



## Invasión trofoblástica en el embarazo normal (II): Placentación profunda (Trophoblastic invasion in normal pregnancy (II): Deep placentation)

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1✉</sup>, Carlos Briceño Pérez<sup>2</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. <sup>2</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá. Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia

Recibido: 13 de Febrero de 2014

Aceptado: 15 de Mayo de 2014

Publicación online: 15 de Junio de 2014

[ARTÍCULO DE REVISIÓN]

### Resumen

La placentación profunda en el embarazo en humanos es realizada por la invasión profunda del lecho placentario por el trofoblasto extra-veloso, involucrando la decidua y el miometrio interno (zona de unión del miometrio). Se produce la invasión intersticial del estroma y la invasión trofoblástica endovascular de las arterias espirales. La invasión trofoblástica endovascular profunda dentro de los segmentos del miometrio de las arterias espirales es importante para la función adecuada de la placenta. La remodelación vascular de la decidua, que incluye inflamación y desorganización del músculo liso vascular, ocurre durante el periodo de aumento de la oxigenación placentaria. Este paso de remodelación temprana puede acompañar el incremento progresivo del aumento del flujo sanguíneo materno a la placenta en desarrollo. Los pasos posteriores de remodelación asociados al trofoblasto potencian y estabilizan la ampliación de los vasos, mientras que el músculo liso vascular y la lámina elástica son reemplazadas por una matriz fibrinoide rodeado por trofoblasto

### Palabras clave

*Invasión del trofoblasto; Arterias espirales; Lecho placentario; Remodelación vascular.*

### Abstract

Deep placentation in human pregnancy is done by deep invasion of the placental bed by the extravillous trophoblast, involving the decidua and the inner (junctional zone) myometrium. Interstitial invasion of the stroma and endovascular trophoblast invasion of the spiral arteries both occur. Deep endovascular trophoblast invasion into the myometrial segments of spiral arteries is important for proper placental functioning. Decidua-associated vascular remodeling, which includes swelling and disorganization of the vascular smooth muscle, occurs during a period of rising placental oxygen. This early remodeling step may accommodate the progressively increasing maternal blood flow to the developing placenta. The subsequent trophoblast-associated remodeling step enhances and stabilizes the widening of the vessels, whereas the vascular smooth muscle and elastic lamina are replaced by a fibrinoid matrix with embedded trophoblast.

### Keywords

*Trophoblast invasion, spiral arteries, placental bed, vascular remodeling.*

## Introducción

La placentación es el proceso en el cual las células trofoblásticas darán origen a la placenta que en humanos es única, autónoma y transitoria. La placenta hemocorial representa la forma más primordial de la circulación materna y fetal, en el cual la optimización del flujo de sangre materna es parcialmente afectada por la actividad invasora del trofoblasto. En los humanos, la invasión del trofoblasto extraveloso alcanza una mayor profundidad que en la mayoría de los mamíferos. Esta invasión está asociada con una extensa remodelación de los segmentos miometriales y deciduales de las arterias espirales. Aparte de esto se observa la implantación intersticial del blastocito con un alto grado de erosión decidual.

La invasión de la pared uterina comienza con la implantación del blastocito, la cual es intersticial en vez de superficial y resulta en la formación de la decidua capsularis. Este aspecto se comparte con otros primates. La implantación en los humanos, como en cobayos y chimpancés, es tipo intersticial, en la que el blastocisto se “enclava” o “empotra” dentro del tejido del estroma sub-epitelial. El proceso de implantación se inicia con la aparición del trofoblasto sincicial en la pared del blastocito (1). Una vez que se completa la implantación intersticial, el blastocito es rodeado completamente por el sincicio “primitivo” (2). Al mismo tiempo, las células sinciciales son consideradas como el trofoblasto invasivo primordial en los humanos (3).

El objetivo de la presente revisión es una visión general de la implantación normal y de los diferentes mecanismos implicados en la placentación profunda y la remodelación vascular del lecho placentario

## Gonadotropina coriónica humana en la implantación, formación de vellosidades y placentación

Como se ha descrito en varias publicaciones (4, 5), La gonadotropina coriónica humana (hCG) es producida principalmente durante el embarazo por las células del sinciotrofoblasto multinuclear fusionadas (las células que transfieren los nutrientes de la placenta) y la hCG hiperglicosilada (hCG-H) se produce en las células del citotrofoblasto extraveloso (el componente invasor de la placenta).

Durante el embarazo, la hCG tiene numerosas funciones. Como se publicó en 1920, la hCG promueve la producción de progesterona en las

células del cuerpo lúteo. Esta acción endocrina es limitada, sin embargo, al momento de la implantación y en las tres semanas posteriores (3-6 semanas de embarazo) (6). La progesterona producida en este periodo es necesaria para mantener la decidua y evitar el sangrado menstrual. También promueve la angiogénesis de la vasculatura uterina materna para que las arterias espirales uterinas alcancen su momento óptimo para la placentación. La hCG suprime el sistema inmune de rechazo materno de los tejidos placentarios y fetales e inhibe las contracciones miometriales hasta el término del embarazo (7, 8). Con el crecimiento del feto, la hCG promueve el crecimiento del útero, modifica la musculatura lisa miometrial y prepara los tejidos deciduales y miometriales para la recepción de las células trofoblásticas (9-11). También promueve la diferenciación de las células citotrofoblásticas mononucleares a células multinucleadas del sinciotrofoblasto, las cuales son las células funcionales de la barrera de circulación materno-fetal (6-8, 12). La hCG también tiene funciones durante el embarazo en el crecimiento y diferenciación de los órganos fetales.

