

## Tratado de Obstetricia

©Editorial Médica Panamericana

Queda expresamente prohibido el ejercicio  
de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
en todo o en parte,  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)

## Tratado de Obstetricia

3ª edición

### Directores

#### Juan Mario Troyano Luque

Catedrático, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología, Universidad de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Director del Máster de Formación Permanente en Ginecología y Obstetricia de la SEGO.

#### María Jesús Cancelo Hidalgo

Jefa del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara. Profesora Titular, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

Directora del Máster de Formación Permanente en Ginecología y Obstetricia de la SEGO.

#### Raquel Oliva Sánchez

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Oncología Ginecológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Profesora Asociada, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

Directora del Máster de Formación Permanente en Ginecología y Obstetricia de la SEGO.



Desde 1953 formando Profesionales de la Salud

Buenos Aires - Bogotá - Madrid - México  
[www.medicapanamericana.com](http://www.medicapanamericana.com)

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del *copyright* del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

**Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales que, con su dedicación en el arte y la ciencia de curar o enseñar, han encontrado tiempo para escribir esta obra.**

**Respetar la propiedad intelectual es evitar reproducir, descargar, distribuir o compartir estos contenidos a través de cualquier medio sin el permiso del autor y del editor.**

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que esta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

1.ª edición, 2003

2.ª edición, 2013

3.ª edición, mayo 2025



Visite nuestra página web:

<http://www.medicapanamericana.com>

#### ARGENTINA

Maipú, 1300, piso 3 (C1006ACT)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: (54-11) 5031-6919  
e-mail: [cinfo@medicapanamericana.com](mailto:cinfo@medicapanamericana.com)

#### COLOMBIA

Carrera 7a A. N.º 69-19 - Bogotá DC - Colombia  
Tel.: (57-1) 235-4068  
e-mail: [infomp@medicapanamericana.com.co](mailto:infomp@medicapanamericana.com.co)

#### ESPAÑA

Sauceda, 10 - 5ª planta - 28050 Madrid, España  
Tel.: (34-91) 131-78-00 /  
e-mail: [info@medicapanamericana.es](mailto:info@medicapanamericana.es)

#### MÉXICO

Av. Miguel de Cervantes Saavedra, n.º 233, piso 8, oficina 801  
Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo  
CP 11520 Ciudad de México, México  
Tel.: (5255) 5250 0664  
e-mail: [infomp@medicapanamericana.com.mx](mailto:infomp@medicapanamericana.com.mx)

ISBN: 978-84-1106-230-5 (Versión impresa + Versión digital)

ISBN: 978-84-1106-231-2 (Versión digital)



TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S.A. Queda expresamente prohibida la extracción, el almacenamiento y la puesta a disposición de los usuarios de todo o parte del contenido de la presente obra a los efectos de minería de textos y datos de conformidad con el Real Decreto Ley 24/2021 de 2 de noviembre y legislación complementaria. Queda expresamente prohibido el ejercicio del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra, en todo o en parte, mediante el uso de programas de inteligencia artificial sin el permiso expreso de los titulares de derechos. Prohibido el uso total o parcial de esta obra con el propósito de entrenar tecnologías o sistemas de inteligencia artificial.

© 2025, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Sauceda, 10 - 5ª planta - 28050 Madrid - España

Depósito legal: M-5511-2025

Impreso en España

## Coordinadores

### **Blanco Carnero, José Eliseo**

Jefe de Sección, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Profesor Asociado, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

### **González Mesa, Ernesto Santiago**

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Profesor Titular, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

### **Goya Canino, María del Mar**

Facultativa Especialista de Área, Área de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Profesora Asociada, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

### **Lubián López, Daniel María**

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Quirónsalud Campo de Gibraltar, Hospital Viamed Bahía de Cádiz, Hospital San Juan Grande de Jerez, Cádiz.

Profesor Titular, Departamento Materno-Infantil y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

### **Lucio González, Laura Rebeca**

Facultativa Especialista de Área, Área de Ginecología, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

### **Núñez Cerrato, María Elena**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

### **Puig Marzal, Isabel**

Facultativa Especialista de Área, Área de Obstetricia, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Colaboradora Docente, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

### **San Frutos Llorente, Luis Manuel**

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid.

Profesor Colaborador, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea, Villaviciosa de Odón, Madrid.

### **Sánchez Iglesias, José Luis**

Facultativo Especialista de Área, Área Materno-Infantil, Unidad de Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

## Autores

### **Albi González, Manuel**

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospitales Asistencia Pública Grupo Quirónsalud, Madrid.

Profesor Asociado, Universidad Alfonso X El Sabio, Villanueva de la Cañada, Madrid.

### **Alcolea Santiago, José**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Juan de Dios, Córdoba.

### **Antón Marazuela, Marina**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Alto Riesgo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Colaboradora Docente, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

### **Barrera Coello, Laura**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara.

Profesora Asociada, Área de Ginecología, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

### **Barrientos Naz, Rafael**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de la Mujer, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Juan de Dios, Córdoba.

Profesor Colaborador, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba.

### **Batres Martínez, Laura**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Blanco Carnero, José Eliseo**

Jefe de Sección, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Profesor Asociado, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**Blasco Alonso, Marta**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Colaboradora Honoraria, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**Butrón Hinojo, Carmen Aisha**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Viamed Bahía de Cádiz, Cádiz.

**Cabana Navia, Andrea**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Guadalajara.

**Cabezas López, Elena**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Colaboradora Docente, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Calles Sastre, Laura**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. Profesora Asociada, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Carretero Lucena, Pilar**

Jefa de Sección, Área de Obstetricia, Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

**Carrillo Badillo, María Paz**

Responsable de la Unidad de Medicina Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Casellas Caro, Manuel**

Consultor Senior, Servicio de Obstetricia, Institut Universitari Dexeus, Barcelona.

**Casellas de Miguel, Alba**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Castillo Lara, María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

Colaboradora Docente, Departamento Materno-Infantil y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz.

**Castro Portillo, Laura**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Gestión Clínica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Valme, Sevilla.

**Cerrillos González, Lucas**

Jefe de Sección de Obstetricia, Unidad de Medicina Materno-Fetal Genética y Reproducción, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Collada Sanz, Sara**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

**Consuegra Garrido, Isabel María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real.

Colaboradora Docente, Área de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla La Mancha, Ciudad Real.

**Crespo Criado, Marta**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara.

Colaboradora Docente, Área de Ginecología, Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Dalmau Artal, Marta**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**De la Viuda García, Esther María**

Facultativa Especialista de Área, Clínica Palacios y Gabinete Médico Velázquez, Madrid.

**De Paco Matallana, Catalina**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Profesora Asociada, Área de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**Del Valle Rubido, Cristina**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Profesora Asociada, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Delgado Martínez, Ana**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Colaboradora Docente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Díaz Recasens, Joaquín**

Consultor Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Duro Gómez, Jorge**

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Juan de Dios, Córdoba.

**Engels Calvo, Virginia**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Reproducción Asistida, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Escalante Ariza, Daniela**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**Fernández Alba, Juan Jesús**

Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz.

Profesor Permanente Laboral, Departamento Materno-Infantil y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz.

**Gallego Pozuelo, Rosa María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Colaboradora Docente, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**García Villayzán, José Enrique**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Colaborador Docente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Gómez Carrascosa, Inmaculada**

Facultativa Especialista de Área, Área de Urgencias y Paritorio, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**González Enriquez, Jesús María**

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Vithas, Málaga.

Profesor Ayudante Doctor, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**González Macías, María del Carmen**

Facultativa Especialista de Área, Área de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. Profesora Asociada, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento Materno-Infantil y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz.

**González Mesa, Ernesto Santiago**

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Regional Universitario de Málaga.

Profesor Titular, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**Goya Canino, María del Mar**

Facultativa Especialista de Área, Área de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Profesora Asociada, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

**Hernando Garrido, Elena**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica Universitaria de Navarra, Madrid.

**Herrera Giménez, Javier**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Herrero Gámiz, Sofía**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

**Higueras Sanz, María Teresa**

Coordinadora de la Unidad de Ecografía Obstétrica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Profesora Asociada, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

**León Molina, María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario, Ciudad Real.

Profesora Asociada, Área de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.

**Llamas Sarriá, Micaela Ana**

Médica Residente Interna, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Llurba Olivé, Elisa**

Directora del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Insuficiencia Placentaria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Profesora Titular, Área de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

**Lubián López, Daniel María**

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Quiron-salud Campo de Gibraltar, Hospital Viamed Bahía de Cádiz y Hospital San Juan Grande de Jerez, Cádiz.

Profesor Titular, Departamento Materno-Infantil y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz y Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz.

**Lubián Tejero, Marietta**

Estudiante de Grado en Medicina y Cirugía.

**Lucio González, Laura Rebeca**

Facultativa Especialista de Área, Área de Ginecología, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Luna Arana, María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

**Machado Cano, María José**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Gestión Clínica de Medicina Materno-Fetal, Genética y Reproducción, Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Martín-Albo Prieto, María del Carmen**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**Martín Blanco, Carmen**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Colaboradora Docente, Área de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Mayas Flores, María de Altagracia**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Micó Romero, Yaiza**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Virgen del Castillo, Yecla, Murcia.

**Molina Fernández-Bravo, María del Prado**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Colaboradora Docente, Área de Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.

**Montserrat Barbudo, Olga**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Unidad de la Mujer, Hospital San Juan de Dios, Córdoba.

**Moreno Samos, María**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga.

**Muñoz Contreras, María**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Navalón Bonal, Zaira**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Ciudad Real. Profesora Asociada, Área de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real.

**Neukirch, Maximilien**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Núñez Cerrato, María Elena**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Ocón Hernández, Olga**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**Oliva Sánchez, Raquel**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Oncología Ginecológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Profesora Asociada, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia. Directora del Máster de Formación Permanente en Ginecología y Obstetricia de la SEGO.

**Orozco Fernández, Rodrigo**

Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Quiron-salud, Málaga. Profesor Colaborador, Área de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

**Ostos Serna, Rosa María**

Jefa de Servicio de Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Valme, Sevilla.

**Padilla Lara, Felipe**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Suelo Pélvico, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Pardeiro Salvador, Natalia**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

**Pelayo Delgado, Irene María**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Profesora Asociada, Área de Ginecología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Pertegal Ruiz, Miriam**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Profesora Asociada, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**Pintado Vera, David**

Facultativo Especialista de Área, Unidad de Reproducción Asistida, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica San Miguel, Pamplona.

**Plaza Arranz, Javier**

Jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Puig Marzal, Isabel**

Facultativa Especialista de Área, Área de Obstetricia, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. Colaboradora Docente, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**Ramírez Tortosa, César Luis**

Facultativo Especialista de Área, Área de Patología Perinatal, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Cecilio, Granada. Profesor Asociado, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

**Ramos Triviño, Raquel**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara. Profesora Asociada, Departamento de Ciencias Morfológicas y Cirugía, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Ruiz Boluda, María Inmaculada**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Ruiz Ramos, Marta**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Colaboradora Docente, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

**Salcedo Aragón, Estela**

Psicóloga Clínica, Área de Perinatología, Servicio de Salud Mental, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**Salinas Amorós, Andrea**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Torrevieja, Alicante.

**San Frutos Llorente, Luis Manuel**

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. Profesor Colaborador, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea, Villaviciosa de Odón, Madrid.

**Sánchez Martínez, Elena**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia.

**Sánchez Romero, Javier**

Facultativo Especialista de Área, Área de Diagnóstico Prenatal, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

Profesor Colaborador, Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia.

**Sancho Saúco, Javier**

Facultativo Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

**Santolaya Braulio, Carlota**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Medicina Oncológica, Cancer Survivorship Research Group, Instituto Gustave Roussy, Paris.

**Senosiain Echarte, Raquel**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Medicina Materno-Fetal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Trilla Solà, Cristina**

Facultativa Especialista de Área, Área de Ecografía Obstétrica, Unidad de Diagnóstico Prenatal, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Profesora Asociada, Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona.

**Turégano Alarcón, Clara Isabel**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Valenciano Rodríguez, María**

Médica Interna Residente, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia.

**Valverde Pareja, Mercedes**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Hospitalización Obstétrica, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

**Vásquez Carlón, Danizar María**

Facultativa Especialista de Área, Área de Fertilidad, Servicio de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Centro de Asistencia a la Reproducción Humana de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

**Vendrell Aranda, Celia María**

Facultativa Especialista de Área, Unidad de Obstetricia, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Ciudad Real.

**Yago Lisbona, Laura**

Facultativa Especialista de Área, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Universitario de Guadalajara.

Profesora Asociada, Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

# Prólogo a la 3ª edición

La ginecología y obstetricia, como especialidad médica, se encuentra en constante evolución. Debe adaptarse a los avances científicos y tecnológicos que nos permiten ofrecer una atención cada vez más precisa y personalizada a las mujeres, todo ello modulado por los cambios sociales. En este contexto, la formación continua y la actualización de conocimientos se convierten en pilares fundamentales para garantizar una práctica clínica de excelencia.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) ha desempeñado, desde su fundación en 1874, un papel crucial en el fomento de la formación de sus asociados. A través de congresos, cursos, seminarios, documentos de consenso, guías de asistencia práctica, «píldoras», *webinars* y publicaciones especializadas, nuestra Sociedad ha sido y sigue siendo un faro que guía el desarrollo profesional de ginecólogos y obstetras en todas las etapas de su carrera. Este compromiso con la educación médica continuada no solo beneficia a los profesionales, sino que repercute directamente en la calidad de la atención que reciben las mujeres en todos los momentos de su vida.

En este sentido, la obra que tiene en sus manos es un testimonio más de este esfuerzo colectivo por elevar los estándares y el conocimiento de nuestra especialidad. Esta obra no habría sido posible sin la generosa contribución de numerosos autores que, con dedicación y altruismo, han volcado en estas páginas su gran experiencia y conocimientos. A todos ellos, nuestro más sincero agradecimiento por su inestimable aportación a la comunidad médica y, por extensión, a la salud de la mujer.

Mención especial merecen los coordinadores de esta obra, quienes han asumido la ardua tarea de dar coherencia y estructura a un compendio tan amplio y diverso de conocimientos. Su visión, experiencia y capacidad de síntesis han sido fundamentales para que este tratado se convierta en una herramienta de consulta indispensable para estudiantes, residentes y especialistas en ginecología y obstetricia.

No podemos concluir este prólogo sin dedicar unas palabras de profundo agradecimiento a las verdaderas protagonistas de nuestra labor: las mujeres. Son ellas quienes, con su confianza en nuestro trabajo, nos impulsan a mejorar día a día. La salud y el bienestar de la mujer en todas las etapas de su vida son el objetivo último que guía nuestra práctica clínica, nuestra investigación y nuestra docencia.

Este tratado aspira a ser un reflejo fiel de ese compromiso con la excelencia en la atención a la mujer. Desde la infancia hasta la senectud, pasando por el embarazo y el parto, la ginecología y obstetricia abarca un amplio espectro de situaciones vitales en las que nuestro papel como profesionales de la salud puede marcar una diferencia significativa.

En un mundo en constante cambio, donde los roles de género se redefinen y las expectativas de salud evolucionan, nuestra especialidad debe estar a la altura de los nuevos desafíos. La medicina personalizada, la atención centrada en la mujer y el respeto a la diversidad son conceptos que deben guiar nuestra práctica clínica y que encuentran su reflejo en las páginas de este tratado.

Invitamos a todos los lectores a sumergirse en esta obra con espíritu crítico y mente abierta. Que sea este libro no solo una fuente de conocimiento, sino también una inspiración para seguir investigando, aprendiendo y, sobre todo, para mantener viva la vocación de servicio que nos une a todos los profesionales de la ginecología y obstetricia.

Porque detrás de cada avance científico, de cada nueva técnica quirúrgica, de cada protocolo actualizado, está el rostro de una mujer cuya vida podemos mejorar. Ese es nuestro mayor estímulo y nuestra más alta responsabilidad.

Con la esperanza de que este tratado contribuya significativamente a la formación de los profesionales actuales y futuros, y con la certeza de que redundará en una mejor atención a la salud de la mujer, les invitamos a recorrer sus páginas y a hacer suyo el conocimiento que en ellas se ha volcado.

La salud y el bienestar de la mujer son nuestro norte. Que este tratado sea una brújula fiable en ese viaje que emprendemos juntos hacia una atención ginecológica y obstétrica de excelencia.

