá de la placa basal, alcanzando la decidua y el miometrio, e invadiendo las **arterias espirales**, cuyo desarrollo has sido preparado por las hormonas esteroideas, donde han intervenido factores angiogénicos como el FGF, el VEGF, PDGF, TGF- β , TNF α , IL-1 y IL-6. Este proceso puede alterarse si existen lesiones vasculares previas, como una microangiopatía diabética.

La invasión de las arterias espirales por el citotrofoblasto extravillositario se realizará progresivamente, aunque suelen distinguirse dos fases. Finalizada la invasión la reactividad de los vasos desaparecerá con lo que las resistencias al flujo sanguíneo serán mínimas.

La **primera invasión** ocurre de la semana 8 a la12, tanto alrededor de las paredes arteriolares (citotrofoblasto extraviloso intersticial, cuya función queda poco clara), como en su interior (citotrofoblasto extraviloso intravascular) donde se forman microtapones, muy manifiestos entre las semanas 4 y 8, que comienzan a desagregarse entre la 8 y la 12 semanas. Este trofoblasto intravascular destruirá y reemplazará el endotelio, invadirá la capa media , destruyendo tanto la elástica como la muscular, quedando la pared primitiva reducido a un deposito fibrinoide. La extensión de la invasión alcanza ahora hasta la zona de union miometriodecidual, y no afecta a las venas.

Estos tapones vasculares de citotrofoblasto provocan un aumento de la pO_2 en la zona pre-oclusión, lo que disminuye en esta zona la peroxidación de los lípidos y el aumento de la relación PGI_2/TXA_2 y la disminución de Endotelina 1. También el aumento de presión estimula la formación de NO. Es decir se producen cambios tendentes a una vasodilatación. En la zona post-oclusión la pO_2 es más baja y esto es útil para proteger al embrión de radicales O_2 libres, además la menor presión evita la dislocación de la zona de implantación y el aborto.

El fenómeno de oclusión vascular no conduce a la formación de trombos gracias a la regulación local de la coagulación, por la trombomodulina y por el factor activador tisular de la plasmina. La trombomodulina formada por el endotelio activa a la proteína C que actúa proteolíticamente. Por otro lado el factor tisular pro-coagulante, producido por la decidua, realiza la hemostasia endometrial. En la decidua la fibrinólisis esta inhibida por el PAI-I y la disminución de los activadores del plasminógeno de la Uroquinasa (uPA).

En la **segunda invasión**, el citotrofoblasto alcanza hasta segmentos vasculares del tercio interno del miometrio, repitiendo todo el proceso de la primera oleada de invasión, ocurre entre las semanas 13 y 18, aunque en ocasiones el proceso se retrasa y no se completa hasta la semana 24 (la persistencia del notch protodiastólico en el doppler es un marcador de que el proceso no se ha completado). En esta invasión el citotrofoblasto de la luz vascular adopta un fenotipo endotelial, mediante la modificación de la E- cadherina a VE-cadherina y la adquisición de moléculas endoteliales como la CVAM-1 y PECAM-1. La perfusión sanguínea del espacio

intervelloso crece progresivamente, lo que aumenta la pO_2 y con ello disminuye la expresión del HIF-1 (factor inducible por la hipoxia 1) y del $TGF\beta_3$ (un inhibidor de la diferenciación trofoblástica). Junto a esta segunda invasión hay una emigración de las células citotrofoblasto / endoteliales hacia el espacio intervelloso donde generan una segunda capa de recubrimiento entre la circulación fetal y la materna. La vascularización materna del espacio intervelloso queda sí realizada por un sistema vascular arreactivo, de bajo impedancia, que facilita los aumentos de perfusión sanguínea necesarios para el desarrollo fetal de la segunda mitad de la gestación.

Los ajustes hemodinámicos locales y generales, están regidos, inicialmente, por las hormonas esteroides, pero también intervienen otros factores vasomotores: El NO aumenta por los estrógenos, hay un balance vasodilatador en las prostaglandinas y una disminución de la ET-1. El equilibrio entre vasoconstrictores (ET1 / Encefalinasa) y vasodilatadores (NO / guanilato ciclasa) regula el tono vascular uterino. Este mecanismo de regulación es independiente del sistema adrenérgico, histamínico y colinérgico. La progesterona modula la acción de la vasopresina.

4.- Circulación de la sangre materna en el espacio intervelloso

El crecimiento en profundidad de la placa basal es irregular, existen variaciones locales en el crecimiento, lo que hace que desde el tercer mes de gestación sean aparentes irregularidades, que definen los septos placentarios, que no tienen ningún significado funcional y que definen la apariencia solo anatómica de que existen de 15 a 20 cotiledones placentarios.