La hCG-H producida por las células del citotrofoblasto promueve el crecimiento y la invasión al momento durante la invasión y la implantación (13). Como se ha demostrado, la hCG-H bloquea la apoptosis en las células del citotrofoblasto, además de promover el crecimiento (14). Las metaloproteinasas (MMPs) son las que conducen la invasión durante la implantación del embarazo (15, 16). Aunque la hCG-H promueve el crecimiento de las células citotrofoblásticas durante el embarazo, la hCG también promueve la diferenciación de estas células en las vellosidades flotantes (el sitio activo de del intercambio de nutrientes materno-fetal). La combinación de hCG-H y hCG puede llevar al crecimiento y diferenciación del citotrofoblasto y, en conjunto, al crecimiento de las vellosidades trofoblásticas.

## Decidualización, erosión decidual y la forma de la membrana basal

Cerca del momento de la implantación, comienza espontáneamente la decidualización en el endometrio humano. El proceso involucra distensión de las células del tejido conectivo y cambios en la matriz extracelular. También incluye cambios de

remodelación temprana en las arterias espirales deciduales (crecimiento y vacuolización endotelial acompañado con desorganización del músculo liso vascular). Al mismo tiempo el conteo de leucocitos en el endometrio se altera en forma drástica, principalmente por infiltración de macrófagos y células natural killer uterinas (uNK), las cuales tienen un papel en la remodelación vascular temprana (17).

La complejidad de la función de decidualización es poco comprendida, y puede no solo estar limitada a un papel nutricional, inmune o endocrino. El proceso de transformación decidual temprana puede contribuir al tipo de implantación intersticial, lo cual puede depender de la capacidad de invasión y de decidualización del tejido endometrial para encapsular el embrión, actuando al mismo tiempo como un "biosensor" para reconocer (y eliminar) los embriones defectuosos (18). La decidualización óptima puede necesitar del "acondicionamiento" adecuado del endometrio, lo cual puede requerir de una sucesión de varios ciclos menstruales (19).

En el embarazo temprano, una capa decidual compacta enfrenta la cubierta citotrofoblástica. En los monos, esta permanece intacta por largo tiempo del embarazo (20). Para los humanos, la cubierta se desintegra mientras que la decidua es progresivamente invadida por el trofoblasto intersticial. Esta invasión comienza en el centro del lecho placentario y progresivamente se disemina hacia la periferia en forma de anillo (21, 22). Entre las células que migran, se pueden observar bandas de trofoblasto bi, tri y multinucleadas, indicando fragmentación de las láminas sincitiales desplazadas durante la formación de la cubierta citotrofoblástica o fusión gradual del trofoblasto mononuclear invasor (3). Esas células gigantes multinucleares pueden alcanzar un gran tamaño dentro de la decidua y el miometrio interno. Se ha sugerido que, debido a su gran tamaño, la penetración en la superficie miometrial interna puede ser difícil (23, 24).

En contraste con la placenta de los monos Rhesus, en los humanos el límite entre la membrana basal placentaria y la decidua es extremadamente irregular. Más aún, generalmente la mayoría de las arterias espirales en el lecho placentario humano muestran una orientación casi paralela a la membrana basal. Sobre la superficie de esos vasos, se pueden formar aperturas adicionales en el espacio intervilloso, las cuales posiblemente son responsables de los cambios necróticos en las porciones de la decidua que contienen los segmentos

de las arterias espirales más distales que han sido cortadas por las nuevas aperturas (23, 24).

La ubicación de las aperturas laterales de las arterias espirales es probablemente el resultado del crecimiento expansivo lateral del disco placentario, causando estiramiento y aplanamiento de las estructuras endometriales maternas subyacentes, como lo indican los acúmulos de glándulas endometriales en las áreas laterales del lecho placentario. Las aperturas adicionales son probablemente creadas por la acción del trofoblasto intersticial invasor. Se puede pensar que durante el crecimiento lateral progresivo de la placenta, las placas necróticas del tejido decidual, aún unidas a las vellosidades de anclaje, son empujadas hacia el centro y protruyen dentro del tejido placentario. De esta forma, se pueden formar los septos placentarios, ya que poseen un centro de tejido decidual (25, 26). La erosión decidual y formación de septos placentarios son menos obvias en la placenta de los primates debido a la baja actividad invasora del trofoblasto intersticial y a restricción de la expansión placentaria. Este escenario para la formación de los septos es apoyado por la observación que la mayoría de las aperturas de las arterias espirales en el espacio intervilloso ocurren en la base de los septos protruidos (25). El incremento de la erosión decidual puede explicar el cambio de las aperturas arteriales de intralobular a interlobular en los humanos.

La más prominente acción erosiva de la placenta sobre la decidua subyacente puede ser causada por una invasión intensa del trofoblasto, lo cual podría ser apoyado por una más extensa decidualización (27). Este concepto contradice la mera función de restricción de la invasión previamente descrito en la placenta de los roedores (28). En los humanos, existe evidencia, que indica que la decidualización puede iniciar y estimular la invasión del trofoblasto (29). No se considera que el punto final de esta decidualización es restringido por el endometrio mismo, sino por alteraciones de la decidua que se extienden hacia la zona de unión del miometrio (ZUM) (30). Estas modificaciones incluyen cambios en la matriz extracelular y un "debilitamiento" del músculo liso miometrial, al igual que una remodelación temprana de los segmentos miometriales de las arterias espirales. Esta transformación asociada a la decidualización del miometrio interno podría suministrar un estímulo adicional a la invasión trofoblástica profunda más allá de la unión deciduo-miometrial.

