CAPÍTULO 2
ADAPTACIÓN BIOLÓGICA AL EMBARAZO

Alejandro Antonio Bautista Charry

INTRODUCCIÓN

Durante la historia de la medicina han existido múltiples interpretaciones de los cambios fisiológicos de la gestación, desde un enfoque simplista de adaptación transitoria y reversible del organismo materno, hasta modelos bioenergéticos complicados para interpretar los ajustes metabólicos y vasculares.

Existen aforismos tan obsoletos como "el feto como un parásito", o "el embarazo como un fenómeno natural". Sin embargo, los estudiosos del fenómeno gestacional han encontrado múltiples modelos recursivos para explicar todas las manifestaciones, los ajustes y las paradojas del organismo materno a este estadio, propio y único de la mujer.

Las explicaciones más curiosas y enigmáticas han sido representadas por los siguientes apartes:

a. La paradoja inmunológica de la gestación.

b. El feto como un motor de orquesta de su propio destino.

c. La teoría evolucionista de Haig: el embarazo como un conflicto genético materno-fetal (1).

d. Interdependencia biológica materno-fetal.

e. Barnes reflexionó considerando la gestación humana como una prueba de esfuerzo de toda la economía materna: «El embarazo pone a prueba la integridad de todos los tejidos del organismo» (2). (Hemos insistido en la gestación como un estado de hiperfuncionalidad tisular, con una excepción llamativa y significativa: el músculo liso visceral es el único tejido hipofuncional durante la gestación.

f. El embarazo como un modelo de adaptación especial al calor corporal. Readaptación del termostato preóptico hipotalámico.

g. La gestación humana como un momento de respuesta inflamatoria modulada y generalizada: SIRS no infeccioso (3).

El embarazo como un estado proinflamatorio. La actividad inflamatoria determina múltiples momentos de la reproducción humana: la ovulación, la apoptosis del cuerpo lúteo, la menstruación, la implantación y el parto.

h. La gestación humana como un momento de activación endotelial con grados variables de coagulación intravascular diseminada de bajo grado (4).

i. Velásquez ha catalogado a la gestación humana como «un síndrome metabólico transitorio que predispone a disfunción endotelial» (5).

j. La consideración de la gestación como un estado de depleción-repleción de volumen, amparado este concepto en la idea de la notable retención hidrosalina que acompaña al embarazo, sin desconocer que la idea actual es que primero se aumenta la capacitancia vascular por la

activación endotelial y después aparecen los sistemas encargados de repletar este compartimento (6).

k. En este capítulo solamente vamos a detallar una interpretación propia de nuestra escuela, equiparando la gestación a un momento de máxima actividad de todos los esteroides maternos. Esta hiperactividad esteroidea es producto de la funcionalidad a todo vapor de la maquinaria gestacional, que comienza con la persistencia del cuerpo lúteo, continúa con la placenta y su majestuosidad endocrina, siempre acompañada de la laboriosa decidua, hasta terminar con el alumbramiento de la placenta y la descamación loquial. Todos estos órganos comparten múltiples características estructurales: son ricos en síntesis de citokinas, manejan grados variables de apoptosis, son ricos en actividad angiogenética, son transitorios y metabolizan muy bien el colesterol circulante.

l. Para complementar lo anterior, vamos a mencionar un modelo muy interesante propio de la gestación: la unidad feto-placentaria.

Las modificaciones fisiológicas durante la gestación respetan unas reglas dignas de mencionar:

— *E*goísmo fetal: cada modificación del organismo materno contribuye teleológicamente a un beneficio fetal.

— Independencia o autonomía fetal: fisiológicamente el feto y la madre son dos organismos totalmente independientes, competitivos, que habitualmente marchan en modelos totalmente antagónicos.

— Comunicación materno-fetal: existen múltiples mensajes químicos, celulares y biofísicos entre el feto y la madre.

— Determinismo biológico: la doctrina de Ernest Heckel se repite de manera inusitada durante la gestación: las escalas perdidas en la evolución filogenética de las especies son recapituladas durante el desarrollo ontogenético fetal.

— Teoría de los conflictos genéticos: el embarazo ha sido contemplado como una interacción cooperativa entre la madre y su feto. No existe simbiosis, pues el feto actualmente ha dejado de ser considerado un parásito; tampoco es un ejemplo de mutualismo, la madre no se beneficia ni compensa con la presencia de su feto. Es un grado especial de adaptación biológica que se traduce en la urgente necesidad de reproducir la especie humana en un contexto propio de la viviparidad.

La evolución humana ha desembocado en el desarrollo orgánico de nuestro gran cerebro en un tiempo mayor al requerido por cualquier otra especie, por eso nacemos más cercanos a las especies altriciales, las cuales no dan crías independientes para defenderse por sí mismas, de los depredadores y su ambiente circundante. Lactamos próximos al marsupio, necesitamos la protección de los padres por nuestra inmadurez neurológica durante los años cuando no caminamos, ni siquiera controlamos funciones tan primitivas como la regulación térmica.

El Dr. David Haig, biólogo de la evolución en la Universidad de Harvard, ha promocionado la teoría de los conflictos genéticos, la cual niega la probabilidad de la interacción cooperativa durante la gestación (1).

Bajo la tendencia biológica de la selección natural, las interrelaciones entre los seres vivos implican grados variables de competencias y egoísmos, los cuales conducen a víctimas y villanos. El feto exige sin importar el costo materno para cumplir con sus necesidades. Actualmente comprendemos gran parte de las adaptaciones maternas a la gestación como variables obligadas por la economía fetal para preservarse. En este momento predomina la idea de que el feto es el motor de su propio destino, dirige la economía materna sin contemplaciones para forjar su propio destino. A pesar de la creencia de muchos biólogos, los cuales asumen que el feto y la madre tienen intereses armónicos comunes, Haig ha transitado por un camino opuesto para entender en el *imprinting* genético por qué el producto puede seleccionar más de un padre que del otro.

Los genes fetales se escogen para garantizar la transferencia de nutrientes al feto y los genes maternos tratan de contrarrestar esta transferencia excesiva. Existe competencia, la cual ha sido expresada como conflicto genético. Así, este proceso de escalonamiento evolutivo predice que las acciones fetales son opuestas a las maternas.

Desde el punto de vista fisiológico, hemos interpretado la adaptación biológica al embarazo con dos postulados:

1. La economía fetal alcanza grados variables e independientes de madurez durante la gestación.
2. Existe una tendencia fisiológica muy clara de expresar contrastes entre la madre y el feto. Cuando las funciones fetales y maternas manejan la teoría de los opuestos, existe la mejor normalidad del curso del embarazo. La teoría de los espejos probablemente expresa caminos hacia la anormalidad.

Durante el embarazo hay tres grupos de genes con intereses diferentes:

— Los genes expresados en la economía materna.

— Los genes derivados del padre en la economía fetal.

— Los genes derivados de la madre en el producto.

La selección natural actúa sobre el comportamiento de los genes para maximizar sus resultados. En los genes existe cooperación y conflictos, como ocurre en las sociedades. Durante el embarazo probablemente existe un conflicto de intereses, más que una cooperación sustancial.