La estructura funcional es el lóbulo placentario es el conjunto de vellosidades que surgen desde una vellosidad terciaria, que atravesará el espacio intervelloso, y en las vellosidades de anclaje atravesará también la placa basal. El descenso en el espacio intervelloso se acompaña de la aparición de multitud de ramas de vellosidades, menos densas en su zona central, de forma que las vellosidades terminales quedan sobre todo en la periferia.

La nomenclatura es confusa pues el termino cotiledon a veces se aplica a todas las estructura que surgen de una vellosidad tallo primaria, de forma que en el mismo pueden existir multitud de lóbulos, así los cotiledones situados en la parte central suelen tener unos 5 lóbulos mientras que los periféricos apenas 2.

La sangre materna que entra en espacio intervelloso circula siguiendo gradientes de presión, lo hace de forma pausada, poco pulsátil, ya que la arteria espiral va dilatándose a medida que atraviesa la placa basal, desde las arterias espirales la corriente asciende hasta chocar con la superficie de la placa corial, una fuerza que es atenuada por el contenido de sangre ya presente y por las propias vellosidades, se dispersa lateralmente y busca el drenaje venoso en la misma placa basal. El funcionalismo de las arterias espirales adyacentes es coordinado e independiente.

El crecimiento y disposición de los lóbulos placentarios esta ordenado por los puntos de perfusión de las arterias espirales, pero mientras unas veces se defiende una perfusión central al lóbulo, con drenaje periférico, otros defienden justo la posición contraria, lo que resulta claro es que las transferencias ocurren en la periferia del lóbulo placentario, donde existen más vellosidades y más maduras.

5.- Desarrollo de la placenta fetal. El Arbol vellositario

La estructura general de las vellosidades consiste en:

- Sincitiotrofoblasto
- Citotrofoblasto
- Membrana Basal

- Mesodermo
- Membrana Basal
- Endotelio

Mientras el citoplasma del sincitiotrofoblasto está siempre presente, con la maduración vellositaria, sus núcleos se acumulan en algunas zonas (nudos sincitiales) y el citotrofoblasto llega casi a desaparecer. También el mesodermo se reduce a una zona central de soporte de los capilares, mientras la proporción que ocupan estos aumenta considerablemente, de forma que en la vellosidad más madura se forman las membranas vasculosincitiales, donde el citoplasma del sincitiotrofoblasto queda en aposición directa a la basal del endotelio, sin citotrofoblasto o mesodermo, de forma que la proximidad entre la sangre materna y fetal es máxima y con ello las posibilidades de transferencias, en especial la difusión de gases. A esta separación solo queda añadir la membrana basal del trofoblasto, formada por colágeno IV, laminina y sulfato de heparan. En el estroma, que cohesiona los vasos, aparte de células mesenquimales maduras e inmaduras, existen fibroblastos, miofibroblastos, pre-colágeno, colágeno y las células de Hofbauer, que tienen todos los caracteres de macrófagos, cuyo origen y funciones están por aclarar.

Las modificaciones de las vellosidades han sido recientemente ordenadas por Kaufmann, distinguiendo 5 tipos:

- Vellosidad mesenquimal. Son las primeras que se desarrollan de los brotes trofoblasticos, desaparecen, aunque siempre quedan algunas en el centro de los lóbulos. Se diferenciarán en intermediarias maduras e inmaduras.
- Vellosidad intermedia inmadura. Usualmente en placentas inmaduras, aunque siempre quedan algunas en el centro de los lóbulos, representando la zona de crecimiento del lóbulo
- Vellosidades madre
- Vellosidades intermedias maduras
- Vellosidades terminales

El desarrollo del árbol vellositario se va modificando con el desarrollo del feto: La fase inicial se caracteriza por una angiogénesis ramificada que produce más de 10 generaciones de vellosidades; progresivamente, después, las ramificaciones disminuyen y las vellosidades se ajustan a un modelo más favorable para el intercambio de gases. El VEGF, el PlGF, las angiopoyetinas y angiostatinas, producidas en la propia vellosidad modulan este desarrollo. En el RCI con resistencias umbilicales aumentadas se encuentra un desarrollo inadecuado de estas últimas vellosidades. Durante la fase inicial de la formación de la placenta, la hipoxia placentaria, actuando sobre el VEGF, puede agravar esta situación, provocando la apoptosis del trofoblasto y una menor eficiencia de la transferencia de nutrientes...El estudio doppler encuentra que en la semana 11-12 existen ya velocidades diastólicas que progresivamente, con la disminución de las resistencias placentarias por el desarrollo del árbol vellositario y por el aumento de la Tensión Arterial fetal, irán aumentando.