### Invasión trofoblástica intersticial profunda

A partir de las 8 semanas, un mayor número de trofoblasto extravascular mononuclear aparece dentro del lecho placentario humano, pero no fuera de esta región (21, 22). Aunque las técnicas inmunohistoquímicas no estaban disponibles al momento de los estudios iniciales, los hallazgos en estas células (marcada basofilia y forma oval) permiten la fácil diferenciación del tejido miometrial que lo rodea. Al estudiar la ZUM en conjunto con la decidua que lo recubre, es obvia la continuidad de las células basofílicas en el miometrio con el trofoblasto mononuclear que invade la decidua basal. La cuantificación de las células invasoras en diferentes sectores del lecho placentario indica que la profundidad de la invasión miometrial comienza en el centro del lecho placentario, como en la decidua, pero progresivamente se expande a regiones más laterales. El patrón de invasión se refleja en la sección completa del lecho placentario, indicando una diseminación en forma de anillo hacia la periferia (21, 22). La invasión es intrusiva donde las células trofoblásticas penetran a través del epitelio luminal, alcanzando la membrana basal y extendiéndose posteriormente hasta el estroma donde el sinciotrofoblasto invade rápidamente hasta llegar a las arterias espirales. Este tipo de invasión además de presentarse en humanos ocurre en cobaya y hurón.

La posición del trofoblasto intersticial en relación con las arterias espirales cambia de la decidua hacia el miometrio. En la decidua, el trofoblasto intersticial tiende a concentrarse alrededor de los vasos sanguíneos; sin embargo, en la ZUM, se vuelven más dispersos (31). Las células mononucleares forman grupos y se fusionan en células gigantes multinucleadas en la decidua y el miometrio, y su persistencia en este último compartimiento sugiere que han perdido su capacidad invasora. El origen trofoblástico de las células mononucleares invasoras en el miometrio se ha confirmado en estudios posteriores, aplicando técnicas de inmunohistoquímica (23). El progreso de la unión y fusión del trofoblasto mononuclear puede ser confirmado por la sucesiva aparición y desaparición de las moléculas de adhesión entre las células citotrofoblásticas reunidas (32).

La función exacta de este trofoblasto intersticial en la ZUM es desconocida. Se ha sugerido un posible papel local en el tejido uterino (3), mientras que otros investigadores (33) han presentado evidencia de una función endocrina, de

acuerdo a la localización histoquímica de las enzimas convertidoras de esteroides. Se ha propuesto otra posible función de estudios de la remodelación de las arterias espirales miometriales de la decidua temprana, demostrando una correlación entre el grado de desorganización de las células del músculo liso vascular y la densidad del trofoblasto intersticial. El mecanismo exacto de esta remodelación temprana no está claro, pero los efectos líticos de las enzimas que degradan la matriz secretadas por el trofoblasto sobre los vasos es probablemente el paso inicial en la desorganización

### Remodelación de las arterias espirales de la decidua antes de la invasión trofoblástica intersticial profunda

El concepto emergente que la decidua actúa como iniciador y estímulo de la invasión del trofoblasto es también aplicable a las arterias espirales. Además de los cambios del estroma endometrial, la decidualización involucra "remodelación asociada a la decidualización" de los segmentos de las arterias espirales endometriales, la cual consiste en inflamación y vacuolización endotelial, desorganización del músculo liso vascular e inflamación de las células del músculo liso (34). En el endometrio decidualizado durante el primer trimestre del embarazo, estos cambios vasculares tempranos parecen ser iniciados por los macrófagos y uNK infiltrantes, a través de la secreción de factores de crecimiento angiogénico (35), y también por la capacidad de producir apoptosis en una proporción de células endoteliales y del músculo liso vascular (17). Esta drástica desorganización produce reducción de la actividad vasomotora, lo cual puede contribuir al incremento del flujo sanguíneo materno a la placenta, aún antes de la aparición de la invasión trofoblástica endovascular. Se ha propuesto que la función de la decidua es dar nutrición, protegerlo de las respuestas inmunológicas maternas y regula la invasión del trofoblasto dentro del útero.

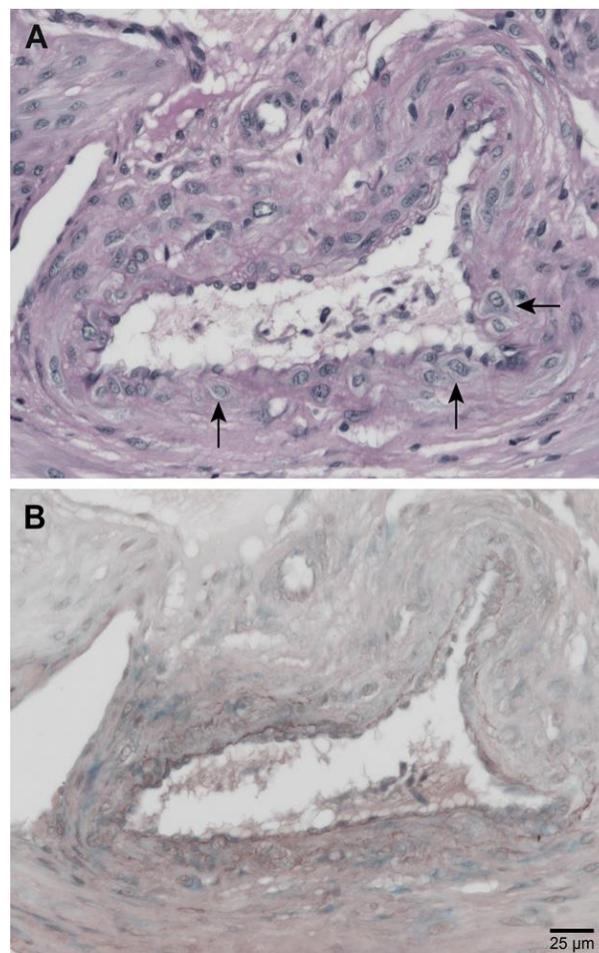
La remodelación asociada a la decidualización se extiende a la ZUM. En los primeros estudios del lecho placentario se han descrito la presencia de edema perivascular, desorganización e inflamación de las células del músculo liso vascular y adelgazamiento de la lámina elástica (figura 1) (33). Las tecnologías de imágenes han confirmado los cambios en la integridad vascular del miometrio interno, comenzando a los 7 días luego de la ovulación (36). Esto suministra apoyo adicional para considerar a la ZUM como un