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
en todo o en parte,  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

# Prólogo a la 1ª edición

Tengo el gran placer de presentar una de las obras más emblemáticas de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, el *Tratado de Ginecología y Obstetricia*. Esta obra consta de 223 capítulos y un CD con cinco anexos (Protocolos Asistenciales, Documentos de Consenso, Consentimientos Informados, Cartera de Servicios y los Indicadores de Calidad). Su edición, en dos tomos, con un total de 2.012 páginas, es una muestra de las dificultades superadas y de los contenidos de la misma. La obra, realizada por más de 350 especialistas (la práctica totalidad de los Catedráticos, Jefes de Servicio, Líderes científicos, etc.) hace que no haya hospital o centro representativo de España que no esté reflejado de alguna forma en el libro. Además, se ha invitado a más de 15 líderes de opinión latinoamericanos a que formen parte del grupo de autores, con el fin de que el libro tenga un mayor impacto y un valor añadido, especialmente para esa área.

La Ginecología y la Obstetricia han sufrido en los últimos años un importante cambio tanto doctrinal como técnico, de manera que se ha incorporado un gran número de nuevos aspectos en las distintas ramas de nuestra especialidad. La moderna Medicina se basa en la interacción de diversos profesionales con el objetivo de conseguir, como decía Short en su día, la máxima cantidad y la máxima calidad de vida. Con el advenimiento de una cada vez más sofisticada tecnología, se ha podido ir adentrando en esa «caja de Pandora» que constituía hasta hace poco el cuerpo científico, de manera que han llegado a asentarse conceptos como el del feto como un verdadero paciente, que la mujer posmenopáusica sea motivo de atención especial, o que el cáncer ginecológico deje de ser visto como una sumisión ante la enfermedad, para devenir un importante campo de estudio y terapia efectiva. Por lo tanto, los equipos terapéuticos se enfrentan a «pacientes» absolutamente distintas, con intereses y planteamientos diferentes, y con metodologías de estudio y estrategias terapéuticas y, asimismo, distintas. En este sentido, hemos visto cómo en muy poco tiempo se ha llegado a descubrir un número importante de patologías, que daban explicación a otras tantas situaciones anómalas, algunas de las cuales pueden ser manipulables y corregibles.

Es menester poner una especial atención en un hecho que entendemos muy significativo. Cuando se analiza la literatura actual, frecuentemente se halla una importante disparidad de criterios y de pautas ante situaciones parecidas. Nuestro trabajo en equipo ha hecho una labor de gran mérito que consiste en cotejar esas informaciones con nuestras propias experiencias y, a su vez, tamizarlas con los preceptos de la medicina de la evidencia, de forma que el análisis, las discusiones fisiopatológicas, las pautas y las guías de actuación sugeridas tienen el aval de la Institución, así como el marchamo de la Medicina de la evidencia, de manera que aquellas que no están bien testadas, no se aportan como elementos fundamentales. Así mismo, dentro de las distintas opciones, se ha escogido aquella que demuestre ser la más eficiente, amén de efectiva y eficaz. Esto tiene un especial interés cuando se habla de ciertas pruebas complementarias o de ciertas estrategias terapéuticas.

La forma en la que se ha desarrollado la obra, es la propia de un tratado, y ha querido tener por base el programa que constituye el marco de referencia de nuestra especialidad, añadiéndole aspectos diversos que van desde los históricos, epidemiológicos y economicistas, hasta los médico-legales. Este escenario, demasiado rígido y a veces muy ajeno a los principios elementales del quehacer médico, obliga a que las normas y preceptos técnicos queden perfectamente reflejados y existan los mecanismos adecuados de control a fin de preservar los intereses de todos (enfermo, proveedor y médico). Este escenario, además, ha impuesto una serie de requisitos imprescindibles, entre los que destaca el respeto al papel que cada uno tiene dentro de la acción médica. A fin de que el enfermo pueda confiar su decisión al facultativo elegido, este debe antes proporcionarle un nivel de conocimiento adecuado (tanto en términos de cantidad como de calidad), hecho no siempre fácil. En este sentido, las sociedades científicas tienen un papel enormemente relevante cuando, fruto de consensos entre profesionales, se establecen guías de actuación, en las que se estipulan distintas estrategias curativas, de manera que cada paciente pueda encontrar su mejor solución («traje a medida»). Esta herramienta, denominada habitualmente *Protocolos de Actuación* o *Protocolos Clínicos*, es el referente para que el profesional muestre al enfermo las distintas alternativas terapéuticas a su caso particular. Decir el referente no significa, ni mucho menos, la norma de obligado cumplimiento, dado que, en las circunstancias en que el profesional entienda, pueden no ser aplicables. El enfermo, dentro de su

poco conocimiento médico, ha de ser informado para que pueda elegir entre alternativas. Esta acción, paradigma de la relación médico-paciente, es la base de lo que se entiende por Consentimiento Informado, acto de repercusión legal y de obligado cumplimiento según la Ley General de Sanidad. Pues bien, toda esa metodología se ha querido plasmar en los diversos capítulos del Tratado.

La obra se complementa con la edición de un CD que contiene toda una serie de informaciones relevantes entre las que quisiera destacar los Protocolos Asistenciales y de Procedimientos de nuestra Sociedad, muchos de ellos ya actualizados en los últimos tiempos. Ni qué decir tiene que estas guías de actuación implican toda una serie de tributos entre las que destacaríamos que no suplen en modo alguno al bagaje doctrinal que el responsable asistencial ha de poseer; es decir, no es un manual ni un libro de texto; es simplemente un libro de protocolos. En segundo lugar, hemos de destacar que se trata de unos protocolos para ser utilizados en centros de cualquier nivel. Por último, y concatenado con lo anterior, el personal que ha de utilizarlos (todo el equipo) ha de estar familiarizado con los elementos tratados. En este mismo sentido, debe remarcar que el personal de soporte al equipo médico ha de utilizar estos protocolos como punto de referencia, pero no como verdaderas guías de actuación. Es más, de estos protocolos han de derivarse las actuaciones de enfermería a través de sus correspondientes protocolos. De ahí que, como resumen final, estos protocolos sean puntos de referencia para los profesionales, que, según cada caso, adecuarán de manera pertinente.

Además, se incluyen los Documentos de Consenso de la SEGO, verdaderos puntos de referencia ante multitud de circunstancias, y que han significado un gran bagaje científico para nuestra entidad. En el CD, se incluyen todos los editados hasta el momento; es decir, 24 documentos.

Por otro lado, se han incluido los Consentimientos Informados que, una vez revisados y ampliados, son la base que utilizarán una gran cantidad de profesionales. Cada uno de ellos ha sido concienzudamente discutido y avalado por las instancias judiciales pertinentes, lo cual les da un valor añadido muy importante.

Asimismo, en ese CD se incluyen también los indicadores de calidad de la Sociedad. Estos indicadores, fruto de la colaboración con la Fundación Avedis Donabedian, han representado una herramienta de incalculable valor para identificar zonas de mejora en los Servicios de Ginecología y Obstetricia.

Por último, se incluye además la Cartera de Servicios de la SEGO, elemento de gran valor para los planificadores asistenciales, dado que se define cada proceso, y se establece quién debe realizarlo, dónde, con qué y con qué resultado. Consideramos de gran valor esta aportación.

Por lo tanto, el CD es un complemento al Tratado que ha de constituir un elemento de utilidad alta y frecuente por parte de los especialistas en el ejercicio de su profesión.

Quisiera agradecer a todos los autores del Tratado el esfuerzo realizado para adecuarse a las normas editoriales, no sólo en los aspectos de extensión, sino también en los plazos de realización, así como su pulcra redacción de los distintos capítulos. Sin su maestría en el arte de la docencia y de la literatura médica, no habría podido redactarse esta obra. Asimismo, no tengo palabras de agradecimiento a los coordinadores de las distintas secciones del Tratado. Han hecho un esfuerzo denodado, armonizando la información y realizando funciones de ensamblaje entre autores tan diversos y a veces tan lejanos en el espacio.

Y a Editorial Panamericana, la esmerada edición del Tratado, haciendo gala de su profesionalidad, a la que ya nos tiene acostumbrados. El maquetado, la composición, así como la calidad de los elementos, son fuera de lo común. El esfuerzo editorial, el gran trabajo de coordinación y la pasión por las cosas bien hechas no han pasado desapercibidos, y el resultado ahí está. Una obra emblemática y de calidad envidiable.

Espero que guste a todos los profesionales, y, asimismo, deseamos que se transforme en la obra de consulta y herramienta de trabajo más utilizada por todos. Por la calidad de los autores y por el contenido de la misma, no cabe duda que será un referente de muchas escuelas y servicios, y, en todo caso, no habrá de faltar en ninguna de las bibliotecas de nuestros socios.

**Luis Cabero Roura**  
Presidente de la SEGO

## Prólogo a la 2ª edición

A la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), le corresponde, como a toda sociedad científica, analizar y difundir los últimos avances médicos y científicos e indicar sus aplicaciones clínicas, y debe hacerlo con un objetivo claro, que es el de ofrecer los medios para desarrollar la mejor asistencia posible en el cuidado de la salud de las mujeres y los fetos y, para ello, debe formar e informar a todos los médicos especialistas, de forma continuada, veraz y objetiva de todas estas aportaciones. En este sentido, entendemos que estos tratados son fundamentales.

La SEGO debe asumir la labor de liderazgo en la formación de todos los especialistas, entendiendo por liderazgo la actitud de guiar, de señalar un horizonte y un objetivo, de promover y suscitar ilusión y confianza. Entendemos que un liderazgo comporta tener ideas, doctrina y objetivos y, además, se debe comunicar con credibilidad y confianza, y esto es lo que se pretende con esta nueva edición del *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*.

Esta labor de liderazgo sólo es posible ejercerla con la colaboración, con el trabajo conjunto y coordinado de la mayoría de líderes de que disponemos en nuestra sociedad, cada uno en su campo, cada uno aportando los conocimientos y las bases científicas de los numerosos temas que constituyen nuestra especialidad. Esta suma de aportaciones –todas ellas de un nivel científico elevado, pero, al mismo tiempo, asequible, incluso, para el lector no especializado– hace posible que esta obra que estamos prologando sea conocida y valorada por todos nuestros socios.

La oportunidad de que esta suma de aportaciones constituya una obra única y coherente sólo es posible mediante una dirección y coordinación excepcional, y ésta corresponde al Prof. Ll. Cabero Roura, director ya de la primera edición. Su amplia experiencia en este campo así como su capacidad de trabajo y de convicción son imprescindibles para lograr cerrar una obra de este estilo, en donde se combinan, como hemos dicho, la selección de las evidencias científicas con los criterios personales y de las diferentes escuelas de nuestra especialidad que existen en España, sin perder en ningún momento una línea de coherencia y de consenso. Gracias, Lluís, por tu trabajo y, desde la SEGO, te emplazamos ya para que vayas preparando la tercera edición.

Felicitación y agradecimiento deben transmitirse también a todos los autores y coautores de todos y cada uno de los capítulos y, principalmente, a los diferentes coordinadores de las distintas partes del tratado. Es difícil hoy en día seleccionar, analizar, comparar y razonar las distintas aportaciones que se publican a diario y sacar de ellas todo el provecho posible, no para un caso determinado, sino para crear un cuerpo de doctrina que sirva para orientar una asistencia clínica de calidad. Gracias a todos a título personal y desde la SEGO, que es lo mismo que decir de todos y cada uno de los obstetras y ginecólogos no sólo de España, sino también de muchos países de habla hispanica.

Agradecimiento a la Editorial Médica Panamericana, con la cual venimos trabajando desde hace años, ya que conocemos el buen hacer en su trabajo y, además, nos consta el cariño con que trata las obras de nuestra Sociedad. Sabemos hoy en día la dificultad editorial existente para sacar adelante una obra de este estilo y, por ello, nuestro agradecimiento debe ser también mayor.

Gracias a todos.

**José M<sup>a</sup> Laila Vicens**  
Presidente de la SEGO

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
en todo o en parte,  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

# Prefacio

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) se complace en presentar el segundo volumen de esta nueva edición del *Tratado de Ginecología y Obstetricia*, dedicado íntegramente a la obstetricia. Esta obra, fruto de un exhaustivo trabajo de actualización y ampliación, refleja nuestro compromiso continuo con la excelencia en la atención materno-fetal y neonatal.

La decisión de dedicar un volumen completo a la obstetricia responde a la creciente complejidad y especialización de esta disciplina. Este tomo abarca desde los fundamentos fisiológicos del embarazo hasta los aspectos más avanzados de la medicina materno-fetal, ofreciendo una visión integral y actualizada de la atención obstétrica moderna. El riguroso trabajo de revisión y actualización, expuesto por todos los autores, refleja el alto nivel de estos y, gracias a ello, se muestra el progreso experimentado desde la publicación de la edición anterior. Estos avances han transformado significativamente el cuidado de la mujer embarazada y su hijo, así como la atención al parto en los últimos años.

El tratado analiza la evolución en el perfil de la embarazada y presta especial atención a las enfermedades relacionadas con la gestación y que se ven influenciadas por la edad, abordando afecciones médicas preexistentes en las cuales actualmente es posible la gestación. Se trata de inculcar una mayor consciencia y participación de las gestantes en su cuidado prenatal.

En los últimos años, hemos sido testigos de una transformación significativa en la atención a la embarazada y en la concepción del parto. El paradigma del «parto respetuoso» ha ganado un merecido protagonismo, promoviendo una atención centrada en la mujer que respeta sus decisiones y su autonomía. Sin embargo, este enfoque no ha sido en detrimento del rigor científico, sino que se ha integrado con un conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos fisiológicos del embarazo y el parto.

Este volumen refleja esta dualidad, presentando los últimos avances en el manejo de embarazos de alto riesgo, técnicas de diagnóstico prenatal y terapia fetal, junto con estrategias para promover un parto natural y seguro. Se abordan en detalle las posibles complicaciones obstétricas y su manejo, desde las más comunes hasta las más complejas, proporcionando herramientas para la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia.

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los coordinadores de este volumen, cuya experticia y dedicación han sido fundamentales para estructurar y supervisar esta obra. Asimismo, reconocemos la invaluable contribución de los numerosos autores, cada uno elegido por ser referente en su área específica, garantizando, así, un contenido de la más alta calidad y relevancia clínica.

Es imprescindible destacar la excelente labor de la Editorial Médica Panamericana. Su compromiso con la calidad y su atención al detalle han dado como resultado una obra no solo académicamente rigurosa, sino también visualmente atractiva y de fácil consulta.

Confiamos en que este volumen se convertirá en una herramienta indispensable para obstetras, residentes y estudiantes, contribuyendo a una práctica clínica de excelencia. Desde la SEGO, reafirmamos nuestro compromiso con la formación médica continua y con el avance científico, siempre en beneficio de la salud de las mujeres y sus hijos.