ESTADIOS FISIOLÓGICOS GESTACIONALES: ETAPAS DEL DESARROLLO

Estadio preembrionario, ovular o cigotal

Consta de tres fases:

La primera comienza con posterioridad a la fecundación del gameto femenino, es ulterior al entrecruzamiento genético y transcurre en la cavidad tubárica, embebido por el fluido tubárico, migrando hacia la cavidad uterina,

movido por el latido ciliar del epitelio y el peristaltismo tubárico; pudiera denominarse el estadio flotante del cigoto humano.

La segunda, muy corta, es una fase inicial de la implantación, cuando el cigoto se torna adherente al epitelio decidual; este momento está determinado por la formación del blastocele como el primer compartimento hídrico del desarrollo humano y ocurre alrededor del séptimo día postovulatorio.

Esta fase adherente del blastocisto es continuada por la tercera fase periimplantatoria, que es la fase de la imbricación intramural, sumergiéndose totalmente el cigoto en el epitelio decidual.

Estadio embrionario

Comienza al finalizar la segunda semana de vida con el disco trilaminar del embrioblasto. Dura ocho semanas y es el periodo crítico de la organogénesis.

Se caracteriza por las deficientes concentraciones de oxígeno para el embrión, la presencia de una paraplacenta vitelina y la ausencia de perfusión del espacio intervelloso. La ausencia de hematosis placentaria es compensada por mecanismos de difusión múltiple de oxígeno y nutrientes. Se termina cuando el embrión adquiere forma de homúnculo, deja de parecerse a un renacuajo, pierde la forma de C, ocurre el desplegamiento cefálico así como la regresión final de la cola, regresa la prominencia cardíaca, se desarrollan los ojos y las extremidades.

Estadio fetal

La palabra feto significa producto en latín. Es la fase de máximo crecimiento humano: maduran múltiples sistemas, aparece la excreción mesonéfrica, se queratiniza la piel, maduran los pulmones y los sistemas inmunológicos dependientes del timo, y se caracteriza además por desarrollar excelentes sensores químicos de la saturación de oxígeno, estos mecanismos hiperfuncionales vigilan la oxigenación placentaria.

Estadio transicional periparto

En la metamorfosis del nacimiento, se termina la vida acuática y comienza la aérea, donde los pulmones comienzan a gobernar la hematosis. El neonato modifica los sistemas circulatorios, se enfrenta a la colonización de la piel y las mucosas de millones de bacterias, inicia los procesos intestinales de absorción de nutrientes y debe realizar el recambio hematológico de la hemoglobina fetal.

Estadio posparto

Durante el puerperio se recuperan y normalizan la mayoría de los ajustes maternos, retornando a los niveles pregestacionales. Se establece la lactancia y la glándula mamaria se vuelve hiperactiva. Sin embargo, hay una se-

rie de adaptaciones que nunca regresan a lo inicial y quedan como secuelas gestacionales: la distribución adiposa en el anillo pélvico, la amplitud transversal del hueso coxal, la denervación somática uterina, la colagenolisis dérmica de las estrías abdominales, la conducta maternal, la evolución psíquica del alma femenina, la laxitud de los ligamentos suspensorios mamarios y las alteraciones estructurales del piso pélvico, entre otras.

Hormonalmente, durante este momento aparece una fase de pseudo menopausia abrupta y súbita, con la caída estrogénica en las seis horas posteriores al alumbramiento. El ovario puede permanecer inactivo durante semanas para despertarse luego de una manera muy similar a la activación puberal de la gonadarquia.

EL TROFOBLASTO, UN TEJIDO ESPECIAL QUE INVADE LA ECONOMÍA MATERNA

Clases de trofoblasto

Son células únicas derivadas de la capa más externa del blastocisto, las cuales median la implantación y la placentación.

El citotrofoblasto indiferenciado presenta una importante versatilidad funcional y puede diferenciarse en cuatro grandes grupos especiales (7):

a. El sincitiotrofoblasto vellositario, hormonalmente muy activo.

b. Un trofoblasto extravellositario, denominado columnar o de anclaje.

c. Un trofoblasto intermedio invasivo, que puede originar posteriormente el trofoblasto endarterial que migra por la pared vascular.

d. Interesantemente, en las vellosidades de la placenta humana de cualquier edad gestacional existe una población de citotrofoblasto que permanece indiferenciado con plausibles caminos todipotenciales.

Esta compleja diferenciación del trofoblasto está determinada por múltiples estímulos que implican los ambientes endocrinos y paracrinos, las proteínas de la matriz extracelular, la disponibilidad de oxígeno, y quizás factores desconocidos que armonizan este proceso tan complejo de diferenciación y multiplicación celular. Tal compleja diferenciación dependiente del número de estímulos operativos ha sido denominada por Kliman y Feinberg como la hipótesis polifónica de diferenciación trofoblástica, comparando el sistema celular con los acordes sonoros de la interpretación del piano (8).

Propiedades únicas del trofoblasto

— Expresión preferencial del genoma paterno, imprinting paterno.

— El genoma materno se expresa en la longevidad celular al modular la apoptosis determinada por el genoma mitocondrial.

— Gran versatilidad proteonómica. Curiosamente la actividad nuclear de

síntesis proteica puede reclutar varios péptidos al unísono.

— Expresión antigénica variable y conveniente.

— Tendencia a inmortalizar su actividad genómica en la poliploidia, cuando se convierte en las células gigantes del lecho placentario basal.

— Excelente sensor de oxígeno.

LA INTERFASE MATERNO-TROFOBLÀSTICA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE

Rápidamente, después de la implantación, el trofoblasto primario ejerce sus propiedades proteolíticas, distiende los lagos vasculares y rompe las barreras endoteliales para determinar qué células maternas ingresan dentro de las lagunas en el estado prevellositario. De acuerdo con los trabajos pioneros del Instituto Carnegie, Enders sugiere que hay, temprano, un flujo sanguíneo verdadero dentro de las lagunas del disco placentario humano, como hacia el día once de la postovulación, esto es, como cuatro días después de la implantación (9).

Sin embargo, existen múltiples evidencias anatómicas y estructurales que describen los tapones vasculares que obstruyen el flujo sanguíneo durante la vida embrionaria. Kaufmann ha propuesto que las arterias espirales están obstruidas hasta el día 28-29 (10). Boyd y Hamilton postulan que los tapones trofoblásticos que obstruyen las arterias espirales son factibles solamente si las presiones sanguíneas locales son demasiado bajas (11). Moll ha demostrado en placentas de primates no humanos presiones del espacio intervelloso tan bajas como 10 mm Hg (12). De esta manera, parece que el flujo sanguíneo materno en las lagunas es mínimo.

Con las evidencias recientes se ha llegado a reconsiderar las clásicas teorías sobre la circulación materno-placentaria temprana. Es así como se piensa actualmente que durante el primer trimestre el espacio intervelloso no está directamente conectado a la circulación materna y es probable que tampoco esté bañado directamente por la sangre de las arterias espirales. El desarrollo embrionario estaría regulado por muy bajas presiones externas.

Con los argumentos actuales se desvirtúa la posibilidad de placenta hemocorial durante el primer trimestre. Durante las primeras semanas del desarrollo humano la placentación debe ser deciduocorial. Las secreciones endometriales, y particularmente las glicoproteínas, parecen ser determinantes de la nutrición embrionaria y trofoblástica. La globulina alfa 1- endometrial asociada al embarazo ha sido sugerida como una molécula transportadora del retinol al embrión para garantizar la necesidad importante de crecimiento y diferenciación del embrión. La idea actual pretende que ningún producto materno está presente en el espacio intervelloso temprano.