compartimiento separado de la pared uterina (37). Aún se desconoce cuán lejos las células infiltrantes (principalmente macrófagos, debido a que los uNK están ausentes en el miometrio) pueden actuar en este compartimiento como un posible agente iniciador en esta remodelación temprana, como lo hacen en el endometrio (38). Ya se ha indicado que la desintegración e inflamación de las células del músculo liso en los segmentos miometriales son intensificadas por la presencia del trofoblasto intersticial. Se ha demostrado que las células invasoras contienen factores de crecimiento angiogénico (39), parece que ellas sustituyen la actividad de las células uNK que están restringidas al miometrio

### Invasión trofoblástica endovascular profunda

Después de la invasión endovascular del estroma decidual y miometrial interno, ocurre una segunda invasión endovascular en las arterias espirales del lecho placentario humano (40). Debido a la secuencia de tiempo, se ha propuesto que el trofoblasto endovascular es únicamente trofoblasto intersticial que penetra en la pared de las arterias espirales desde el exterior de la capa adventicia (41). Sin embargo, se ha enfatizado que el trofoblasto intraluminal puede ser identificado como originario de la cubierta citotrofoblástica, indicando un comienzo endovascular diferente (42). Por otra parte, la posibilidad que algo del trofoblasto intersticial pueda invadir las arterias espirales no puede ser totalmente negada. Las diferencias de las densidades perivasculares o el trofoblasto intersticial entre la decidua y el miometrio, sin embargo, pueden ser relevantes. En la decidua, se puede observar un acercamiento perivascular más explícito del trofoblasto vascular que indica la posibilidad de una migración transmural; sin embargo, la dispersión progresiva en el estroma miometrial, el incremento de la distancia de las arterias, parece excluir la contribución intersticial principal al trofoblasto endovascular a un nivel más profundo (31).

Si se acepta la migración intersticial endovascular de las arterias espirales, se esperaría que esta pudiera ser inhibida por la fusión prematura del trofoblasto intersticial perivascular a las células gigantes. Lo que se ha considerado como una explicación para la ausencia de trofoblasto endovascular (e intramural) en las células espirales miometriales en las preeclámpticas, fue apoyado por las observaciones de la cercana asociación de las



**Figura 1.** Arteria espiral miometrial a las 15 semanas. Se observa: **1a**, remodelación vascular temprana con inflamación de las células del músculo liso vascular (flechas) y **1b**, ausencia de trofoblasto y una lámina elástica fina.

células gigantes (43). El concepto subyacente fue que, por la fusión de las células gigantes, el trofoblasto intersticial pierde su capacidad invasora y por lo tanto es incapaz de penetrar la pared de los vasos, volviéndose endovascular y migrando más profundamente en las arterias espirales miometriales. Este escenario ha sido negado por un estudio posterior, el cual reveló una alteración más que una aceleración de la fusión del trofoblasto intersticial en el lecho placentario de las preeclámpticas (32).

Aún persiste la discusión sobre si la progresión de la invasión endovascular de la decidua al miometrio es un proceso continuo o si ocurre en dos oleadas (decidual y miometrial, respectivamente) con una pausa temporal entre ellas. El concepto de las dos oleadas se originó de estudios de muestras de histerectomías a edades conocidas con la placenta in

situ. Tales muestras pueden ser apropiadamente orientadas durante el procesamiento del tejido permitiendo una estimación confiable de la profundidad de la invasión (43), difícil de lograr en las biopsias. La edad gestacional más temprana en la cual se ha logrado determinar el llenado endovascular completo de las arterias espirales deciduales con la presencia de trofoblasto en el centro del lecho placentario es de 10 semanas, mientras que la observación más temprana de migración profunda más allá de la capa miometrial superficial fue hecha después de las 14.

Basado en las diferencias entre estos dos puntos temporales, se ha estimado que existen por lo menos 4 semanas entre estas dos fases de la migración (31). Se desconoce la naturaleza de los estímulos que pueden iniciar la segunda oleada de migración en el miometrio, motivando preguntas sobre el significado fisiológico de este fenómeno (33). Sin embargo, en algunas especies de monos, el hecho que la invasión endovascular parece estar restringida a las arterias espirales deciduales podría indicar que la unión deciduo-miometrial suministra un punto final "natural" a la invasión. Esto implica que, para extender esta invasión hacia un compartimiento más profundo, se necesitarían algunos otros mecanismos. El hecho que la invasión miometrial profunda en los humanos permita un periodo de crecimiento rápido del contenido de oxígeno placentario (44), sugiere que el crecimiento sostenido del flujo útero-placentario, el incremento de las concentraciones de oxígeno, o ambos, podrían ser considerados factores contribuyentes. Sistemas in vitro usando trofoblasto que crece en tubos capilares, han demostrado que el flujo activa las células para iniciar la migración, al menos cuando los tubos están recubiertos de endotelio (45).