**Los directores**  
**Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)**

Abril 2025

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
en todo o en parte,  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

# Índice

Prólogo a la 3ª edición.....	XI
Prólogo a la 1ª edición.....	XIII
Prólogo a la 2ª edición.....	XV
Prefacio .....	XVII

## SECCIÓN I. FISIOLÓGÍA DEL EMBARAZO 1

Coordinador: J. E. Blanco Carnero

1 Gametogénesis, fecundación e implantación. Desarrollo del embrión y de los anejos ovulares en los primeros estadios de la gestación.....	3
<i>D. Pintado Vera</i>	
2 Anatomía e histología de la placenta.....	23
<i>M. Valverde Pareja y C. L. Ramírez Tortosa</i>	
3 Modificaciones maternas en la gestación.....	41
<i>L. Batres Martínez, I. Gómez Carrascosa y J. E. Blanco Carnero</i>	

## SECCIÓN II. CONTROL DE LA GESTACIÓN 57

Coordinador: L. R. Lucio González

4 Consulta preconcepcional y control prenatal del embarazo normal.....	59
<i>L. R. Lucio González</i>	
5 Diagnóstico prenatal ecográfico.....	73
<i>M. E. Núñez Cerrato, A. Salinas Amorós, E. Sánchez Martínez y Y. Micó Romero</i>	
6 Embarazo en situaciones especiales.....	89
<i>L. R. Lucio González</i>	

## SECCIÓN III. PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN 101

Coordinador: J. L. Sánchez Iglesias

7 Cribado prenatal de cromosomopatías.....	103
<i>J. Díaz Recasens, J. Plaza Arranz, A. Delgado Martínez, C. I. Turégano Alarcón y M. Ruiz Ramos</i>	
8 Embarazo ectópico.....	113
<i>D. M. Vásquez Carlón</i>	
9 Enfermedad trofoblástica gestacional.....	131
<i>J. E. García Villayzán, C. Santolaya Braulio y J. Díaz Recasens</i>	

## SECCIÓN IV. PATOLOGÍA MATERNA DURANTE LA GESTACIÓN 141

Coordinador: M. M. Goya Canino

10 Trastornos hipertensivos del embarazo.....	143
<i>C. Trilla Solà y E. Llurba Olivé</i>	
11 Diabetes mellitus y embarazo.....	161
<i>M. M. Goya Canino y M. T. Higuera Sanz</i>	

12	<b>Patología médica y gestación</b> .....	169
	<i>S. Collada Sanz</i>	
13	<b>Infecciones y gestación I</b> .....	187
	<i>R. Ramos Triviño, E. Hernando Garrido, E. M. de la Viuda García y M. Crespo Criado</i>	
14	<b>Infecciones y gestación II</b> .....	205
	<i>C. de Paco Matallana, R. Oliva Sánchez y M. Pertegal Ruiz</i>	
15	<b>Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa gestacional. Trombofilia y complicación obstétrica</b> .....	219
	<i>A. Casellas de Miguel, M. Dalmau Artal y M. Casellas Caro</i>	
16	<b>Cáncer y embarazo</b> .....	235
	<i>E. S. González Mesa y J. M. González Enríquez</i>	

## SECCIÓN V. TERCER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

249

Coordinador: I. Puig Marzal

17	<b>Amenaza de parto pretérmino</b> .....	251
	<i>C. M. Vendrell Aranda, Z. Navalón Bonal y M. P. Molina Fernández-Bravo</i>	
18	<b>Embarazo cronológicamente prolongado</b> .....	265
	<i>J. Sancho Saúco, I. M. Pelayo Delgado, M. Antón Marazuela y E. Cabezas López</i>	
19	<b>Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta. Coagulación intravascular diseminada</b> .....	279
	<i>L. Barrera Coello</i>	
20	<b>Placenta previa. Acretismo placentario. Vasa previa</b> .....	287
	<i>M. Albi González, R. Senosiain Echarte, M. A. Mayas Flores y A. Delgado Martínez</i>	
21	<b>Control del bienestar fetal anteparto. Crecimiento intrauterino retardado. Macrosomía fetal y relación con obesidad materna</b> .....	301
	<i>L. Yago Lisbona y A. Cabana Navia</i>	

## SECCIÓN VI. ECOGRAFÍA PRENATAL U OBSTÉTRICA

313

Coordinador: M. E. Núñez Cerrato

22	<b>Ecocardiografía fetal. Neurosonografía fetal. Principales indicaciones de cirugía fetal</b> .....	315
	<i>M. P. Carrillo Badillo y M. Neukirch</i>	
23	<b>Valoración ecográfica del líquido amniótico. Resonancia magnética en obstetricia</b> .....	329
	<i>L. Cerrillos González y M. J. Machado Cano</i>	

## SECCIÓN VII. ASISTENCIA PARTO NORMAL Y PATOLÓGICO

343

Coordinador: L. M. San Frutos Llorente

24	<b>Control del bienestar intraparto</b> .....	345
	<i>M. C. González Macías, M. Castillo Lara y J. J. Fernández Alba</i>	
25	<b>Anomalías de posición</b> .....	361
	<i>N. Pardeiro Salvador, V. Engels Calvo y L. M. San Frutos Llorente</i>	
26	<b>Asistencia al parto normal y cuidados del recién nacido</b> .....	371
	<i>N. Pardeiro Salvador, V. Engels Calvo y L. M. San Frutos Llorente</i>	
27	<b>Inducción del parto y maduración cervical</b> .....	383
	<i>R. Orozco Fernández</i>	
28	<b>Parto instrumental</b> .....	397
	<i>J. Duro Gómez y J. Alcolea Santiago</i>	

<b>29 Cesárea</b> .....	403
<i>I. Puig Marzal, M. Muñoz Contreras, R. M. Gallego Pozuelo y M. Valenciano Rodríguez</i>	
<b>30 Parto en la presentación de nalgas</b> .....	413
<i>J. Sánchez Romero y J. Herrera Giménez</i>	
<b>31 Analgesia obstétrica</b> .....	425
<i>L. Castro Portillo y R. M. Ostos Serna</i>	
<b>32 Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. Prolapso de cordón</b> .....	443
<i>M. León Molina, I. M. Consuegra Garrido y M. C. Martín-Albo Prieto</i>	

### SECCIÓN VIII. ASISTENCIA AL PUERPERIO NORMAL Y PATOLÓGICO

455

*Coordinador: J. Eliseo Blanco*

<b>33 Puerperio normal y patológico</b> .....	457
<i>S. Herrero Gámiz, M. Luna Arana y L. Calles Sastre</i>	
<b>34 Retención de la placenta. Hemorragias del alumbramiento y posparto. Inversión uterina</b> .....	475
<i>J. E. Blanco Carnero, I. Gómez Carrascosa y L. Batres Martínez</i>	
<b>35 Parto vaginal después de cesárea. Rotura uterina. Papel de la cesárea en la prevención de la disfunción del suelo pélvico</b> .....	493
<i>F. Padilla Lara, M. I. Ruiz Boluda y M. A. Llamas Sarriá</i>	

### SECCIÓN IX. PÉRDIDA GESTACIONAL

503

*Coordinador: E. S. González Mesa*

<b>36 Aborto</b> .....	505
<i>D. Escalante Ariza, O. Ocón Hernández, E. Salcedo Aragón y P. Carretero Lucena</i>	
<b>37 Muerte fetal anteparto</b> .....	521
<i>E. González Mesa, M. Blasco Alonso y M. Moreno Samos</i>	

### SECCIÓN X. MISCELÁNEA

541

*Coordinador: D. M. Lubián López*

<b>38 Enfermedad hemolítica perinatal</b> .....	543
<i>J. Sancho Saúco, I. M. Pelayo Delgado, C. del Valle Rubido y C. Martín Blanco</i>	
<b>39 Embarazo y parto múltiple</b> .....	555
<i>R. Barrientos Naz y O. Monserrat Barbudo</i>	
<b>40 Farmacología en el embarazo, parto y puerperio. Psicoprofilaxis obstétrica</b> .....	571
<i>D. M. Lubián López, C. A. Butrón Hinojo y M. Lubián Tejero</i>	
<b>Índice analítico</b> .....	589

del derecho de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
en todo o en parte,  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.

# Anatomía e histología de la placenta

## 2

M. Valverde Pareja y C. L. Ramírez Tortosa



### OBJETIVOS

- Reconocer histológicamente las diferentes partes de la placenta.
- Identificar los diferentes tipos de vellosidades.
- Relacionar los hallazgos morfológicos con las necesidades funcionales placentarias.
- Conocer las funciones principales de la placenta.
- Aprender el mecanismo de traspaso placentario de sustancias.
- Analizar los distintos mecanismos-procesos implicados en la inmunidad hacia el feto.
- Saber la composición y características del líquido amniótico y sus funciones.

### CONCEPTOS GENERALES

La placenta es un órgano de origen fetomaterno que va cambiando morfológicamente a lo largo de la gestación, con la finalidad de adaptarse a las necesidades variadas y crecientes del embrión/feto en desarrollo dentro del útero materno, pasando de tener escasos milímetros y pocos gramos de peso al inicio de la gestación hasta alcanzar un diámetro a término entre 15 y 25 cm, con un grosor de hasta 3 cm y un peso variable de 500-600 g.

Son variadas las funciones atribuibles a la placenta, pero destacan las siguientes: respiratoria, con el intercambio gaseoso; digestiva, por el paso de nutrientes desde la circulación materna; renal, eliminando sustancias tóxicas del torrente circulatorio fetal; hepática, gracias al catabolismo y resíntesis de proteínas; y endocrina (más adelante se analizan las funciones en profundidad).

Todas estas funciones se realizan a nivel de la membrana vasculosinicial/membrana placentaria, siendo el sincitiotrofoblasto la estructura histológica y funcional más relevante para la mayoría de las funciones anteriormente descritas.

La adaptación del tejido placentario a los continuos cambios y necesidades del producto de la concepción en crecimiento hace de este un órgano complejo en cuanto a su histología. Son marcadas las modificaciones morfológicas que ocurren a lo largo de la gestación, no estableciéndose una estructura macroscópicamente reconocible como placenta hasta el segundo mes, desde donde se partirá para el reconocimiento y estudio de las diferentes partes que la constituyen. No obstante, se harán algunas consideraciones al desarrollo placentario de los primeros meses en el siguiente apartado.

### EL TROFOBLASTO

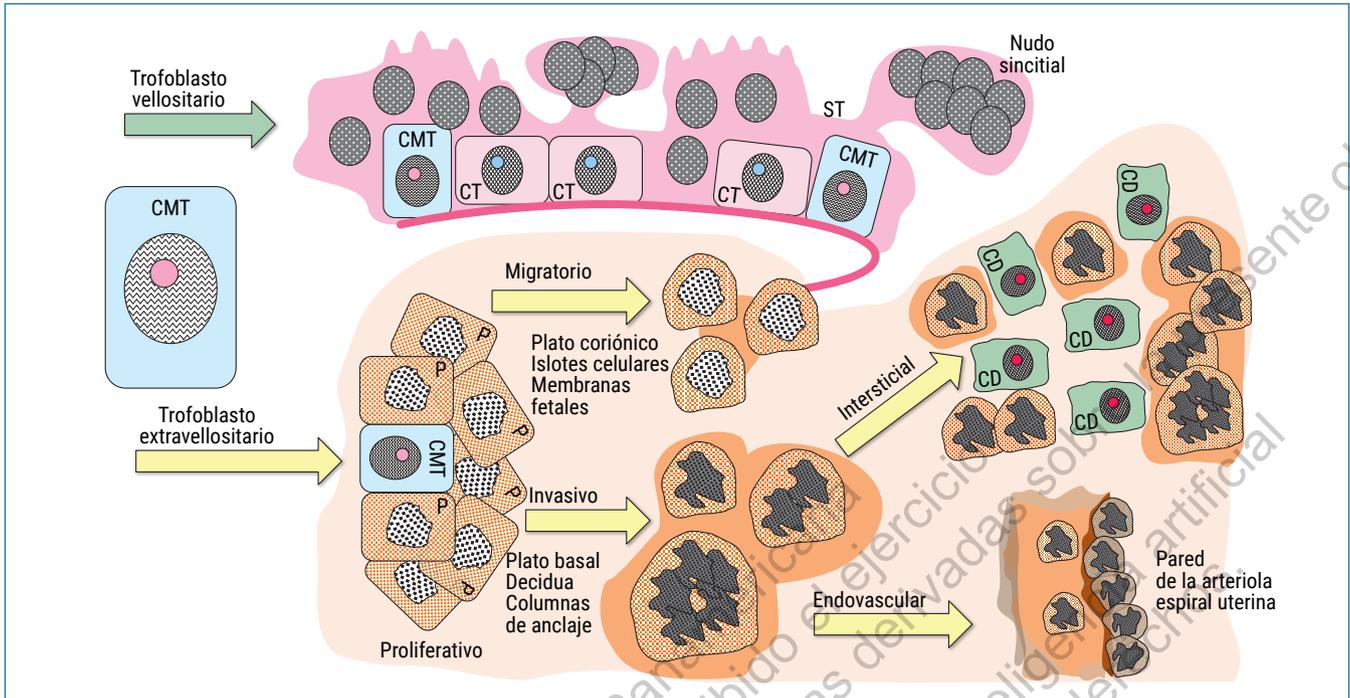
Desde la formación morular, aproximadamente al tercer día posconcepción, ya se identifica una capa de células periférica

denominada *trofoblasto*. Será esta capa celular, junto con la formación del mesodermo somático extraembrionario por parte de las células del saco vitelino, la responsable del desarrollo de la parte fetal de la placenta. De estas primeras células, denominadas *células madre trofoblásticas* (CMT) o *células de Langhans*, se derivarán el resto de células trofoblásticas. Las CMT se caracterizan por tener un núcleo central grande con heterocromatina, citoplasma granular basófilo, forma cuboidea/poliedrica, bordes bien definidos y alta capacidad proliferativa y de diferenciación.

A partir de estas CMT, se diferencian dos tipos de trofoblasto (**Fig. 2-1**): el trofoblasto vellositario y el trofoblasto extravelositario (TEV). El primero se abordará cuando se hable de la unidad funcional placentaria: la vellosidad coriónica. Se denomina TEV (designado también como «trofoblasto intermedio», término en desuso) a toda célula trofoblástica que no forma parte de la vellosidad coriónica. Son variados los estímulos que actúan sobre la CMT para inducir su diferenciación hacia un tipo u otro de trofoblasto, pero destacan el contacto con la sangre materna para el vellositario y con la matriz extracelular circundante para el extravelositario.

Morfológicamente, las células del TEV se caracterizan por ser poligonales, de núcleo central grande, único, doble o múltiple, hiperromático y de moderado a intenso pleomorfismo junto a un citoplasma anfófilo y bordes definidos que se disponen de forma aislada o en agregados. Estas células suelen estar rodeadas de matriz fibrinoide.

Las células del TEV se localizan en el plato coriónico, membranas fetales, islotes celulares, columnas de fijación vellositaria, disco basal/materno/decidua y revestimiento de los vasos uteroplacentarios, mostrando diferentes fenotipos según su localización. Hasta su posterior diferenciación, todas las células del TEV muestran un fenotipo proliferativo (alta expresión de Ki-67).



**Figura 2-1.** Representación esquemática de la diferenciación del trofoblasto placentario.

CD: célula estromal materna decidualizada; CMT: célula madre trofoblástica; CT: citotrofoblasto; ST: sincitiotrofoblasto; P: trofoblasto extraveloso proliferativo.

Las células del plato coriónico, de las membranas fetales y los islotes celulares, se diferencian hacia un fenotipo «migratorio», mientras que el resto lo hace hacia un fenotipo «invasivo». De nuevo, esta diferenciación es dependiente del microambiente que rodea a la célula del TEV. Dentro del fenotipo invasivo se distingue: la forma intersticial, identificada en el disco basal y las columnas de anclaje vellositario y caracterizada por su capacidad apolar de síntesis de matriz extracelular; y la endovascular que corresponde al TEV que infiltra la pared muscular de la porción distal de las arteriolas espirales uterinas con sustitución de esta por material fibroide extracelular, para posteriormente tapizar el endotelio vascular con la adquisición de un fenotipo mixto (trofoblástico-endotelial).

Estos cambios arterirolares, denominados *conversión fisiológica de la pared arteriolar uterina*, son los responsables de la dilatación arteriolar, la rigidez de su pared y la pérdida de la capacidad contráctil a estímulos maternos.



Dependiendo de su ubicación, el trofoblasto se denomina *vellositario* y *extravellositario*. Ambos proceden de las mismas células madre trofoblásticas. El TEV, además, se diferencia en migratorio e invasivo. Este último es el que se encuentra en el plato basal y participa en la remodelación de las arterias espirales uterinas.

se produce, entre otras funciones, el intercambio de nutrientes y de gases entre la sangre materna y la fetal. Este intercambio se realiza a través de la denominada *membrana placentaria vasculosincitial*. Debido a que los requerimientos energéticos aumentan considerablemente en el tercer trimestre, es en dicho período donde se produce su mayor y óptimo desarrollo.

### La membrana vasculosincitial

Se denomina *membrana vasculosincitial* al espacio comprendido entre el área intervallositaria y el capilar fetal de la vellosidad.

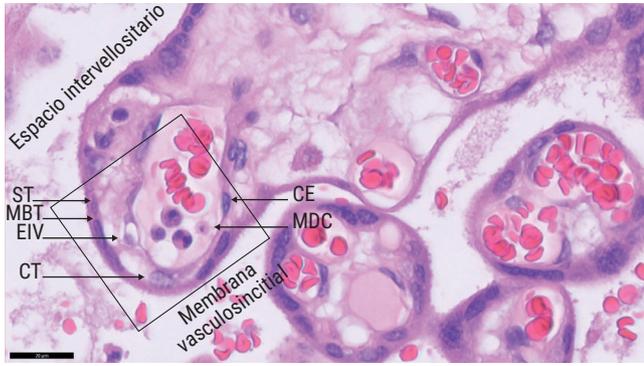
Como se verá en los distintos tipos de vellosidades, este espacio se va acortando a medida que madura la vellosidad para mejorar la difusión de gases y el intercambio de sustancias. Los componentes que la conforman son los siguientes (**Fig. 2-2**):

- El espacio intervallositario.
- El trofoblasto vellositario, constituido por una capa externa denominada *sincitiotrofoblasto* y otra interna: *citotrofoblasto*.
- La membrana basal trofoblástica.
- El estroma intravellositario.
- El capilar fetal con su membrana basal y revestimiento interno de células endoteliales.

### LA UNIDAD FUNCIONAL PLACENTARIA: LA VELLOSIDAD CORIÓNIC

Si bien todos los componentes placentarios contribuyen al normal funcionamiento de la placenta, se considera como su elemento más relevante la vellosidad coriónica, siendo el lugar donde

El sincitiotrofoblasto es la capa más externa de la membrana que contacta directamente con la sangre materna. No es una sucesión de células independientes, sino una membrana única que reviste a todas las vellosidades y las caras internas del plato coriónico y el disco materno/basal. Por ello, muestra abundantes



**Figura 2-2.** Membrana vasculosincitial. Foto microscópica de una vellosidad coriónica del tercer trimestre, teñida con hematoxilina-eosina (80×). Obsérvese la escasa distancia desde la luz capilar al espacio extravellositario.