El problema de la circulación deciduo-trofoblástica del primer trimestre está justificado por las consideraciones sobre el territorio venoso: las venas endometriales no son prominentes en el primer trimestre, mientras que los

canales venosos intramiometriales son fácilmente identificados. En forma parecida a las arterias espirales, las venas endometriales también están obstruidas por tapones trofoblasticos.

Con estas consideraciones es factible que las propiedades de transferencia de nutrientes de la placenta durante el primer trimestre no sean primordiales. La placenta temprana estaría encargada de su actividad endocrina más que de modular el crecimiento.

Para ratificar esta teoría es necesario explicar cómo el oxígeno llegaría a las estructuras embrionarias de concentraciones mínimas que difunden de manera local las bajas concentraciones del trasudado plasmático que llena el espacio intervelloso. Para comprender esta idea es necesario comprender varias situaciones:

— Los requerimientos de oxígeno para el crecimiento blastocitario son mínimos.

— Los embriones animales se desarrollan muy bien en muy bajas presiones de oxígeno tisular.

— Los embriones exhiben metabolismos anaerobios glicolíticos muy importantes.

— Rodesch, en 1991, elegantemente, demostró que la presión de oxígeno del espacio intervelloso aumentó exponencialmente desde la sexta semanas hasta la decimacuarta, y durante las primeras semanas del desarrollo embrionario es tan baja que se torna ostensiblemente menor a la oxigenación del endometrio circundante. Este incremento notorio de la oxigenación del espacio intervelloso es consecuencia del establecimiento del flujo sanguíneo materno en el espacio (13).

— La importancia de la molécula de hemoglobina del embrión debe ser enfatizada. Durante las primeras diez semanas la hemoglobina del embrión es una mezcla de diversas hemoglobinas que desaparecen totalmente después de la decimasegunda semana de la gestación. Esta hemoglobina tiene gran avidez por el oxígeno a presiones muy bajas y en ambientes tisulares especialmente acidóticos.

De esta manera, lo más probable es que la organogénesis del embrión se establece idóneamente en concentraciones ínfimas de oxígeno y ambientes hipóxicos notorios. Esta recapitulación de la vida acuática de los peces a concentraciones muy bajas de oxígeno es patrimonio de las leyes biológicas de la vida.

Ramsey sugiere que la circulación útero-placentaria completa se establece después de las primeras 12 semanas. Este debe ser un periodo crítico al final del primer trimestre, cuando los tapones trofoblásticos son abiertos, ocurre la fusión de la decidua parietal y la decidua capsular. Es tentativo especular que el crecimiento fetal se inicia una vez terminada la organogénesis, en el momento en que la circulación placentaria se establece.

EL TROFOBLASTO COMO UN SENSOR DE OXÍGENO

Durante la gestación la hipoxia determina la expresión de múltiples genes implicados en las respuestas biológicas al embarazo:

a. Eritopoyesis.

b. Angiogenesis. Inhibidores: endostatina, el fragmento terminal del colágeno XVIII induce apoptosis del endotelio; angiostatina, molécula activada por las elastasas de los macrófagos.

c. Metabolismo energético.

d. Apoptosis.

Los principales sensores de oxígeno son las hemokinasas y las flavohemoproteínas. Con la hipoxia ellas fosforilan el factor 1-alfa-inducible por la hipoxia (HIF 1-alfa). Incrementan los niveles del factor formando un factor de transcripción heterodimérico con el traslocador nuclear de aril-hidrocarburos (ARNT). Ambos entran al núcleo y regulan los genes envueltos en la adaptación a las condiciones hipóxicas. La secuencia de estos oxigenes son conocidos como elementos de respuesta a la hipoxia: eritropoyetina, VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular, transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas.

La insulina activa el HIFalfa/ARNT en parte por inhibir la vía de las ubiquitinas.

EL AMBIENTE UTERINO GESTACIONAL

Decidualización endometrial

Bajo la influencia de la progesterona las células del estroma endometrial aumentan de tamaño, adquieren una forma poligonal, con un núcleo vesicular pálido y grande y un citoplasma pálido que contiene abundante glicógeno y lípidos.

Varios tipos de células han sido identificadas en la decidua:

— Las células deciduales pequeñas.

— Las células deciduales metacromáticas.

— Leucocitos: en el primer trimestre, entre el 26-36% de las células del estroma endometrial son leucocitos que expresan el antígeno CD45+, lo cual es característico de macrófagos, linfocitos granulados y linfocitos T. Los linfocitos B, las células plasmáticas, los polimorfonucleares y las células Natural Killer son raras en la decidua del embarazo temprano. La riqueza linfoidea de la decidua, su florida quimiotaxis durante la gestación, determina la notable plasticidad inmunológica de la decidua, la cual está matriculada en la tolerancia inmunológica de la gestación. Es conveniente comparar a la decidua como el ganglio linfático más grande de la economía materna y es determinante en el fenómeno de maduración del linfocito T al remplazar al deprimido timo materno. El embarazo se ha caracterizado por grados variables de atrofia tímica.

— Los granulocitos del estroma endometrial, también denominados células K o células Kornchenzellen, se caracterizan por la presencia de varios gránulos citoplasmáticos oxinofílicos y un núcleo pequeño o reniforme. Están presentes en el estroma del endometrio proliferativo, aumentan en la fase secretoria tardía del ciclo menstrual y alcanzan el número máximo durante la decidua del primer trimestre. Inicialmente fueron consideradas como la expresión humana de la glándula metrial de la rata, versátil en la síntesis de relaxina. Actualmente se prefiere llamar a estas células linfocitos granulados endometriales.

Activación del sistema inmune: un concepto novedoso

Existen dos sistemas inmunes claramente establecidos:

El sistema inmune innato o inflamatorio, antes denominado inespecífico, el cual reconoce los patógenos vía de receptores TOLL-like (TLRs), representado por: monocitos-macrófagos (sistema fagocítico monocelular), neutrófilos y células Natural Killer. Estos elementos producen las citokinas quimiotácticas y proinflamatorias. Cuando las células inflamatorias son activadas producen citokinas que atraen e instruyen los linfocitos del sistema adaptativo para generar respuestas específicas de antígenos por anticuerpos o células citotóxicas. De esta manera los dos sistemas no son excluyentes, operan al unísono de manera secuencial.

El sistema inmune adquirido, antes denominado específico. Su actividad determina la inmunidad adaptativa, la cual es aprendida y mantenida por la memoria inmunológica celular. Las células dendríticas, como elemento primordial presentador de antígenos, presenta los patógenos a las células T y B. En pocos días se establece inmunidad humoral y celular.

La activación de los linfocitos T expresa múltiples fenotipos. La aparición en la membrana del CD4+ caracteriza a los linfocitos T Helper o ayudadores. Originalmente se había simplificado en linfocitos T ayudadores y supresores: CD8+. Sin embargo, este balance simplista está determinado por el tamaño del patógeno inoculado. Probablemente esta activación no es excluyente sino escalonada.