También se ha publicado evidencia in vitro que el oxígeno es necesario para inducir la capacidad invasora del trofoblasto (46). Si se puede confirmar que el aumento del flujo, el aporte de oxígeno, o ambos, pueden actuar como iniciadores para la segunda oleada de invasión, se podrían proponer mecanismos concretos para explicar la alteración de la invasión profunda en complicaciones del embarazo. Es sorprendente que las concentraciones placentarias de oxígeno en el embarazo temprano aumenten en el momento en que ocurre la remodelación asociada a la decidualización de los segmentos miometriales de las arterias espirales. La alteración de la remodelación de estos vasos podría prevenir o retardar este incremento temprano del flujo y aumento del oxígeno y, por lo tanto, inhibir o retrasar la segunda oleada de

invasión. El desarrollo se lleva a cabo en un medio de hipoxia relativa y se estima que pueda ser regulada por otros factores de la matriz extracelular y ciertas citoquinas, factores de crecimiento u hormonas (47).

Otro hecho, ampliamente controvertido, es que la invasión del trofoblasto en el lecho placentario en humanos tiene un gradiente central a lateral en sus inicios. La invasión de trofoblasto endovascular e intersticial comienza en el centro. La expansión lateral de la invasión y el incremento de diámetro del disco placentario están obviamente relacionados (48). Estos eventos también están asociados con el estiramiento lateral de las arterias espirales con el desarrollo de aperturas secundarias hacia el espacio interveloso, posiblemente influido por el efecto erosivo del trofoblasto extraveloso sobre la decidua superficial.

El periodo de la invasión profunda, que inicia a las 15 semanas, y su subsecuente progresión lateral para incluir arterias espirales adicionales, que ocurre en una tercera parte de los vasos a la semana 18, puede finalmente determinar el funcionamiento óptimo de la placenta (40). En los embarazos normales a término, la mayoría de las arterias espirales son completamente remodeladas, lo cual implica que la mayoría de las arterias laterales es invadida progresivamente en el transcurso del segundo trimestre. El flujo de sangre materna a la placenta alcanza su máxima capacidad sólo hasta la mitad del embarazo.

#### Remodelación profunda de las arterias espirales y sus consecuencias

La formación del trofoblasto endovascular activa la aparición de la "remodelación" de las arterias espirales. Esto en forma típica afecta los depósitos de material fibrinoide amorfo que reemplaza el músculo liso vascular original, junto con una pérdida completa de la lámina elástica (49, 50). Aunque la pérdida de músculo liso vascular no puede ser explicada por observaciones histológicas en las biopsias del lecho placentario, explantes de segmentos de arterias espirales in vitro muestran inducción de la apoptosis tanto en las células endoteliales como musculares lisas después de agregarle trofoblasto (51). No está claro si los procesos apoptóticos y de desintegración coinciden o no con los depósitos de fibrinoide extracelular en las arterias espirales invadidas. La naturaleza exacta de este material fibrinoide es también desconocida, pero aparentemente es producto de la secreción del trofoblasto intramural (52). El fibrinoide similar a la matriz difiere del fibrinoide similar a la fibrina

precipitado del tejido placentario y puede tener una función de adhesión celular en el cual las interacciones mediadas por las integrinas pueden estar involucradas (53).

La fibronectina, por ejemplo, es constituyente del fibrinoide de la membrana basal y se cree que juega un papel en la adhesión placentaria a la pared uterina (54). También está presente en los depósitos pericelulares alrededor de las células gigantes del lecho placentario, pero está ausente de los depósitos de fibrinoide dentro de las arterias espirales remodeladas (55). En el pasado, se describió una posible función reguladora en la interacción inmune materno-fetal de la sustancia fibrinoide, pero la presunción que el fibrinoide pericelular tiene un papel en el enmascaramiento de la antigenicidad del trofoblasto no ha soportado el paso del tiempo.

Es sorprendente que, en el embarazo temprano, la remodelación del trofoblasto no ocurra como un cambio vascular continuo alrededor de la circunferencia arterial completa, sino que ocurre en forma focal, sugiriendo que las condiciones del flujo local pueden afectar el inicio de la incorporación del trofoblasto intramural y los cambios asociados. En embarazos normales, durante el tercer trimestre, en la mayoría de las arterias espirales se observa la remodelación completa de toda la circunferencia de la pared del vaso; pero en condiciones anormales, el inicio de la remodelación puede no ser completa (56).

Las consecuencias funcionales de la remodelación completa son obvias: la desaparición total del músculo liso vascular puede evitar la vasoconstricción, mientras que la remoción de la lámina elástica evitaría el reacomodo del vaso después de la dilatación. Se esperaría que tan drástica remodelación permitiera un flujo sanguíneo útero-placentario ininterrumpido y un aporte de oxígeno constante a la placenta. Como se mencionó previamente, los resultados de investigaciones en monos Rhesus han demostrado que la sangre materna es llevada al espacio intervelloso por chorros intermitentes que salen de arterias espirales separadas y en momentos diferentes. La fuerza detrás de este fenómeno debe ser generada por las arterias radiales de paredes gruesas y porciones proximales de las arterias espirales, las cuales, en el mono Rhesus, no están completamente remodeladas (27). En los embarazos normales en humanos no está establecido si se observa un patrón de hechos similar. Debido a la más extensa remodelación, se puede considerar que la eyección de sangre materna intermitente en el espacio intervelloso ocurriría de forma similar