CE: célula endotelial; CT: citotrofoblasto; EIV: estroma intravellositario; MBT: membrana basal trofoblástica; MDC: membrana basal capilar; ST: sincitiotrofoblasto.

núcleos pequeños hiper cromáticos, sin capacidad de división, a modo de una gran célula gigante multinucleada. A medida que avanza la gestación, sufre pérdidas multifocales de su integridad, y se restituyen mediante depósitos fibrinoides. Es frecuente observar agregados nucleares que, en la primera mitad de la gestación, representan yemas vellositarias y que, a partir de la segunda, se denominan *nudos sincitiales* (v. Fig. 2-1), correspondiendo a imágenes producidas por el corte tangencial histológico.

Aunque se pueden considerar «técnicamente» como un artefacto, son un claro indicador de madurez vellositaria y su incremento o descenso en número informa sobre posibles alteraciones en la perfusión uterofetoplacentaria.

Subyacente a esta capa existe otra de células denominadas *citotrofoblásticas* que, si bien al principio de la gestación se distribuyen de forma uniforme y continua, a medida que madura la placenta se va haciendo más discontinua. Se caracterizan por tener un núcleo grande con heterocromatina, citoplasma granular más o menos eosinófilo, forma cuboidea/poliédrica y bordes bien definidos. Estas células alternan con otras denominadas *células madre trofoblásticas* (CMT) de gran capacidad proliferativa (v. Fig. 2-1). Todo este trofoblasto vellositario se asienta sobre una membrana basal.

Entre esta membrana basal y la capilar, se dispone un estroma que muestra tanto matriz extracelular como elementos celulares, que varían en tipo y cantidad según el momento de desarrollo de la vellosidad. Finalmente, la capa de células endoteliales del capilar fetal constituye el último obstáculo para permitir el trasiego de sustancias.



La unidad fundamental de intercambio de gases y nutrientes entre el feto y la madre es la membrana vasculosincitial. Esta se irá haciendo más efectiva a medida que evolucione la gestación, aproximándose la luz capilar al espacio intervillósario.

### Tipos de vellosidades

Tras la formación de las vellosidades primarias como proyecciones de citotrofoblasto revestidas de sincitiotrofoblasto

sobre el día 13 posterior a la concepción, se produce la invasión de su eje por el mesodermo coriónico al comienzo de la tercera semana, conformándose así las vellosidades secundarias. Durante la misma semana y a lo largo de la cuarta, se inicia el desarrollo de la vascularización (yemas capilares mesodérmicas) de esta, formándose las primitivas vellosidades terciarias, que constituyen el primer sistema de anclaje entre el plato coriónico y el plato basal, a modo de un rudimentario andamiaje de sostén.



Los principales objetivos que acompañan el desarrollo vellositario son: disminuir el grosor de la membrana vasculosincitial; aumentar la superficie de contacto materno-fetal; y desarrollar una extensa red de capilares fetales vellositarios. Estas finalidades justifican los cambios morfológicos en las vellosidades que se van encontrando a lo largo del desarrollo placentario durante la gestación (Tabla 2-1).

Estos son los diferentes tipos de vellosidades que se pueden encontrar a lo largo de la maduración placentaria durante la gestación:

- Vellosidad mesenquimal.
- Vellosidad intermedia inmadura.
- Vellosidad troncal.
- Vellosidad intermedia madura.
- Vellosidad terminal.

#### Vellosidad mesenquimal

Se forman hasta la sexta semana de gestación por la protrusión desde una vellosidad terciaria primitiva y, a partir de esta, por la proliferación focal de sincitiotrofoblasto (yema sincitial), la posterior proliferación del citotrofoblasto (yema trofoblástica), el crecimiento estromal (yema vellositaria) y, finalmente, la creación de nuevos capilares fetales (vellosidad mesenquimal). De este tipo de vellosidad pueden formarse nuevas yemas trofoblásticas y también madurar tanto a vellosidad intermedia inmadura (primer y segundo trimestre) como a vellosidad intermedia madura (tercer trimestre).

Esta vellosidad muestra una gruesa capa trofoblástica en superficie y un estroma laxo con presencia de células estromales indiferenciadas, que darán lugar a los mio/fibroblastos, y de escasos macrófagos, que de un origen inicialmente mesodérmico posteriormente proceden de su síntesis en la médula ósea fetal, siendo conocidos como *células de Hofbauer*.

Al ser las más precoces en desarrollarse son las responsables del intercambio fetomaterno en los primeros momentos del desarrollo.



De las vellosidades mesenquimales se originan tanto las vellosidades intermedias inmaduras como las maduras. El hecho de que maduren a una u otra forma dependerá del momento de la gestación: primero y segundo trimestres: intermedias inmaduras; tercer trimestre: intermedias maduras.

Tabla 2-1. Principales características de las vellosidades coriónicas en sus diferentes estadios evolutivos

Tipo de vellosidad	Inicio	Máxima presencia	% Volumen a término	Características histológicas		
				Trofoblasto	Estroma	Vasos
Mesenquimal	5 s	8 s	< 1 %	Máximo grosor trofoblástico en capas de ST y CT íntegras	Laxo, células estromales indiferenciadas y pocas, y células de Hofbauer	Escasos en número y poco formados
Intermedia inmadura	8 s	14-20 s	< 5 %	Mantiene ambas capas trofoblásticas	Fibroblastos con finas prolongaciones citoplasmáticas (seudocanales) y aumento de las células de Hofbauer	Mejor conformación vascular con presencia de más capilares en las zonas centrales de su estroma
Troncal	8-12 s	A término	20-25 %	Progresiva disminución de la capa del CT y pérdida parcial del ST con presencia de depósitos fibrinoides y cálcicos. Formación de nudos sincitiales	Progresivamente más colagénico disminuyendo tanto los fibroblastos como las células de Hofbauer. Función de anclaje	Con el incremento de su tamaño, muestran mayor número de vasos con presencia de una arteriola y vena centrales
Intermedia madura	3 T	3 T	25 %		Incremento de la colagenización, presencia de miofibroblastos, desaparición de las células de Hofbauer	Proliferación vascular con presencia de arteriolas, vénulas y numerosos capilares de distribución periférica. Ocupan < 50 % de la superficie
Terminal	3 T	A término	40-50 %			Ocupan > 50 % de la superficie estromal. Membrana vasculosincitial bien conformada

CT: citotrofoblasto; s: semana; ST: sincitiotrofoblasto; T: trimestre.

#### Vellosidad intermedia inmadura

Se forma por la progresión, durante el primer y segundo trimestre, de la vellosidad mesenquimal, aumentando su tamaño y manteniendo la doble capa trofoblástica. Los cambios más significativos ocurren en el estroma donde proliferan fibroblastos de finas prolongaciones citoplasmáticas, mostrando una imagen de «seudocanales» junto a un incremento de las células de Hofbauer. Los capilares fetales se van conformando apreciándose más claramente en el centro del estroma (Fig. 2-3).

#### Vellosidad troncal

Son las vellosidades de anclaje a los discos placentarios, sin participación activa en el resto de funciones placentarias, y proceden de la evolución de las vellosidades intermedias inmaduras y las vellosidades terciarias primitivas.

Se caracterizan por mostrar una progresiva colagenización central del estroma, disminución de la celularidad estromal, presencia de ocasionales mastocitos y mayor proliferación vascular con arteriolas o pequeñas arterias según el tamaño vellositario, manteniendo una trama capilar periférica. La

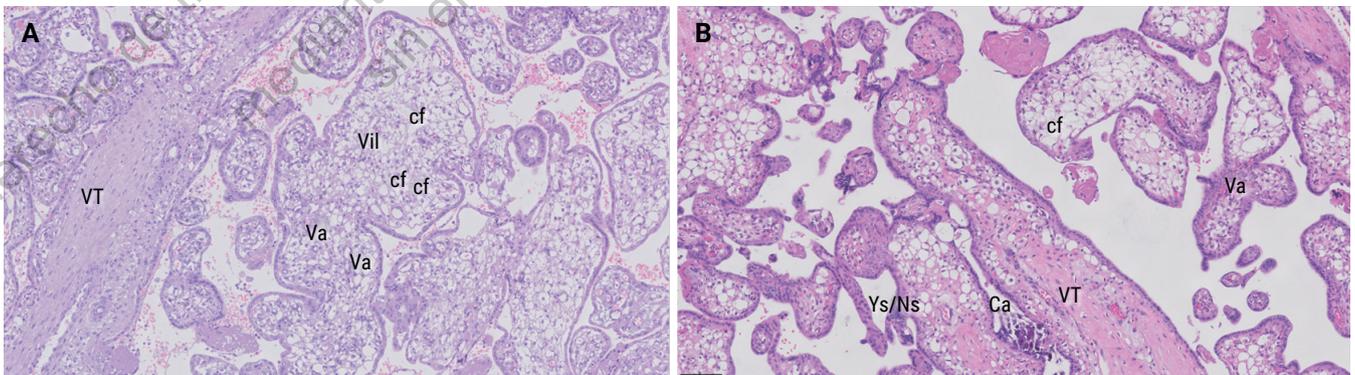


Figura 2-3. Vellosidades intermedias inmaduras y vellosidad troncal. Foto microscópica teñida con hematoxilina-eosina (10×).

Ca: depósitos cálcicos gruesos; cf: pseudocanales producidos por las prolongaciones citoplásmicas de los fibroblastos; Va: vaso; Vil: vellosidades intermedias inmaduras; VT: vellosidad troncal; Ys/Ns: yemas sincitiales o nudos sincitiales, dependiendo del trimestre de gestación.

capa citotrofoblástica empieza a desaparecer y, con el incremento de la edad gestacional, parte del sincitiotrofoblasto se va perdiendo y sustituyendo por depósitos fibrinoides acelulares y de sales de calcio (calcificaciones groseras) (v. **Fig. 2-3**).

#### *Vellosidad intermedia madura*

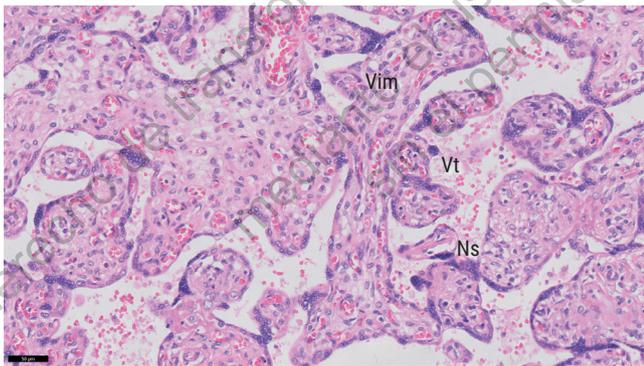
Proceden de las vellosidades mesenquimales y se desarrollan solo en el tercer trimestre. Son más alargadas y muestran una marcada disminución de las células del citotrofoblasto, junto a una capa del sincitiotrofoblasto que muestra zonas de pérdida con depósito de material fibrinoide y áreas de aglomeración nuclear (efecto de corte) denominadas *nudos sincitiales*, cuya presencia se incrementa con la edad gestacional, llegando a observarse hasta casi en un 30 % de las vellosidades del tercer trimestre.

El estroma vellositario muestra una moderada colagenización, con una disminución clara de los macrófagos, presencia de miofibroblastos y marcado incremento de los vasos fetales: arteriolas, vénulas y sobre todo capilares, muchos en localización periférica, pero que no llegan a ocupar más del 50 % de la superficie estromal (**Fig. 2-4**).

#### *Vellosidad terminal*

Corresponde a las ramificaciones finales del árbol vellositario, se disponen a modo de racimos sobre la vellosidad intermedia madura y se forman por la proliferación y retorcimiento de los capilares fetales de estas (v. **Fig. 2-4**).

! La vellosidad terminal muestra un menor tamaño estromal, con un incremento de la superficie vascular superior al 50 %, lo que conforma una membrana vasculosincitial óptima para el intercambio materno-fetal en la etapa de mayor demanda del producto de la concepción. Son las vellosidades predominantes en el tercer trimestre.



**Figura 2-4.** Vellosidades intermedias maduras y vellosidad terminal. Foto microscópica teñida con hematoxilina-eosina (20×). Las vellosidades intermedias son más largas y esbeltas, con una proliferación capilar que no alcanza el 50 % del estroma vellositario. Las terminales son más pequeñas, muestran numerosos nudos sincitiales y la superficie capilar supera el 50% del estroma. Ns: nudos sincitiales; Vim: vellosidades intermedias inmaduras; Vt: vellosidades terminales.

## FISIOLOGÍA DE LA UNIDAD FETOPLACENTARIA

La unidad fetoplacentaria es un término utilizado para describir la relación funcional entre el feto y la placenta durante el embarazo. Esta unidad es fundamental para el desarrollo y crecimiento adecuado del feto, ya que es responsable de proporcionar nutrientes, oxígeno y eliminar productos de desecho del feto, así como de regular la producción de hormonas que influyen en el embarazo y el desarrollo fetal.



La función principal de la unidad fetoplacentaria es servir de intermediario entre la madre y el feto. Se pueden diferenciar cuatro funciones elementales: barrera, transferencia, respiración y síntesis endocrina.

### Función de barrera

El intercambio de la sangre materna y fetal ocurre a través de las vellosidades coriónicas. La pared de estas vellosidades tiene un grosor variable en función de la edad gestacional de la paciente. Así, en el primer trimestre, esta barrera placentaria está formada por: sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, tejido conjuntivo y endotelio de los vasos de las vellosidades.

Cuando avanza el embarazo, se van produciendo algunos cambios: el citotrofoblasto disminuye de forma progresiva hasta que desaparece cuando llega el término de la gestación, el sincitio aparece como nudos sincitiales, el tejido conectivo (trofoblasto) se densifica y los vasos de las vellosidades se van externalizando.

En la gestación a término, esta barrera queda reducida al trofoblasto y el endotelio del capilar fetal, y entre ellos, la membrana basal. Así, gracias a esto, se permite separar las circulaciones sanguíneas maternas y fetales, controlar la transferencia placentaria y evitar el paso libre de las moléculas.

### Función de transferencia placentaria

Se pasa oxígeno y sustancias nutritivas desde la madre hacia el feto, y dióxido de carbono y productos metabólicos del feto a la madre.

El intercambio viene determinado por:

- Características de la membrana de intercambio; modifica su grosor de forma fisiológica a medida que avanza la gestación, también aumenta su longitud y por ello la superficie de transferencia.
- Presión hidrostática y presión osmótica. Las diferencias de presión aseguran el intercambio a un lado y otro de la membrana y la dirección de dicho intercambio.
- Flujo sanguíneo placentario fetal y materno.
- Concentración de sustancias en el lado materno y fetal.
- Metabolismo placentario; influye en la cantidad y en la calidad de las sustancias que llegan al feto.

Los mecanismos de transporte a través de la placenta son:

- **Difusión simple:** es el mecanismo usado por el agua, los gases y muchos electrolitos. Se basa en las leyes físicoquímicas que igualan la concentración y el potencial químico

a ambos lados de la membrana de transferencia. La placenta humana tiene una permeabilidad muy baja a los ácidos grasos, estos la atraviesan por mecanismo de difusión en proporción inversa al tamaño de su molécula, desde la circulación materna a la fetal. La placenta tiene, además, actividad lipoproteinlipasa, que produce un estado intermedio de esterificación de los ácidos grasos a triglicéridos y fosfolípidos, y facilita su paso hacia el feto.

- **Difusión facilitada:** la usan la glucosa y los lactatos. Se suele asociar a un mecanismo de difusión simple, pero aumenta el coeficiente de difusión de la sustancia y, por ello, las tasas de transferencia son mayores y puede existir competitividad entre productos de estructura química similar. La glucosa pasa de la circulación materna a la fetal, donde tiene menor concentración, a favor del gradiente, pero el metabolismo fetoplacentario favorece este paso a la circulación fetal.
- **Transporte activo:** es el mecanismo que siguen las *vitaminas hidrosolubles* (vitamina C, tiamina, piridoxina, vitamina B<sub>12</sub> y riboflavina), los aminoácidos y algunos cationes como el yodo, el hierro, el fósforo y el cobre. Es una transferencia a contracorriente, por tanto, precisa gasto energético y sustancias transportadores. Los aminoácidos pasan por un transporte activo de la madre a la placenta, que tiene mayor afinidad para la captación de estos que el hígado materno. Una vez en la placenta, estos aminoácidos pasarán por difusión al feto a favor del gradiente, ya que el feto tiene una tasa de recambio de proteínas totales y aminoácidos mayor que los tejidos maternos.
- **Pinocitosis:** es el mecanismo usado por moléculas de gran tamaño, como pueden ser los fosfolípidos y las lipoproteínas. Así, las inmunoglobulinas G (IgG) pasan desde la madre al feto; también pueden pasar los anticuerpos formados por la madre Rh negativa frente a los hematíes Rh positivos del feto.
- **Paso directo de elementos corpusculares** por solución de continuidad de la membrana placentaria. Pueden existir fisuras en la membrana placentaria que permitan el paso de elementos moleculares, como los hematíes. Estas fisuras pueden producirse en situaciones patológicas, como placenta previa o desprendimiento de placenta, pero también en partos normales.