La activación de la respuesta T ayudadora determina un equilibrio entre dos componentes antagónicos:

La respuesta TH1, que juega un rol central en la inmunidad celular, la hipersensibilidad retardada, la remoción de células tumorales, el rechazo a los trasplantes, la defensa contra parásitos y patógenos intracitoplasmáticos. Los productos clásicos de su activación son: la interleukina 2, el factor de necrosis tumoral y el interferón gama (antes denominado factor activador de macrófagos).

La respuesta TH2, que juega un rol central en la inmunidad humoral, elevando la síntesis de anticuerpos y la inmunosupresión de los linfocitos T. Los productos clásicos de su activación son: interleukina 4, interleukina 5, interleukina 6 e interleukina 13.

La primera respuesta es proinflamatoria y la segunda antiinflamatoria. El resultado final determina la acción predominante. Este balance está finamente regulado por nuevos actores celulares: las células T reguladoras, que expresan CD4+ y CD25+: T reg, las células TH3 implicadas en la síntesis de factor de crecimiento tumoral beta (TGF-b), y las células Tr1, que producen cantidades muy importantes de interleukina 10. Esta última citokina es un producto paninhibitorio de las respuestas inflamatorias. Con la activación de estos nuevos elementos se modula la inmunorregulaciòn y la inmunotolerancia.

La interleukina-10 tiene múltiples efectos inmunológicos:

— Bloquea el interferón gamma, inhibiendo la actividad de los macrófagos.

— Disminuye la proliferación de las células T, específicas de antígenos.

— Determina Down-regulación de los receptores de histocompatibilidad de los macrófagos.

— Es antiinflamatoria.

TGF-b: esta molécula hace parte de una gran familia de sustancias que incluyen las activinas, las inhibinas, la hormona antimulleriana, la folistatina y las proteínas morfogénicas del hueso. Sus funciones son múltiples:

— Es un factor que induce proliferación del citotrofoblasto.

— Quemoatrayente de fibroblastos.

— Induce la liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

— Aumenta la síntesis del colágeno.

Las mujeres embarazadas expresan en sus neutrófilos y monocitos circulantes marcadores de activación, sugiriendo que el sistema inmune innato se encuentra activado durante la gestación. Sin embargo, las células Natural Killer, que pertenecen a esta misma rama inmunológica, se encuentran deprimidas por el efecto de un factor bloqueador inducido por progesterona.

Esta misma circunstancia ocurre en el sistema adquirido, hay un elemento de activación inmunológica concatenado para expresar una respuesta antiinflamatoria predominante. De esta manera, ambas ramas del sistema se encuentran en momento de inmunoestimulación, por lo tanto sorprende haber interpretado a la gestación humana como un momento de inmunosupresión por tantos años.

Durante la gestación normal predomina la respuesta TH2 sobre la respuesta TH1. Este predominio es responsable en parte de la inmunotolerancia fetal, frenando respuestas alogénicas a los antígenos paternos expresados por el feto. La deficiente actividad de repuesta TH1 en la gestación normal explica la predisposición materna a exacerbar ciertas infecciones intracelulares: papilomavirus humano, herpes virus, clamidia, entre otras.

Las interleukina 12 y 18 son producidas por las células dendríticas y los macrófagos activados. Este es un elemento activado del sistema innato en

la gestación normal que activa ostensiblemente el sistema adquirido. Cuando la balanza se inclina hacia la actividad de la IL-18 predominan las respuestas TH2, fenómeno propio del embarazo normal. La IL-10, la TFG-b y la prostaglandina E2 inhiben la actividad de la IL-12 en el embarazo normal. Estas últimas citokinas hiperactivas en el embarazo normal son producidas por el trofoblasto y las células inmunes de la placenta y la decidua.

El pionero del concepto del balance entre TH1/TH2 fue el Dr. Tom Wegman (14). Muchos inmunólogos consideran estos postulados como obsoletos y soportan esta idea en una condición simplista y ambivalente. Un argumento importante para rebatir esta teoría es que la IL-12 y la IL-18 son respuestas TH1, con mecanismos finales antagónicos y expresión importante de la IL-18 en el embarazo normal. Cada vez nos convencemos más de que la gestación humana es paradójica y en muchas situaciones expresa mecanismos caóticos.

Inmunotolerancia fetal

La tolerancia materna del injerto semialogénico fetal es un misterio inmunológico vigente después de más de medio siglo de trabajos experimentales que han surgido alrededor de los clásicos postulados de Peter Medawar, en su carisma de filósofo y científico.

Los postulados de Medawar resisten el embate de los años y permanecen vigentes; sus estudios y sus premoniciones desarrollaron el avance durante décadas sobre la doctrina de los trasplantes (15). Sin embargo, hay que adaptarlos al conocimiento moderno para garantizar su supervivencia:

Primer postulado: Privilegio inmune del útero. "Separación anatómica del feto de la madre".

El útero siempre ha sido considerado como susceptible a las noxas infecciosas. Su recinto es sagrado desde el punto de vista de su esterilidad microbiana. Responde de manera enérgica a la invasión antigénica, la cual expresa un fenómeno de inmunotolerancia a consecuencia de los múltiples priming de los antígenos espermáticos. Sin embargo, su riqueza esteroidea lo hace supremamente especial. En el endometrio predominan los linfocitos, la decidua es un ganglio linfático colosal, el embarazo se gesta dentro del mismo espesor de una gran cortina linfática que rodea de manera especial las membranas ovulares.

Segundo postulado: Anergia antigénica del feto. "El feto es antigénicamente inmaduro".

El feto madura progresivamente durante la gestación sus respuestas inmunológicas para nacer con un grado variable de protección. Existe una barrera funcional y anatómica que aísla al feto de las respuestas inmunes maternas. Es tan simpática la barrera placentaria que los linfocitos maternos no entran a la economía fetal, mientras que múltiples linfocitos fetales viajan por toda la economía linfática materna determinando apoptosis de linfocitos maternos. Esta barrera está determinada por el sincitiotrofoblasto,

el cual expresa variables de antígenos de histocompatibilidad especiales de baja inmunogenecidad y notable inmunotolerancia, estos son los HLA-G.

Tercer postulado: Inmunosupresión materna. "La madre puede ser inmunológicamente indolente".

Las respuestas inmunes durante la gestación no se encuentran paninhibidas. Existen grados variables de modulación localizada y sistémica. Localmente se encuentra inmunosupresión de las células Natural Killer en áreas periféricas al útero, quizás las respuestas sean mantenidas.

Existe inmunomodulación sistémica de las respuestas linfocitarias T, activación asimétrica de la respuesta TH2 y mínima activación de la respuesta TH1. Esta última probablemente sea necesaria, vigente y útil en momentos muy especiales del embarazo, como en la implantación y el parto. Estos elementos no pueden ser contemplados con ojos de inmunosupresión, pues son determinados por fenómenos de inmunoestimulación de muchas respuestas linfocitarias especiales.

Hallazgos modernos que explican la inmunotolerancia fetal

Investigando los mecanismos de la tolerancia fetal, se han encontrado algunos que protegen al feto del rechazo materno; estos incluyen:

— Expresión polimórfica especial de antígenos de histocompatibilidad especial: HLA-G.