### **Árbol veloso y flujo intervelloso en la placenta de los primates**

El primer paso en el intercambio materno fetal en la placenta en desarrollo es la formación de lagunas llenas de sangre con engrosamiento de la pared sincicial del blastocito implantado. No está claro si el “espacio intervelloso” primordial representa solamente sangre materna extravasada o es derivado de la red de capilares subepiteliales que han perdido su alineamiento. Durante las primeras semanas, estos espacios sanguíneos maternos solo se comunican con las venulas deciduales, pero a las 8 semanas, se desarrollan los canales conectores entre las lagunas y las venas lagunares (57). En ese momento se establece la base anatómica del flujo de sangre “intervelloso”. Entre tanto, láminas de citotrofoblasto mononuclear comienzan a proliferar en el lado fetal de la pared del blastocito implantado. Las columnas citotrofoblásticas resultantes se transforman en una masa sincicial primitiva, formando vellosidades primarias, secundarias y terciarias (después de la formación de los capilares fetales).

El citotrofoblasto más distal atraviesa el sincicio en forma lateral y forma una capa de citotrofoblasto extravelloso, separando la placenta de la decidua superficial. En los humanos, esta capa es solo una estructura temporal y comienza a desintegrarse en fases tempranas del embarazo., constituyéndose de esta manera la placentación hemocorial de los humanos en la cual la sangre materna conecta directamente con el trofoblasto o corion, a diferencia de la placentación endotelio-corial en los que los vasos desnudos maternos endoteliales están en contacto con el corion fetal, observada en la mayoría de los carnívoros como zorros, gatos y perros y de la epitelio corial en la que el epitelio uterino y el corion están en contacto sin invadirlo como se ve en vacas, yeguas y ballenas, también se llama placenta adeciduata (52,57). El trofoblasto extravelloso tiene su origen en las células en las puntas de las columnas de las vellosidades de anclaje. La mayoría de las células comienzan inmediatamente a migrar más profundamente en el tejido materno.

La circulación fetal se inicia a las 6 semanas tan pronto como la red de capilares se conecta con el corazón fetal. El flujo sanguíneo materno comienza en una fase posterior y se incrementa gradualmente entre las 8-12 semanas (44), mientras que los tapones intravasculares se disuelven y comienza la migración trofoblástica intravascular de las arterias espirales (58).

Solo entonces la placenta puede ser considerada plenamente funcional, con la circulación materna y fetal establecida. Se ha propuesto que la invasión trofoblástica intra-arterial comienza en el centro del lecho placentario, mientras que el flujo materno en la placenta comenzaría en las arterias más laterales (59). Por lo tanto, el incremento del estrés oxidativo en estas regiones laterales es responsable de la regresión progresiva del "corion frondoso" a "lámina corial".

Durante el desarrollo placentario posterior, las vellosidades intermedias y terminales aparecen de la vellosidad principal formando un sistema de árbol veloso, cada uno con un tronco y ramas laterales. Por lo tanto, la placenta se subdivide en unidades funcionales, los lóbulos placentarios. En las placentas jóvenes, cada lóbulo parece contener un centro relativamente vacío con un tejido veloso más denso. Originalmente se pensó que en los espacios centrales abiertos se crearían por la fuerza de la sangre materna entrante, accediendo al espacio intervilloso en las regiones interlobulares del piso placentario (60). Sin embargo, en la placenta humana a término la mayoría de las aperturas de las arterias espirales tienden a estar distribuidas en las áreas interlobulares (48). Esto puede ser causado por la más extensa erosión decidual que ocurre en el embarazo humano como resultado de una invasión trofoblástica más intensa y profunda.

Existe acuerdo general que, en la mayoría de las placentas, las direcciones del flujo materno y fetal se contrarrestan, promoviendo un sistema de intercambio más eficiente (61). Este concepto puede ser ilustrado por la organización de la placenta en los roedores. El grueso de la sangre materna es llevado por las arterias espirales directamente a la cara fetal de la placenta por los canales maternos transplacentarios; las ramas arteriales umbilicales principales llevan la sangre fetal al lado materno del laberinto (62, 63). El intercambio fisiológico ocurre entre los capilares fetales y los estrechos espacios sanguíneos maternos del laberinto, mientras que el flujo de sangre fetal y materna regresa en direcciones opuestas. Este tipo de flujo requiere de diferentes

arreglos anatómicos en la placenta del mono y del humano, con las arterias espirales abiertas libremente en el espacio intervilloso de la membrana basal. Este arreglo posee el problema que la sangre rica en oxígeno permanecería concentrada alrededor de las aperturas de las arterias espirales, no logrando diseminarse hacia la totalidad de la placenta.

Los estudios de imágenes realizados en la placenta de monos Rhesus revelaron que la sangre materna deja las arterias espirales en forma vigorosa, dirigida hacia la lámina coriónica (64). Se ha propuesto que el flujo materno a presión también ocurre en la placenta humana. Este sistema de flujo materno en toda la extensión de la placenta requiere un sistema de vellosidades flotantes. Sin embargo, las placentas de los monos tienen "pseudolaberintos" con numerosas conexiones intervilloso. El mecanismo intervilloso propuesto para la sangre materna por "chorros" de las arterias espirales sería altamente ineficiente. En cambio, el transporte transplacentario de sangre materna en estos animales es guiado a través de los canales maternos (65), los cuales son comparables a las estructuras análogas en el laberinto de la placenta de los roedores.