### Función respiratoria

Es el primer pulmón fetal, aunque con menor capacidad. El oxígeno y el dióxido de carbono atraviesan la barrera placentaria por mecanismos de difusión simple.

La presión de oxígeno de la sangre de los espacios intervellosos es mayor que la de los capilares vellositarios, por lo que se produce un gradiente de presión parcial de oxígeno. A medida que el oxígeno disuelto en plasma pasa desde el lado materno al fetal, la hemoglobina capta dicho gas, al tiempo que libera anhídrido carbónico, para así mantener la diferencia de presiones de uno y otro gas. En el lado fetal, la presión parcial de anhídrido carbónico es mayor que la que existe en la placenta, y en esta, a su vez, superior a la del lado materno.

La sangre fetal tiene características diferentes a la materna que favorecen la captación de oxígeno. La presión hidrostá-

tica fetal (hemoglobina de 17 g/dL) es mayor que la presión hidrostática de la madre (hemoglobina de 11 g/dL). Además, la hemoglobina fetal tiene mayor afinidad para captar el oxígeno que la hemoglobina materna. Esto hace que, con presiones parciales de oxígeno iguales, la saturación de oxígeno en la hemoglobina fetal sea mayor.

La presión parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>), el valor del pH y la temperatura influyen sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Cuando hay un aumento de la pCO<sub>2</sub>, con el consiguiente descenso del valor de pH, se produce un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación del oxígeno, en estas circunstancias, se necesita una presión parcial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) mayor para conseguir la misma saturación de oxígeno de la hemoglobina que cuando el pH es normal. En estos casos, para aumentar el valor del pH, se produce una disminución de la oxihemoglobina, por cesión de oxígeno, que es ácida, y un aumento de la hemoglobina reducida, que es neutra. La disminución de la pCO<sub>2</sub> desplaza la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda, respecto a los casos en los que el pH es normal.

La sangre materna transfiere oxígeno a la sangre fetal, al tiempo que el feto elimina anhídrido carbónico y otros metabolitos hacia la madre, lo que origina en la sangre del lado materno una caída transitoria del pH que, a su vez, produce una liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina materna para captar el anhídrido carbónico que le llega desde el lado fetal, y así mantener elevada la pO<sub>2</sub> en el lado materno. Por tanto, el paso de dióxido de carbono desde el lado fetal al lado materno, favorece la transferencia de oxígeno al feto (*efecto Bohr*).

En el lado fetal, a medida que se eliminan metabolitos ácidos, hay una elevación del pH y un desplazamiento de la curva de disociación de oxígeno hacia la izquierda, mientras que, como ya se ha citado, en la sangre del lado materno, hay una desviación de dicha curva hacia la derecha. La velocidad de paso de oxígeno desde la madre hacia el feto está íntimamente asociada a la mayor o menor separación entre las dos curvas de disociación de oxígeno; es el denominado *doble efecto Bohr*, que es característico de la placenta.

El anhídrido carbónico pasa 20 veces más rápidamente a través de la membrana placentaria que el oxígeno y lo hace en su forma gaseosa (*efecto Haldene*), así se asegura la transferencia placentaria del anhídrido carbónico.

### Función endocrina

La placenta sintetiza proteínas específicas del embarazo, algunas de las cuales son hormonas que tienen un papel importante en la evolución del embarazo y en el mantenimiento de la homeostasis materna. En algunos casos, estas hormonas tienen alguna similitud con las hormonas hipofisarias, tanto en su actividad biológica como en su estructura química.

La evolución normal del embarazo depende, en gran medida, de los niveles absolutos y relativos de las hormonas esteroideas placentarias, que actúan sobre el aparato reproductor materno y los sistemas metabólicos. Se sabe que los esteroides placentarios llegan al feto, donde se metabolizan y

se conjugan; se desconoce en el momento actual su papel en el desarrollo y bienestar fetal.

A continuación, se explican algunas de las sustancias secretadas por la placenta.

### *Gonodotropina coriónica humana*

La gonodotropina coriónica humana (hCG) es una hormona que fue descrita por primera vez en 1972 por Aschleim y Zondek en la orina de una gestante. Es una hormona glucopéptida, con un peso molecular de 39.000 Dalton (Da) y dos subunidades distintas, alfa y beta con unión no covalente. La subunidad alfa tiene 92 aminoácidos, un peso molecular de 16.000 Da y una estructura química parecida a la de la hormona luteinizante hipofisaria humana, a la hormona estimulante de la glándula tiroides y a la hormona foliculoestimulante. La subunidad beta tiene un peso molecular de 23.000 Da, y es la responsable de las propiedades biológicas de la hormona, tiene cierta similitud con la hormona luteinizante, ya que 97 de sus 145 aminoácidos son iguales.

La hCG se sintetiza en los ribosomas del sincitiotrofoblasto. Se empieza a detectar en sangre materna en el noveno día tras la ovulación, y su producción va en aumento de forma progresiva para llegar aproximadamente a 100.000 UI/mL al final del primer trimestre. En el segundo trimestre, disminuyen los niveles.

En la orina de las gestantes, se encuentran las subunidades alfa y beta, junto con la hCG completa.

Su principal acción es el mantenimiento del cuerpo lúteo en las primeras semanas del embarazo. La síntesis progresiva de hCG asegura la producción de progesterona por el cuerpo amarillo hasta que la placenta comienza a sintetizarla.

También se ha visto que induce la síntesis de esteroides en la unidad fetoplacentaria, estimula en el feto la secreción testicular de testosterona y, aunque su papel en el desarrollo ovárico es menor, algunos autores refieren una acción similar a la hormona foliculoestimulante.

Polliotti *et al.*, en 2002, hablan de un efecto antiviral de inmunodeficiencia humana en la hCG que parece que contribuye a limitar la transmisión de la infección por dicho virus desde la madre al feto.

### *Lactógeno placentario*

El lactógeno placentario humano (hPL) es una hormona polipeptídica de una sola cadena, con un peso molecular de 22.308 Da. Tiene 191 aminoácidos, con dos puentes disulfuro intramoleculares. Se sintetiza en el sincitiotrofoblasto y, por inmunofluorescencia, se detecta entre los días 12 y 18 después de la ovulación. El nivel de hPL va en aumento desde la quinta semana de gestación hasta la 34-36, donde alcanza una meseta. Su estructura química está estrechamente relacionada con la hormona de crecimiento hipofisaria, con un 85 % de aminoácidos idénticos y con las de la prolactina humana y ovina.

Esta hormona se degrada rápidamente por vía renal y desaparece rápido de la circulación sanguínea. Su acción principal es asegurar un suministro constante de glucosa

al feto. Así, en caso de hipoglucemia o cetonemia por ayunas o hambre, estimulan la producción de hPL. Cuando se secreta, produce una lipólisis en la madre que da lugar a un aumento de ácidos grasos libres, que se usarán como sustrato energético y, además, disminuye la sensibilidad a la acción de la insulina, dando lugar a un aumento de la secreción pancreática de esta. Por otro lado, restringe el uso de proteínas de la madre y así favorece la transferencia pancreática de aminoácidos al feto.

### *Corticotropina coriónica humana, corticotropina placentaria u hormona adrenocorticotropa placentaria*

Se sintetiza como parte de una molécula precursora que contiene beta-lipoproteína, endorfinas y alfa-hormona estimulante de melanocitos/melancito estimulante. En el suero de la gestante, hay niveles altos de cortisol libre. No se regula por retroalimentación con la cantidad de glucocorticoides.

Parece que la hormona adrenocorticotropa (ACTH) placentaria, junto con la hormona liberadora de corticotropina (CRH), aumentan la actividad de las glándulas suprarrenales de la madre, y aseguran así la disponibilidad de los elementos básicos necesarios para la esteroidogénesis placentaria.

### *Tirotropina coriónica humana*

La tirotropina coriónica humana se aisló por primera vez en 1965, por Henner, en extractos de placenta humana. Tiene actividad tirotrópica, con composición glucoproteica y un peso molecular de 28.000 Da. No se sabe su papel fisiológico exacto. En la placenta, hay escasa concentración de esta hormona, por lo que se piensa que no debe de tener un papel importante.

### *Hormona liberadora de corticotropina*

Tiene una estructura química similar a la CRH hipotalámica. Se sintetiza en el trofoblasto, en las membranas fetales y en la decidua. Su producción se inhibe por la concentración de progesterona y los glucocorticoides; al contrario de lo que ocurre en el hipotálamo, la estimulan. El cortisol fetal compite con los receptores placentarios de glucocorticoides con la progesterona y produce un aumento de la CRH. Además, la activina y la interleucina estimulan su liberación, y la inhibina y el óxido nítrico la inhiben. Los niveles más altos de esta hormona se detectan en el momento del parto, coincidiendo con el mayor tamaño de las glándulas suprarrenales del feto. También se produce un incremento en casos de preeclampsia, parto pretérmino, hipoxia fetal y crecimiento intrauterino retardado.



La CRH estimula la secreción de prostaglandinas en la placenta y en las membranas fetales, así se cree que está relacionado con el inicio del trabajo de parto.

### *Hormona liberadora de gonadotropinas*

Se ha encontrado la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en las células del citotrofoblasto, pero no en el sin-

citotrofoblasto. Esta hormona regula la producción de hCG por la placenta, así explica que la concentración de GnRH sea más elevada en etapas precoces de la gestación.

#### *Hormona de crecimiento placentario, hormona liberadora de la hormona del crecimiento y somatostatina*

Los niveles de hormona de crecimiento placentario aumentan progresivamente a lo largo de la gestación, como ocurre con el factor de crecimiento insulinoide de tipo 1. La hormona de crecimiento placentario es diferente a la procedente de la hipófisis y sustituye a esta en la circulación materna a partir de las 15-20 semanas de gestación. Su función es estimular la glucogénesis y la lipólisis materna para favorecer el crecimiento fetal, así disminuye la glucemia materna. En la placenta, hay hormonas liberadoras de la hormona del crecimiento, pero se desconoce su función, y respecto a la somatostatina, se sabe que sus niveles disminuyen a lo largo de la gestación, encontrándose en la placenta y las membranas.

#### *Leptina*

Es una hormona que está derivada de los adipocitos, y su función es disminuir el apetito y el peso corporal a través de su receptor hipotalámico. En la placenta, es secretada en el trofoblasto y, en determinados casos patológicos, aumenta, como en la preeclampsia grave, así parece que la hipoxia grave, la diabetes de tipo I y el coriocarcinoma participan en dicho aumento. En las madres con preeclampsia y crecimiento intrauterino retardado, se ha detectado un aumento de esta hormona en plasma, en relación con las madres de gestaciones con adecuado control de crecimiento fetal.

Actualmente se conoce que esta hormona participa en la función inmunitaria y regula el crecimiento de los huesos y el metabolismo de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina; así, probablemente en el feto participe en su crecimiento y desarrollo.

#### *Relaxina*

Es un péptido similar a la insulina y es estructuralmente parecida al factor de crecimiento. Se produce en la decidua, en la placenta y en el cuerpo amarillo. En los dos primeros, expresa los genes *H1* y *H2*, y en el cuerpo lúteo, los *H2* y *H3*. Su función, junto a la progesterona, es relajar la fibra muscular uterina. También se cree que la producción de relaxina y factores similares en la placenta y las membranas pueden tener una función paracrina o autocrina en la regulación de la rotura de la matriz extracelular durante el puerperio.

#### *Inhibina*

La principal inhibina presente en la circulación de la embarazada es la inhibina A; esta se sintetiza en la placenta con niveles máximos en la octava semana de gestación, y luego se estabiliza. En el tercer trimestre, vuelven a elevarse, alcanzando al término valores cien veces superiores a los encontrados durante el ciclo menstrual. La activina A inhibe la síntesis de inhibina por el trofoblasto y estimula su producción,

la GnRH, la hCG, las prostaglandinas placentarias y los factores de crecimiento. La inhibina y activina a lo largo de la gestación regulan la síntesis de GnRH, hCG y esteroides por las células del trofoblasto.

La inhibina B se sintetiza en el amnios y parece que interviene en la síntesis de prostaglandinas en dicha membrana.

La inhibina junto con los estrógenos son los responsables de la supresión de las gonadotropinas hipofisarias durante la gestación.

## INMUNOLOGÍA DE LA GESTACIÓN

Desde los inicios de la inmunología, uno de los grandes interrogantes que esta ciencia plantea es: ¿por qué el embrión no es rechazado inmunitariamente por la madre? Así, se han realizado múltiples estudios para resolver este enigma, puesto que el conocimiento de los mecanismos que llevan al no rechazo maternofetal permitiría entender mejor la fisiología del embarazo y resolver problemas como la infertilidad, la preeclampsia, el aborto recurrente, el parto pretérmino o el retraso de crecimiento intrauterino. Así, el sistema inmunitario materno desempeña un papel crucial para inducir una respuesta de tolerancia hacia el aloinjerto fetal; en este proceso participan una serie de factores, muchos de los cuales son interdependientes y, concatenados, constituyen una red para evitar el rechazo embrionario.

Dentro de los factores que regulan el sistema inmunitario materno durante el embarazo, existen algunos que desempeñan un papel fundamental para generar una respuesta tolerogénica. Dentro de ellos se detallarán: la acción de hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona), la producción de citocinas, la generación de anticuerpos, la acción de proteínas inmunomoduladoras inducidas por progesterona, el papel del antígeno leucocitario humano G (HLA-G), la actividad de ciertas células inmunocompetentes, como los linfocitos T reguladores (Treg), las células asesinas naturales (NK, *natural killer*) y las células dendríticas; el efecto de la apoptosis y la actividad de los macrófagos, el metabolismo del triptófano y el transporte de hierro por parte del embrión, los mecanismos inhibitorios del complemento y la expresión de anexinas.

### Acción de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema inmunitario

El sistema endocrino y el sistema inmunitario están estrechamente vinculados, y las hormonas esteroideas y las citocinas actúan como mediadores en sus interacciones mutuas. Las células inmunitarias y las células endocrinas pueden sintetizar y expresar receptores para citocinas y hormonas y, a su vez, dichas moléculas pueden estimular y suprimir la actividad de esas células.

En situación de normalidad, en las mujeres, los estrógenos y la progesterona favorecen la predominancia de la respuesta inmunitaria humoral, lo cual es beneficioso para la gestación. Por el contrario, la testosterona del hombre hace que predomine la respuesta inmunitaria celular.

Los estrógenos estimulan la producción de anticuerpos, alteran la actividad de los linfocitos T periféricos, aumentando los linfocitos Treg, reducen el número y la actividad de células

NK, aumentan el número y la actividad de granulocitos y macrófagos, reducen la estimulación osteoclástica mediante la disminución de interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), disminuyen la presentación antigénica por parte de las células dendríticas y aumentan las citocinas de tipo linfocito T colaborador de tipo 2 (Th2, *T-cell helper 2*).

La progesterona inhibe la activación y proliferación linfocitaria, aumenta la apoptosis de linfocitos T y B, inhibe la generación y la actividad de linfocitos T asesinos, inhibe la producción de anticuerpos, favorece la supervivencia de injertos y reduce las citocinas de tipo Th1. Además, induce la producción del factor bloqueante inducido por progesterona (PIBF), la proteína endometrial asociada a progesterona 14 (PP14), también denominada glicodelina A y galectina A (galectina 1 [Gal-1]), todos los cuales actúan como factores inmunomoduladores.



El aumento de los niveles de los esteroides sexuales durante la gestación favorece el no rechazo maternofetal, al inhibir la acción de células citotóxicas y aumentar la producción de citocinas antiinflamatorias, inclinando la balanza hacia una respuesta tolerogénica.

## Citocinas

En 1993, Wegmann *et al.* crearon la «hipótesis inmunotrófica» en la que se postula que, durante la gestación, el equilibrio fisiológico entre las citocinas Th1/Th2 es cambiado hacia la actividad Th2. Así, la actividad Th1 es incompatible con un embarazo viable.