Al inicio del tercer trimestre el desarrollo placentario se modifica, la formación de vellosidades intermedias inmaduras cesa, y las vellosidades ya formadas se convierten en terminales, en las que el espacio capilar aumenta, el mesénquima y el citotrofoblasto vellositarios disminuyen, el sincitio acumula, en espacios limitados, sus núcleos y se produce una aposición del endotelio capilar vellositario con las membranas del sincitio, son las membranas vasculosincitiales, que facilitan enormemente los intercambios de gases. La vascularización vellositaria esta regulada por VEGF, a su vez regulado por el factor inducible por la hipoxia (HIF-1). Al inicio del tercer trimestre los niveles VEGF decrecen, pero aumenta el factor de crecimiento placentario (PlGF) en las vellosidades, un aumento que es estimulado por el oxígeno. El PlGF se une al VEGF-R1, el receptor que no estimula las mitosis del endotelio pero si el crecimiento del capilar.

La maduración placentaria supone la preeminencia progresiva de vellosidades terminales. Aunque se ha comparado a un proceso de envejecimiento realmente lo que ocurre es una adaptación para conseguir la máxima eficacia de intercambio, disminuyendo el grosor de las membranas de transferencia y aumentando la superficie. La placenta no envejece, crece continuamente, con mayor lentitud en las últimas semanas pero manteniendo una capacidad de adaptación en todo momento ante circunstancias que lo requieran.

6.- Función de transferencia de la Placenta

Aunque la placenta realiza otras funciones, como protección inmune o secreción endocrina, su función primordial es el suministro al feto de O_2 y nutrientes y la eliminación de CO_2 y otros catabolitos. Incluso las otras funciones placentarias tienen como objetivo que la función de intercambio sea adecuada.

Los mecanismos de realización de estos intercambios son varios:

- Difusión simple
- Difusión facilitada
- Paso paracelular de sustancias, con insuficiente base morfológica.
- Endocitosis, importante en el paso de IgG
- Canales transportadores
- Moléculas carrier
- Metabolización, interconversión y consumo en la placenta.

La transferencia se realiza sobre una superficie de intercambio vellositario, en la gestación a término, de unos 13 m^2 , donde se contiene el 25 % de la sangre de la placenta, pero además de la superficie de intercambio hay otros factores implicados:

- Volúmenes circulatorios: Materno y Fetal a la zona de intercambio.
- Patrones circulatorios: Shunts circulatorios: Vellositarios y Uterinos
- Metabolismo placentario.

La difusión es el primer mecanismo de intercambio, el que facilita el suministro de O_2 y la eliminación del CO_2 . Aunque se trata de mecanismos de difusión simple, regidos por la Ecuación de Fick:

$$\frac{\text{Área de Intercambio} \times \text{Coeficiente de difusión} \times \Delta \text{Concentración}}{\text{Grosor de membrana}}$$

se ve facilitado por reacciones que se producen en los puntos de intercambio que cambian las afinidades de las Hemoglobinas para el O_2 y CO_2 .

La **glucosa** atraviesa con gran facilidad la placenta, más de lo que cabría esperar por un mecanismo de difusión simple, dadas sus características físico-químicas. El transporte estaría facilitado por un carrier trofoblástico, que no lo libera en la propia célula y que lo transfiere hasta el feto, también por cadenas proteicas transportadoras, en cualquier caso es un sistema que no consume energía ni es contra concentración. Existe una diferencia notable de paso entre los distintos azúcares y entre esteroisómeros, siendo el paso más facilitado el de la D-glucosa, que enlentece por competitividad el paso de otros azúcares. El mecanismo es difícil saturarlo pero seguramente con tasas de glucemia materna mayores de 450 mg/dl. no ocurre un paso mayor de glucosa al feto.

Las **grasas** son insolubles en el agua y su transporte hay que realizarlo como ácidos grasos libre y Lipoproteínas (Quilomicrones), mientras que su incorporación periférica necesita la acción de las lipoproteinlipasa, que suele ser activa en la mayoría de las membranas endoteliales. El paso de Ácidos grasos está influido por la diferencia de concentraciones entre la circulación materna y fetal, viéndose la estrecha correlación que existe entre los niveles materno y fetales. No existe un mecanismo selectivo de

paso, aunque parece que el paso al feto del ácido araquidónico es mayor que el previsto por las diferencias de concentraciones, seguramente por una metabolización placentaria de fosfolípidos maternos con formación de ácido linoleico y ácido araquidónico.