— Catabolismo del triptófano a expensas de la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa, que está expresada en la placenta, los macrófagos y las células presentadoras de antígenos. Esta enzima depleta el triptófano de la interface materna previniendo la activación de las células T y las células NK.

— Inducción de apoptosis linfocitaria, a expensas del ligando Fas y las proteínas B7 de la cascada apoptótica.

HIPERACTIVIDAD ESTEROIDEA GESTACIONAL

Actividad progestacional

La progesterona es una hormona esteroidea implicada en gran parte de la bonanza gestacional. Su nombre es muy claro y concreto, quiere decir: pro = en beneficio, gesterona = gestación. Es una hormona de dimorfismo único en la especie humana y solamente se produce en el sexo femenino. Sus concentraciones comienzan a elevarse desde el momento periovulatorio y alcanzan concentraciones de 30 ng/ml; muy estables durante las primeras ocho semanas de la gestación, presentan una disminución significativa entre la octava y la décima semana, cuando ocurre la desviación hacia la placenta, para mantenerse muy elevadas durante el resto del embarazo, hasta la primera semana de puerperio. Como todos los esteroides, tiene efectos ubicuos en toda la economía, es transportada por las globulinas séricas, lo

cual garantiza un efecto sostenido y prolongado, y probablemente sus efectos principales se presenten en el compartimento materno. Probablemente en la vida fetal sea un precursor de esteroides adrenales.

Para su síntesis el cuerpo lúteo y la placenta utilizan como sustrato el colesterol circulante gracias a los receptores propios para las LDL-colesterol circulante.

Efectos primordiales de la progesterona

El clásico estímulo sobre la decidualización endometrial. El endometrio recibe un efecto trófico por los estrógenos, los cuales ordenada y secuencialmente preparan el número de receptores y la respuesta a los progestágenos. Este es un ejemplo de coordinación e interdependencia de los esteroides sexuales femeninos que se repite en toda la economía. Quizás este argumento elemental es contradictorio a la clásica consideración del antagonismo estrógenos-progestágenos.

La decidualización como un proceso de reclutamiento y maduración celular con intensa actividad secretoria depende fundamentalmente de la preparación estrogénica y el posterior estímulo progestacional.

El endometrio decidualizado durante la gestación adquiere nombre propio: la decidua. Su nombre obedece a su función transitoria y autolimitada. La decidua se encarga de la nutrición embrionaria, determina la adecuada placentación regulando el grado de profundidad en la invasión trofoblástica y cumple con una función única de proteger el rechazo uterino de los productos de la concepción. Para esta última función, se convierte en el mayor ganglio linfático de la economía materna, modula la actividad de todas las células T, determina sus respuestas y puede ser vista como el reemplazo materno del timo, el cual entra en grados variables de atrofia por los efectos estrogénicos durante la gestación. La decidua y el hígado al final del embarazo son órganos encargados de activación extratímica de linfocitos T. La progesterona es notable en los estímulos quimiotácticos para las células inmunes de la decidua y el director de orquesta para modular la respuesta final.

Otras funciones deciduales son: la armonía para garantizar la adherencia de las membranas ovulares, regula el ambiente osmótico de los líquidos intrauterinos, modula la actividad miometrial y es importante como glándula endocrina y paracrina; fabrica niveles importantes de relaxina, prolactina y calcitriol, factores de crecimiento y angiogénicos, y todas las proteínas asociadas al embarazo.

Quiescencia uterina. La progesterona tiene un notable efecto uteroinhibidor. Es la responsable de la hipoactividad sistémica del músculo liso visceral. La hormona modula las concentraciones intracelulares de calcio, bloque y derrota, propiedades intrínsecas al músculo, como su plasticidad. Con el crecimiento fetal y la distensión del músculo miometrial la tendencia funcional es la de aumentar la contractilidad. Este efecto es bloqueado

por la progesterona para garantizar la viviparidad humana. En muchas especies la caída de la progesterona sérica antecede al inicio del parto. Este mecanismo, pregonado por el Dr. Csapo, no ha podido ser confirmado en la gestación humana, pero recientemente revive el interés sobre la administración de progesterona para prevenir el parto pretérmino.

La misma actividad de la progesterona se repite en otros sistemas: en el tracto gastrointestinal determina retardo en el vaciamiento gástrico, estreñimiento por menor actividad motora intestinal, menor tono del esfínter cardial. Estos mecanismos han sido mencionados como síntomas molestos para las gestantes, cuando por lo menos el estreñimiento obedece a la necesidad de aumentar la absorción de nutrientes por el epitelio intestinal y favorecer con esto las grandes necesidades de calorías, vitaminas y minerales, consumidas por el feto en su crecimiento y maduración. En el tracto urinario altera la motilidad ureteral y aumenta la capacitancia vesical.

Efecto termomodulador. Reconociendo las curvas térmicas durante el ciclo menstrual se ha tratado de asignar un efecto termogénico a la progesterona, la cual aparece y se eleva la temperatura corporal en 0,5-0,8 oC. Esto ha servido para reconocer el momento ovulatorio en las parejas infértiles y como método de planificación familiar: método sintotérmico.

La explicación siempre fue atribuida al efecto de la progesterona a nivel del hipotálamo, sobre el área preóptica. Probablemente a este nivel el esteroide aumenta la síntesis de interleukina-1, como el clásico pirógeno endógeno.

Actualmente interpretamos este fenómeno de otra manera. Es reconocido que la temperatura fetal siempre está 1 oC por encima de la materna. El feto es una fábrica de calor. Esto determina un gradiente térmico que debe ser eliminado a través de la piel materna. Por esta razón, la circulación cutánea se multiplica durante la gestación. El efecto de la progesterona consiste en engañar el termorregulador hipotalámico para que trabaje durante toda la gestación a un tono más alto, especial para eliminar el calor fetal y evitar el efecto nocivo de sobrecalentar la economía neurológica fetal.

Efecto analéptico. Esto corresponde a la virtud de la progesterona actuando sobre el piso del cuarto ventrículo para aumentar la actividad del centro respiratorio. Es una sustancia analéptica porque determina hiperventilación materna. Esto conduce a grados variables de alcalosis respiratoria que es compensada durante la gestación con mayor eliminación del bicarbonato renal.

Este efecto biológico no es determinante para mejorar la entrega del oxígeno a la economía fetal, al contrario, la alcalosis intervellosa disminuye la disociación de la curva del oxígeno por la hemoglobina. Por dicha razón, aparece una explicación similar al efecto anterior: el feto es una fábrica de CO2, el cual debe ser eliminado con versatilidad, por lo tanto, la mejor manera es mantener un gradiente químico importante entre la circulación fetal y la materna que garantice la rápida eliminación del gas a través del endotelio pulmonar materno.

Efecto inmunomodulador. La progesterona, desde hace más de 30 años, ha sido considerada como un inmunosupresor natural por el grupo del Dr. Stites, en California. Sin embargo, la pionera a nivel mundial del estudio experimental sobre los efectos inmunológicos de la progesterona es la Dra. Julia Szekeres-Bartho, trabajando en Budapest (16). Este grupo identificó una proteína inmunomoduladora de 34 kilodaltons a la que denominaron factor bloqueador inducido por progesterona (PIBF), que es producido por las células deciduales CD56+ y por los linfocitos positivos para receptores de progesterona, bajo el efecto de la progesterona.