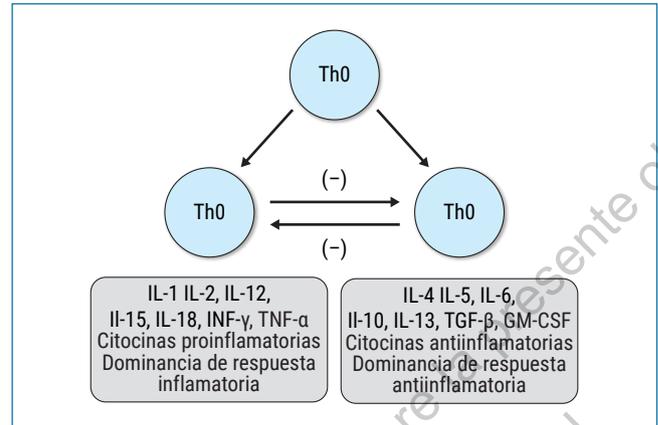
Una de las principales células productoras de citocinas son los linfocitos T CD4 o colaboradores (*helper*). A partir de un precursor Th0, se pueden distinguir dos subpoblaciones llamadas Th1 y linfocitos Th2. Los linfocitos T CD4 Th1 producen principalmente las IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y TNF- $\alpha$ ; mientras que los Th2 son fuente de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y el factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas.

En condiciones normales, estas citocinas están en equilibrio, pero, dependiendo del tipo de estímulo, se promoverá una u otra respuesta. Ambos grupos de citocinas son inhibitorias entre sí. Por ejemplo, las Th1 inhibirán, mediante la liberación de INF- $\gamma$  la vía Th2, y estos linfocitos Th2, mediante la liberación de IL-10, pueden inhibir la vía de los Th1 (Fig. 2-5).



Las hormonas femeninas aumentan la respuesta de citocinas de tipo Th2 y disminuyen la de citocinas de tipo Th1.

Durante el embarazo, una fuente adicional de citocinas Th1 y Th2 son el epitelio y el tejido conectivo decidual, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, el corion, el amnios y las células de Hofbauer. Estas citocinas participan en la inducción de la tolerancia maternofetal, regulan la inmunidad local contra agentes infecciosos, modulan la producción hormonal placentaria y el remodelado del tejido endometrial durante la invasión trofoblástica.



**Figura 2-5.** Células y citocinas Th1 y Th2.

GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas; IL: interleucina; INF: interferón; TGF: factor de crecimiento transformante; Th: linfocito T colaborador (*T-cell helper*); TNF: factor de necrosis tumoral.

La IL-12 actúa como citocina pivotante en la inducción hacia Th1, y su ausencia en el endometrio periimplantatorio impediría la diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th1. Además, la presencia de IL-4 favorecería la diferenciación de linfocitos Th0 hacia linfocitos Th2, anulando la respuesta citotóxica, y esto podría ser perpetuado por la presencia de IL-6 e IL-10.



Se ha observado que, en mujeres con abortos recurrentes, a nivel endometrial, hay un aumento de IL-12, lo cual actuaría como estímulo para la diferenciación de linfocitos Th0 hacia Th1. También en mujeres gestantes con historia previa de aborto recurrente, se observó un aumento de los niveles séricos de INF- $\gamma$ , en comparación con mujeres con embarazos normales.

Baraño *et al.*, en 1992, demostraron que los embriones humanos producían IL-1, y que aquellos embriones con una producción deficiente de esta citocina no implantaban. Simultáneamente, el grupo de Polan y Simón presentaban sus hallazgos en cuanto a la expresión de receptores de IL-1 tipo I en el endometrio secretor. Posteriormente, otros grupos demostraron que, en los blastocistos humanos, existen todos los componentes del sistema IL-1.

Se piensa que el sistema de la IL-1 permite una comunicación entre el blastocisto con el endometrio uterino en una manera paracrina, aumentando la receptividad endometrial mientras que el blastocisto todavía está en el camino hacia el útero. En el ratón, se ha observado que la unión de IL-1 beta al IL-1 receptor tipo I es esencial para la implantación, habiéndose demostrado que el bloqueo del receptor con el IL-1ra es suficiente para impedir la implantación. Además, en el endometrio humano, se ha detectado un aumento en la expresión de los IL-1r tipo I y presencia de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de IL-1b en la fase lútea media.

Otra citocina fundamental para la implantación embrionaria es el *factor inhibitorio de leucemias* (LIF). Se trata de

una citocina proinflamatoria que regula la proliferación y diferenciación *in vitro* de células de los linajes transgénicos; el LIF también tiene un importante papel en el proceso de la implantación. Durante el período preimplantacional, el LIF es expresado por el endometrio y el blastocisto. Particularmente en el endometrio, las concentraciones más altas de LIF se producen en la ventana de implantación.

La expresión de LIF coincide con los niveles elevados de estrógenos, y se puede inducir su producción por la administración de estrógenos exógenos. Además, en el primer trimestre del embarazo, se detecta ARNm de LIF en la decidua y la placenta, no obstante, la expresión es más baja que la del endometrio secretor, lo cual sugiere que la expresión de LIF no es dependiente de hormonas durante el embarazo. El blastocisto expresa el receptor para el LIF (LIF-R). Aunque no se conoce la función exacta del LIF-R embrionario, se presume que el LIF media señales entre las células inmunocompetentes de la decidua y el trofoblasto. El blastocisto también produce LIF, de tal modo que ejercería un control sobre el endometrio materno.

La predominancia de las citocinas Th1 en el momento de la implantación favorecería la presentación de los antígenos paternos a la actividad de las células NK y las células asesinas activadas por linfocinas, lo que evitaría la penetración trofoblástica excesiva.

Una de las patologías de la gestación donde se observan alteraciones en la respuesta inmunitaria es en la preeclampsia. La preeclampsia es una complicación de la gestación cuyo origen sería una placenta con implantación poco profunda, que se torna hipóxica, produciendo una reacción inmunitaria caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta y que actúan sobre el endotelio vascular. Esta placentación deficiente se debería a la incapacidad del citotrofoblasto para adquirir un fenotipo invasivo y la remodelación de las arterias espirales. Uno de los principales problemas de la preeclampsia es una desviación hacia un perfil de citocinas Th1. En la preeclampsia, se hallaron altas concentraciones de INF- $\gamma$  y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), las cuales retardarían la migración de citotrofoblastos.

Posteriormente se han identificado los linfocitos Th17, los cuales secretan otra citocina altamente proinflamatoria, como es la IL-17. Esta promueve el reclutamiento de leucocitos neutrófilos en infecciones agudas o en heridas y la producción del factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas, IL-6 y TNF- $\alpha$ , las cuales sustentan a los linfocitos Th17. Estas citocinas también activan a células epiteliales, endoteliales, estromales y fibroblastos que, a su vez, producen más mediadores, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , sintetasa inducible de óxido nítrico, metaloproteinasas y quimiocinas que inducen inflamación.

Se ha observado que la proporción de células Th17 en la sangre periférica y en la decidua de mujeres con abortos de repetición de origen desconocido es significativamente mayor que en gestantes sin esos antecedentes, en el primer trimestre. Además, se ha encontrado una relación inversa entre los Th17 y los Treg de sangre periférica y decidua en pacientes abor-

tadoras. Las pacientes con abortos recurrentes presentaron también un aumento de IL-17 e IL-23 en sangre periférica y decidua.



Se cree que las células Th17 pueden jugar un papel importante en el rechazo de antígenos embrionarios y, por lo tanto, pueden ser perjudiciales para el mantenimiento del embarazo.

## Anticuerpos

Durante el embarazo, la predominancia de la respuesta Th2/Th3/Tr1 resulta en un aumento de la respuesta inmunitaria tolerogénica. Se favorece la producción de anticuerpos y, en particular, para el mantenimiento del embarazo viable, resulta importante el mayor título de anticuerpos bloqueantes o asimétricos. Estos anticuerpos se denominan así porque tienen un grupo glicosilado en uno de los fragmentos F (ab) de la molécula de IgG. Debido a esto, el fragmento F (ab) no puede unir grandes ligandos y así el anticuerpo se une de manera monovalente al antígeno y solo lo bloquea. Estos anticuerpos estarían protegiendo al embrión del ataque materno.

## Proteínas inmunomoduladoras

A continuación, se detallan las proteínas inmunomoduladoras.

### *Proteína endometrial asociada a progesterona 14 o glicodelina A*

Es la glicoproteína más abundante del útero. Se produce en las células del tejido glandular del endometrio, del ovario, la mama, la médula ósea y las vesículas seminales. Su producción se incrementa a partir del período preimplantacional, y alcanza su pico máximo en el primer trimestre.

Su función es impedir el reconocimiento y la unión del ovocito con el espermatozoide, por lo tanto, si se produjera un pico de esta proteína cercano a la ovulación, se impediría la fecundación. También impide el reconocimiento del antígeno por parte de las células inmunocompetentes. Produce inhibición de la proliferación de linfocitos, la producción de citocinas Th1, la actividad de los linfocitos T citotóxicos y de las células NK.

### *Factor bloqueante inducido por progesterona*

Se produce por los linfocitos de las mujeres embarazadas, en los cuales aumenta la expresión del receptor para progesterona. *In vitro*, se sabe que el factor bloqueante inducido por progesterona (PIBF) tiene la capacidad de incrementar la producción de citocinas Th2 (IL-3, IL-4, IL-10) y bloquear la secreción de IL-12 por los linfocitos periféricos de mujeres embarazadas. Además, inhibe la fosfolipasa A2 y, por lo tanto, inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, disminuyendo la producción de IL-12, que es una citocina capaz de activar a las Th1 y aumentar la actividad de las células NK, así favorece la producción de las citocinas Th2.



Druckmann y Druckmann, en 2005, propusieron un mecanismo de regulación inmunitaria durante la gestación. Según este mecanismo, niveles altos de progesterona inducen la producción de PIBF con la generación de citocinas Th2 que favorecen el embarazo, mientras que concentraciones bajas de progesterona no garantizan la producción de PIBF y se producirían citocinas Th1 que llevarían al aborto.

### Galectinas

Son lectinas del tipo S. Se unen a los glicanos de la superficie celular. Entre las galectinas, está la Gal-1 que juega un papel fundamental como inmunomoduladora, puesto que actúa por distintos mecanismos: regula la proliferación y supervivencia de linfocitos T efectores, favorece el recambio leucocitario, bloquea la secreción de citocinas proinflamatorias Th1 y aumenta las citocinas Th2. Se ha visto que Gal-1 aparece en el endometrio en fase secretora y en tejido decidual.



El estradiol y la progesterona aumentan la producción de Gal-1 y esta induce la producción de progesterona.

### Antígenos leucocitarios humanos-G

Los antígenos HLA-G son moléculas no clásicas dentro de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Inicialmente se describieron como unos HLA diferentes, los cuales se expresaban selectivamente en la interfase maternofoetal (en las células del citotrofoblasto), observándose además que estas moléculas se unían a los receptores inhibitorios de las células naturales asesinas uterinas (uNK), contribuyendo así a la tolerancia maternoembrionaria.

Los HLA-G se caracterizan por un polimorfismo mínimo (nueve alelos), por una distribución restringida a ciertos tejidos, y por sus características biológicas que llevan a la tolerancia inmunitaria. Existen siete isoformas: cuatro de membrana (HLA-G1 a G4) y tres formas solubles (de G5 a G7), todas se producen por la unión alternativa del transcrito primario de HLA-G. También existen otras formas solubles llamadas *shed* HLA-G (sHLA-G) que se pueden generar por proteólisis de los HLA-G de membrana.

Se ha encontrado una evidencia fuerte sobre el papel en la inmunosupresión maternofoetal de los HLA-G. Así son capaces de inhibir la actividad citotóxica de células NK y linfocitos T, inhiben la proliferación de estas células de receptores inhibitorios con transcripciones tipo Ig-2 (ILT-2, *Ig-like transcripts-2*), e inducen su apoptosis vía CD8, inducen células NK y linfocitos T supresores y células presentadoras de antígenos (CPA) tolerogénicas. También aumentan la expresión de receptores inhibitorios en NK, linfocitos T y CPA, inhiben la presentación antigénica por la CPA vía el receptor inhibitorio ILT-4, favorecen la producción de citocinas Th2 por los linfocitos T e inducen linfocitos Tr1 (productores de IL-10).

La IL-10 es esencial para la supresión de las células citotóxicas por parte de las Tr1, y también para que estas Tr1 puedan diferenciarse. Existe una subpoblación de CD, las CD-10, que

se caracterizan por expresar grandes cantidades de HLA-G, receptores ILT-4 y por producir IL-10.

Se ha comprobado que estas CD-10 pueden producir Tr1 aloespecíficos a través de una vía ILT-4/HLA-G dependiente de IL-10. Además, se ha demostrado que la IL-10, el LIF, el TGF- $\beta$ , así como los estrógenos y la progesterona, aumentan la expresión de estos antígenos.

Finalmente, el papel de HLA-G como molécula tolerogénica dominante en la tolerancia maternofoetal está sustentado por la asociación entre la expresión disminuida de HLA-G y los trastornos del embarazo, como abortos espontáneos y preeclampsia recurrentes.



Se demostró que la expresión de las moléculas de sHLA-G por parte del embrión era fundamental para la implantación, y se ha propuesto a los HLA-G como moléculas de señalización implicadas en el desarrollo embrionario.

### Células inmunocompetentes

A continuación, se detallan las células inmunocompetentes.

#### Linfocitos T reguladores (Treg)

La respuesta inmunitaria del embarazo se explica por el sistema Th1/Th2/Th3/Tr1. Los linfocitos Th3 (que producen TGF- $\beta$ ) y los linfocitos Tr1 (que producen IL-10) desempeñan un papel muy importante en la regulación del sistema inmunitario. La mayoría de los linfocitos Treg (CD4+CD25+) que se encuentran en sangre se producen en el timo, y a estas células se las conoce como linfocitos Treg «naturales». También existen otros linfocitos Treg que se originan en tejidos periféricos. Los que mejor se conocen son los linfocitos Treg «inducibles» (Tr1) y las Th3.

Los Tr1 se diferencian a partir de CD4+CD25- tras la presentación del antígeno por células dendríticas inmaduras en presencia de citocinas, como la IL-10. Se localizan en tejidos inflamados y realizan su función supresora de una forma no dependiente del antígeno, a través de citocinas supresoras, como IL-10 y TGF- $\beta$ , mientras que las Treg se sitúan en los órganos linfoides periféricos y parecen actuar de forma antígeno específica a través de señales dependientes del contacto celular y de la secreción de IL.

Los linfocitos Th3 son células productoras de TGF- $\beta$  con un funcionamiento muy similar al de las Tr1. Se las ha descrito en las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos, y se las considera como las causantes de los mecanismos de tolerancia oral.

En las mujeres embarazadas, se ha visto que los linfocitos Treg se hallan aumentados en sangre, tejido decidual y ganglios linfáticos del útero. Por el contrario, mujeres con disminución de linfocitos Treg en sangre periférica tuvieron abortos espontáneos.



Concentraciones fisiológicas de estradiol presentes en el embarazo promueven la proliferación de linfocitos Treg.

### Células asesinas naturales

Constituyen entre el 5 y el 15 % de los linfocitos circulantes, y se ubican preferentemente en el bazo, los pulmones, el tracto gastrointestinal, el hígado y la decidua uterina. En concreto, las células uNK son los leucocitos más abundantes del endometrio durante el período preimplantacional y en la fase temprana de la gestación en mamíferos.

Las células NK se clasifican en cuanto a su expresión de los marcadores de superficie CD16 y CD56. Las células uNK difieren de las NK de sangre periférica por presentar una alta expresión del marcador CD56 y una nula expresión del CD16 (CD16-CD56<sup>brillante</sup>). Son grandes linfocitos granulados y secretan citocinas proangiogénicas que regulan el desarrollo placentario y el establecimiento del embarazo. La disminución de uNK se ha asociado a abortos recurrentes, donde también se ha observado un aumento de las células NK CD16-CD56<sup>disminuído</sup> y una disminución de NK CD16-CD56<sup>brillante</sup> en fase secretora.

Las células NK humanas también se diferencian en poblaciones con distintos patrones de secreción de citocinas análogamente a lo observado en linfocitos Th. Las células NK inmaduras o NK2 producen IL-5 e IL-13. En presencia de IL-4, las NK2 se diferencian en NK0 y producen citocinas tipo 1 y tipo 2 (IL-13 e INF- $\delta$ ). Finalmente maduran a células NK1 que producen INF- $\delta$  y son totalmente citotóxicas. También se han descrito NK3 que producen TGF- $\beta$  y NKr1 que producen IL-10.

En sangre periférica de mujeres no embarazadas, las principales poblaciones de células NK son NK1 productoras de INF- $\delta$ . En mujeres con embarazo temprano, aumentan significativamente las células NKr1 productoras de IL-10, y estas

células se hallan significativamente disminuidas en casos de aborto espontáneo.