La invasión trofoblástica profunda del lecho placentario humano involucre una vía intersticial y una vía endovascular, esta última progresa en forma regresiva en la decidua y los segmentos de las arterias espirales, respectivamente. La invasión trofoblástica parece estar cercanamente interconectada con el proceso decidualización, que típicamente comienza alrededor del momento de la implantación y afecta tanto el estroma endometrial y la pared de las arterias espirales. La remodelación de las arterias espirales asociadas a la decidualización consiste en la inflamación y vacuolización del endotelio y desintegración del músculo liso vascular con aumento de volumen de las células musculares individuales. La evidencia demuestra que las uNK y los macrófagos son elementos importantes para iniciar los pasos tempranos de la remodelación.

## Referencias

1. Wildman DE. Review: Toward an integrated evolutionary understanding of the mammalian placenta. *Placenta*. 2011; Suppl 2: S142-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Blin G, Neri T, Stefanovic S, Pucéat M. Human embryonic and induced pluripotent stem cells in basic and clinical research in cardiology. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010;5:215-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Slukvin II, Bredurda EE, Golos TG. Dynamic changes in primate endometrial leukocyte populations: differential distribution of macrophages and natural killer cells at the rhesus monkey implantation site and in early pregnancy. *Placenta*. 2004;25: 297-307. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O'Connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 194: 147-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Handschuh K1, Guibourdenche J, Cocquebert M, Tsatsaris V, Vidaud M, Evain-Brion D, Fournier T.. Expression and regulation by PPARgamma of hCG alpha- and beta-subunits: comparison between villous and invasive extravillous trophoblastic cells. *Placenta.* 2009; 30: 1016-22. [[PubMed](#)]
6. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT, Zygmunt M. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta.* 2007; 28 Suppl A:S85-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Herr F, Baal N, Widmer-Teske R, McKinnon T, Zygmunt M. How to study placental vascular development? *Theriogenology.* 2010; 73: 817-27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Toth P, Lukacs H, Gimes G, Sebestyen A, Pasztor N, Paulin F, Rao C. Clinical importance of vascular LH/hCG receptors--a review. *Reprod Biol.* 2001;1:5-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Perrier d'Hauterive S, Berndt S, Tsampalas M, Charlet-Renard C, Dubois M, Bourgain C, Hazout A, Foidart JM, Geenen V. Dialogue between blastocyst hCG and endometrial LH/hCG receptor: which role in implantation?. *Gynecol Obstet Invest.* 2007; 64: 156-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rahman NA, Rao CV. Recent progress in luteinizing hormone/human chorionic gonadotrophin hormone research. *Mol Hum Reprod.* 2009; 15: 703-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Gronowski AM. Clinical assays for human chorionic gonadotropin: what should we measure and how? *Clin Chem.* 2009; 55:1900-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Ge YC, Li JN, Ni XT, Guo CM, Wang WS, Duan T, Sun K. Cross talk between cAMP and p38 MAPK pathways in the induction of leptin by hCG in human placental syncytiotrophoblasts. *Reproduction.* 2011; 142: 369-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslie KK, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 1. Pathophysiology of hyperglycosylated hCG. *Gynecol Oncol.* 2006; 102: 145-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A, Kiyoshi K, Takamatsu Y, Laoag-Fernandez JB, Ohara N, Maruo. Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4873-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Yang Q, Wang HX, Zhao YG, Lin HY, Zhang H, Wang HM, Sang QX, Zhu C. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) in endometrium and placenta of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) during early pregnancy. *Life Sci.* 2006; 78: 2804-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Feng H, Cheung AN, Xue WC, Wang Y, Wang X, Fu S, Wang Q, Ngan HY, Tsao SW. Down-regulation and promoter methylation of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in choriocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 375-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol.* 2009; 174: 1959-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Brosens JJ, Gellersen B. Something new about early pregnancy: decidual biosensing and natural embryo selection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36: 1-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Brosens JJ, Parker MG, McIndoe A, Pijnenborg R, Brosens IA. A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:615.e1-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Dunk C, Petkovic L, Baczyk D, Rossant J, Winterhager E, Lye S. A novel in vitro model of trophoblast-mediated decidual blood vessel remodeling. *Lab Invest.* 2003;83:1821-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Zybina TG, Frank HG, Biesterfeld S, Kaufmann P. Genome multiplication of extravillous trophoblast cells in human placenta in the course of differentiation and invasion into endometrium and myometrium. II. Mechanisms of polyploidization. *Tsitologiya.* 2004; 46: 640-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21: S25-S30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Blaschitz A, Hutter H, Dohr G. HLA Class I protein expression in the human placenta. *Early Pregnancy.* 2001; 5: 67-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Lambropoulou M1, Tamiolakis D, Venizelos J, Liberis V, Galazios G, Tsikouras P, Karamanidis D, Petrakis G, Constantinidis T, Menegaki M, Papadopoulos N. Imbalance of mononuclear cell infiltrates in the placental tissue from fetuses after spontaneous abortion versus therapeutic termination from 8th to 12th weeks of gestational age. *Clin Exp Med.* 2006;6: 171-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Rutherford JN, Tardif SD. Placental efficiency and intrauterine resource allocation strategies in the common marmoset pregnancy. *Am J Phys Anthropol.* 2008; 137: 60-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Castejón O, Belouche R, Perozo A. La placenta humana con la vellosidad de anclaje. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1997;57: 1-6.
27. Dimitriadis E, Robb L, Liu YX, Enders AC, Martin H, Stoikos C, Wallace E, Salamonsen LA. IL-11 and IL-11Ralpha immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Malassiné A. Morphological variability and placental function. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29: 489-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Jones RL, Findlay JK, Farnworth PG, Robertson DM, Wallace E, Salamonsen LA. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential

- interactions during decidualization and trophoblast invasion. *Endocrinology*. 2006; 147: 724-32. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Kadyrov M, Kingdom JC, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194: 557-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  31. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006; 27: 939-58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  32. Al-Nasiry S, Vercruyse L, Hanssens M, Luyten C, Pijnenborg R. Interstitial trophoblastic cell fusion and E-cadherin immunostaining in the placental bed of normal and hypertensive pregnancies. *Placenta*. 2009; 30: 719-25. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  33. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy—a review. *Placenta*. 2005; 26: S31-S6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  34. Craven CM, Morgan T, Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*. 1998; 19: 241-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  35. Li G, Huang W, Xia Q, Yang K, Liu R, Zhu H, Jiang W. Role of uterine natural killer cells in angiogenesis of human decidua of the first-trimester pregnancy. *Sci China C Life Sci*. 2008; 51: 111-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  36. Turnbull L, Manton D, Horsman A, Killick S. Magnetic resonance imaging changes in uterine zonal anatomy during a conception cycle. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102: 330-1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  37. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013;34: 100-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  38. Bulmer JN, Lash GE. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol*. 2005; 42: 511-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  39. Schiessl B, Innes BA, Bulmer JN, Otun HA, Chadwick TJ, Robson SC, Lash GE. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30: 79-87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  40. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol*. 2006;208: 535-42. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  41. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69:1-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  42. Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus—a review. *Placenta*. 2003;24:S86-S93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  43. Peng M, Yu L, Ding YL, Zhou CJ. Trophoblast cells invading the placenta bed and change of spiral arteries and microvessels in pre-eclampsia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008;33:121-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  44. Hempstock J, Jauniaux E, Greenwold N, Burton GJ. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Hum Pathol*. 2003; 34: 1265-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  45. Cao TC, Thirkill TL, Wells M, Barakat AI, Douglas GC. Trophoblasts and shear stress induce an asymmetric distribution of icam-1 in uterine endothelial cells. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59:167-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  46. Aplin JD. Hypoxia and human placental development. *J Clin Invest*. 2000;105:559-60. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  47. Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiology Pharmacol*. 2002; 80: 116-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  48. Guimarães Filho HA, da Costa LL, Araújo Júnior E, Nardoza LM, Nowak PM, Moron AF, Mattar R, Pires CR. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277: 195-200. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  49. Castejón O. Microscopía Electrónica de la interacción de membranas plasmáticas con la matriz extracelular de fibrinoide placentario. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1999;59:181-87. [[Google Scholar](#)]
  50. Castejón O, Belouche R, Castejón V. Células deciduales y trofoblásticas: Su interacción con la matriz extracelular de fibrinoide. *Gac Med Caracas*. 1998;106:231-36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  51. Whitley G, Cartwright J. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta*. 2010;31:465-74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  52. Adamson SL, Lu Y, Whiteley KJ, Holmyard D, Hemberger M, Pfarrer C, Cross JC. Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. *Dev Biol*. 2002; 250: 358-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  53. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007; 5: 6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  54. Guller S, Ma Y, Raju U, Kadner S, Thung SF, Colasacco L, Malek A, Schneider H. Release of oncofetal fibronectin from human placenta. *Placenta*. 2003; 24 :843-50. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  55. Thapa L, He CM, Chen HP. Study on the expression of angiotensin II (ANG II) receptor subtype 1 (AT1R) in the placenta of pregnancy-induced hypertension. *Placenta*. 2004; 25: 637-41. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  56. Coelho TM, Sass N, Camano L, Moron AF, Mattar R, Stávale JN, Silva MR, Martins Mda G, Nogueira Neto J. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *Sao Paulo Med J*. 2006; 124: 96-100. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Morel O, Grangé G, Fresson J, Schaaps JP, Foidart JM, Cabrol D, Tsatsaris V. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional power Doppler ultrasound quantification technique. A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 284-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
58. Lin SK, Ho ES, Lo FC, Peng SL, Lee YH. Assessment of trophoblastic flow in abnormal first trimester intrauterine pregnancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1997;59:1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
59. Burton GJ. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *J Anat.* 2009; 215: 27-35. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
60. Golos TG, Pollastrini LM, Gerami-Naini B. Human embryonic stem cells as a model for trophoblast differentiation. *Semin Reprod Med.* 2006; 24: 314-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
61. Rogers PA. Early endometrial microvascular response during implantation in the rat. *Reprod Fertil Dev.* 1992; 4: 261-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
62. Hemberger M, Nozaki T, Masutani M, Cross JC. Differential expression of angiogenic and vasodilatory factors by invasive trophoblast giant cells depending on depth of invasion. *Dev Dyn.* 2003; 227: 185-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
63. Jebbink J, Keijser R, Veenboer G, van der Post J, Ris-Stalpers C, Afink G. Expression of placental FLT1 transcript variants relates to both gestational hypertensive disease and fetal growth. *Hypertension.* 2011; 58: 70-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
64. Donner MW, Ramsey EM. Radioangiographic studies on the dynamics of the blood circulation in the maternal placenta. (Experimental studies on the rhesus monkey). *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1966; 104: 796-808. [\[PubMed\]](#)
65. Gruenwald P. Expansion of placental site and maternal blood supply of primate placentas. *Anat Rec.* 1972; 173: 189-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar este artículo:** Reyna-Villasmil E, Briceño Pérez C, Santos-Bolívar J. Invasión trofoblástica en el embarazo normal (II): Placentación profunda. *Avan Biomed* 2015; 4: 27-37.