El paso de **aminoácidos** se realiza a través de transporte contra concentración, ya que los niveles en el feto son notablemente superiores a los de la madre. El turnover proteico es unas 10 veces más rápido en el hígado fetal o la placenta que en el hígado materno, por lo que la incorporación de aminoácidos también es más elevada, así la concentración de la mayoría de los aminoácidos en el trofoblasto las concentraciones son más elevadas a las del feto y mucho más que los de la madre. Los aminoácidos neutros de cadena corta (alanina, glicina) se transfieren por un sistema específico que depende del Na y consume O₂, los ramificados (valina, leucina) se transfieren mediante un sistema de intercambio de materias multicelulares y los básicos (lisina, histidina) también con un sistema específico con consumo energético.

Situación en el RCI

El estudio doppler permite encontrar dos tipos de RCI.

+ El menos frecuente es precoz, tiene las velocidades umbilicales ausentes o reversas, es grave por lo que las gestaciones tienen peor pronóstico y suelen finalizarse antes de la semana 34.

+ El más habitual es más tardío, cursa con resistencias placentarias normales o algo elevadas, es menos grave.

Origen de la patología placentaria en el RCI

- Stress oxidativo: Que lesiona el endotelio y... los antioxidantes protegerían
- Trombosis arterias espirales: Hasta un 5 % quedaria dentro de lo normal
- Citoquinas: Inflamatorias, en especial la 6 y la 8
- Tensión arterial: Como fuente de perfusión del EIV

Lesiones en la arteriolas vellositarias en el RCI

La bibliografía es contradictoria, en parte por problemas técnicos en la preparación histológica.

La densidad de arteriolas en la vellosidades no se ha encontrado modificada, en especial aquellos de menos de 50 μ m.

Se ha descrito ocasionalmente hinchazón endotelial, proliferación subendotelial.

También más trombosis (30%) e hipertrofia de la media (90%), situación que en gestaciones normales solo se ve en el 26 y 35 %, sin embargo las descripciones no son uniformes, aunque los trabajos experimentales con embolización de microesferas y los cambios del Doppler hacen muy atractiva esta teoría embolizativa.

Vías de alteración del desarrollo de la vellosidades**a) Hipoxia intraplacentaria: Exceso de angiogénesis ramificadas**

Disminución de la perfusión placentaria por las arterias uterinas (30 a 50 %).

Experimentalmente las embolizaciones de las uterinas necesitan reducir un 50 % el volumen de perfusión para que aparezca el doppler característico con notches.

El mayor consumo de oxígeno placentario que fetal hace que en las reducciones de perfusión sea esta la más afectada, por lo que se produce una hipoxia placentaria y, experimentalmente se ve que esta hipoxia desencadena un aumento de la capilarización vellositaria, que también ocurre en gestaciones a grandes alturas, anemia materna o tabaquismo materno, y en estas circunstancias existe un exceso de peso placentario.

En el RCI tardío lo que se observa es una aceleración de la maduración placentaria y un aumento del 40 % de la fracción del volumen capilar; en este caso el doppler umbilical es normal, a pesar de que pueden existir otras pruebas de compromiso fetal.

b) Fallo de angiogénesis ramificada en el RCI precoz:

El mal desarrollo vascular, la pobre proliferación del citotrofoblasto y el envejecimiento sincitial, con apoptosis es lo que se ve en el RCI precoz. Estas vellosidades han perdido su respuesta a la hipoxia de proliferación trofoblástica y angiogénesis . Se encuentra una predominancia del PlGF en este grupo de RCI precoces.

Transferencia independiente del flujo

La formación del sincitiotrofoblasto comienza por el inicio de la apoptosis, seguida de la fusión celular, que detiene durante varias semanas la apoptosis y finalmente se completa y libera los núcleos en la circulación materna. La funcionalidad del sincitio depende del aporte continuo de mRNA, proteínas y organelas por la fusión de los citoplasmas de citotrofoblasto, pero la proliferación del citotrofoblasto necesario para mantener la adecuada funcionalidad, pero un exceso de oxígeno enlentece esta proliferación y posteriormente la funcionalidad sincitial, lo que disminuye el transporte activo del sincitiotrofoblasto lo que también contribuye al RCI.

Inicio de la alteración del desarrollo vellositario

Solo se tienen modelos animales, pero hay dos puntos accesible:

- Diferenciación del mesodermo vellositario
- Desarrollo de la angiogénesis