En decidua, se hallaron principalmente células NK3 productoras de TGF- $\beta$  y muy escasas NK1. Además, en abortos espontáneos, las NK3 estaban disminuidas con respecto a lo observado en embarazos normales.

Por otra parte, tanto en decidua como en sangre periférica, se observaron raramente células NK2 productoras de IL-4, IL-5 e IL-13. Estos datos apoyan la hipótesis de NK1/NK2/NK3/NKr1. Así, tanto las NKr1 en sangre periférica como las NK3 en decidua pueden desempeñar funciones importantes en el mantenimiento del embarazo por la regulación de la función inmunitaria materna.

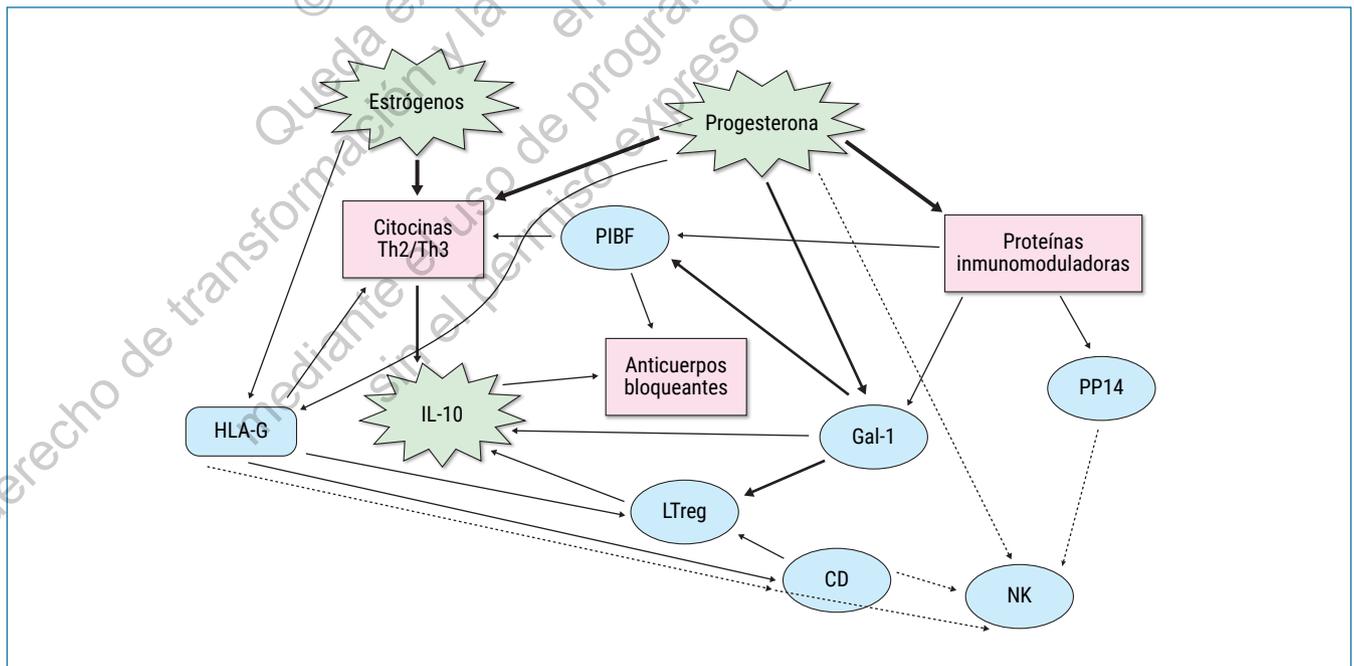


La progesterona es capaz de inducir apoptosis e inhibir la producción de INF- $\delta$  en las NK que expresan receptores para dicha hormona.

### Células dendríticas

Son células presentadoras de antígenos que responden a señales recibidas de microambiente tisular. En el tejido epitelial y el tejido conjuntivo de las mucosas, las células dendríticas pueden adquirir fenotipos únicos que son necesarios para la regulación de las funciones inmunitarias locales específicas, como son la tolerancia a los antígenos presentes en los alimentos, tolerancia a los antígenos respiratorios y protección contra organismos patógenos (Fig. 2-6).

Los fenotipos de las células dendríticas dependerán del tipo de citocinas y los mediadores antiinflamatorios producidos por las células epiteliales y presentes en su entorno,



**Figura 2-6.** Interregulación de distintos factores que favorecen la respuesta tolerogénica de la madre hacia el embrión.

CD: células dendríticas; Gal-1: galectina 1; HLA-G: antígeno leucocitario humano G; IL: interleucina; Th: linfocito T colaborador [*T-cell helper*]; LTreg: linfocitos T reguladores; NK: [células] asesinas naturales [*natural killer*]; PIBF: factor bloqueante inducido por progesterona; PP14: proteína endometrial asociada a progesterona 14.

tanto en condiciones fisiológicas como en respuesta a las señales microbianas. Se ha propuesto que las células dendríticas de la decidua serían los guardianes del sistema inmunitario de la mucosa uterina e inducirían tolerancia bajo condiciones fisiológicas normales. Las células dendríticas pueden también responder a los estímulos inflamatorios para permitir la activación de los linfocitos T y producir una respuesta inmunitaria protectora cuando sea necesario.

Blois *et al.*, en 2007, proponen un modelo hipotético de cómo las células dendríticas regulan la respuesta inmunitaria hacia el embrión. Según esto, en el embarazo normal, los estímulos tolerogénicos dados por los trofoblastos, la progesterona, la prostaglandina E<sub>2</sub>, la vitamina D y las células del ambiente (células dendríticas y macrófagos), promueven la activación parcial de las células dendríticas residentes.

Esto da lugar a la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, que promueven la inducción de tolerancia materna por mecanismos como la producción de citocinas Th2/Th3 (protectoras del embarazo) y la generación de Treg (que aumentan la supresión del sistema inmunitario).

Cuando hay un problema en la gestación, se produce una infiltración masiva de células NK en la interfase maternofoetal y aumenta la producción de INF- $\delta$ . Esto unido al aumento de macrófagos productores de TNF- $\alpha$  estimularía la activación de las células dendríticas y la producción de citocinas inflamatorias (sobre todo IL-12). La presentación de antígenos por las células dendríticas induciría la producción de citocinas Th1 por los linfocitos, lo que a su vez resultaría en un aumento de la apoptosis de linfocitos trofoblásticos, causando un aborto.



Se han descrito algunos factores que regulan la respuesta inmunitaria materna durante la gestación. Las hormonas sexuales femeninas favorecen el aumento de las citocinas Th2/Th3 que, a su vez, producen un aumento de la respuesta humoral, redundando en un aumento de anticuerpos bloqueantes. Simultáneamente, el embrión expresa antígenos HLA-G, que desencadenan una respuesta Th2/Th3. El aumento de progesterona induce además la producción de proteínas inmunomoduladoras y la inhibición de las células NK. Células inmunocompetentes como los linfocitos Treg, las células dendríticas y las uNK favorecen la generación de la tolerancia maternofoetal.

### Apoptosis y macrófagos

Otro mecanismo por el cual el trofoblasto puede escaparse al ataque de las células inmunitarias maternas es mediante la expresión de ligandos de inducción de apoptosis, como es el ligando del FAS (FAS-L = CD95-L) observado en placentas humanas, en el sinciotrofoblasto y en el citotrofoblasto veloso y no veloso. Este FAS-L se une a la molécula FAS (CD-95) expresada por los leucocitos deciduales maternos e induciría su apoptosis. También la inducción a la apoptosis de las células maternas puede producirse mediante la unión del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), expresado

en la placenta, con su receptor expresado en leucocitos maternos. Así, la inducción de la apoptosis mediada por FAS y FAS ligando (FAS-L-FAS) y TRAIL y TRAIL ligando (TRAIL-L-TRAIL) también favorecería la supervivencia embrionaria frente al ataque inmunitario materno. Además, durante la implantación embrionaria, la invasión trofoblástica desencadena un aumento de la apoptosis de las células endometriales.

En todos los tejidos, las células apoptóticas son eliminadas principalmente por la fagocitosis llevada a cabo por los macrófagos. En el endometrio, hay macrófagos durante todo el ciclo menstrual, pero aumentan en la etapa premenstrual, y en decidua son alrededor del 20-30 % de los leucocitos presentes. Estas células actúan en la inmunidad no específica y producen diversas citocinas y prostaglandinas que bloquearían la actividad citotóxica de los linfocitos T y de las células NK.



La presencia de células apoptóticas durante la activación de los macrófagos aumenta la secreción de citocinas antiinflamatorias e inmunorreguladoras como la IL-10, y disminuye la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ .

Así se postula que, durante el embarazo normal, la implantación del embrión genera una cierta cantidad de células apoptóticas en la zona del endometrio. La eliminación de estas células apoptóticas promueve, en los macrófagos, la producción de citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras (como la IL-10) y de factores de crecimiento (como el TGF- $\beta$ ), los cuales pueden favorecer la supervivencia del trofoblasto induciendo la expresión de factores antiapoptóticos y manteniendo la tolerancia inmunitaria.

En embarazos complicados con una implantación defectuosa del embrión, se produciría un aumento significativo en el número de células endometriales apoptóticas. Esta apoptosis aumentada puede recargar la capacidad eliminadora de los macrófagos y promover la producción de citocinas proinflamatorias que favorecen la muerte del trofoblasto. Por ejemplo, este entorno puede dar lugar a un aumento de la apoptosis del trofoblasto mediada por FAS y a un ataque inmunitario materno.

### Metabolismo del triptófano y transporte de hierro

La indolamina-dioxigenasa es una enzima que cataboliza el triptófano. Esta enzima es producida por el trofoblasto y se ha visto que resulta esencial para el éxito de la gestación en ratones. Se postula que la indolamina dioxigenasa puede actuar catabolizando el triptófano en la placenta, y la disminución o ausencia de este aminoácido implica la pérdida de la actividad de linfocitos T, protegiendo al embrión del ataque citotóxico materno.

Además, el trofoblasto expresa receptores de transferrina para el transporte del hierro hasta el embrión desde el plasma sanguíneo materno. El receptor de transferrina actúa secuestrando el hierro de los espacios intervillosos, de esto se produce una restricción de hierro para los linfocitos mater-

nos, que de este modo disminuyen su proliferación y actividad.

### Factores inhibitorios del complemento

Uno de los primeros mecanismos que se activan en la respuesta inmunitaria inespecífica para matar a las células extrañas o cancerosas consiste en la activación del sistema del complemento. El sistema del complemento está formado por una serie de alrededor de 18 proteínas plasmáticas y de al menos 10 proteínas de membrana. La activación de estas proteínas se produce a través de una cascada de reacciones proteolíticas que da por resultado la formación de un complejo multiproteico llamado *complejo de ataque a membrana* (CAM). El CAM crea un «agujero» en la célula, que entonces muere rápidamente.

Por ello, el reconocimiento de antígenos paternos en la superficie del trofoblasto podría activar la cascada del complemento, dando por resultado la muerte de células embrionarias. Sin embargo, la cascada de reacciones que daría lugar al CAM se encuentra detenida, a diferentes niveles, por la expresión de tres proteínas de membrana de los linfocitos trofoblásticos, que se hallan dentro de los conocidos como inhibidores del complemento. Una de ellas actúa bloqueando los puntos de enlace entre el complemento y los anticuerpos. Esta es la proteína cofactor de membrana (PCM = CD46), que es cofactor de proteólisis de C3b (y en menor medida de C4b). Otra es el factor acelerador de decaimiento (FAD = CD55), que acelera la disociación de las convertasas en C3 y, por último, la protectina (CD59), que bloquea la unión de C8 a C9, actuando como inhibidor del CAM. Estas moléculas tienen efectos sistémicos.



La PCM, el FAD y la CD59, en la placenta, pueden reducir la capacidad del complemento de matar a los linfocitos trofoblásticos portadores de los antígenos paternos.

### Anexinas

Son un grupo de proteínas que actúan como reguladoras e inhibidoras de la coagulación. Su acción es calcio dependiente y se unen a fosfolípidos cargados negativamente, haciéndolos inaccesibles a los factores de coagulación. En la placenta, la anexina II se ha encontrado que inhibe la linfoproliferación y la secreción de IgG e IgM maternas, protegiendo al embrión.

La anexina V o proteína anticoagulante de placenta, *in vitro*, inhibe el complejo protrombinasa. Esta anexina V sería necesaria para mantener la integridad placentaria, ya que al competir con los fosfolípidos, regula la coagulación en la interfase materno fetal.

### FISIOLOGÍA DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO Y SU UTILIDAD CLÍNICA

El líquido amniótico es un dializado de suero materno y fetal cuya composición va variando a lo largo del embarazo (Tabla 2-2).

Tabla 2-2. Características físicas del líquido amniótico

pH	7,13 antes de la semana 32 y 7,08 a partir de la semana 32
Presión osmótica	6,072 atm
Turbidez	Aumenta con la edad gestacional
Presión parcial, gases	pO <sub>2</sub> : 4-43 mmHg pCO <sub>2</sub> : 38-50 mmHg

pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; pO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno.



El líquido amniótico permite un desarrollo normal del sistema musculoesquelético, ya que permite el movimiento libre en la cavidad uterina, también favorece el desarrollo de los pulmones fetales y el sistema respiratorio, facilita la deglución fetal, indispensable para el desarrollo adecuado del sistema gastrointestinal, además protege al feto contra traumatismos y agresiones externas, previene la compresión del cordón umbilical y tiene propiedades bacteriostáticas.

El volumen del líquido amniótico va aumentando a lo largo de la gestación de tal forma que a las 10 semanas hay unos 30 mL de líquido, a las 16 semanas aumenta a unos 200 mL, alcanzando los 800 mL en la mitad del tercer trimestre, para alcanzar en un feto a término normal unos 2.800 mL de líquido y otros 400 mL aproximadamente que contiene la placenta. El 98 % de su composición es agua.

Al inicio de la gestación, la cavidad amniótica está llena de un líquido de composición similar a la del líquido extracelular. Durante la primera mitad del embarazo, hay transferencia de agua y otras moléculas pequeñas a través del amnios (flujo transmembranoso), mediante los vasos fetales en la superficie placentaria (flujo intramembranoso) y a través de la piel fetal. La producción de orina fetal comienza entre las 8 y 11 semanas, pero no se convierte en un componente fundamental del líquido amniótico hasta el segundo trimestre. El transporte de agua a través de la piel fetal continúa hasta que se produce la queratinización entre las 22 y 25 semanas.

A medida que avanza la gestación hay cuatro vías para la regulación del líquido amniótico:

- **Micción fetal:** fuente principal de líquido amniótico en la segunda mitad del embarazo. Al término del embarazo, la producción de orina fetal puede ser mayor de 1 L al día, así el volumen del líquido amniótico recircula todos los días. La cantidad de orina suele ser el 30 % del peso fetal.
- **Transferencia intramembranosa:** esta orina es hipotónica, tiene una menor osmolaridad que el plasma materno y fetal. Esto favorece la transferencia de líquido a través y hacia los vasos fetales de la superficie placentaria y, por tanto, hacia el feto. Esta transferencia alcanza los 400 mL/ día.
- **Aparato respiratorio:** se producen unos 350 mL de líquido pulmonar cada día en el embarazo más avanzado, y aproximadamente la mitad de este se deglute inmediatamente.
- **Deglución fetal:** es el principal mecanismo de absorción de líquido, con un promedio entre 500 y 1.000 mL por día;

constituyendo entre el 20-25 % del peso fetal. Así cuando hay algún trastorno en este mecanismo por alteración del sistema nervioso central u obstrucción del tubo digestivo, puede causar polihidramnios importante.