Los receptores para progesterona son inducidos en cascadas de up-regulation por los niveles de estrógenos, demostrando de esta manera un efecto coadyuvante entre estrógenos y progestágenos sobre la economía de los linfocitos.

Los efectos mediados por el PIBF son:

— Aumenta la síntesis de inmunoglobulinas asimétricas. Estos anticuerpos asimétricos son producidos por los linfocitos B, y se comportan como bloqueadores. La estructura asimétrica es lograda por un grupo de oligosacáridos ricos en manosas que se presentan en las regiones Fab de las inmunoglobulinas. Debido a su glicosilación asimétrica no activan las funciones efectoras: fijación del complemento, fagocitosis y citotoxicidad. Sin embargo se unen al antígeno, actuando como anticuerpos bloqueadores que enmascaran los antígenos fetales. En un estudio de prevalencia, el 9% de las inmunoglobulinas en mujeres multíparas y nulíparas son asimétricas, comparadas con el 29% en las mujeres embarazadas sanas y el 3% en las mujeres con abortos a repetición.

— Altera el perfil de citokinas producidas por los linfocitos activados, aumenta la IL-3, la IL-4 y la IL-10 y disminuye la IL-2. De esta manera, modula la relación TH2/TH1.

— Inhibe la actividad de las células Natural Killer deciduales. Este efecto del PIBF es mantenido por controlar la actividad de la IL-12 y disminuir la liberación de perforinas. Las células NK deciduales expresan altos niveles de perforinas y por lo tanto son potencialmente citotóxicas; sin embargo, tienen baja actividad citotóxica. Estudios in vitro demuestran que las células NK obtenidas de embarazos terminados de manera electiva sugieren que el PIBF inhibe la citotoxicidad de las NK vía de bloquear la de granulación y así contribuye a la baja actividad decidual de la NK.

Efecto sedante, analgésico y anticonvulsionante. Todos estos efectos atribuidos a la hormona y sus metabolitos obedecen a efectos nucleares sobre las neuronas y las células gliales. Es notorio el efecto de la progesterona aumentando las concentraciones de GABA, lo cual explicaría las bondades sobe la irritabilidad neuronal de la progesterona y las modificaciones epilépticas del ciclo menstrual, la gestación o el puerperio.

Se han descrito efectos anestésicos cuando se administra por vía del líquido cefalorraquídeo. Los efectos analgésicos son atribuidos a la propiedad de aumentar el tenor endógeno de opiáceos.

Fuentes de progesterona

El cuerpo lúteo gestacional. La luteinización del folículo dominante posterior a la ovulación determina la formación del cuerpo lúteo, reloj biológico endocrino pélvico que está destinado a sobrevivir durante doce días cuando habitualmente sobreviene un fenómeno apoptótico agudo denominado luteolisis. Sin embargo, cuando ocurre fertilización del gameto, existe una serie de mensajes probablemente paracrinos que conducen a la supervivencia del cuerpo lúteo, apareciendo el cuerpo lúteo gestacional.

La persistencia del cuerpo lúteo está destinada a mantener una secreción endocrina muy importante durante las primeras doce semanas del embarazo. La progesterona ovárica sintetizada exclusivamente durante las primeras ocho semanas del embarazo garantiza la continuidad idónea del mismo. Los factores que detienen la apoptosis probablemente sean citokinas proinflamatorias, y en las ovejas es el interferón gamma. En los humanos siempre se ha atribuido esta función a la gonadotropina coriónica, pero a las concentraciones periimplantatorias de esta glicoproteína es muy dudoso un efecto luteotrópico importante.

La implantación rescata el cuerpo lúteo de la apoptosis, resultando en el mantenimiento y la continuidad del endometrio decidualizado.

El cuerpo lúteo sintetiza progesterona a expensas del colesterol materno circulante y la hormona es liberada a la circulación útero-ovárica para impregnar la decidua del efecto deseado.

Desviación lúteoplacentaria. A partir de la octava semana el gobierno endocrino del embarazo lo comienza a tomar la placenta. En este lapso transicional de la derivación endocrina ocurre un discreto fenómeno de insuficiencia de progesterona que puede ser génesis de abortos. La placenta comienza a sintetizar de manera exclusiva concentraciones importantes de progesterona desde la decimosegunda semana.

El destino final del cuerpo lúteo, necesariamente como un órgano transitorio, es la infiltración de lipofuscinas y la luteolisis, que termina formando un tejido cicatricial denominado cuerpo candicante. Es factible que algunas células intersticiales del órgano sobreviven a la apoptosis y pueden ser sitio de síntesis de concentraciones importantes de relaxina y factores antinatriuréticos por el resto de la gestación. Este punto no está confirmado, es especulativo, pero explica por qué el ovario materno mantiene una importante actividad endocrina durante el resto de la gestación.

La progesterona placentaria. La placenta es un órgano endocrino complejo. Es eminentemente fetal, su único componente materno es la sangre materna que llena el espacio intervelloso. Curiosamente, es un órgano multi-

funcional transitorio y mudable. Evolutivamente representa una memoria colosal de todos los mensajes químicos fabricados en el escalonamiento filogenético de todas las especies. Es tan versátil en su enorme capacidad incretora que puede producir absolutamente todos los péptidos, proteínas y esteroides de cualquier órgano de la economía materna. Produce factores hipotalámicos, neurotransmisores, factores de crecimiento, esteroides, citokinas, entre otros. De esta manera, la placenta contiene la información genómica del cerebro, de los linfocitos, del endotelio y de cualquier glándula de secreción interna. Quizás la única excepción es que hasta ahora se desconoce si la placenta es capaz de sintetizar hormonas tiroideas.

Resumiendo, como órgano endocrino la placenta realiza las siguientes funciones:

— Sintetiza hormonas que son entregadas indiscriminadamente al compartimento materno y fetal.

— Produce hormonas utilizando precursores maternos y fetales: estriol, calcitriol.

— Transporta hormonas entre los compartimentos maternos y fetales: T3, T4, progesterona.

— Degrada hormonas que pueden alterar la función endocrina fetal, protegiendo al feto de las hormonas maternas: insulinasas placentarias, aromatasas para bloquear efectos androgénicos, deiodinasas, deshidrogenasas que degradan el cortisol.

— Sirve como blanco de hormonas para regular mecanismos de transporte.

Con respecto a la síntesis de progesterona placentaria, ésta es producida por el sincitiotrofoblasto desde el colesterol materno que es transportado por las LDL. La placenta necesita del sustrato materno, ella no sintetiza colesterol. La cantidad de progesterona producida por la placenta es independiente de la viabilidad fetal. El sincitiotrofoblasto es rico en mitocondrias tubulovesiculares, con la riqueza enzimática suficiente para producir la progesterona. Por su lipofilicidad la progesterona circula libremente entre el compartimento materno y el fetal. El efecto clásico atribuido a la progesterona sobre el feto de servir de sustrato para la síntesis de hormonas adrenocorticales por la zona fetal de la suprarrenal.