### Composición del líquido amniótico

El líquido amniótico se compone de:

- Agua: 98-99 %.
- Solutos: 1-2 %, por partes iguales inorgánicos y orgánicos:
  - Inorgánicos: contiene cinc, cobre, hierro y magnesio.
  - Orgánicos:
    - **Proteínas:** concentración de un 20-25 % menor que el plasma materno, y va disminuyendo con la edad gestacional. Proceden del plasma materno y alcanzan el líquido amniótico por pinocitosis. Hay una relación inversa entre el peso fetal y la concentración proteica del líquido amniótico. Electroforéticamente son similares a las maternas; 60 % albuminas, 40 % globulinas, de las que un 6,8 % son alfa-1, un 6,5 % alfa-2, un 16 % beta y un 10,7 % gamma. La alfafeto-proteína producida en el hígado fetal va aumentando su concentración hasta la semana 14 y luego disminuye, salvo en determinadas situaciones patológicas, como los defectos del tubo neural.
    - **Aminoácidos:** su concentración en el líquido amniótico es un 50-75 % menor que en el plasma materno, disminuyen con la edad gestacional. Se transfieren por transporte activo. Se puede identificar: celulo-plasmina, transferrina, IgG, IgA, IgM, siendo las dos primeras de origen materno, y la última puede aparecer en caso de infecciones intraútero.
    - Componentes nitrogenados no proteicos: *urea, ácido úrico, creatinina*, se deben al origen urinario del feto, y su concentración aumenta con la edad gestacional.
    - **Lípidos:** su concentración varía con la edad gestacional. Al término de la gestación se encuentran en torno a los 13,61 mg, siendo los lípidos polares el 69,5 % de estos. Los fosfolípidos aumentan su concentración con la edad gestacional, en relación con la maduración pulmonar (surfactante).
    - **Carbohidratos:** glucosa, cuya concentración es menor que en plasma (a término 20 mg/dL), sacarosa, arabinosa, fructosa, lactosa.
    - **Vitaminas:** vitamina B<sub>1</sub> y C en similar concentración al plasma materno.
    - **Enzimas:** su significado clínico es incierto. Aparecen la oxitocinasa no placentaria o cistinoaminopeptidasa, cuyo origen es el tubo digestivo fetal y aumenta su concentración en el líquido amniótico meconial; la acetilcolinesterasa, relacionada con defectos del tubo neural, la fosfatasa alcalina, cuya concentración aumenta con la edad gestacional o en situaciones patológicas como la preeclampsia; y la amilasa, que aumenta a partir de la semana 36 en relación con la madurez fetal.
    - **Hormonas:** corticoides, andrógenos, progesterona, gonadotropina coriónica, lactógeno placentario, renina, prostaglandinas, oxitocina. Las de origen

proteico no atraviesan la placenta ni el amnios. Los esteroides pueden eliminarse por la orina fetal.

- Células: en el líquido amniótico, aparecen células cuya procedencia es el amnios, las mucosas y la piel fetal. A las 14 semanas, prácticamente no presenta células en el líquido amniótico, entre la semana 14 y la 32, hay una escasa celularidad y, a partir de las 37 semanas, se incrementa mucho su presencia. La mayoría proceden de la piel fetal.



El líquido amniótico es una fuente de células madre no embrionarias con capacidad de diferenciación a varios tejidos, estableciendo un potencial disponible para terapia celular.

### Valoración del líquido amniótico

El volumen del líquido amniótico depende de la edad gestacional. A lo largo del tiempo, se han realizado distintos estudios para valorar el volumen del líquido amniótico. Así, Brace y Wolf (1989) revisaron 12 estudios realizados en la década de 1960, en los que se valoró el volumen de líquido amniótico, y se observó que el volumen se incrementa durante la gestación, encontrando un valor similar entre la semana 22 y 39, en torno a 750 mL. Magann *et al.* (1997) usaron mediciones por dilución de pigmento y concluyen que el líquido amniótico continúa en aumento en relación con la edad gestacional. Así, el volumen promedio es de 400 mL entre las semanas 22 y 30, alcanza su máximo en la semana 36 e irá disminuyendo en torno a un 8 % por cada semana a partir de la semana 40.

Para cuantificar el líquido amniótico, se usa la ecografía, ya que aunque el estándar de oro sería la dilución, al tratarse de una técnica invasiva, no tiene mucha utilidad clínica. Dentro de la medición ecográfica, hay distintos índices ecográficos que pueden usarse:

- **Índice de líquido amniótico (ILA):** su medición resulta de realizar la medida del diámetro vertical más profundo en cada uno de los cuatro cuadrantes del abdomen materno, colocando el transductor perpendicular al mismo, se miden campos libres de partes fetales o asas de cordón umbilical. El resultado es la suma de estas cuatro medidas. El ILA se correlaciona con el volumen real, alcanza su máximo en la semana 34-36 para luego ir disminuyendo. Esta medida está inversamente relacionada con resultados perinatales desfavorables. Se introdujo en 1987 por Phelan *et al.* Y se definía como oligoamnios cuando el ILA era menor o igual a 5 cm.
- **Medida vertical del bolsillo de líquido amniótico mayor:** se coloca el transductor perpendicular al abdomen materno y paralelo al eje longitudinal de la gestante, y se identifica el saco vertical de líquido más grande. La medida normal es entre 2 y 8 cm, de tal forma que menos de 2 cm es oligoamnios, y más de 8, polihidramnios.
- **Medida de dos diámetros de un bolsillo de líquido amniótico:** su cálculo sería la multiplicación de las dimensiones vertical y horizontal del bolsillo de líquido amniótico más profundo. En este caso, de 0 a 15 cm<sup>2</sup> es oligoamnios, de 15,1 a 50 cm<sup>2</sup> es normal, y más de 50 cm<sup>2</sup> corresponde

al polihidramnios. Según algunos autores, esta medida tiene mayor sensibilidad para el diagnóstico del oligoamnios que el ILA o la medida del bolsillo mayor.

Además, hay que tener en cuenta distintos factores que afectan al ILA, como son:

- **Variabilidad interobservador e intraobservador:** según la mayoría de los estudios, en torno al 10 %.
- **Presión del transductor:** si se presiona mucho se disminuyen las medidas y si se aplica una presión muy baja se aumentan las medidas.
- **Movimientos fetales:** algunos movimientos fetales producen creación u obliteración de bolsillos de líquido amniótico. Sin embargo, esto no debería ser considerado clínicamente, ya que la modificación se produce en los cuatro cuadrantes y la medida final puede no tener un cambio significativo.
- **Presentación fetal:** Brost *et al.* (1999) realizaron un estudio donde se midió la diferencia en la determinación de ILA en gestantes que se sometían a una versión cefálica externa, antes y después del éxito de dicho procedimiento. Obtuvieron un incremento medio de 3,2 cm, y se observó que las partes pequeñas en el fondo uterino incrementarían la probabilidad de tener una medida mayor. Sin embargo, se necesitarían estudios con ILA bajo para comprobar si esta afirmación tiene implicaciones clínicas.
- **Estimulación vibroacústica:** se ha visto que la estimulación vibroacústica produce la estimulación de la deglución fetal y, por ello, puede resultar en una disminución del volumen de líquido amniótico.
- **Realización de ecografía Doppler color:** permite excluir zonas con asas de cordón umbilical. Esto se ha visto que reduce un 20 % el ILA, debido a la sobreestimación de zonas con asas de cordón. Sin embargo, usando esta técnica, se produce un incremento de hasta un 20 % del número de falsos diagnósticos de oligoamnios en pacientes con un volumen cuantificado de líquido amniótico normal.

### Valoración de la madurez pulmonar a través del líquido amniótico

A través del estudio del líquido amniótico, se pueden encontrar elementos indicadores de la presencia de surfactante y relacionar esto con la madurez pulmonar fetal.

El surfactante está compuesto principalmente por fosfolípidos (80-90 %), también proteínas (10 %) y una pequeña cantidad de lípidos neutros. Dentro de los fosfolípidos, el principal es la fosfatidilcolina, que se encuentra saturada en un 50-60 % con dos ácidos grasos de 16 carbonos (ácido palmítico) esterificados en su molécula. También se encuentran el fosfatidilglicerol, entre otros.

Se han caracterizado cuatro proteínas específicas del surfactante:

- Proteína de surfactante A: en su forma madura, se organiza en trímeros y estos, a su vez, en grupos de seis, constituyendo una molécula en forma de roseta. Así es una macromolécula formada por 18 moléculas de proteína de

surfactante A. Esta molécula participa en la organización de la mielina tubular. Dicha mielina se describe como una matriz formada por fosfolípidos y proteínas que ayuda en el mantenimiento de la monocapa lipídica, actuando bajo la misma en un reservorio del surfactante. También participa en la regulación del metabolismo del surfactante, aumentando la reabsorción de fosfolípidos e inhibiendo su secreción por los neumocitos tipo II.

- Proteína del surfactante B: es un componente esencial del surfactante, de tal forma que su ausencia o inactivación produce grandes trastornos en la función respiratoria del recién nacido.
- Proteína del surfactante C: es pequeña e hidrófoba. Es necesaria para mejorar la extensión de los fosfolípidos del surfactante en los espacios aéreos.
- Proteína del surfactante D: es hidrófila y participa junto con la proteína A en la defensa contra patógenos inhalados.

Desde los primeros estudios en 1971 para predecir la madurez pulmonar fetal a través de un conjunto de pruebas bioquímicas o biofísicas, se intenta determinar esta madurez con la detección de alguno de los componentes del surfactante liberados al líquido amniótico por el pulmón fetal. La muestra de líquido amniótico se obtendrá mediante una amniocentesis o del fondo de saco vaginal en caso de rotura prematura de membranas.

A continuación, se detallan algunas pruebas de maduración pulmonar fetal.

#### Relación lecitina-esfingomielina

Fue la primera prueba empleada para determinar la madurez pulmonar antenatal y es el método más usado en la actualidad, manteniéndose como referencia para la comparación con otras técnicas. Este examen se basa en una cantidad constante de esfingomielina en comparación con un aumento progresivo de lecitina (fosfatidilcolina) en líquido amniótico a medida que avanza la gestación.

La esfingomielina de líquido amniótico no está relacionada con la madurez pulmonar y presenta un leve descenso a partir de la semana 32. La lecitina procede en su mayoría del pulmón fetal, inicia su ascenso desde las 22-24 semanas.

Así la relación lecitina-esfingomielina es menor de 0,5 antes de la 24 semana, se eleva a 1,0 a las 32 semanas, a las 35 semanas se duplica (2,0). Cuando la relación es igual o mayor a 2,0, la proporción de recién nacidos que desarrollan membrana hialina se estima en menos del 5%. Así varios estudios correlacionan este valor de 2,0 como indicador de madurez pulmonar fetal. En casos de diabetes mellitus mal controlada se afecta esta proporción y el punto de corte óptimo será mayor a 3,0.

#### Fosfatidilglicerol

Se trata de un fosfolípido que marca el inicio de madurez pulmonar más avanzada, así cuando aparece esta sustancia en el líquido amniótico, menos del 1 % de los recién nacidos desarrollarán membrana hialina, pero el 83 % de los que no lo tienen pueden desarrollar la enfermedad. Este método, a

diferencia del anterior, no se altera con la presencia de meconio o sangre en líquido amniótico. Ni tampoco en casos de diabetes mellitus mal controlada.

#### Prueba de Clements

Se describió por Clements en 1972, y se trata de una forma rápida (menos de 30 minutos) para determinar la madurez pulmonar fetal. Se basa en que una cantidad suficiente de surfactante en líquido amniótico genera una capa de burbujas estable en la interfase aire-líquido, cuando se agita en presencia de etanol. Si el anillo de burbujas resultante se mantiene más de 15 minutos, el riesgo de inmadurez pulmonar es bajo. Se usa por su simplicidad y bajo coste, pero tiene una importante tasa de falsos negativos, así, en caso de resultado negativo, se debe recurrir a otro método que aporte especificidad como la relación lecitina-esfingomielina.

#### Prueba de polarización por fluorescencia

Con esta prueba se cuantifica la relación surfactante-albúmina gracias a los cambios en la polarización eléctrica del complejo surfactante-albúmina. Esta técnica se correlaciona muy bien con el cociente lecitina/esfingomielina, y tiene una tasa de falsos negativos baja, está automatizada y estima directamente la cantidad de surfactante, por tanto, puede ser más útil y fácil de realizar.

#### Determinación de cuerpos lamelares

Los cuerpos lamelares son acumulaciones de surfactante liberadas por los alvéolos al líquido amniótico, producidas por los neumocitos tipo II. Su tamaño es similar a las plaquetas y se pueden cuantificar con contadores hematológicos.

Se puede contaminar su recuento con sangre materna. Se relaciona de forma adecuada con el cociente lecitina/esfingomielina

en gestaciones normales y en diabéticas. Técnicamente es fácil y rápido y, por ello, será muy útil en lugares sin laboratorio para la cuantificación de fosfolípidos. Un valor superior a 30.000/mL es indicativo de madurez pulmonar, y recuentos inferiores a 10.000/mL tienen un alto riesgo de distrés respiratorio.

#### Uso de la medida de líquido amniótico como marcador de bienestar fetal

La valoración del volumen de líquido amniótico constituye un parámetro del perfil biofísico descrito en 1980 por Manning, y aún hoy se usa, con alguna modificación. El volumen de líquido amniótico se describe como normal cuando hay un bolsillo igual o mayor de 2 cm; si el bolsillo es igual o mayor de 1, se da un punto; y si es menor de 1 cm, se dan 0 puntos. Según este autor, una disminución del volumen del líquido amniótico suponía un marcador de hipoxia crónica.

Hoy día es uno de los marcadores que se usa para valorar las gestaciones pasada la semana 40.

La observación del líquido amniótico disminuido se ha relacionado con un resultado perinatal adverso. Un ILA inferior a 5 (oligoamnios) se ha relacionado con un incremento en la tasa de mortalidad, cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal, presencia de meconio, disminución de la prueba de Apgar y retraso del crecimiento intrauterino. En caso de valores limítrofes o *borderline* (entre 5 y 10), se debe controlar a la paciente de forma más estricta, ya que se ha visto que estas desarrollarán oligoamnios en menos de una semana.

Hay autores que relacionan la disminución del líquido amniótico con una situación de hipoxia fetal, donde se produce una redistribución sanguínea del feto en favor del cerebro y el corazón y, al disminuir el flujo a los riñones, se reduce la producción de orina fetal. Otros autores lo relacionan con una disminución de crecimiento fetal por una reducción de la función placentaria temprana. Es por ello por lo que debe ser motivo de control antenatal.



#### PUNTOS CLAVE

- La placenta es un órgano fetomaterno que va modificando su morfología en función de las necesidades cambiantes del embrión-feto.
- Existe un trofoblasto vellositario y otro extravelositario, ambos derivados de la misma célula madre trofoblástica, pero con funciones claramente diferenciadas. El TEV invasivo tipo «endovascular» contribuye notoriamente a la conversión fisiológica de las arterias espirales uterinas que son clave para garantizar una adecuada perfusión uteroplacentaria fetal.
- La unidad de intercambio gaseoso y de nutrientes esencial para el crecimiento fetal se denomina *membrana vasculosincitial*, donde participa de forma primordial el trofoblasto vellositario (en especial el sincitiotrofoblasto), y se encuentra en su modalidad funcional más óptima en las vellosidades terminales del tercer trimestre.
- Las vellosidades coriales cambian de morfología, tamaño y cantidad a lo largo de la gestación.
- La placenta constituye el primer pulmón fetal, el oxígeno y el dióxido de carbono atraviesan la placenta por difusión simple.
- Gracias a la función endocrina de la placenta, se producen proteínas específicas, algunas similares a hormonas hipofisarias o hipotalámicas, que tienen una importante actuación en el desarrollo fetal a lo largo del embarazo.
- El equilibrio entre las sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias favorece el desarrollo adecuado de la gestación.
- Los esteroides sexuales inhiben la acción de las células citotóxicas y aumentan la producción de citocinas antiinflamatorias, por lo tanto, favorecen el no rechazo materno-fetal.
- El líquido amniótico es un dializado de suero materno y fetal cuya composición va modificándose a lo largo de la gestación. Su composición principal (98 %) es agua.
- El líquido amniótico favorece el desarrollo de los pulmones fetales, facilita la deglución fetal, es indispensable para el desarrollo del sistema gastrointestinal, hace una función protectora del feto de agresiones externas y tiene propiedades bacteriostáticas.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Baergen RN. Manual of pathology of the human placenta. 2ª ed. Nueva York: Springer; 2011.
- Baraño RI. Inmunología del embarazo. Invest Clin. 2011;52(2):175-94.
- Cunningham F, Levero KJ, Bloom SL, Spong CY, Doshe JS, Hoffman BL, et al. (eds.). Líquido amniótico. En: Williams: Obstetricia. 24ª ed. Madrid: McGrawHill; 2015. p. 231-9.
- García Vigil JL, García Álvarez C. Fisiología, funciones y alteraciones del líquido amniótico. 2016.
- Kraus FT, Redline RW, Gersell DJ, Nelson M, Dicke JM. Placental pathology. En: West King T (ed.). Atlas of nontumor pathology. Washington: ARP/AFIP; 2004. Vol. 3; p. 331 .
- Sadler TW. Embriología Médica. 14ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
- Taylor R, Badell M. Endocrinología del embarazo. En: Gardner D, Shoback D (eds.). Greenspan: Endocrinología básica y clínica. 9ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2012.
- Wilson SM, Olver RE, Walters DV. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. Respir Physiol Neurobiol. 2007;159(3): 247-55.

©Editorial Médica Panamericana  
Queda expresamente prohibido el ejercicio  
de transformación y la realización de obras derivadas sobre la presente obra,  
mediante el uso de programas de copia o inteligencia artificial  
sin el permiso expreso de los titulares de derechos.