El hiperestrogenismo materno: la expresión máxima y última de la unidad fetoplacentaria

Existen cuatro estrógenos: estrona (E1), estradiol (E2), estriol (E3) y estetrol (E4). El último parece exclusivo de la economía fetal, al ser metabolizado el estriol por el hígado fetal. La actividad estrogénica sumada de cada uno de ellos es lo que se ha llamado estrógenos conjugados.

Durante la gestación los niveles séricos de E1, E2 y E3 aumentan 10, 100 y 1.000 veces en su actividad circulante, respectivamente. ¡Cómo desconocer que la gestación humana es un experimento máximo de hiperactividad estrogénica!

El estriol es producido en grandes concentraciones como un modelo único en la economía humana de comunicación entre órganos. La placenta es incapaz de sintetizar de nuevo estriol sin precursores fetales. Sus niveles son máximos cuando es máximo el bienestar fetal. La maquinaria enzimática de la placenta es incompleta para producir estrógenos a partir del colesterol. Por esta razón completa su maquinaria en un sistema de interacción cooperativa que es lo denominado unidad fetoplacentaria por el Dr. Egon Discfulaszy desde la década de los sesenta (17).

Características de la unidad fetoplacentaria

Un clásico sistema de comunicación entre órganos. Su producto final es resultado de mensajes típicamente hormonales que, viajando por el torrente circulatorio fetal, encuentra en el sincitiotrofoblasto las enzimas necesarias para su producto final.

Es necesario comunicar mensajes químicos que provienen desde el trofoblasto (gonadotropina coriónica) o desde la hipófisis fetal (ACTH o alfa-MSH) como los factores tróficos para la suprarrenal fetal. Bajo estos estímulos la zona fetal de la suprarrenal produce concentraciones muy importantes de un andrógeno: dehidroepiandrosterona, que liberado a la circulación es sulfatado por el hígado fetal para luego ser entregado al sincitiotrofoblasto de la vellosidad corial para aromatizarlo y producir el producto final: el estriol.

De esta manera se comunican la hipófisis fetal, la suprarrenal fetal, el hígado fetal y la placenta.

Recordemos que la zona fetal es un órgano especializado y único del sistema incretor fetal que desaparece alrededor del tercer mes posnatal. Es un sistema endocrino específico del feto sin equivalente en la vida adulta, transitorio para este momento de la vida humana. La zona fetal hace parte de un grupo especial de glándulas de secreción interna de la economía fetal.

La unidad fetoplacentaria desconoce los mecanismos de retroalimentación negativa. Es un sistema que no ostenta frenos de los productos sobre los sustratos, por lo cual se conoce como un sistema clásico multiplicador de sus respuestas en un sistema de retroalimentación positiva permanente.

Es un sistema con unidireccionalidad desde el feto hacia la madre. El estriol como producto final es liberado hacia el torrente circulatorio materno para cumplir sus efectos en la economía materna. Las concentraciones de estriol que pudieran escapar hacia el lado fetal probablemente sean queladas por la alfa-fetoproteína para evitar la feminización de áreas cerebrales sensibles a estas hormonas.

Pasos biológicos:

— Zona fetal de la suprarrenal

— Sulfatación hepática

— Aromatización placentaria

— Efectos periféricos maternos

Efectos maternos de los estrógenos

Los estrógenos son hormonas ubicuas que tienen efectos sobre todos los órganos de la economía materna. Los receptores clásicos son intracelulares, por lo cual modulan la transcripción genética. Sin embargo, en algunos sistemas pueden determinar efectos sobre la membrana celular y adicionalmente regulan la capacidad antioxidativa celular de las mitocondrias.

Sus efectos son clásicos sobre la glándula mamaria, el hueso, la piel, el hígado y el metabolismo materno, y son neuromoduladores de la transmisión serotoninérgica, regulando el ánimo y la euforia materna.

Solamente vamos a enumerar algunos efectos de los estrógenos que son cumplidos para alterar la hemostasia gestacional en beneficio fetal. Son hormonas capaces de desreprimir sistemas nucleares para alterar la expresión genómica y proteonómica de los tejidos.

Activación endotelial, bonanza de vasodilatadores. Los estrógenos actuando sobre los endotelios aumentan de manera ostensible la síntesis de vasodilatadores e hiperactiva la sintasa del óxido nítrico endotelial, desreprimiendo dicho gen, por lo cual el endotelio aumenta el tenor de vasodilatadores.

Durante la gestación hay gran sensibilidad a los vasodilatadores, aumenta el tenor de los tres vasodilatadores clásicos: óxido nítrico, prostaciclina y cannabinoides endógenos (representados por la amandamida). Los tres vasodilatadores probablemente sean modulados por el ambiente hiperesteroideo durante la gestación y responden en tercios iguales por su efecto vascular, que ha sido referido de manera clásica como un estado gestacional de resistencia a los vasoconstrictores circulantes a consecuencia del exceso de vasodilatadores.

Maduración del sincitio miometrial. Es la base biológica del triple gradiente descendente del miometrio durante el parto. La consecuencia atribuida a los estrógenos es la de aumentar la expresión de las connexinas intercelulares como las moléculas propias de las uniones intercelulares tipo gap.

Expresión del receptor para el gen de la oxitocina uterina. La función notable de la oxitocina liberada en grandes concentraciones después del reflejo de Fergusson determinado por el expulsivo fetal es la hemostasia uterina posparto.

Remodelación de la circulación uteroplacentaria. Si el efecto más notorio de los progestágenos era sobre la economía decidual inmune, en la primera oleada de migración trofoblástica hacia la octava semana, cuando los antígenos trofoblásticos eran presentados al sistema inmune materno, el efecto más importante de los estrógenos es consolidar la placentación mediante la adaptación de las arterias espirales a la placenta hemocorial. Curiosa-

mente, siempre hemos visto que la economía es modulada primero por los estrógenos y después por los progestágenos. En este caso en particular es diferente probablemente porque la unidad fetoplacentaria comienza a funcionar cabalmente después de la semana catorce, cuando debe establecerse la placentación en toda su dimensión.

Las 120 arterias espirales que llevan la sangre a la placenta padecen una adaptación única consistente en un proceso de pseudo vasculogénesis. Esta remodelación consiste en reemplazar todos los componentes de la pared vascular por un nuevo componente: el trofoblasto endarterial, que adopta un fenotipo endotelio-like. Este proceso debe cumplirse en aproximadamente el tercio interno del miometrio, y se caracteriza por ocurrir desde el centro de la placenta hacia la periferia, para finalizar por cierto grado variable de reemplazo del endotelio de las venas endometriales.

Las arterias espirales antes de la gestación son conocidas con el nombre de helicinias o helicoidales, por su trayecto tortuoso, por su gran vasorregulación. Son intensamente vasoconstreñidas durante la menstruación en las pacientes dismenorreicas, dada su característica funcional de ser verdaderas arterias musculares.

La placentación humana se caracteriza por alejar de manera importante el endotelio materno de las vellosidades coriales. Ellas sí portan endotelio fetal. Entre más distante esté el endotelio materno del fetal la placentación es óptima.

Las tres capas vasculares de las arterias espirales desaparecen: la íntima o endotelial, la túnica media o muscular, y la adventicia. El endotelio es reemplazado por el trofoblasto migratorio endarterial proveniente del citotrofoblasto columnar, el músculo liso desaparece y las arterias pierden su contractilidad; igual fenómeno curre con la inervación autonómica de la adventicia. Los vasos son reemplazados por sacos flácidos con cuatro veces más diámetro y capacidad, que los hace semejantes a dilataciones pseudo aneurismáticas.

El trofoblasto ingresa a la pared vascular por mecanismos de intravasación, desde la periferia hacia el centro, previa invasión inflamatoria de la pared vascular, para que las células Natural Killer se encarguen de la destrucción de la pared vascular y de esta manera el trofoblasto exprese el pleomorfismo camaleónico de comportarse con virtudes invasivas y endoteliales.

Los estrógenos activan el sistema inmune innato y favorecen la expresión trofoblástica de renina de alto peso molecular para que el trofoblasto adopte el fenotipo endotelial.

Contractilidad miocárdica. Los estrógenos a nivel miocárdico desreprimen el gen de la Miosin-Kinasa de cadena pesada. De esta manera, al final del embarazo la contractilidad miocárdica está aumentada. Esto invariablemente se refleja en mayor gasto cardíaco, que redunda en mayor perfusión placentaria.

Efectos sobre la conducta y el ánimo materno

Expresión de transportadores de agua en el túbulo renal. El embarazo se caracteriza por la gran demanda de agua corporal. El desarrollo fetal y los mecanismos adaptativos vasculares necesitan una adecuada retención hídrica. El embarazo es un estado especial de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La osmolaridad plasmática disminuye en 10 mOsm/L, y el osmorreceptor localizado en el órgano vasculoso de la estría terminal mantiene una somnolencia discreta que le impide frenar la síntesis de ADH, la cual se sigue produciendo en las mismas concentraciones de la mujer no embarazada, con la diferencia de que el túbulo colector es preparado por los estrógenos para desarrollar una mayor sensibilidad a la hormona, pues aumenta la expresión del gen para la aquaporina-2, incrementando la densidad de los canales apicales transportadores de agua. Resumiendo, el efecto estrogénico es sobre el túbulo, y el efecto sobre el osmorreceptor es atribuido a la gonadotropina coriónica o a la relaxina.

Activación del sistema inmunológico innato. Este concepto nuevo ha sido atribuido a un efecto de los estrógenos a través del VEFG o la gonadotropina coriónica sobre los macrófagos residentes. Parece que la descamación trofoblástica de fragmentos celulares vesiculosos del sincitio activa el sistema inmune monocelular.

Hiperaldosteronismo secundario

El embarazo es un momento biológico de hiperaldosteronismo secundario. Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de angiotensinógeno, las células yuxtaglomerulares acrecientan la síntesis de renina, se incrementan las angiotensinas, y por ende, en conjunto con el sustrato mayor de progesterona, crece la aldosterona, diez veces por encima de los valores pregestacionales.

La hiperactividad de la aldosterona responde por la retención de 900 mEq de Na al final de la gestación. Curiosamente, en la mujer no embarazada la retención de 400 mEq dispara un mecanismo de escape a la aldosterona, al parecer secundario a factores natriuréticos auriculares, el cual frena una mayor retención de sodio. Este rebote o resistencia al efecto de la aldosterona está ausente durante la gestación. También curiosamente, la progesterona ocupa el receptor para la aldosterona tubular, determinando un efecto antialdosterona, que explica por qué este hiperaldosteronismo no se acompaña de hipokalemia.

Actualmente se ha atribuido notable efecto a la aldosterona sobre la remodelación miocárdica. Esta hormona aumenta la fibrosis del miocardio, evitando la relajación diastólica. Probablemente este efecto del exceso de aldosterona esté bloqueado durante la gestación por las altas concentraciones de relaxina que modulan actividades de las gelatinasas y las metaloproteinasas de la matriz vascular.

REFERENCIAS

1. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68:495-532.

2. Barnes R. *Principios y práctica de obstetricia.* 1ª edición en español, traducida de la 8ª del inglés. Lee JB y Greenhill JP (editores). México: Unión Tipográfica Hispanoamericana; 1945.

3. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy an inflammatory view. *Trends Immunol* 2006; 27(9): 399-404.

4. Poston L, Williams DJ. The endothelium in human pregnancy. En: Vallance PJT and Webb DJ, editors. Vascular endothelium in human physiology and pathophysiology. Harwood Academic Publishers; 2000: 247-282.

5. Velásquez JA. Hipertensión posparto. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2005; 56: 141-146.

6. Duvekot JJ et al. Early pregnancy changes in hemodynamics and volumen hemostasis are consecutive adjusments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1382-1413.

7. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol* 1999; 474: 259-275.

8. Kliman HJ, Feinberg RF. Differentiation of the trophoblast. In: Barnea ER, Hustin J and Jauniaux E, editors. *The first twelve weeks of gestation.* Berlin: Spring Verlag; 1992: 3-25.

9. Enders AC. Trophoblast differenciation during transition from trophoblastic plate tol acunar stage of implantation in the Rhesus monkey and human. *Am J Anat* 1989; 186: 85-98.

10. Kaufmann P, Winterharger E, Gremmer R. Cell-cell-comunication during placental development and possible implications for trophoblast proliferation and differentiation. *Placenta* 2000; 21 Supl A: 561-568.

11. Boyd JD, Hamilton WJ. *The Human placenta.* Cambridge: Heffer 1970: 61-91.

12. Moll W. Invited commentary: absence of intervillous blood flow in the first trimester of human pregnancy. *Placenta* 1995; 16: 333-334.

13. Rodesch [citado por Hustin J]. The maternotrophoblastic Interface: Uteroplacental blood flow. In: Barnea ER, Hustin J and Jauniaux E, editors. The first twelve weeks of gestation Berlin: Spring Verlag; 1992: 108.

14. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14(7): 353-356.

15. Medawar P. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Society Experimental Biology*; 1953.

16. Laskarin G, Szekeres-Bartho J et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod immunol* 2002; 48: 201-209.

17. Klopper A, Diczfalusy E. *Foetus and placenta.* Oxford: Blacwell Scientific Publications; 1969.

LECTURAS RECOMENDADAS

Existen excelentes monografías dedicadas a profundizar todos los tópicos referentes a la fisiología del embarazo.

Para una descripción enciclopédica sistema a sistema es clásico el libro del profesor FranK Hytten, quien no fue el editor de la última edición. Con respecto a la fisiología renal, son determinantes las contribuciones del profesor Lindheimer. Adicionalmente recomendamos

los trabajos sobre inmunología del profesor Manyonda y fisiología endocrina de Kacsoh.

— **Chamberlain G, Broughton-Pipkin F.** Clinical Physiology in Obstetrics. [Foreword by Frank Hytten]. Blacwell Science. 3nd edition. 1998: 510.
— **Kacsoh B. Kacsoh B.** New York: McGraw-Hill; *Endocrine Physiology* 2000.
— **Lindheimer M, Conrad K, Karumanchi SA.** Renal Physiology and disease in pregnancy. In: Halpern Rj and Herbert SC, editors. Seldin and Giebisch The Kidney: Physiology and Pathophysiology. 4th ed. New York: Elsevier; 2008: 2239-2398.
— **Manyonda I.** The immunology of human reproduction. London: Taylor and Francis; 2006.
— **Mor G.** Immunology of pregnancy. Landes Bioscience; 2006.